



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113784950 A

(43) 申请公布日 2021.12.10

(21) 申请号 202080032878.7

(22) 申请日 2020.02.27

(30) 优先权数据

62/812,890 2019.03.01 US

62/953,100 2019.12.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/020199 2020.02.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/180624 EN 2020.09.10

(71) 申请人 速通医疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 托马斯·凡格尔德恩

布拉德利·贝克斯

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武晶晶

(51) Int.Cl.

C07D 203/18 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 211/06 (2006.01)

C07D 213/55 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

C07D 307/54 (2006.01)

C07D 333/24 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 5/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

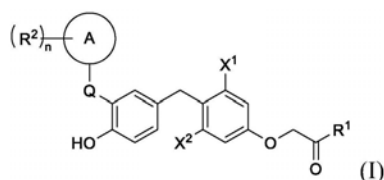
权利要求书22页 说明书176页

(54) 发明名称

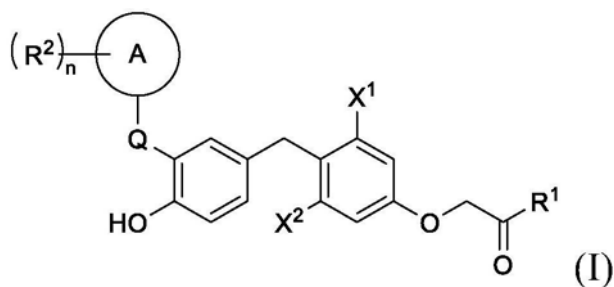
新型拟甲状腺素药

(57) 摘要

提供了具有以下式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中A、X¹、X²、Q、R¹、R²和n如本文所定义。此类化合物用作拟甲状腺素药并且具有用于治疗诸如神经变性疾病和纤维化疾病等疾病的效用。还提供了含有此类化合物的药物组合物,以及它们的使用和制备方法。



1. 具有式 (I) 结构的化合物:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

Q为键、 $-C(R^3R^4)-$ 或 $\{C(R^3R^4)\}_2-$;

A为芳基或杂芳基;

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

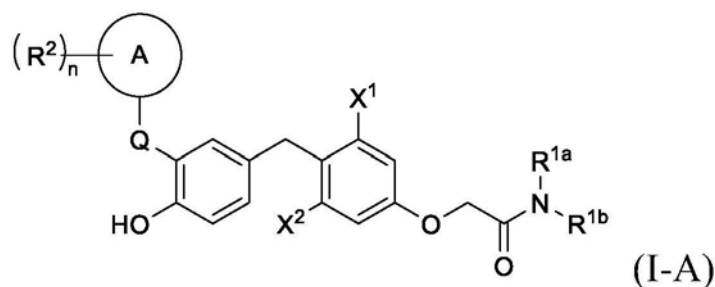
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

n为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且其中当Q为 $-CH_2-$,A为苯基,且n为0时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

2. 具有式 (I-A) 结构的化合物:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

Q为键、 $-C(R^3R^4)-$ 或 $\{C(R^3R^4)\}_2-$;

A为芳基或杂芳基;

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

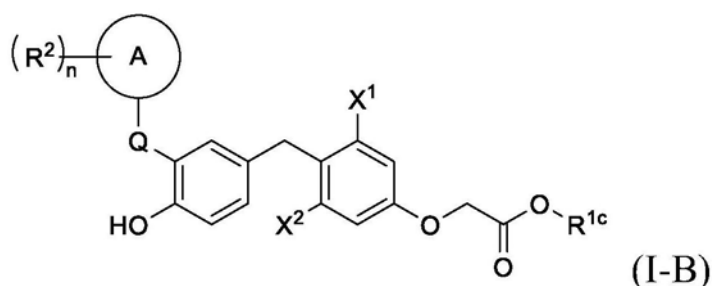
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

n为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

3. 具有式(I-B)结构的化合物:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

Q为键、 $-C(R^3R^4)-$ 或 $\{C(R^3R^4)\}_2-$;

A为芳基或杂芳基;

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

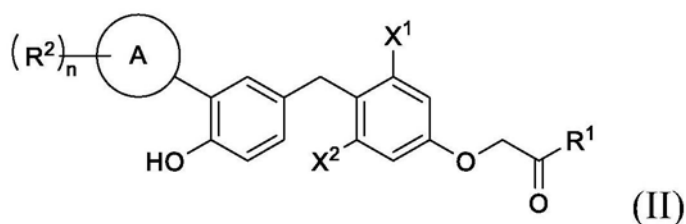
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

n为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且其中当Q为 $-CH_2-$,A为苯基,且n为0时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中Q为键,并且其具有式(II)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

A为芳基或杂芳基;

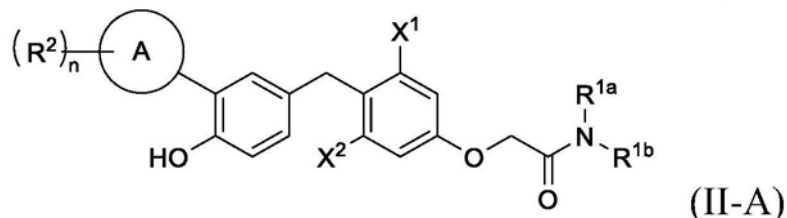
每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

n为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物,其具有式 (II-A) 的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

A为芳基或杂芳基;

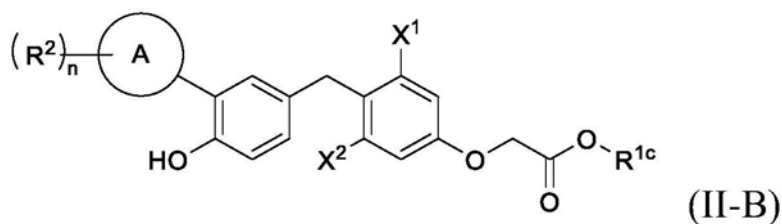
每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

n为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

6. 根据权利要求1或3所述的化合物,其具有式 (II-B) 的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

A 为芳基或杂芳基;

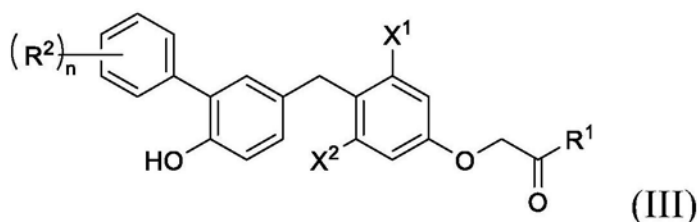
每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

n 为0-5; 且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

7. 根据权利要求1或4所述的化合物, 其中A为苯基, 并且其具有式 (III) 的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐, 其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基, 或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

A 为芳基或杂芳基;

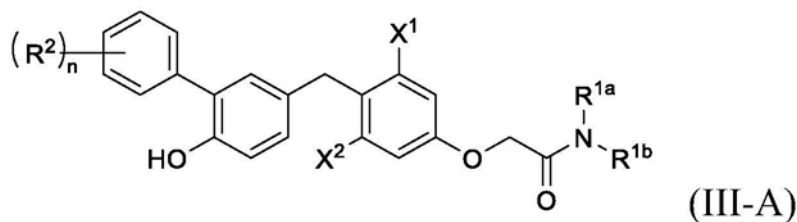
每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

n 为0-5; 且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

8. 根据权利要求1、2、4、5和7中任一项所述的化合物,其具有式(III-A)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X¹为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X²为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R¹ᵃ和R¹ᵇ各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、-ORᵃ、-NRᵃRᵇ、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者R¹ᵃ和R¹ᵇ与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

A为芳基或杂芳基;

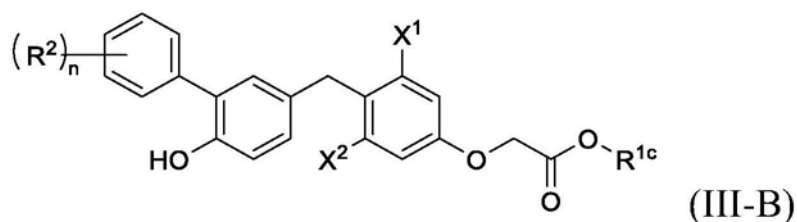
每个R²独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、-ORᵃ、-NRᵃRᵇ、-C(O)Rᵃ、-C(O)ORᵃ、-C(O)NRᵃRᵇ、-NRᵃC(O)Rᵇ、-S(O)₂Rᵃ或-S(O)₂ORᵃ;

n为0-5;且

Rᵃ和Rᵇ各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中R¹ᵃ、R¹ᵇ、R¹ᶜ、R²、Rᵃ和Rᵇ各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、-OR'、-NR'R''、-S(O)₂R'或-S(O)₂OR'所取代,其中R'和R''各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

9. 根据权利要求1、3、4、6和7中任一项所述的化合物,其具有式(III-B)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X¹为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X²为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R¹ᶜ为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

A为芳基或杂芳基;

每个R²独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、-ORᵃ、-NRᵃRᵇ、-C(O)Rᵃ、-C(O)ORᵃ、-C(O)NRᵃRᵇ、-NRᵃC(O)Rᵇ、-S(O)₂Rᵃ或-S(O)₂ORᵃ;

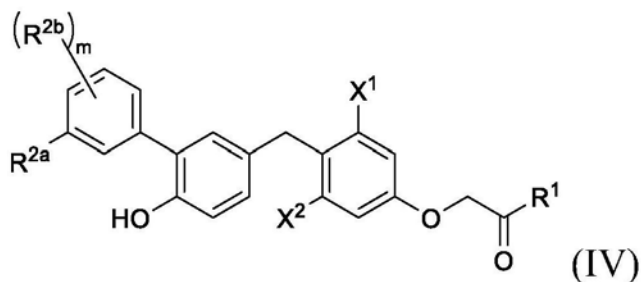
n为0-5;且

Rᵃ和Rᵇ各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中R¹ᵃ、R¹ᵇ、R¹ᶜ、R²、Rᵃ和Rᵇ各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、-OR'、-NR'R''、-S(O)₂R'或-S(O)₂OR'所取代,其中R'和R''各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中n为1-5,并且一个R²为在环A的3-位被取代的R²ᵃ。

11. 根据权利要求1、4、7和10中任一项所述的化合物,其具有式(IV)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

A为芳基或杂芳基;

R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

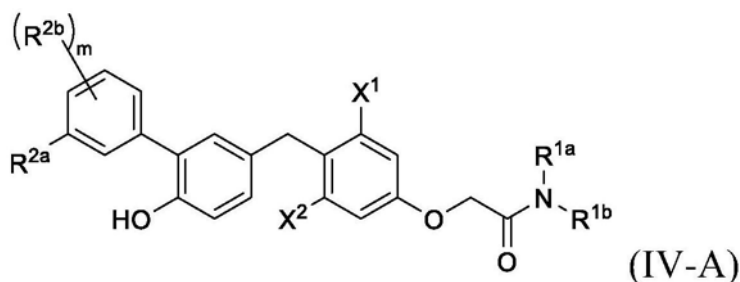
每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

m为0-4;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

12. 根据权利要求1、2、4、5、7、8、10和11中任一项所述的化合物,其具有式(IV-A)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

A为芳基或杂芳基;

R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

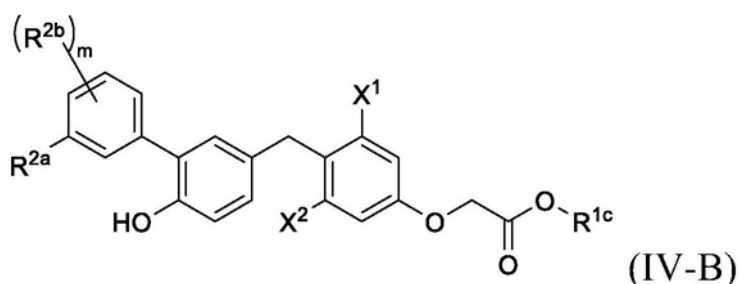
每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

m 为0-4; 且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

13. 根据权利要求1、3、4、6、7、9和10中任一项所述的化合物, 其具有式(IV-B)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐, 其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

A为芳基或杂芳基;

R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

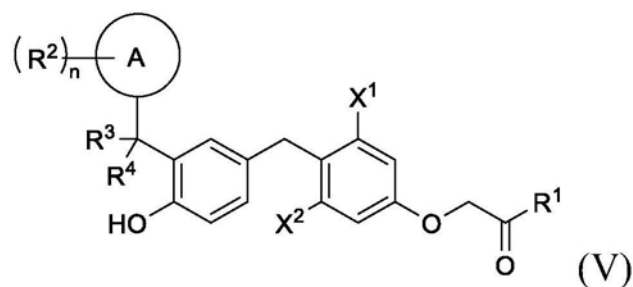
每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

m 为0-4; 且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

14. 根据权利要求1所述的化合物, 其中Q为 $-C(R^3R^4)-$, 并且其具有式(V)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐, 其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$ ；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基，或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环；

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基；

A为芳基或杂芳基；

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

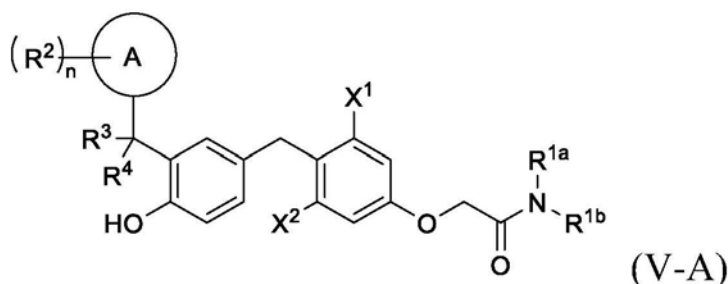
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；

n为0-5；且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；且其中当 R^3 和 R^4 各自为H，A为苯基，且n为0时， X^1 为低级卤代烷基或卤代。

15. 根据权利要求1或14所述的化合物，其具有式(V-A)的结构：



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中：

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基，或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环；

A为芳基或杂芳基；

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

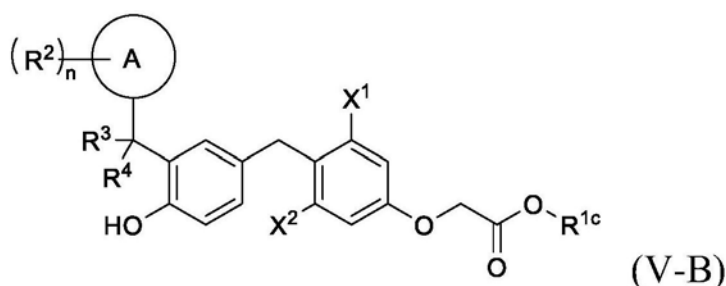
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；

n为0-5；且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

16. 根据权利要求1或14所述的化合物，其具有式(V-B)的结构：



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

A为芳基或杂芳基;

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

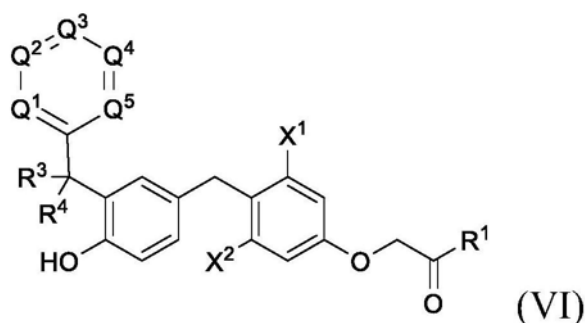
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

n为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且其中当 R^3 和 R^4 各自为H,A为苯基,且n为0时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

17. 根据权利要求1或14所述的化合物,其具有式(VI)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自独立地为CH、 CR^2 或N;

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

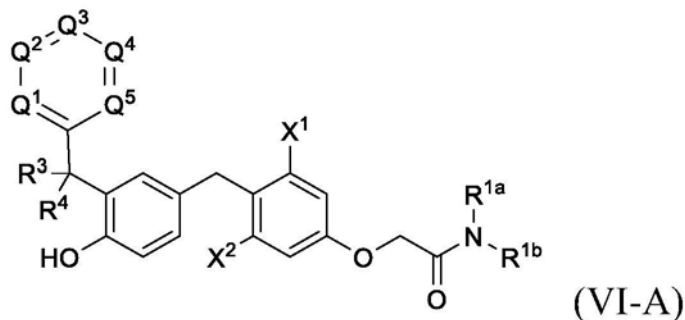
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、

OR^a、-NR^aR^b、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者R³和R⁴一起形成=O或=S;且

R^a和R^b各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R²、R³、R⁴、R^a和R^b各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、-OR'、-NR'
R''、-S(O)₂R'或-S(O)₂OR'所取代,其中R'和R''各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且
其中当R³和R⁴各自为H,且Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自为CH时,X¹为低级卤代烷基或卤代。

18. 根据权利要求1、14、15和17中任一项所述的化合物,其具有式(VI-A)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自独立地为CH、CR²或N;

X¹为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X²为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1a}和R^{1b}各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、-OR^a、-NR^aR^b、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者R^{1a}和R^{1b}与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

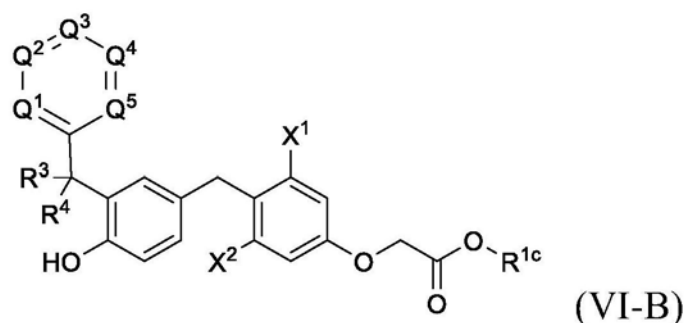
每个R²独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)₂R^a或-S(O)₂OR^a;

R³和R⁴各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、-OR^a、-NR^aR^b、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者R³和R⁴一起形成=O或=S;且

R^a和R^b各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R²、R³、R⁴、R^a和R^b各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、-OR'、-NR'
R''、-S(O)₂R'或-S(O)₂OR'所取代,其中R'和R''各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

19. 根据权利要求1、14、16和17中任一项所述的化合物,其具有式(VI-B)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自独立地为CH、CR²或N;

X¹为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X²为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1c}为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

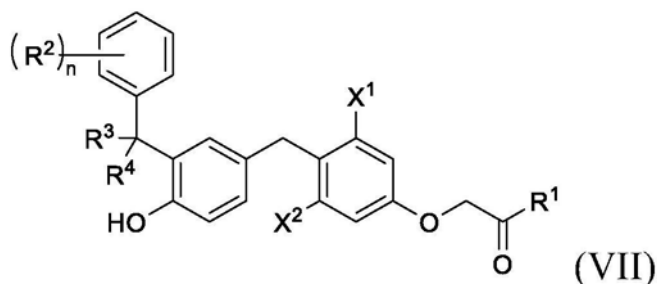
每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且其中当 R^3 和 R^4 各自为H,且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自为CH时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

20. 根据权利要求1、14和17中任一项所述的化合物,其中环A为苯基,并且其具有式(VII)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-OR^{1c}$ 或杂环;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

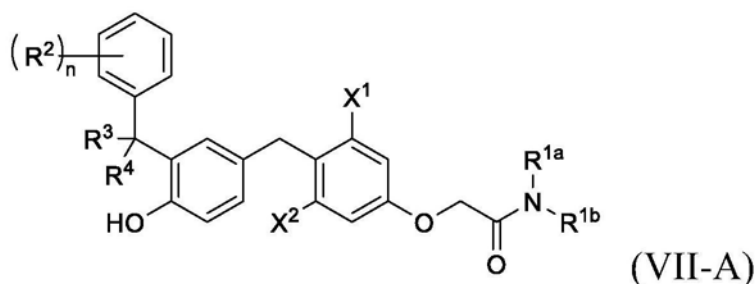
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

n 为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且其中当 R^3 和 R^4 各自为H且 n 为0时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

21. 根据权利要求1、14、15、17、18和20中任一项所述的化合物,其具有式(VII-A)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

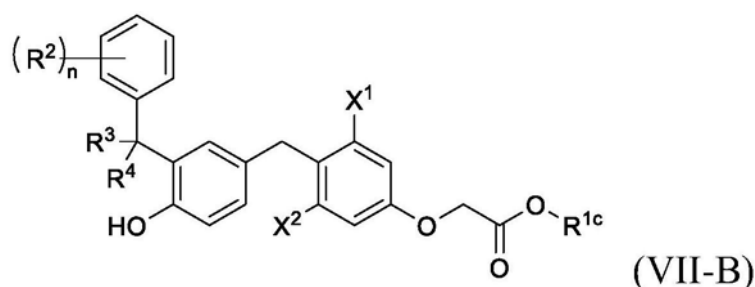
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

n 为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

22. 根据权利要求1、14、16、17、19和20中任一项所述的化合物,其具有式(VII-B)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

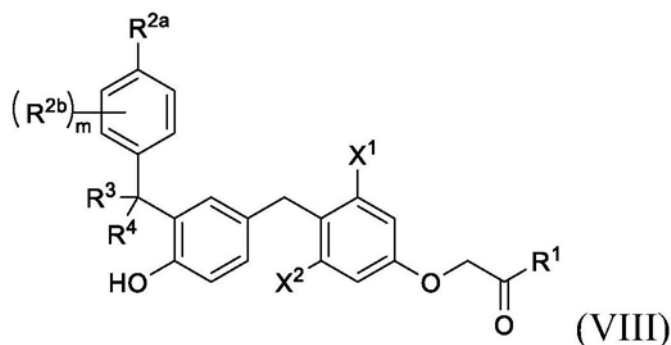
n 为0-5;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$

R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基; 且其中当 R^3 和 R^4 各自为 H 且 n 为 0 时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

23. 根据权利要求 1、14、17 和 20 中任一项所述的化合物, 其中环 A 为苯基, 并且其具有式 (VIII) 的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐, 其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为 H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基, 或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

R^{1c} 为 H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

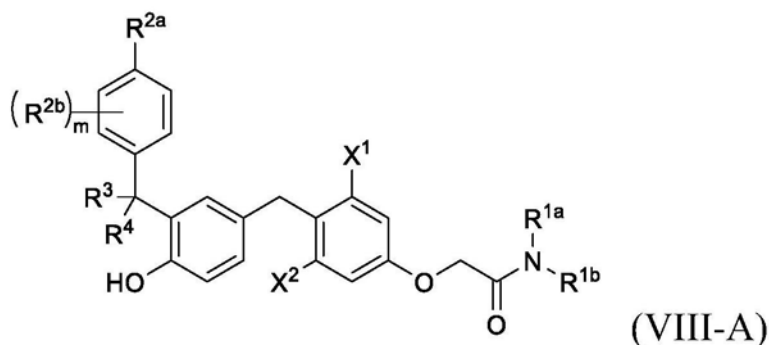
R^3 和 R^4 各自独立地为 H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基, 或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

m 为 0-4; 且

R^a 和 R^b 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基。

24. 根据权利要求 1、14、15、17、18、20、21 和 23 中任一项所述的化合物, 其具有式 (VIII-A) 的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

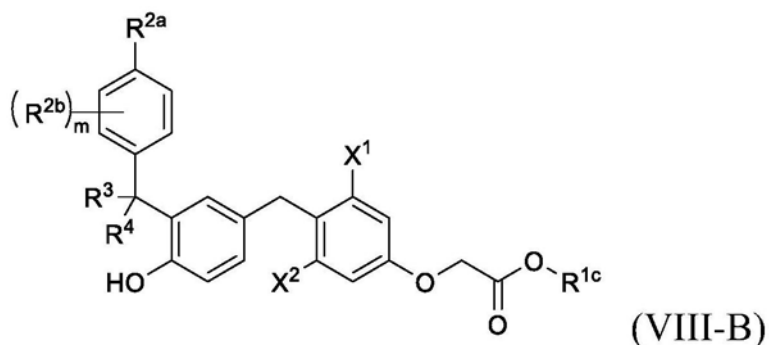
R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

m 为0-4;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

25. 根据权利要求1、14、16、17、19、20、22和23中任一项所述的化合物,其具有式(VIII-B)的结构:



或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、

杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

m 为0-4;且

R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

26. 根据权利要求1-3和14-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^3 为H。

27. 根据权利要求1-3和14-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^3 为碳环。

28. 根据权利要求27所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^3 为环丙基或环丁基。

29. 根据权利要求1-3和14-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^3 为低级烷基。

30. 根据权利要求1-3和14-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^3 为 $-OR^a$ 。

31. 根据权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^a 为H。

32. 根据权利要求1、2、4、5、7、8、10、11、12、14、15、17、18、20、21、23、24和26-31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{1a} 为低级烷基。

33. 根据权利要求1、2、4、5、7、8、10、11、12、14、15、17、18、20、21、23、24和26-32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{1a} 为甲基。

34. 根据权利要求1、2、4、5、7、8、10、11、12、14、15、17、18、20、21、23、24和26-33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{1b} 为H。

35. 根据权利要求1、3、4、6、7、9、10、11、13、14、16、17、19、20、22、23、25和26-31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{1c} 为H。

36. 根据权利要求1、3、4、6、7、9、10、11、13、14、16、17、19、20、22、23、25和26-31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{1c} 为低级烷基。

37. 根据权利要求1、3、4、6、7、9、10、11、13、14、16、17、19、20、22、23、25、26-31和36中任

一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{1c} 为甲基。

38. 根据权利要求1-37中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为低级烷基。

39. 根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为甲基。

40. 根据权利要求1-37中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为卤代。

41. 根据权利要求1-37和40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为Cl或Br。

42. 根据权利要求1-37和40-41中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为Cl。

43. 根据权利要求1-37和40-41中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为Br。

44. 根据权利要求1-37中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为低级卤代烷基。

45. 根据权利要求1-37和44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为 $-CF_3$ 。

46. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为低级烷基。

47. 根据权利要求1-46中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为甲基。

48. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为卤代。

49. 根据权利要求1-45和48中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为Cl或Br。

50. 根据权利要求1-45和48-49中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为Cl。

51. 根据权利要求1-45和48-49中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为Br。

52. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为低级卤代烷基。

53. 根据权利要求1-45和52中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为 $-CF_3$ 。

54. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{2a} 或至少一个 R^2 为低级烷基。

55. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{2a} 或至少一个 R^2 为被 $-OR'$ 所取代的低级烷基。

56. 根据权利要求55所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶

剂化物、同位素或盐,其中R'为H。

57. 根据权利要求55所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R'为低级烷基。

58. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为低级卤代烷基。

59. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为-OR^a。

60. 根据权利要求59所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^a为低级烷基。

61. 根据权利要求59所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^a为低级卤代烷基。

62. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为-C(O)R^a。

63. 根据权利要求62所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^a为低级烷基。

64. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为-NR^aC(O)R^b。

65. 根据权利要求64所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^a为H且R^b为低级烷基。

66. 根据权利要求65所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^b为甲基。

67. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为-C(O)OR^a。

68. 根据权利要求67所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^a为低级烷基。

69. 根据权利要求68所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^a为甲基或乙基。

70. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为-S(O)₂R^a。

71. 根据权利要求70所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^a为低级烷基。

72. 根据权利要求71所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^a为甲基。

73. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为卤代。

74. 根据权利要求73所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为F。

75. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为氰基。

76. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其具有表1中列出的任何一种化合物的结构,或者具有表2中列出的任何一种化合物的结构。

77. 一种药物组合物,其包含权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,以及药学上可接受的赋形剂。

78. 一种治疗患有神经变性疾病的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药用盐或组合物。

79. 根据权利要求78所述的方法,其中所述神经变性疾病是脱髓鞘疾病。

80. 根据权利要求78或79所述的方法,其中所述神经变性疾病是慢性脱髓鞘疾病。

81. 根据权利要求78或79所述的方法,其中所述神经变性疾病是X连锁遗传病、脑白质营养不良、痴呆、tau蛋白病或缺血性卒中。

82. 根据权利要求81所述的方法,其中所述神经变性疾病是多发性硬化、MCT8缺乏症、X连锁肾上腺脑白质营养不良(ALD)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病、额颞痴呆或腔隙性卒中。

83. 根据权利要求78或79所述的方法,其中所述神经变性疾病是成人Refsum病、亚历山大病、阿尔茨海默病、巴洛同心性硬化、卡纳万病、中心性脑桥髓鞘溶解、脑性瘫痪、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化、特发性炎性脱髓鞘病、婴儿Refsum病、Krabbe病、Leber遗传性视神经病、Marburg多发性硬化、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良、多灶性运动神经病、副蛋白血症性脱髓鞘性多神经病、Pelizaeus-Merzbacher病、腓肌萎缩、进行性多灶性脑白质病、横贯性脊髓炎、热带痉挛性轻截瘫、van der Knaap病、X连锁肾上腺脑白质营养不良或Zellweger综合征。

84. 一种治疗具有与TGF- β 过表达相关的医学状况的受试者的方法,其包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药用盐或组合物。

85. 根据权利要求84所述的方法,其中所述与TGF- β 过表达相关的医学状况是纤维化疾病。

86. 根据权利要求84或85所述的方法,其中所述与TGF- β 过表达相关的医学状况是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、特发性肺纤维化(IPF)、系统性硬皮病或Alport综合征。

87. 一种治疗患有成人Refsum病、婴儿Refsum病、亚历山大病、阿尔茨海默病、巴洛同心性硬化、卡纳万病、中心性脑桥髓鞘溶解(CPM)、脑性瘫痪、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多神经病(CIDP)、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化、脑脊髓炎、特发性炎性脱髓鞘病(IIDD)、Krabbe病、Leber遗传性视神经病、脑白质营养不良、Marburg多发性硬化、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良(MLD)、多灶性运动神经病(MMN)、多发性硬化(MS)、副蛋白血症性脱髓鞘性多神经病、Pelizaeus-Merzbacher病(PMD)、进行性多灶性脑白质病(PML)、热带痉挛性轻截瘫(TSP)、X连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD、ALO或X连锁ALO)、Zellweger综合征、MCT8缺乏症、肌萎缩侧索硬化(ALS)、额颞痴呆、腔隙性卒中、原发性年龄相关tau蛋白病(PART)、Pick病、与17号染色体连锁的额颞痴呆和帕金森症(FTDP-17)、肾上腺髓神经病(AMN)、脑型肾上腺脑白质营养不良(cALD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、特发性肺纤维化(IPF)、系统性硬皮病或Alport综合征的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上

可接受的盐或组合物。

88. 一种治疗患有NASH、NAFLD、伴有高脂血症的NAFLD、酒精性肝病/酒精性脂肪性肝炎、与病毒感染(HBV、HCV)相关的肝纤维化、与胆汁淤积性疾病(原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎)相关的纤维化、(家族性)高胆固醇血症、血脂异常、遗传性脂质紊乱、硬化、酒精诱发的纤维化、血色素沉着症、糖原贮积病、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症、自身免疫性肝炎、Wilson病、Crigler-Najjar综合征、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、囊性纤维化肝病的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

89. 一种治疗患有Alport综合征、糖尿病肾病、FSGS、与IgA肾病相关的纤维化、慢性肾病(CKD)、AKI后、HIV相关的CKD、化疗诱发的CKD、与肾毒性剂相关的CKD、肾源性系统性纤维化、肾小管间质性纤维化、肾小球硬化或多囊肾病(PKD)的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

90. 一种治疗患有IPF、ILD、肺纤维化、与诸如类风湿性关节炎、硬皮病或舍格伦综合征等自身免疫病相关的肺纤维化、哮喘相关的肺纤维化、COPD、石棉或二氧化硅诱发的肺纤维化、矽肺、呼吸性细支气管炎、特发性间质性肺炎(IIP)、特发性非特异性间质性肺炎、呼吸性细支气管炎-间质性肺病、脱屑性间质性肺炎、急性间质性肺炎、罕见的IIP:特发性淋巴样间质性肺炎、特发性胸膜实质纤维弹性组织增生症、无法分类的特发性间质性肺炎、过敏性肺炎、辐射诱发的肺损伤、进行性块状纤维化-尘肺、支气管扩张、棉尘肺、慢性呼吸系统疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺气肿、肺动脉高压(PAH)或囊性纤维化的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

91. 一种治疗患有硬皮病/系统性硬化、移植物抗宿主病、肥厚性瘢痕、瘢痕疙瘩、肾源性系统性纤维化、迟发性皮肤卟啉病、限制性皮肤病、Dupuytren挛缩、皮肤纤维化、肾源性系统性纤维化/肾源性纤维化皮肤病、混合性结缔组织病、硬化性粘液水肿、嗜酸性筋膜炎、暴露于化学物质或物理物质引起的纤维化、GvHD诱发的纤维化、成人硬皮病、脂性硬皮病或早衰病症(早衰、肢端早老症、Werner综合征)的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

92. 一种治疗患有心房纤维化、心内膜心肌纤维化、心肌纤维化、动脉粥样硬化、再狭窄或关节纤维化的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

93. 一种治疗患有纵隔纤维化、骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化或原发性血小板增多症后的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

94. 一种治疗患有克罗恩病、腹膜后纤维化、肠纤维化、炎性肠病中的纤维化、溃疡性结肠炎、囊性纤维化引起的胃肠纤维化或胰腺炎引起的胰腺纤维化的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

95. 一种治疗患有子宫内膜纤维化、子宫肌瘤或Peyronie病的受试者的方法,该方法包

括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

96. 一种治疗患有黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜纤维血管疾病或玻璃体视网膜病变的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

97. 一种治疗具有与创伤相关的疤痕的受试者的方法,该方法包括向有需要的受试者施用药学有效量的权利要求1-76中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。

98. 根据权利要求97所述的方法,其中所述与创伤相关的疤痕与手术并发症、化疗药物诱发的纤维化或辐射诱发的纤维化有关。

99. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗神经变性疾病。

100. 根据权利要求99所述的化合物,其中所述神经变性疾病是脱髓鞘疾病。

101. 根据权利要求99或100所述的化合物,其中所述神经变性疾病是慢性脱髓鞘疾病。

102. 根据权利要求99或100所述的化合物,其中所述神经变性疾病是X连锁遗传病、脑白质营养不良、痴呆、tau蛋白病或缺血性卒中。

103. 根据权利要求102所述的化合物,其中所述神经变性疾病是多发性硬化、MCT8缺乏症、X连锁肾上腺脑白质营养不良(ALD)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病、额颞痴呆或腔隙性卒中。

104. 根据权利要求99或100所述的化合物,其中所述神经变性疾病是成人Refsum病、亚历山大病、阿尔茨海默病、巴洛同心性硬化、卡纳万病、中心性脑桥髓鞘溶解、脑性瘫痪、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化、特发性炎性脱髓鞘病、婴儿Refsum病、Krabbe病、Leber遗传性视神经病、Marburg多发性硬化、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良、多灶性运动神经病、副蛋白血症性脱髓鞘性多神经病、Pelizaeus-Merzbacher病、腓肌萎缩、进行性多灶性脑白质病、横贯性脊髓炎、热带痉挛性轻截瘫、van der Knaap病、X连锁肾上腺脑白质营养不良或Zellweger综合征。

105. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗与TGF- β 过表达相关的医学状况。

106. 根据权利要求105所述的化合物,其中所述与TGF- β 过表达相关的医学状况是纤维化疾病。

107. 根据权利要求105或106所述的化合物,其中所述与TGF- β 过表达相关的医学状况是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、特发性肺纤维化(IPF)、系统性硬皮病或Alport综合征。

108. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗成人Refsum病、婴儿Refsum病、亚历山大病、阿尔茨海默病、巴洛同心性硬化、卡纳万病、中心性脑桥髓鞘溶解(CPM)、脑性瘫痪、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多神经病(CIDP)、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化、脑脊髓炎、特发性炎性脱髓鞘病(IIDD)、Krabbe病、Leber遗传性视神经病、脑白质营养不良、Marburg多发性硬化、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良(MLD)、多灶性运动神经病(MMN)、多发性硬化(MS)、副蛋白血症性脱髓鞘性多神经病、Pelizaeus-Merzbacher病(PMD)、进行性多灶性脑白质病(PML)、热带痉挛性轻截瘫(TSP)、X连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD、ALO或X连锁ALO)、Zellweger综

合征、MCT8缺乏症、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、额颞痴呆、腔隙性卒中、原发性年龄相关tau蛋白病 (PART)、Pick病、与17号染色体连锁的额颞痴呆和帕金森症 (FTDP-17)、肾上腺脊髓神经病 (AMN)、脑型肾上腺脑白质营养不良 (cALD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、特发性肺纤维化 (IPF)、系统性硬皮病或Alport综合征。

109. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗NASH、NAFLD、伴有高脂血症的NAFLD、酒精性肝病/酒精性脂肪性肝炎、与病毒感染 (HBV、HCV) 相关的肝纤维化、与胆汁淤积性疾病 (原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎) 相关的纤维化、(家族性) 高胆固醇血症、血脂异常、遗传性脂质紊乱、硬化、酒精诱发的纤维化、血色素沉着症、糖原贮积病、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症、自身免疫性肝炎、Wilson病、Crigler-Najjar综合征、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、囊性纤维化肝病。

110. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗Alport综合征、糖尿病肾病、FSGS、与IgA肾病相关的纤维化、慢性肾病 (CKD)、AKI后、HIV相关的CKD、化疗诱发的CKD、与肾毒性剂相关的CKD、肾源性系统性纤维化、肾小管间质性纤维化、肾小球硬化或多囊肾病 (PKD)。

111. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗IPF、ILD、肺纤维化、与诸如类风湿性关节炎、硬皮病或舍格伦综合征等自身免疫病相关的肺纤维化、哮喘相关的肺纤维化、COPD、石棉或二氧化硅诱发的肺纤维化、矽肺、呼吸性细支气管炎、特发性间质性肺炎 (IIP)、特发性非特异性间质性肺炎、呼吸性细支气管炎-间质性肺病、脱屑性间质性肺炎、急性间质性肺炎、罕见的IIP:特发性淋巴样间质性肺炎、特发性胸膜实质纤维弹性组织增生症、无法分类的特发性间质性肺炎、过敏性肺炎、辐射诱发的肺损伤、进行性块状纤维化-尘肺、支气管扩张、棉尘肺、慢性呼吸系统疾病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、肺气肿、肺动脉高压 (PAH) 或囊性纤维化。

112. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗硬皮病/系统性硬化、移植物抗宿主病、肥厚性瘢痕、瘢痕疙瘩、肾源性系统性纤维化、迟发性皮肤卟啉病、限制性皮肤病、Dupuytren挛缩、皮肤纤维化、肾源性系统性纤维化/肾源性纤维化皮肤病、混合性结缔组织病、硬化性粘液水肿、嗜酸性筋膜炎、暴露于化学物质或物理物质引起的纤维化、GvHD诱发的纤维化、成人硬皮病、脂性硬皮病或早衰病症 (早衰、肢端早老症、Werner综合征)。

113. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗心房纤维化、心内膜心肌纤维化、心肌纤维化、动脉粥样硬化、再狭窄或关节纤维化。

114. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗纵隔纤维化、骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化或原发性血小板增多症后。

115. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗克罗恩病、腹膜后纤维化、肠纤维化、炎性肠病中的纤维化、溃疡性结肠炎、囊性纤维化引起的胃肠纤维化或胰腺炎引起的胰腺纤维化。

116. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗子宫内膜纤维化、子宫肌瘤或Peyronie病。

117. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜纤维血管疾病或玻璃体视网膜病变。

118. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物,其用于治疗与创伤相关的疤痕。

119. 根据权利要求97所述的化合物,其中所述与创伤相关的疤痕与手术并发症、化疗药物诱发的纤维化或辐射诱发的纤维化有关。

新型拟甲状腺素药

[0001] 背景

技术领域

[0002] 本发明涉及拟甲状腺素化合物和含有它们的产品,以及它们的使用和制备方法。

[0003] 相关技术的描述

[0004] 甲状腺激素 (TH) 是发育过程中少突胶质细胞分化和髓鞘形成的关键信号,并且还在多发性硬化 (MS) 的成年模型中刺激髓鞘再生 (Calzà 等人, Brain Res Revs 48:339-346, 2005)。然而,由于在避免与慢性甲状腺功能亢进相关的心脏毒性和骨脱矿质的同时可以实现髓鞘再生的治疗窗口有限,因此 TH 不是一种可接受的长期疗法。一些甲状腺激素类似物可以通过利用甲状腺激素受体的分子和生理特征来激活甲状腺激素反应性基因,同时避免 TH 的相关缺点 (Malm 等人, Mini Rev Med Chem 7:79-86, 2007)。这些受体以两种主要形式表达,具有不均一的组织分布和重叠但不同组的靶基因 (Yen, Physiol Rev 81:1097-1142, 2001)。TR α 富含于心脏、大脑和骨骼中,而 TR β 富含于肝脏中 (O' Shea 等人, Nucl Recept Signal 4:e011, 2006)。

[0005] 还已经报道, TH 可以抑制转化生长因子 β (TGF- β) 信号传导,从而减弱纤维化反应 (Alonso-Merino 等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 113 (24):E3451-60, 2016)。TGF- β 是一种在组织稳态中具有多效作用的细胞因子,在诸如纤维化等病理过程中起关键作用 (Massagué, Nat Rev Mol Cell Biol. 13 (10):616-630, 2012)。通过抑制 TGF- β 信号传导, TR 配体或激动剂可能具有阻断诸如特发性肺纤维化 (IPF) 或系统性硬化等纤维化疾病的进展的有益效果 (Varga 等人, Curr Opin Rheumatol. 20 (6):720-728, 2008)。

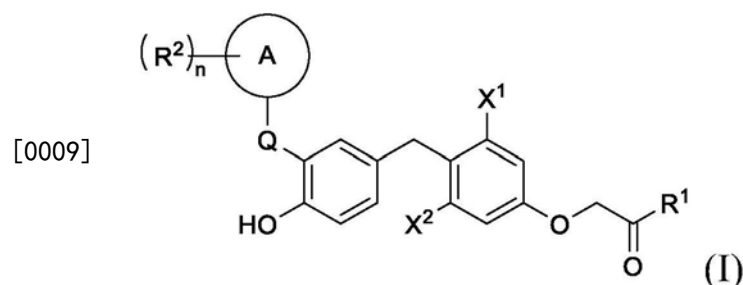
[0006] 由于甲状腺激素受体亚型的高序列同源性;即,配体结合域腔的内表面上只有一个氨基酸残基在 $\alpha 1$ 与 $\beta 1$ 形式之间变化,因此开发选择性拟甲状腺素药具有挑战性。尽管存在这一挑战,但仍有几个小组报道了 TR β 选择性激动剂。Scanlan 等人确定了 GC-1 (苏比替罗 (sobetirome)) 是最有效的类似物之一,其在体外 (Chiellini 等人, Chem Biol 5:299-306, 1998; Yoshihara 等人, J Med Chem 46:3152-3161, 2003) 和体内 (Trost 等人, Endocrinology 141:3057-3064, 2000; Grover 等人, Endocrinology 145:1656-1661, 2004; Baxter 等人, Trends Endocrinol Metab 15:154-157, 2004) 显示出显著的 TR β 选择性。如本文所用的,术语“苏比替罗”是指在临床上作为高胆固醇血症的潜在治疗剂而研究的合成二芳基甲烷衍生物 (参见美国专利 5,883,294,其在此引入作为参考)。在文献和监管文件中发现的苏比替罗的其他名称包括 QRX-431 和 GC-1。Metabasis 在 MB07811 中采用了类似的核心和新型肝脏靶向前药策略 (Erion 等人, PNAS 104 (39), 15490-15495, 2007)。Madrigal 已经报道了 MGL-3196 的体内 TR β 选择性活性 (Taub 等人, Atherosclerosis 230 (2):373-380, 2013)。KaroBio 已经报道了伊泊替罗 (eprotrirome) (KB2115; Berkenstam 等人, PNAS 105 (2):663-668, 2008) 和 KB-141 (Ye 等人, J Med Chem 46:1580-1588, 2003), 这两者在体外均显示出改进的 TR β 选择性。该小组的进一步研究突出了其他选择性化合物 (Hangeland 等人, BMCL 14:3549-3553, 2004)。据报道,被鉴定为 SKL-12846 和 SKL-13784 的两种 TR β 选择性激

动剂在肝脏中积聚并降低啮齿动物的胆固醇水平 (Takahashi等人, BMC 22 (1):488-498, 2014; Xenobiotica 2015, 1-9)。Kissei还报道了选择性化合物 (Shiohara等人, BMC 20 (11), 3622-3634, 2012)。

[0007] 虽然在该领域中已经取得了进展,但本领域仍然需要进一步的选择性拟甲状腺素化合物,以及含有它们的产品,以及与它们的使用和制备相关的方法。

发明内容

[0008] 本文公开了根据式I的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中A、X¹、X²、Q、R¹、R²和n如下文所定义。

[0011] 在实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相组合。在实施方案中,所述药物组合物用于治疗神经变性病症,包括归类为脱髓鞘疾病的神经变性病症,如X连锁肾上腺脑白质营养不良或多发性硬化。在另一个实施方案中,所述药物组合物用于治疗与TGF-β活性增加相关的医学状况,如纤维化疾病。

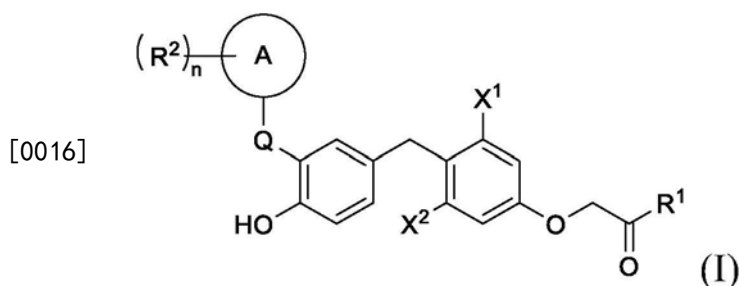
[0012] 在实施方案中,提供了一种在有需要的受试者中治疗神经变性病症的方法,其包括施用具有式(I)结构的化合物,或药学上可接受的盐或包含该化合物的组合物。在一些方面,所述神经变性病症可归类为脱髓鞘疾病,如X连锁肾上腺脑白质营养不良或多发性硬化。

[0013] 在另一个实施方案中,提供了一种在有需要的受试者中治疗与TGF-β过表达相关的医学状况的方法,其包括施用具有式(I)结构的化合物,或药学上可接受的盐或包含该化合物的组合物。在一些方面,所述与TGF-β过表达相关的医学状况是纤维化疾病。

具体实施方式

[0014] 如上所述,本发明涉及拟甲状腺素化合物,包含该化合物的产品,以及它们的使用和合成方法。

[0015] 在一个实施方案中,提供了具有式(I)结构的化合物:



[0017] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0018] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0019] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0020] R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

[0021] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0022] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

[0023] Q为键、 $-C(R^3R^4)-$ 或 $\{C(R^3R^4)\}_2-$;

[0024] A为芳基或杂芳基;

[0025] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0026] 每个 R^3 和 R^4 独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

[0027] n为0-5;且

[0028] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0029] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且

[0030] 其中当Q为 $-CH_2-$,A为苯基, $R^1=-OH$,且n为0时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

[0031] 本发明的酸化化合物($R^1=-OR^{1c}$ 且 $R^{1c}=H$)是选择性激活TRP受体的活性激动剂。本发明的酰胺化合物($R^1=-NR^{1a}R^{1b}$)可充当特定水解酶脂肪酸-酰胺水解酶(FAAH)的底物,该酶裂解酰胺,从而释放拟甲状腺素。因此,在诸如中枢神经系统等表达高水平FAAH的组织中,前药向药物的转化得到增强。本发明的酯化合物($R^1=-OR^{1c}$ 且 $R^{1c}\neq H$)也是前药,通常通过酯酶的作用加工,酯酶可以选择性地存在于特定组织中。

[0032] 如本文所用的,“低级烷基”是指具有1至8个碳原子,在一些实施方案中具有1至6个碳原子,在一些实施方案中具有1至4个碳原子,并且在一些实施方案中具有1至3个碳原子的直链或支链烷基。直链低级烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链低级烷基的实例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。

[0033] 如本文所用的,“低级烯基”是指具有2至8个碳原子,在一些实施方案中具有2至6个碳原子,在一些实施方案中具有2至4个碳原子,并且在一些实施方案中具有2至3个碳原子的直链或支链烯基。烯基是含有至少一个碳-碳双键的不饱和烃链。低级烯基的实例包括

但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0034] 如本文所用的,“低级炔基”是指具有2至8个碳原子,在一些实施方案中具有2至6个碳原子,在一些实施方案中具有2至4个碳原子,并且在一些实施方案中具有2至3个碳原子的直链或支链炔基。炔基是含有至少一个碳-碳三键的不饱和烃链。低级炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0035] “卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0036] “羟基”是指-OH。

[0037] “氰基”是指-CN。

[0038] “低级卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤素代替的如上所定义的低级烷基。低级卤代烷基的实例包括但不限于- CF_3 、- CHF_2 等。

[0039] “低级烷氧基”是指通过氧原子连接的如上定义的低级烷基(即-O-(低级烷基))。低级烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0040] “低级卤代烷氧基”是指通过氧原子连接的如上定义的低级卤代烷基(即-O-(低级卤代烷基))。低级卤代烷氧基的实例包括但不限于- OCF_3 等。

[0041] “环烷基”是指形成环结构的烷基,其可以是取代的或未取代的,其中环是完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,其中如果存在不饱和,则环中 π 电子的共轭不会产生芳香性。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子数的范围为3至5个、3至6个或3至7个。环烷基进一步包括多环环烷基,诸如但不限于降冰片基、金刚烷基、冰片基、莰烯基(camphenyl)、异莰烯基(isocamphenyl)和薹烯基(carenyl),以及稠环,诸如但不限于十氢萘基等。

[0042] “环烷基烷基”是其中烷基的氢或碳键被连接至如上所定义的环境烷基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0043] “芳基”是不包含杂原子的环状芳香烃。因此,芳基包括但不限于苯基、萘基、庚搭烯基(heptalenyl)、联苯基、引达省基(indacenyl)、芴基、菲基、三亚苯基、芘基、并四苯基、蒽基、亚联苯基、蒽基和萘基。在一些实施方案中,芳基在基团的环部分含有6-14个碳。术语“芳基”和“芳基基团”包括稠环,其中至少一个环,但不一定是所有环,是芳族的,如稠合芳族-脂肪族环系(例如,茚满基、四氢萘基等)。在一个实施方案中,芳基是苯基或萘基,而在另一个实施方案中,芳基是苯基。

[0044] “碳环基”、“碳环”或“碳环的”是指形成环结构的烷基,其可以是取代的或未取代的,其中环是完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,其中如果存在不饱和,则环中 π 电子的共轭可产生芳香性。在一个实施方案中,碳环包括如上定义的环境烷基。在另一个实施方案中,碳环包括如上定义的芳基。

[0045] “碳环烷基”是其中烷基的氢或碳键被连接至如上所定义的碳环基团的键所替代的如上所定义的烷基。

[0046] “杂环基”、“杂环”或“杂环的”是指含有3个或更多个环成员的芳族和非芳族环部分,其中一个或多个环成员是杂原子,诸如但不限于N、O、S或P。在一些实施方案中,杂环基包括3至20个环成员,而其他此类基团具有3至15个环成员。至少一个环含有杂原子,但是多

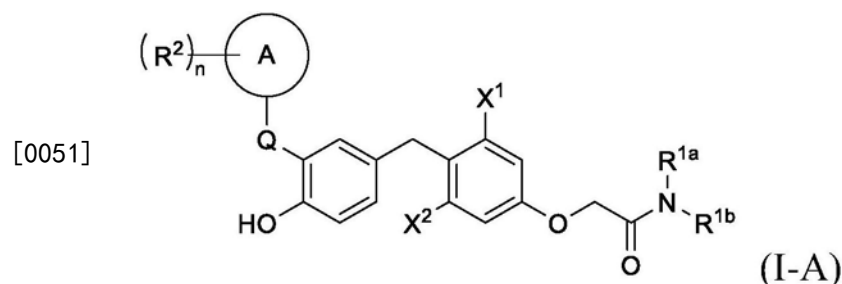
环体系中的每个环都不需要包含杂原子。例如,二氧戊环基环和苯并二氧戊环基环系(亚甲基二氧基苯基环系)都是本文所指的范围内的杂环基。

[0047] 杂环基还包括稠环种类,包括那些具有稠合的芳香族和非芳香族基团的种类。杂环基还包括含有杂原子的多环环系,例如但不限于奎宁环基(quinuclidyl),并且还包括具有取代基的杂环基,包括但不限于与环成员之一键合的烷基、卤代、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烷氧基。本文所定义的杂环基可以是杂芳基或包含至少一个环杂原子的部分或完全饱和的环状基团。杂环基包括但不限于吡咯烷基、呋喃基、四氢呋喃基、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基(thianaphthalenyl)、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。

[0048] “杂环烷基”是其中烷基的氢或碳键被连接至如上所定义的杂环基团的键所替代的如上所定义的烷基。

[0049] “杂芳基”是指含有5个或更多个环成员的芳环部分,其中一个或多个环成员是杂原子,诸如但不限于N、O和S。杂芳基包括但不限于诸如吡咯基、吡啶基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(pyrazyl)、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基等基团。术语“杂芳基”和“杂芳基基团”包括稠环化合物,例如其中至少一个环,但不一定是所有环,是芳族的,包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基和2,3-二氢吲哚基。

[0050] 在一个实施方案中,提供了具有式(I-A)结构的化合物:



[0052] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0053] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0054] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0055] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0056] Q为键、 $-C(R^3R^4)-$ 或 $\{C(R^3R^4)\}_2-$;

[0057] A为芳基或杂芳基;

[0058] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)$

$_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

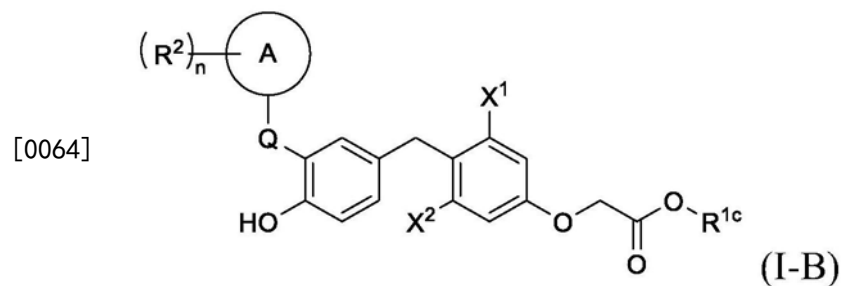
[0059] 每个 R^3 和 R^4 独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

[0060] n 为0-5;且

[0061] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0062] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0063] 在一个实施方案中,提供了具有式(I-B)结构的化合物:



[0065] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0066] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0067] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0068] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

[0069] Q 为键、 $-C(R^3R^4)-$ 或 $\{C(R^3R^4)\}_2^-$;

[0070] A 为芳基或杂芳基;

[0071] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0072] 每个 R^3 和 R^4 独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

[0073] n 为0-5;且

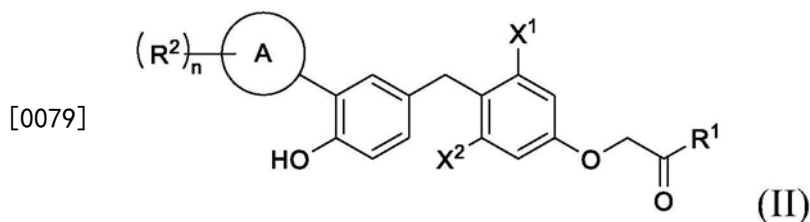
[0074] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0075] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且

[0076] 其中当 Q 为 $-CH_2-$, A 为苯基, R^{1c} 为H,且 n 为0时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

[0077] 在一个实施方案中,提供了具有式(I-B)结构的化合物,其中 A 为杂芳基,并且在更具体的实施方案中,为呋喃基或噻吩基。

[0078] 在一个实施方案中,提供了具有式(II)结构的化合物:



[0080] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0081] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0082] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0083] R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

[0084] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0085] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

[0086] A为芳基或杂芳基;

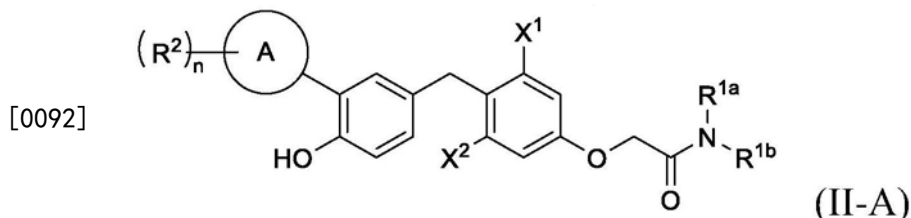
[0087] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0088] n为0-5;且

[0089] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0090] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0091] 在一个实施方案中,提供了具有式(II-A)结构的化合物:



[0093] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0094] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0095] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0096] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0097] A为芳基或杂芳基;

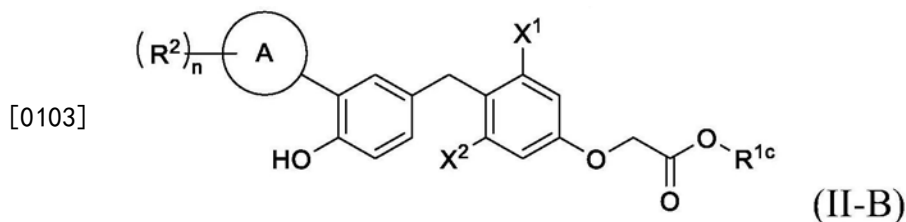
[0098] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0099] n为0-5;且

[0100] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0101] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0102] 在一个实施方案中,提供了具有式 (II-B) 结构的化合物:



[0104] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0105] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0106] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0107] R^{1c} 为 H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

[0108] A 为芳基或杂芳基;

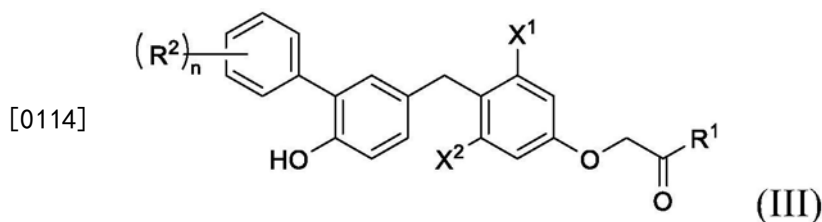
[0109] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0110] n 为 0-5; 且

[0111] R^a 和 R^b 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0112] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0113] 在一个实施方案中,提供了具有式 (III) 结构的化合物:



[0115] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0116] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0117] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0118] R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

[0119] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为 H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0120] R^{1c} 为 H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

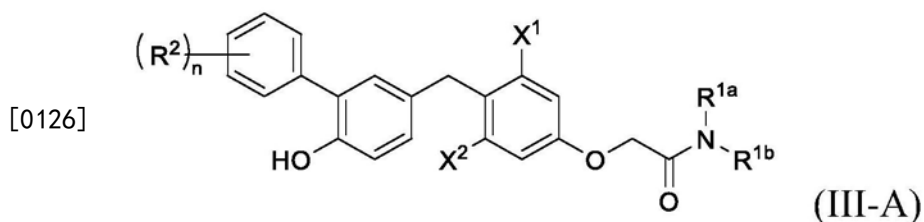
[0121] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0122] n 为 0-5; 且

[0123] R^a 和 R^b 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0124] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代, 其中 R' 和 R'' 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0125] 在一个实施方案中,提供了具有式 (III-A) 结构的化合物:



[0127] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0128] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0129] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0130] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

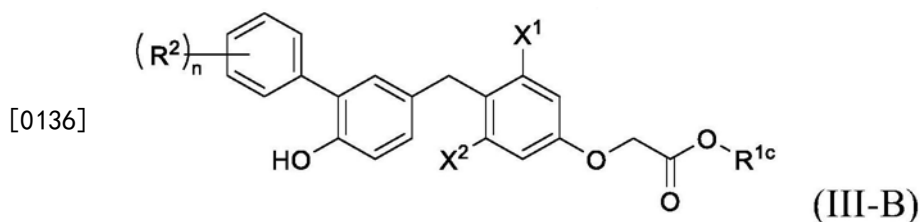
[0131] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0132] n 为0-5;且

[0133] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0134] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0135] 在一个实施方案中,提供了具有式(III-B)结构的化合物:



[0137] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0138] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0139] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0140] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

[0141] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

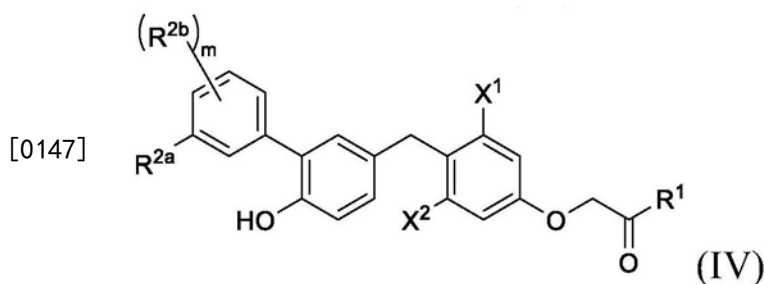
[0142] n 为0-5;且

[0143] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0144] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'$ 、 R'' 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0145] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)或(III-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 n 为1-5,并且一个 R^2 为在环A的3-位被取代的 R^{2a} 。

[0146] 在一个实施方案中,提供了具有式(IV)结构的化合物:



[0148] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0149] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0150] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0151] R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$;

[0152] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0153] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

[0154] R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

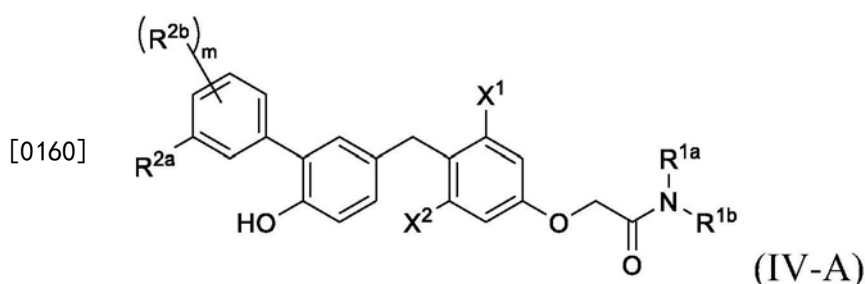
[0155] 每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0156] m 为0-4;且

[0157] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0158] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0159] 在一个实施方案中,提供了具有式(IV-A)结构的化合物:



[0161] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0162] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0163] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0164] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0165] R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

$_2\text{OR}^a$;

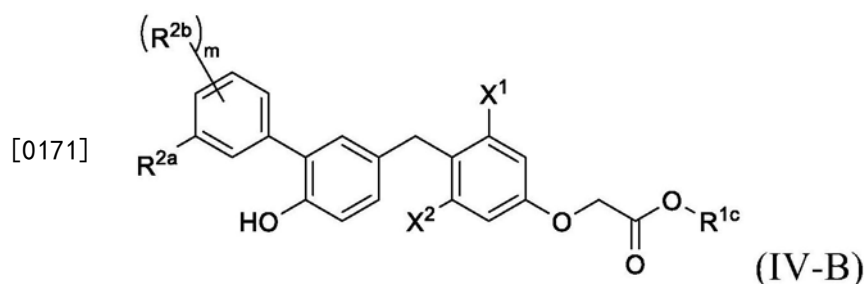
[0166] 每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$;

[0167] m 为0-4;且

[0168] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0169] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0170] 在一个实施方案中,提供了具有式(IV-B)结构的化合物:



[0172] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0173] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0174] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0175] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

[0176] R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$;

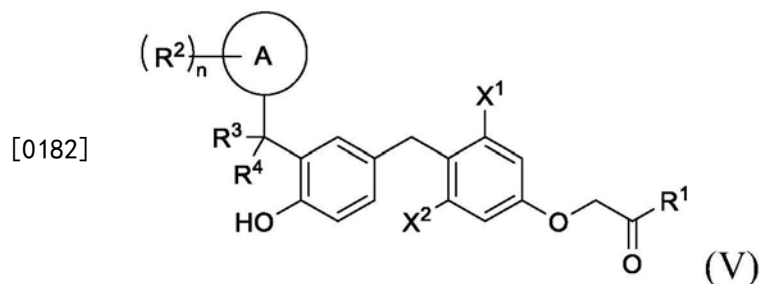
[0177] 每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$;

[0178] m 为0-4;且

[0179] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

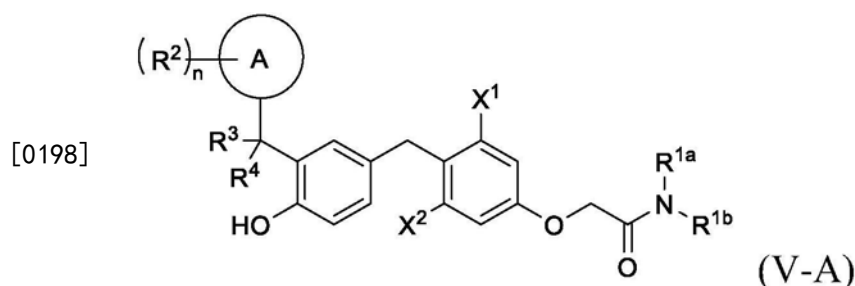
[0180] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0181] 在一个实施方案中,提供了具有式(V)结构的化合物:



[0183] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

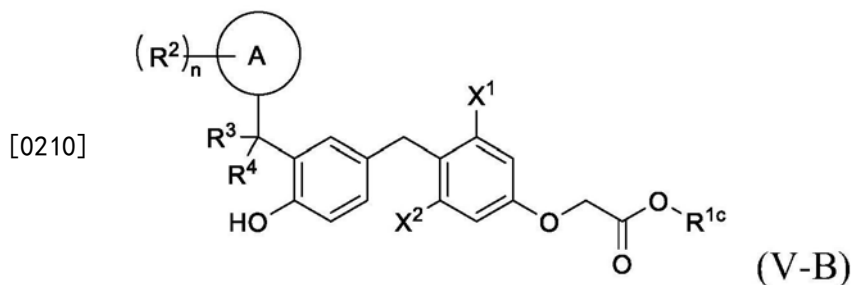
- [0184] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；
 [0185] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；
 [0186] R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$ ；
 [0187] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基，或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环；
 [0188] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基；
 [0189] A为芳基或杂芳基；
 [0190] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；
 [0191] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；
 [0192] n为0-5；且
 [0193] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；
 [0194] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；且
 [0195] 其中当 R^3 和 R^4 各自为H，A为苯基、 R^1 为 $-OH$ ，且n为0时， X^1 为低级卤代烷基或卤代。
 [0196] 在一个实施方案中，提供了具有式(V)结构的化合物，其中A为杂芳基，并且在更具体的实施方案中，为呋喃基或噻吩基。
 [0197] 在一个实施方案中，提供了具有式(V-A)结构的化合物：



- [0199] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中：
 [0200] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；
 [0201] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；
 [0202] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基，或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环；
 [0203] A为芳基或杂芳基；
 [0204] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；
 [0205] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；
 [0206] n为0-5；且
 [0207] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；
 [0208] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；且

NR'R''、-S(O)₂R'或-S(O)₂OR'所取代,其中R'和R''各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0209] 在一个实施方案中,提供了具有式(V-B)结构的化合物:



[0211] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0212] X¹为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0213] X²为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0214] R^{1c}为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基;

[0215] A为芳基或杂芳基;

[0216] 每个R²独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)₂R^a或-S(O)₂OR^a;

[0217] R³和R⁴各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、-OR^a、-NR^aR^b、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者R³和R⁴一起形成=O或=S;

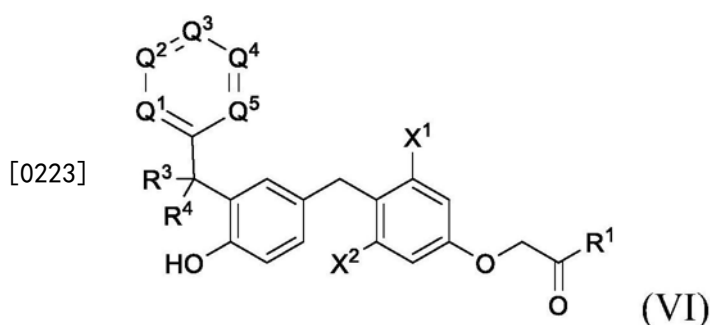
[0218] n为0-5;且

[0219] R^a和R^b各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0220] 其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R²、R³、R⁴、R^a和R^b各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、-OR'、-NR'R''、-S(O)₂R'或-S(O)₂OR'所取代,其中R'和R''各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且

[0221] 其中当R³和R⁴各自为H,A为苯基,R^{1c}为H,且n为0时,X¹为低级卤代烷基或卤代。

[0222] 在一个实施方案中,提供了具有式(VI)结构的化合物:



[0224] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0225] Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自独立地为CH、CR²或N;

[0226] X¹为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0227] X²为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0228] R¹为-NR^{1a}R^{1b}或-OR^{1c};

[0229] R^{1a}和R^{1b}各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、-OR^a、-NR^aR^b、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者R^{1a}和R^{1b}与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0230] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基；

[0231] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

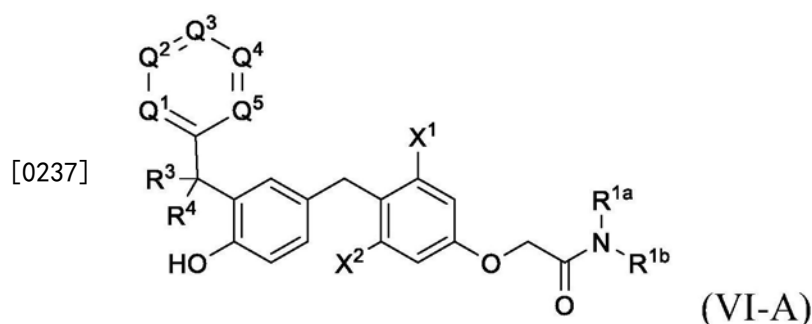
[0232] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；且

[0233] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；

[0234] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；且

[0235] 其中当 R^3 和 R^4 各自为H， R^1 为 $-OH$ ，且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自为CH时， X^1 为低级卤代烷基或卤代。

[0236] 在一个实施方案中，提供了具有式(VI-A)结构的化合物：



[0238] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中：

[0239] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自独立地为CH、 CR^2 或N；

[0240] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

[0241] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

[0242] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基，或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环；

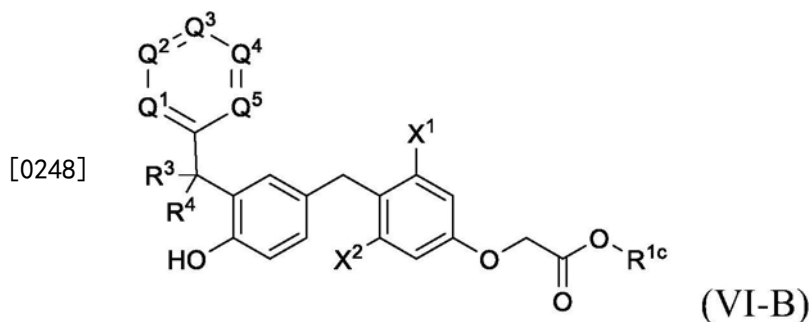
[0243] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

[0244] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；且

[0245] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；

[0246] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0247] 在一个实施方案中，提供了具有式(VI-B)结构的化合物：



[0249] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中：

[0250] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自独立地为CH、 CR^2 或N；

[0251] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

[0252] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

[0253] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基；

[0254] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

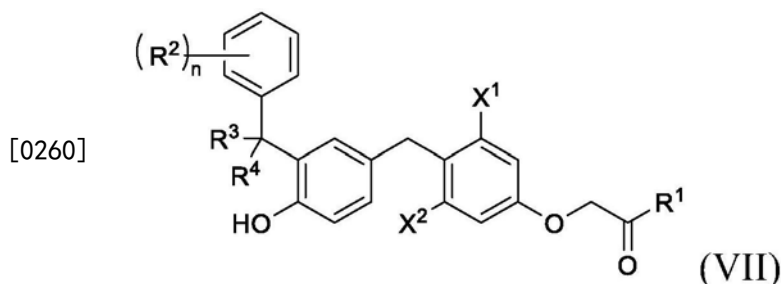
[0255] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；且

[0256] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；

[0257] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；且

[0258] 其中当 R^3 和 R^4 各自为H， R^{1c} 为H，且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自为CH时， X^1 为低级卤代烷基或卤代。

[0259] 在一个实施方案中，提供了具有式(VII)结构的化合物：



[0261] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中：

[0262] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

[0263] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

[0264] R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-OR^{1c}$ 或杂环；

[0265] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基，或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环；

[0266] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基；

[0267] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

[0268] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷

基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

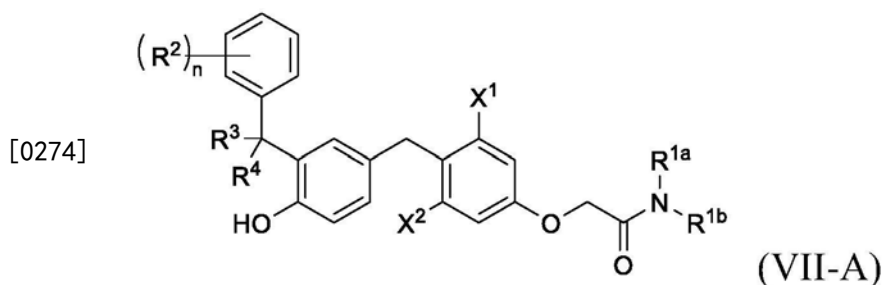
[0269] n 为0-5;且

[0270] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0271] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;且

[0272] 其中当 R^3 和 R^4 各自为H, R^1 为 $-OH$,且 n 为0时, X^1 为低级卤代烷基或卤代。

[0273] 在一个实施方案中,提供了具有式(VII-A)结构的化合物:



[0275] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0276] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0277] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0278] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0279] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

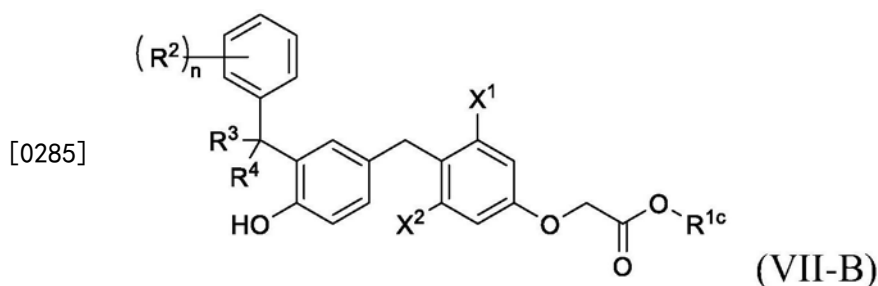
[0280] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

[0281] n 为0-5;且

[0282] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0283] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0284] 在一个实施方案中,提供了具有式(VII-B)结构的化合物:



[0286] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0287] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0288] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0289] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基；

[0290] 每个 R^2 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

[0291] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；

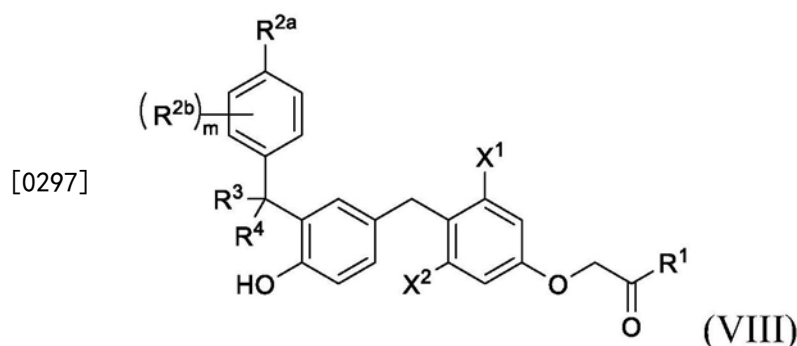
[0292] n 为0-5；且

[0293] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；

[0294] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；且

[0295] 其中当 R^3 和 R^4 各自为H， R^1 为 $-OH$ ，且 n 为0时， X^1 为低级卤代烷基或卤代。

[0296] 在一个实施方案中，提供了具有式(VIII)结构的化合物：



[0298] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中：

[0299] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

[0300] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代；

[0301] R^1 为 $-NR^{1a}R^{1b}$ 或 $-OR^{1c}$ ；

[0302] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基，或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环；

[0303] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基；

[0304] R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

[0305] 每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

[0306] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；

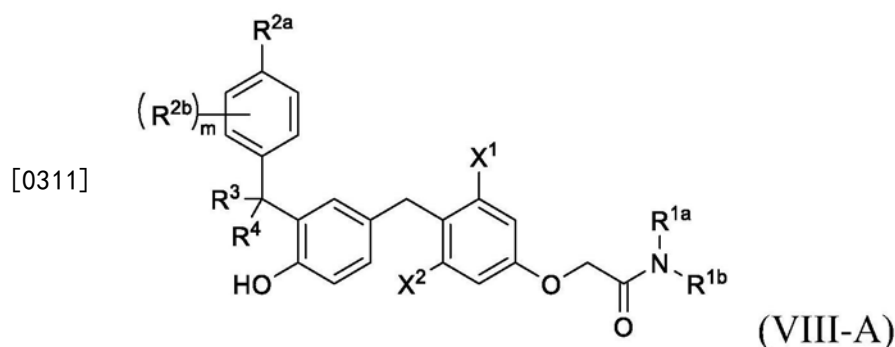
[0307] m 为0-4；且

[0308] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；

[0309] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤

代烷基。

[0310] 在一个实施方案中,提供了具有式 (VIII-A) 结构的化合物:



[0312] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0313] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0314] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0315] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为 H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、碳环烷基、杂环或杂环烷基,或者 R^{1a} 和 R^{1b} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环;

[0316] R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

[0317] 每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$;

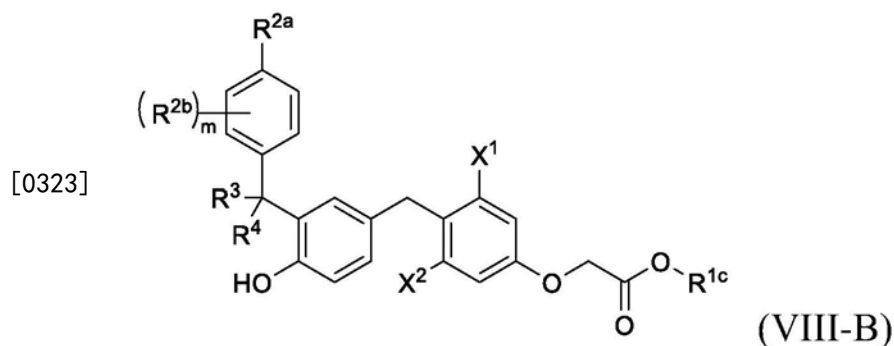
[0318] R^3 和 R^4 各自独立地为 H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基,或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$;

[0319] m 为 0-4; 且

[0320] R^a 和 R^b 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基;

[0321] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代,其中 R' 和 R'' 各自独立地为 H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0322] 在一个实施方案中,提供了具有式 (VIII-B) 结构的化合物:



[0324] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0325] X^1 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0326] X^2 为低级烷基、低级卤代烷基或卤代;

[0327] R^{1c} 为H、低级烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基；

[0328] R^{2a} 为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

[0329] 每个 R^{2b} 独立地为卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、碳环、杂环、碳环烷基、杂环烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 或 $-S(O)_2OR^a$ ；

[0330] R^3 和 R^4 各自独立地为H、卤代、氰基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基，或者 R^3 和 R^4 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；

[0331] m 为0-4；且

[0332] R^a 和 R^b 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基；

[0333] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 R^b 各自独立任选地被一个或多个卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自独立地为H、低级烷基或低级卤代烷基。

[0334] 在更具体的实施方案中，提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中 R^3 为H。

[0335] 在更具体的实施方案中，提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中 R^3 为碳环。

[0336] 在更具体的实施方案中，提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中 R^3 为环丙基或环丁基。

[0337] 在更具体的实施方案中，提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中 R^3 为低级烷基。

[0338] 在更具体的实施方案中，提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中 R^3 为低级卤代烷基。

[0339] 在更具体的实施方案中，提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中 R^3 为 $-OR^a$ ，并且在进一步的实施方案中， R^a 为H。

[0340] 在更具体的实施方案中，提供了具有以上式(I)、(I-A)、(II)、(II-A)、(III)、

(III-A)、(IV)、(IV-A)、(V)、(V-A)、(VI)、(VI-A)、(VII)、(VII-A)、(VIII) 或 (VIII-A) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{1a}为低级烷基。

[0341] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(II)、(II-A)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)、(V)、(V-A)、(VI)、(VI-A)、(VII)、(VII-A)、(VIII) 或 (VIII-A) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{1a}为甲基。

[0342] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(II)、(II-A)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)、(V)、(V-A)、(VI)、(VI-A)、(VII)、(VII-A)、(VIII) 或 (VIII-A) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{1b}为H。

[0343] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-B)、(II)、(II-B)、(III)、(III-B)、(IV)、(IV-B)、(V)、(V-B)、(VI)、(VI-B)、(VII)、(VII-B)、(VIII) 或 (VIII-B) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{1c}为H。

[0344] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-B)、(II)、(II-B)、(III)、(III-B)、(IV)、(IV-B)、(V)、(V-B)、(VI)、(VI-B)、(VII)、(VII-B)、(VIII) 或 (VIII-B) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{1c}为低级烷基。

[0345] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-B)、(II)、(II-B)、(III)、(III-B)、(IV)、(IV-B)、(V)、(V-B)、(VI)、(VI-B)、(VII)、(VII-B)、(VIII) 或 (VIII-B) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{1c}为甲基或乙基。

[0346] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A) 或 (VIII-B) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中X¹为低级烷基。

[0347] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A) 或 (VIII-B) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中X¹为甲基。

[0348] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A) 或 (VIII-B) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中X¹为低级烯基。

[0349] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A) 或 (VIII-B) 中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中X¹为卤代。

[0350] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为Cl或Br。

[0351] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为Cl。

[0352] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为Br。

[0353] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为低级卤代烷基。

[0354] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^1 为 CF_3 。

[0355] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为低级烷基。

[0356] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为甲基。

[0357] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为卤代。

[0358] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为Cl或Br。

[0359] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-

B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为Cl。

[0360] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为Br。

[0361] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为低级卤代烷基。

[0362] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 X^2 为 $-CF_3$ 。

[0363] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{2a} 或至少一个 R^2 为低级烷基。

[0364] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{2a} 或至少一个 R^2 为被-OR'取代的低级烷基,并且在进一步的实施方案中, R' 为H,或者 R' 为低级烷基。

[0365] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{2a} 或至少一个 R^2 为低级卤代烷基。

[0366] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{2a} 或至少一个 R^2 为-OR^a,并且在进一步的实施方案中, R^a 为低级烷基,或者 R^a 为低级卤代烷基。

[0367] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^{2a} 或至少一个 R^2

为-C(O)R^a,并且在进一步的实施方案中,R^a为低级烷基。

[0368] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为-NR^aC(O)R^b,并且在进一步的实施方案中,R^a为H,且R^b为低级烷基,或者R^b为甲基。

[0369] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为-C(O)OR^a,并且在进一步的实施方案中,R^a为低级烷基,或者R^a为甲基或乙基。

[0370] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为-S(O)₂R^a,并且在进一步的实施方案中,R^a为低级烷基,或者R^a为甲基。

[0371] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为卤代,并且在进一步的实施方案中,R^{2a}或至少一个R²为F。

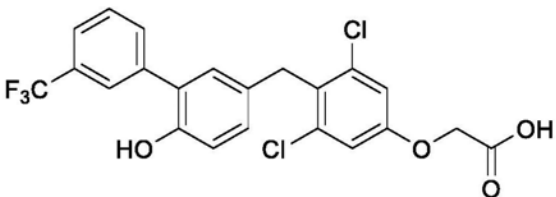
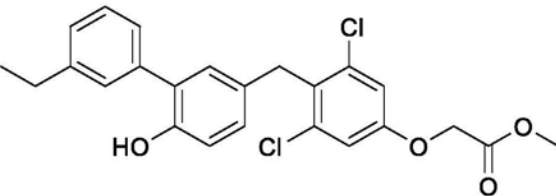
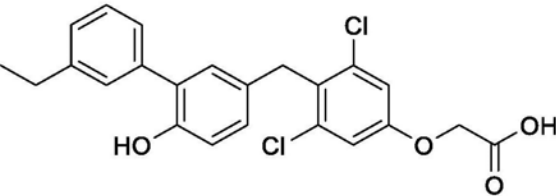
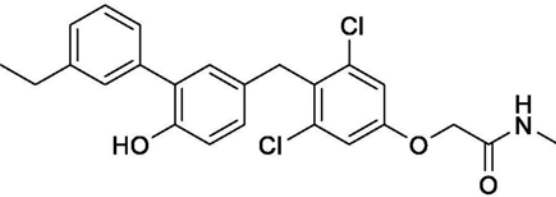
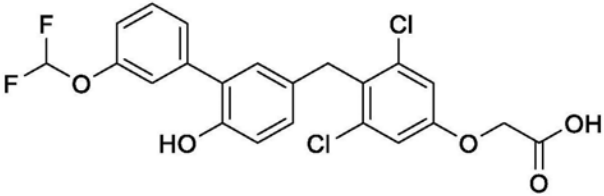
[0372] 在更具体的实施方案中,提供了具有以上式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VIII)、(VIII-A)或(VIII-B)中的任一个的结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R^{2a}或至少一个R²为氰基。

[0373] 适用的式(I)和式(II)至(VIII)的代表性化合物包括以下表1中列出的化合物及其药学上可接受的盐。为此,代表性化合物在本文中通过它们各自的“化合物编号”来标识,有时缩写为“化合物No.”或“编号”。

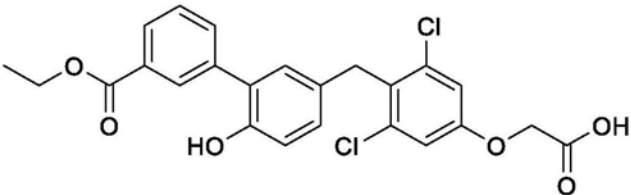
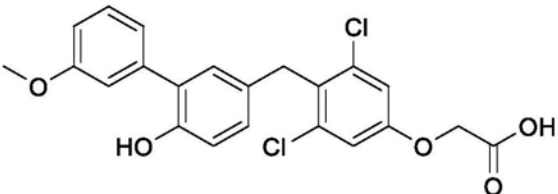
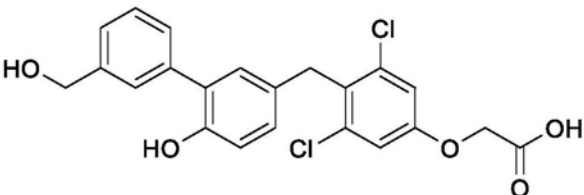
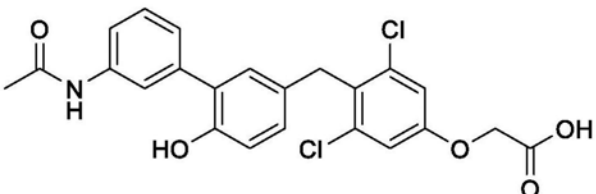
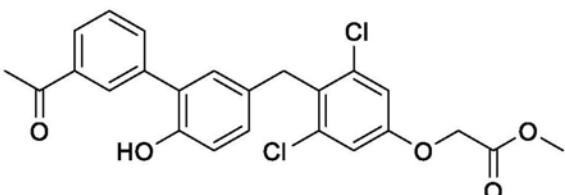
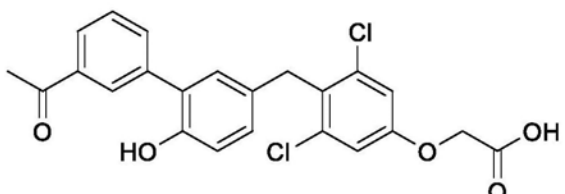
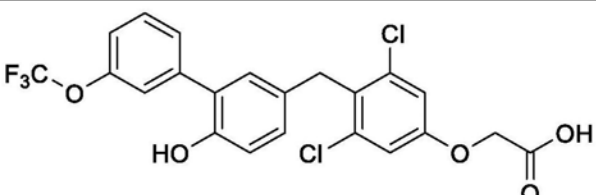
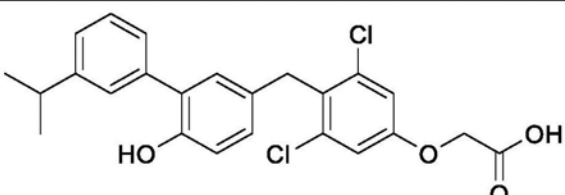
[0374] 表1

[0375] 代表性化合物

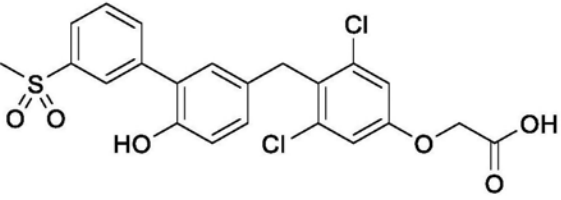
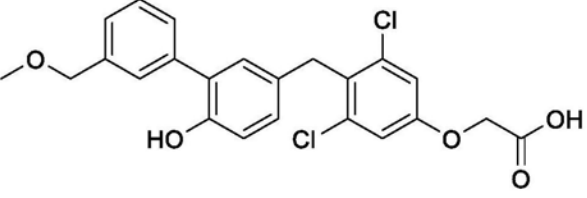
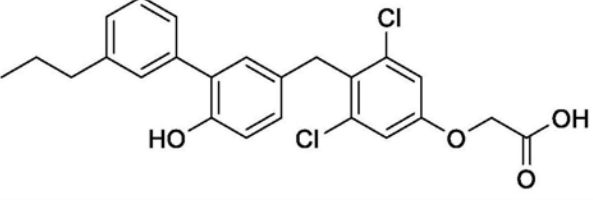
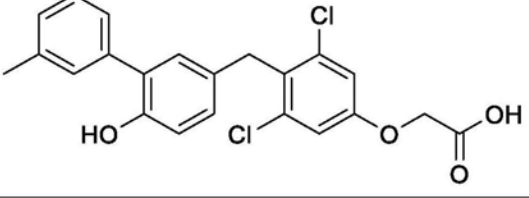
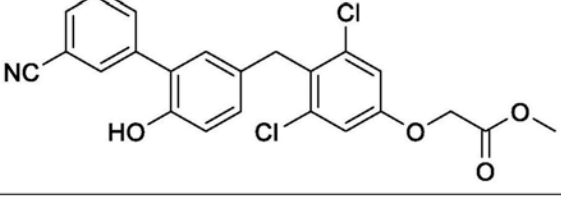
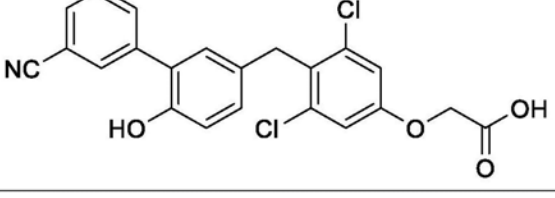
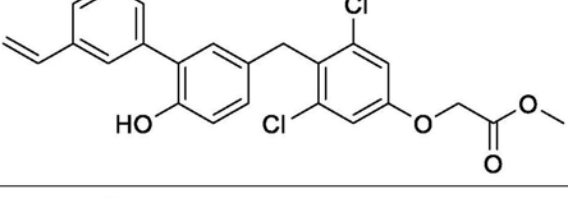
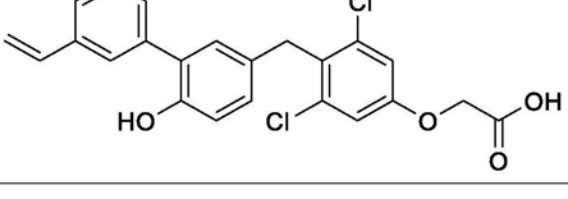
[0376]

化合物编号	结构
1	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(c2)c3ccc(C(F)(F)F)cc3)cc1Cl</chem>
2	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(c2)c3ccc(CC)cc3)cc1Cl</chem>
3	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(c2)c3ccc(CC)cc3)cc1Cl</chem>
4	 <chem>CN(C)C(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(c2)c3ccc(CC)cc3)cc1Cl</chem>
5	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(c2)c3ccc(OC(F)F)cc3)cc1Cl</chem>

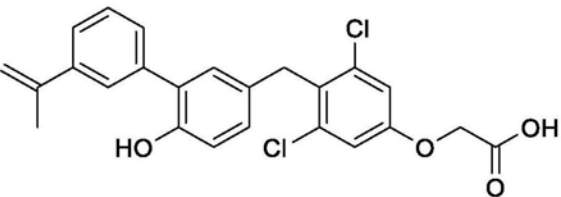
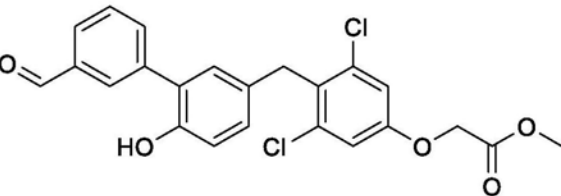
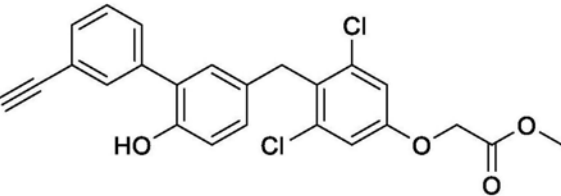
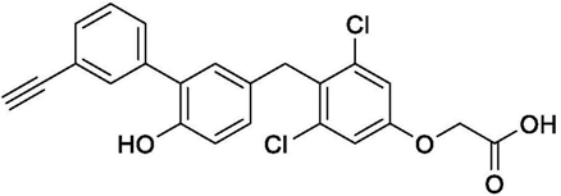
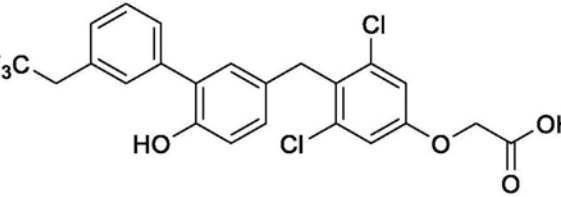
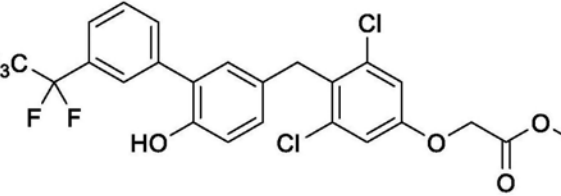
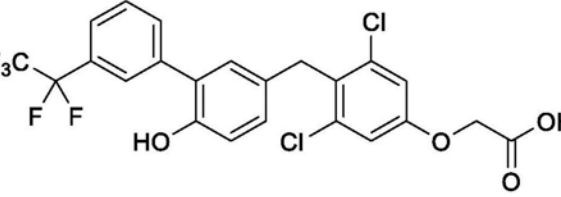
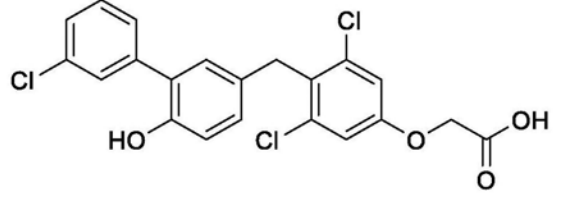
[0377]

6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

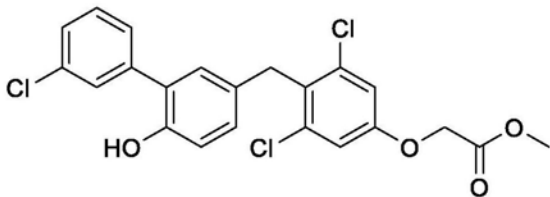
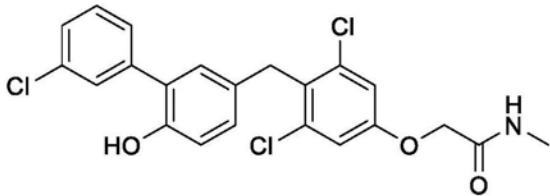
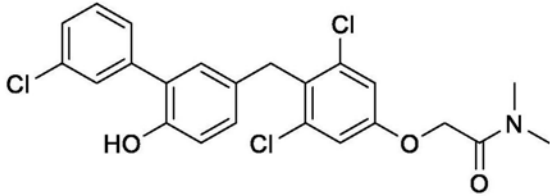
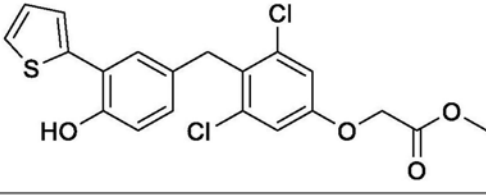
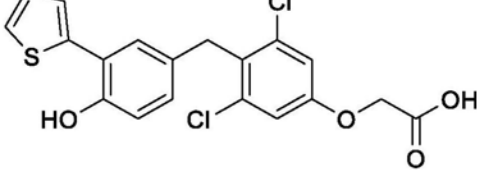
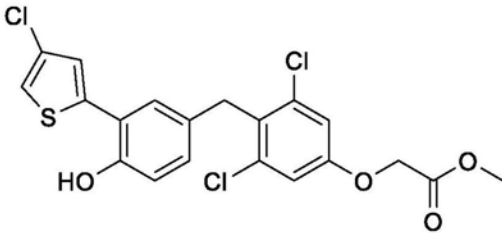
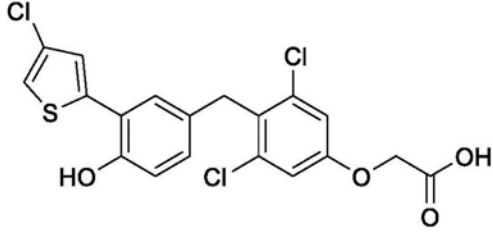
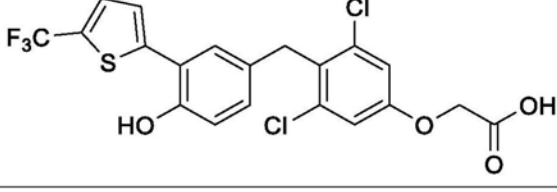
[0378]

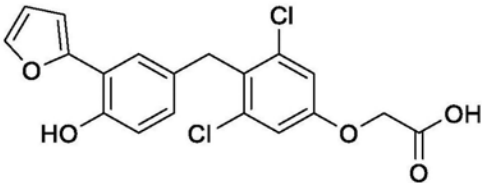
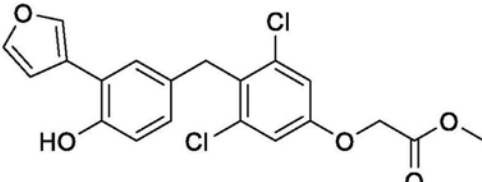
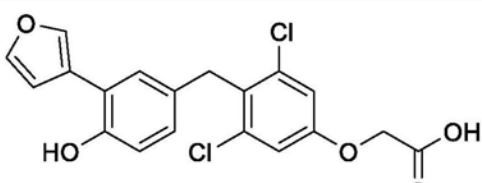
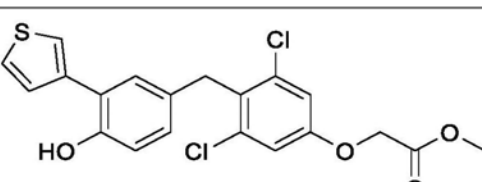
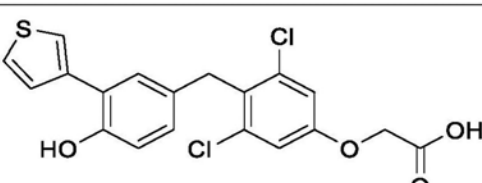
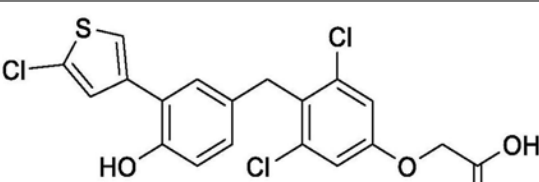
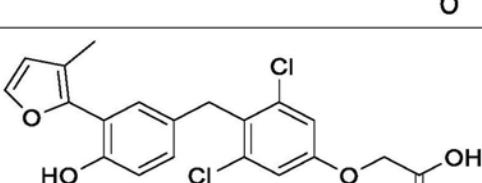
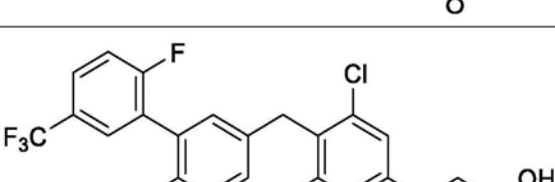
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

[0379]

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

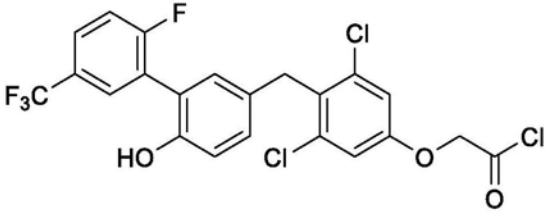
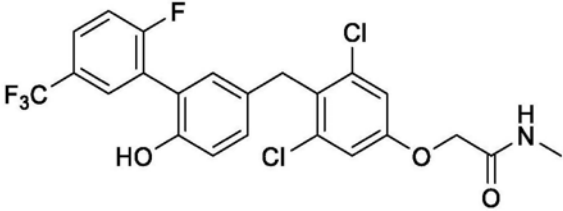
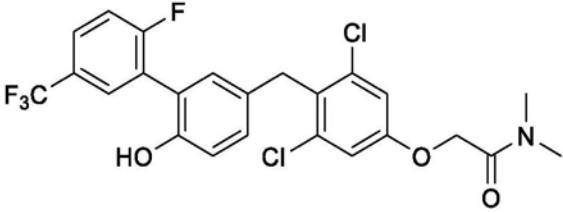
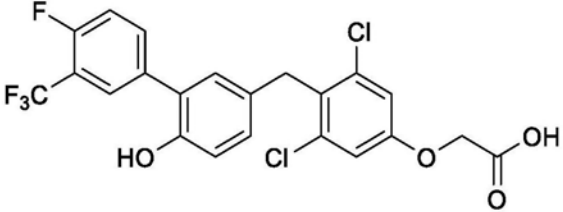
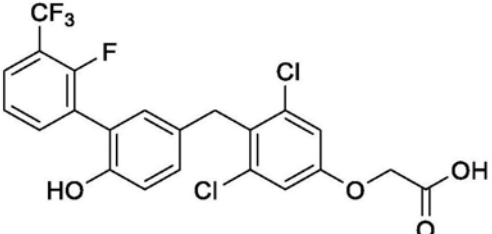
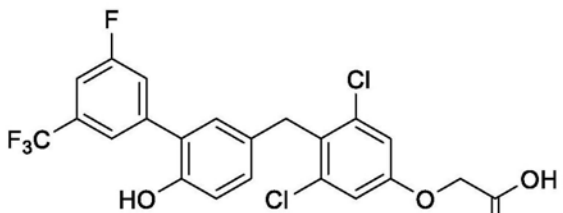
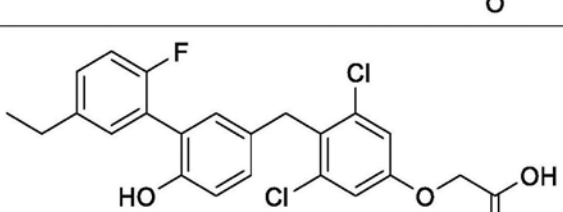
[0380]

30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

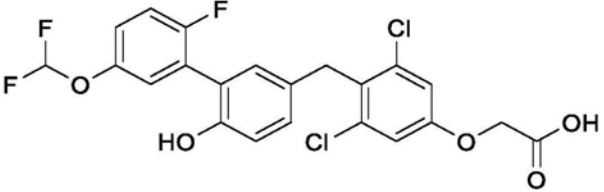
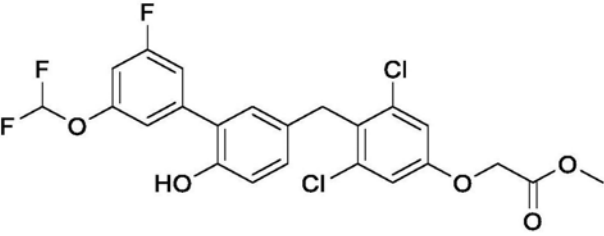
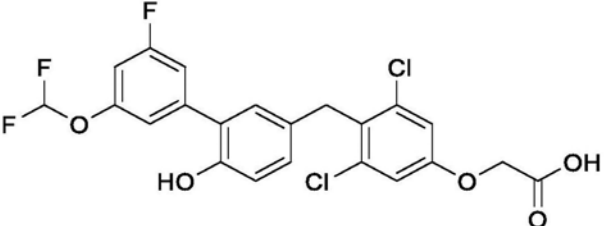
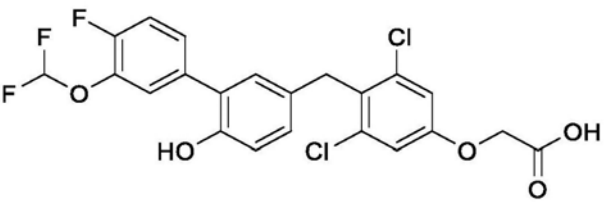
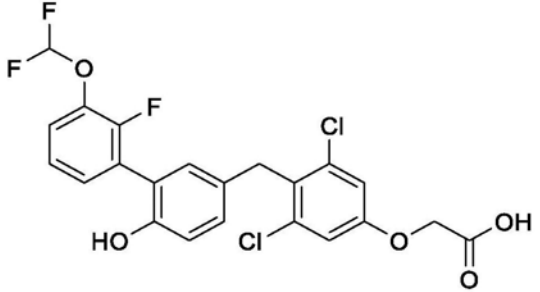
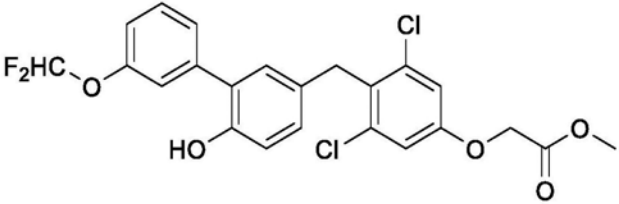
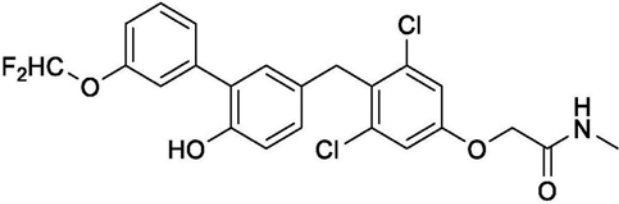
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

[0381]

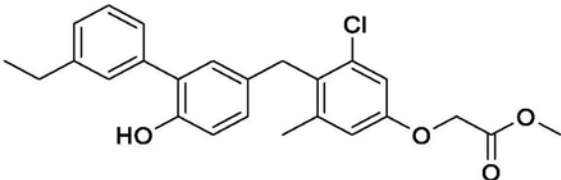
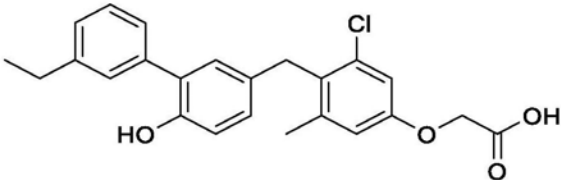
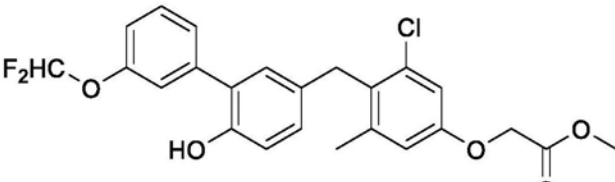
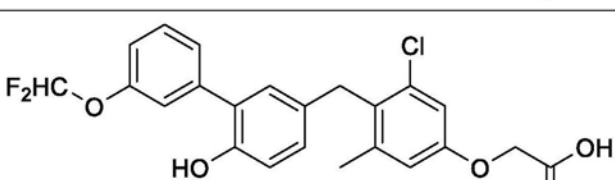
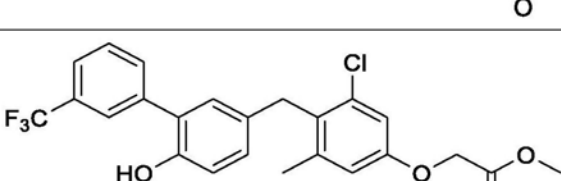
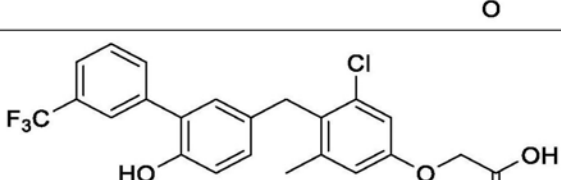
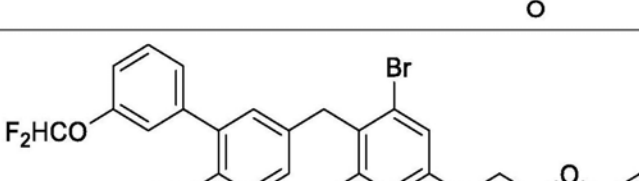
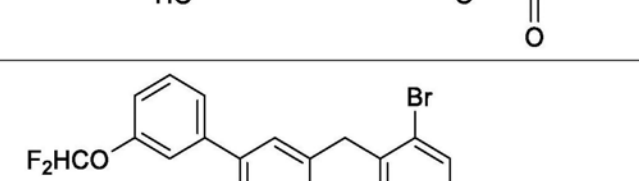
[0382]

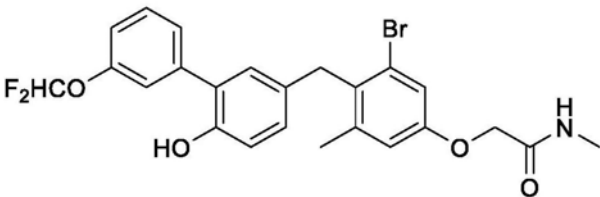
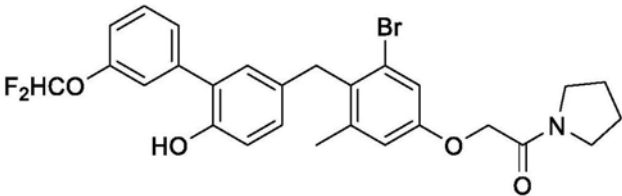
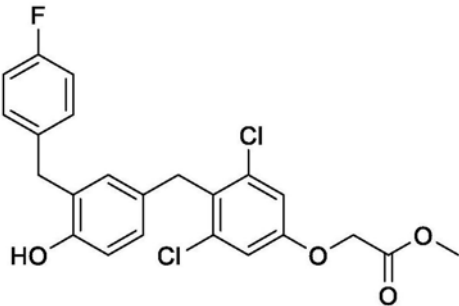
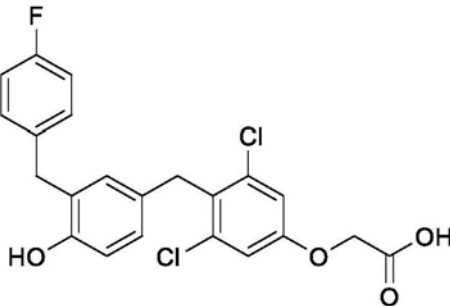
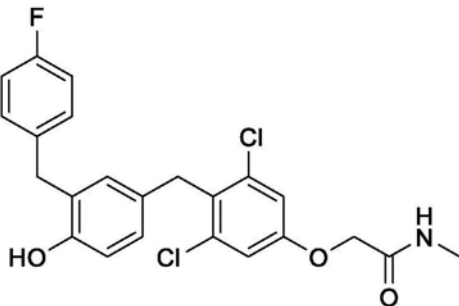
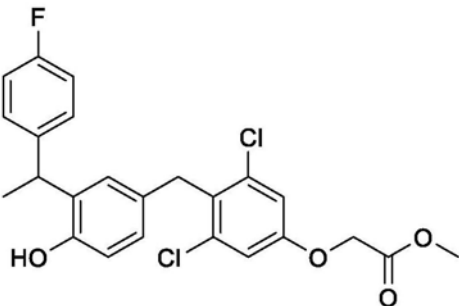
46	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

[0383]

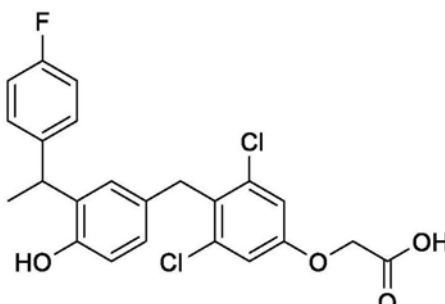
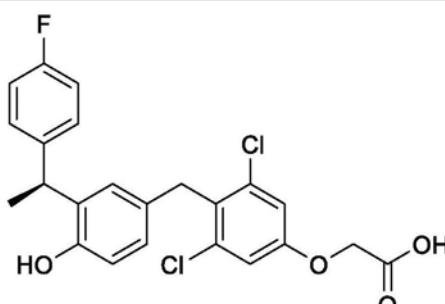
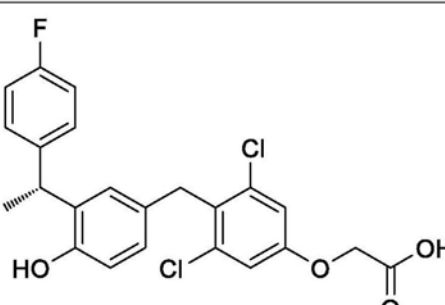
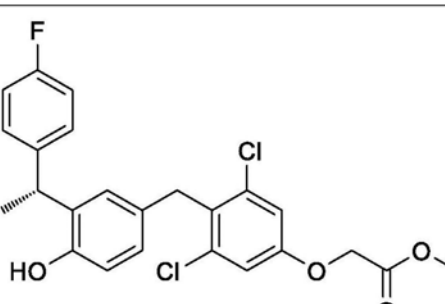
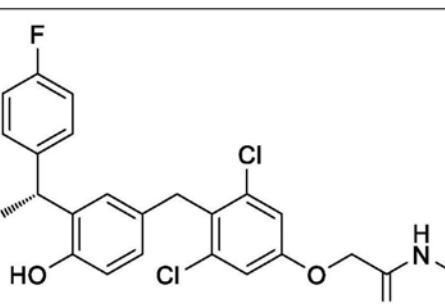
52	 <chem>COC(=O)OCCOc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2)c3cc(F)c(F)cc3OC(F)F</chem>
53	 <chem>COC(=O)CCOc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2)c3cc(F)c(F)cc3OC(F)F</chem>
54	 <chem>OC(=O)CCOc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2)c3cc(F)c(F)cc3OC(F)F</chem>
55	 <chem>OC(=O)CCOc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2)c3cc(F)c(F)cc3OC(F)F</chem>
56	 <chem>OC(=O)CCOc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2)c3cc(F)c(OC(F)F)cc3F</chem>
57	 <chem>COC(=O)CCOc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2)c3cc(F)c(OC(F)F)cc3F</chem>
58	 <chem>CNC(=O)CCOc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2)c3cc(F)c(OC(F)F)cc3F</chem>

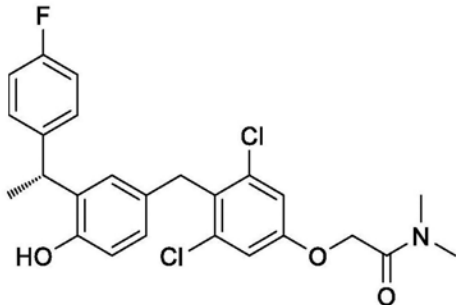
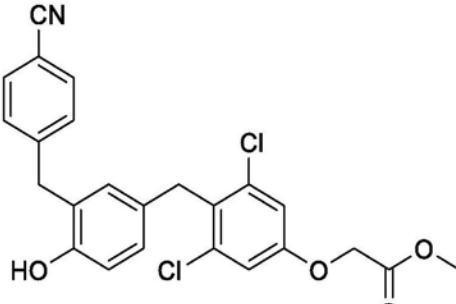
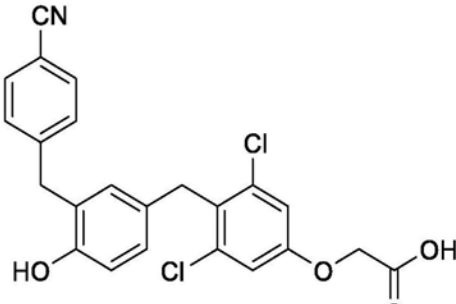
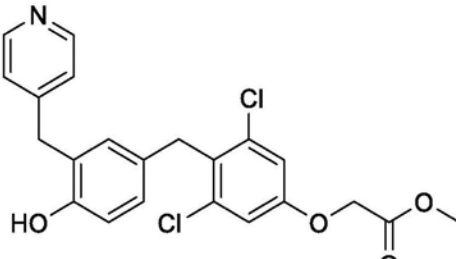
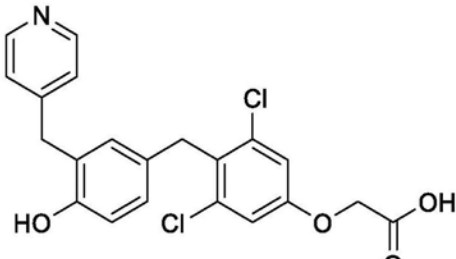
[0384]

59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

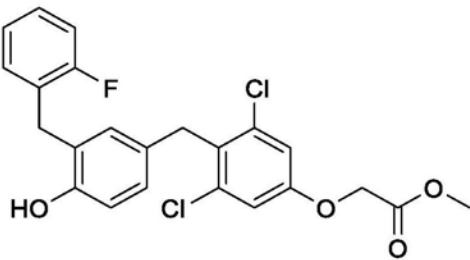
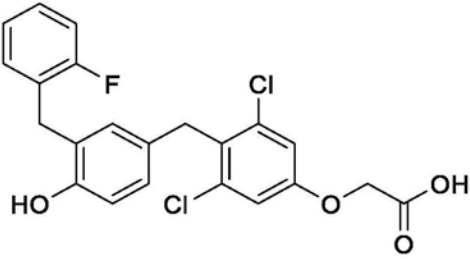
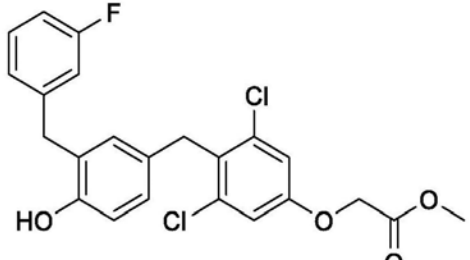
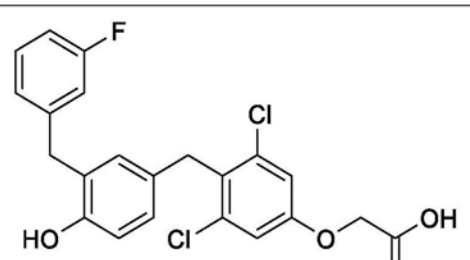
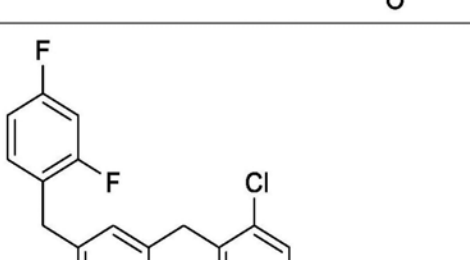
67	
68	
69	
[0385] 70	
71	
72	

[0386]

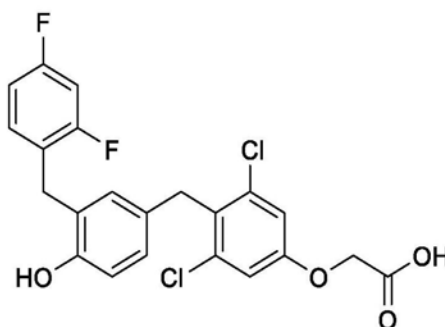
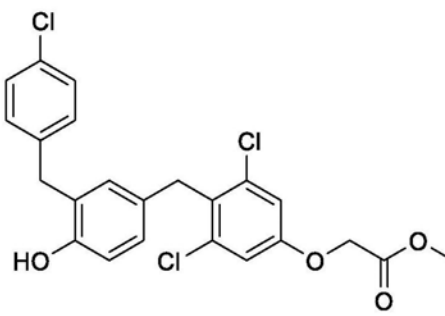
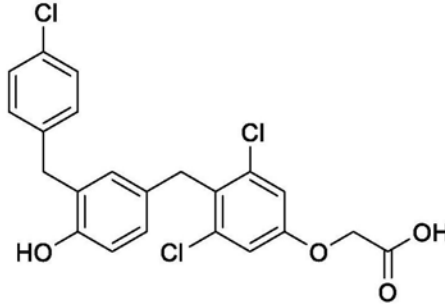
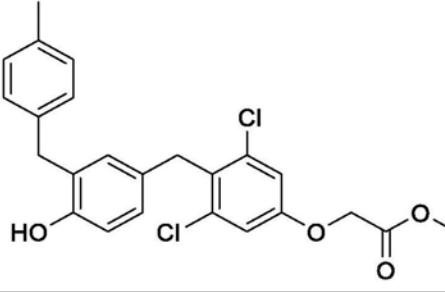
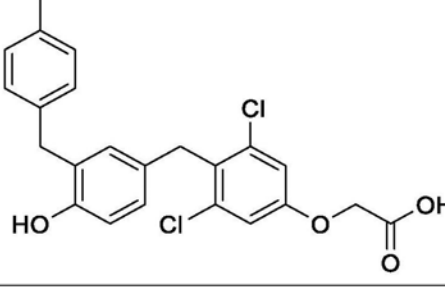
73	 <chem>CC(C1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=C3C=CC(=C3)C(=C4C=CC(=C4)C(=C5C=CC(=C5)C(=C6C=CC(=C6)C(=O)O)OCC)Cl)Cl)O)C(F)=C</chem>
74	 <chem>CC(C1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=C3C=CC(=C3)C(=C4C=CC(=C4)C(=C5C=CC(=C5)C(=O)O)OCC)Cl)Cl)O)C(F)=C</chem>
75	 <chem>CC(C1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(=C3C=CC(=C3)C(=C4C=CC(=C4)C(=C5C=CC(=C5)C(=O)O)OCC)Cl)Cl)O)C(F)=C</chem>
76	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(C(F)=C)c2)c(Cl)c1</chem>
77	 <chem>CNC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(C(F)=C)c2)c(Cl)c1</chem>

78	 <chem>CN(C)C(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c([C@H](C2)c3ccc(F)cc3))cc1Cl</chem>
79	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(C#N)cc3))cc1Cl</chem>
[0387] 80	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(C#N)cc3))cc1Cl</chem>
81	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccncc3))cc1Cl</chem>
82	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccncc3))cc1Cl</chem>

[0388]

83	
84	
85	
86	
87	

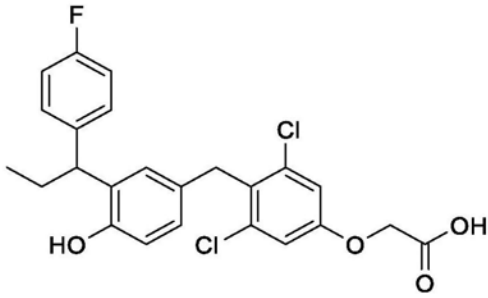
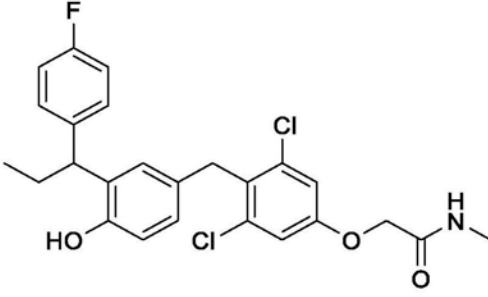
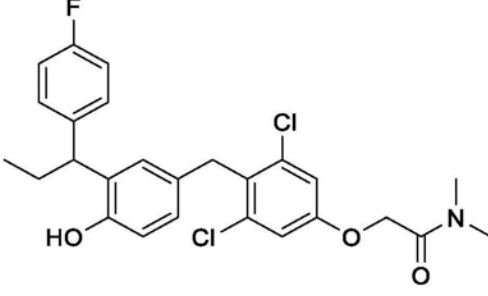
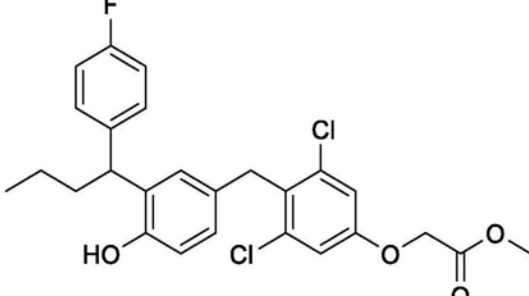
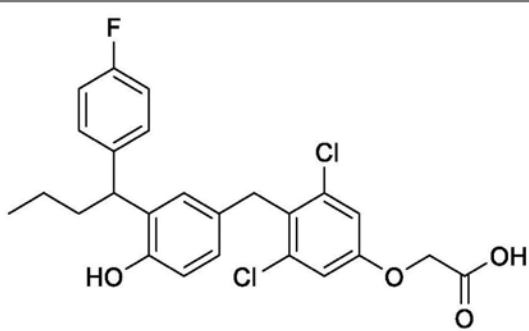
[0389]

88	 <chem>O=C(O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(Cc3cc(F)c(F)cc3)cc(O)c2)c(Cl)c1</chem>
89	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(Cc3ccc(Cl)cc3)cc(O)c2)c(Cl)c1</chem>
90	 <chem>O=C(O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(Cc3ccc(Cl)cc3)cc(O)c2)c(Cl)c1</chem>
91	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(Cc3ccc(C)cc3)cc(O)c2)c(Cl)c1</chem>
92	 <chem>O=C(O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(Cc3ccc(C)cc3)cc(O)c2)c(Cl)c1</chem>

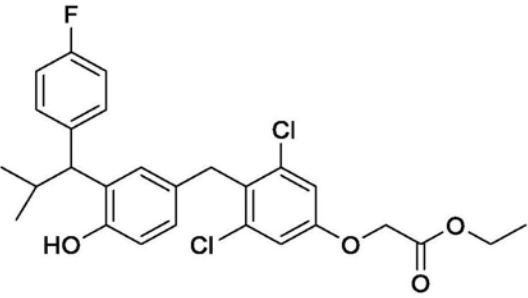
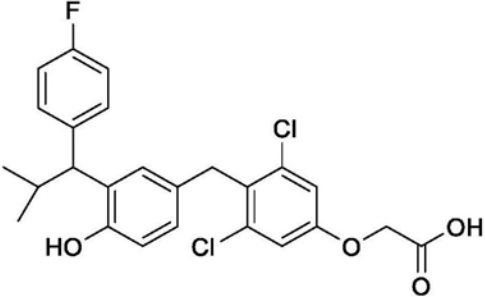
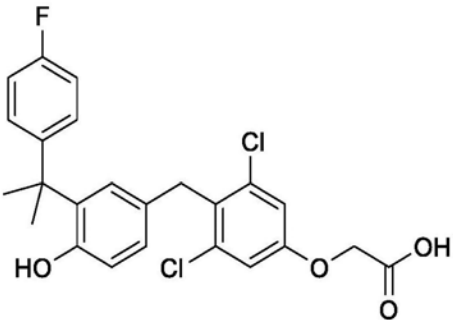
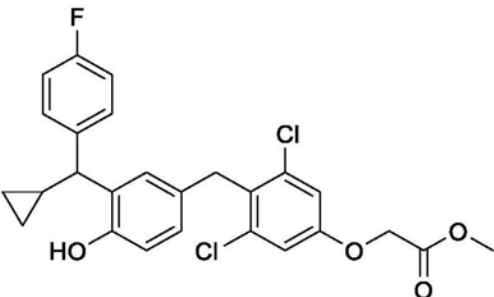
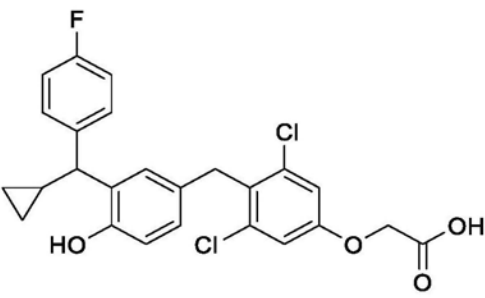
[0390]

93	 <chem>COCC(=O)Oc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(C4=CN=CN4)cc3)cc2)cc1Cl</chem>
94	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(C4=CN=CN4)cc3)cc2)cc1Cl</chem>
95	 <chem>COCC(=O)Oc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(CF3)cc3)cc2)cc1Cl</chem>
96	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(CF3)cc3)cc2)cc1Cl</chem>
97	 <chem>COCC(=O)Oc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(Cc3ccc(C(C)C(F)C4=CC=CC=C4F)cc3)cc2)cc1Cl</chem>

[0391]

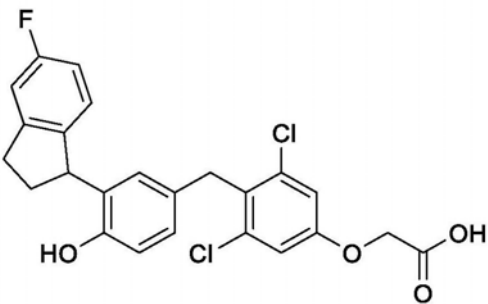
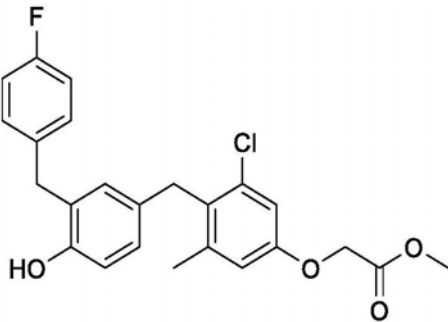
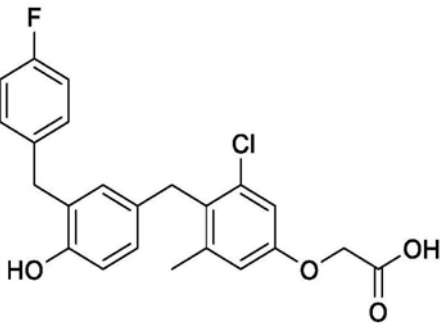
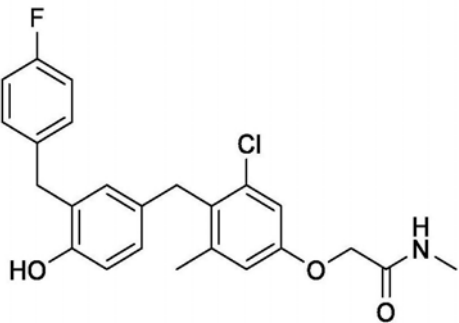
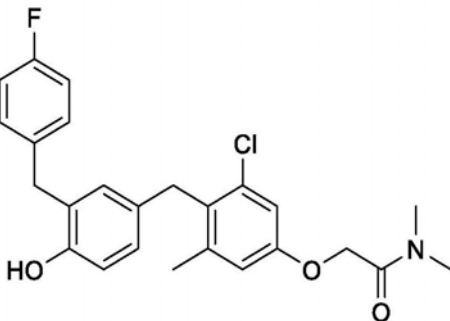
98	
99	
100	
101	
102	

[0392]

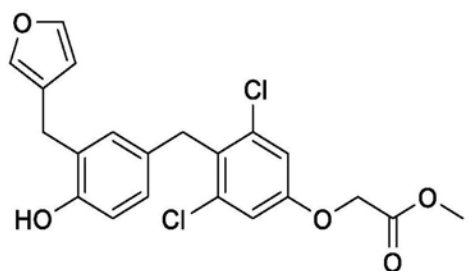
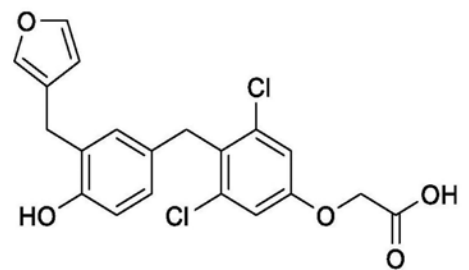
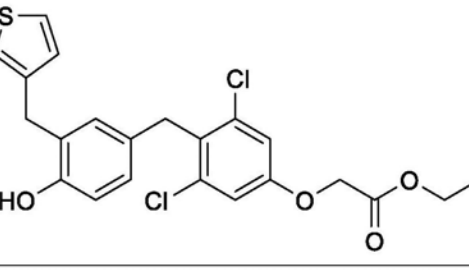
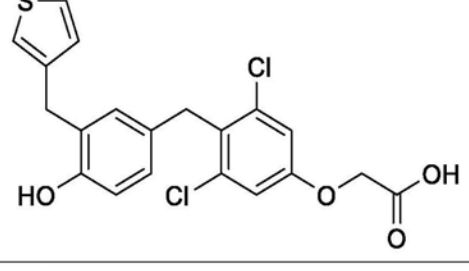
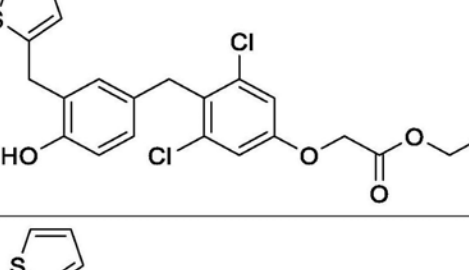
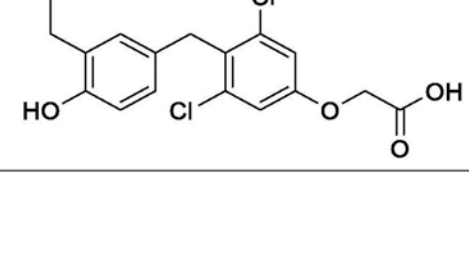
103	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C(C)(C)C)c2c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>
104	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C(C)(C)C)c2c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>
105	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C(C)(C)C)c2c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>
106	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C3CC3)c2c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>
107	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2ccc(O)c(C3CC3)c2c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>

[0393]

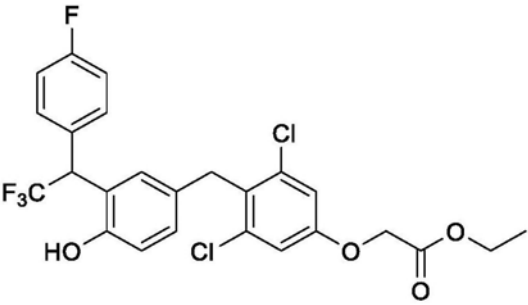
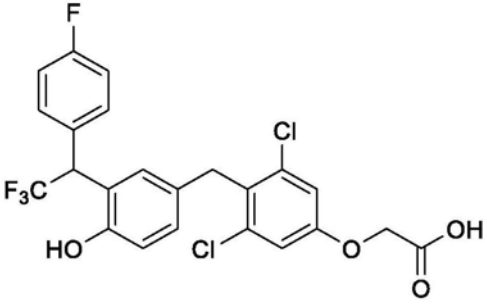
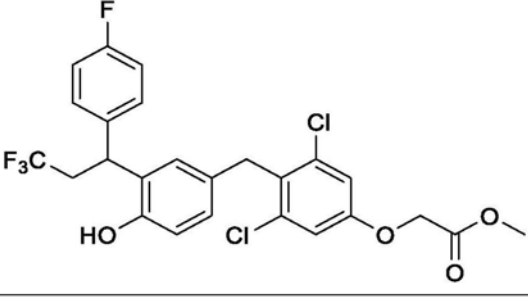
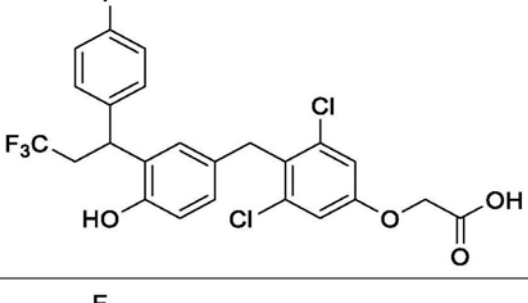
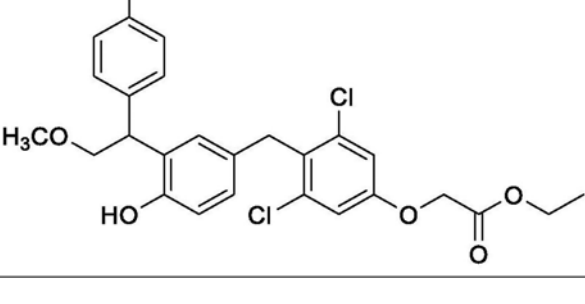
108	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2C3CCC3)c4ccc(F)cc4</chem>
109	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2C3CCC3)c4ccc(F)cc4</chem>
110	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2C3CCCCC3)c4ccc(F)cc4</chem>
111	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2C3CCCCC3)c4ccc(F)cc4</chem>
112	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cl)cc1Cc2ccc(O)c(c2C3CCCC3)c4ccc(F)cc4</chem>

113	
114	
[0394] 115	
116	
117	

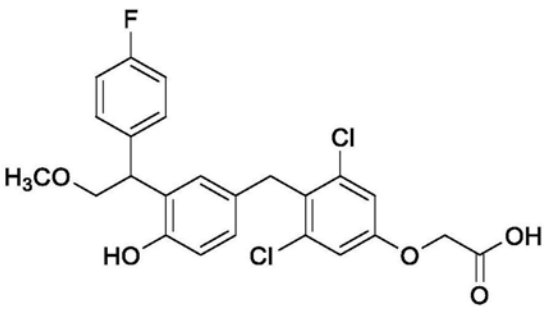
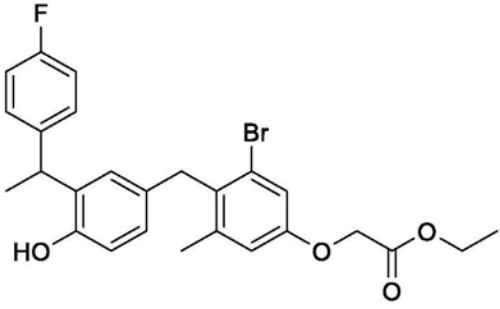
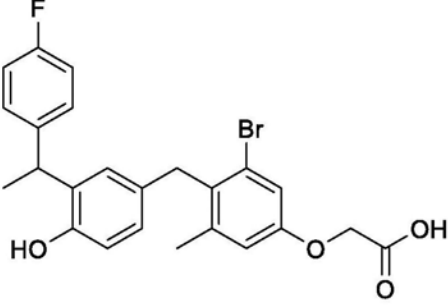
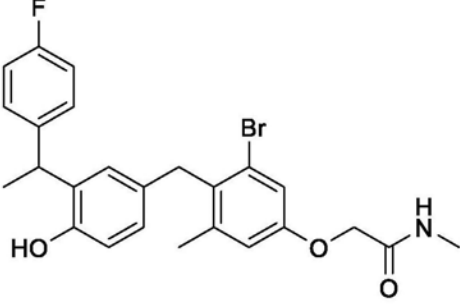
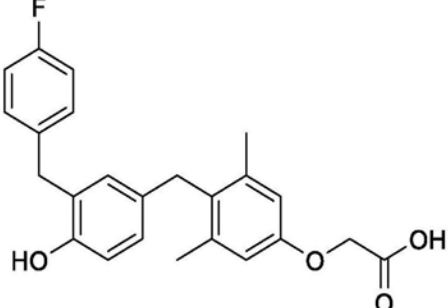
[0395]

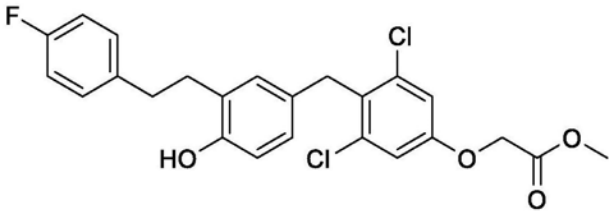
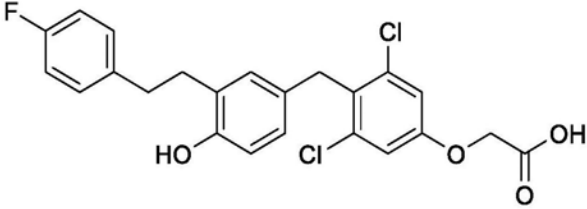
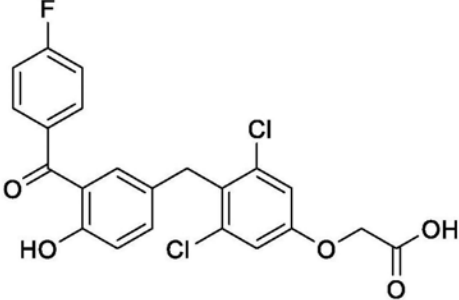
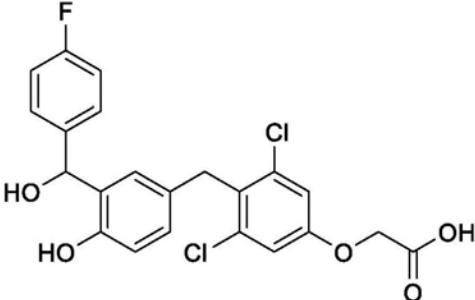
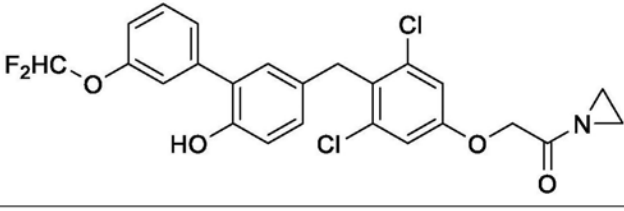
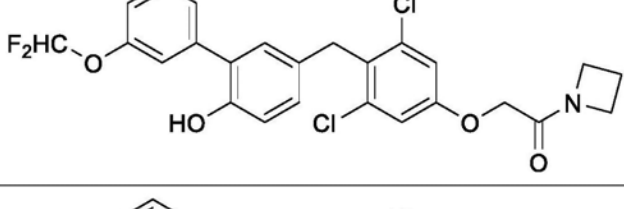
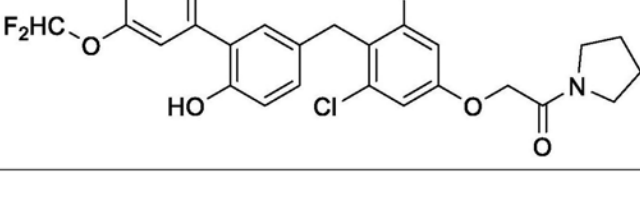
118	
119	
120	
121	
122	
123	

[0396]

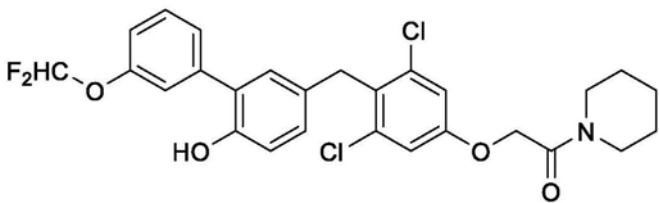
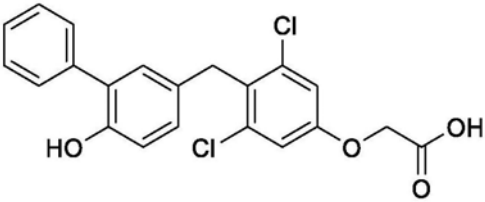
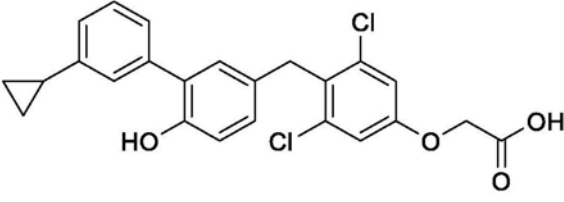
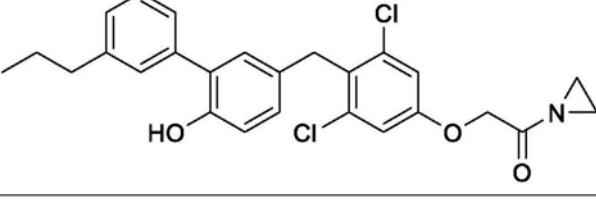
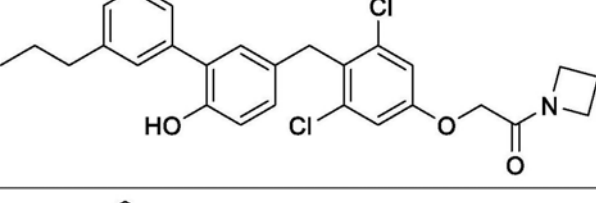
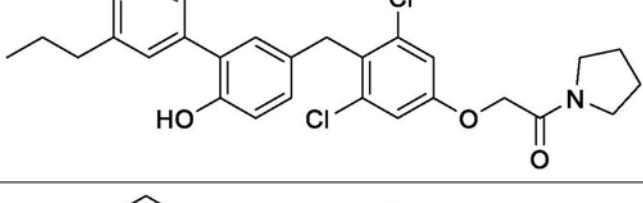
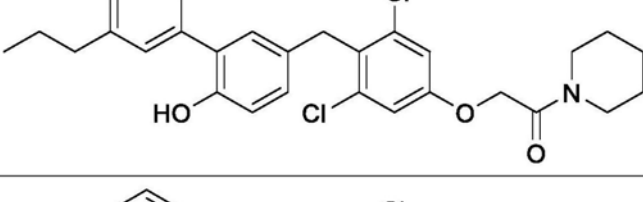
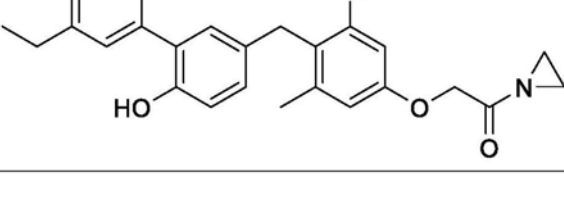
124	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(C(F)(F)F)c(c2)c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>
125	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(C(F)(F)F)c(c2)c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>
126	 <chem>COC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(C(F)(F)F)C(C2)c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>
127	 <chem>OC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(C(F)(F)F)C(C2)c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>
128	 <chem>CCOC(=O)COc1cc(Cl)c(Cc2cc(O)c(COC)C(C2)c3ccc(F)cc3)c(Cl)c1</chem>

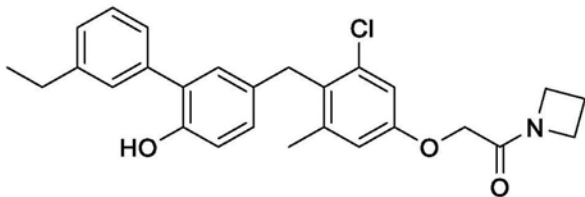
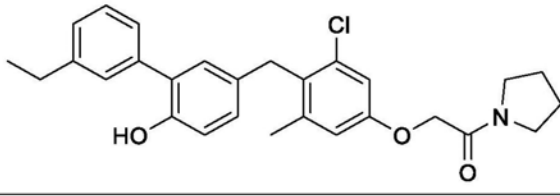
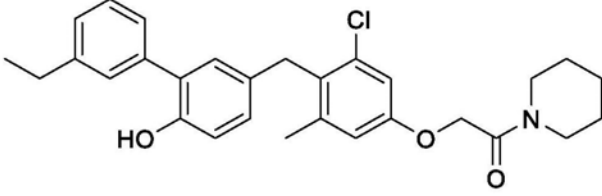
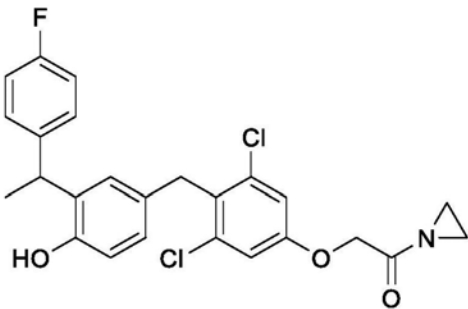
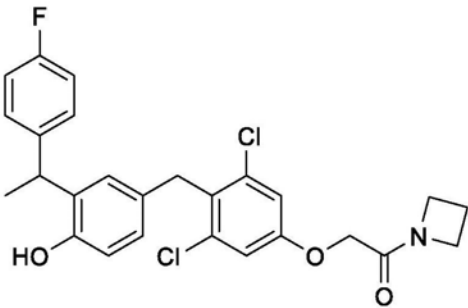
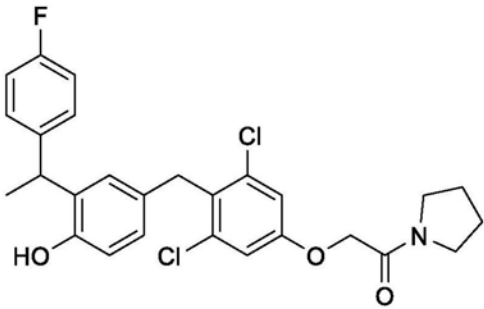
[0397]

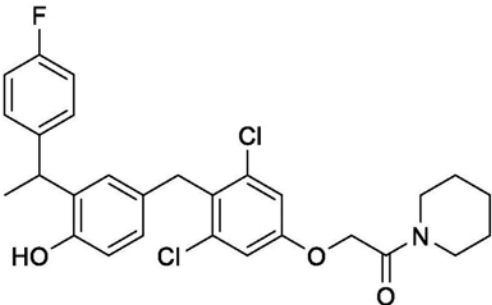
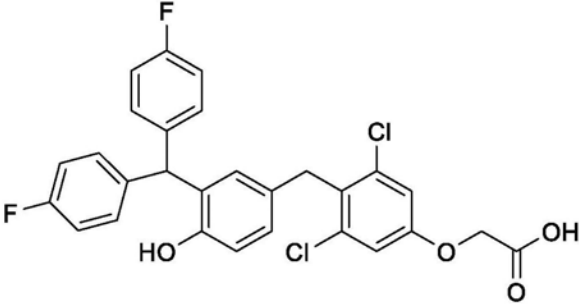
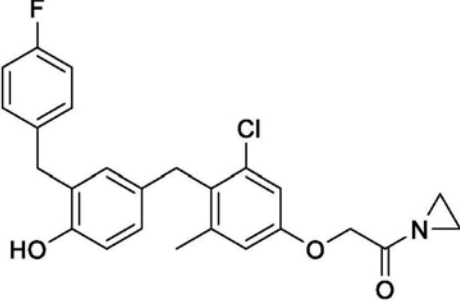
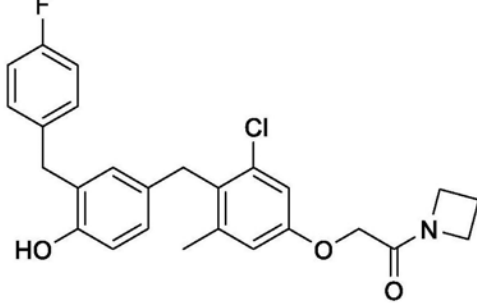
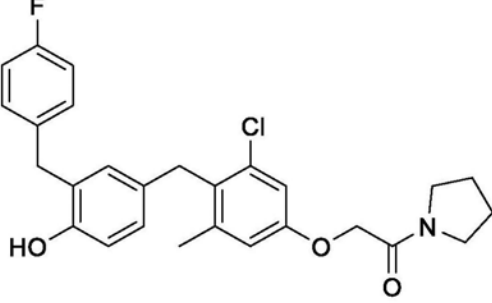
129	
130	
131	
132	
133	

134	
135	
136	
[0398] 137	
138	
139	
140	

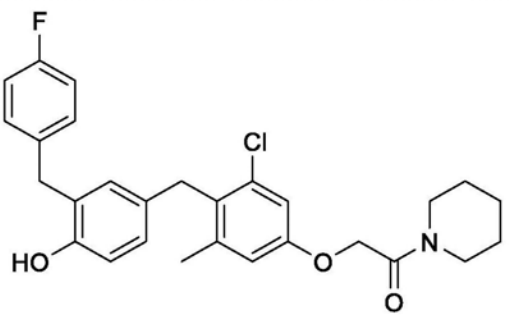
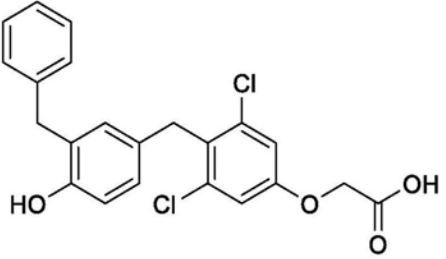
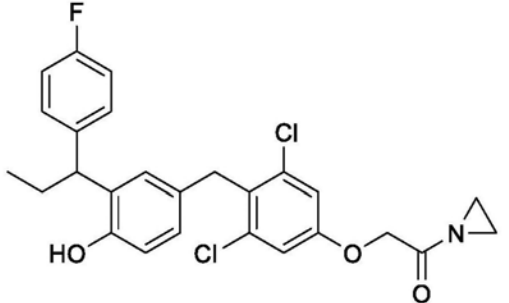
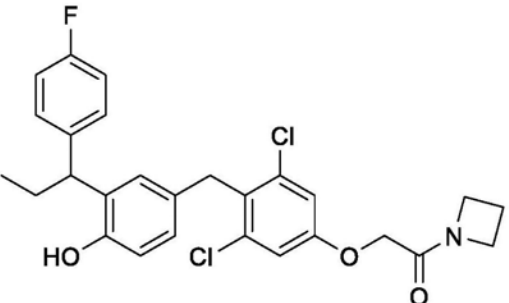
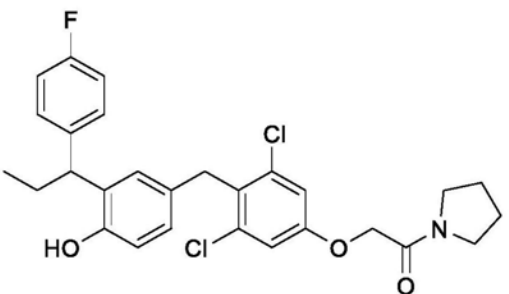
[0399]

141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

149	
150	
151	
[0400] 152	
153	
154	

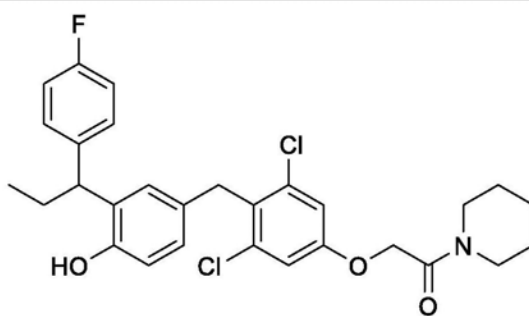
155	
156	
[0401] 157	
158	
159	

[0402]

160	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=C2C=CC(=C2)OC(=O)N3CCCCC3)C=C2)C(=C(C=C1)O)Cc4ccc(F)cc4</chem>
161	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=C2C=CC(=C2)OC(=O)O)C=C2)C(=C(C=C1)O)Cc3ccccc3</chem>
162	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=C2C=CC(=C2)OC(=O)N3CCO3)C=C2)C(=C(C=C1)O)C(C)Cc4ccc(F)cc4</chem>
163	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=C2C=CC(=C2)OC(=O)N3CCO3)C=C2)C(=C(C=C1)O)C(C)Cc4ccc(F)cc4</chem>
164	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)C(=C2C=CC(=C2)OC(=O)N3CCCC3)C=C2)C(=C(C=C1)O)C(C)Cc4ccc(F)cc4</chem>

[0403]

165



[0404] “异构体”在本文中用来涵盖结构的所有手性、非对映异构或外消旋形式，除非特别指出特定的立体化学或异构形式。这类化合物可以是以任何富集度富集或拆分的、在任何或所有不对称原子(从描述中明显看出)处的光学异构体。可以合成外消旋混合物和非对映体混合物两者以及单个光学异构体，以便基本上不含其对映体或非对映体对应物，并且这些都在本发明的某些实施方案的范围内。由于手性中心的存在而产生的异构体包括一对被称为“对映体”的不可重叠的异构体。纯化合物的单一对映体是旋光性的(即，它们能够绕平面偏振光的平面旋转，并且被称为R或S)。

[0405] “分离的光学异构体”是指已经从相同通式的相应光学异构体中基本纯化的化合物。例如，分离的异构体按重量计可以是至少约80%、至少80%或至少85%纯。在其他实施方案中，分离的异构体是按重量计至少90%纯或至少98%纯，或至少99%纯。

[0406] “基本上对映体或非对映体”纯的是指一种对映体相对于另一种对映体或非对映体的对映体或非对映体富集水平至少为约80%，更具体地超过80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%或99.9%。

[0407] 术语“外消旋物”和“外消旋混合物”是指两种对映体的均等混合物。外消旋体被标记为“(±)”，因为它没有旋光性(即，由于其组成对映体彼此抵消，所以不会使平面偏振光沿任一方向旋转)。所有带有与叔碳或季碳相邻的星号(*)的化合物都是旋光异构体，它们可以从各自的外消旋物中纯化出来和/或通过适当的手性合成来合成。

[0408] “水合物”是与水分子组合存在的化合物。该组合可包括化学计量的水，如一水合物或二水合物，或者可包括随机量的水。当该术语在本文中使用时，“水合物”是指固体形式；即，对于在水溶液中的化合物，尽管它可被水合，但并非本文使用的该术语所指的水合物。

[0409] “溶剂化物”类似于水合物，不同之处在于存在水以外的溶剂。例如，甲醇或乙醇可形成“醇化物”，该醇化物也可以是化学计量的或非化学计量的。当该术语在本文中使用时，“溶剂化物”是指固体形式；即，对于在溶剂溶液中的化合物，尽管它可被溶剂化，但并非本文使用的该术语所指的溶剂化物。

[0410] “同位素”是指具有相同数目的质子但是具有不同数目的中子的原子，并且式(I)化合物的同位素包括其中一个或多个原子被该原子的同位素所替代的任何这样的化合物。例如，碳12——最常见的碳形式——具有六个质子和六个中子，而碳13具有六个质子和七个中子，而碳14具有六个质子和八个中子。氢有两种稳定的同位素：氕(一个质子和一个中子)和氘(一个质子和两个中子)。氟具有许多同位素，而氟19的半衰期最长。因此，具有式(I)结构的化合物的同位素包括但不限于这样的式(I)化合物，其中一个或多个碳12原子被

碳-13和/或碳-14原子代替,其中一个或多个氢原子被氘和/或氚代替,并且/或者其中一个或多个氟原子被氟-19代替。

[0411] “盐”通常是指与抗衡离子组合的离子形式的有机化合物,如羧酸或胺。例如,在其阴离子形式的酸与阳离子之间形成的盐被称为“酸加成盐”。相反,在阳离子形式的碱与阴离子之间形成的盐被称为“碱加成盐”。

[0412] 术语“药学上可接受的”是指已经被批准用于人类施用并且通常是无毒的药剂。例如,术语“药学上可接受的盐”是指无毒的无机或有机酸和/或碱加成盐(参见,例如,Lit等人,Salt Selection for Basic Drugs,Int.J.Pharm.,33,201-217,1986)(其通过引用并入本文)。

[0413] 本发明化合物的药学上可接受的碱加成盐包括,例如,金属盐,包括碱金属、碱土金属和过渡金属的盐,例如,钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺例如N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因形成的有机盐。

[0414] 药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或由有机酸制备。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳香脂肪族、杂环、羧酸和磺酸类别的有机酸,其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、马尿酸、丙二酸、草酸、亚甲基双羟萘酸(帕莫酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、β-羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。

[0415] 虽然药学上不可接受的盐通常并不用作药物,但这类盐可能是有用的,例如在具有式(I)结构的化合物的合成中用作中间体,例如在其通过重结晶的纯化中使用。

[0416] 在某些实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含本发明的化合物以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。例如,活性化合物通常将与载体混合,或被载体稀释,或包封在可以是安瓿、胶囊、囊袋、纸或其他容器形式的载体内。当活性化合物与载体混合时,或当载体充当稀释剂时,它可以是充当活性化合物的媒介物、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。活性化合物可以吸附在颗粒状固体载体上,例如包含在囊袋中。合适的载体的一些实例是水、盐溶液、醇、聚乙二醇、聚羟基乙氧基化蓖麻油、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、白土、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸甘油单酯和甘油二酯、季戊四醇脂肪酸酯、聚氧乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。类似地,载体或稀释剂可包括单独的或与蜡混合的本领域已知的任何持续释放材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0417] 如本文所用的,术语“药物组合物”是指含有一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,并与药学上可接受的载体一起配制的组合物,其还可以包含其他添加剂,经政府监管机构批准制造或出售,作为治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分。例如,可以将药物组合物配制成为单位剂型(例如,片剂、胶囊、囊片、软胶囊或糖浆)口服给药;局部给药(例如,作为乳膏、凝胶、洗剂或软膏);静

脉内给药(例如,作为无颗粒栓子的无菌溶液并在适合静脉内使用的溶剂系统中);或本文所述的其他任何制剂。用于选择和制备合适的制剂的常规程序和成分描述于例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Gennaro编, Lippencott Williams&Wilkins (2005) 和 The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 36NF31), 发表于2013年。

[0418] 如本文所用的, 术语“药学上可接受的载体”是指除了所公开的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐以外的任何成分(例如, 能够悬浮或溶解活性化合物的载体), 并且在患者中具有无毒和非炎性的性质。赋形剂可包括, 例如: 抗粘剂、抗氧化剂、粘合剂、涂料、压缩助剂、崩解剂、染料(颜料)、软化剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或涂料、调味剂、香料、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂或水合水。示例性的赋形剂包括但不限于: 丁羟甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸钙(二碱式)、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联的聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟基乙酸淀粉钠、山梨醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。

[0419] 制剂可以与不与活性化合物有害反应的助剂混合。这类添加剂可包括润湿剂、乳化剂和悬浮剂, 用于影响渗透压的盐, 缓冲液和/或着色物质、防腐剂、甜味剂或调味剂。如果需要, 组合物还可以被灭菌。

[0420] 给药途径可以是将本发明的活性化合物有效地转运至适当或所需作用部位的任何途径, 如口服、经鼻、经肺、经颊、皮下、皮内、经皮或肠胃外, 包括静脉内、皮下和/或肌肉内。在一个实施方案中, 给药途径为口服。

[0421] 剂型可以每天一次或每天超过一次, 例如每天两次或三次施用。或者, 如果处方医生认为或药物的处方信息表明合适的话, 剂型可以比每天一次更低频率地施用, 例如每隔一天或每周一次。给药方案包括, 例如, 剂量滴定至待治疗的适应症所必需的或有用的程度, 从而使患者的身体适应治疗, 最小化或避免与治疗相关的不良副作用, 并且/或者最大化本发明化合物的治疗效果。其他剂型包括延迟或控制释放形式。合适的剂量方案和/或形式包括例如在最新版的Physicians' Desk Reference中列出的那些, 在此引入作为参考。

[0422] 在另一个实施方案中, 提供了制备本文所述化合物的组合物的方法, 其包括将本发明化合物与药学上可接受的载体或稀释剂一起配制。在一些实施方案中, 药学上可接受的载体或稀释剂适合于口服给药。在一些这样的实施方案中, 所述方法可以进一步包括将所述组合物配制成片剂或胶囊的步骤。在其他实施方案中, 药学上可接受的载体或稀释剂适合于肠胃外给药。在一些这样的实施方案中, 所述方法进一步包括冻干所述组合物以形成冻干制品的步骤。

[0423] 在另一个实施方案中, 提供了一种治疗患有神经变性疾病的受试者的方法, 该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐, 或其药物组合物。在一个实施方案中, 该神经变性疾病是脱髓鞘疾病。在另一个实施方案中, 该脱髓鞘疾病是慢性脱髓鞘疾病。在又一个实

施方案中,该脱髓鞘疾病是X连锁遗传病、脑白质营养不良、痴呆、tau蛋白病或缺血性卒中,或与该疾病相关。在另一个实施方案中,该脱髓鞘疾病是以下疾病或与以下疾病相关:成人Refsum病、亚历山大病、阿尔茨海默病、巴洛同心性硬化、卡纳万病、中心性脑桥髓鞘溶解(CPM)、脑性瘫痪、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多神经病(CIDP)、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化、脑脊髓炎、特发性炎性脱髓鞘病(IIDD)、婴儿Refsum病、Krabbe病、Leber遗传性视神经病、Marburg多发性硬化、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良、多灶性运动神经病、副蛋白血症性脱髓鞘性多神经病、Pelizaeus-Merzbacher病、腓肌萎缩、进行性多灶性脑白质病、横贯性脊髓炎、热带痉挛性轻截瘫、van der Knaap病或Zellweger综合征。在另一个实施方案中,该脱髓鞘疾病是以下疾病或与以下疾病相关:多发性硬化、MCT8缺乏症、X连锁肾上腺脑白质营养不良(ALD)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病、额颞痴呆或腔隙性卒中。

[0424] 如本文所用的,术语“神经变性疾病”是指以神经系统的进行性恶化为特征的任何类型的疾病。

[0425] 如本文所用的,术语“脱髓鞘疾病”是指神经系统的任何疾病或医学状况,其中髓鞘受损或丢失,或者其中髓鞘的生长或发育受损。脱髓鞘抑制受影响神经中信号的传导,导致感觉、运动、认知或其他涉及神经的功能受损。脱髓鞘疾病有许多不同的原因,可以是遗传性的或获得性的。在一些情况下,脱髓鞘疾病是由传染原、自身免疫应答、毒性剂或创伤性损伤引起的。在其他情况下,脱髓鞘疾病的原因是未知的(“特发性”)或由多种因素的组合发展而来。

[0426] 如本文所用的,术语“脑白质营养不良”是指影响髓鞘生长或发育的一组疾病。

[0427] 如本文所用的,术语“脑白质病”是指影响大脑白质的一组疾病中的任何一种;可以特指几种疾病,例如,包括“白质消失的脑白质病”和“中毒性脑白质病”。脑白质病是类似于脑白质营养不良的疾病。

[0428] 如本文所用的,术语“tau蛋白病”是指与tau相关的病症或状况,例如阿尔茨海默病(AD)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)、Pick病(PiD)、嗜银颗粒疾病(AGD)、与17号染色体连锁的额颞痴呆和帕金森症(FTDP-17)、帕金森病、卒中、创伤性脑损伤、轻度认知障碍等。

[0429] 如本文所用的,术语“多发性硬化”和“MS”是指缓慢进展的中枢神经系统疾病,其特征存在于脑和脊髓中弥散的脱髓鞘斑块,导致多种不同的神经系统症状和体征,通常有缓解和恶化。MS的病因尚不清楚,但怀疑与免疫异常有关。增加的家族发病率表明遗传易感性,而女性略微比男性更容易受到影响。MS的症状包括虚弱、缺乏协调性、感觉异常、言语障碍和视觉障碍,最常见的是复视。更具体的体征和症状取决于病变的位置以及炎性和硬化过程的严重程度和破坏性。复发缓解型多发性硬化(RRMS)是MS的临床病程,其特征在於明确定义的急性发作,具有完全或部分恢复,在发作之间没有疾病进展。继发进行性多发性硬化(SPMS)是MS的临床病程,其最初是复发-缓解,然后以不同的速度进展,可能偶尔有复发和轻微缓解。原发进行性多发性硬化(PPMS)最初以进行性形式出现。临床上孤立的综合征是第一次神经系统发作,这是由中枢神经系统一个或多个部位的炎症/脱髓鞘引起的。进行性复发性多发性硬化(PRMS)是罕见的MS形式(约5%),其特征在于疾病状态从发病开始稳步恶化,具有急性复发但没有缓解。

[0430] 在又一个实施方案中,提供了一种治疗患有X连锁遗传病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。在一个实施方案中,该X连锁遗传病是MCT8缺乏症或X连锁肾上腺脑白质营养不良(ALD)。

[0431] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有脑白质营养不良的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。在一个实施方案中,该脑白质营养不良是肾上腺脑白质营养不良(ALD)、肾上腺脊髓神经病(AMN)、脑型肾上腺脑白质营养不良(cALD)、异染性脑白质营养不良(MLD)、卡纳万病或Krabbe病(球样细胞脑白质营养不良)。如本文所用的,术语“肾上腺脊髓神经病”或“AMN”是指X连锁肾上腺脑白质营养不良的成年变化形式,其特征在于ABCD1基因突变,该突变导致过氧化物酶体功能受损,具有极长链脂肪酸(VLCFA)的积累和脱髓鞘。

[0432] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有tau蛋白病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。在一个实施方案中,该tau蛋白病是阿尔茨海默病、额颞痴呆、原发性年龄相关tau蛋白病(PART)、Pick病或与17号染色体连锁的额颞痴呆和帕金森症(FTDP-17)。

[0433] 在又一个实施方案中,提供了一种治疗患有缺血性卒中的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。在一个实施方案中,该缺血性卒中是腔隙性卒中(也称为“腔隙梗塞”)。在另一个实施方案中,本方法用来治疗患有腔隙性卒中综合征(LACS)的受试者。

[0434] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有成人Refsum病、婴儿Refsum病、亚历山大病、阿尔茨海默病、巴洛同心性硬化、卡纳万病、中心性脑桥髓鞘溶解(CPM)、脑性瘫痪、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多神经病(CIDP)、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化、脑脊髓炎、特发性炎性脱髓鞘病(IIDD)、Krabbe病、Leber遗传性视神经病、脑白质营养不良、Marburg多发性硬化、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良(MLD)、多灶性运动神经病(MMN)、多发性硬化(MS)、副蛋白血症性脱髓鞘性多神经病、Pelizaeus-Merzbacher病(PMD)、进行性多灶性脑白质病(PML)、热带痉挛性轻截瘫(TSP)、X连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD、ALO或X连锁ALO)或Zellweger综合征的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0435] 在一个实施方案中,所述脱髓鞘疾病是多发性硬化。在另一个实施方案中,所述脱髓鞘疾病是X连锁肾上腺脑白质营养不良(ALD)。

[0436] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有肌萎缩侧索硬化(ALS)疾病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。在一个实施方案中,该ALS是散发性或家族性ALS,或具有超氧化物歧化酶-1突变的ALS。

[0437] 在一个实施方案中,提供了一种治疗具有与TGF- β 活性增加相关的医学状况的受

试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。在一个实施方案中,所述与TGF- β 活性增加相关的医学状况是纤维化疾病。在另一个实施方案中,该纤维化疾病是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、特发性肺纤维化(IPF)、系统性硬皮病或Alport综合征,或与该疾病相关。如本文所用的,术语“Alport综合征”是指由a3a4a5(IV)胶原网络基因突变引起的遗传性病症,该突变导致发育早期肾小球基底膜(GBM)的结构缺陷,随后导致滤过屏障破坏、肾纤维化和肾功能衰竭的发展。

[0438] 如本文所用的,术语“纤维化疾病”是指易于通过施用具有抗纤维化活性的化合物进行治疗的病况、疾病或病症。纤维化疾病包括但不限于肺纤维化,包括特发性肺纤维化(IPF)和已知病因的肺纤维化、肝纤维化和肾纤维化。其他示例性纤维化疾病包括肌肉骨骼纤维化、心肌纤维化、术后粘连、硬皮病、青光眼和皮肤损伤如瘢痕疙瘩。

[0439] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有NASH、NAFLD、伴有高脂血症的NAFLD、酒精性肝病/酒精性脂肪性肝炎、与病毒感染(HBV、HCV)相关的肝纤维化、与胆汁淤积性疾病(原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎)相关的纤维化、(家族性)高胆固醇血症、血脂异常、遗传性脂质紊乱、硬化、酒精诱发的纤维化、血色素沉着症、糖原贮积病、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症、自身免疫性肝炎、Wilson病、Crigler-Najjar综合征、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、囊性纤维化肝病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0440] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有Alport综合征、糖尿病肾病、FSGS、与IgA肾病相关的纤维化、慢性肾病(CKD)、AKI后、HIV相关的CKD、化疗诱发的CKD、与肾毒性剂相关的CKD、肾源性系统性纤维化、肾小管间质性纤维化、肾小球硬化或多囊肾病(PKD)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0441] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有IPF、ILD、肺纤维化、与诸如类风湿性关节炎、硬皮病或舍格伦综合征等自身免疫病相关的肺纤维化、哮喘相关的肺纤维化、COPD、石棉或二氧化硅诱发的肺纤维化、矽肺、呼吸性细支气管炎、特发性间质性肺炎(IIP)、特发性非特异性间质性肺炎、呼吸性细支气管炎-间质性肺病、脱屑性间质性肺炎、急性间质性肺炎、罕见的IIP:特发性淋巴样间质性肺炎、特发性胸膜实质纤维弹性组织增生症、无法分类的特发性间质性肺炎、过敏性肺炎、辐射诱发的肺损伤、进行性块状纤维化-尘肺、支气管扩张、棉尘肺、慢性呼吸系统疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺气肿、肺动脉高压(PAH)或囊性纤维化的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0442] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有硬皮病/系统性硬化、移植物抗宿主病、肥厚性瘢痕、瘢痕疙瘩、肾源性系统性纤维化、迟发性皮肤卟啉病、限制性皮肤病、Dupuytren挛缩、皮肤纤维化、肾源性系统性纤维化/肾源性纤维化皮肤病、混合性结缔组织病、硬化性粘液水肿、嗜酸性筋膜炎、暴露于化学物质或物理物质引起的纤维化、GvHD诱发的纤维化、成人硬皮病、脂性硬皮病或早衰病症(早衰、肢端早老症、Werner综合征)的受试

者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0443] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有心房纤维化、心内膜心肌纤维化、心肌纤维化、动脉粥样硬化、再狭窄或关节纤维化的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0444] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有纵隔纤维化、骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-polycythemia vera myelofibrosis)或原发性血小板增多症后(post essential thrombocythemia)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0445] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有克罗恩病、腹膜后纤维化、肠纤维化、炎性肠病中的纤维化、溃疡性结肠炎、囊性纤维化引起的胃肠纤维化或胰腺炎引起的胰腺纤维化的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0446] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有子宫内膜纤维化、子宫肌瘤或Peyronie病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0447] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜纤维血管疾病或玻璃体视网膜病变的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0448] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗具有与创伤相关的疤痕(手术并发症、化疗药物诱发的纤维化、辐射诱发的纤维化)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用药学有效量的具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或其药物组合物。

[0449] 如本文所用的,术语“施用”是指提供如本文所述的化合物、化合物的前药或包含该化合物或前药的药物组合物。化合物或组合物可以由另一个人向受试者施用,或者可以由受试者自行施用。施用途径的非限制性实例是口服、肠胃外(例如静脉内)或局部。

[0450] 如本文所用的,术语“治疗”是指改善疾病或病理状况的指征或症状的干预。如本文所用的,关于疾病、病理状况或症状的术语“治疗”和“处理”也指治疗的任何可观察到的有益效果。例如,有益效果可以通过以下方面得到证实:在易感受试者中疾病的临床症状的延迟发作,疾病的一些或全部临床症状的严重程度降低,疾病的进展较慢,疾病的复发次数的减少,受试者整体健康或幸福的改善,或本领域公知的特定于特定疾病的其他参数。预防性处理是施用于不表现出疾病指征或仅表现出早期指征的受试者的处理,其目的是降低发生病理学的风险。治疗性处理是在疾病的指征和症状发展后施用于受试者的处理。

[0451] 如本文所用的,术语“受试者”是指动物(例如,哺乳动物,如人)。根据本文所述方法治疗的受试者可以是已被诊断出涉及髓鞘、髓鞘形成不足或髓鞘发育不全的神经变性

疾病的受试者,例如被诊断出患有多发性硬化或脑性瘫痪的受试者,或处于发生该状况的风险中的受试者。可以通过本领域已知的任何方法或技术来进行诊断。本领域技术人员将会理解,将要根据本公开治疗的受试者可能已经接受了标准测试,或者可能未经检查就被确定为由于存在一种或多种与疾病或状况相关的风险因素而处于危险中的受试者。

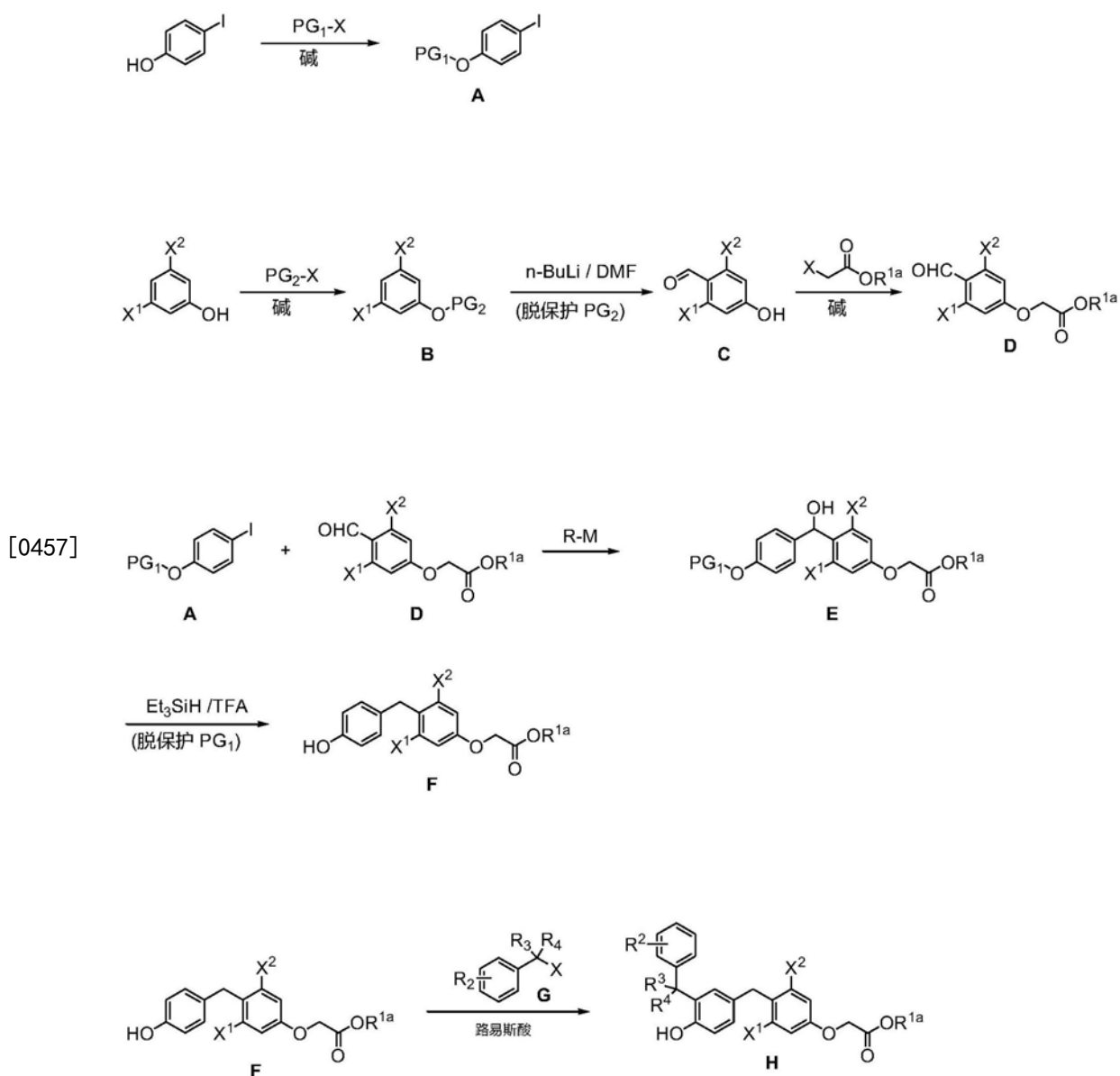
[0452] 如本文所用的,术语“有效量”是指足以在用指定药剂治疗的受试者中达到所需效果的该药剂的量。理想地,药剂的有效量是足以抑制或治疗疾病而不会在受试者中引起实质性毒性的量。药剂的有效量将取决于所治疗的受试者、患病的严重程度以及药物组合物的给药方式。根据本公开内容,本领域技术人员将会理解确定足以在受试者中达到所需效果的公开的化合物的有效量的方法。

[0453] 如本文所用的,术语“慢性”是指随时间持续存在或频繁复发的医学病症或病况。

[0454] 具有式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)结构的化合物可以使用本领域技术人员已知的标准合成技术来合成。例如,可以使用适当修改的W0 2014/178892、W0 2014/178931、W0 2016/134292、W0 2017/201320、W0 2018/032012和以下方案1-7中阐述的合成程序来合成本发明化合物。

[0455] 为此,本文所述的反应、过程和合成方法不限于在以下实验部分中描述的具体条件,而是旨在作为对本领域的适当技术人员的指导。例如,反应可以在任何合适的溶剂或其他试剂中进行,以进行必要的转化。通常,合适的溶剂是质子或非质子溶剂,其在反应进行的温度(即,可以从冷冻到沸腾温度的范围内的温度)下基本上不与反应物、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应,可以使用用于反应后的特定后处理的合适溶剂。

[0456] 方案1。

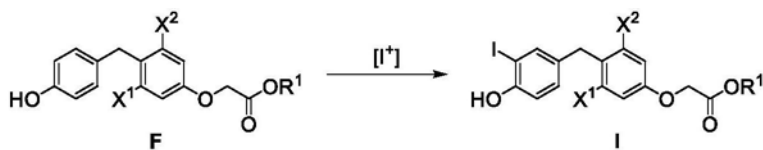


[0458] 本发明的化合物可根据方案1制备。通过在诸如THF或DMF等溶剂中,使用诸如氢化钠或三乙胺等碱,用诸如甲氧基甲基氯或苄基溴或三异丙基甲硅烷基氯等烷化剂处理,对可商购获得的4-碘苯酚进行保护,得到受保护的苯酚A。3,5-二取代的苯酚使用正交保护基类似地进行保护,得到B。使用正丁基锂或正丁基溴化镁等将化合物B在4-位去质子化,并且所得阴离子与甲酰化剂如DMF等缩合,得到醛C。在保护基PG₂对酸敏感的情况下,可在酸处理过程中释放游离苯酚;或者,PG₂可以在单独的步骤中裂解。在诸如THF或DMF或丙酮等溶剂中,使用诸如碳酸钾或氢化钠等碱,用受保护的乙酸等价物如氯乙酸甲酯或溴乙酸叔丁酯等对C的苯酚部分进行烷基化,得到酯D。

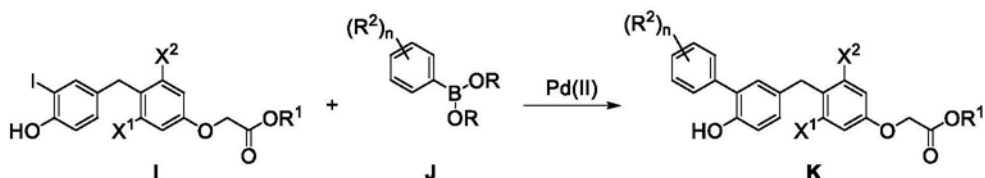
[0459] 在诸如THF或DME等溶剂中使用异丙基溴化镁或仲丁基锂等对碘化物A进行金属转移,并且所得阴离子与醛D缩合,得到二芳基甲醇物质E。在诸如TFA或HCl水溶液等酸性溶剂中,使用诸如三乙基硅烷等氢化物源对E进行脱氧,产生二芳基甲烷物质F。在PG₁是酸敏感的保护基(例如MOM等)的情况下,脱氧产物作为苯酚直接分离。或者,可以在单独的步骤中去除PG₁。然后在路易斯酸如氯化锌或氯化铝或三氟化硼醚合物等的存在下,将苯酚F与取代的苄醇或苄基卤化物G,例如对氟苄基氯或1-(1-氯乙基)-4-氟-苯或2,4-二氟苄醇等反

应,得到3'-苄基化产物,如酯H。

[0460] 方案2。

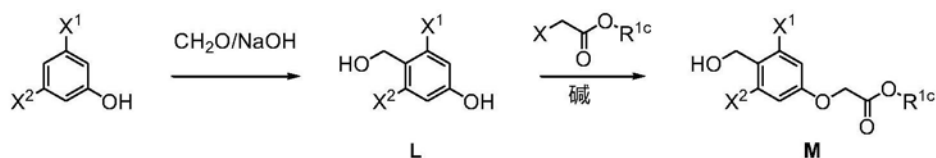


[0461]

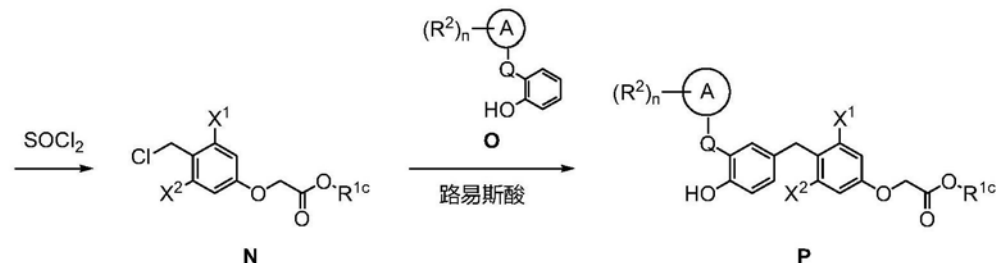


[0462] 如方案2所述,例如使用N-碘代琥珀酰亚胺或固体碘等,苯酚F的邻位碘化提供关键中间体I。为了制备本发明的化合物,I与间位取代的硼酸(或硼酸酯)J在各种Suzuki条件下反应,提供本发明的酯K。

[0463] 方案3

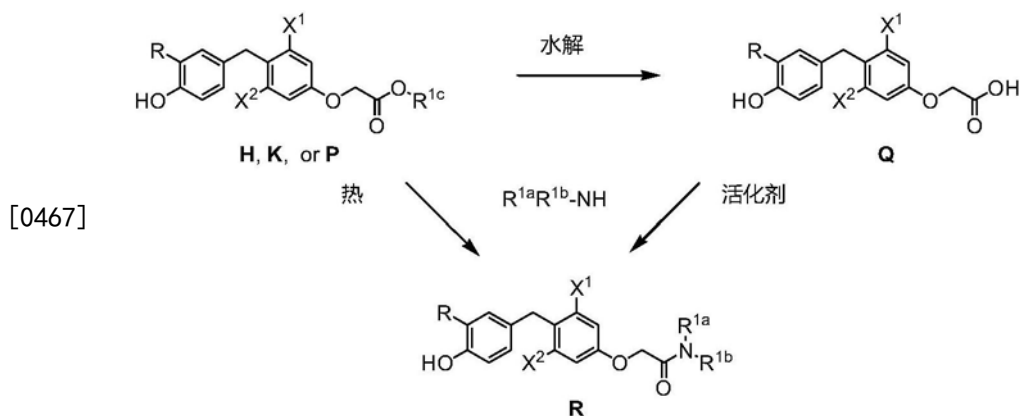


[0464]



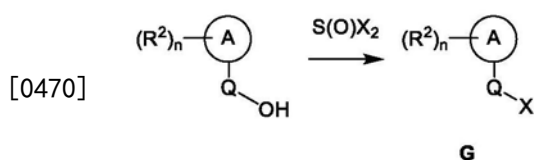
[0465] 参见方案3,二取代的苯酚(例如,3,5-二氯苯酚或3-甲基-5-氯苯酚或3-甲基-5-溴-苯酚等)与甲醛等价物(例如,水性甲醛或低聚甲醛或二甲氧基甲烷等)反应,得到羟甲基衍生物(L),其随后在碱的存在下,选择性地,在酚氧处,与活化的乙酸酯部分(例如氯乙酸乙酯或溴乙酸甲酯等)反应,得到中间体(M)。羟甲基被活化(例如通过与亚硫酰氯或草酰氯或对甲苯磺酰氯等反应),得到氯甲基衍生物(N)(或相应的甲苯磺酸酯,或甲磺酸酯,或溴甲基类似物等),其在路易斯酸(如氯化锌或氯化铝等)的存在下与2-取代的苯酚(O)缩合,得到酯(P)。

[0466] 方案4。



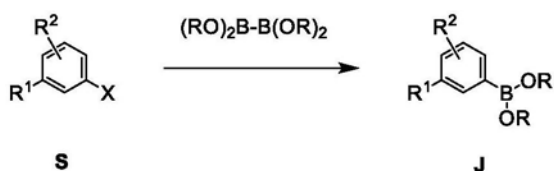
[0468] 如方案4所示,例如使用氢氧化钠水溶液(如果R¹为甲基)或TFA(如果R¹为叔丁基), (H)、(K)或(P)的酯基团的水解提供本发明的酸(Q)。如果需要,酸(Q)可以通过在偶合剂如DDC或EDCI等的存在下与相应的胺(例如甲胺或丙胺或2-磺酰基乙胺等)缩合,或者通过使用亚硫酰氯等形成活化的中间体(例如相应的酰基氯),而转化为酰胺(R)。或者,如果需要,酯(H)、(K)或(P)或酸(Q)可以与胺R^{1a}R^{1b}NH₂,例如甲胺或丙胺或2-磺酰基乙胺等一起加热,得到本发明的酰胺(R)。

[0469] 方案5。

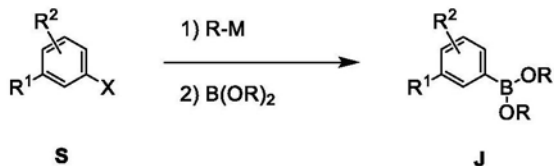


[0471] 方案1中使用的苄醇或卤化物(G)可以来源于商业供应商,或者可以如方案5所述制备。例如,苄醇如1-(4-氟苯基)乙醇等与诸如亚硫酰氯或三溴化磷等试剂组合,得到相应的苄基卤化物(G)。

[0472] 方案6。

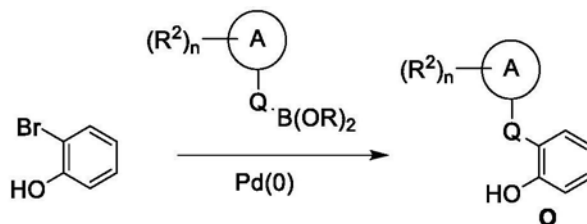


[0473]

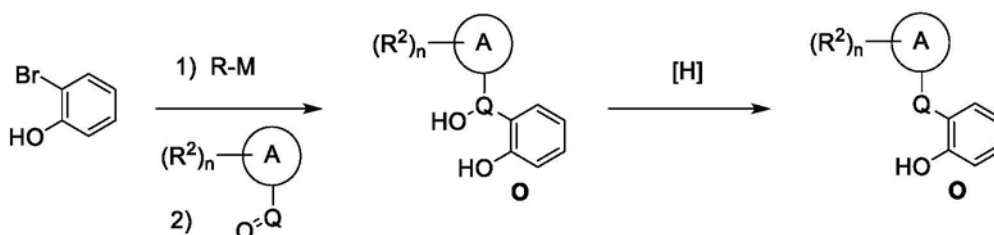


[0474] 方案2中使用的芳基硼酸或酯(J)可以是商业来源的,或者可以如方案6所述制备。使用钯催化剂等,芳基卤化物(S)可以与二(频哪醇)二硼或类似的试剂反应,得到(J)。或者,(S)可以使用异丙基溴化镁或正丁基锂等进行金属化,然后与三烷氧基硼酸酯等反应,以提供(J)。

[0475] 方案7。



[0476]



[0477] 方案3中使用的取代的苯酚(O)可以如方案7所示制备。2-卤代苯酚如2-溴苯酚等可以在钯催化剂等的存在下在Suzuki条件下与硼酸或酯(J)缩合,得到2-取代的苯酚(O)。或者,2-溴苯酚可使用异丙基溴化镁或正丁基锂等进行金属化,然后与醛或酮(T)缩合,得到中间体如(U)。在钯或铂催化剂等的存在下使用氢气在氢解条件下,或在还原剂三乙基硅烷等的存在下在还原-脱氧条件下,在诸如TFA等酸的存在下,(U)的脱氧产生取代的苯酚(O)。

[0478] 实施例

[0479] 通过以下实施例进一步阐述本发明。以下实施例是非限制性的,仅代表本发明的各个方面。本文所公开的结构内的实心和虚线楔形示出了相对立体化学,仅在具体说明或描绘时才描述绝对立体化学。

[0480] 通用方法

[0481] 在实验部分中未描述其合成的所有试剂或者是可商购获得的,或者是已知化合物,或者可以由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。

[0482] 根据本发明的方法产生的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员公知的,并且纯化相同的化合物可能有数种方式。在一些情况下,纯化可能不是必需的。在一些情况下,化合物可以通过结晶纯化。在一些情况下,可以使用合适的溶剂搅拌出杂质。

[0483] 在一些情况下,化合物可以通过色谱法,特别是急骤柱色谱法,使用特制的或预填充的硅胶柱和洗脱剂,例如诸如庚烷、乙醚、乙酸乙酯、乙腈、乙醇等溶剂的梯度来纯化。在一些情况下,化合物可以使用所述方法通过制备型HPLC来纯化。

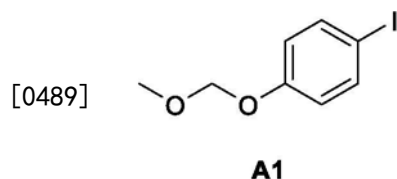
[0484] 本文所述的纯化方法可以提供盐形式的具有足够碱性或酸性官能度的本发明化合物,例如在足够碱性的本发明化合物的情况下,为三氟乙酸盐或甲酸盐,或者在足够酸性的本发明化合物的情况下,为铵盐。这种类型的盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化成其游离碱或游离酸形式,或在后续生物学试验中用作盐。应当理解,所分离并且如本文所述的本发明化合物的特定形式不一定是所述化合物可以应用于生物学试验以量化特定生物学活性的唯一形式。

[0485] 所有起始材料和试剂都是可商购获得的并按原样使用。除非另有说明,否则在大致室温下使用所述溶剂,使用在400MHz下运行的Bruker仪器进行¹H核磁共振(NMR)光谱法。在所有情况下,NMR数据均与所提出的结构一致。特征性化学位移(δ)以百万分之一为单位,使用常规缩写来表示主峰:例如,s,单峰;d,双峰;t,三峰;q,四峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;m,多峰;br,宽。制备型HPLC纯化通过反相HPLC进行,其中使用乙腈在TFA水溶液中的梯度,或等效的HPLC系统,例如在乙酸铵水溶液中的甲醇。

[0486] 化学名称使用PerkinElmer Informatics, Inc.的ChemDraw命名软件(版本17.0.0.206)生成。在一些情况下,使用市售试剂的普遍接受的名称代替命名软件生成的名称。

[0487] 中间体A1

[0488] 1-碘-4-(甲氧基甲氧基)苯(中间体A1)的合成



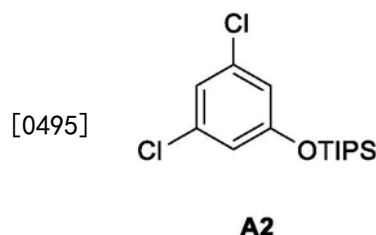
[0490] 将4-碘苯酚(50g, 227mmol)在THF(400mL)中的溶液冷却至0℃。分批加入氢化钠(在矿物油中60%)(10.9g, 273mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min。逐滴加入氯甲基甲基醚(21.96g, 273mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物倒入冰水(600mL)中并用EtOAc(200mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到呈无色液体的中间体A1(60g, 227mmol, 99%产率)。

[0491] TLC:EtOAc/石油醚=1/10(v/v), R_f=0.95

[0492] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.63-7.59(m, 2H), 6.89-6.84(m, 2H), 5.17(s, 2H), 3.36(s, 3H)。

[0493] 中间体A2

[0494] (3,5-二氯苯氧基)-三异丙基-硅烷(化合物A2)的合成



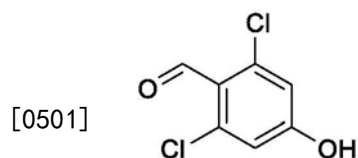
[0496] 将3,5-二氯苯酚(35.0g, 215mmol)和咪唑(21.93g, 322mmol)在DCM(400mL)中的溶液冷却至0℃。加入氯(三异丙基)硅烷(45.5g, 236mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水(200mL),并将所得混合物用DCM(100mL*3)萃取。合并的DCM相用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈淡黄色液体的中间体A2(68g, 213mmol, 99.2%产率)。

[0497] TLC:EtOAc/石油醚=1/20(v/v), R_f=0.95

[0498] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.21(t, J=1.8Hz, 1H), 6.89(d, J=1.8Hz, 2H), 1.29-1.23(m, 3H), 1.06(d, J=7.4Hz, 18H)。

[0499] 中间体A3

[0500] 2,6-二氯-4-羟基-苯甲醛(中间体A3)的合成

**A3**

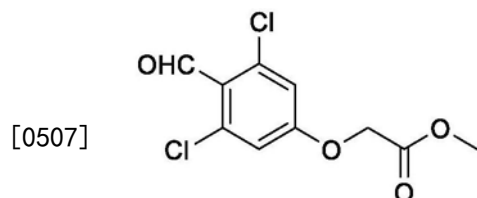
[0502] 将中间体A2 (70g, 219mmol) 在THF (600mL) 中的溶液冷却至-70℃。在-70℃下逐滴加入正丁基锂 (96.5mL, 241mmol, 在THF中2.5M)。将溶液在-70℃下搅拌45min。逐滴加入DMF (20.83g, 285mmol)。将混合物在-70℃下搅拌3h。使反应混合物升温至-10℃, 用1N HCl (440mL) 猝灭, 在室温下搅拌15min, 然后用EtOAc (300mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (500mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物用己烷洗涤并干燥, 得到呈白色固体的中间体A3 (28.5g, 149mmol, 68.1%产率)。

[0503] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.5

[0504] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ10.25 (s, 1H), 6.94 (s, 2H)。

[0505] 中间体A4

[0506] 2-(3,5-二氯-4-甲酰基-苯氧基)乙酸甲酯(中间体A4)的合成

**A4**

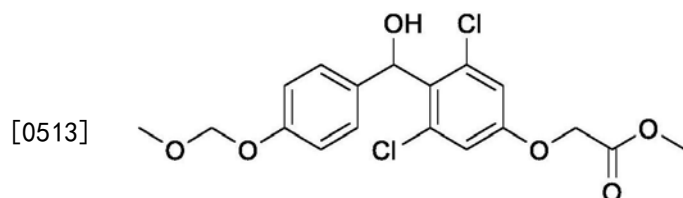
[0508] 向中间体A3 (18.2g, 95.3mmol) 在丙酮 (180mL) 中的溶液中加入2-氯乙酸甲酯 (12.4g, 114mmol) 和碳酸钾 (26.34g, 191mmol)。将反应混合物加热至60℃并搅拌2h。加水 (100mL), 并将所得混合物用EtOAc (50mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到呈黄色固体的中间体A4 (25.0g, 95.1mmol, 99.9%产率)。

[0509] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.45

[0510] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ10.28 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

[0511] 中间体A5

[0512] 2-(3,5-二氯-4-(羟基(4-(甲氧基甲氧基)苯基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(中间体A5)的合成

**A5**

[0514] 将中间体A1 (50g, 189mmol) 在THF (250mL) 中的溶液冷却至-20℃。逐滴加入异丙基氯化镁 (20.8g, 202mmol, 在THF中1.0M)。将混合物在室温下搅拌2h, 然后冷却至-67℃。在-67℃下逐滴加入中间体A4 (33.2g, 126mmol) 在THF (250mL) 中的溶液。将混合物在-67℃下搅拌2h。通过添加饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 猝灭反应。将混合物用EtOAc (100mL*3) 萃取。合并

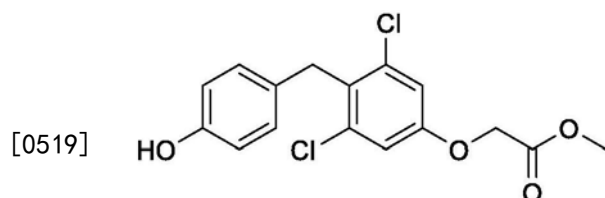
的有机相用盐水(200mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(EtOAc/石油醚=1/50至1/10),得到呈白色固体的中间体A5(12.0g,29.9mmol,23.7%产率)。

[0515] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.3$

[0516] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.36 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.01 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)。

[0517] 中间体A6

[0518] 2-[3,5-二氯-4-[(4-羟基苯基)甲基]苯氧基]乙酸甲酯(中间体A6)的合成



A6

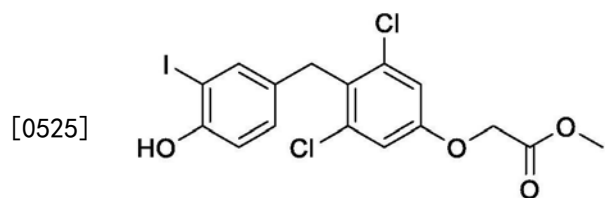
[0520] 向中间体A5(10.0g,24.9mmol)在DCM(100mL)中的室温溶液中加入三乙基硅烷(11.6g,100mmol,15.9mL)。将溶液冷却至0℃。逐滴加入TFA(85.3g,748mmol,57.6mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩。残余物用己烷(10mL)洗涤并干燥,得到呈白色固体的中间体A6(6.86g,20.1mmol,80.7%产率)。

[0521] TLC:石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), $R_f=0.32$

[0522] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0523] 中间体A7

[0524] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-碘苄基)苯氧基)乙酸甲酯(中间体A7)的合成



A7

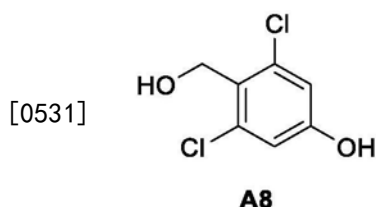
[0526] 将中间体A6(2.0g,5.86mmol)和对甲苯亚磺酸(183mg,1.17mmol)在DCM(20mL)中的溶液冷却至0℃。分批加入N-碘代琥珀酰亚胺(1.32g,5.86mmol)。将混合物在0℃下搅拌4h。加水(15mL),并将混合物用DCM(10mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩,得到呈橙色固体的中间体A7(2.4g,5.14mmol,87.7%产率)。

[0527] TLC:石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), $R_f=0.32$

[0528] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.40 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.78 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0529] 中间体A8

[0530] 3,5-二氯-4-(羟基甲基)苯酚(中间体A8)的合成



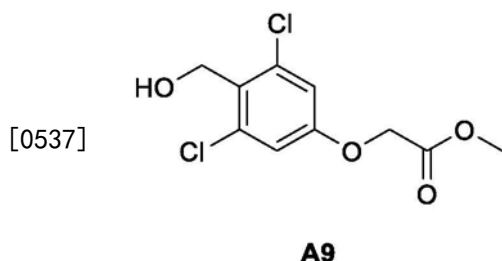
[0532] 向NaOH (6.7g, 169mmol) 在水 (20mL) 中的溶液中加入3,5-二氯苯酚 (25.0g, 153mmol)。将混合物加热至45℃, 并缓慢地逐滴加入36%甲醛水溶液 (12.4g, 153mmol)。将混合物在45℃下搅拌2h, 然后冷却至室温。用1N HCl将pH调节至约3-4, 并将混合物在室温下搅拌20min。过滤固体, 用水 (50mL) 洗涤并干燥, 得到呈灰白色固体的中间体A8 (11.5g, 59.6mmol, 39%产率)。

[0533] TLC: EtOAc/石油醚1/3, R_f 0.36

[0534] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ10.02 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.57 (d, J=2.1Hz, 2H)

[0535] 中间体A9

[0536] 2-[3,5-二氯-4-(羟基甲基)苯氧基]乙酸甲酯(中间体A9)的合成



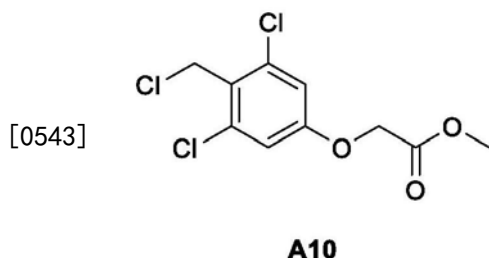
[0538] 向中间体A8 (3.0g, 15.5mmol) 在丙酮 (40mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (3.22g, 23.3mmol) 和2-氯乙酸甲酯 (2.02g, 18.6mmol)。将混合物回流2h。将混合物冷却至室温, 用水 (120mL) 稀释, 并用EtOAc (80mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=20/1至5/1), 得到呈白色固体的中间体A9 (2.0g, 7.54mmol, 48.5%产率)。

[0539] TLC: EtOAc/石油醚1/5, R_f 0.28

[0540] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ7.10 (s, 2H), 5.08 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.61 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[0541] 中间体A10

[0542] 2-[3,5-二氯-4-(氯甲基)苯氧基]乙酸甲酯(中间体A10)的合成



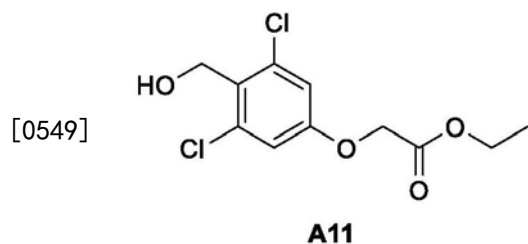
[0544] 向中间体A9 (1.0g, 3.77mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物中加入亚硫酰氯 (0.67g, 5.66mmol)。将混合物在室温下搅拌1h, 然后真空浓缩, 得到呈淡黄色固体的粗中间体A10 (1.0g, 3.53mmol, 93.5%产率)。

[0545] TLC:EtOAc/石油醚1/5,Rf 0.72

[0546] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0547] 中间体A11

[0548] 2-(3,5-二氯-4-(羟基甲基)苯氧基)乙酸乙酯(中间体A11)的合成



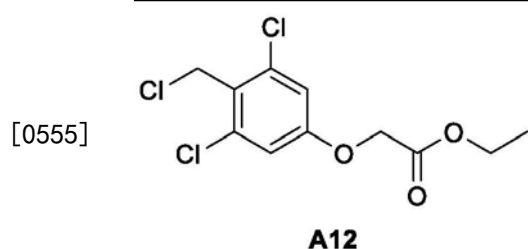
[0550] 向中间体A8 (13.0g, 67.4mmol) 在DMF (120mL) 中的室温溶液中加入2-溴乙酸乙酯 (11.25g, 67.4mmol) 和 K_2CO_3 (11.17g, 80.8mmol)。将混合物在室温下搅拌2h, 然后用水 (200mL) 稀释, 并用EtOAc (100mL*3) 萃取。合并的有机相用水 (100mL*3) 和盐水 (200mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=5/1), 得到呈灰白色固体的中间体A11 (15g, 79%产率)。

[0551] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), Rf=0.42

[0552] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (s, 2H), 5.09 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.2Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0553] 中间体A12

[0554] 2-(3,5-二氯-4-(氯甲基)苯氧基)乙酸乙酯(中间体A12)的合成



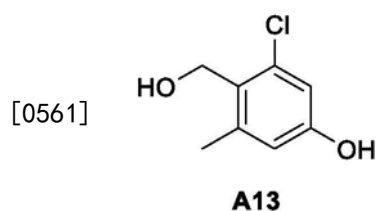
[0556] 向中间体A11 (15.0g, 3.77mmol) 在DCM (150mL) 中的0℃反应混合物中逐滴加入亚硫酸氯 (9.59g, 80.6mmol)。将混合物在室温下搅拌1h, 用DCM (100mL) 稀释, 并真空浓缩, 得到呈淡黄色固体的中间体A12 (15.0g, 93.5%产率)。

[0557] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), Rf=0.72

[0558] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0559] 中间体A13

[0560] 3-氯-4-(羟基甲基)-5-甲基-苯酚(中间体A13)的合成



[0562] 向3-氯-5-甲基-苯酚 (3.55g, 24.9mmol) 在水 (10mL) 中的室温混合物中加入NaOH (1.10g, 27.4mmol)。将混合物加热至45℃, 然后逐滴加入甲醛水溶液 (0.75g, 24.9mmol),

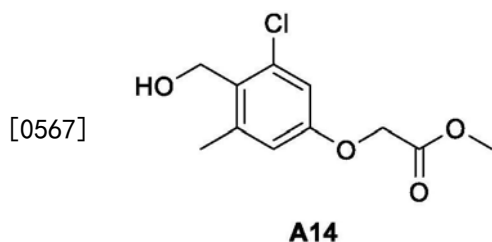
37%)。将所得混合物在45℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,然后用HCl (3N) 酸化至pH~3并用EtOAc (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=50/1至5/1),得到呈灰白色固体的中间体A13 (0.76g, 4.40mmol, 17.7%产率)。

[0563] TLC:EtOAc/石油醚=1/1 (v/v), R_f=0.8

[0564] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.68 (s, 1H), 6.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.73 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)。

[0565] 中间体A14

[0566] 2-[3-氯-4-(羟基甲基)-5-甲基-苯氧基]乙酸酯(中间体A14)的合成



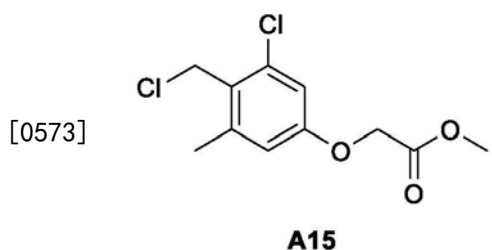
[0568] 向中间体A13 (0.66g, 3.82mmol) 在丙酮 (10mL) 中的室温溶液中加入碳酸铯 (1.87g, 5.74mmol)、碘化钠 (57mg, 380umol) 和2-氯乙酸甲酯 (540mg, 4.97mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。加水 (30mL), 并将混合物用EtOAc (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=100/1至5/1),得到呈白色固体的中间体A14 (280mg, 1.14mmol, 29.9%产率)。

[0569] TLC:EtOAc/石油醚=1/2 (v/v), R_f=0.67

[0570] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ6.84 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 3H), 4.53 (d, J=4.9Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。

[0571] 中间体A15

[0572] 2-[3-氯-4-(氯甲基)-5-甲基-苯氧基]乙酸酯(中间体A15)的合成



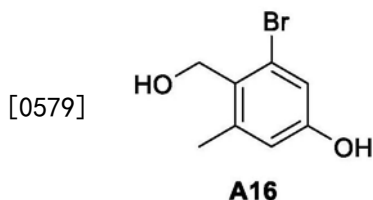
[0574] 向中间体A14 (360mg, 1.47mmol) 在DCM (6mL) 中的室温溶液中加入亚硫酰氯 (263mg, 2.21mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,然后真空浓缩,得到呈黄色固体的中间体A15 (300mg, 1.14mmol, 77.5%产率)。

[0575] TLC:EtOAc/石油醚=1/2 (v/v), R_f=0.8

[0576] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ6.96 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

[0577] 中间体A16

[0578] 3-溴-4-(羟基甲基)-5-甲基苯酚(中间体A16)的合成



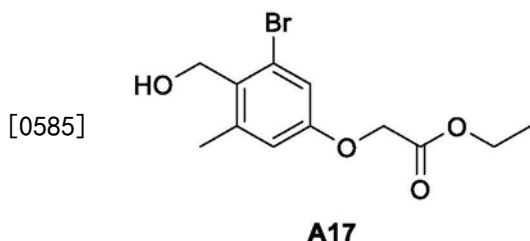
[0580] 向3-溴-5-甲基-苯酚(15g, 80.2mmol)和NaOH(3.5g, 88.2mmol)在水(100mL)中的45℃溶液中逐滴加入甲醛水溶液(6.5g, 80.2mmol)。将反应加热至45℃过夜。用1N HCl将反应混合物酸化至pH~6-7,并用EtOAc(50mL*3)萃取;合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EtOAc/石油醚=1/20至1/5),得到呈灰白色固体的中间体A16(3.0g, 14%产率)。

[0581] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.41

[0582] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.67 (s, 1H), 6.80 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.73 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.1Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[0583] 中间体A17

[0584] 2-(3-溴-4-(羟基甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体A17)的合成



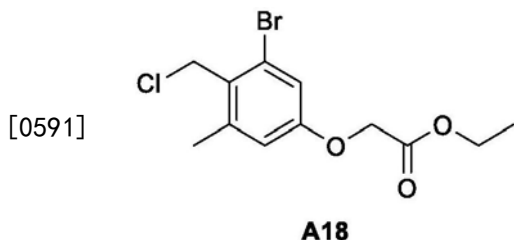
[0586] 向中间体A16(3.0g, 13.8mmol)在DMF(20mL)中的室温溶液中加入K₂CO₃(2.3g, 16.56mmol)和2-溴乙酸乙酯(2.5g, 15.2mmol);将混合物在室温下搅拌2h。加水(100mL),并将所得混合物用EtOAc(40mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩;残余物通过反相柱色谱法纯化,得到中间体A17(2.7g, 64%产率)。

[0587] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.44

[0588] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ6.99 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.7, 0.7Hz, 1H), 4.84 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.2Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0589] 中间体A18

[0590] 2-(3-溴-4-(氯甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体A18)的合成



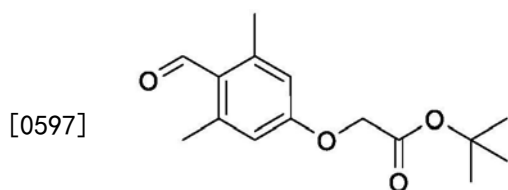
[0592] 向中间体A17(2.8g, 9.24mmol)在DCM(10mL)中的室温溶液中加入亚硫酰氯(2.19g, 18.48mmol);将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应在真空中浓缩,得到中间体A18(2.9g, 97%产率)。

[0593] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.6

[0594] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.10 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.83 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 4H), 4.17 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0595] 中间体A19

[0596] 2-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯氧基)乙酸叔丁酯(中间体A19)的合成



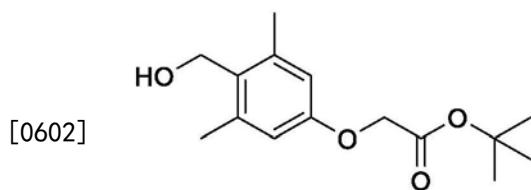
A19

[0598] 向2,6-二甲基-4-羟基苯甲醛(30g, 0.20mol)和溴乙酸叔丁酯(35mL, 0.25mol)在DMF(600mL)中的室温溶液中加入碳酸铯(130g, 0.40mol)。将反应在室温下搅拌3h。将反应混合物用EtOAc(1000mL)稀释并过滤。将滤液用水(1000mL*3)和盐水(500mL*2)洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩,得到呈白色固体的中间体A19(47g, 89%产率)。

[0599] TLC: EtOAc/石油醚=1/20

[0600] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 1.49 (s, 9H)。

[0601] 中间体A20



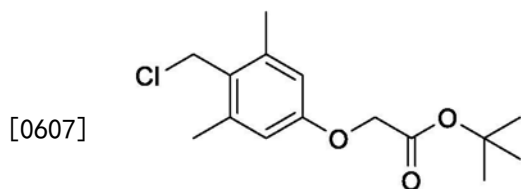
A20

[0603] 向中间体A19(1.00g, 3.78mmol)在甲醇(30mL)中的0℃溶液中分批加入 NaBH_4 (0.14g, 3.8mmol)。将反应在室温下搅拌1h。将反应混合物用水(50mL)猝灭,用EtOAc(50mL*3)萃取,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩,得到呈无色油状物的中间体A20(0.9g, 89%产率)。

[0604] TLC: EtOAc/石油醚=1/10 (v/v)

[0605] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 6.53 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 2.30 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 6H), 1.43 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 9H)。

[0606] 中间体A21



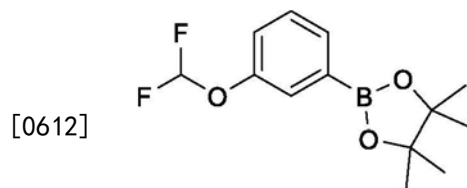
A21

[0608] 向中间体A20(0.9g, 3.38mmol)在DCM(20mL)中的室温溶液中加入亚硫酰氯(0.44g, 3.72mmol);将所得溶液在室温下搅拌30min。将反应混合物在真空中浓缩,得到呈白色固体的中间体A21(0.9g, 93%产率)。

[0609] TLC: EtOAc/石油醚=1/10 (v/v)

[0610] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 6.61 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.31 (d, J=13.6Hz, 6H), 1.42 (s, 9H)。

[0611] 中间体B1

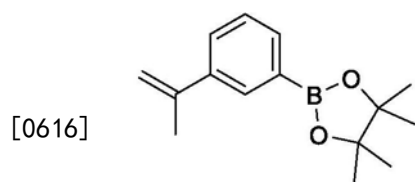


B1

[0613] 将(3-溴苯基)-二氟甲基醚(3.0g, 13.4mmol)、双(频哪醇)二硼(6.8g, 26.9mmol)、Pd(dppf)Cl₂(984mg, 1.35mmol)和KOAc(4.0g, 40.4mmol)在无水1,4-二氧杂环己烷(30mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。中间体B1的所得溶液不经进一步纯化而使用。

[0614] TLC:EtOAc/石油醚=1/2 (v/v), R_f=0.2

[0615] 中间体B2



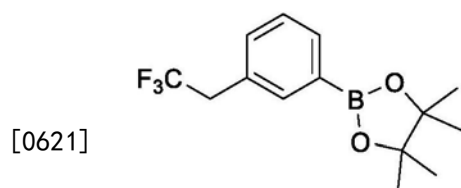
B2

[0617] 将3'-溴-1-甲基苯乙烯(500mg, 2.54mmol)、Pd(dppf)Cl₂(186mg, 0.25mmol)、双(频哪醇)二硼(1.29g, 5.07mmol)和KOAc(748mg, 7.62mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物在80℃下搅拌4h。将混合物通过硅胶垫过滤,浓缩至干,并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=20/1),得到呈黄色固体的中间体B2(400mg, 65%)。

[0618] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.87

[0619] ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76-7.72 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 5.39 (dd, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 5.11 (t, J=1.5Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。

[0620] 中间体B3

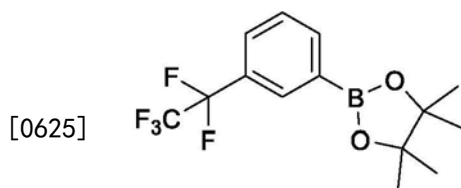


B3

[0622] 将3-(2,2,2-三氟乙基)-1-溴苯(500mg, 2.09mmol)、Pd(dppf)Cl₂(153mg, 0.21mmol)、双(频哪醇)二硼(1.06g, 4.18mmol)和KOAc(616mg, 6.28mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物在80℃下搅拌4h。将混合物通过硅胶垫过滤,浓缩至干,并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=20/1),得到呈无色油状物的中间体B3(400mg, 84%)。

[0623] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.88

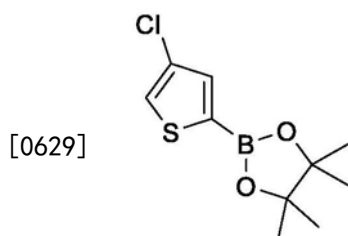
[0624] 中间体B4

**B4**

[0626] 向3-五氟乙基-溴苯(400mg, 1.45mmol)、双(频哪醇)二硼(406mg, 1.60mmol)和Pd(dppf)Cl₂(53mg, 0.07mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物中加入乙酸钾(430mg, 4.36mmol)。将混合物加热至100℃保持3h。将混合物冷却至室温并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到粗中间体B4(468mg, 99%产率),其不经进一步纯化而使用。

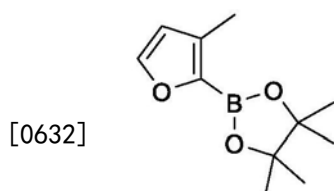
[0627] TLC:石油醚/EtOAc=10/1 (v/v), R_f=0.9

[0628] 中间体B5

**B5**

[0630] 向3-氯噻吩(237mg, 2.0mmol)在己烷(3mL)中的溶液中加入4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(16mg, 60μmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(128mg, 1.0mmol)和(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(40mg, 60μmol)。将反应在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩,中间体B5不经进一步纯化而使用。

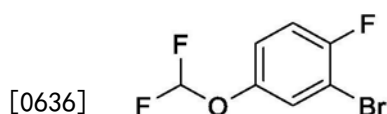
[0631] 中间体B6

**B6**

[0633] 向3-甲基呋喃(400mg, 4.87mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入双(频哪醇)二硼(1.23g, 4.87mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体(65mg, 97.4μmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(33mg, 122μmol)。将混合物加热至回流2h,然后冷却至室温并真空浓缩,得到作为与2,4-取代的异构体的混合物的中间体B6。该混合物不经进一步纯化而使用。

[0634] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.30

[0635] 中间体B7

**B7**

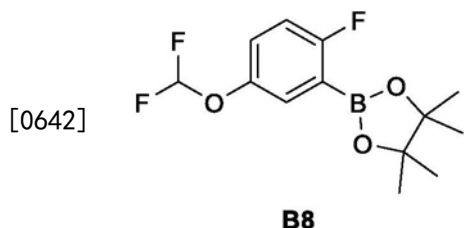
[0637] 将氯二氟乙酸钠(1.0g, 5.2mmol)、3-溴-4-氟苯酚(1.60g, 10.5mmol)和 K_2CO_3 (868mg, 6.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物在100℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温。加入浓HCl(1.5mL)和水(3mL),并将混合物在室温下搅拌1h。将混合物冷却至0℃。加入NaOH(4M, 5mL)和水(25mL),并将混合物用 Et_2O (5mL*3)萃取。有机层用盐水(15mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/ $EtOAc$ =200/1至100/1),得到呈无色油状物的中间体B7(150mg, 11%产率)。

[0638] TLC:石油醚/ $EtOAc$ =100/1 (v/v), R_f =0.55

[0639] ^1H NMR: (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.62 (dd, J =6.0, 3.2Hz, 1H), 7.46 (t, J =8.8Hz, 1H), 7.28 (dt, J =9.2, 3.6Hz, 1H), 7.24 (t, J =73.6Hz, 1H)。

[0640] ^{19}F NMR: (376MHz, $DMSO-d_6$) δ -82.81, -112.84。

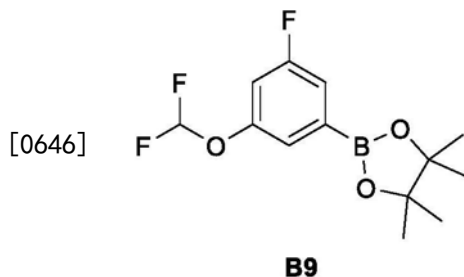
[0641] 中间体B8



[0643] 向中间体B7(150mg, 622 μ mol)、双(频哪醇)二硼(175mg, 684 μ mol)和Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (25mg, 31 μ mol)在1,4-二氧杂环己烷(5.0mL)中的室温混合物中加入乙酸钾(183mg, 1.8mmol)。将混合物加热至110℃保持3h。将混合物冷却至室温并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到粗中间体B8(175mg, 97%产率),其不经进一步纯化而使用。

[0644] TLC: $EtOAc$ /石油醚=1/10 (v/v), R_f =0.65

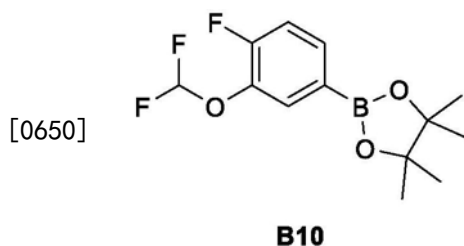
[0645] 中间体B9



[0647] 将(3-溴-5-氟苯基)-二氟甲基醚(120mg, 0.50mmol)、KOAc(146mg, 1.50mmol)、双(频哪醇)二硼(189mg, 0.75mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (18mg, 0.03mmol)在1,4-二氧杂环己烷(3mL)中的混合物在 N_2 气氛下于85℃搅拌2h。中间体B9的粗溶液不经进一步纯化而使用。

[0648] TLC:石油醚/ $EtOAc$ =20/1 (v/v), R_f =0.65

[0649] 中间体B10



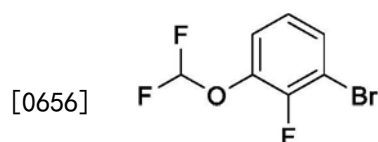
[0651] 将(3-溴-6-氟苯基)-二氟甲基醚(300mg, 1.2mmol)、双(频哪醇)二硼(348mg, 1.4mmol)、Pd(dppf)Cl₂(91mg, 0.1mmol)和KOAc(365mg, 3.6mmol)在1,4-二氧杂环己烷(3mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物过滤并真空浓缩,得到呈黑色油状物的中间体B10(330mg, 95%产率),其不经进一步纯化而使用。

[0652] TLC:石油醚/EtOAc=10/1 (v/v), R_f=0.8

[0653] LCMS:RT=4.324min; [M+1]=289.1

[0654] 中间体B11

[0655] 1-溴-3-(二氟甲氧基)-2-氟苯(中间体B11)的合成



B11

[0657] 将氯二氟乙酸钠(1.0g, 5.2mmol)、3-溴-2-氟苯酚(1.60g, 10.47mmol)和K₂CO₃(868mg, 6.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物在100℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温。加入浓HCl(1.5mL)和水(3mL),并将混合物在室温下搅拌1h。将混合物冷却至0℃,并加入NaOH(4M, 5mL)和H₂O(25mL)。将混合物用Et₂O(5mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=200/1至100/1),得到呈无色油状物的中间体B11(800mg, 47%产率)。

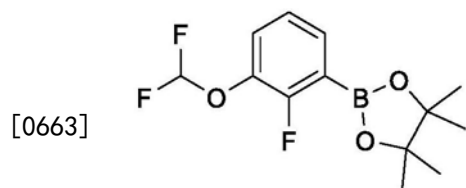
[0658] TLC:石油醚/EtOAc=100/1 (v/v), R_f=0.55

[0659] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.66-7.60 (m, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.303 (t, J=15.6Hz, 1H), 7.24 (td, J=8.4, 1.6Hz, 1H)。

[0660] ¹⁹F NMR: (376MHz, DMSO-d₆) δ -82.56 (d, J=3.6Hz), -124.68。

[0661] 中间体B12

[0662] 2-(3-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(中间体B12)的合成



B12

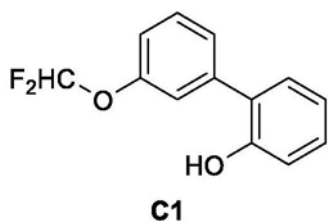
[0664] 向中间体B11(400mg, 1.7mmol)、双(频哪醇)二硼(1.25g, 4.93mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(457mg, 1.8mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5.0mL)中的室温溶液中加入乙酸钾(500mg, 5.1mmol)。将混合物加热至110℃保持3h。将混合物冷却至室温并过滤。将滤液在真空中浓缩,得到粗中间体B12(470mg, 95%产率),其不经进一步纯化而使用。

[0665] TLC:EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f=0.65

[0666] 中间体C1

[0667] 3'-(二氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-2醇(中间体C1)的合成

[0668]



[0669] 将中间体B1 (3.5g, 13mmol)、2-溴苯酚 (1.5g, 8.67mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (634mg, 0.87mmol) 和K₂CO₃ (3.6g, 26mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (30mL) 和水 (3mL) 中的混合物在90℃下搅拌过夜。加水 (50mL), 并将混合物用EtOAc (30mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=20/1至5/1, v/v), 得到呈黄色油状物的中间体C1 (700mg, 34%产率)。

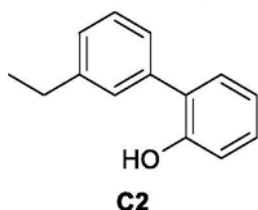
[0670] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.54

[0671] LCMS: RT=2.551min; [M-1]=235.0

[0672] 中间体C2

[0673] 3'-乙基-[1,1'-联苯基]-2醇 (中间体C2) 的合成

[0674]



[0675] 将2-溴苯酚 (660mg, 3.81mmol)、(3-乙基苯基)硼酸 (630mg, 4.20mmol)、Na₂CO₃ (809mg, 7.63mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (278mg, 381μmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) / 水 (2mL) 中的混合物在N₂气氛下于85℃搅拌2h。将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=100/1, v/v), 得到呈黄色油状物的中间体C2 (600mg, 79%产率)。

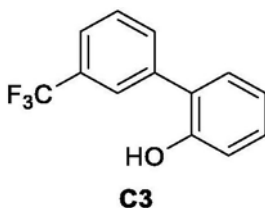
[0676] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.35

[0677] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 7.41-7.07 (m, 6H), 6.92 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.86 (t, J=7.4Hz, 1H), 2.64 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.21 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0678] 中间体C3

[0679] 3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-2醇 (中间体C3) 的合成

[0680]



[0681] 将2-溴苯酚 (500mg, 2.89mmol)、3-三氟甲基-苯基硼酸 (659mg, 3.47mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (211mg, 289μmol) 和K₂CO₃ (1.20g, 8.67mmol) 在水 (1mL) 和1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的混合物在90℃下搅拌过夜。加水 (30mL), 并将混合物用EtOAc (20mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=20/1), 得到呈黄色油状物的中间体C3 (600mg, 87%产率)。

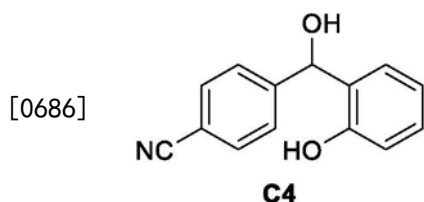
[0682] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.37

[0683] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H),

7.32 (dd, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.98 (dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.91 (td, $J=7.4, 1.2\text{Hz}$, 1H)。

[0684] 中间体C4

[0685] 4-(羟基(2-羟基苯基)甲基)苯甲腈(中间体C4)的合成



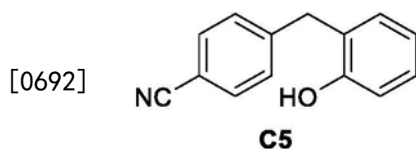
[0687] 将2-溴苯酚(2.0g, 11.6mmol)在乙醚(20mL)中的溶液冷却至 -78°C 。逐滴加入n-BuLi (2.5M) (25.5mmol)。使混合物升温至室温并搅拌2h。将混合物冷却至 -78°C 。逐滴加入4-氰基苯甲醛(1.7g, 12.7mmol)在THF(6mL)中的溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌1h并升温至室温。用饱和 NH_4Cl 水溶液(20mL)猝灭反应,并用EtOAc(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(EtOAc/石油醚=1/50至1/5),得到呈白色固体的中间体C4(1.7g, 65%产率)。

[0688] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.20$

[0689] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.35 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (td, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.04 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 5.93 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)。

[0690] 中间体C5

[0691] 4-(2-羟基苄基)苯甲腈(中间体C5)的合成



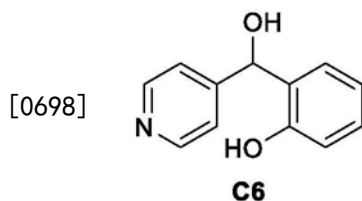
[0693] 向中间体C4(1.7g, 7.5mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入 Et_3SiH (3.5g, 30.7mmol)。将混合物冷却至 0°C ,并逐滴加入TFA(26.3g, 231mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水(20mL),并将所得混合物用DCM(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩;将残余物用己烷(10mL)洗涤,得到呈白色固体的中间体C5(1.2g, 76%产率)。

[0694] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.45$

[0695] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.81 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.74 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 2H)。

[0696] 中间体C6

[0697] 2-(羟基(吡啶-4-基)甲基)苯酚(中间体C6)的合成



[0699] 将2-溴苯酚(2.0g, 11.6mmol)在醚(20mL)中的溶液冷却至 -70°C ;逐滴加入n-BuLi

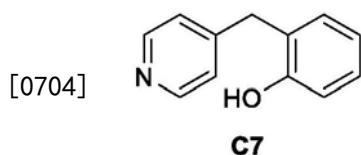
(25.5mmol, 10mL 2.5M)。将混合物在-70℃下搅拌2h。逐滴加入在THF (5mL) 中的4-吡啶甲醛 (1.4g, 12.7mmol)。将混合物在-70℃下搅拌1h。用饱和NH₄Cl水溶液 (15mL) 猝灭反应; 用HCl (1N) 将pH调节至pH~7。将所得混合物用EtOAc (30mL*2) 萃取; 合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM:MeOH=100:1至20:1), 得到呈白色固体的中间体C6 (1.2g, 51%产率)。

[0700] TLC: DCM/MeOH=15/1 (v/v), R_f=0.3

[0701] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 7.34 (d, J=6.2Hz, 3H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.89 (d, J=4.4Hz, 1H)。

[0702] 中间体C7

[0703] 2-(吡啶-4-基甲基) 苯酚 (中间体C7) 的合成



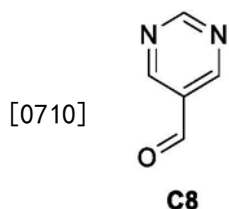
[0705] 向中间体C6 (1.2g, 5.96mmol) 在DCM (15mL) 中的0℃溶液中加入Et₃SiH (2.8g, 23.8mmol) 和TFA (2.7g, 23.8mmol)。将混合物在室温下搅拌1h, 然后真空浓缩。加水 (15mL), 并用NaHCO₃ (2N) 将混合物调节至pH~7, 并用EtOAc (50mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM:MeOH=100:1至30:1), 得到呈黄色油状物的中间体C7 (530mg, 48%产率)。

[0706] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.7

[0707] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.81 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 6.75 (dd, J=7.4, 1.2Hz, 1H), 3.87 (s, 2H)。

[0708] 中间体C8

[0709] 嘧啶-5-甲醛 (中间体C8) 的合成



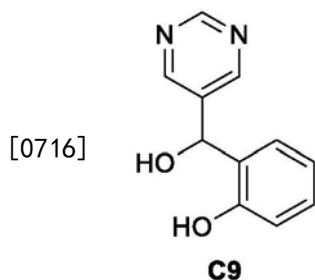
[0711] 向嘧啶-5-甲醇 (2.0g, 18.1mmol) 在氯仿 (30mL) 中的室温溶液中加入MnO₂ (15.6g, 181mmol)。将混合物在50℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 然后过滤, 并将滤液真空浓缩, 得到粗产物, 其通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=2/1, v/v), 得到呈白色固体的中间体C8 (800mg, 40%产率)。

[0712] TLC: EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f=0.44

[0713] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.26 (s, 2H)。

[0714] 中间体C9

[0715] 2-(羟基(嘧啶-5-基)甲基) 苯酚 (中间体C9) 的合成



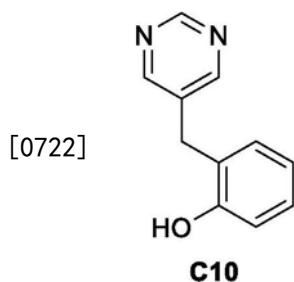
[0717] 向2-溴苯酚(1.28g, 7.40mmol)在THF(30mL)中的-70℃溶液中加入n-BuLi(16mmol, 6.51mL, 2.5M)。将混合物在室温下搅拌30min, 然后冷却至-70℃。在-70℃下加入中间体C8(800mg, 7.40mmol); 使混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。用水(50mL)猝灭反应; 用2N HCl将pH调节至pH~6-7, 并将所得混合物用EtOAc(50mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=1/2, v/v), 得到呈白色固体的中间体C9(800mg, 53%产率)。

[0718] TLC: EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f=0.4

[0719] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ9.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.84 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.04 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.98 (d, J=4.4Hz, 1H)。

[0720] 中间体C10

[0721] 2-(嘧啶-5-基甲基)苯酚(中间体C10)的合成



[0723] 向中间体C9(800mg, 3.95mmol)在DCM(10mL)中的0℃溶液中加入Et₃SiH(1.84g, 15.8mmol)和TFA(118mmol, 9.0mL)。将混合物在室温下搅拌0.5h。将反应在真空中浓缩并用氯仿/异丙醇(30mL/10mL*3)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化(DCM/MeOH=20/1, v/v), 得到呈白色固体的中间体C10(1.0g, 100%产率)。

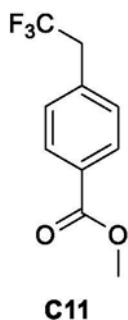
[0724] TLC: EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f=0.5

[0725] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ9.57 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.06 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.88 (s, 2H)。

[0726] 中间体C11

[0727] 4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸甲酯(中间体C11)的合成

[0728]



[0729] 将(4-碳甲氧基苯基)硼频哪酸酯(1.0g, 3.82mmol)、1,1,1-三氟-2-碘-乙烷(1.6g, 7.6mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (175mg, 191 μmol)、xantphos(221mg, 382 μmol)、CuCl(38mg, 382 μmol)和CsF(1.74g, 11.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和水(1mL)中的混合物在 N_2 气氛下于65℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温并过滤;将滤液在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM(100mL)中,用 H_2O (50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥。将溶液在真空中浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=10/1),得到呈淡黄色固体的中间体C11(330mg, 40%产率)。

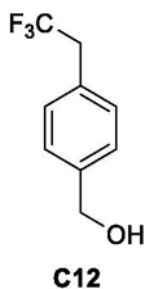
[0730] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.82

[0731] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (d, J =8.1Hz, 2H), 7.52 (d, J =7.9Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (q, J =11.6Hz, 2H)。

[0732] 中间体C12

[0733] (4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)甲醇(中间体C12)的合成

[0734]



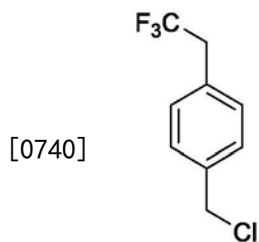
[0735] 向中间体C11(330mg, 1.51mmol)在无水THF(6mL)中的0℃溶液中加入 LiAlH_4 (69mg, 1.82mmol);将混合物在0℃下搅拌1h。添加饱和 NH_4Cl (水)溶液(5mL),并将所得混合物用DCM(5mL*2)萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到呈淡黄色固体的中间体C12(250mg, 87%产率)。

[0736] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.49

[0737] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33-7.29 (m, 4H), 5.18 (t, J =5.7Hz, 1H), 4.49 (d, J =5.7Hz, 2H), 3.61 (q, J =11.7Hz, 2H)。

[0738] 中间体C13

[0739] 1-(氯甲基)-4-(2,2,2-三氟乙基)苯(中间体C13)的合成

**C13**

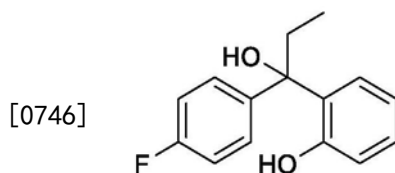
[0741] 向中间体C12 (250mg, 1.31mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯 (235mg, 1.97mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩至干, 得到呈淡黄色固体的中间体C13 (250mg, 92%产率)。

[0742] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.78

[0743] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (d, J =7.9Hz, 2H), 7.37 (d, J =7.9Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.66 (q, J =11.6Hz, 2H)。

[0744] 中间体C14

[0745] 2-(1-(4-氟苯基)-1-羟基丙基)苯酚(中间体C14)的合成

**C14**

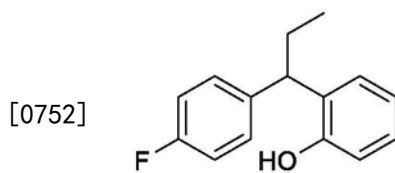
[0747] 将2-溴苯酚 (3.41g, 19.7mmol) 在THF (40mL) 中的-30℃溶液逐滴加入n-BuLi (2.5M, 17.35mL)。2h后, 将混合物冷却至-50℃并逐滴加入(4-氟苯基)-乙基酮 (3.0g, 19.7mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后用 NH_4Cl 水溶液 (30mL) 稀释, 用HCl (1N) 酸化至pH=6~7, 并用EtOAc (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=20/1至5/1), 得到呈黄色油状物的中间体C14 (2.1g, 43%产率)。

[0748] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.36

[0749] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.80 (td, J =7.6, 1.3Hz, 1H), 6.67 (dd, J =8.0, 1.3Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.42 (dq, J =14.4, 7.3Hz, 1H), 2.14 (dq, J =14.3, 7.2Hz, 1H), 0.77 (t, J =7.2Hz, 3H)。

[0750] 中间体C15

[0751] 2-(1-(4-氟苯基)丙基)苯酚(中间体C15)的合成

**C15**

[0753] 向中间体C14 (2.10g, 8.53mmol) 在DCM (20mL) 中的室温溶液中加入 Et_3SiH (3.97g, 34mmol)。将混合物冷却至0℃并逐滴加入TFA (29.17g, 256mmol)。将混合物在室温下搅拌3h, 用DCM (20mL) 稀释并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=50/1至

10/1), 得到呈黄色油状物的中间体C15 (1.7g, 86%产率)。

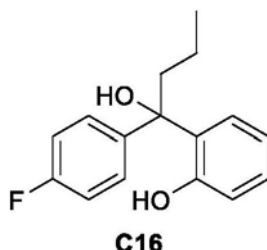
[0754] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.60

[0755] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, J =8.0, 1.6Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.97 (td, J =7.5, 1.7Hz, 1H), 6.75 (dd, J =7.8, 6.6Hz, 2H), 4.16 (t, J =7.9Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 0.80 (t, J =7.3Hz, 3H)。

[0756] 中间体C16

[0757] 2-(1-(4-氟苯基)-1-羟基丁基)苯酚(中间体C16)的合成

[0758]



[0759] 将2-溴苯酚 (2.0g, 11.6mmol) 在THF (20mL) 中的溶液冷却至-78℃。逐滴加入n-BuLi (10.2mL 2.5M; 25.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h, 然后冷却至-78℃。逐滴加入(4-氟苯基)-n-丙基酮 (1.7g, 12.7mmol) 在THF (6mL) 中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h, 然后升温至70℃并搅拌过夜。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (20mL) 猝灭反应, 并用EtOAc (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/石油醚=1/50至1/10), 得到呈白色固体的中间体C16 (750mg, 25%产率)。

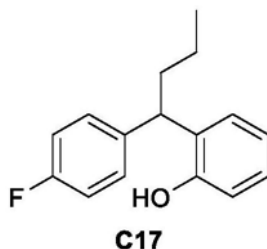
[0760] TLC:EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f =0.20

[0761] LCMS:RT=4.018min; $[M-1]$ =259.0

[0762] 中间体C17

[0763] 2-(1-(4-氟苯基)丁基)苯酚(中间体C17)的合成

[0764]



[0765] 向中间体C16 (750mg, 2.9mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入 Et_3SiH (1.3g, 11.4mmol)。将混合物冷却至0℃, 并逐滴加入TFA (9.8g, 85.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水 (20mL), 并将所得混合物用DCM (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。残余物用己烷 (10mL) 洗涤, 得到呈白色固体的中间体C17 (1.2g, 76%产率)。

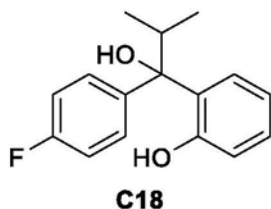
[0766] TLC:EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f =0.6

[0767] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 7.28 (dd, J =8.4, 6.0Hz, 2H), 7.17 (t, J =9.2Hz, 1H), 7.05 (t, J =8.8Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 4.30 (t, J =8.0Hz, 1H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.20 (td, J =14.0, 7.2Hz, 2H), 0.88 (t, J =7.2Hz, 2H)。

[0768] 中间体C18

[0769] 2-(1-(4-氟苯基)-1-羟基-2-甲基丙基)苯酚(中间体C18)的合成

[0770]



[0771] 向2-溴苯酚(691mg, 4.00mmol) 在无水THF (5mL) 中的-50℃溶液中逐滴加入n-BuLi (8.79mmol, 3.52mL 2.5M)。使混合物升温至室温并搅拌1h, 得到溶液A。平行地, 将(4-氟苯基)-异丙基酮(332mg, 2.00mmol) 和ZnCl₂ (1mL, 1.00mmol) 的混合物在室温下搅拌1h, 然后逐滴加入溶液A中。将所得混合物在室温下搅拌2h, 然后通过添加饱和NH₄Cl水溶液(15mL) 猝灭反应。用1N HCl将混合物酸化至pH~4-5, 然后用DCM (15mL*2) 萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过反相柱色谱法纯化, 得到呈无色油状物的中间体C18 (350mg, 67%产率)。

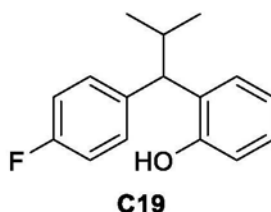
[0772] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.48

[0773] ¹H NMR: (400MHz, 氯仿-d) δ8.78 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0774] 中间体C19

[0775] 2-(1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基)苯酚(中间体C19)的合成

[0776]



[0777] 将中间体C18 (250mg, 960μmol) 和5%Pd/C (250mg) 在THF (10mL) 中的混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并过滤, 然后浓缩至干, 得到中间体C19 (200mg, 85%产率)。

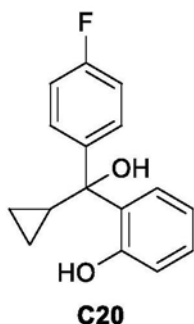
[0778] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.66

[0779] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.39 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 3.88 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 0.79 (dd, J=14.9, 6.4Hz, 6H)。

[0780] 中间体C20

[0781] 2-(环丙基(4-氟苯基)(羟基)甲基)苯酚(中间体C20)的合成

[0782]



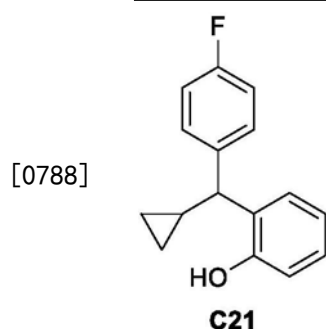
[0783] 将2-溴苯酚(1.58g, 9.13mmol)在THF(30mL)中的溶液冷却至-70℃,并逐滴加入n-BuLi(20mmol, 8.0mL 2.5M)。将混合物在室温下搅拌30min,然后冷却至-70℃;逐滴加入在THF(3mL)中的4-氟苯基环丙基酮(1.50g, 9.13mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。用水(50mL)猝灭反应;用2N HCl将混合物调节至pH~6-7,并用EtOAc(50mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=20/1, v/v),得到呈白色固体的中间体C20(2.0g, 87%产率)。

[0784] TLC:EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f=0.4

[0785] LCMS: (RT=3.74min; [M-1]=257.0)

[0786] 中间体C21

[0787] 2-(环丙基(4-氟苯基)甲基)苯酚(中间体C21)的合成



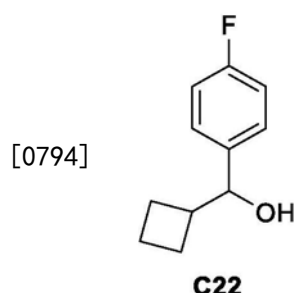
[0789] 向中间体C20(1.0g, 3.87mmol)在DCM(10mL)中的0℃溶液中加入Et₃SiH(1.8g, 15.5mmol)和TFA(116mmol, 8.6mL)。将混合物在室温下搅拌30min。将混合物在真空中浓缩;加水(10mL),并将混合物用DCM(30mL*3)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=20/1, v/v),得到呈白色固体的中间体C21(400mg, 25%产率, 60%纯度)。

[0790] TLC:EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f=0.5

[0791] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ9.24 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.10-6.95 (m, 3H), 6.76 (m, 2H), 3.48 (d, J=10.0Hz, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.25 (m, 1H), 0.12 (m, 1H)。

[0792] 中间体C22

[0793] 环丁基(4-氟苯基)甲醇(中间体C22)的合成



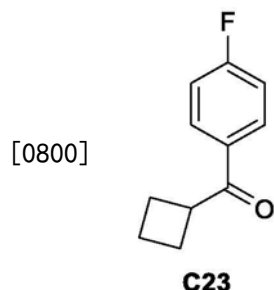
[0795] 向4-氟苯甲醛(2g, 16.1mmol)、1-溴环丁烷(2.4g, 17.7mmol)和Mg(1.0g, 40.3mmol)在THF(20mL)中的室温混合物中加入I₂(1.61mmol)。将混合物回流4h。加水(40mL),并将混合物用EtOAc(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=50/1至5/1),得到呈淡黄色液体的中间体C22(2.0g, 69%产率)。

[0796] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.25$

[0797] ^1H NMR: (400MHz, 氯仿-d) δ 7.25-7.19 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.52 (h, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.04-1.70 (m, 6H)。

[0798] 中间体C23

[0799] 环丁基(4-氟苯基)甲酮(中间体C23)的合成



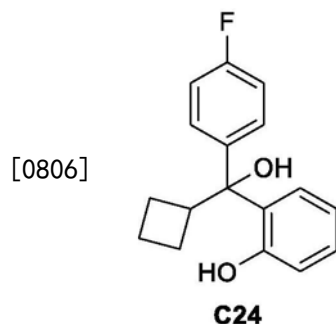
[0801] 向中间体C22 (1.5g, 8.32mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane) (4.2g, 10.0mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水 (30mL), 并将所得混合物用DCM (15mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到呈无色液体的中间体C23 (1.4g, 94%产率)。

[0802] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.7$

[0803] ^1H NMR: (400MHz, 氯仿-d) δ 7.87-7.79 (m, 2H), 7.03 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.88 (p, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)。

[0804] 中间体C24

[0805] 2-(环丁基(4-氟苯基)(羟基)甲基)苯酚(中间体C24)的合成



[0807] 向中间体C23 (1g, 5.61mmol) 在THF (10mL) 中的室温溶液中加入 ZnCl_2 (2.8mL, 1.3mmol); 将混合物在室温下搅拌30min (溶液A)。单独地, 将2-溴苯酚 (1.2g, 6.73mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 添加n-BuLi (2.5M, 在THF中) (7.4mL, 18.5mmol), 并将溶液在室温下搅拌1h (溶液B)。将溶液B冷却至 -78°C , 并添加溶液A。将所得混合物在 -78°C 下搅拌2h。加水 (20mL), 并将混合物用EtOAc (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过反相柱色谱法纯化 (MeCN/ H_2O), 得到呈淡黄色油状物的中间体C24 (800mg, 52%产率)。

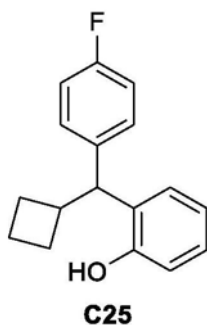
[0808] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.50$

[0809] LCMS:RT=4.030min; $[M-1]=271.1$

[0810] 中间体C25

[0811] 2-(环丁基(4-氟苯基)甲基)苯酚(中间体C25)的合成

[0812]



[0813] 将中间体C24 (800mg, 3.0mmol) 和 Et_3SiH (1.37g, 11.75mmol, 1.88mL) 在DCM (8mL) 中的溶液冷却至 0°C 。逐滴加入TFA (10.1g, 88.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水 (20mL), 并将混合物用DCM (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc = 50/1 至 10/1), 得到呈淡黄色油状物的中间体C25 (650mg, 86% 产率)。

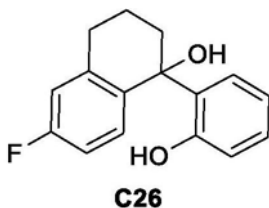
[0814] TLC: EtOAc/石油醚 = 1/5 (v/v), $R_f = 0.45$

[0815] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 6.97 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.74 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 4.25 (d, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.56 (q, $J = 8.0, 16.0\text{Hz}$, 1H)。

[0816] 中间体C26

[0817] 6-氟-1-(2-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢萘-1醇 (中间体C26) 的合成

[0818]



[0819] 向2-溴苯酚 (1.4g, 8.3mmol) 在THF (15mL) 中的 -78°C 溶液A中逐滴加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 7.3mL)。将混合物在室温下搅拌1h。向6-氟-1-四氢萘酮 (1.5g, 9.14mmol) 在THF (3mL) 中的溶液B中加入 ZnCl_2 (1M, 3.3mL)。将混合物在室温下搅拌30min。将溶液A冷却至 -78°C , 逐滴加入溶液B。将混合物在 -78°C 下搅拌2h。加水 (30mL), 并将所得混合物用EtOAc (15mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过反相柱色谱法 (MeCN/ H_2O) 纯化, 得到呈棕色油状物的中间体C26 (220mg, 10% 产率)。

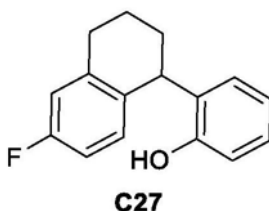
[0820] TLC: EtOAc/石油醚 = 1/10 (v/v), $R_f = 0.20$

[0821] LCMS: RT = 3.835min; $[M-1] = 257.0$

[0822] 中间体C27

[0823] 2-(6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基) 苯酚 (中间体C27) 的合成

[0824]

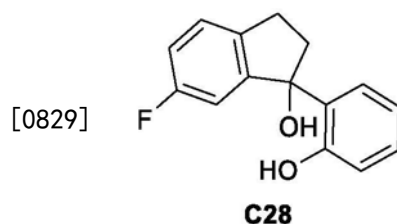


[0825] 将中间体C26 (220mg, 852 μ mol) 和Et₃SiH (396mg, 3.41mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液冷却至0℃。逐滴加入TFA (2.91g, 25.6mmol)。将溶液在室温下搅拌2h。用水 (20mL) 猝灭反应, 并用DCM (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc = 50/1 至 10/1), 得到呈淡黄色油状物的中间体C27 (110mg, 53% 产率)。

[0826] TLC: EtOAc/石油醚 = 1/5 (v/v), R_f = 0.6

[0827] 中间体C28

[0828] 6-氟-1-(2-羟基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1醇 (中间体C28) 的合成



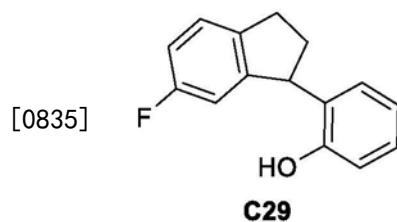
[0830] 向2-溴苯酚 (1.0g, 5.8mmol) 在THF (15mL) 中的-78℃溶液A中加入n-BuLi (12.8mmol, 5.1mL 2.5M)。将混合物在室温下搅拌1h。向6-氟-1-茚满酮 (1.0g, 6.4mmol) 在THF (3mL) 中的室温溶液B中加入ZnCl₂ (1M, 2.3mL)。将混合物在室温下搅拌30min。将溶液A冷却至-78℃, 添加溶液B。将反应混合物在-78℃下搅拌2h。加水 (20mL), 并用1N HCl将pH调节至pH~6-7。将混合物用EtOAc (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过反相柱色谱法纯化 (MeCN/H₂O), 得到呈黄色油状物的中间体C28 (180mg, 11% 产率)。

[0831] TLC: EtOAc/石油醚 = 1/10 (v/v), R_f = 0.20

[0832] LCMS: RT = 3.661min; [M-1] = 243.0

[0833] 中间体C29

[0834] 2-(6-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基) 苯酚 (中间体C29) 的合成



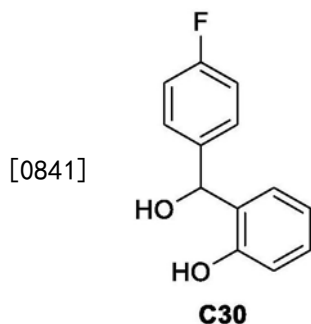
[0836] 将中间体C28 (220mg, 852 μ mol) 和Et₃SiH (396mg, 3.41mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液冷却至0℃。逐滴加入TFA (2.91g, 25.6mmol)。将溶液在室温下搅拌2h。用水 (10mL) 猝灭反应, 并用DCM (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc = 50/1 至 10/1), 得到呈淡黄色油状物的中间体C29 (130mg, 63% 产率)。

[0837] TLC: EtOAc/石油醚 = 1/5 (v/v), R_f = 0.6

[0838] LCMS: RT = 3.997min; [M-1] = 227.0

[0839] 中间体C30

[0840] 2-((4-氟苯基)(羟基)甲基) 苯酚 (中间体C30) 的合成



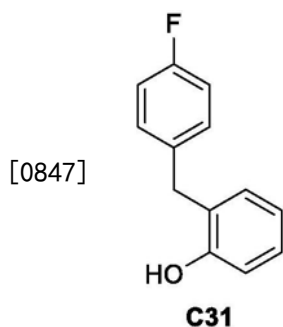
[0842] 向2-溴苯酚(4.18g, 24.2mmol)在THF(40mL)中的-30℃溶液中逐滴加入n-BuLi(在己烷中2.5M)(29.0mmol, 11.6mL)。0.5h后, 逐滴加入在THF(10mL)中的4-氟苯甲醛(3.0g, 24.2mmol)。将混合物搅拌1h, 然后用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)猝灭, 用1N HCl酸化至pH~6-7, 并用EtOAc(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=20/1至5/1), 得到呈黄色油状物的中间体C30(2.47g, 46%产率)。

[0843] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.36

[0844] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.43 (s, 1H), 7.36 (td, J=5.6, 2.4Hz, 3H), 7.14-6.97 (m, 3H), 6.82-6.70 (m, 2H), 5.96 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.72 (d, J=4.3Hz, 1H)。

[0845] 中间体C31

[0846] 2-(4-氟苄基)苯酚(中间体C31)的合成



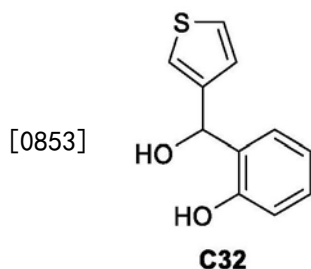
[0848] 向中间体C30(2.47g, 11.3mmol)在DCM(25mL)中的室温溶液中加入Et₃SiH(5.26g, 45.3mmol)。将混合物在0℃下搅拌10min, 然后逐滴加入TFA(38.7g, 340mmol)。将混合物在室温下搅拌3h, 用DCM(20mL)稀释并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=50/1至10/1), 得到呈黄色油状物的中间体C31(1.86g, 81%产率)。

[0849] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.64

[0850] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.39 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.10-6.98 (m, 4H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.71 (td, J=7.4, 1.3Hz, 1H), 3.84 (s, 2H)。

[0851] 中间体C32

[0852] 2-(羟基(噻吩-3-基)甲基)苯酚(中间体C32)的合成



[0854] 向2-溴苯酚(1.0g, 5.78mmol)在THF(10mL)中的-78℃溶液中加入n-BuLi(14.5mmol, 5.8mL 2.5M);将混合物在-78℃下搅拌1h。将-78℃下的在THF(5mL)中的噻吩-3-甲醛(1.3g, 11.6mmol)加入到所得溶液中。将混合物在-78℃下搅拌2h。将反应混合物用水(20mL)猝灭,并用1NHCl将溶液的pH调节至pH~6-7。用EtOAc(20mL*2)萃取所得混合物。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过反相柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的中间体C32(850mg, 71%产率)。

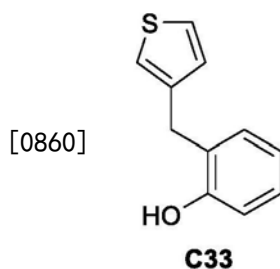
[0855] TLC:石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f=0.4

[0856] LCMS:RT=2.809min, [M-1]=205.1

[0857] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.41 (s, 1H), 7.37 (dd, J=4.8, 2.8Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.18 (dt, J=3.2, 1.2Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 2H), 6.01 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.68 (d, J=4.8Hz, 1H)。

[0858] 中间体C33

[0859] 2-(噻吩-3-基甲基)苯酚(中间体C33)的合成



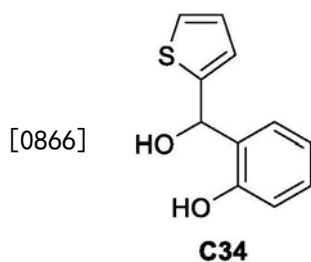
[0861] 向中间体C32(550mg, 2.67mmol)在DCM(15mL)中的0℃溶液中加入Et₃SiH(930mg, 8.0mmol)和TFA(3.0g, 26.7mmol);将混合物在室温下搅拌2h。将反应浓缩并通过反相柱色谱法纯化,得到中间体C33(230mg, 45%产率)。

[0862] TLC:石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f=0.59

[0863] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.38 (s, 1H), 7.40 (dd, J=4.8, 3.2Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.96 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.70 (td, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 3.84 (s, 2H)。

[0864] 中间体C34

[0865] 2-(羟基(噻吩-2-基)甲基)苯酚(中间体C34)的合成



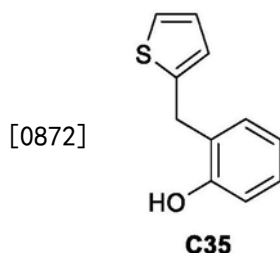
[0867] 向2-溴苯酚(2.0g, 11.6mmol)在THF(20mL)中的-78℃溶液中加入n-BuLi(28.9mmol, 12mL 2.5M);将混合物在-78℃下搅拌1h。添加噻吩-2-甲醛(2.6g, 23.1mmol),并将混合物在-78℃下搅拌2h。用水(20mL)猝灭反应混合物,用1N HCl将pH调节至pH~6-7,并将混合物用EtOAc(20mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩;残余物通过反相柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的中间体C34(2.0g, 83%产率)。

[0868] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.4

[0869] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.47 (s, 1H), 7.39 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.32 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H), 7.05 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 6.88 (dd, J=4.8, 3.6Hz, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 6.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.98 (d, J=4.8Hz, 1H)。

[0870] 中间体C35

[0871] 2-(噻吩-2-基甲基)苯酚(中间体C35)的合成



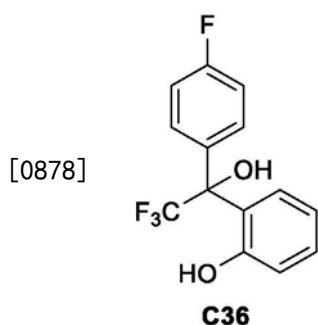
[0873] 向中间体C34(2.0g, 9.70mmol)在DCM(20mL)中的0℃溶液中加入Et₃SiH(3.4g, 29.1mmol)和TFA(11.1g, 97.0mmol);将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩并通过反相柱色谱法纯化,得到中间体C35(700mg, 37%产率)。

[0874] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.7

[0875] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.47 (s, 1H), 7.26 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 7.11-6.98 (m, 2H), 6.90 (dd, J=5.2, 3.2Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 2H), 6.72 (td, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 4.03 (s, 2H)。

[0876] 中间体C36

[0877] 2-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)-1-羟基乙基)苯酚(中间体C36)的合成



[0879] 向N₂气氛下2-溴苯酚(2.2g, 12.5mmol)在THF(30mL)中的-70℃混合物中逐滴加入

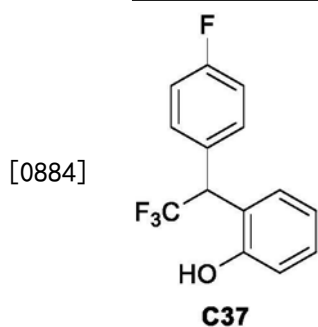
正丁基锂 (26.0mmol, 10.4mL 2.5M)。将混合物在室温下搅拌1h。在0℃下添加(4-氟苯基)-三氟甲基酮 (2.0g, 10.4mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。用饱和NH₄Cl水溶液 (30mL) 猝灭混合物。用2M HCl将混合物酸化至pH~5-6, 然后用EtOAc (15mL*2) 萃取。有机相用水 (30mL*2) 洗涤, 然后用盐水 (30mL) 洗涤, 真空浓缩, 并通过反相柱色谱法纯化, 得到呈白色固体的中间体C36 (1.0g, 34%产率)。

[0880] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.48

[0881] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.87 (td, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H)。

[0882] 中间体C37

[0883] 2-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)苯酚(中间体C37)的合成



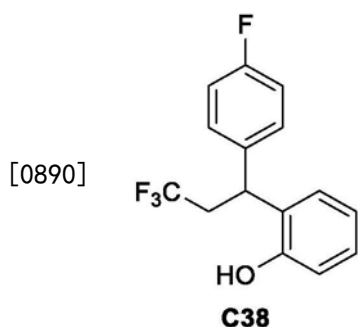
[0885] 将中间体C36 (1.0g, 3.49mmol)、NaI (4.2g, 28.0mmol)、TMSCl (2.3g, 21.0mmol) 在乙腈 (10mL) 中的混合物在120℃下微波处理2h。将混合物冷却至室温并浓缩至干; 残余物通过Prep-TLC纯化, 得到呈无色油状物的中间体C37 (300mg, 32%产率)。

[0886] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.66

[0887] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.91-6.82 (m, 2H), 5.33 (q, J=10.8Hz, 1H)。

[0888] 中间体C38

[0889] 2-(3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)丙基)苯酚(中间体C38)的合成



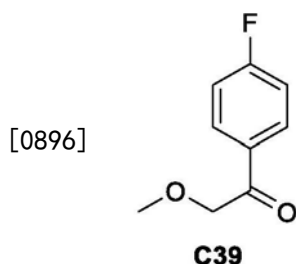
[0891] 向4-氟苯乙烯 (200mg, 1.6mmol)、Togni's试剂 (792mg, 2.4mmol) 和2-羟基苯基硼酸 (452mg, 3.3mmol) 在DMA (10.0mL) 中的混合物中加入Cu(CH₃CN)₄PF₆ (61mg, 164μmol)。将混合物在40℃下搅拌1h。加水 (10mL), 并将所得混合物用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=50/1至10/1), 得到呈黄色油状物的中间体C38 (360mg, 77%产率)。

[0892] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.3

[0893] LCMS: RT=1.569min, [M-1]: 283.1

[0894] 中间体C39

[0895] 1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙烷-1-酮(中间体C39)的合成



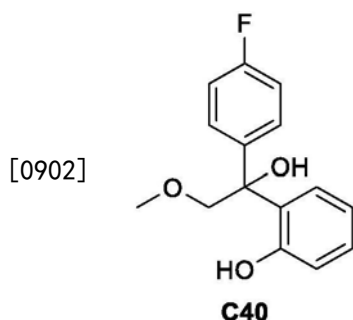
[0897] 向4-氟苯乙酮(2.0g, 14.5mmol)在MeOH(60mL)中的室温溶液中加入TsNHNH₂(2.7g, 14.5mmol)、TBHP(7.8g, 86.9mmol)和TBAI(1.1g, 2.89mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加水(100mL),并将所得混合物用EtOAc(50mL*2)萃取。有机相用盐水(20mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(EtOAc/石油醚=1/100-1/10),得到呈黄色液体的中间体C39(1.7g, 70%产率)。

[0898] TLC:EtOAc/石油醚=1/5(v/v), R_f=0.49。

[0899] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ8.04-7.96(m, 2H), 7.40-7.32(m, 2H), 4.77(s, 2H), 3.35(s, 3H)。

[0900] 中间体C40

[0901] 2-(1-(4-氟苯基)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯酚(中间体C40)的合成



[0903] 向2-溴苯酚(3.0g, 17.3mmol)在THF(30mL)中的-78℃溶液中加入n-BuLi(38.2mmol, 15mL 2.5M);将混合物在室温下搅拌1h。向反应中加入中间体C39(1.9g, 11.6mmol)在THF(5mL)中的-78℃溶液。将混合物在-5℃下搅拌过夜。向反应混合物中逐滴加入水(100mL),然后用2N HCl酸化至pH~6-7,并用EtOAc(30mL*2)萃取。将有机相浓缩,并通过反相柱色谱法纯化,得到呈黄色液体的中间体C40(800mg, 28%产率)。

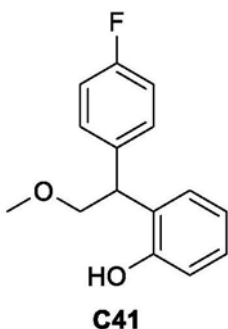
[0904] TLC:EtOAc/石油醚=1/5(v/v), R_f=0.39

[0905] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.45(s, 1H), 7.39-7.32(m, 2H), 7.29(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.12-7.05(m, 3H), 6.79(td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 3.98-3.88(m, 2H), 3.29(s, 3H)。

[0906] 中间体C41

[0907] 2-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙基)苯酚(中间体C41)的合成

[0908]



[0909] 向中间体C40 (400mg, 1.53mmol) 在MeOH (8mL) 中的室温溶液中加入Pd/C (400mg, 5%w/w); 将混合物在50℃下搅拌3d。将反应过滤, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化, 得到呈白色固体的中间体C41 (90mg, 24%产率)。

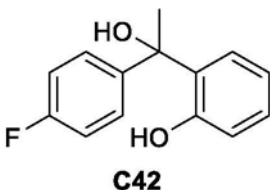
[0910] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.50

[0911] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 7.00 (td, J =7.6, 1.6Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 2H), 4.56 (t, J =7.6Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.23 (s, 3H)。

[0912] 中间体C42

[0913] 2-(1-(4-氟苯基)-1-羟基乙基)苯酚(中间体C42)的合成

[0914]



[0915] 将THF (100mL) 中的2-溴苯酚 (20.0g, 116mmol) 冷却至-78℃。添加n-BuLi (232mmol, 92.5mL 2.5M)。将混合物在室温下搅拌1h, 然后冷却至-78℃。添加在THF (10mL) 中的4-氟苯乙酮 (16.0g, 116mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。用2N HCl将反应混合物酸化至pH~6-7, 然后用EtOAc (50mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过反相柱色谱法纯化, 得到中间体C42 (2.0g, 7.3%产率)。

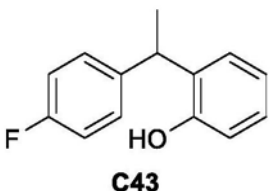
[0916] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.3

[0917] LCMS: RT=3.46min; $[M-1]$ =231.1

[0918] 中间体C43

[0919] 2-(1-(4-氟苯基)乙基)苯酚(中间体C43)的合成

[0920]



[0921] 向中间体C42 (5.7g, 24.5mmol) 在DCM (50mL) 中的0℃溶液中加入 Et_3SiH (11.4g, 98.0mmol) 和TFA (84.0g, 735mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应在真空中浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=10/1), 得到中间体C43 (5.0g, 94.3%产率)。

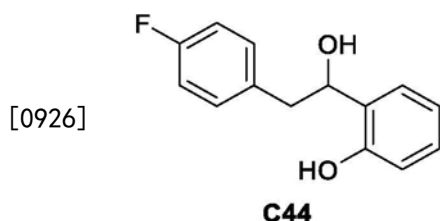
[0922] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.25

[0923] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.99

(m, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.44 (d, J=7.3Hz, 1H), 1.49 (d, J=7.3Hz, 3H)。

[0924] 中间体C44

[0925] 2-(2-(4-氟苯基)-1-羟基乙基)苯酚(中间体C44)的合成

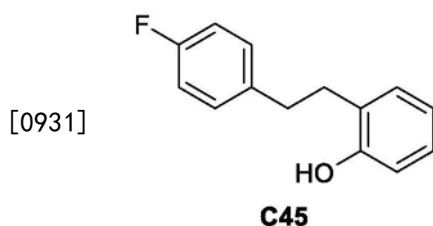


[0927] 将2-溴苯酚(571mg, 3.3mmol)在THF(5mL)中的溶液冷却至-78℃。逐滴加入n-BuLi(2.5M在THF)(7.3mmol, 3.2mL)。将混合物在室温下搅拌30min, 然后冷却至-78℃。逐滴加入4-氟苯基乙醛(500mg, 3.6mmol)在THF(5mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h。用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)猝灭反应, 并用EtOAc(5mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化(EtOAc/石油醚=1/50至1/20), 得到呈无色油状物的中间体C44(200mg, 24%产率)。

[0928] TLC:EtOAc/石油醚=1/10(v/v), R_f=0.20

[0929] 中间体C45

[0930] 2-(4-氟苯乙基)苯酚(中间体C45)的合成



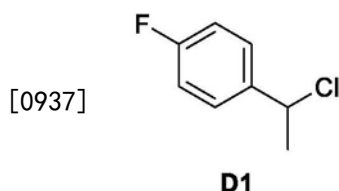
[0932] 向中间体C44(200mg, 0.9mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入Et₃SiH(418mg, 3.6mmol)。将混合物冷却至0℃, 并逐滴加入TFA(3.1g, 27mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水(10mL), 并将所得混合物用DCM(5mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化(EtOAc/石油醚=1/10), 得到呈白色固体的中间体C45(120mg, 65%产率)。

[0933] TLC:EtOAc/石油醚=1/10(v/v), R_f=0.6

[0934] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ9.29(s, 1H), 7.26-7.19(m, 1H), 7.11-7.05(m, 1H), 7.03-6.97(m, 1H), 6.78(d, J=8.0Hz, 1H), 6.68(dt, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 2.84-2.74(m, 1H)。

[0935] 中间体D1

[0936] 1-(1-氯乙基)-4-氟苯(中间体D1)的合成



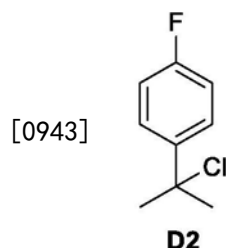
[0938] 向1-(4-氟苯基)-1-乙醇(1.00g, 7.13mmol)在DCM(10mL)中的室温溶液中加入亚硫酸氯(1.27g, 10.7mmol)。将混合物搅拌1h并真空浓缩, 得到中间体D1(1.13g, 7.12mmol, 99%产率)。

[0939] TLC:EtOAc/石油醚=3/1 (v/v), R_f=0.54

[0940] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ7.56-7.50 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.36 (q, J=6.8Hz, 1H), 1.78 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0941] 中间体D2

[0942] 1-(2-氯丙烷-2-基)-4-氟苯(中间体D2)的合成



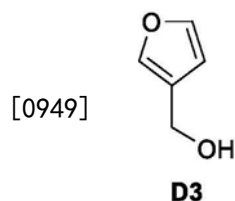
[0944] 将2-(4-F-苯基)-2-丙醇(500mg, 3.24mmol)和SOCl₂(579mg, 4.86mmol)在DCM(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩至干,得到呈无色油状物的粗中间体D2(500mg, 89%产率)。

[0945] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.57

[0946] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ7.68-7.62 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 1.96 (s, 6H)。

[0947] 中间体D3

[0948] 呋喃-3-基甲醇(中间体D3)的合成



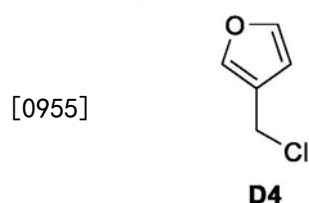
[0950] 向呋喃-3-甲醛(200mg, 2.08mmol)在THF(2mL)中的0℃溶液中加入NaBH₄(95mg, 2.50mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后用水(10mL)猝灭,并用EtOAc(10mL)萃取。有机层用水(10mL)洗涤,然后用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩至干,得到呈无色油状物的中间体D3(150mg, 73%产率)。

[0951] TLC:EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f=0.49

[0952] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ7.58 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 6.45-6.41 (m, 1H), 4.93 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.33 (dd, J=5.6, 1.0Hz, 2H)。

[0953] 中间体D4

[0954] 3-(氯甲基)呋喃(中间体D4)的合成

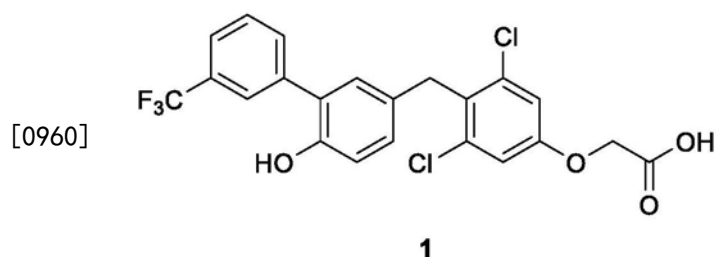


[0956] 向中间体D3(200mg, 2.04mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入亚硫酸氯(364mg, 3.06mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。将混合物浓缩至干,得到呈无色固体的中间体D4(150mg, 63%产率)。

[0957] TLC:EtOAc/石油醚=1/10 (v/v), R_f=0.78

[0958] 实施例1

[0959] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物1)的合成



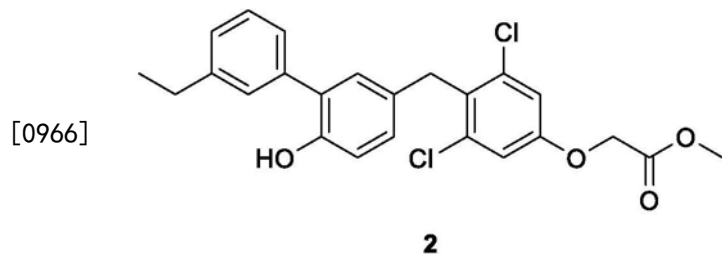
[0961] 向中间体A7 (300mg, 642 μ mol)、3-三氟甲基苯基硼酸 (183mg, 963 μ mol) 和Pd (dppf) Cl₂ (47.0mg, 64.2 μ mol) 在二氧杂环己烷 (5mL) 中的室温溶液中加入碳酸氢钠 (1mL, 2M水溶液)。将混合物加热至70℃并搅拌3h。将混合物冷却至室温。加入NaOH (1.9mL, 1.0M水溶液), 并将混合物在室温下搅拌30min。将反应用水 (5mL) 猝灭, 用HCl水溶液 (1M) 酸化至pH~4-5, 并用EtOAc (3mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化 (DCM/MeOH=10/1), 得到呈白色固体的化合物1 (20mg, 42.4 μ mol, 6.6%产率)。

[0962] TLC:DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.15

[0963] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=5.5Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.98-6.84 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。

[0964] 实施例2

[0965] 2-(3,5-二氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物2)的合成



[0967] 将3-乙基苯基硼酸 (101mg, 0.64mmol)、中间体A7 (300mg, 0.57mmol)、2N NaHCO₃ (1mL, 1.92mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (47mg, 0.06mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的混合物在N₂气氛下于70℃搅拌8h。将混合物在真空中浓缩。残余物通过反相色谱法纯化, 得到呈黄色油状物的化合物2 (57mg, 19%产率)。

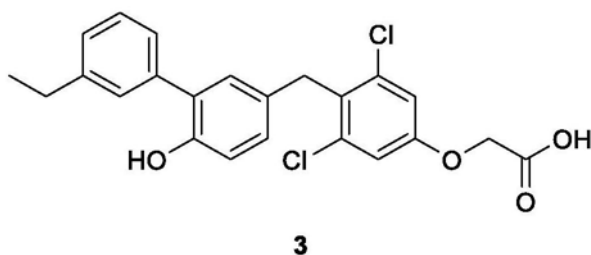
[0968] TLC:石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f=0.45

[0969] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.12 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.63 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.22-1.14 (m, 3H)。

[0970] 实施例3

[0971] 2-(3,5-二氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物3)的合成

[0972]



[0973] 向中间体A7 (200mg, 428 μ mol)、3-乙基苯基硼酸 (96mg, 642 μ mol) 和Pd (dppf) Cl₂ (31mg, 43 μ mol) 在二氧杂环己烷 (5mL) 中的室温溶液中加入碳酸氢钠 (642 μ L, 2M水溶液)。将混合物加热至70℃并搅拌过夜。将混合物冷却至室温。加入NaOH (1.3mL, 1M水溶液), 并将所得混合物搅拌30min。将反应用水 (10mL) 猝灭, 用HCl水溶液 (1M) 酸化至pH~4-5, 并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物3 (30mg, 67 μ mol, 15.7%产率)。

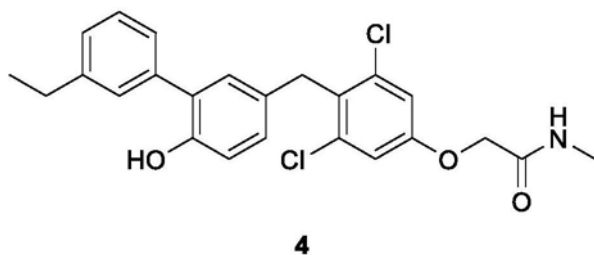
[0974] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.26

[0975] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.03 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.62 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0976] 实施例4

[0977] 2-(3,5-二氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物4)的合成

[0978]



[0979] 向化合物2 (57mg, 0.13mmol) 在THF (2mL) 中的室温溶液中加入1N MeNH₂水溶液 (1.3mL, 1.30mmol); 将所得混合物在75℃下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩, 并通过Prep-TLC纯化 (DCM/MeOH=20/1, v/v), 得到呈淡黄色油状物的化合物4 (37mg, 65%产率)。

[0980] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f=0.4

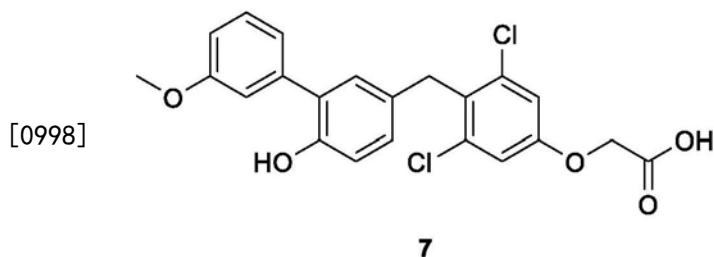
[0981] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.05 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.14 (s, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.02 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.64 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.63-2.58 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0982] LCMS: RT=4.10min; [M+1]=443。

[0983] 实施例5

[0984] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物5)的合成





[0999] 向中间体A7 (250mg, 540 μ mol)、3-甲氧基苯基硼酸 (122mg, 800 μ mol) 和Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (39mg, 54 μ mol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5.0mL) 中的室温混合物中加入NaHCO₃水溶液 (2M, 0.5mL)。将混合物加热至70℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温;添加LiOH · H₂O (67mg, 1.6mmol), 并将混合物搅拌30min。将反应用水 (10mL) 猝灭, 用HCl水溶液 (1M) 酸化至pH~4-5, 并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物7 (30mg, 29%产率)。

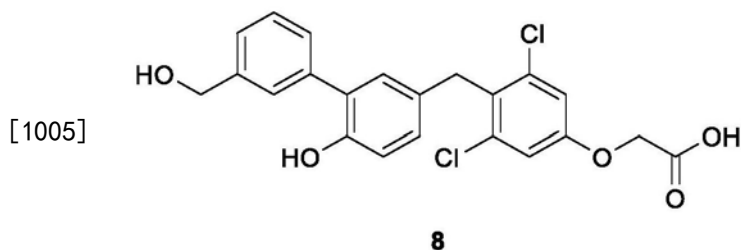
[1000] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.20

[1001] LCMS: RT=3.887min; [M-1]=430.8

[1002] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.29 (dd, J=10.2, 6.0Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.85 (dd, J=14.0, 5.0Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.76 (s, 1H)。

[1003] 实施例8

[1004] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物8)的合成



[1006] 将中间体A7 (200mg, 428 μ mol)、3-羟基甲基-苯基硼酸 (78mg, 514 μ mol)、Pd (dppf) Cl₂ (31mg, 43 μ mol) 和NaHCO₃ (水溶液) (1M, 1mL) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的混合物在75℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 添加LiOH · H₂O (54mg, 1.3mmol), 并将混合物在室温下搅拌30min。加水 (10mL), 用1N HCl将pH调节至pH~4-5, 并将混合物用EtOAc (10mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈淡黄色固体的化合物8 (50mg, 27%产率)。

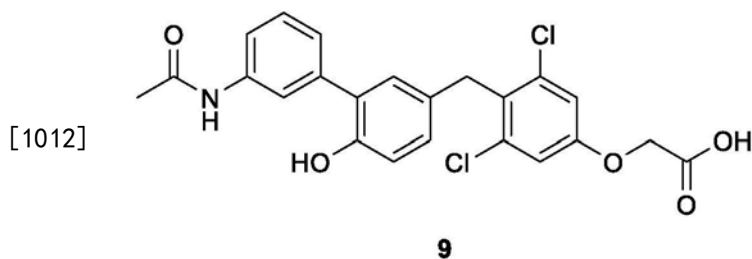
[1007] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0

[1008] LCMS: RT=3.298min; [M-1]=430.8/432.8

[1009] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1010] 实施例9

[1011] 2-(4-((3'-乙酰胺基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-3,5-二氯苯氧基)乙酸(化合物9)的合成



[1013] 向中间体A7 (200mg, 428 μ mol)、3-乙酰胺基-苯基硼酸 (115mg, 642 μ mol) 和Pd (dppf) Cl₂ • CH₂Cl₂ (39mg, 54 μ mol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5.0mL) 中的室温混合物中加入NaHCO₃水溶液 (2M, 0.5mL)。将混合物加热至70℃并搅拌过夜。将反应冷却至室温;添加LiOH • H₂O (55mg, 1.3mmol), 并将所得混合物搅拌30min。通过加水 (10mL) 猝灭反应;用HCl水溶液 (1M) 将混合物酸化至pH~4-5, 并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物9 (10mg, 5%产率)。

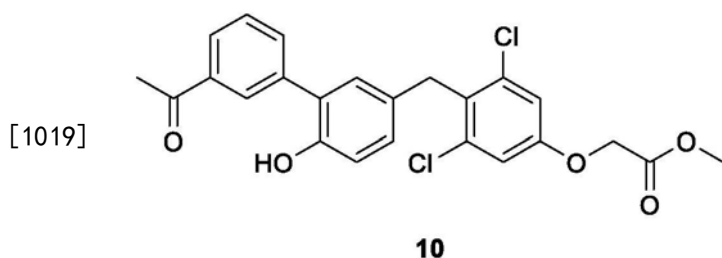
[1014] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.15

[1015] LCMS: RT=3.276min; [M-1]=457.9

[1016] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.19 (dd, J=4.4, 2.0Hz, 4H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.93 (d, J=3.6Hz, 4H), 4.69 (dd, J=2.4, 1.1Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (d, J=0.8Hz, 4H), 2.45 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

[1017] 实施例10

[1018] 2-(4-((3'-乙酰基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-3,5-二氯苯氧基)乙酸甲酯(化合物10)的合成

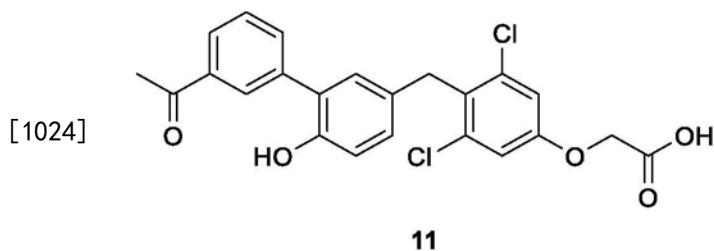


[1020] 向中间体A7 (200mg, 0.43mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的室温溶液中加入3-乙酰基苯基硼酸 (106mg, 0.65mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (29mg, 0.04mmol) 和NaHCO₃ (2N) (1.29mmol, 0.6mL)。将混合物在85℃下搅拌过夜, 然后用EtOAc (20mL) 稀释并过滤。将滤液用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物10 (17mg, 9%产率)。

[1021] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f=0.6

[1022] 实施例11

[1023] 2-(4-((3'-乙酰基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-3,5-二氯苯氧基)乙酸(化合物11)的合成



[1025] 向化合物10 (17mg, 0.04mmol) 在THF (3mL) 和水 (2mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (5mg, 0.12mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。用1NHCl将pH调节至约4, 并将所得混合物用EtOAc (20mL*2) 萃取。有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物11 (8mg, 44% 产率)。

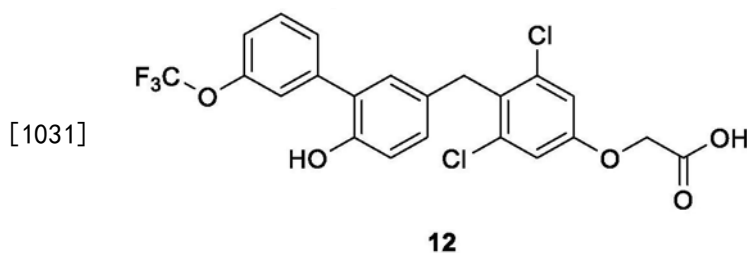
[1026] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.1

[1027] LCMS: RT=3.744min; [M-1]=442.8

[1028] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (d, J=16.0Hz, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。

[1029] 实施例12

[1030] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物12)的合成



[1032] 将中间体A7 (200mg, 0.43mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (35mg, 0.64mmol)、NaHCO₃ (108mg, 1.28mmol) 和3-三氟甲氧基苯基硼酸 (132mg, 0.64mmol) 在H₂O (0.5mL) 和1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的溶液回流过夜。将混合物冷却至室温; 添加LiOH·H₂O (54mg, 1.28mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。加水 (10mL), 并将混合物用醚 (10mL*2) 萃取; 用HCl (1N) 将水相调节至pH~3, 然后用EtOAc (10mL*2) 再次萃取。合并的EtOAc相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化 (MeCN/H₂O), 得到呈白色固体的化合物12 (5mg, 2% 产率)。

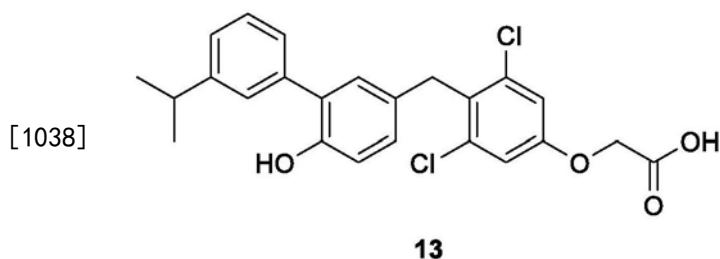
[1033] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f=0.1

[1034] LCMS: RT=4.21min; [M-1]=485

[1035] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 4H), 7.28 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=3.8Hz, 3H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。

[1036] 实施例13

[1037] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-异丙基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物13)的合成



[1039] 向中间体A7 (200mg, 428 μ mol)、3-异丙基苯基硼酸 (105mg, 642 μ mol) 和Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (39mg, 54 μ mol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5.0mL) 中的室温混合物中加入 NaHCO_3 水溶液 (2M, 0.5mL)。将混合物加热至70℃并搅拌过夜。将反应体系冷却至室温;添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (55mg, 1.3mmol), 并将所得混合物搅拌30min。将反应混合物用水 (10mL) 猝灭, 用HCl水溶液 (1M) 酸化至pH~4-5, 并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化 (MeCN/ H_2O), 得到呈白色固体的化合物13 (25mg, 13%产率)。

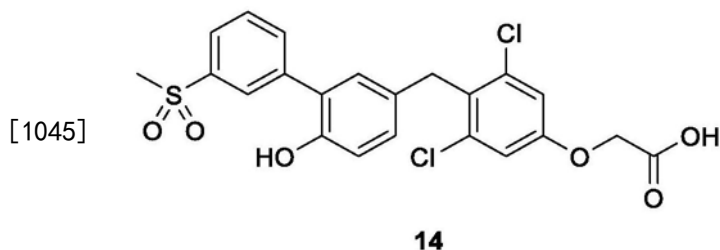
[1040] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.3

[1041] LCMS: RT=4.358min; $[M-1]=442.9$

[1042] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.03 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.90 (p, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.22 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[1043] 实施例14

[1044] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物14)的合成



[1046] 在氮气氛围下向中间体A7 (200mg, 0.40mmol)、3-甲基磺酰基-苯基硼酸 (128mg, 0.60mmol) 和 NaHCO_3 (2M, 0.5mL) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的室温溶液中加入Pd (dppf) Cl_2 (31mg, 0.04mmol); 将所得混合物在70℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (84mg, 2.0mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。用水 (10mL) 猝灭反应, 用1N HCl将pH调节至pH~4-5, 并将混合物用EtOAc (10mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (甲醇/DCM=1/10), 得到87mg粗产物。用Prep-HPLC (ACN/水范围20/80至90/10, 25min) 进一步纯化得到呈灰白色固体的化合物14 (21mg, 10%产率)。

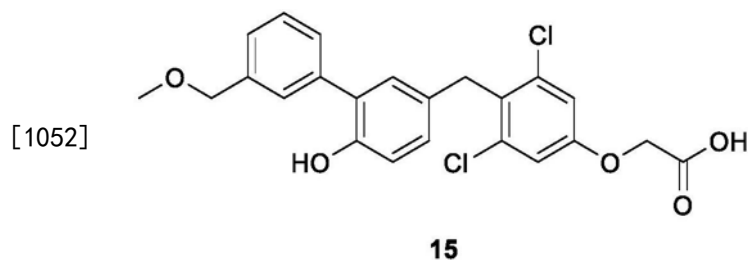
[1047] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.21

[1048] LCMS: RT=3.39min; $[M-1]=478.8$

[1049] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.06 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.67 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.93 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.23 (s, 3H)。

[1050] 实施例15

[1051] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物15)的合成



[1053] 将中间体A7 (200mg, 0.43mmol)、 NaHCO_3 (1.29mmol, 0.6mL)、Pd(dppf) Cl_2 (30mg, 0.04mmol) 和3-甲氧基甲基-苯基硼酸 (106mg, 0.64mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 和 H_2O (2mL) 中的溶液回流过夜。将混合物冷却至室温;添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (54mg, 1.29mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。加水 (10mL), 并将混合物用醚 (10mL*2) 萃取。用HCl (1N) 将水相调节至pH~3, 然后用EtOAc (10mL*2) 再次萃取。合并的EtOAc相用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC (DCM/MeOH=10/1) 和Prep-HPLC (MeCN/ H_2O) 纯化, 得到呈白色固体的化合物15 (10mg, 5%产率)。

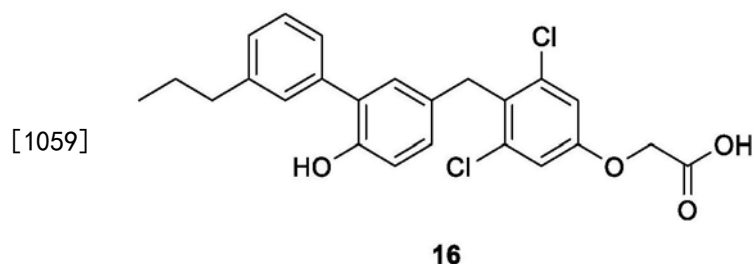
[1054] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), $R_f=0.1$

[1055] LCMS: RT=3.77min; $[M-1]=444.8$

[1056] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=4.8, 2.1\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.04 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.30 (s, 3H)。

[1057] 实施例16

[1058] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-丙基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物16)的合成



[1060] 向中间体A7 (200mg, 428 μmol)、3-正丙基苯基硼酸 (105mg, 642 μmol) 和Pd(dppf) $\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (39mg, 54 μmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5.0mL) 中的室温混合物中加入 NaHCO_3 水溶液 (2M, 0.5mL)。将混合物加热至70℃并搅拌过夜。将反应冷却至室温;添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (55mg, 1.3mmol), 并将所得混合物搅拌30min。用水 (10mL) 猝灭反应, 用HCl水溶液 (1M) 酸化至pH~4-5, 并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化 (MeCN/ H_2O), 得到呈白色固体的化合物16 (35mg, 18%产率)。

[1061] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), $R_f=0.25$

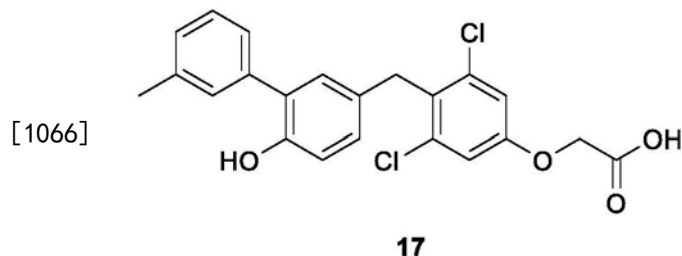
[1062] LCMS: RT=4.361min; $[M-1]=442.9$

[1063] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.10 (s,

2H), 7.08 (dd, $J=4.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.55 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1064] 实施例17

[1065] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物17)的合成



[1067] 向中间体A7 (200mg, 428 μmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 中的室温溶液中加入Pd (dppf) Cl_2 (34.97mg, 42.82 μmol)、 NaHCO_3 (2N, 1mL) 和甲苯-3-硼酸 (87.3mg, 642 μmol)。将混合物加热至70℃过夜, 然后冷却至室温。添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (135mg, 7.5mmol); 将混合物在室温下搅拌30min, 用水 (5mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH~4-5, 并用DCM (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化 (ACN/水范围30/70至85/15), 得到呈灰白色固体的化合物17 (30mg, 16%产率)。

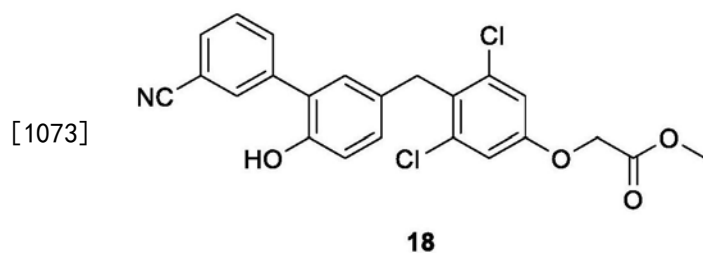
[1068] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), $R_f=0.33$

[1069] LCMS: RT=2.441min; $[M-1]=414.8$ 。

[1070] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 7.09 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)。

[1071] 实施例18

[1072] 2-(3,5-二氯-4-((3'-氰基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物18)的合成



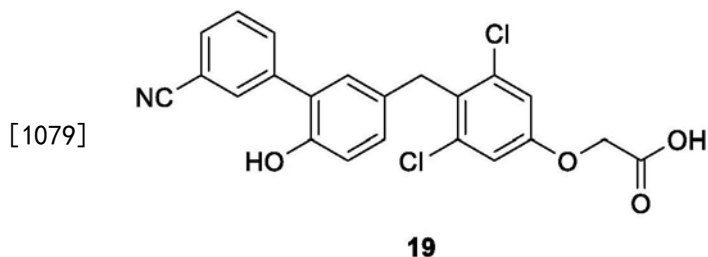
[1074] 将3-氰基苯基硼酸 (77mg, 0.48mmol)、中间体A7 (150mg, 0.32mmol)、2N NaHCO_3 (0.48mL, 0.96mmol) 和Pd (dppf) Cl_2 (11mg, 0.02mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 中的混合物在 N_2 气氛下于85℃搅拌16h。化合物18的所得溶液不经进一步纯化而用于下一步。

[1075] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.44$

[1076] LCMS: RT=2.48min; $[M-1]=440.0$

[1077] 实施例19

[1078] 2-(3,5-二氯-4-((3'-氰基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物19)的合成



[1080] 向化合物18 (141mg, 0.32mmol) 溶解在THF (1mL) / 水 (5mL) 中的室温溶液中加入LiOH (39mg, 0.96mmol); 将所得混合物在室温下搅拌1h。用2N HCl将反应酸化至pH~6-7, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈淡黄色固体的化合物19 (10mg, 10%产率)。

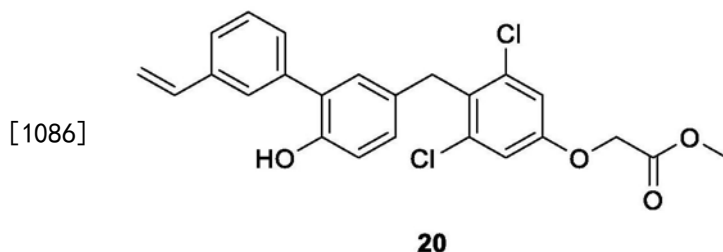
[1081] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0$

[1082] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.91 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。

[1083] LCMS: RT=3.64Min; $[M-1]=427$ 。

[1084] 实施例20

[1085] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-乙烯基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物20)的合成



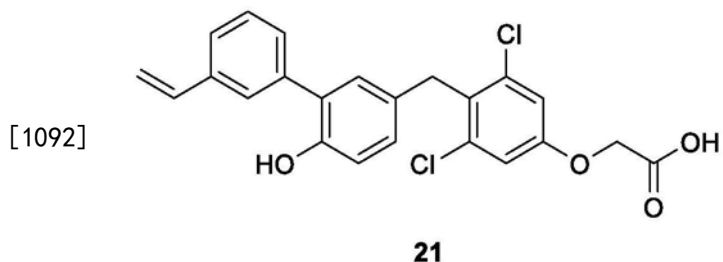
[1087] 在氮气氛围下向中间体A7 (100mg, 0.21mmol) 和苯乙烯-2-硼酸 (48mg, 0.32mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的室温溶液中加入Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15mg, 0.21mmol) 和K₃PO₄ (91mg, 0.43mmol)。将混合物加热至70℃过夜。将反应混合物用EtOAc (10mL) 稀释, 用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (EtOAc/石油醚=1/10), 得到呈淡黄色固体的化合物20 (20mg, 21%产率)。

[1088] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), $R_f=0.41$

[1089] LCMS: RT=2.97min; $[M-1]=441.0$

[1090] 实施例21

[1091] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-乙烯基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物21)的合成



[1093] 向化合物20 (20mg, 0.04mmol) 在水 (0.5mL) / THF (2mL) 中的室温溶液中加入LiOH·

H₂O (4mg, 0.08mmol); 将所得混合物搅拌过夜。将反应用水 (10mL) 稀释, 用HCl (2N) 酸化至pH ~5, 并用EtOAc (5mL*2) 萃取。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC 纯化 (甲醇/DCM=1/10), 得到呈白色固体的化合物21 (12mg, 61% 产率)。

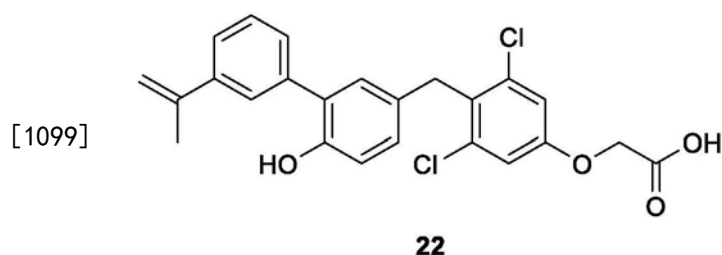
[1094] TLC: 甲醇/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.23

[1095] LCMS: RT=3.99min; [M-1]=427.0

[1096] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ9.53 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.76 (dd, J=17.6, 10.8Hz, 1H), 5.82 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.26 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (s, 2H)。

[1097] 实施例22

[1098] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(丙-1-烯-2-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸 (化合物22) 的合成



[1100] 将中间体B2 (118mg, 482μmol)、中间体A7 (150mg, 321μmol)、NaHCO₃ (2M, 0.48mL) 和 Pd(dppf)Cl₂ (24mg, 32.1μmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温; 添加LiOH·H₂O (40mg, 963μmol), 并将混合物搅拌1h。用1N HCl将混合物酸化至pH~5-6; 加水 (30mL), 并将混合物用EtOAc (25mL*2) 萃取。合并的有机层用水 (25mL) 洗涤, 然后用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物22 (20mg, 14% 产率)。

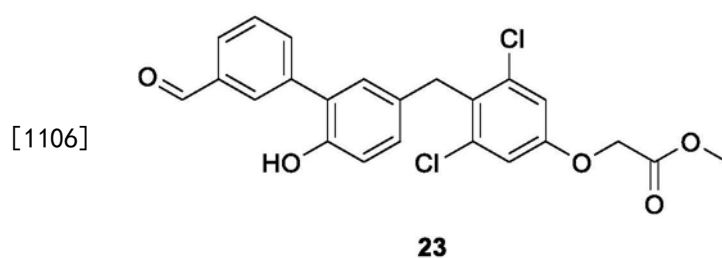
[1101] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0

[1102] LCMS: RT=4.151min; [M-1]=441.0/443.0

[1103] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ13.08 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.11 (s, 2H), 7.06 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.11 (t, J=1.6Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

[1104] 实施例23

[1105] 2-(3,5-二氯-4-((3'-甲酰基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯 (化合物23) 的合成



[1107] 向中间体A7 (500mg, 1.0mmol)、2-甲酰基苯基硼酸 (225mg, 1.5mmol) 和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (82mg, 100μmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5.0mL) 中的室温混合物中加入NaHCO₃水

溶液(2M, 1.5mL)。将混合物加热至70℃过夜。将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)猝灭,用HCl水溶液(1M)酸化至pH~4-5,并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过Prep-TLC纯化(石油醚/EtOAc=5/1),得到呈白色固体的化合物23(130mg, 27%产率)。

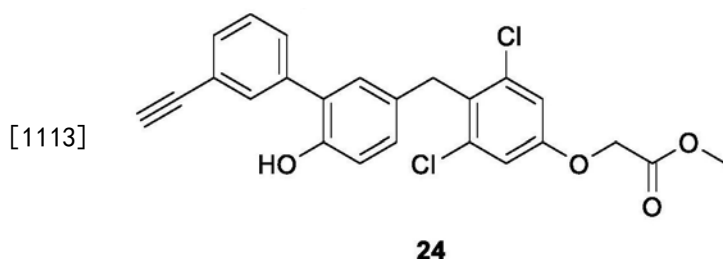
[1108] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.3

[1109] LCMS:RT=2.018min; [M-1]=457.1

[1110] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ10.05 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.63 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1111] 实施例24

[1112] 2-(3,5-二氯-4-((3'-乙炔基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物24)的合成

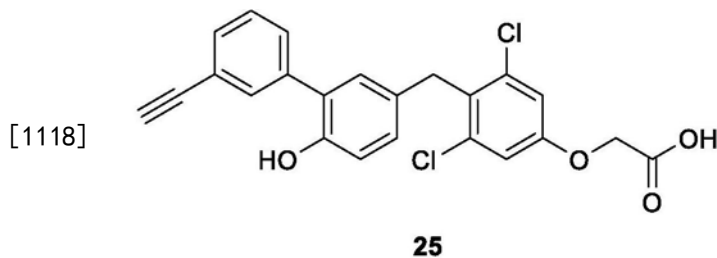


[1114] 向化合物23(120mg, 261μmol)和K₂CO₃(72mg, 523μmol)在MeOH(1mL)和THF(1mL)中的混合物中加入1-二甲基膦酰基-1-重氮-丙酮(60mg, 314μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加水(10mL),并将所得混合物用EtOAc(5mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化(EtOAc/石油醚=1/3),得到呈淡黄色油状物的化合物24(50mg, 42%产率)。

[1115] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.35

[1116] 实施例25

[1117] 2-(3,5-二氯-4-((3'-乙炔基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物25)的合成



[1119] 向化合物24(50mg, 110μmol)在THF/H₂O(1mL/0.5mL)中的室温溶液中加入LiOH·H₂O(14mg, 330μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用水(5mL)稀释,用1N HCl酸化至pH~4-5,并用EtOAc(3mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化(MeCN/H₂O),得到呈白色固体的化合物25(10mg, 21%产率)。

[1120] TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.30

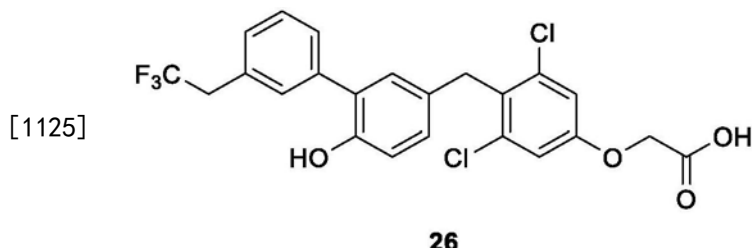
[1121] LCMS:RT=1.691min; [M-1]=425.0

[1122] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.49 (dt, J=6.4,

2.4Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.07 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.12 (s, 2H)。

[1123] 实施例26

[1124] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(2,2,2-三氟乙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物26)的合成



[1126] 将中间体B3 (138mg, 482μmol)、中间体A7 (150mg, 321μmol)、NaHCO₃ (2M, 0.48mL) 和 Pd(dppf)Cl₂ (24mg, 32.1μmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温;添加LiOH·H₂O (40mg, 963μmol), 并将所得混合物搅拌1h。用1N HCl将混合物酸化至pH~5-6;加水 (30mL), 将混合物用EtOAc (25mL*2) 萃取。合并的有机层用水 (25mL) 洗涤, 然后用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物26 (20mg, 13%产率)。

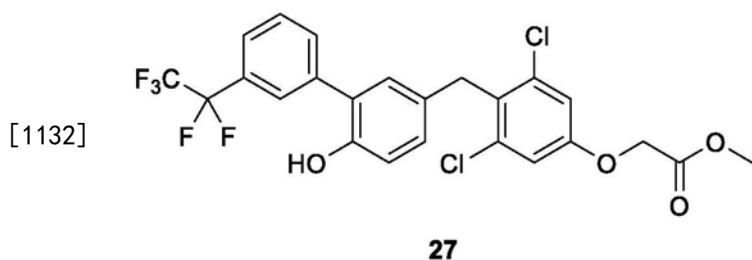
[1127] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0

[1128] LCMS: RT=3.884min; [M-1]=483.0/484.9

[1129] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.45 (d, J=10.6Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.05 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.67 (q, J=11.6Hz, 2H)。

[1130] 实施例27

[1131] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(全氟乙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物27)的合成



[1133] 向中间体A7 (300mg, 0.64mmol)、中间体B4 (310mg, 0.96mmol) 和NaHCO₃ (2M, 1mL) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 中的室温溶液中加入Pd(dppf)Cl₂ (66mg, 0.09mmol)。将混合物回流过夜。将混合物冷却至室温, 倒入水 (10mL) 中并用EtOAc (10mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化 (MeCN/H₂O), 得到呈白色固体的化合物27 (30mg, 16%产率)。

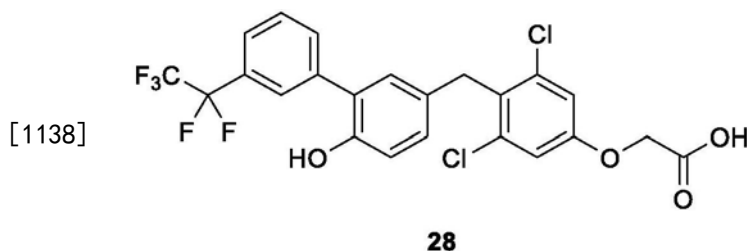
[1134] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f=0.4

[1135] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.67 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.12 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.4,

2.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[1136] 实施例28

[1137] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-(全氟乙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物28)的合成



[1139] 向化合物27 (30mg, 0.05mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (13mg, 0.30mmol) 的水 (0.2mL) 溶液;将混合物在室温下搅拌2h。加水 (5mL), 并用2N HCl将反应酸化至pH~6-7, 并用EtOAc (10mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化 (MeCN/H₂O), 得到呈白色固体的化合物28 (25mg, 85%产率)。

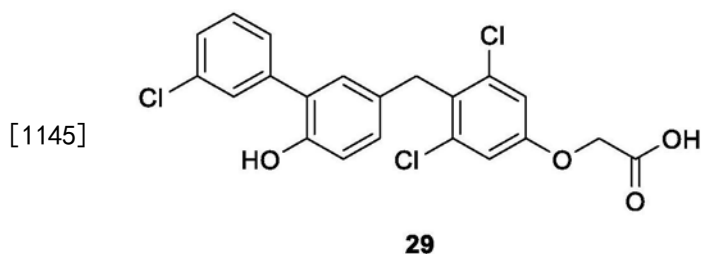
[1140] TLC: 石油醚/EtOAc=1/1 (v/v), R_f=0.1

[1141] LCMS: RT=4.253min; [M-1]=519

[1142] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.08 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.95 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。

[1143] 实施例29

[1144] 2-(3,5-二氯-4-((3'-氯-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物29)的合成



[1146] 向中间体A7 (150mg, 321μmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的室温溶液中加入Pd(dppf)Cl₂ (27mg, 32μmol)、NaHCO₃ (2N, 1mL) 和3-氯苯基硼酸 (76mg, 482μmol)。将混合物加热至70℃过夜。将混合物冷却至室温, 添加LiOH·H₂O (67mg, 1.6mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应用水 (5mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH~3, 并用DCM (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈灰白色固体的化合物29 (40mg, 28%产率)。

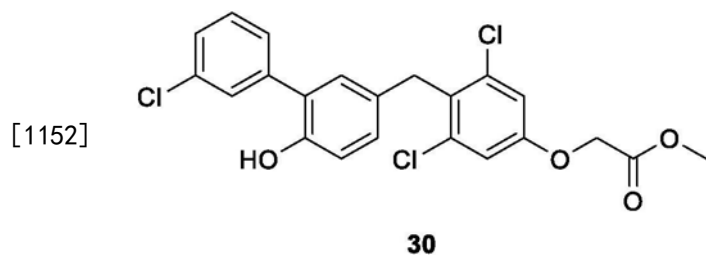
[1147] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.33

[1148] LCMS: RT=2.319min; [M-1]=435。

[1149] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 7.53 (q, J=1.3Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35 (dt, J=6.5, 2.4Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.09 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1150] 实施例30

[1151] 2-(3,5-二氯-4-((3'-氯-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物30)的合成



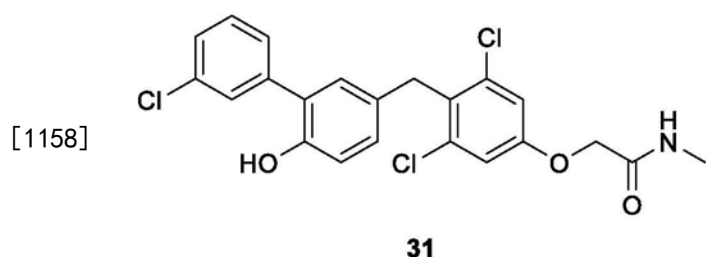
[1153] 向中间体A7 (500mg, 1.07mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的室温溶液中加入Pd(dppf)Cl₂ (88mg, 107μmol)、NaHCO₃ (2N, 1mL) 和3-氯苯基硼酸 (251mg, 1.61mmol)。将混合物加热至70℃过夜。将混合物用水 (5mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH<7, 并用DCM (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈灰白色固体的化合物30 (200mg, 41%产率)。

[1154] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f=0.44

[1155] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.58 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.41 (dd, J=5.0, 1.9Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[1156] 实施例31

[1157] 2-(3,5-二氯-4-((3'-氯-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物31)的合成



[1159] 向化合物30 (100mg, 221μmol) 在THF (0.5mL) 中的室温溶液中加入甲胺水溶液 (40%wt/wt, 1.5mL)。将混合物在密封管中加热至70℃过夜, 然后冷却至室温, 用水 (10mL) 稀释, 并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (MeOH/DCM=1/30), 得到呈棕色固体的化合物31 (20mg, 20%产率)。

[1160] TLC: DCM/MeOH=5/1 (v/v), R_f=0.44

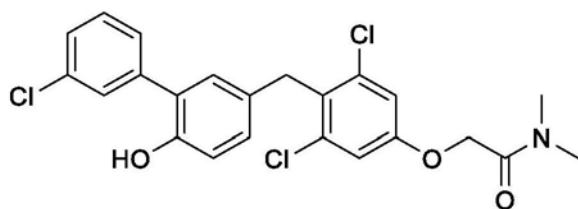
[1161] LCMS: RT=4.059; [M-1]=448。

[1162] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35 (dt, J=6.4, 2.4Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.08 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.65 (d, J=4.6Hz, 3H)。

[1163] 实施例32

[1164] 2-(3,5-二氯-4-((3'-氯-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(化合物32)的合成

[1165]

**32**

[1166] 向冰浴冷却的化合物29 (80mg, 183 μ mol) 在DCM (2mL) 中的溶液中加入DMF (一滴) 和草酰氯 (46mg, 366 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h并真空浓缩。将DCM (1mL) 中的粗产物 (80mg, 175 μ mol) 加入到在冰浴中搅拌的甲胺 (2mL, 34mmol) 的DCM (3mL) 溶液中。使混合物升温至室温并搅拌2h, 然后真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (MeOH/DCM=1/30), 得到呈灰白色固体的化合物32 (50mg, 61%产率)。

[1167] TLC: DCM/MeOH=30/1 (v/v), R_f =0.34

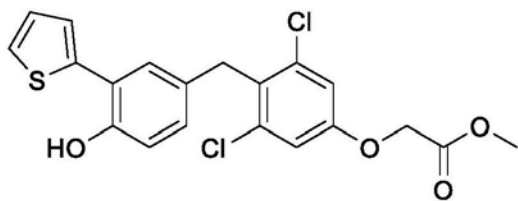
[1168] LCMS: RT=4.109; [M-1]=462。

[1169] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.09 (d, J =2.2Hz, 1H), 6.92 (dd, J =8.4, 2.3Hz, 1H), 6.86 (d, J =8.3Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)。

[1170] 实施例33

[1171] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(噻吩-2-基)苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物33)的合成

[1172]

**33**

[1173] 向中间体A7 (200mg, 0.43mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的室温溶液中加入噻吩-2-硼酸 (82mg, 0.64mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (32mg, 0.04mmol) 和NaHCO₃ (2N) (1.29mmol, 0.6mL)。将混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc (20mL) 稀释并过滤。将滤液用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到化合物33 (100mg, 55%产率), 其不经进一步纯化而使用。

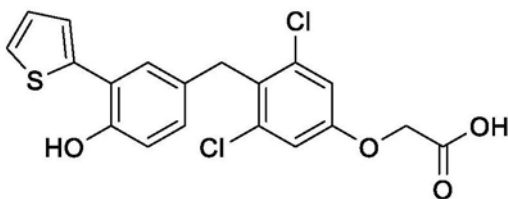
[1174] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f =0.4

[1175] LCMS: RT=4.333min; [M-1]=421.0

[1176] 实施例34

[1177] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(噻吩-2-基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物34)的合成

[1178]

**34**

[1179] 向化合物33 (100mg, 0.35mmol) 在THF (3mL) 和H₂O (2mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O

(44mg, 1.05mmol)。将混合物在室温下搅拌2h;用1N HCl将pH调节至约为4。用EtOAc (20mL*2) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物34 (40mg, 28%产率)。

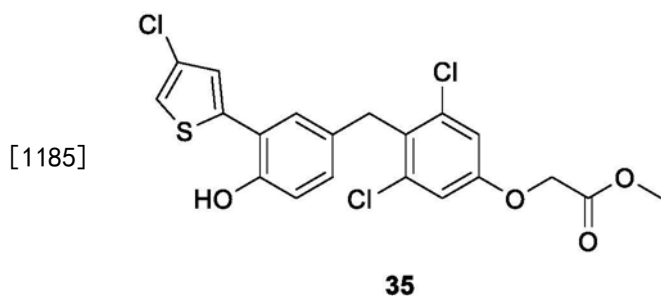
[1180] TLC:DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.2

[1181] LCMS:RT=3.857min; [M-1]=407.0

[1182] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ12.99 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.47 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.07 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1183] 实施例35

[1184] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氯噻吩-2-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物35)的合成

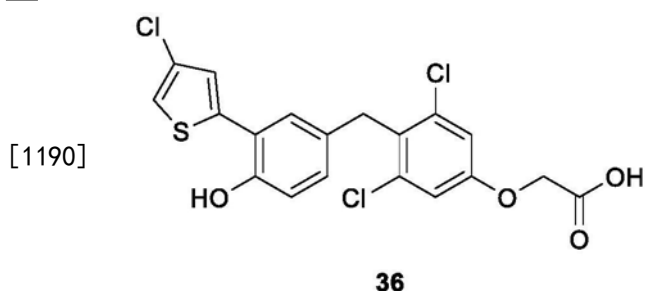


[1186] 向中间体A7 (150mg, 0.31mmol) 和中间体B5 (152mg, 0.62mmol) 在水 (1mL) 和1,4-二氧杂环己烷 (6mL) 中的室温溶液中加入NaHCO₃ (52mg, 0.62mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (11mg, 15.6umol)。将反应在75℃下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化,得到呈淡黄色固体的化合物35 (30mg, 20%产率)。

[1187] TLC:EtOAc/石油醚=1/5, R_f=0.52

[1188] 实施例36

[1189] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氯噻吩-2-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物36)的合成



[1191] 向化合物35 (100mg, 0.21mmol) 在水 (2mL) /THF (4mL) 中的室温溶液中加入NaOH (34mg, 0.84mmol);将所得混合物在室温下搅拌过夜。用HCl (1N) 将反应混合物酸化至pH~3并用EtOAc (10mL*3) 萃取;合并的有机相经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化(甲醇/DCM=1/10),得到呈白色固体的化合物36 (25mg, 26%产率)。

[1192] TLC:EtOAc/石油醚=1/5, R_f=0.21

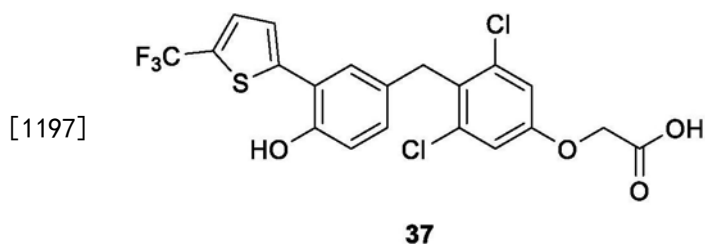
[1193] LCMS:RT=3.92min; [M-1]:=440.9

[1194] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ10.66 (brs, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.91

(d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (s, 2H)。

[1195] 实施例37

[1196] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物37)的合成



[1198] 将[5-(三氟甲基)噻吩基]硼频哪酸酯(58mg, 0.21mmol)、中间体A7(100mg, 0.21mmol)、Cs₂CO₃(135mg, 0.42mmol)和Pd(dppf)Cl₂(16mg, 0.02mmol)在1,4-二氧杂环己烷(3mL)/水(1mL)中的混合物在N₂气氛下于85℃搅拌16h。用2N HCl将反应酸化至pH~6-7,真空浓缩,并通过Prep-HPLC纯化,得到呈淡黄色固体的化合物37(7mg, 5%产率)。

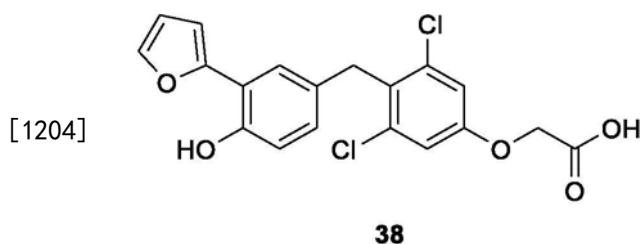
[1199] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0

[1200] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ10.62 (s, 1H), 7.65 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.91 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.14 (s, 2H)。

[1201] LCMS:RT=4.07min; [M-1]=477。

[1202] 实施例38

[1203] 2-(3,5-二氯-4-(3-(呋喃-2-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物38)的合成



[1205] 向中间体A7(150mg, 321μmol)在1,4-二氧杂环己烷(4mL)中的室温溶液中加入Pd(dppf)Cl₂(27mg, 32μmol)、NaHCO₃(2M, 0.5mL)和呋喃-2-硼酸(54mg, 482μmol)。将混合物加热至70℃过夜。将混合物冷却至室温,添加LiOH·H₂O(67mg, 1.6mmol),并将混合物在室温下搅拌30min。用水(5mL)猝灭反应,用1N HCl酸化至pH~4-5,并用DCM(5mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化(ACN/水范围30/70至85/15),得到呈灰白色固体的化合物38(40mg, 31%产率)。

[1206] TLC:DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.33

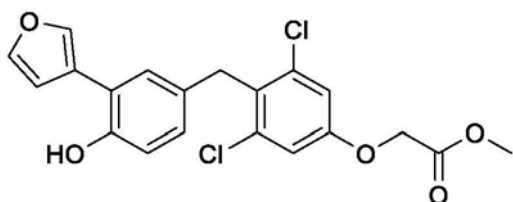
[1207] LCMS:RT=3.494min; [M-1]=391

[1208] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.97 (s, 1H), 7.67 (dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.91 (dd, J=3.3, 0.8Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.54 (dd, J=3.3, 1.8Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1209] 实施例39

[1210] 2-(3,5-二氯-4-(3-(呋喃-3-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物39)的合成

[1211]

**39**

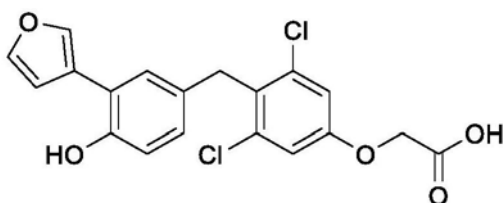
[1212] 向中间体A7 (200mg, 0.43mmol)、呋喃-3-硼酸 (72mg, 0.64mmol) 和 NaHCO_3 (2M, 0.6mL) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 中的室温溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (31mg, 0.04mmol)。将混合物回流过夜。将混合物冷却至室温, 加水 (10mL), 并将混合物用 EtOAc (10mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过 Prep-HPLC 纯化 (MeCN/ H_2O), 得到呈黄色液体的化合物39 (100mg, 57% 产率)。

[1213] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), $R_f=0.4$

[1214] 实施例40

[1215] 2-(3,5-二氯-4-(3-(呋喃-3-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物40)的合成

[1216]

**40**

[1217] 向化合物39 (100mg, 0.24mmol) 在 THF (5mL) / 水 (0.2mL) 中的室温溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30mg, 0.72mmol); 将所得混合物在室温下搅拌1h。用 2N HCl 将反应酸化至 pH~6-7 并用 EtOAc (3*10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过 Prep-HPLC 纯化, 得到呈白色固体的化合物40 (50mg, 52% 产率)。

[1218] TLC: 石油醚/EtOAc=1/1 (v/v), $R_f=0.1$

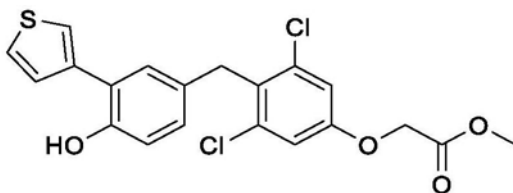
[1219] LCMS: RT=3.579min; $[M-1]=391$

[1220] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.08 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.74 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1221] 实施例41

[1222] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(噻吩-3-基)苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物41)的合成

[1223]

**41**

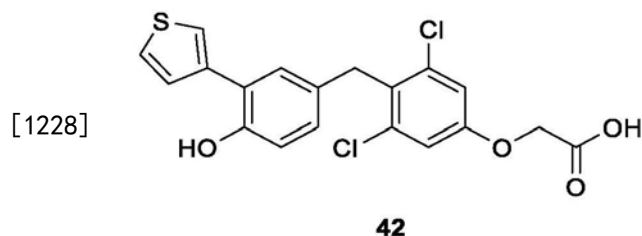
[1224] 将噻吩-3-硼酸 (82mg, 642umol)、中间体A7 (150mg, 321umol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24mg, 32.1umol) 和 NaHCO_3 (2M, 0.48mL) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的溶液在 85°C 下搅拌过夜。将混合物浓缩至干。加水 (30mL), 并将混合物用 EtOAc (25mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水

(50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并通过Prep-TLC纯化(石油醚/EtOAc=5/1), 得到呈黄色固体的化合物41 (80mg, 29%产率, 50%纯度)。

[1225] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.42$

[1226] 实施例42

[1227] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(噻吩-3-基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物42)的合成



[1229] 向化合物41 (80mg, 50%纯度, 94.4 μmol) 在水 (1mL) 和MeOH (2mL) 中的溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (12mg, 283 μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。用1N HCl将混合物酸化至pH~5-6并用DCM (5mL) 萃取。将有机层浓缩至干并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物42 (15mg, 38%产率)。

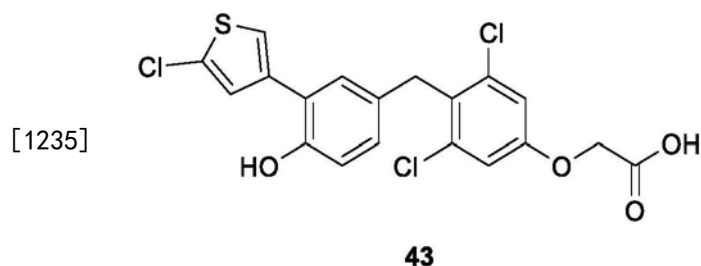
[1230] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0$

[1231] LCMS: RT=1.728min; $[M-1]=407.0/409.0$

[1232] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=3.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=5.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=5.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.83 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1233] 实施例43

[1234] 2-(3,5-二氯-4-(3-(5-氯噻吩-3-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物43)的合成



[1236] 将2-氯噻吩-4-硼频哪酸酯 (50mg, 240 μmol)、中间体A7 (98mg, 240 μmol)、 NaHCO_3 (2M, 0.36mL) 和Pd(dppf) Cl_2 (15mg, 24.5 μmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 中的混合物在100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25mg, 613 μmol), 并将所得混合物搅拌1h。用1N HCl将混合物酸化至pH~5-6, 加水 (30mL), 并将所得混合物用EtOAc (25mL*2) 萃取。合并的有机层用水 (25mL*2) 洗涤, 然后用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物43 (35mg, 39%产率)。

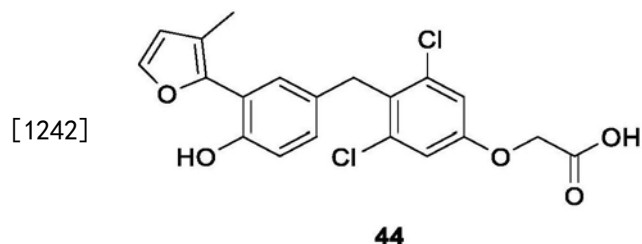
[1237] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0$

[1238] LCMS: RT=2.419min; $[M-1]=440.9/442.9$

[1239] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.11 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.62 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.10 (s, 2H)。

[1240] 实施例44

[1241] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(3-甲基呋喃-2-基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物44)的合成



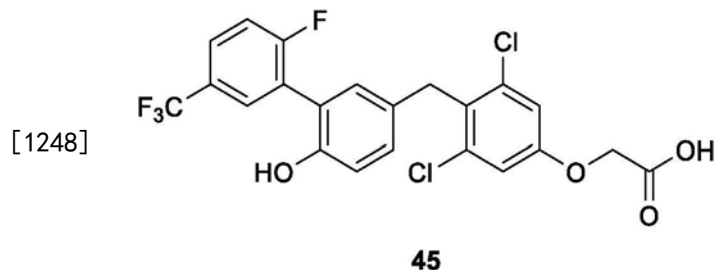
[1243] 向中间体A7 (200mg, 0.43mmol) 和中间体B6 (179mg, 0.86mmol) 在1,4-二氧杂环己烷/ H_2O (5/2mL) 中的溶液中加入Pd(dppf) Cl_2 (16mg, 0.022mmol) 和 NaHCO_3 (109mg, 1.29mmol)。将反应加热至80℃过夜。将反应混合物冷却至室温;添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (90mg, 2.15mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。加水 (10mL), 用1N HCl将pH调节至pH~3-4, 并将混合物用EtOAc (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩;残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈淡黄色固体的化合物44 (10mg) ——两种类似产物中的次要产物。

[1244] LCMS: RT=3.795min; $[\text{M}-1]=405.1/406.9$

[1245] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.96 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.56 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.94 (s, 3H)

[1246] 实施例45

[1247] 2-(3,5-二氯-4-((2'-氟-6-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物45)的合成



[1249] 向中间体A7 (150mg, 321umol) 在1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的室温溶液中加入Pd(dppf) Cl_2 (27mg, 32umol)、 NaHCO_3 (2M, 0.5mL) 和2-氟-5-三氟甲基-苯基硼酸 (100mg, 482umol)。将混合物加热至70℃过夜。将混合物冷却至室温, 添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (67mg, 1.6mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。用水 (5mL) 猝灭反应, 用1N HCl酸化至pH~4-5, 并用DCM (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化 (ACN/水范围30/70至85/15), 得到呈灰白色固体的化合物45 (10mg, 6%产率)。

[1250] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), $R_f=0.33$

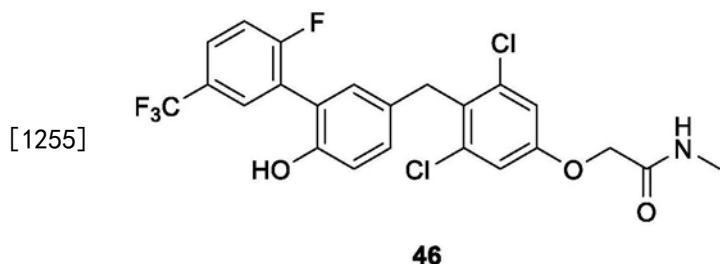
[1251] LCMS: RT=2.291min; $[\text{M}-1]=487$ 。

[1252] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.09 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.77 (dt, $J=7.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.48 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (dd, $J=8.4$,

2.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1253] 实施例46

[1254] 2-(3,5-二氯-4-((2'-氟-6-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物46)的合成



[1256] 向DCM(2mL)中的化合物45(100mg, 0.2mmol)中加入催化量的DMF(1滴)。将混合物冷却至0℃并添加草酰氯(51mg, 0.4mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。将混合物在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体的2-(3,5-二氯-4-((2'-氟-6-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酰氯(100mg, 99%产率)。TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.90

[1257] 向0℃下的在DCM(2mL)中的2-(3,5-二氯-4-((2'-氟-6-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酰氯(50mg, 0.1mmol)中逐滴加入MeNH₂(在H₂O中40%w/w, 2mL)。将反应在室温下搅拌30min。加水(10mL),并将混合物用DCM(5mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物46(12mg, 24%产率)。

[1258] TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.60

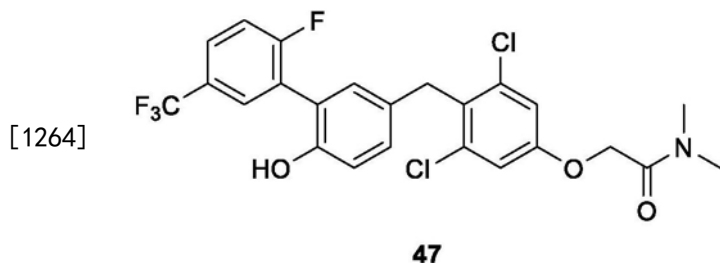
[1259] LCMS:RT=3.004min; [M-1]=502.1

[1260] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.49 (t, J=9.2, 19.2Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.65 (d, J=4.8Hz, 1H)。

[1261] ¹⁹F NMR: (376MHz, DMSO) δ -60.31 (s), -108.13 (s)。

[1262] 实施例47

[1263] 2-(3,5-二氯-4-((2'-氟-6-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(化合物47)的合成



[1265] 向DCM(2mL)中的化合物45(100mg, 0.2mmol)中加入催化量的DMF(1滴)。将混合物冷却至0℃并添加草酰氯(51mg, 0.4mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。将混合物在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体的2-(3,5-二氯-4-((2'-氟-6-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酰氯(100mg, 99%产率)。TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =

0.90

[1266] 向0℃下的在DCM(2mL)中的2-(3,5-二氯-4-((2'-氟-6-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酰氯(50mg,0.1mmol)中逐滴加入二甲胺(在THF中2M,0.15mL)。将混合物在室温下搅拌30min。加水(10mL),并将混合物用DCM(5mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物47(20mg,39%产率)。

[1267] TLC:MeOH/DCM=1/10(v/v),R_f=0.60

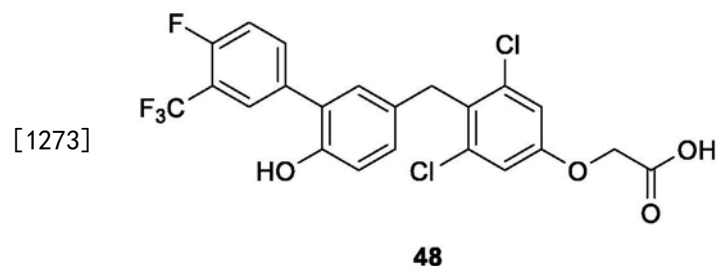
[1268] LCMS:T=3.004min;[M-1]=502.1

[1269] ¹H NMR:(400MHz,DMSO) δ9.64(s,1H),7.76(d,J=3.0Hz,1H),7.70(dd,J=6.4,2.0Hz,1H),7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.10(s,1H),7.05(s,1H),6.98(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),4.90(s,1H),4.11(s,1H),2.96(s,1H),2.84(s,1H)。

[1270] ¹⁹F NMR:(376MHz,DMSO) δ-60.31(s),-108.11(s)。

[1271] 实施例48

[1272] 2-(3,5-二氯-4-((4'-氟-6-羟基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物48)的合成



[1274] 将[3-(三氟甲基)-4-氟苯基]硼频哪醇酯(140mg,482umol)、中间体A7(150mg,321umol)、Pd(dppf)Cl₂(24mg,32umol)和NaHCO₃(水溶液)(2M,0.48mL)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的溶液在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,添加LiOH·H₂O(23mg,963umol),并将所得混合物搅拌20min。用1M HCl将混合物酸化至pH~5-6。加水(30mL);将混合物用EtOAc(25mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过Prep-TLC纯化(DCM/MeOH=10/1),得到呈棕色固体的化合物48(10mg,6%产率)。

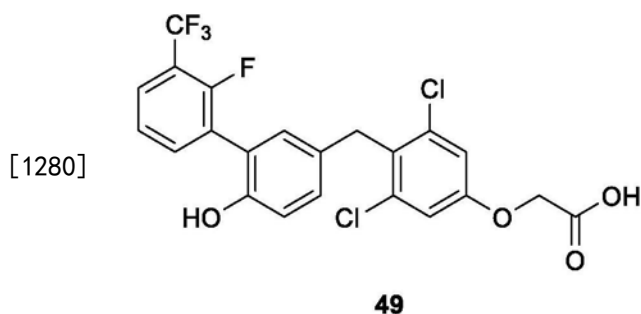
[1275] TLC:DCM/MeOH=10/1(v/v),R_f=0.32

[1276] LCMS:T=2.427min;[M-1]:486.8/488.8

[1277] ¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ13.19(s,1H),9.72(s,1H),7.88-7.85(m,1H),7.84-7.77(m,1H),7.56-7.51(m,1H),7.15(d,J=2.0Hz,1H),7.10(s,2H),6.95-6.85(m,2H),4.73(s,2H),4.12(s,2H)。

[1278] 实施例49

[1279] 2-(3,5-二氯-4-((2'-氟-6-羟基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物49)的合成



[1281] 向中间体A7 (150mg, 321 μ mol)、[3-(三氟甲基)-2-氟苯基]硼酸 (100mg, 482 μ mol) 和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (26mg, 32 μ mol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5.0mL) 中的室温混合物中加入NaHCO₃水溶液 (2M, 0.5mL)。将混合物加热至70℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温；添加LiOH·H₂O (55mg, 1.3mmol)，并将所得混合物搅拌30min。用水 (10mL) 猝灭反应，用HCl水溶液 (1N) 酸化至pH~4-5，并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤，经Na₂SO₄干燥，真空浓缩，并通过Prep-HPLC纯化 (MeCN/H₂O)，得到呈白色固体的化合物49 (10mg, 6% 产率)。

[1282] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.3

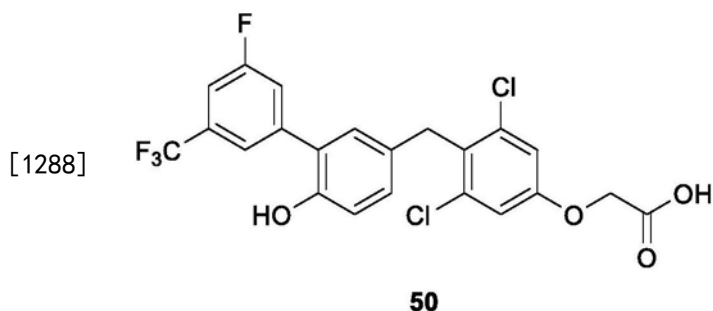
[1283] LCMS: RT=4.534min; [M-1]=487.8

[1284] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 7.74 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.65 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1285] ¹⁹F NMR: (376MHz, DMSO-d₆) δ -59.85, -59.89, -116.66, -116.70, -116.73, -116.76。

[1286] 实施例50

[1287] 2-(3,5-二氯-4-((3'-氟-6-羟基-5'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物50)的合成



[1289] 向3-氟-5-三氟甲基苯基硼酸 (100mg, 0.48mmol)、中间体A7 (150mg, 0.32mmol) 和NaHCO₃ (0.7mL, 1.44mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的室温溶液中加入Pd(dppf)Cl₂ (16mg, 0.03mmol)；将混合物回流过夜。将反应冷却至室温；添加LiOH·H₂O (61mg, 1.44mmol)，并将所得混合物在室温下搅拌30min。加水 (10mL)，并将混合物用醚 (10mL*2) 萃取。用HCl (2N) 将水相调节至pH~3，然后用EtOAc (10mL*2) 再次萃取。将合并的EtOAc萃取物用盐水 (10mL) 洗涤，经Na₂SO₄干燥，真空浓缩，并通过Prep-HPLC (MeCN/H₂O) 纯化，得到呈白色固体的化合物50 (4mg, 4% 产率)。

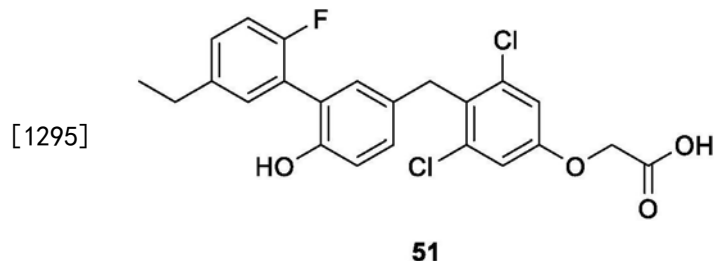
[1290] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f=0.1

[1291] LCMS:RT=4.156min; [M-1]=487

[1292] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.10 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。

[1293] 实施例51

[1294] 2-(3,5-二氯-4-((5'-乙基-2'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物51)的合成



[1296] 向中间体A7 (100mg, 0.21mmol)、2-氟-5-乙基苯基硼酸 (80mg, 0.32mmol) 和 NaHCO_3 (0.3mL, 0.63mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16mg, 0.02mmol); 将混合物回流过夜。将反应冷却至室温; 添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (27mg, 0.63mmol), 并将所得混合物搅拌30min。加水 (10mL), 并将混合物用醚 (10mL*2) 萃取。用 HCl (2N) 将水相调节至 pH~3, 然后用 EtOAc (10mL*2) 再次萃取。将合并的 EtOAc 萃取物用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过 Prep-HPLC 纯化 ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$), 得到呈白色固体的化合物 51 (4mg, 4% 产率)。

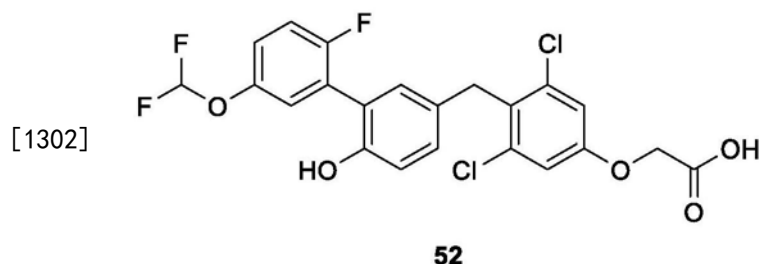
[1297] TLC: 石油醚/ EtOAc =1/5 (v/v), R_f =0.1

[1298] LCMS:RT=4.011min; [M-1]=417

[1299] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.17 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 7.11 (s, 3H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.93 (d, J=10.0Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.60 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[1300] 实施例52

[1301] 2-(3,5-二氯-4-((5'-(二氟甲氧基)-2'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物52)的合成



[1303] 向中间体B8 (470mg, 1.6mmol)、中间体A7 (150mg, 0.32mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (13mg, 0.016mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的室温混合物中加入 NaHCO_3 (0.96mmol, 0.48mL)。在 N_2 (气体) 下将反应加热至 80°C 过夜。将反应混合物冷却至室温。添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25mg, 0.6mmol), 并将所得混合物搅拌30min。加水 (20mL), 并将混合物用 EtOAc (10mL*3) 萃取, 合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物

通过Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物52 (20mg, 12%产率)。

[1304] TLC:DCM/MeOH=10/1 (v/v), Rf=0.2

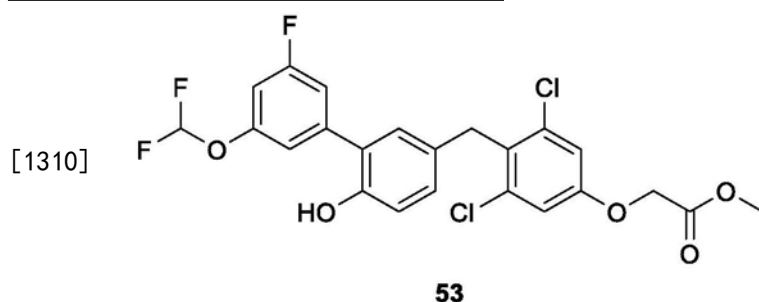
[1305] LCMS:RT=3.779min; [M-1]=485.0

[1306] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.29 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.16 (ddd, J=11.6, 6.0, 3.6Hz, 2H), 6.98 (dd, J=12.0, 3.6Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1307] ^{19}F NMR: (376MHz, DMSO- d_6) δ -81.96, -118.49。

[1308] 实施例53

[1309] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-5'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物53)的合成



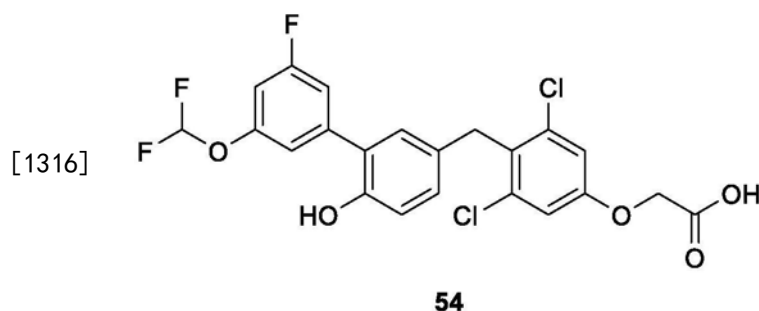
[1311] 将中间体B9 (144mg, 0.50mmol)、中间体A7 (155mg, 0.33mmol)、2N NaHCO_3 (0.5mL, 1.0mmol) 和Pd (dppf) Cl_2 (17mg, 0.02mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的混合物在 N_2 气氛下于85℃搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩,化合物53不经进一步纯化而用于下一步。

[1312] TLC:石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), Rf=0.4

[1313] LCMS:RT=2.87min; [M-1]=499.0。

[1314] 实施例54

[1315] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-5'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物54)的合成



[1317] 向化合物53 (165mg, 0.33mmol) 在THF (1mL)/水 (5mL) 中的室温溶液中加入LiOH (155mg, 1.0mmol);将所得混合物在50℃下搅拌1h。用2N HCl将反应酸化至pH~6-7,真空浓缩,并通过Prep-HPLC纯化,得到化合物54 (45mg, 57%产率)。

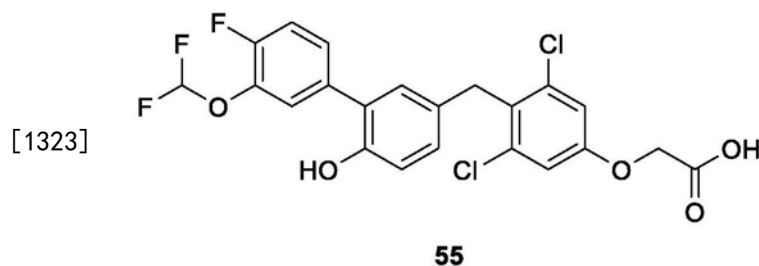
[1318] TLC:石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), Rf=0.4

[1319] LCMS:RT=2.09min; [M-1]=485。

[1320] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.50 (s, 0.24H), 7.32 (s, 0.52H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (t, J=2.2Hz, 2H), 7.14 (s, 0.33H), 7.12 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。

[1321] 实施例55

[1322] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-4'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物55)的合成



[1324] 将化合物A7 (138mg, 0.48mmol)、中间体B10 (150mg, 0.32mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (22mg, 0.03mmol) 和NaHCO₃ (2N) (0.96mmol, 0.48mL) 在1,4-二氧杂环己烷(4mL)中的混合物在N₂下于85℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温,添加LiOH·H₂O (67mg, 1.6mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。用1N HCl将混合物调节至pH~4。用EtOAc (20mL*2) 萃取水层。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物55 (8mg, 5%产率)。

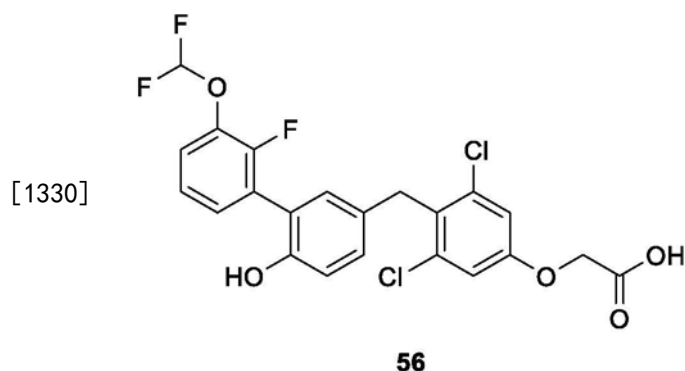
[1325] TLC:DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.2

[1326] LCMS:RT=3.885min; [M-1]=485.0

[1327] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ13.08 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.51-7.49 (dd, J₁=8.0Hz, J₂=7.2Hz, 1H), 7.45-7.42 (dd, J₁=8.0Hz, J₂=12Hz, 1H), 7.40-7.38 (dd, J₁=3.2Hz, J₂=5.2Hz, 1H), 7.27 (t, J=73.6Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.93-6.91 (dd, J₁=8.0Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.12 (s, 2H)。

[1328] 实施例56

[1329] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-2'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物56)的合成



[1331] 向中间体B12 (470mg, 1.6mmol)、中间体A7和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (150mg, 321.14μmol) 在1,4-二氧杂环己烷(5mL)和H₂O (0.5mL) 中的室温混合物中加入NaHCO₃水溶液 (2M, 0.48mL)。将反应在N₂ (气体) 下加热至80℃过夜。将反应混合物冷却至室温。添加LiOH·H₂O (55mg, 1.3mmol), 并将所得混合物搅拌30min。用1N HCl将混合物调节至pH~4, 并用EtOAc (10mL*3) 萃取所得混合物。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物56 (30mg, 19%产率)。

[1332] TLC:DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.2

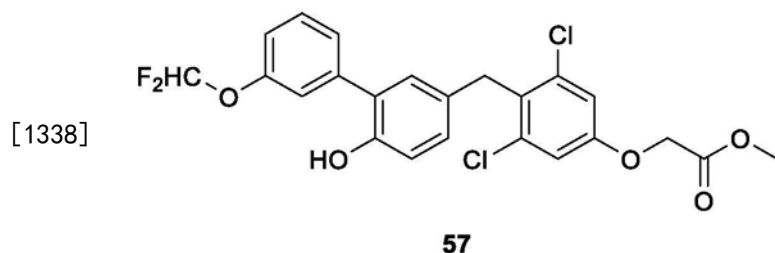
[1333] LCMS:RT=3.835min; [M-1]=485.0

[1334] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ13.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (t, J=73.2Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1335] ¹⁹F NMR: (376MHz, DMSO-d₆) δ-81.95, -132.15。

[1336] 实施例57

[1337] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物57)的合成

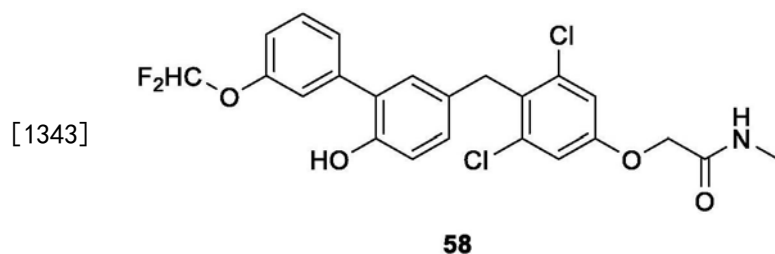


[1339] 将中间体C1 (750mg, 3.17mmol)、中间体A10 (300mg, 1.06mmol) 和ZnCl₂ (2.65mmol, 2.6mL) 在DCE (10mL) 中的溶液在85℃下搅拌过夜。将混合物浓缩至干并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=20/1至5/1, v/v), 得到呈白色固体的化合物57 (180mg, 35%产率)。

[1340] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.45

[1341] 实施例58

[1342] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物58)的合成



[1344] 将化合物57 (200mg, 414μmol) 和甲胺 (321mg, 4.14mmol, 40%水溶液) 在THF (2mL) 中的溶液在管中在70℃下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物58 (50mg, 25%产率)。

[1345] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.35

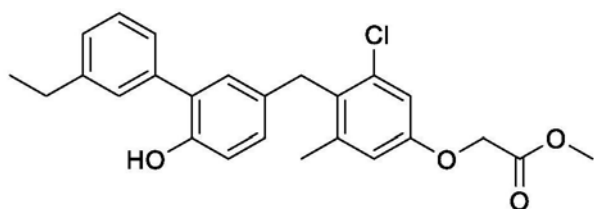
[1346] LCMS:RT=3.894min; [M-1]=479.8/481.9

[1347] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.09 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[1348] 实施例59

[1349] 2-(3-氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸甲酯(化合物59)的合成

[1350]

**59**

[1351] 向中间体A15 (135mg, 0.69mmol) 在DCE (5mL) 中的室温溶液中加入中间体C2 (60mg, 0.23mmol) 和ZnCl₂/THF (1M) (0.57mL, 0.58mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=5/1, v/v), 得到呈黄色油状物的化合物59 (80mg, 83%产率)。

[1352] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.4

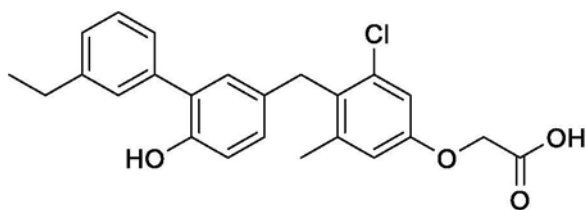
[1353] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.11 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.81 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.16 (m, 3H)。

[1354] 实施例60

[1355] 2-(3-氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸

[1356] (化合物60)的合成

[1357]

**60**

[1358] 向化合物59 (80mg, 0.19mmol) 在水 (5mL) /THF (1mL) 中的室温溶液中加入LiOH (23mg, 0.57mmol); 将所得混合物在室温下搅拌1h。用2N HCl将反应酸化至pH~6-7, 然后用DCM (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈淡黄色固体的化合物60 (20mg, 25%产率)。

[1359] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f=0.0

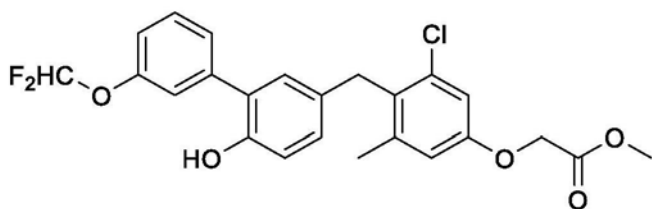
[1360] LCMS: RT=4.09min; [M+1]=410.13。

[1361] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 6.95 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[1362] 实施例61

[1363] 2-(3-氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸甲酯(化合物61)的合成

[1364]

**61**

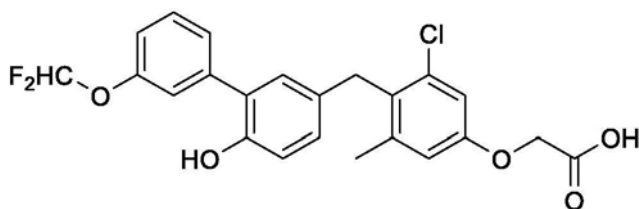
[1365] 将中间体C1 (162mg, 0.68mmol)、中间体A15 (60mg, 0.23mmol) 和 ZnCl_2 (1M, 0.57mL) 在DCE (2mL) 中的溶液在85℃下搅拌过夜。将混合物浓缩至干并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=5/1, v/v), 得到呈白色固体的化合物61 (50mg, 47%产率)。

[1366] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.39$

[1367] 实施例62

[1368] 2-(3-氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸(化合物62)的合成

[1369]

**62**

[1370] 向化合物61 (40mg, 86.4μmol) 在水 (1mL) 和MeOH (2mL) 中的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6mg, 0.26mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。用1N HCl (20mL) 将混合物调节至pH~5-6, 并用DCM (20mL) 萃取。将有机相浓缩至干, 通过Prep-HPLC和Prep-TLC (DCM/MeOH=5/1) 纯化, 得到呈白色固体的化合物62 (5mg, 12%产率)。

[1371] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0$

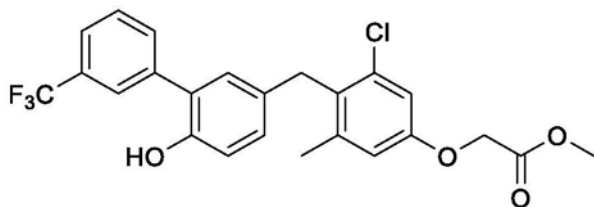
[1372] LCMS: RT=3.829min; $[M-1]=446.9$

[1373] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.19 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.43 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.24 (t, $J=74.4\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.01 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.75 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)。

[1374] 实施例63

[1375] 2-(3-氯-4-((6-羟基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸甲酯(化合物63)的合成

[1376]

**63**

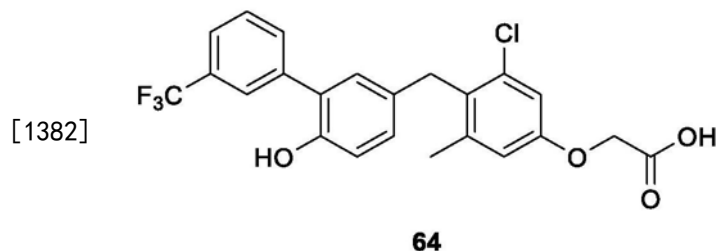
[1377] 将中间体A15 (70mg, 266μmol)、中间体C3 (190mg, 800μmol) 和 ZnCl_2 (1M, 0.65mL) 在DCE (2mL) 中的溶液在85℃下搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 然后通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=5/1, v/v), 得到呈白色固体的中间体63 (50mg, 40%产率)。

[1378] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.4

[1379] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.61 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.2Hz, 2H), 7.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[1380] 实施例64

[1381] 2-(3-氯-4-((6-羟基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸(化合物64)的合成



[1383] 向化合物63 (50mg, 107μmol) 在H₂O (1mL) 和MeOH (2mL) 中的溶液中加入NaOH (13mg, 323μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。用1N HCl (20mL) 将混合物调节至pH~5-6, 并用DCM (20mL) 萃取。将有机层浓缩至干, 然后通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物64 (15mg, 31%产率)。

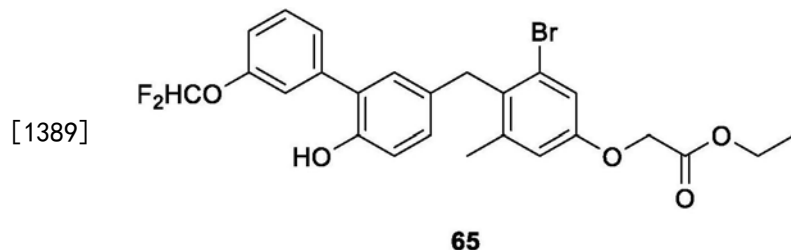
[1384] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0

[1385] LCMS:RT=4.053min; [M-1]=448.9

[1386] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ13.04 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.07 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.93-6.76 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

[1387] 实施例65

[1388] 2-(3-溴-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸乙酯(化合物65)的合成



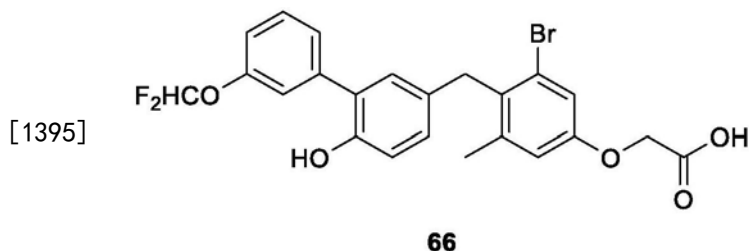
[1390] 向中间体C1 (1.7g, 7.47mmol) 在DCE (5mL) 中的室温溶液中加入中间体A18 (800mg, 2.49mmol) 和1M ZnCl₂ (6.22mL, 6.22mmol)。将所得混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物倒入水 (20mL) 中, 并用DCM (30mL*3) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=10/1, v/v), 得到呈黄色油状物的化合物65 (1.1g, 84%产率)。

[1391] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.4

[1392] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ9.51 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 1.44H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 0.54H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.19-1.15 (m, 3H)。

[1393] 实施例66

[1394] 2-(3-溴-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙酸(化合物66)的合成



[1396] 向化合物65 (1.2g, 2.30mmol) 在水 (10mL) /THF (5mL) 中的室温溶液中加入 LiOH·H₂O (278mg, 6.90mmol); 将所得混合物在室温下搅拌1h。用2N HCl将反应酸化至pH~3-4, 真空浓缩, 并通过反相色谱法纯化, 得到化合物66 (731mg, 67%产率)。

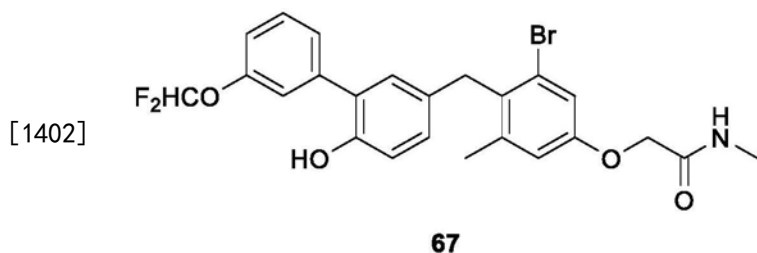
[1397] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f=0

[1398] LCMS: RT: 3.91min; [M-1]=491.0

[1399] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1.25H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.23 (s, 0.48H), 7.10 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

[1400] 实施例67

[1401] 2-(3-溴-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物67)的合成



[1403] 向化合物66 (80mg, 0.16mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中加入草酰氯 (62mg, 0.48mmol) 和DMF (cat.)。在室温下搅拌1h后, 将反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM (5mL) 中, 并添加甲胺/THF (1M, 1.6mL)。在室温下搅拌2h后, 将混合物倒入水 (20mL) 中并用DCM (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化, 得到呈白色固体的化合物67 (53mg, 64%产率)。

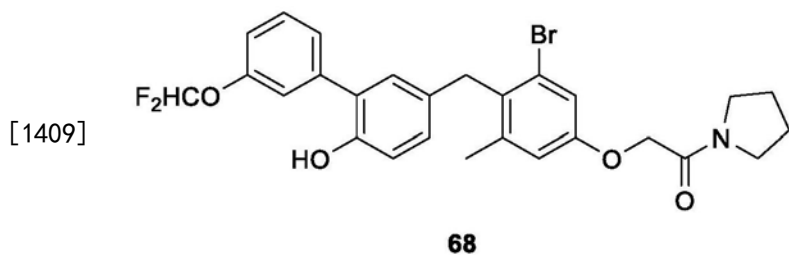
[1404] TLC: EtOAc/石油醚=1/1 (v/v), R_f=0.3

[1405] LCMS: RT=3.86min; [M-1]=504.0

[1406] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.02 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 0.54H), 7.13-7.04 (m, 2.47H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.86 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.65 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[1407] 实施例68

[1408] 2-(3-溴-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮(化合物68)的合成



[1410] 向化合物66 (80mg, 0.16mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入草酰氯 (62mg, 0.48mmol) 和DMF (cat.)。在室温下搅拌1h后,将反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM (5mL) 中,并将该溶液逐滴加入Na₂CO₃ (52mg, 0.48mmol) 和吡咯烷 (11mg, 0.16mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物中。将反应在室温下搅拌1h,然后倒入水 (20mL) 中,并用DCM (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过Prep-TLC纯化 (石油醚/EtOAc=1:1),得到呈白色固体的化合物68 (60mg, 67%产率)。

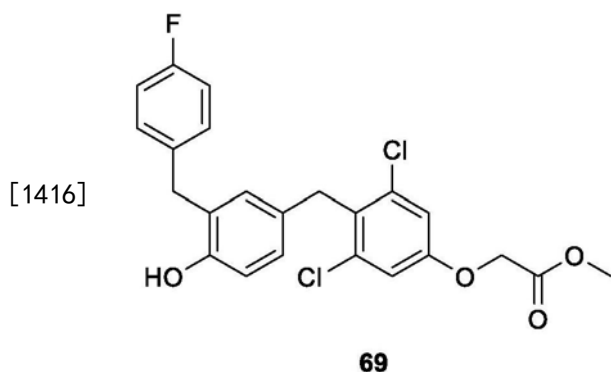
[1411] TLC: EtOAc/石油醚=1/1 (v/v), R_f=0.2

[1412] LCMS: RT=4.08min; [M-1]=544.1

[1413] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 7.42 (m, 1.34H), 7.36-7.27 (m, 2.27H), 7.24 (s, 0.24H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H)。

[1414] 实施例69

[1415] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物69)的合成

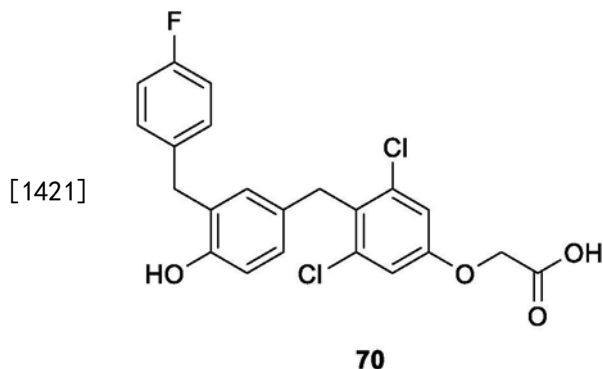


[1417] 向中间体A6 (300mg, 0.88mmol) 在1,2-二氯乙烷 (5mL) 中的室温溶液中加入ZnCl₂ (1N/己烷) (1.76mmol, 1.8mL) 和4-氟苄基氯 (166mg, 0.88mmol)。将反应加热至90℃过夜。将反应混合物冷却至室温,用水 (20mL) 猝灭,并用DCM (20mL*2) 萃取。合并的有机相用水 (2*10mL) 和盐水 (2*10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (石油醚/EtOAc=3/1),得到呈棕色液体的化合物69 (60mg, 0.15mmol, 43%产率)。

[1418] TLC: 石油醚/EtOAc=1/3 (v/v), R_f=0.5

[1419] 实施例70

[1420] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物70)的合成



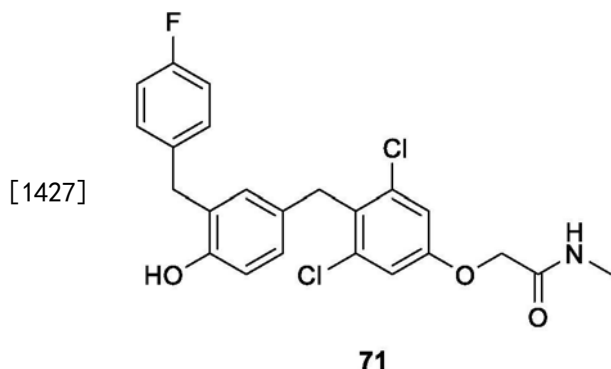
[1422] 向化合物69 (100mg, 0.22mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (46mg, 1.1mmol) 的水 (1mL) 溶液。将反应在室温下搅拌1h。加水 (10mL), 并用HCl (1N) 将pH调节至pH ~6。将混合物用EtOAc (10mL*2) 萃取; 合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过制备型-HPLC纯化 (ACN/水范围15/85至75/25), 得到呈灰色固体的化合物70 (25mg, 0.057mmol, 26% 产率)。

[1423] TLC: 石油醚/EtOAc=1/1 (v/v), R_f=0.1

[1424] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.18 (dd, J=8.5, 5.6Hz, 2H), 7.05 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)。

[1425] 实施例71

[1426] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物71)的合成



[1428] 向化合物69 (100mg, 223umol) 在THF (5mL) 中的室温溶液中加入甲胺 (在H₂O中 40%) (8mL)。将混合物在密封管中于65℃搅拌过夜。将混合物用水 (10mL) 稀释并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (石油醚/EtOAc=1/1), 得到呈灰白色固体的化合物71 (80mg, 80% 产率)。

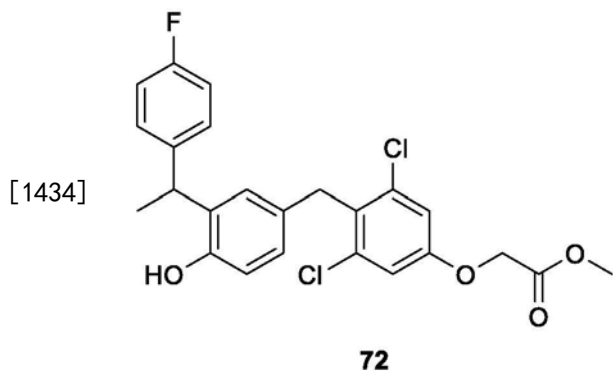
[1429] TLC: EtOAc/石油醚=1/1 (v/v), R_f=0.39

[1430] LCMS: RT=2.039min; [M-1]=446。

[1431] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.85 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (d, J=4.6Hz, 3H)。

[1432] 实施例72

[1433] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物72)的合成



[1435] 向中间体D1 (2.6g, 7.62mmol) 在DCE (50mL) 中的室温溶液中加入中间体A6 (806mg, 5.08mmol) 和 ZnCl_2 (10mL, 10.2mmol)。将反应加热至85℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 用DCM (20mL) 稀释, 用盐水 (2*10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/石油醚=1/10), 得到呈无色油状物的化合物72 (1.2g, 50%产率)。

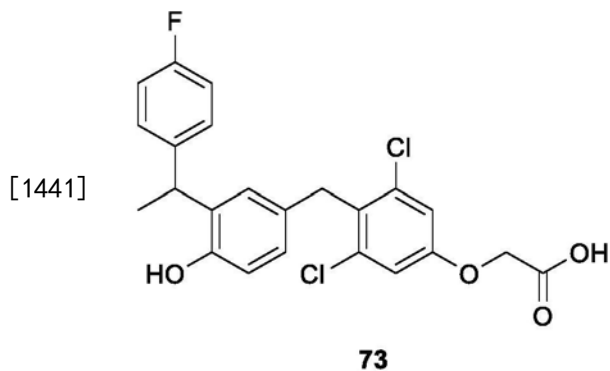
[1436] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f =0.55

[1437] LCMS: RT=4.47min; $[M-1]$ =462.1

[1438] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.24 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.05 (t, J =8.8Hz, 2H), 6.96 (d, J =2.2Hz, 1H), 6.70 (dd, J =2.4, 8.4Hz, 1H), 6.65 (d, J =8.2Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.02 (d, J =3.2Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.44 (d, J =7.2Hz, 3H)。

[1439] 实施例73

[1440] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物73)
的合成



[1442] 向化合物72 (100mg, 0.22mmol) 在THF/ H_2O (4/1mL) 中的室温溶液中加入NaOH (17.2mg, 432umol)。将混合物搅拌4h, 然后用水 (15mL) 稀释。添加1N HCl以调节至pH~3-4。将混合物用EtOAc (10mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到呈白色固体的化合物73 (20mg, 45umol, 20.6%产率)。

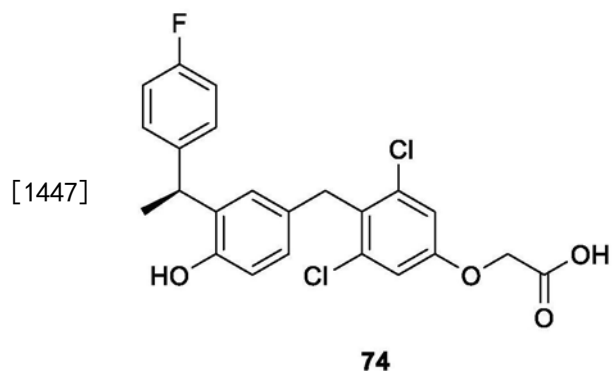
[1443] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f =0.21

[1444] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J =2.2Hz, 1H), 6.70 (dd, J =2.2, 8.2Hz, 1H), 6.64 (d, J =8.2Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.01 (d, J =3.4Hz, 2H), 1.44 (d, J =7.2Hz, 3H)。

[1445] 实施例74

[1446] (S)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物

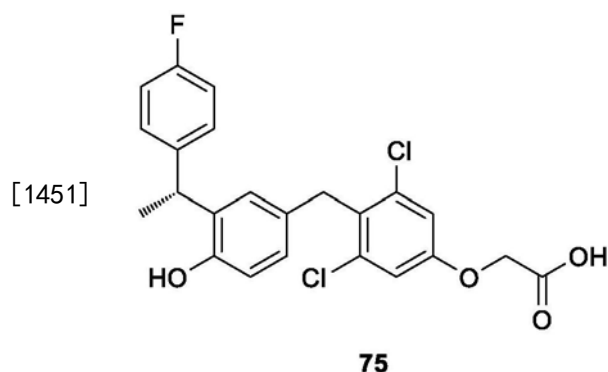
74) 的合成



[1448] 向化合物72 (1.2g, 2.58mmol) 在THF (3mL) /水 (20mL) 中的室温溶液中加入LiOH·H₂O (326mg, 7.74mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。用2N HCl将反应酸化至pH~3-4, 并真空浓缩, 得到粗化合物73。通过手性HPLC (手性HPLC制备条件: 柱: Superchiral S-AD (Chiralway Biotech) 21x250 mm, 5μm, 温度: 35℃, 波长: 220nm, 流动相: 等度己烷/EtOH/甲酸=70:30:0.05, 流速: 15ml/min; 手性HPLC分析条件: Superchiral S-AD (Chiralway Biotech) 4.6x150 mm, 5μm, 温度: 35℃, 波长: 220nm, 流动相: 等度己烷/EtOH/甲酸=70:30:0.05, 流速: 0.9ml/min) 纯化化合物73, 得到作为早期洗脱峰 (分析型手性HPLC峰1保留时间: 3.4min, >98% ee) 的化合物74 (380mg, 32% 产率)。

[1449] 实施例75

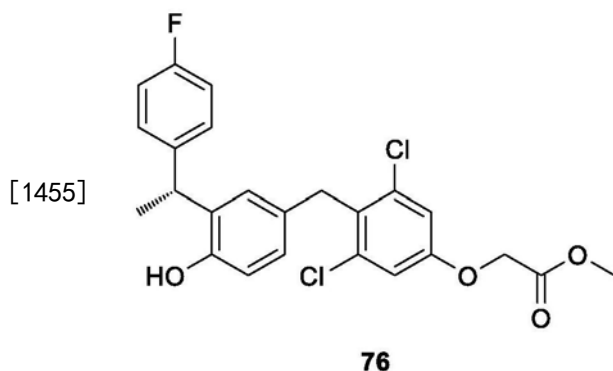
[1450] (R)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸 (化合物75) 的合成



[1452] 从化合物73的上述手性HPLC纯化中作为晚期洗脱峰 (分析型手性HPLC峰2保留时间: 5.2min, >98% ee) 分离化合物75 (380mg, 32% 产率)。

[1453] 实施例76

[1454] (R)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯 (化合物76) 的合成



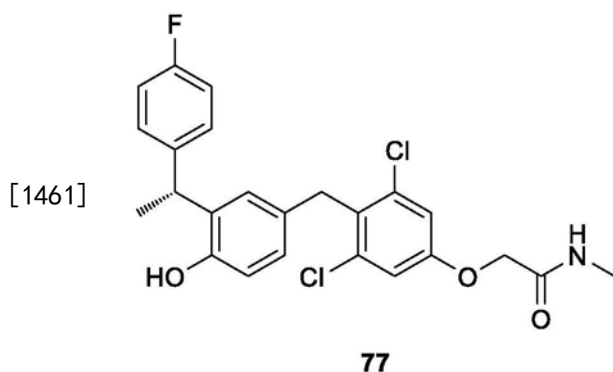
[1456] 向化合物75 (100mg, 0.22mmol) 在MeOH (5mL) 中的室温溶液中加入亚硫酸氯 (52mg, 0.44mmol); 将混合物在80℃下搅拌1h。将反应在真空中浓缩, 得到化合物76 (101mg, 100% 产率)。

[1457] TLC: 石油醚/EtOAc=1/1 (v/v), R_f=0.1

[1458] LCMS: RT=3.01min; [M-1]=461.0

[1459] 实施例77

[1460] (R)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物77)的合成



[1462] 向化合物76 (103mg, 0.23mmol) 在THF (1mL) 中的室温溶液中加入甲胺水溶液 (1M, 4.45mL)。将所得混合物在75℃下搅拌16h。将反应浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=2/1), 得到化合物77 (60mg, 57% 产率)。

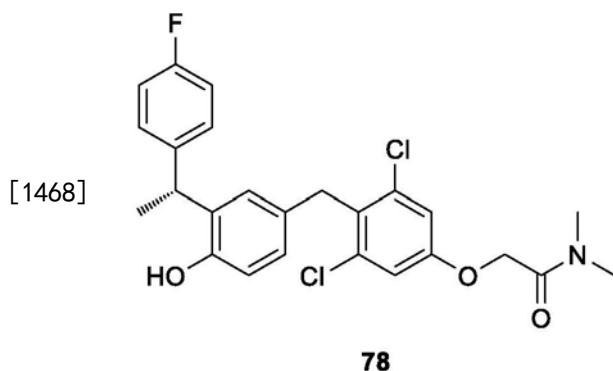
[1463] TLC: 石油醚/EtOAc=1/1 (v/v), R_f=0.2

[1464] LCMS: (RT=2.23min; [M-1]=459.9)

[1465] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.05 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 2.65 (d, J=4.7Hz, 3H), 1.45 (d, J=7.3Hz, 3H)。

[1466] 实施例78

[1467] (R)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(化合物78)的合成



[1469] 向化合物76 (103mg, 0.23mmol) 在THF (5mL) 中的室温溶液中加入二甲胺/THF (1M, 3.58mL)。将所得混合物在75℃下搅拌16h。将反应浓缩并通过Prep-TLC纯化(石油醚/EtOAc = 1/1), 得到化合物78 (4mg, 4% 产率)。

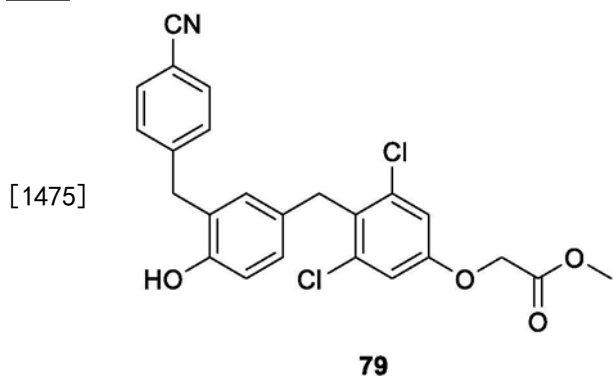
[1470] TLC: 石油醚/EtOAc = 1/1 (v/v), R_f = 0.2

[1471] LCMS: RT = 2.45min; $[M-1]$ = 474.0

[1472] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.97 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.38 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.01 (d, J = 3.8Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.3Hz, 3H)。

[1473] 实施例79

[1474] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氰基苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物79)的合成



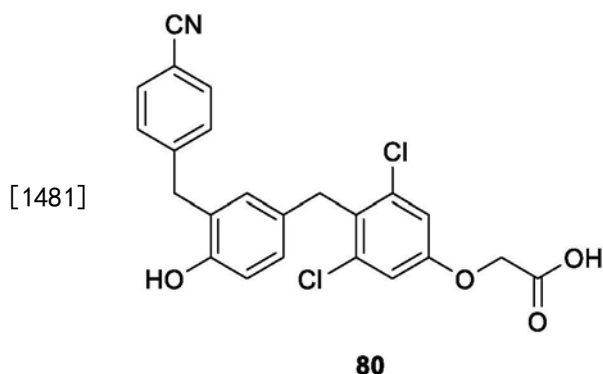
[1476] 向中间体C5 (443mg, 2.2mmol) 和中间体A6 (200mg, 0.71mmol) 在DCE (6mL) 中的溶液中加入 ZnCl_2 (在THF中1M) (1.8mmol)。将混合物在85℃下搅拌3h。加水 (5mL), 并将所得混合物用DCM (3mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化(石油醚/EtOAc = 3/1)。将产物用MeOH洗涤, 得到呈白色固体的化合物79 (70mg, 22% 产率)。

[1477] TLC: EtOAc/石油醚 = 1/5 (v/v), R_f = 0.2

[1478] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[1479] 实施例80

[1480] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氰基苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物80)的合成



[1482] 向化合物79 (70mg, 153 μ mol) 在THF/H₂O (2mL/0.5mL) 中的室温溶液中加入LiOH (20mg, 461 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用水 (5mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH ~5-6, 并用EtOAc (3mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (DCM/MeOH=10/1), 得到呈白色固体的化合物80 (60mg, 89% 产率)。

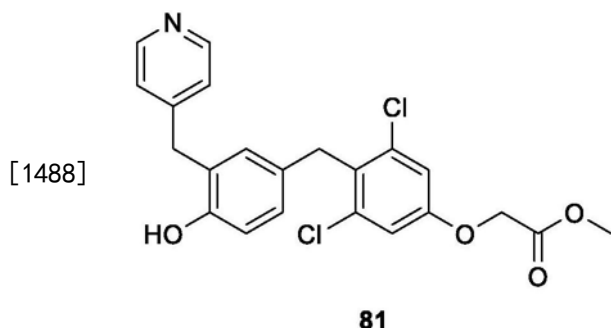
[1483] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.25

[1484] LCMS: RT=3.86min; [M-1]=439.8

[1485] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.89 (s, 1H)。

[1486] 实施例81

[1487] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(吡啶-4-基甲基)苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物81)的合成



[1489] 向中间体C7 (200mg, 0.74mmol) 和中间体A10 (411mg, 2.22mmol) 在DCE (8mL) 中的室温溶液中加入ZnCl₂ (1.9mL, 1.85mmol)。将混合物加热至85℃过夜。将反应混合物冷却至室温并添加DCM (10mL)。将混合物用水 (2*10mL) 和盐水 (2*10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物用MeOH洗涤, 得到呈白色固体的化合物81 (40mg, 12% 产率)。

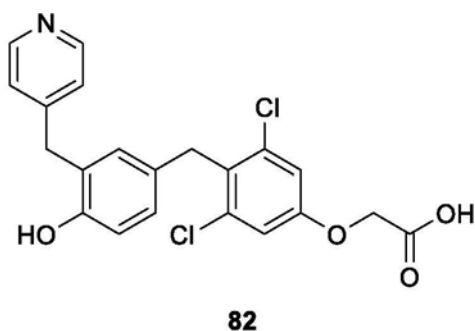
[1490] TLC: MeOH/DCM=1/15 (v/v), R_f=0.6

[1491] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=5.4Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[1492] 实施例82

[1493] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(吡啶-4-基甲基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物82)的合成

[1494]



[1495] 向化合物81 (40mg, 0.09mmol) 在THF (5mL) 和H₂O (0.5mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (12mg, 0.27mmol)。将混合物在室温下搅拌1h;加水 (5mL), 用HCl (1N) 将混合物调节至pH~5-6并用EtOAc (10mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩, 得到呈白色固体的化合物82 (30mg, 77%产率)。

[1496] TLC: MeOH/DCM=1/15 (v/v), R_f=0.1

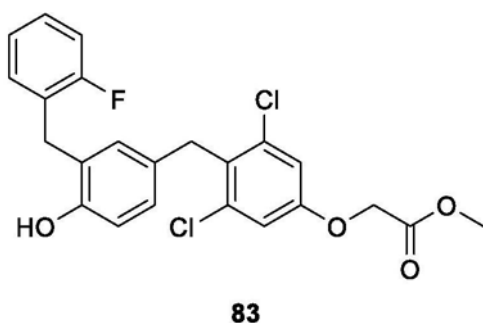
[1497] LCMS: RT=2.518min; [M-1]=416

[1498] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.0Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 2H)。

[1499] 实施例83

[1500] 2-(3,5-二氯-4-(3-(2-氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物83)的合成

[1501]



[1502] 将中间体A6 (100mg, 0.3mmol)、2-氟苄基氯 (52mg, 0.36mmol) 和ZnCl₂ (在THF中1M, 0.6mL, 0.6mmol) 在DCE (3mL) 中的混合物在95℃下搅拌过夜。将混合物用DCM (10mL) 稀释, 用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的中间体83 (30mg, 22%产率)。

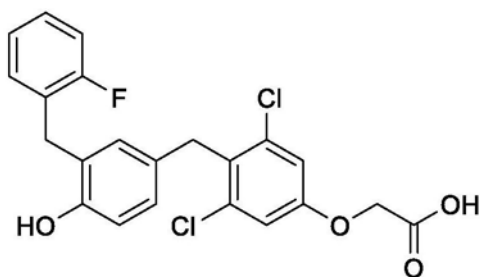
[1503] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f=0.4

[1504] LCMS: RT=2.998min; [M-1]=447.7

[1505] 实施例84

[1506] 2-(3,5-二氯-4-(3-(2-氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物84)的合成

[1507]

**84**

[1508] 向中间体83 (30mg, 0.07mmol) 在THF (2mL) 和水 (1mL) 中的混合物中加入LiOH·H₂O (9mg, 0.21mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。用1N HCl将pH调节至pH~4; 用EtOAc (20mL*2) 萃取水层。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物84 (14mg, 47%产率)。

[1509] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.1

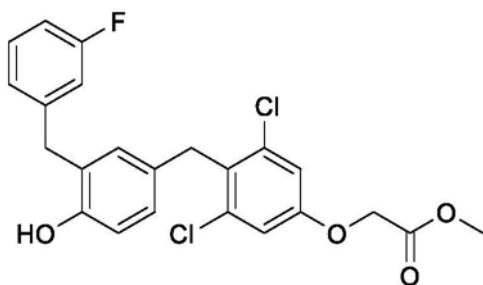
[1510] LCMS: RT=3.974min; [M-1]=432.8

[1511] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 7.22 (d, J=10.2Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.08 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.77 (d, J=16.8Hz, 2H), 6.70 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.80 (s, 2H)。

[1512] 实施例85

[1513] 2-(3,5-二氯-4-(3-(3-氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物85)的合成

[1514]

**85**

[1515] 向3-氟苄基氯 (42mg, 293umol) 在DCE (6mL) 中的室温溶液中加入在THF中的ZnCl₂ (1M, 6mL) 和中间体A6 (200mg, 586umol)。将混合物加热至回流过夜。将混合物用DCM (5mL) 稀释, 用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (石油醚/EtOAc=5/1), 得到呈无色油状物的化合物85 (23mg, 17%产率)。

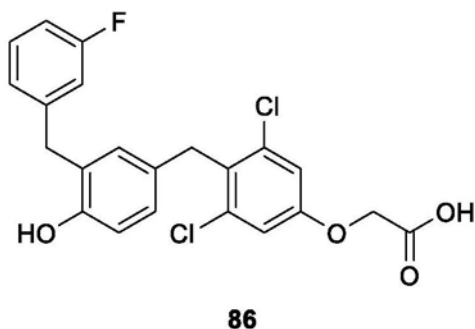
[1516] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.36

[1517] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.28 (q, J=7.3Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.01 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.9Hz, 2H), 6.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.77-6.73 (dd, J=8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[1518] 实施例86

[1519] 2-(3,5-二氯-4-(3-(3-氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物86)的合成

[1520]



[1521] 向化合物85 (23mg, 51.19 μ mol) 在THF (3mL) 和水 (1mL) 中的室温溶液中加入LiOH (2mg, 76.79 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用水 (3mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH ~6-7, 并用EtOAc (3mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩, 得到呈灰色固体的化合物86 (15mg, 68%产率)。

[1522] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.25

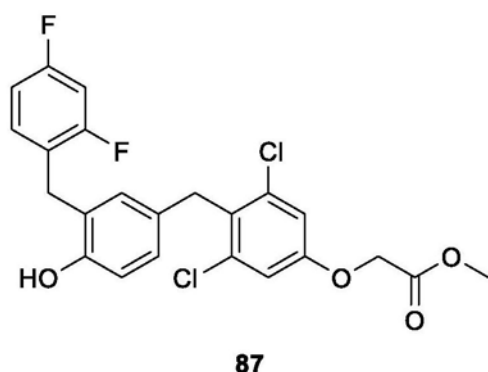
[1523] LCMS: RT=2.067min; [M-1]=433。

[1524] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.28 (q, J=7.7Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.89 (d, J=5.5Hz, 3H), 6.72 (q, J=8.2Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.82 (s, 2H)。

[1525] 实施例87

[1526] 2-(3,5-二氯-4-(3-(2,4-二氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物87)的合成

[1527]



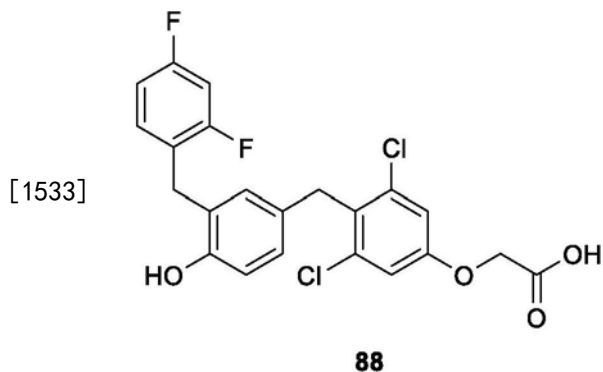
[1528] 将2,4-二氟苄基氯 (96mg, 0.6mmol)、中间体A6 (200mg, 0.6mmol) 和ZnCl₂ (1M在THF) 在DCE (5mL) 中的混合物在95℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 用DCM (10mL) 稀释并用水 (10mL) 洗涤。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物87 (20mg, 7%产率)。

[1529] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f=0.4

[1530] LCMS: RT=3.360min; [M-1]=464.8

[1531] 实施例88

[1532] 2-(3,5-二氯-4-(3-(2,4-二氟苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物88)的合成



[1534] 向化合物87 (20mg, 0.04mmol) 在THF (2mL) 和水 (1mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (5mg, 0.12mmol)。将混合物在室温下搅拌2h, 然后用1N HCl调节至pH~4并用EtOAc (20mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物88 (5mg, 28%产率)。

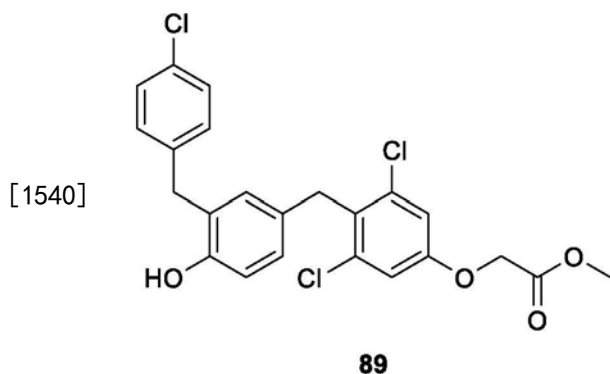
[1535] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.1

[1536] LCMS: RT=3.992min; [M-1]=450.8

[1537] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.20-7.13 (dd, J₁=16.4Hz, J₂=19.2Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.97 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.77 (s, 2H)。

[1538] 实施例89

[1539] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氯苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物89)的合成



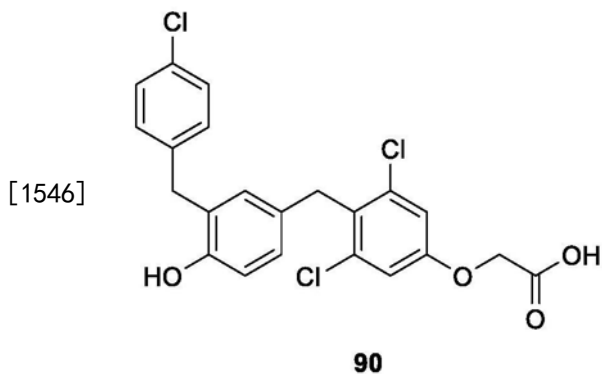
[1541] 向4-氯苄基氯 (95mg, 586umol) 在DCE (5mL) 中的室温溶液中加入在THF中的ZnCl₂ (1M, 1.17mL) 和中间体A6 (200mg, 586umol)。将混合物加热至回流过夜。将混合物用DCM (5mL) 稀释。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (石油醚/EtOAc=5/1), 得到呈白色固体的化合物89 (30mg, 11%产率)。

[1542] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.36

[1543] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.74 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

[1544] 实施例90

[1545] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氯苄基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物90)的合成



[1547] 向化合物89 (30mg, 64 μ mol) 在THF (2mL) 和水 (1mL) 中的室温溶液中加入LiOH (3mg, 97 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h, 用水 (5mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH~6-7, 然后用EtOAc (5mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩, 得到呈白色固体的化合物90 (20mg, 69%产率)。

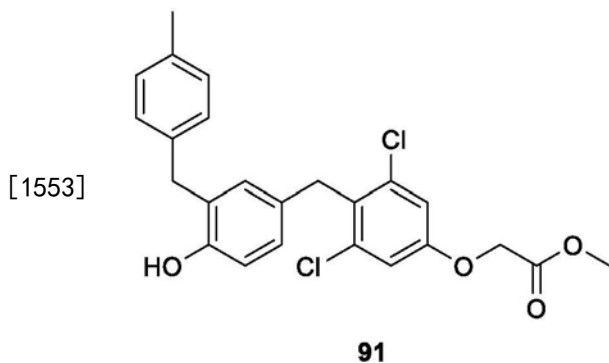
[1548] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.25

[1549] LCMS: RT=2.515min; [M-1]=449。

[1550] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)。

[1551] 实施例91

[1552] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(4-甲基苄基)苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物91)的合成



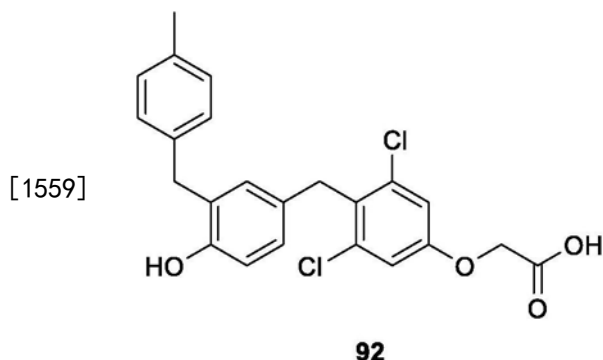
[1554] 向4-甲基苄基氯 (83mg, 586 μ mol) 在DCE (5mL) 中的室温溶液中加入在THF中的ZnCl₂ (1M, 1.17mL) 和中间体A6 (200mg, 586 μ mol)。将混合物加热至回流过夜。将混合物用DCM (5mL) 稀释。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (石油醚/EtOAc=5/1), 得到呈无色油状物的化合物91 (40mg, 16%产率)。

[1555] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.31

[1556] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.04 (s, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[1557] 实施例92

[1558] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(4-甲基苄基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物92)的合成



[1560] 向化合物91 (17mg, 38 μ mol) 在THF (3mL) 和水 (1mL) 中的室温溶液中加入LiOH (1.4mg, 57 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用水 (3mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH ~6-7, 并用EtOAc (3mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩, 得到呈灰色固体的化合物92 (15mg, 91%产率)。

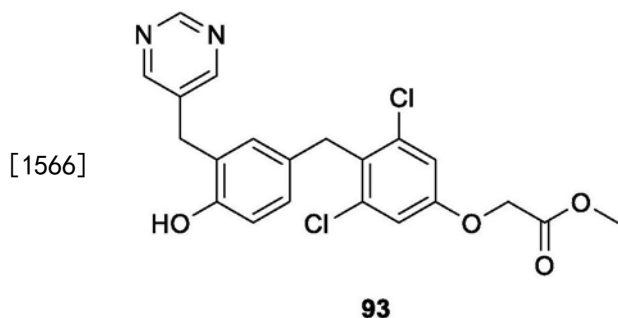
[1561] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.25

[1562] LCMS: RT=2.296min; [M-1]=429。

[1563] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.04 (d, J=1.4Hz, 4H), 6.89-6.83 (m, 3H), 6.68 (d, J=1.7Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

[1564] 实施例93

[1565] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(嘧啶-5-基甲基)苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物93)的合成



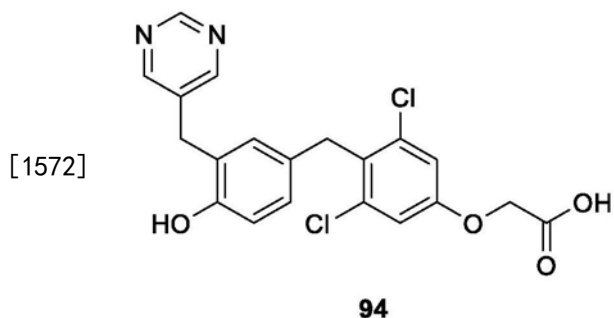
[1567] 向中间体C10 (197mg, 1.05mmol) 在DCE (10mL) 中的室温溶液中加入中间体A6 (100mg, 0.35mmol) 和ZnCl₂/THF (1M, 0.87mL)。将反应加热至100℃保持2天。将混合物冷却至室温并用DCM (20mL) 稀释; 用盐水 (2*10mL) 洗涤所得混合物。有机相经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (EtOAc/石油醚=1/3), 得到呈淡黄色油状物的化合物93 (150mg, 20%纯度)。

[1568] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f=0.4

[1569] LCMS: RT=3.53min; [M-1]=432.0

[1570] 实施例94

[1571] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(嘧啶-5-基甲基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物94)的合成



[1573] 向化合物93 (150mg, 0.35umol) 在THF/水 (2/1mL) 中的室温溶液中加入LiOH·H₂O (30mg, 0.70mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。用2NHCl将反应混合物酸化至pH~3-4, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到化合物94 (13mg, 经2步产率为2.9%)。

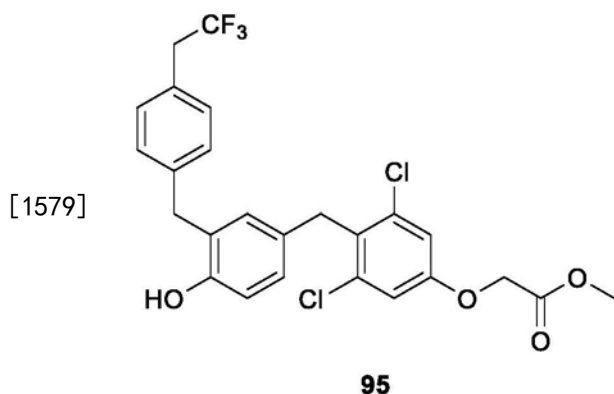
[1574] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f=0

[1575] LCMS: RT=3.00min; [M-1]=418.9

[1576] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.83 (s, 2H)。

[1577] 实施例95

[1578] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苄基)苄基)苯氧基)乙酸甲酯
(化合物95)的合成

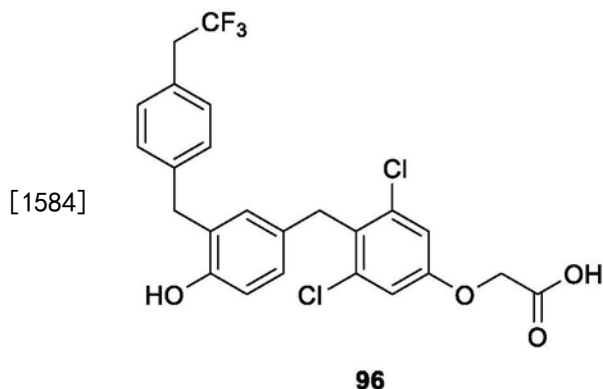


[1580] 向中间体C13 (100mg, 479umol) 和中间体A6 (327mg, 958umol) 在氯苯 (5mL) 中的溶液中加入ZnCl₂ (1.2mmol, 1.20mL)。将混合物在120℃下搅拌过夜。将混合物浓缩至干, 加水 (20mL), 并将所得混合物用DCM (20mL*2) 萃取。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到化合物95 (200mg, 16%产率, 20%纯度), 其不经进一步纯化而使用。

[1581] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.38

[1582] 实施例96

[1583] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苄基)苄基)苯氧基)乙酸 (化合物96)的合成



[1585] 向化合物95 (200mg, 77.9 μ mol, 20%纯度) 在MeOH (3mL) 和水 (1mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (16mg, 389.6 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水 (10mL), 并用1N HCl将混合物酸化至pH~4-5。将混合物用DCM (10mL*2) 萃取。将有机层浓缩至干, 然后通过Prep-TLC (DCM/MeOH=10/1) 和Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物96 (30mg, 77%产率)。

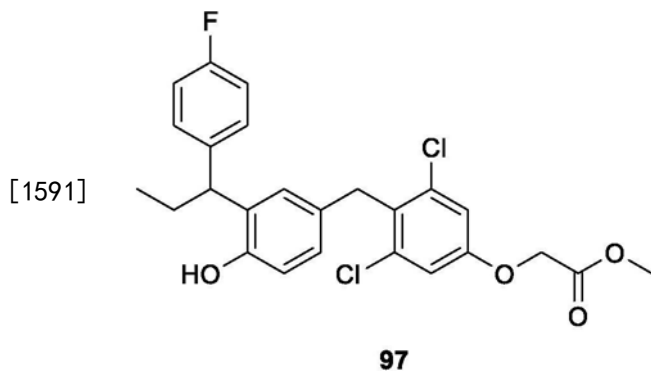
[1586] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0

[1587] LCMS: RT=3.994min; [M-1]=496.8/498.8

[1588] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.12 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.56 (q, J=11.6Hz, 2H)。

[1589] 实施例97

[1590] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物97)的合成



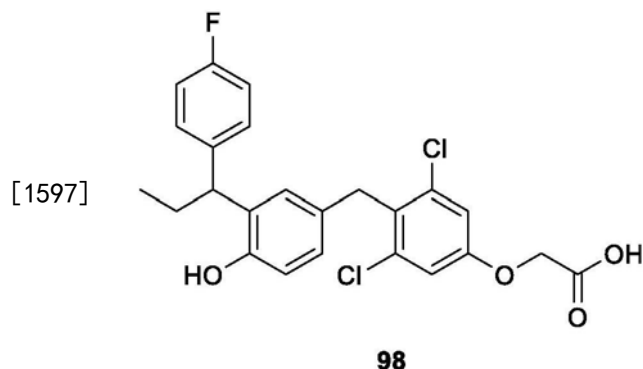
[1592] 向中间体C15 (244mg, 1.06mmol) 在DCE (2mL) 中的室温溶液中加入中间体A10 (100mg, 0.36mmol) 和ZnCl₂ (1.0M在THF) (1.0M, 0.9mL)。将混合物加热至回流过夜。将混合物冷却至室温并用DCM (5mL) 稀释; 有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (石油醚/EtOAc=5/1), 得到呈无色油状物的化合物97 (52mg, 30%产率)。

[1593] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.36

[1594] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.20 (ddd, J=8.2, 5.2, 2.3Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.08-7.01 (m, 3H), 6.71 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.10 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.89 (td, J=7.5, 3.3Hz, 2H), 0.78 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1595] 实施例98

[1596] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物98)
的合成



[1598] 向化合物97 (43mg, 90 μ mol) 在THF (2mL) 中的室温溶液中加入在水 (1mL) 中的LiOH·H₂O (7.5mg, 180 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h, 用水 (10mL) 稀释, 用HCl (1N) 酸化至pH~3, 并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈灰白色固体的化合物98 (10mg, 23% 产率)。

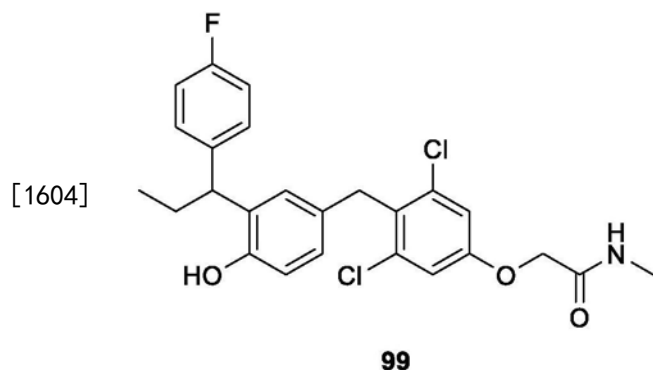
[1599] TLC: DCM/MeOH=10/1 (v/v), R_f=0.39

[1600] LCMS: RT=2.543min; [M-1]=461。

[1601] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.21 (t, J=7.1Hz, 2H), 7.05 (dd, J=16.7, 7.2Hz, 5H), 6.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 0.78 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1602] 实施例99

[1603] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物99)的合成



[1605] 将化合物97 (150mg, 305 μ mol) 和甲胺水溶液 (1mL 40%) 在THF (5mL) 中的溶液在密封管中在70℃下搅拌过夜。加水 (30mL), 并将混合物用EtOAc (25mL*2) 萃取。合并的有机层用水 (20mL*2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化 (DCM/MeOH=20/1), 得到呈白色固体的化合物99 (50mg, 34% 产率)。

[1606] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.17

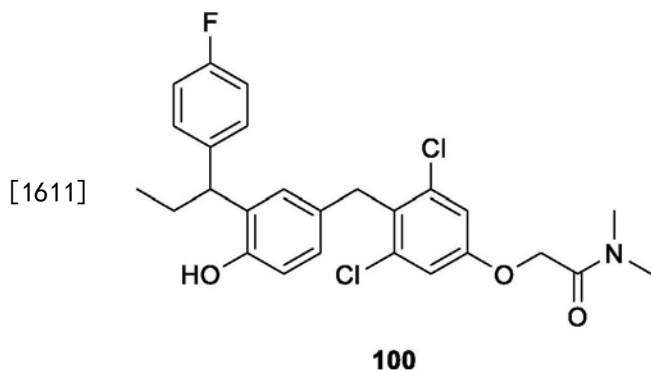
[1607] LCMS: RT=4.134min; [M-1]=476.1

[1608] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.71 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.4Hz, 1H),

4.53 (s, 2H), 4.10 (t, J=7.9Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.65 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 0.78 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1609] 实施例100

[1610] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(化合物100)的合成



[1612] 向化合物98 (130mg, 281 μ mol) 在DCM (5mL) 中的混合物中加入草酰氯 (107mg, 842 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩至干, 得到粗酰基氯 (130mg, 96% 产率), 将其与2mL二甲胺溶液 (在THF中2M) 合并, 并在室温下搅拌5min。将混合物浓缩至干。加水 (30mL), 并将所得混合物用EtOAc (15mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) 和Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物100 (80mg, 60% 产率)。

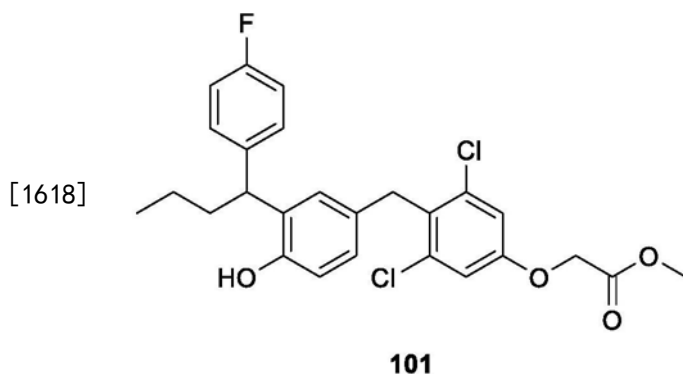
[1613] TLC: DCM/MeOH=20/1 (v/v), R_f=0.4

[1614] LCMS: RT=4.261min; [M-1]=488.1

[1615] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 5H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.11 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 0.78 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1616] 实施例101

[1617] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)丁基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物101)的合成

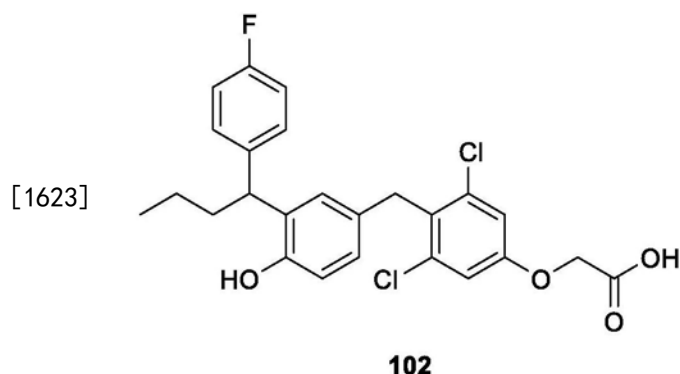


[1619] 向中间体C17 (338mg, 1.6mmol) 和中间体A10 (150mg, 0.5mmol) 在DCE (5mL) 中的溶液中加入ZnCl₂ (1M, 在THF中) (1.3mmol, 1.3mL)。将混合物在85℃下搅拌过夜。加水 (5mL), 并将混合物用DCM (3mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化 (EtOAc/石油醚=1/10), 得到呈白色固体的化合物101 (55mg, 22% 产率)。

[1620] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.2$

[1621] 实施例102

[1622] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)丁基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物102)
的合成



[1624] 向化合物101 (55mg, 112 μ mol) 在THF/H₂O (2mL/0.5mL) 中的室温溶液中加入LiOH (14mg, 336 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h;将混合物用水 (5mL) 猝灭,用1N HCl酸化至pH ~5-6并用EtOAc (3mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化 (MeCN/H₂O/TFA), 得到呈白色固体的化合物102 (45mg, 85%产率)。

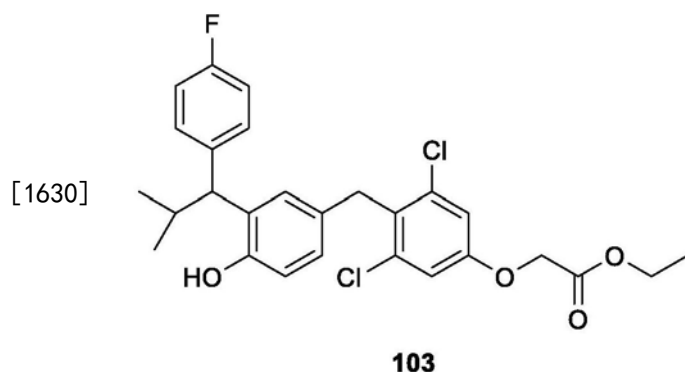
[1625] TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), $R_f=0.30$

[1626] LCMS:RT=4.338min; [M-1]=474.9

[1627] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 7.21 (dd, J=6.0, 2.8Hz, 2H), 7.05 (dd, J=4.8, 2.4Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.23 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1628] 实施例103

[1629] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)-2-甲基丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸乙酯(化合物103)的合成

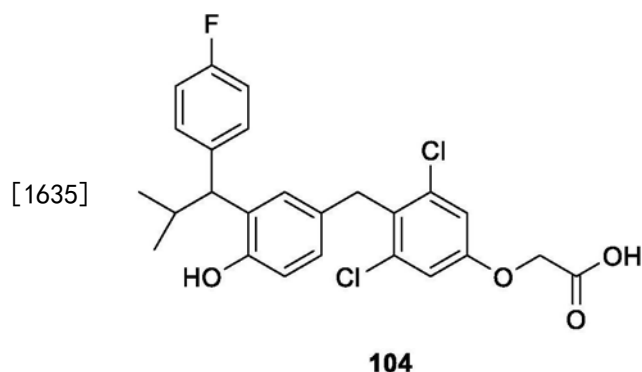


[1631] 向中间体C19 (382mg, 1.56mmol) 和中间体A12 (155mg, 521 μ mol) 在DCE (10mL) 中的溶液中加入ZnCl₂ (1.3mmol, 1.30mL, 在THF中1M)。将混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干,加水 (20mL), 并将所得混合物用DCM (20mL*2) 萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过Prep-TLC纯化 (石油醚/EtOAc=5/1), 得到呈白色固体的化合物103 (140mg, 32%产率, 60%纯度)。

[1632] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.38

[1633] 实施例104

[1634] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)-2-甲基丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物104)的合成



[1636] 向化合物103 (140mg, 166 μ mol, 60%纯度) 在MeOH (3mL) 和水 (1mL) 中的溶液中加入LiOH (21mg, 499 μ mol)。将混合物在室温下搅拌1h。加水 (10mL), 用1N HCl将混合物酸化至pH~4-5并用DCM (10mL) 萃取。有机层经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物104 (40mg, 50%产率)。

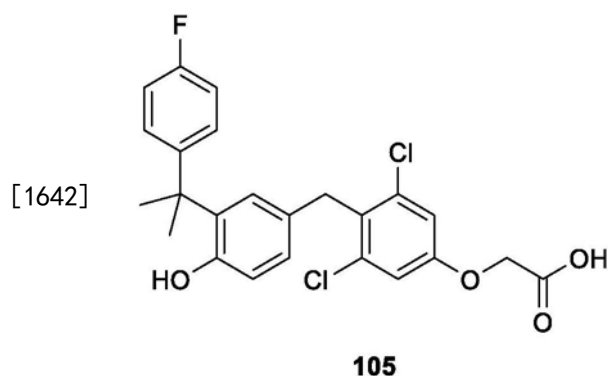
[1637] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0

[1638] LCMS:RT=4.181min; [M-1]=475.1/477.1

[1639] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.68 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 0.77 (dd, J=14.4, 6.4Hz, 6H)。

[1640] 实施例105

[1641] 2-(3,5-二氯-4-(3-(2-(4-氟苄基)丙烷-2-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物105)的合成

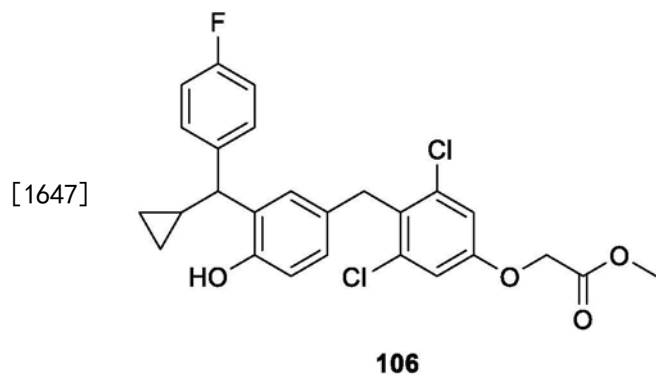


[1643] 向中间体D2 (200mg, 1.16mmol)、中间体A6 (395mg, 1.16mmol) 在DCE (5mL) 中的溶液中加入ZnCl₂ (1M, 2.32mL)。将混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干; 添加THF/H₂O (5/2mL) 和LiOH·H₂O (146mg, 3.48mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。加水 (10mL), 用1N HCl将混合物酸化至pH~4-5并用DCM (10mL*2) 萃取。将有机层在真空中浓缩, 然后通过Prep-TLC (DCM/MeOH=5/1) 和Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物105 (10mg, 2%产率)。TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0

[1644] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 7.21 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.04-6.91 (m, 4H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.55 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.57 (s, 6H)。

[1645] 实施例106

[1646] 2-(3,5-二氯-4-(3-(环丙基(4-氟苯基)甲基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物106)的合成



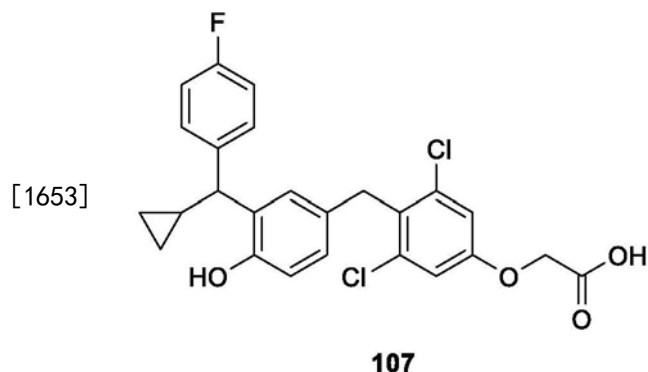
[1648] 向中间体C21 (100mg, 0.39mmol) 在DCE (10mL) 中的室温溶液中加入中间体A10 (40mg, 0.13mmol) 和 ZnCl_2/THF (1M, 0.32mL)。将反应加热至95℃保持2天。将反应混合物冷却至室温并用DCM (20mL) 稀释; 所得混合物用盐水 (2*10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (EtOAc/石油醚=1/5), 得到呈淡黄色油状物的化合物106 (20mg, 28%产率)。

[1649] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), $R_f=0.4$

[1650] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.14 (m, 3H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 3H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 0.23 (m, 1H), 0.08 (m, 1H)。

[1651] 实施例107

[1652] 2-(3,5-二氯-4-(3-(环丙基(4-氟苯基)甲基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物107)的合成



[1654] 向化合物106 (20mg, 0.04mmol) 在THF/水 (2/1mL) 中的室温溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5mg, 0.12mmol); 将所得混合物在室温下搅拌1h。用2N HCl将反应混合物酸化至pH~3-4, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到化合物107 (4mg, 21%产率)。

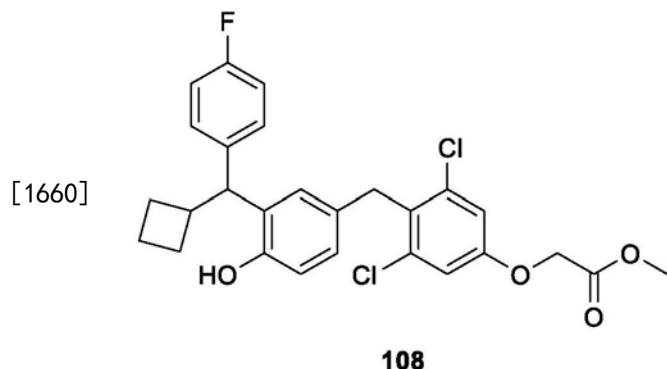
[1655] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), $R_f=0$

[1656] LCMS: RT: 2.41min; $[M+1]=472.9$

[1657] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 7.12 (s, 3H), 6.96 (m, 4H), 6.64 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 0.41 (d, $J=28.8\text{Hz}$, 2H), 0.13 (s, 1H), 0.00 (s, 1H)。

[1658] 实施例108

[1659] 2-(3,5-二氯-4-(3-(环丁基(4-氟苯基)甲基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物108)的合成



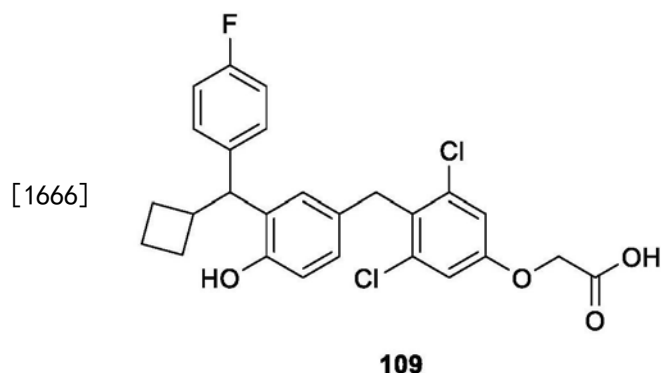
[1661] 向中间体C25 (287.11mg, 1.1mmol) 在DCE (4mL) 中的室温溶液中加入中间体A10 (100mg, 0.4mmol) 和 ZnCl_2 (1M, 在THF中) (0.8mL)。将反应加热至85℃并搅拌过夜。将反应混合物用DCM (10mL) 稀释, 用盐水 (5mL*3) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/石油醚=1/30至1/10), 得到呈无色油状物的化合物108 (90mg, 50%产率)。

[1662] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.2$

[1663] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=8.4, 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.72 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.16 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.96 (q, $J=9.4, 8.6\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.61 (m, 6H)。

[1664] 实施例109

[1665] 2-(3,5-二氯-4-(3-(环丁基(4-氟苯基)甲基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物109)的合成



[1667] 向化合物108 (90mg, 185 μmol) 在THF/ H_2O (2mL/0.5mL) 中的混合物中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13.3mg, 556 μmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水 (2mL), 并用1N HCl将pH调节至pH~3-4。将所得混合物用EtOAc (5mL*3) 萃取; 合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化 (DCM/MeOH=10/1), 得到呈白色固体的化合物109 (30mg, 34%产率)。

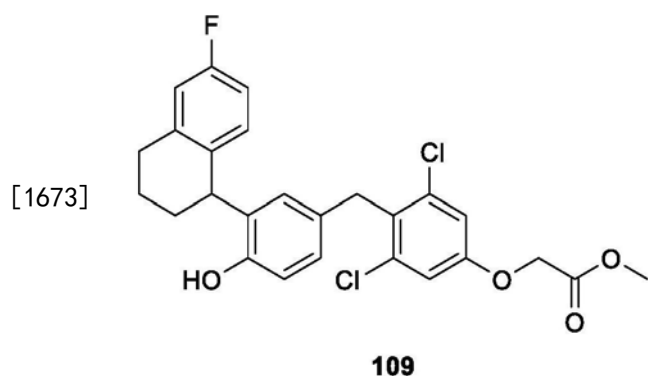
[1668] TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.25

[1669] LCMS:RT=4.394min; [M-1]=487.0

[1670] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.72 (d, J =7.2Hz, 1H), 6.62 (d, J =8.2Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.16 (d, J =11.2Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 1.90-1.65 (m, 5H), 1.55-1.45 (m, 1H)。

[1671] 实施例110

[1672] 2-(3,5-二氯-4-(3-(6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物110)的合成



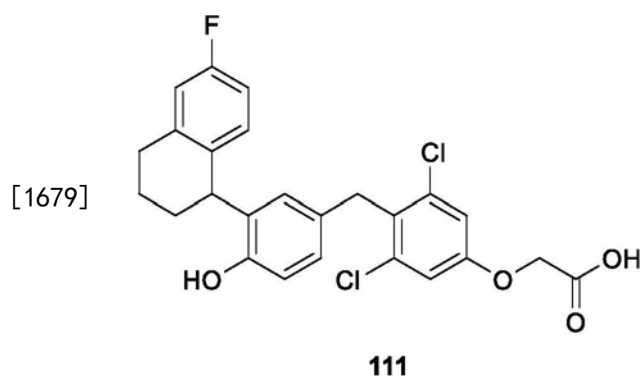
[1674] 向中间体C27 (110mg, 454 μ mol) 和中间体A10 (65mg, 227 μ mol) 在DCE (5mL) 中的溶液中加入 ZnCl_2 (1M/THF) (567 μ mol, 0.6mL)。将混合物在85 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。加水 (10mL), 并将混合物用DCM (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化 (EtOAc/石油醚=1/5), 得到呈无色油状物的化合物110 (35mg, 31%产率)。

[1675] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f =0.2

[1676] LCMS:RT=3.298min; [M-1]=486.9

[1677] 实施例111

[1678] 2-(3,5-二氯-4-(3-(6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物111)的合成



[1680] 向化合物110 (35mg, 74 μ mol) 在THF/ H_2O (2mL/0.5mL) 中的室温溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mg, 221 μ mol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用水 (10mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH~3-4并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物111 (15mg, 44%产率)。

[1681] TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.30

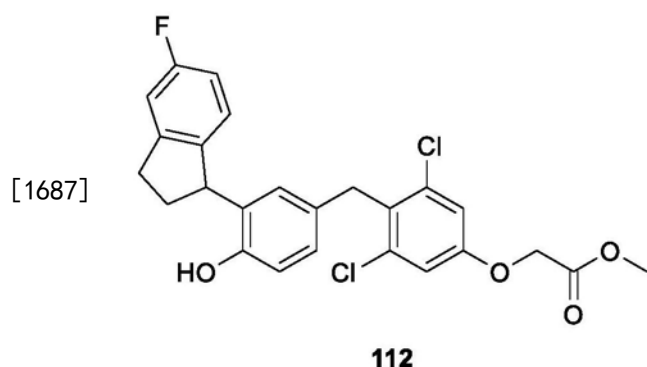
[1682] LCMS:RT=4.170min; [M-1]=473.0

[1683] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.12 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.92 (dd, $J=10.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (td, $J=8.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.69 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.33 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)。

[1684] ^{19}F NMR (376MHz, DMSO) δ -117.90 (s)。

[1685] 实施例112

[1686] 2-(3,5-二氯-4-(3-(5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物112)的合成



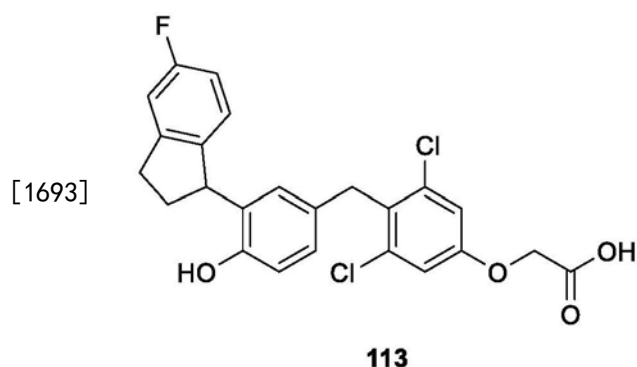
[1688] 向中间体C29 (110mg, 454 μmol) 和中间体A10 (65mg, 227 μmol) 在DCE (5mL) 中的溶液中加入 ZnCl_2 (1M/THF) (567 μmol , 0.6mL)。将混合物在85 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。加水 (10mL), 并将所得混合物用DCM (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/石油醚=1/30至1/10), 得到呈无色油状物的化合物112 (30mg, 33%产率)。

[1689] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.1$

[1690] LCMS: RT=4.534min; $[M-1]=472.9$

[1691] 实施例113

[1692] 2-(3,5-二氯-4-(3-(5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物113)的合成



[1694] 向化合物112 (30mg, 74 μmol) 在THF/ H_2O (1mL/0.3mL) 中的室温溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mg, 221 μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用水 (5mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH~3-4并用EtOAc (3mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化 (MeCN/ H_2O /TFA), 得到呈白色固体的化合物113 (5mg, 17%产率)。

[1695] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.30

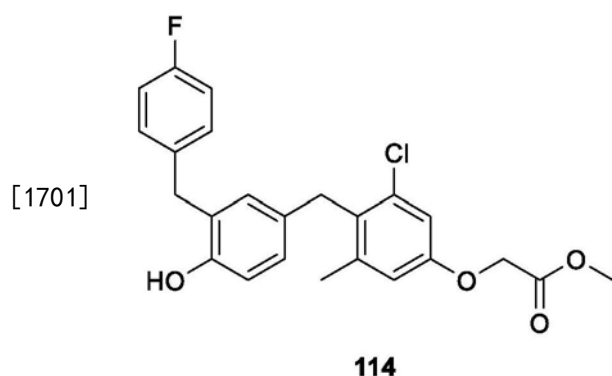
[1696] LCMS: T=4.115min; [M-1]=458.8

[1697] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.79-6.71 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.87 (dt, J=17.6, 9.6Hz, 2H), 2.47-2.42 (m, 1H), 1.91 (dd, J=12.4, 8.0Hz, 1H)。

[1698] ^{19}F NMR (376MHz, DMSO) δ -117.58 (s)。

[1699] 实施例114

[1700] 2-(3-氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)乙酸甲酯(化合物114)的合成



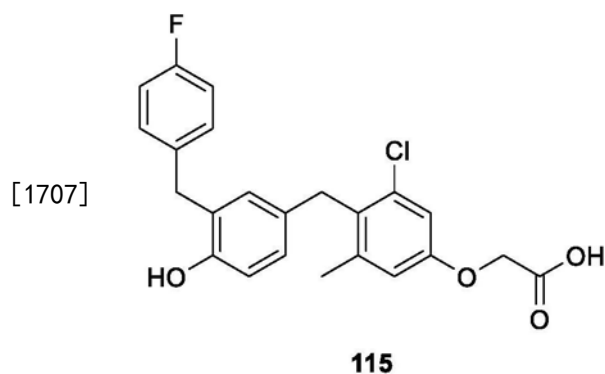
[1702] 向中间体C31 (138mg, 0.69mmol) 在DCE (5mL) 中的室温溶液中加入中间体A15 (60mg, 0.23mmol) 和 ZnCl_2/THF (1M) (0.57mL, 0.58mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=5/1, v/v), 得到呈黄色油状物的化合物114 (60mg, 61%产率)。

[1703] TLC: 石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f =0.4

[1704] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.5Hz, 2H), 6.72-6.58 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

[1705] 实施例115

[1706] 2-(3-氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)乙酸(化合物115)的合成



[1708] 向化合物114 (60mg, 0.14mmol) 在THF/水 (5mL/1mL) 中的室温溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17mg, 0.52mmol); 将所得混合物在室温下搅拌1h。用HCl (1N) 将混合物调节至pH~6-7, 并

通过过滤收集固体,用水洗涤并干燥,得到化合物115 (26mg, 45%产率)。

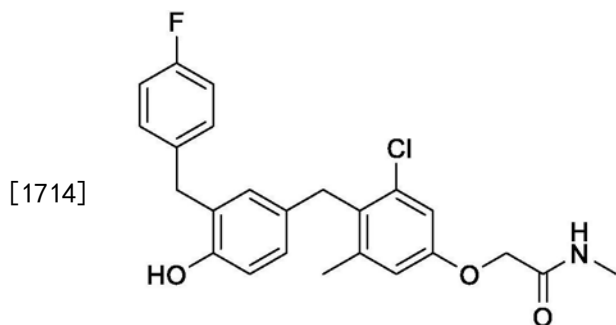
[1709] TLC:石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), $R_f=0$

[1710] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.72 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

[1711] LCMS: RT=3.81min; $[M-1]=413$ 。

[1712] 实施例116

[1713] 2-(3-氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物116)的合成



116

[1715] 将化合物114 (45mg, 104.92 μmol) 和甲胺 (2M/THF, 1mL) 在THF (3mL) 中的溶液在密封管中在70℃下搅拌过夜。加水 (30mL), 并将混合物用EtOAc (25mL*2) 萃取。合并的有机层用水 (20mL*2) 洗涤, 然后用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并通过Prep-TLC纯化 (DCM/MeOH=20/1), 得到呈白色固体的化合物116 (35mg, 78%产率)。

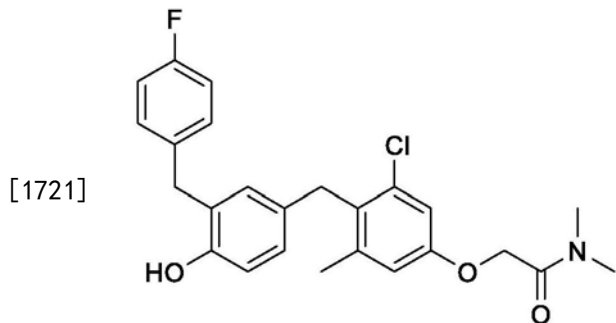
[1716] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.25$

[1717] LCMS: RT=3.754min; $[M-1]=426.1$

[1718] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.92 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.69-6.62 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.16 (s, 3H)。

[1719] 实施例117

[1720] 2-(3-氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(化合物117)的合成



117

[1722] 向化合物115 (230mg, 554 μmol) 在DCM (5mL) 中的混合物中加入草酰氯 (211mg, 1.66mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩至干, 得到粗酰基氯 (230mg, 96%产

率), 将其加入二甲胺溶液 (2M/THF, 2mL) 中, 并在室温下搅拌 5min。将混合物在真空中浓缩; 加水 (30mL), 并将所得混合物用 EtOAc (15mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并通过 Prep-TLC 纯化 (DCM/MeOH=20/1), 得到呈白色固体的化合物 117 (150mg, 64% 产率)。

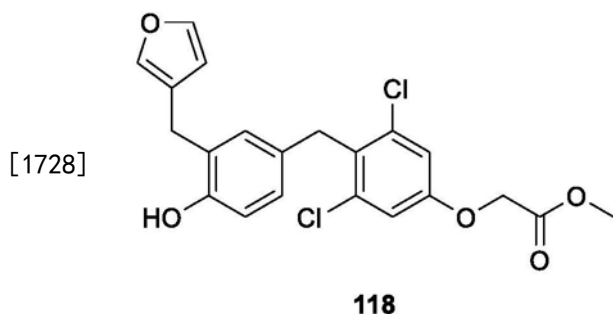
[1723] TLC: DCM/MeOH=20/1 (v/v), $R_f=0.4$

[1724] LCMS: RT=3.794min; $[M-1]=440.1$

[1725] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.06 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

[1726] 实施例 118

[1727] 2-(3,5-二氯-4-(3-(呋喃-3-基甲基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物 118)的合成

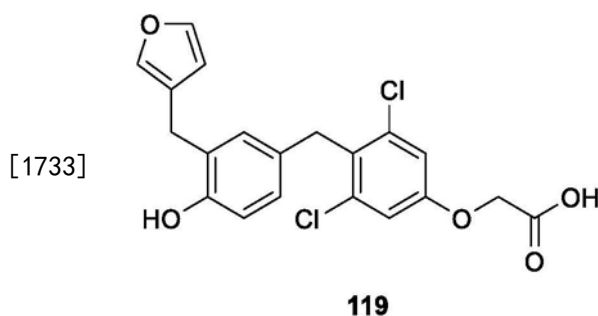


[1729] 将中间体 D4 (120mg, 1.03mmol)、中间体 A6 (703mg, 2.06mmol) 和 ZnCl_2 (2.57mmol, 2.57mL 1N/THF) 在 DCE (5mL) 中的混合物在 90°C 下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩并通过 Prep-TLC 纯化, 得到呈无色油状物的化合物 118 (40mg, 9% 产率)。

[1730] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.38$

[1731] 实施例 119

[1732] 2-(3,5-二氯-4-(3-(呋喃-3-基甲基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物 119)的合成



[1734] 向化合物 118 (35mg, 83 μmol) 在 MeOH (3mL) 和水 (1mL) 中的溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10mg, 249 μmol)。将混合物在室温下搅拌 2h。用 1N HCl 将混合物酸化至 pH~4-5。加水 (10mL), 并将混合物用 DCM (10mL) 萃取。将有机层在真空中浓缩并通过 Prep-HPLC 纯化, 得到呈白色固体的化合物 119 (14mg, 41% 产率)。

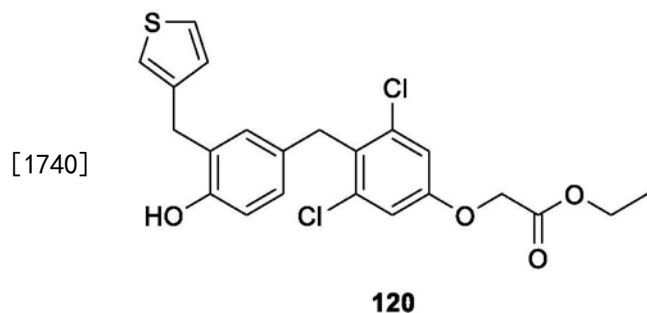
[1735] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0$

[1736] LCMS: RT=1.609min; $[M-1]=405.0/406.9$

[1737] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 1H), 7.52 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.86 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.57 (s, 2H)。

[1738] 实施例120

[1739] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(噻吩-3-基甲基)苄基)苯氧基)乙酸乙酯(化合物120)的合成



[1741] 向中间体C33 (150mg, 0.50mmol) 在DCE (10mL) 中的室温溶液中加入中间体A12 (287mg, 1.51mmol) 和 ZnCl_2 (206mg, 1.51mmol)。将反应加热至 90°C 并搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并用DCM (20mL) 稀释;所得混合物用盐水 (10mL*2) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化(石油醚/EtOAc=5/1),得到呈无色油状物的化合物120 (50mg, 21%产率)。

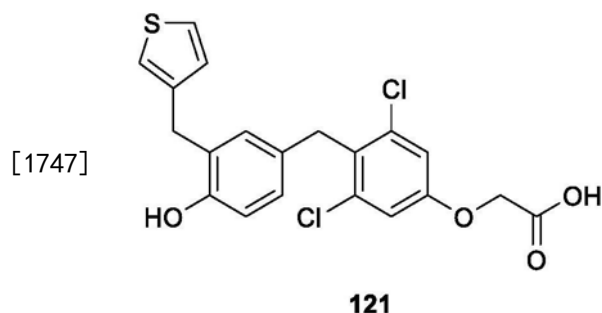
[1742] TLC: 石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), $R_f=0.21$

[1743] LCMS: RT=4.284min; $[M-1]=449.0$

[1744] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=4.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.08-3.96 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.21-1.16 (m, 3H)

[1745] 实施例121

[1746] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(噻吩-3-基甲基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物121)的合成



[1748] 向化合物120 (50mg, 0.11mmol) 在水 (1mL) 和THF (10mL) 中的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14mg, 0.33mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水 (10mL), 用1N HCl将混合物调节至pH~3-4并用EtOAc (5mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩,得到呈白色固体的化合物121 (30mg, 63%产率)。

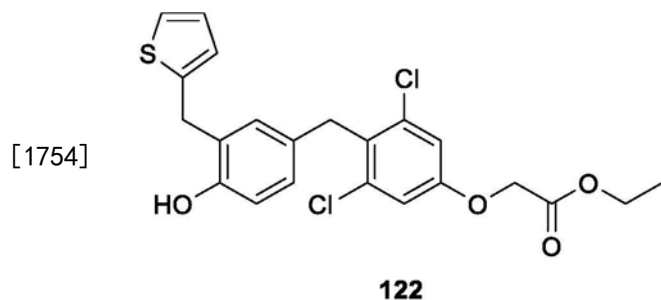
[1749] TLC: DCM/MeOH=15/1 (v/v), $R_f=0.23$

[1750] LCMS:RT=3.757min; [M-1]=421.0

[1751] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 7.39 (dd, J=4.8, 2.8Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.91 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)。

[1752] 实施例122

[1753] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(噻吩-2-基甲基)苄基)苯氧基)乙酸乙酯(化合物122)的合成



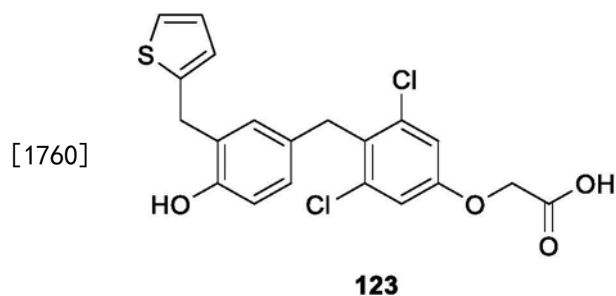
[1755] 向中间体C35 (200mg, 0.67mmol) 在DCE (10mL) 中的室温溶液中加入中间体A12 (384mg, 2.02mmol) 和 ZnCl_2 (275mg, 2.02mmol)。将反应加热至90℃过夜。将反应冷却至室温并用DCM (20mL) 稀释;将混合物用盐水 (10mL*2) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC (EtOAc/石油醚=1/5) 和Prep-HPLC纯化,得到呈无色油状物的化合物122 (50mg, 16%产率)。

[1756] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), Rf=0.45

[1757] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 7.26 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.79 (dd, J=3.6, 1.2Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.02 (d, J=2.0Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.20-1.17 (m, 3H)。

[1758] 实施例123

[1759] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(噻吩-2-基甲基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物123)的合成



[1761] 向化合物122 (40mg, 88.6 μ mol) 在水 (1mL) /THF (10mL) 中的室温溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11mg, 266 μ mol);将混合物在室温下搅拌2h。用2N HCl将反应混合物酸化至pH~4-5并用EtOAc (5mL*2) 萃取;合并的有机相用盐水 (5mL*2) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,并通过Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物123 (25mg, 66%产率)。

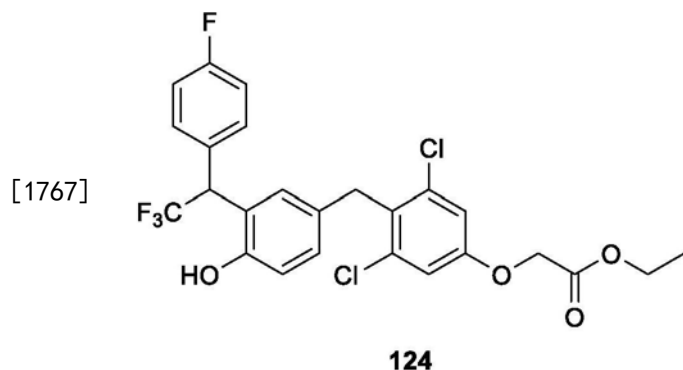
[1762] TLC:石油醚/EtOAc=1/1 (v/v), Rf=0.1

[1763] LCMS:RT=3.80min; [M-1]=421.0

[1764] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.26 (dd, $J=5.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.76 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.97 (s, 2H)。

[1765] 实施例124

[1766] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)苄基)苯氧基)乙酸乙酯(化合物124)的合成



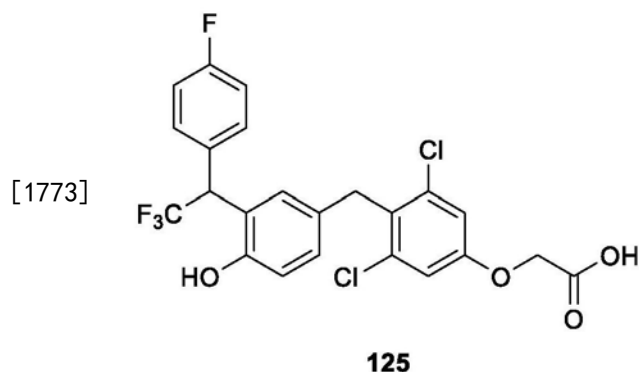
[1768] 向中间体C37 (300mg, 1.11mmol) 和中间体A12 (165mg, 555 μmol) 在DCE (5mL) 中的溶液中加入 ZnCl_2 (1M, 1.39mL)。将混合物在150℃下微波处理2h。将混合物冷却至室温并浓缩至干;加水 (20mL), 并将所得混合物用DCM (20mL) 萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化(石油醚/EtOAc=5/1), 得到呈无色油状物的化合物124 (100mg, 34%产率)。

[1769] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.38$

[1770] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=8.5, 5.4\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 6.93 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.27 (q, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.35 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.16 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1771] 实施例125

[1772] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物125)的合成



[1774] 向化合物124 (100mg, 188 μmol) 在MeOH (3mL) 和水 (1mL) 中的溶液中加入NaOH (23mg, 565 μmol)。将混合物在室温下搅拌1h。用1N HCl将混合物酸化至pH~4-5, 加水 (10mL), 并用DCM (10mL) 萃取所得混合物。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-HPLC纯化, 得到呈白色固体的化合物125 (30mg, 32%产率)。

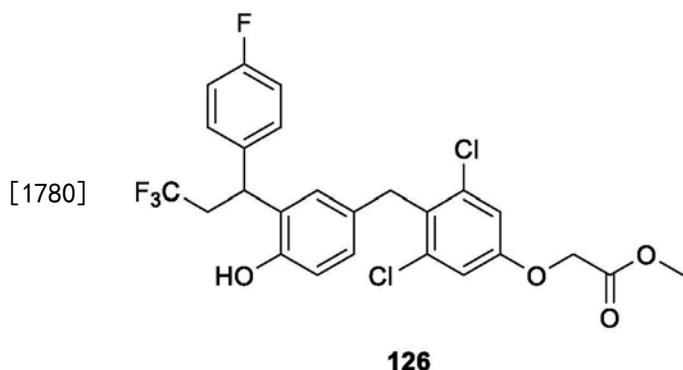
[1775] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0$

[1776] LCMS:RT=4.034min; $[M-1]=501.0/502.9$

[1777] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.93 (dd, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.27 (q, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.08 (s, 2H)。

[1778] 实施例126

[1779] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)丙基)苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物126)的合成



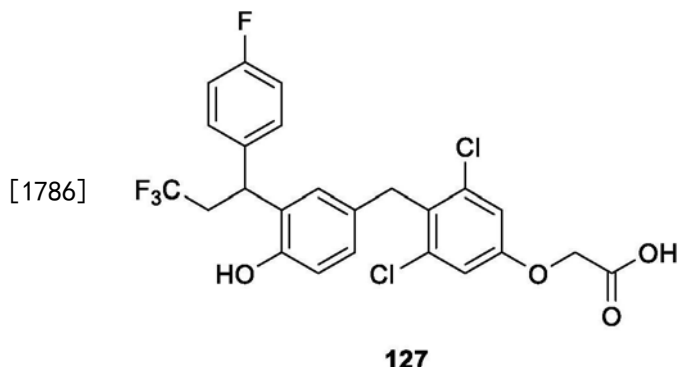
[1781] 向中间体C38 (360mg, 1.3mmol) 和中间体A10 (180mg, 650 μ mol) 在DCE (5mL) 中的溶液中加入 ZnCl_2 (1M/in THF) (1.6mmol, 1.6mL)。将混合物在85 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。加水 (10mL), 并将所得混合物用DCM (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/石油醚=1/30至1/10), 得到呈无色油状物的化合物126 (120mg, 34%产率)。

[1782] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), $R_f=0.2$

[1783] LCMS:RT=2.196min; $[M-1]=529.0$

[1784] 实施例127

[1785] 2-(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-(3,3,3-三氟-1-(4-氟苯基)丙基)苄基)苯氧基)乙酸(化合物127)的合成



[1787] 向化合物126 (120mg, 220 μ mol) 在THF/ H_2O (3mL/0.5mL) 中的室温混合物中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (28mg, 660 μ mol)。将反应在室温下搅拌5min。将混合物用水 (5mL) 稀释, 用1N HCl酸化至pH~4-5并用EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-HPLC纯化 ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$), 得到呈白色固体的化合物127 (25mg, 22%产率)。

[1788] TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.30

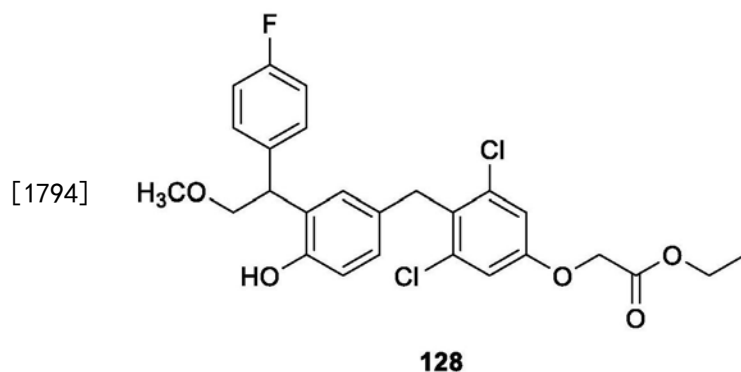
[1789] LCMS:RT=1.691min; $[M-1]$ =425.0

[1790] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.17-7.02 (m, 5H), 6.71-6.64 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.02 (d, J =2.8Hz, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H)。

[1791] ^{19}F NMR: (376MHz, DMSO- d_6) δ -62.37, -116.81。

[1792] 实施例128

[1793] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸乙酯(化合物128)的合成



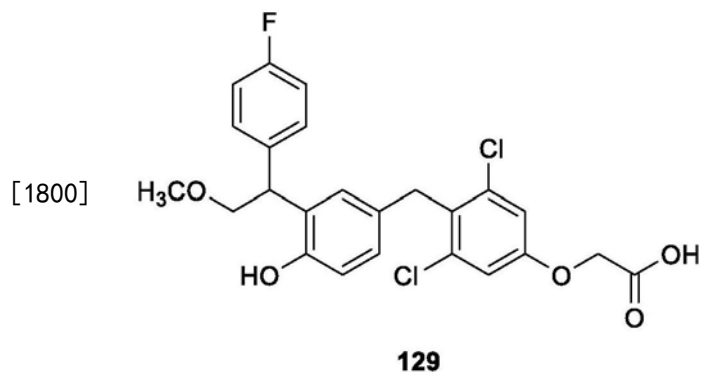
[1795] 向中间体C41 (36mg, 0.12mmol) 在DCE (5mL) 中的室温溶液中加入中间体A12 (90mg, 0.36mmol) 和 ZnCl_2 (50mg, 0.36mmol)。将反应加热至90℃并搅拌2d。将反应混合物冷却至室温并用DCM (20mL) 稀释;所得混合物用盐水 (10mL*2) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化(石油醚/EtOAc=5/1),得到呈白色固体的化合物128 (30mg, 48%产率)。

[1796] TLC:石油醚/EtOAc=5/1 (v/v), R_f =0.21

[1797] LCMS:RT=2.13; $[M-1]$ =505.1。

[1798] 实施例129

[1799] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物129)的合成



[1801] 向化合物128 (30mg, 59.1 μ mol) 在THF (5mL) /水 (1mL) 中的室温溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8mg, 177 μ mol);将混合物在室温下搅拌1h。加水 (10mL);用2N HCl将混合物酸化至pH~4-5并用EtOAc (5mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (5mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,并通过Prep-HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物129 (8mg, 28%产率)。

[1802] TLC:MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f =0.26。

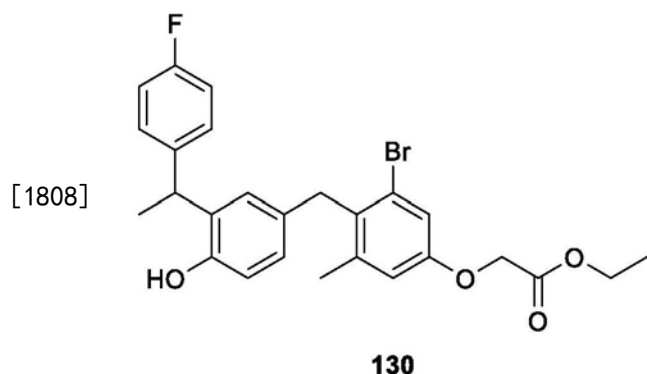
[1803] LCMS:RT=3.84; [M-1]=447.0。

[1804] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.96 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.74 (qd, J=9.6, 7.2Hz, 2H), 3.20 (s, 3H)。

[1805] ^{19}F NMR: (376MHz, DMSO- d_6) δ -117.31。

[1806] 实施例130

[1807] 2-(3-溴-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)乙酸乙酯(化合物130)的合成



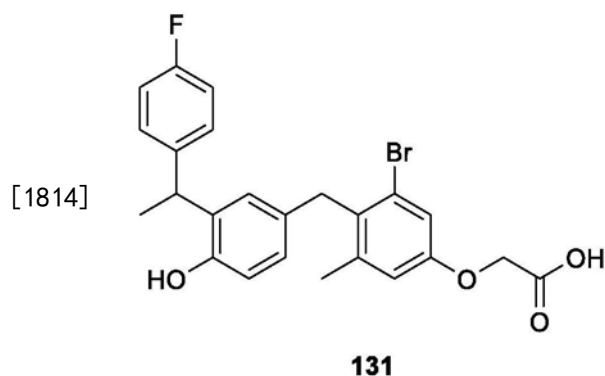
[1809] 向中间体C43 (1.0g, 4.65mmol) 在DCE (5mL) 中的室温溶液中加入中间体A18 (500mg, 1.55mmol) 和 ZnCl_2 (3.8mL, 3.80mmol)。将混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入水 (20mL) 中并用DCM (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc=10/1, v/v), 得到呈黄色油状物的化合物130 (410mg, 52%产率)。

[1810] TLC:EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), Rf=0.4

[1811] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.17 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.10-6.99 (m, 3H), 6.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.62 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.37 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.17 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (d, J=7.3Hz, 3H), 1.17 (m, 3H)。

[1812] 实施例131

[1813] 2-(3-溴-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)乙酸(化合物131)的合成



[1815] 向化合物130 (410mg, 0.82mmol) 在水 (10mL) /THF (5mL) 中的室温溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (103mg, 2.46mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。用2N HCl将反应酸化至pH~3-4, 真空浓缩, 并通过反相柱色谱法纯化, 得到呈淡黄色固体的化合物131 (260mg, 67%产率)。

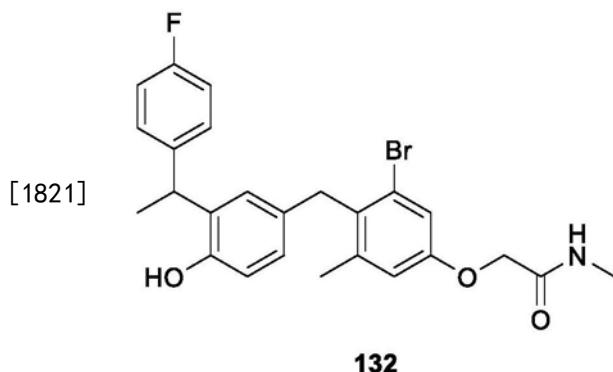
[1816] TLC:石油醚/EtOAc=1/5 (v/v), R_f=0

[1817] LCMS:RT=4.04min; [M-1]=471.0

[1818] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ9.19 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.68-6.55 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.44 (d, J=7.3Hz, 3H)。

[1819] 实施例132

[1820] 2-(3-溴-4-(3-(1-(4-氟苄基)乙基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺(化合物132)的合成



[1822] 向化合物131 (80mg, 0.16mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中加入草酰氯 (62mg, 0.48mmol) 和DMF (cat.)。在室温下搅拌1h后,将反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM (15mL) 中并添加甲胺/THF (1M, 1.6mL)。在室温下搅拌2h后,将混合物倒入水 (20mL) 中并用DCM (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并通过Prep-TLC纯化,得到呈白色固体的化合物132 (40mg, 50%产率)。

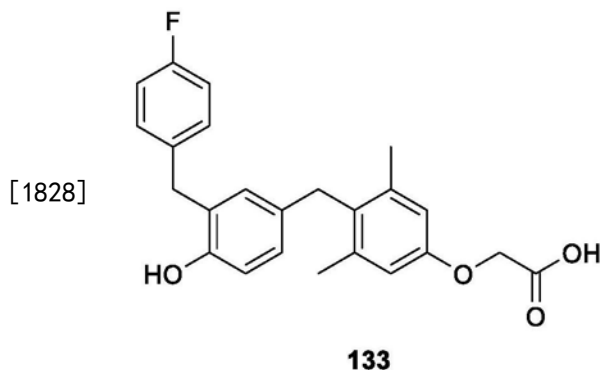
[1823] TLC:EtOAc/石油醚=1/1 (v/v), R_f=0.3

[1824] LCMS:RT=4.0min; [M-1]=484.1

[1825] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ9.17 (s, 1H), 8.02 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.46 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.65 (d, J=4.5Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (d, J=7.2Hz, 2H)。

[1826] 实施例133

[1827] 2-(4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-3,5-二甲基苯氧基)乙酸(化合物133)的合成



[1829] 将中间体C31 (213mg, 1.05mmol)、中间体A21 (100mg, 0.35mmol) 和ZnCl₂ (1M, 0.88mL) 在DCE (4mL) 中的溶液在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,加水 (30mL), 并将

混合物用EtOAc (25mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并通过Prep-TLC纯化 (DCM/MeOH=5/1), 得到呈白色固体的化合物133 (30mg, 19%产率)。

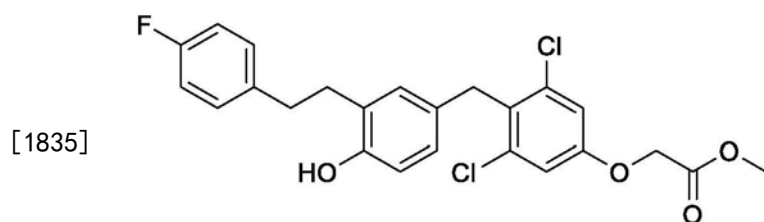
[1830] TLC: DCM/MeOH=5/1 (v/v), R_f=0.39

[1831] LCMS: RT=3.705min; [M-1]=392.9

[1832] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ12.90 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.59-6.52 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (d, J=8.8Hz, 4H), 2.11 (s, 6H)。

[1833] 实施例134

[1834] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氟苯乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸甲酯(化合物134)的合成



134

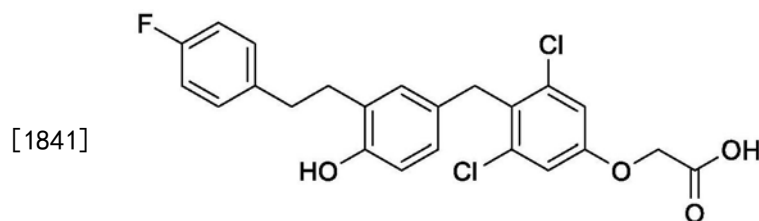
[1836] 向中间体C45 (120mg, 555umol) 和中间体A10 (52mg, 185umol) 在DCE (2mL) 中的溶液中加入ZnCl₂ (1M, 在THF中) (463umol, 0.46mL)。将混合物在85℃下搅拌过夜。加水 (5mL), 并用DCM (3mL*3) 萃取所得混合物。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化 (EtOAc/石油醚=1/5), 得到呈白色固体的化合物134 (40mg, 51%产率)。

[1837] TLC: EtOAc/石油醚=1/5 (v/v), R_f=0.2

[1838] ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ9.19 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.13 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.04 (dt, J=4.8, 2.0Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.74 (dt, J=11.6, 6.0Hz, 1H)。

[1839] 实施例135

[1840] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氟苯乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物135)的合成



135

[1842] 向化合物134 (90mg, 185umol) 在THF/H₂O (2/0.5mL) 中的混合物中加入LiOH·H₂O (13.3mg, 556umol)。将混合物在室温下搅拌2h。加水 (5mL), 并用1N HCl将pH调节至pH~3-4。用EtOAc (3mL*3) 萃取所得混合物; 合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 并通过Prep-TLC纯化 (DCM/MeOH=10/1), 得到呈白色固体的化合物135 (25mg, 65%产率)。

[1843] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.25

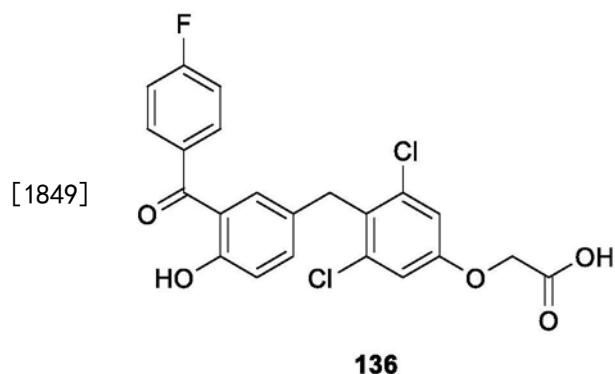
[1844] LCMS:T=4.058min; [M-1]=447.0

[1845] ^1H NMR: (400MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 7.16 (dd, J=8.4, 6.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.73 (dt, J=12.4, 6.0Hz, 1H)。

[1846] ^{19}F NMR: (376MHz, DMSO) δ -117.77 (s)。

[1847] 实施例136

[1848] 2-(3,5-二氯-4-(3-(4-氟苯甲酰基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物136)的合成



[1850] 向中间体A6 (500mg, 1.5mmol) 和TEA (296mg, 3.0mmol) 在DCM (20mL) 中的室温溶液中加入4-氟苯甲酰基氯 (243mg, 1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将混合物用DCM (20mL) 稀释, 用水 (10mL) 洗涤, 然后用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (EtOAc/石油醚=1/5), 得到呈白色固体的4-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)苄基)苄基4-氟苯甲酸酯(中间体136-1) (460mg, 68%产率)。

[1851] TLC: MeOH/DCM=1/20 (v/v), R_f =0.67

[1852] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.43 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.19 (s, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[1853] 向中间体136-1 (150mg, 0.3mmol) 在DCE (5.0mL) 中的溶液中加入 AlCl_3 (86mg, 0.6mmol)。将混合物加热至120℃保持12h。将反应混合物冷却至室温, 并通过加水 (10mL) 猝灭反应。将混合物用DCM (10mL*3) 萃取; 合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (甲醇/DCM=1/10), 得到呈棕色固体的化合物136 (11mg, 8%产率)。

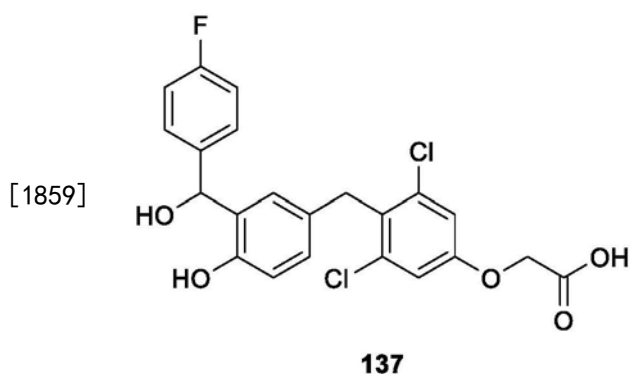
[1854] TLC: MeOH/DCM=1/20 (v/v), R_f =0.2

[1855] LCMS: RT=3.07min; [M-1]=447。

[1856] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.12 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.21 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

[1857] 实施例137

[1858] 2-(3,5-二氯-4-(3-((4-氟苄基)(羟基)甲基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙酸(化合物137)的合成



[1860] 向化合物136 (11mg, 24.5 μ mol) 在THF (3mL) 中的10℃溶液中加入NaBH₄ (1.1mg, 29.4 μ mol)。使混合物升温至室温并搅拌16h。用水 (5mL) 猝灭反应, 用HCl水溶液 (1N) 酸化至pH~4-5, 并用EtOAc (5*2mL) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。粗产物通过Prep-TLC纯化 (甲醇/DCM=1/10), 得到呈棕色固体的化合物137 (9mg, 81%产率)。

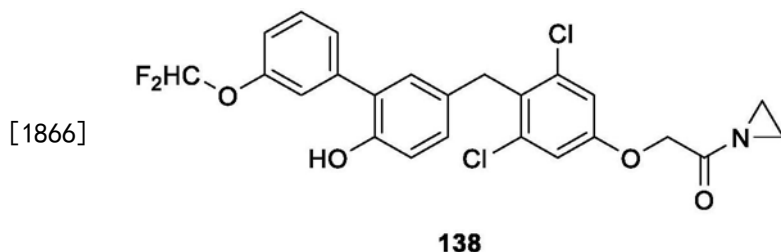
[1861] TLC: MeOH/DCM=1/10 (v/v), R_f=0.12

[1862] LCMS: RT=2.54min; [M-1]=449。

[1863] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.74 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.89 (d, J=4.0Hz, 1H), 5.68 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.32 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.10-3.97 (m, 2H)。

[1864] 实施例138

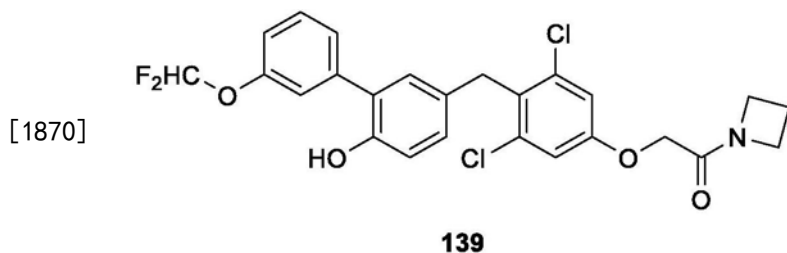
[1865] 1-(氮丙啶-1-基)-2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙烷-1-酮(化合物138)的合成



[1867] 化合物138按照实施例4中描述的程序制备, 其中用化合物5代替化合物3并用氮丙啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1868] 实施例139

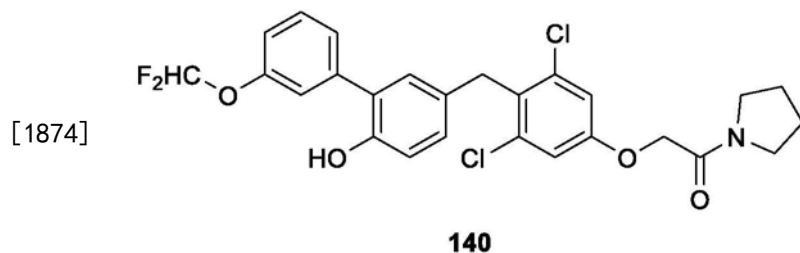
[1869] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙烷-1-酮(化合物139)的合成



[1871] 化合物139按照实施例4中描述的程序制备, 其中用化合物5代替化合物3并用氮杂环丁烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1872] 实施例140

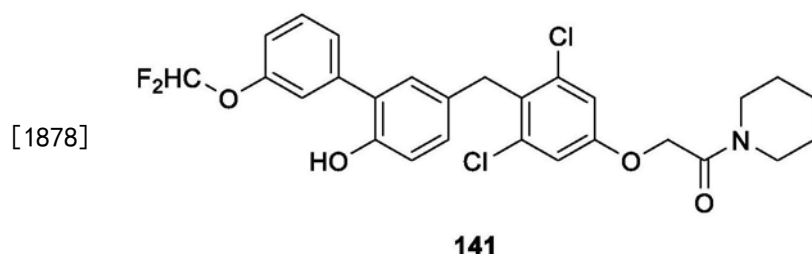
[1873] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮(化合物140)的合成



[1875] 化合物140按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物5代替化合物3并用吡咯烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1876] 实施例141

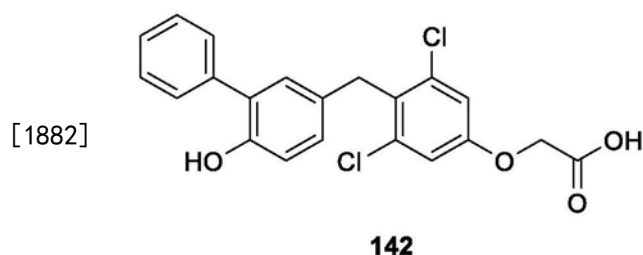
[1877] 2-(3,5-二氯-4-((3'-(二氟甲氧基)-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-1-(哌啶-1-基)乙烷-1-酮(化合物141)的合成



[1879] 化合物141按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物5代替化合物3并用哌啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1880] 实施例142

[1881] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-乙酸(化合物142)的合成

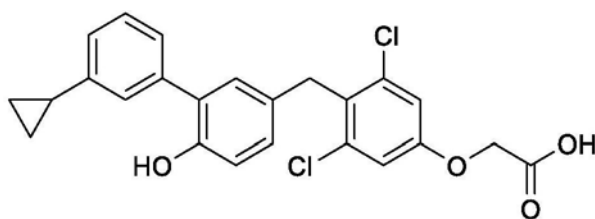


[1883] 化合物142按照实施例1中描述的程序制备,其中用苯基三氟硼酸钾代替3-三氟甲基-苯基硼酸并用Pd(OAc)₂代替Pd(dppf)Cl₂·MS(ES-API)m/z 400.9/402.9。

[1884] 实施例143

[1885] 2-(3,5-二氯-4-((3'-环丙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙酸(化合物143)的合成

[1886]

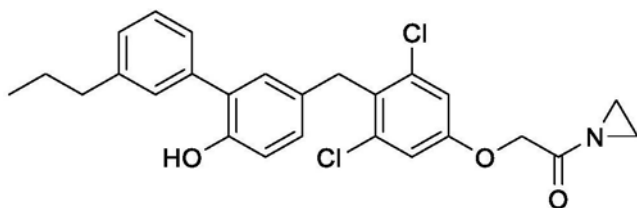
**143**

[1887] 化合物143按照实施例1中描述的程序制备,其中用(3-环丙基苯基)硼酸代替3-三氟甲基-苯基硼酸。MS (ES-API) m/z 440.7/442.8。

[1888] 实施例144

[1889] 1-(氮丙啶-1-基)-2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-丙基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙烷-1-酮(化合物144)的合成

[1890]

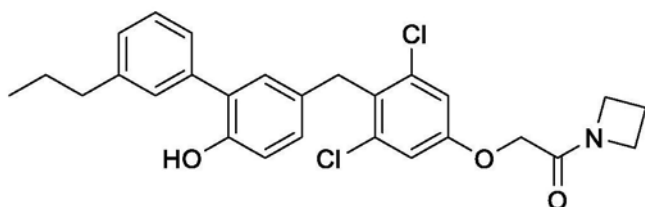
**144**

[1891] 化合物144按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物16代替化合物3并用氮丙啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1892] 实施例145

[1893] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-丙基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)乙烷-1-酮(化合物145)的合成

[1894]

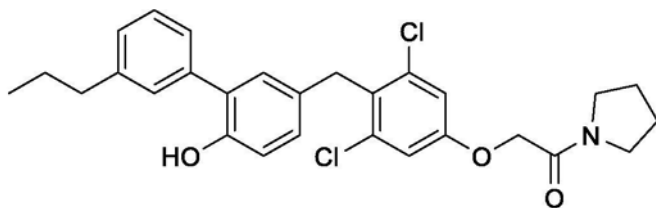
**145**

[1895] 化合物145按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物16代替化合物3并用氮杂环丁烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1896] 实施例146

[1897] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-丙基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮(化合物146)的合成

[1898]

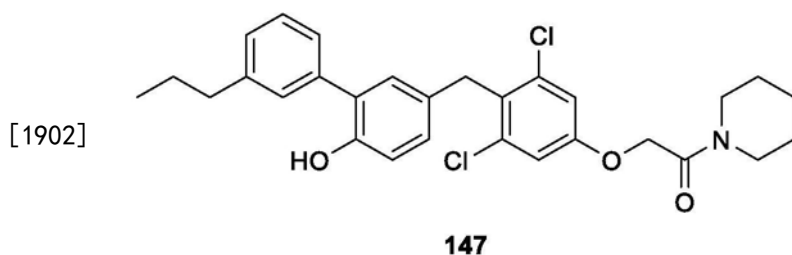
**146**

[1899] 化合物146按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物16代替化合物3并用吡

咯烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1900] 实施例147

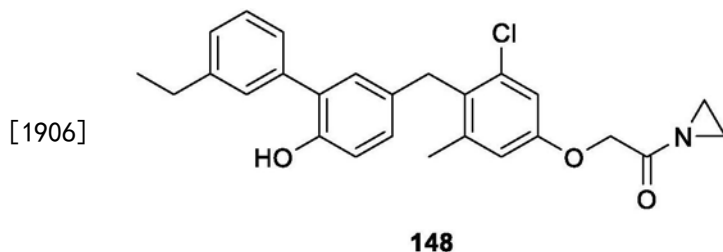
[1901] 2-(3,5-二氯-4-((6-羟基-3'-丙基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯氧基)-1-(哌啶-1-基)乙烷-1-酮(化合物147)的合成



[1903] 化合物147按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物16代替化合物3并用哌啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1904] 实施例148

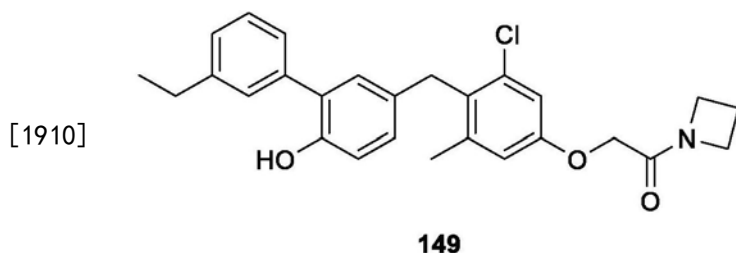
[1905] 1-(氮丙啶-1-基)-2-(3-氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙烷-1-酮(化合物148)的合成



[1907] 化合物148按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物60代替化合物3并用氮丙啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1908] 实施例149

[1909] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)乙烷-1-酮(化合物149)的合成

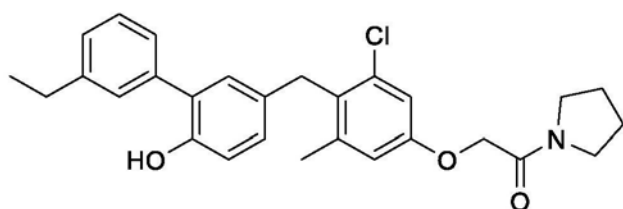


[1911] 化合物149按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物60代替化合物3并用氮杂环丁烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1912] 实施例150

[1913] 2-(3-氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮(化合物150)的合成

[1914]

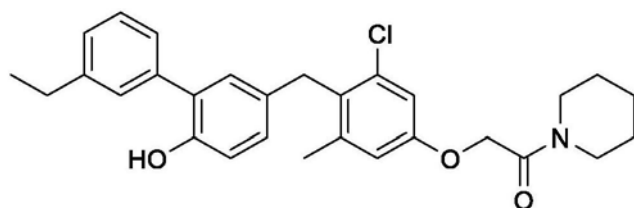
**150**

[1915] 化合物150按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物60代替化合物3并用吡咯烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1916] 实施例151

[1917] 2-2-(3-氯-4-((3'-乙基-6-羟基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-5-甲基苯氧基)-1-(哌啶-1-基)乙烷-1-酮(化合物151)的合成

[1918]

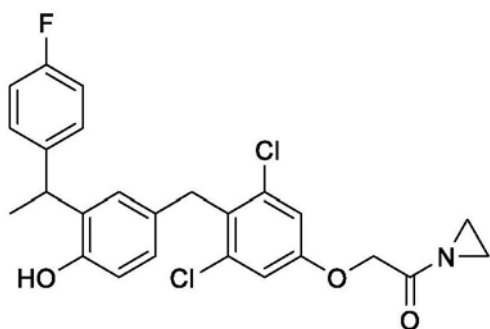
**151**

[1919] 化合物151按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物60代替化合物3并用哌啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1920] 实施例152

[1921] 1-(氮丙啶-1-基)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙烷-1-酮(化合物152)的合成

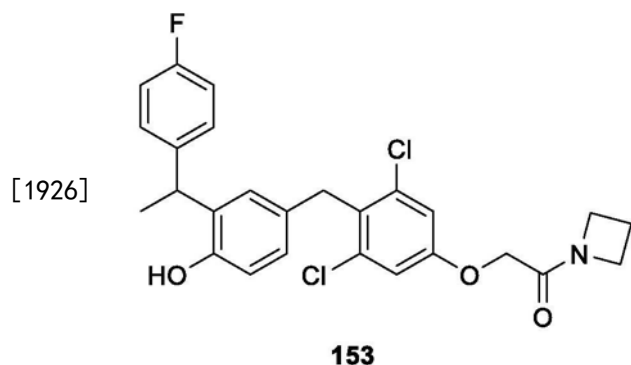
[1922]

**152**

[1923] 化合物152按照实施例71中描述的程序制备,其中用化合物72代替化合物69并用氮丙啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1924] 实施例153

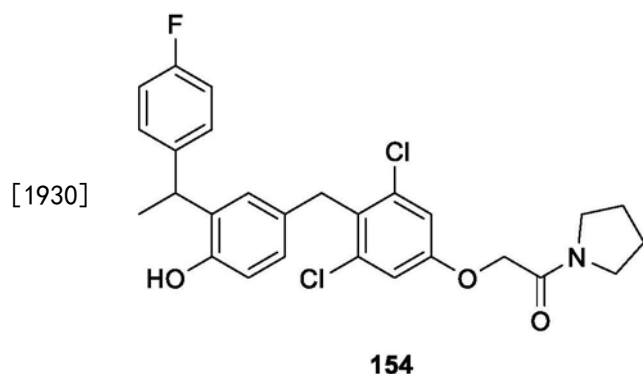
[1925] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙烷-1-酮(化合物153)的合成



[1927] 化合物153按照实施例71中描述的程序制备,其中用化合物72代替化合物69并用氮杂环丁烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1928] 实施例154

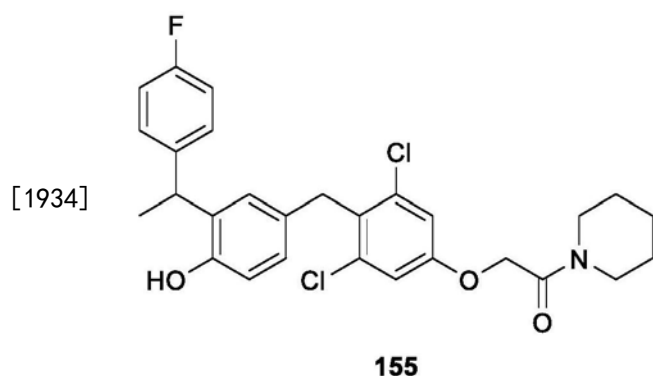
[1929] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮(化合物154)的合成



[1931] 化合物154按照实施例71中描述的程序制备,其中用化合物72代替化合物69并用吡咯烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1932] 实施例155

[1933] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-4-羟基苄基)苯氧基)-1-(哌啶-1-基)乙烷-1-酮(化合物155)的合成

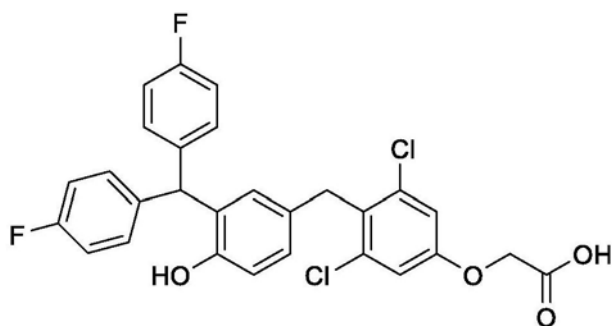


[1935] 化合物155按照实施例71中描述的程序制备,其中用化合物72代替化合物69并用哌啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1936] 实施例156

[1937] 2-(4-(3-(双(4-氟苯基)甲基)-4-羟基苄基)-3,5-二氯苯氧基)乙酸(化合物156)的合成

[1938]

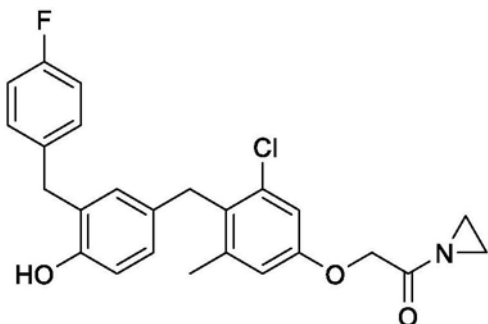
**156**

[1939] 化合物156按照实施例70和71中描述的程序制备,在实施例70中用4,4'-(氯亚甲基)双(氟苯)代替4-氟苄基氯。MS (ES-API) m/z 526.8/528.8。

[1940] 实施例157

[1941] 1-(氮丙啶-1-基)-2-(3-氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)乙烷-1-酮(化合物157)的合成

[1942]

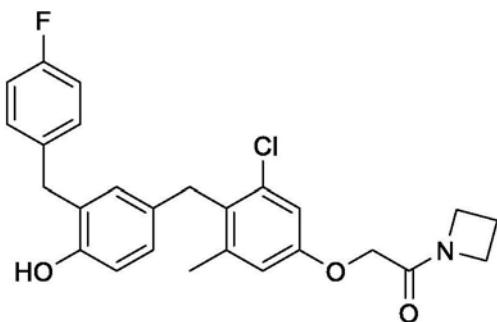
**157**

[1943] 化合物157按照实施例71中描述的程序制备,其中用化合物114代替化合物69并用氮丙啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1944] 实施例158

[1945] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)乙烷-1-酮(化合物158)的合成

[1946]

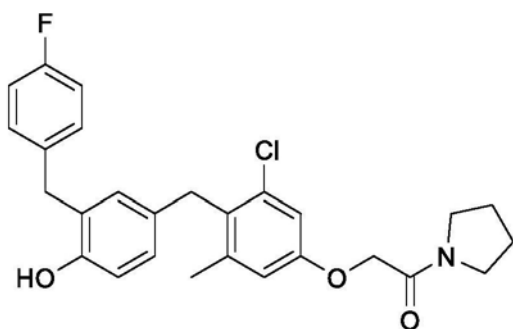
**158**

[1947] 化合物158按照实施例71中描述的程序制备,其中用化合物114代替化合物69并用氮杂环丁烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1948] 实施例159

[1949] 2-(3-氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮(化合物159)的合成

[1950]

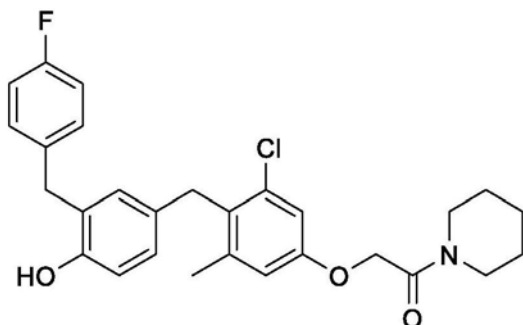
**159**

[1951] 化合物159按照实施例71中描述的程序制备,其中用化合物114代替化合物69并用吡咯烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1952] 实施例160

[1953] 2-(3-氯-4-(3-(4-氟苄基)-4-羟基苄基)-5-甲基苯氧基)-1-(哌啶-1-基)乙烷-1-酮(化合物160)的合成

[1954]

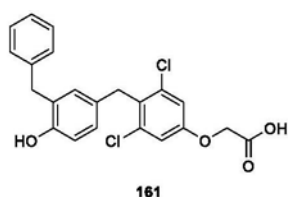
**160**

[1955] 化合物160按照实施例71中描述的程序制备,其中用化合物114代替化合物69并用哌啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1956] 实施例161

[1957] 2-(4-(3-苄基-4-羟基苄基)-3,5-二氯苯氧基)乙酸(化合物161)的合成

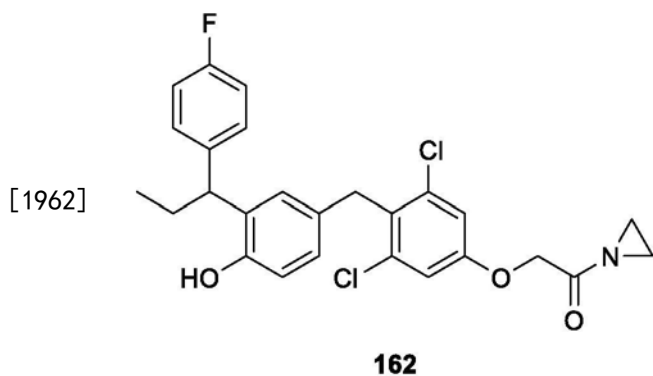
[1958]

**161**

[1959] 化合物161按照实施例114和115中描述的程序制备,在实施例114中用中间体A10代替中间体A15并用2-苄基苯酚代替2-(4-氟苄基)苯酚。MS (ES-API) m/z 414.9/416.9。

[1960] 实施例162

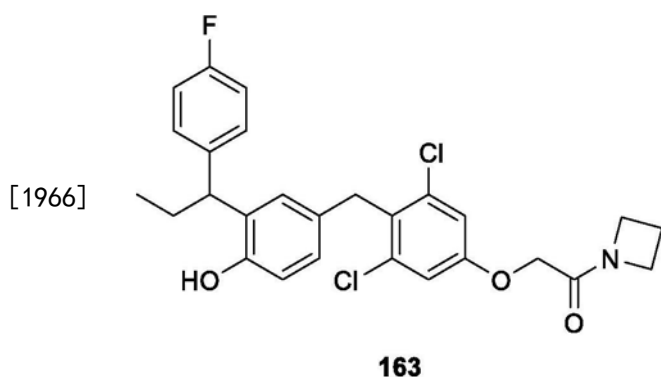
[1961] 1-(氮丙啶-1-基)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苄基)丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙烷-1-酮(化合物162)的合成



[1963] 化合物162按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物98代替化合物3并用氮丙啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1964] 实施例163

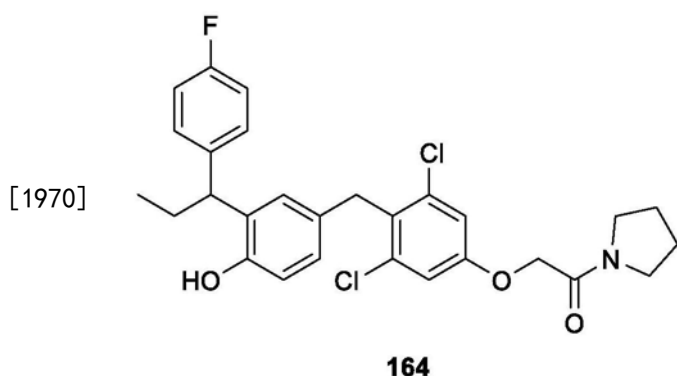
[1965] 1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)乙烷-1-酮(化合物163)的合成



[1967] 化合物163按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物98代替化合物3并用氮杂环丁烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1968] 实施例164

[1969] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮(化合物164)的合成

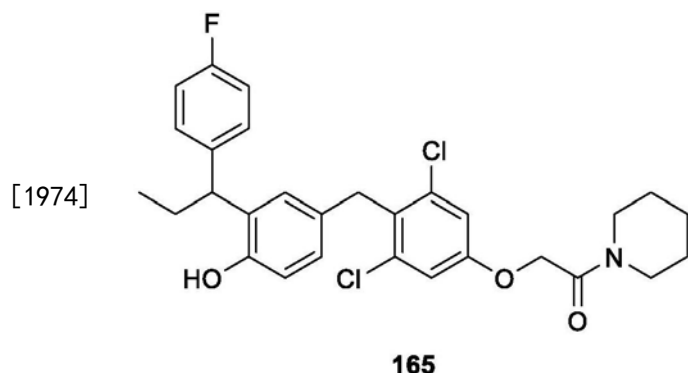


[1971] 化合物164按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物98代替化合物3并用吡咯烷水溶液代替甲胺水溶液。

[1972] 实施例165

[1973] 2-(3,5-二氯-4-(3-(1-(4-氟苯基)丙基)-4-羟基苄基)苯氧基)-1-(哌啶-1-基)乙烷-1-酮(化合物165)的合成

乙烷-1-酮(化合物165)的合成



[1975] 化合物165按照实施例4中描述的程序制备,其中用化合物98代替化合物3并用哌啶水溶液代替甲胺水溶液。

[1976] 实施例166

[1977] 甲状腺激素报告基因试验

[1978] 使用TR受体报告基因试验测试化合物的甲状腺激素受体活性。该试验中使用的报告细胞表达TR受体杂合体(TR α 或TR β),其中天然N-末端DNA结合域(DBD)已被酵母Ga14 DBD的N-末端DNA结合域替代。报告基因萤火虫荧光素酶在功能上与Ga14上游激活序列(UAS)相关联。这两种细胞系均来源于人胚肾(HEK293)。

[1979] 步骤1:在含有10%活性炭处理的FBS的细胞回收培养基中制备报告细胞的悬浮液,并分配到测定板中。将板在细胞培养箱(37℃/5%CO₂/85%湿度)中预孵育6小时。

[1980] 步骤2:将测试化合物母液和三碘甲状腺原氨酸在DMSO中稀释,以产生相对于每个最终处理浓度的“1,000x浓度”的溶液。随后将这些中间体储备液直接稀释到含有10%活性炭处理的FBS的化合物筛选介质中,以生成“2x浓度”处理介质(含有0.2、0.4或0.8%DMSO)。

[1981] 步骤3:在预孵育期结束时,从测定板中丢弃培养基,并且所有孔接受100 μ l化合物筛选介质。将100 μ l每种先前制备的“2x浓度”处理介质分配到一式两份的测定孔中,从而达到所需的最终处理浓度。所有测定孔中DMSO的最终浓度为0.1、0.2或0.4%。测定板在细胞培养箱(37℃/5%CO₂/85%湿度)中孵育24小时。

[1982] 步骤4:在24小时试验终点,丢弃处理介质并添加100 μ l/孔的萤光素酶检测试剂。从每个测定孔量化相对光度计单位(RLU)。使用参考激动剂三碘甲状腺原氨酸(T3)验证TR α 和TR β 测定的性能。

[1983] 这些测定的结果呈现在以下表2中,其中数据被报告为针对TR α 和TR β 受体确定的EC₅₀值,并且选择性指数(SI)被计算为EC₅₀(TR α)/EC₅₀(TR β)。为此,EC₅₀和SI值如下表示:

[1984] 效力: +EC₅₀>1,000nM

[1985] ++100nM<EC₅₀≤1,000nM

[1986] +++10nM<EC₅₀≤100nM

[1987] ++++EC₅₀≤10nM

[1988] ND未测定

[1989] 选择性: +T3-SI≤3X

[1990] ++3X<T3-SI≤30X

[1991] +++T3-SI>30X

[1992] ND未测定
[1993] 表2
[1994] 活性数据

[1995]

化合物 编号	TR α	TR β	T3-SI
T3	++++	+++	+
1	++	++	++
3	+	++	+++
5	+	++	+++
6	ND	+	ND
7	+	+	++
8	ND	+	ND
9	ND	+	ND
11	+	+	ND
12	+	++	+++
13	+	++	+++
14	ND	+	ND
15	ND	+	ND
16	+	++	+++
17	+	++	++
19	++	+++	++
21	+	++	++
22	+	+	ND
25			
26	+	++	+++
28	ND	+	ND
29	++	+++	++

[1996]

化合物 编号	TR α	TR β	T3-SI
34	+	++	++
36	+	+	++
37	ND	+	ND
38	+	+	++
40	+	+	++
42	+	++	++
43	+	++	++
44	ND	+	ND
45	++	+++	++
48	ND	+	ND
49	+	++	++
50	ND	++	ND
51	+	+	++
52	++	+++	++
54	+	++	++
55	ND	+	ND
56	+	++	++
60	+	++	+++
62	+	++	++
64	++	++	++
66	++	+++	++
70	+	++	+++
73	+++	+++	++
74	+	++	++
75	+++	++++	++
80	ND	+	ND
82	+	+	++

[1997]

化合物 编号	TR α	TR β	T3-SI
84	+	+	++
86	+	+	++
88	++	++	++
90	+	+	++
92	ND	+	ND
94	ND	+	ND
96	ND	+	ND
98	++	+++	++
102	+	++	+++
104	++	+++	++
105	++	+++	++
107	++	+++	++
109	+	++	+++
111	++	++	++
113	+	+	++
115	++	+++	++
119	+	++	++
121	+	++	++
123	+	++	++
125	++	+++	++
127	++	+++	++
129	+	++	+++
131	+++	++++	++
133	++	+++	++
135	+	+	++
138	+	++	++

[1998] 如上述实验所示,与天然激动剂T3相比,本发明的化合物显示出改善的TR β 选择性。

[1999] 实施例167

[2000] 体内活性

[2001] 动物研究

[2002] 可以根据以下方案在体内模型中测试本发明化合物的甲状腺激素受体激动剂活性。

[2003] 将雄性Sprague-Dawley大鼠(约6周龄)以高胆固醇食物(HC Chow;1.5%胆固醇,0.5%胆碱)饲喂至少10天。在第-1天对动物进行称重。将测试化合物在1%NMP/1%soluol中配制,并经口(P0)、皮下(SC)或腹膜内(IP)给药7天,每个日剂量基于当天的体重。在第1天和第7天,分别在第一次和最后一次给药后大约24小时,通过隐静脉获取血样,进行血清处理,并在-80℃下冷冻。使用临床化学分析仪分析血清样品的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和/或甘油三酯。如果需要,可以通过LCMS,将峰面积与真实标准品进行比较,确定这些相同样品中的测试化合物水平。然后用异氟烷麻醉大鼠,并从下腔静脉或通过心脏穿刺收集额外的血样。再次对样品进行血清处理,然后通过ELISA分析T3/T4/TSH水平。通过放血或气胸法处死大鼠;收获器官并称重。器官重量数据被报告为绝对值和相对于最终体重的百分比。

[2004] 可以根据以下方案测试本发明化合物的甲状腺激素介导的髓鞘再生。

[2005] 八周龄的雄性和雌性iCKO-Myrf小鼠每天用100μL (20mg/mL) 他莫昔芬腹膜内处理,持续5天,以通过从成熟的少突胶质细胞中除去Myrf来诱导少突胶质细胞耗竭(Koenning等人2012J.Neuroscience)。将测试化合物配制到食物中或在1%NMP/1%soluol中配制,并从他莫昔芬诱导后第2、5或12周开始P0、SC或IP给药。给药频率可以是每天(QD)、每隔一天(Q2D)、每周3次(QIW)或每周(QW)。通过对小鼠实施加速旋转杆技术来测量中枢脱髓鞘的功能影响,其中小鼠从旋转杆上掉下的时间指示它们的神经肌肉功能。每周、每隔一周或在研究期间的特定时间对小鼠进行旋转杆方案。髓鞘形成的丧失与时间的缩短相关,以致在他莫昔芬处理后大约12周出现能力的最低点。部分恢复发生在12-24周。在他莫昔芬诱导后24周处死小鼠,并使用组织学分析检查脑和脊髓组织的髓鞘再生。

[2006] 可以根据以下方案测试本发明化合物对纤维化的甲状腺激素介导的抑制。

[2007] 成年雄性C57B1/6小鼠通过单次口咽(OP)施用1.5-2U/kg博来霉素来诱发肺纤维化。测试化合物在1%NMP/1%soluol中配制,并在第-1天(预防性)或博来霉素给药后第7天(治疗性)开始经P0、SC或IP给药,QD。在第21天,麻醉小鼠并通过心脏穿刺抽血。切除肺并称重,进行支气管肺泡灌洗,膨胀并固定以供组织学分析。将肺样本包埋在石蜡中,并用苏木精和伊红以及马森三色染料染色。病理学家使用量化纤维化的Ashcroft评分来评价纤维化程度。每个肺至少评估10个部位,并报告每个肺的平均评分。

[2008] 组织分布研究

[2009] 对于雄性C57B1/6小鼠中的组织浓度研究,将测试化合物配制成浓度为0.05mg/mL的NMP/soluol/PBS溶液,通过皮下注射或口服给药以2mL/kg给药,目标剂量为0.100mg/kg。在给药后0.5、2、8和24小时(对于AUC测定)或1小时(单一时间点)收集血浆、脑、肝、肺、肾、心脏和其他选定的组织样本,每个时间点三只动物。使用LC-MS/MS测定组织匀浆和测试化合物的血浆浓度,定量下限为0.0200ng/mL或0.100ng/g。使用WinNonlin通过非房室方法确定药代动力学参数。

[2010] 基因激活

[2011] 成年雄性Sprague-Dawley大鼠或C57BL/6小鼠以最多3个剂量水平(例如在以上描述的降低胆固醇研究获得的ED₅₀值的1x、3x和10x)的测试化合物经口给药。在预定时间,在测试化合物施用后4、8或24小时,麻醉啮齿动物并抽血制备血浆样品以测量药物浓度。采集并处理多个器官的样品,包括但不限于肝、脑、肾、心脏、肺、骨骼肌、垂体和睾丸,用于RNA分析。样品在RNA分离后通过RNA-Seq进行分析,或者使用不需要RNA分离的适当平台如Quantigene™通过靶向基因分析进行分析。多个基因用于代表每个组织中T3介导的基因特征;每个组织使用不同的基因,并且所有基因都相对于多个管家基因进行归一化,这些基因解释了整体RNA质量的任何可变性。

[2012] 转化研究

[2013] 式II的酰胺可以通过酰胺酶如FAAH的作用转化为式IV的活性激动剂酸。类似地,式III的酯可以通过各种酯酶的作用转化为式IV的活性激动剂酸。这种体内转化可以通过药代动力学研究来证明,所述研究如下所述测量测试化合物的水平:

[2014] 在对禁食的雄性Sprague-Dawley大鼠(N=3/途径/剂量)进行IV、PO或SC给药后评价测试化合物的药代动力学。测试化合物作为NMP/solutol/PBS中的透明溶液以0.1mg/mL的浓度通过静脉内注射(0.1mg/kg)或口服(1mg/kg)或皮下注射(SC,0.1mg/kg)作为单剂量给药。在给药前、给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、8和24小时,将血样采集到K₂EDTA管中。使用LC-MS/MS测定测试化合物的血浆浓度,定量下限为0.0200ng/mL。使用WinNonlin通过非房室方法确定药代动力学参数。

[2015] 在本说明书中引用的和/或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外专利申请和非专利公开均通过引用整体并入本文。另外,在所附权利要求书中使用的术语不应被理解为局限于说明书中所公开的具体实施方案,而应被理解为包括所有可能的实施方案以及这样的权利要求所具有的等同项的全部范围。

[2016] 本申请要求2019年3月1日提交的第62/812,890号美国临时申请和2019年12月23日提交的第62/953,100号美国临时申请的优先权,这些临时申请通过引用整体并入本文。