



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101955470 B

(45) 授权公告日 2012. 06. 13

(21) 申请号 201010242428. 9

C07D 239/42 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 11. 15

C07D 277/34 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 277/40 (2006. 01)

60/630, 060 2004. 11. 22 US

C07D 249/12 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

C07D 291/04 (2006. 01)

200580040003. 7 2005. 11. 15

C07D 213/79 (2006. 01)

(73) 专利权人 伊莱利利公司

C07D 333/22 (2006. 01)

地址 美国印第安纳州

C07D 401/12 (2006. 01)

(72) 发明人 T·D·艾歇尔 G·S·科尔特斯

C07D 409/12 (2006. 01)

T·M·格伦德于克 A·希莱维奇

C07D 213/50 (2006. 01)

J·A·克诺贝尔斯多夫

C07D 277/24 (2006. 01)

N·A·马格努斯

C07D 261/12 (2006. 01)

F·P·马尔姆萨特

A61K 31/41 (2006. 01)

J·M·斯克爾扬兹 T·P·唐

A61K 31/192 (2006. 01)

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

A61K 31/195 (2006. 01)

11247

A61K 31/4439 (2006. 01)

代理人 黄革生 张朔

A61K 31/44 (2006. 01)

A61K 31/4245 (2006. 01)

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006. 01)

(续)

C07D 257/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

C07C 323/56 (2006. 01)

WO 2004/018386 A2, 2004. 03. 04, 说明书第 3-11 页.

C07C 319/20 (2006. 01)

EP 0516069 A1, 1992. 12. 02, 权利要求 1-24.

C07C 229/38 (2006. 01)

C07C 227/26 (2006. 01)

Anthony B. Pinkerton et al., Allosteric potentiators of the metabotropic glutamate receptor 2 (mGlu2). Part 2: 4-Thiopyridyl acetophenones as non-tetrazole containing mGlu2 receptor potentiators. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2004, 第 14 卷 5867-5872.

C07C 65/24 (2006. 01)

C07C 51/08 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 213/80 (2006. 01)

C07D 213/803 (2006. 01)

C07C 233/47 (2006. 01)

C07C 231/02 (2006. 01)

C07D 271/07 (2006. 01)

C07D 239/36 (2006. 01)

审查员 张瑶

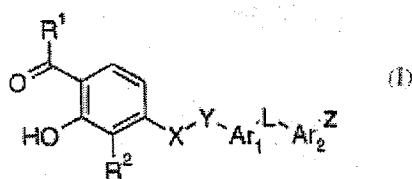
权利要求书 3 页 说明书 140 页

(54) 发明名称

谷氨酸受体增效剂

(57) 摘要

本发明提供了作为谷氨酸受体增效剂的式 (I) 化合物、其药物组合物和使用它们的方法、制备它们的方法以及其中间体。



[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

A61K 31/426 (2006. 01)

A61K 31/4196 (2006. 01)

A61K 31/381 (2006. 01)

A61K 31/4409 (2006. 01)

A61K 31/4402 (2006. 01)

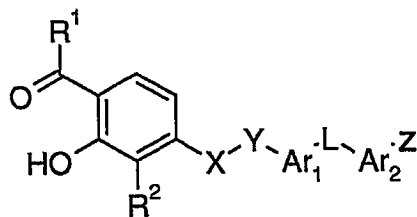
A61K 31/42 (2006. 01)

A61P 25/06 (2006. 01)

C07C 255/55 (2006. 01)

C07C 255/58 (2006. 01)

1. 式 I 化合物或其可药用盐：



I

其中

R¹ 选自 C1-C5 烷基；

R² 选自 C1-C5 烷基、卤代基、苯基、被 1 至 3 个独立地选自卤素的基团取代的苯基、C1-C3 氟代烷基、CN、噻吩基、噻唑基、吡啶基；

X 选自 O、S(O)_m 和 NR³，其中 R³ 独立地是氢或 C1-C5 烷基；

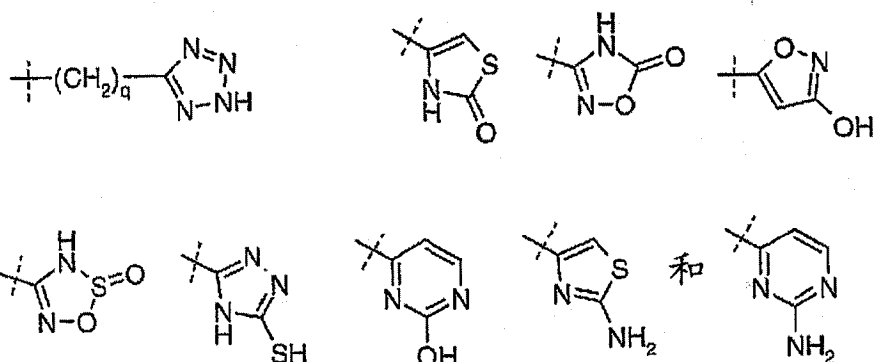
Y 选自 C1-C3 烷烃二基；

Ar₁ 选自亚苯基和 1,2,4-噁二唑-3,5-二基；

Ar₂ 选自亚苯基、被 1 至 3 个独立地选自卤素、C1-C4 烷氧基的基团取代的亚苯基和吡啶二基；

L 选自 C1-C5 烷烃二基、被选自羟基、氟、叠氮基、甲氧基、氨基、乙酰氨基和甲基磺酰氨基的取代基取代的 C1-C5 烷烃二基和 -C(=O)-、-C(=CH₂)-；

Z 选自 (CH₂)_nCOOH，



m 是 0、1 或 2；

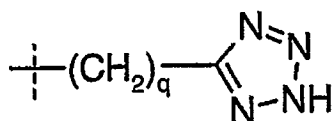
n 和 q 独立地是 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 X 是 O。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R² 选自 C1-C5 烷基、卤代基和 C1-C3 氟代烷基。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 L 选自 -(CH₂)-、-CH(OH)- 和 C(=O)。

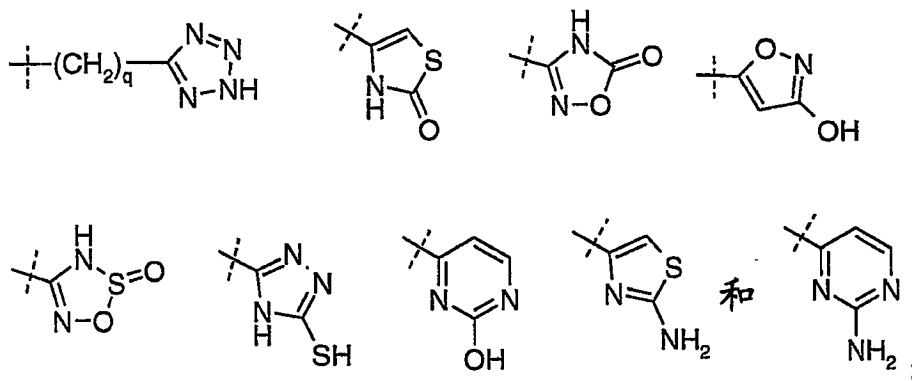
5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Z 选自 (CH₂)_nCOOH 和



且 n 和 q 是 0。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Ar₁ 是亚苯基。

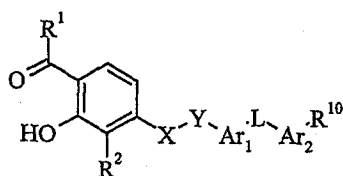
7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar_2 是吡啶二基。
8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar_2 在 1-4 位或 1-3 位连接。
9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 Ar_1 在 1-3 位或 1-4 位连接。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物, 其中 R^1 是甲基。
11. 根据权利要求 1 的化合物, 其中
 R^1 是甲基或乙基;
 R^2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟、氯、碘、苯基、4-氟苯基、三氟甲基、CN、2-噻吩基、3-噻吩基、2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基;
 X 选自 O、S、 SO_2 、NH 和 NCH_3 ;
 Y 是亚甲基;
 Ar_1 是亚苯基或 1,2,4-噁二唑-3,5-二基;
 Ar_2 选自亚苯基、氟亚苯基、甲氧基亚苯基和吡啶二基;
 L 选自 CH_2 、 CHCH_3 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{F})$ 、 CHN_3 、 $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ 、 CHNH_2 、 $\text{CHNH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CHNH}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 和 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$;
 Z 选自 $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$,



n 是 0 ; 且

q 是 0。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自 (+)-3- {[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基} 苯甲酸和 (-)-3- {[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸。
13. 药物组合物, 包含权利要求 1-12 中任一项的化合物以及可药用的载体或赋形剂。
14. 权利要求 1-12 中任一项的化合物在制备用于治疗偏头痛的药物中的用途。
15. 式 II 化合物,



II

其中

R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Ar_1 、 Ar_2 和 L 如权利要求 1 中所定义 ; 且

R^{10} 是 CN 或 $COOR^{14}$, 其中 R^{14} 选自 C1-C5 烷基、苯基和苄基。

16. 根据权利要求 15 的化合物, 其中 R^{14} 是甲基。

17. 化合物, 其是 3-[4-(羟基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]苄腈。

谷氨酸受体增效剂

[0001] 本申请是申请日为 2005 年 11 月 15 日、优先权日为 2004 年 11 月 22 日的中国专利申请第 200580040003.7 号的分案申请。

[0002] 本申请要求于 2004 年 11 月 22 日提交的美国临时申请 No. 60/630,060 的权益。

技术领域

[0003] 本发明提供了式 I 化合物、其药物组合物、使用它们的方法以及制备它们的方法和其中间体。

背景技术

[0004] 兴奋性氨基酸 L- 谷氨酸（本文中有时简称为谷氨酸）在哺乳动物中枢神经系统（CNS）内通过其多种受体来介导大多数兴奋性神经传递，并且已经在多数外周神经系统（PNS）途径中有牵连。包括谷氨酸在内的兴奋性氨基酸具有重要的生理学意义，在多种神经学、生理学和精神病学过程中起作用，所述过程例如有突触可塑性、运动控制、呼吸、心血管调控、感知觉和情绪反应。

[0005] 谷氨酸通过至少两种不同类的受体而起作用。一类由用作配体门控离子通道的离子型谷氨酸（iGlu）受体组成。通过激活 iGlu 受体，认为谷氨酸在 CNS 中的两个相连神经元的突触内调节快速神经传递。第二种通常类型的受体为 G 蛋白或第二信使相关的“代谢型”谷氨酸（mGlu）受体。这两类受体不仅表现出可沿兴奋性途径介导正常的突触传递，而且还可在发育和整个生命过程中参与突触连接的改变。参见：Schoepp, Bockaert 和 Sladeczek, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 11, 508 (1990)；McDonald 和 Johnson, *Brain Research Reviews*, 15, 41 (1990)。

[0006] mGlu 受体属于 C 类 G 蛋白偶联受体（GPCR）家族。包括钙感受受体（calcium-sensing receptors）、GABA_B 受体和感受器（sensory receptors）在内的该 GPCR 家族的独特性在于：效应器通过受体 / G 蛋白相互作用与将信号通过跨膜束片段翻译到细胞内基质的受体蛋白的氨基端部分结合。参见：Ozawa, Kamiya 和 Tsuzuski, *Prog. Neurobio.*, 54, 581 (1998)。已经表明这些受体位于突触前和 / 或突触后，在那里它们可以分别调节神经递质（谷氨酸或其它神经递质）的释放或者调节神经递质的突触后响应。

[0007] 目前，已经确定地识别、克隆了八种 mGlu 受体并报道了它们的序列。根据它们的氨基酸序列同源性、它们影响某些信号转导机制的能力和它们已知的药理学性质而将这些 mGlu 受体进一步细分。参见：Ozawa, Kamiya 和 Tsuzuski, *Prog. Neurobio.*, 54, 581 (1998)。例如，已知 I 组 mGlu 受体（包括 mGlu1 和 mGlu5）通过 G α q- 蛋白激活磷脂酶 C (PLC)，由此可增加磷酸肌醇的水解和细胞内钙动员。有数种化合物被报道可激活 I 组 mGlu 受体，包括 DHPG、(+/-)-3,5- 二羟苯甘氨酸。参见：Schoepp, Goldworthy, Johnson, Salhoff 和 Baker, *J. Neurochem.*, 63, 769 (1994)；Ito 等人, *Neurorep.*, 3, 1013 (1992)。II 组 mGlu 受体包括两种不同的受体：mGlu2 和 mGlu3 受体。这两种受体均通过激活 G α i- 蛋白与腺苷酸环化酶负偶联。这些受体可以被一种组选择性化合物、例如 (1S,2S,5R,6S)-2- 氨基二环 [3.1.0]

己烷-2,6-二甲酸酯所激活。参见:Monn 等人, J. Med. Chem., 40, 528 (1997); Schoepp 等人, Neuropharmacol., 36, 1 (1997)。类似地, 包括 mGlu4、mGlu6、mGlu7 和 mGlu8 在内的 III 组 mGlu 受体通过 G α i 与腺苷酸环化酶负偶联并被 L-AP4 (L-(+)-2-氨基-4-磷酸丁酸) 有效地激活。参见: Schoepp, Neurochem. Int., 24, 439 (1994)。

[0008] 应当指出, 多种可用的药理学工具并不理想, 因为它们不仅对 mGlu 受体组内的受体起交叉反应, 而且还常常在 mGlu 受体组间具有某种活性。例如, 化合物如 1S, 3R-ACPD ((1S, 3R)-1-氨基环戊烷-反式-1,3-二甲酸) 被认为可激活所有的 I、II 和 III 组 mGlu 受体, 这取决于所采用的剂量, 而其它化合物如 1S, 3S-ACPD ((1S, 3S)-1-氨基环戊烷-反式-1,3-二甲酸) 对 II 组受体 (mGlu2/3) 比对 I 组 (mGlu1/5) 或 III 组 (mGlu4/6/7/8) 具有更高的选择性。参见: Schoepp, Neurochem. Int., 24, 439 (1994)。迄今, 只有非常少的 mGlu 受体选择性物质的实例。参见: Schoepp, Jane 和 Monn, Neuropharmacol., 38, 1431 (1999)。

[0009] 已经越来越清楚, 在通过谷氨酸释放的变化或突触后受体激活的改变而进行的包括谷氨酸能系统在内的兴奋性氨基酸受体的调节与多种神经学、精神病学和神经炎性紊乱之间有联系。例如参见: Monaghan, Bridges 和 Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365-402 (1989); Schoepp 和 Sacann, Neurobio. Aging, 15, 261-263 (1994); Meldrum 和 Garthwaite, Tr. Pharmacol. Sci., 11, 379-387 (1990)。这种谷氨酸功能障碍的医学结果使减少这些神经学过程成为重要的治疗目的。

[0010] 白细胞三烯是有效的局部介质, 它在炎性和变应性应答、包括关节炎、哮喘、银屑病和血栓性疾病中起着主要的作用。白细胞三烯是在数种细胞类型 (包括嗜酸性粒细胞, 嗜中性粒细胞、肥大细胞、白细胞和巨噬细胞) 中由花生四烯酸通过脂氧合酶氧化所产生的直链类花生酸类物质。目前, 对于半胱氨酰-白细胞三烯而言有两类确定的 A 类 GPCR 受体 (CysLT1 和 CysLT2) 介导它们的促炎作用, 所述 A 类 GPCR 受体由白细胞三烯 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 激活。每种 CysLT 受体具有不同的组织分布和与生理学响应的联系。此外, 白细胞三烯 LTD₄ 对 CysLT1 受体比对其它白细胞三烯具有更高的亲和力。参见: Back, M. Life Sciences 71, 611-622, (2002)。白细胞三烯、特别是 LTD₄ 及其受体 CysLT1 通过促使支气管收缩、粘液分泌和嗜酸粒细胞迁移而参与气道疾病和变应性疾病、例如哮喘的发病机理。因此, 已经表明白细胞三烯在哮喘的病理学中起着重要的作用。其中口服施用 LTD₄ 受体拮抗剂可在哮喘患者中产生明显治疗益处的数种关键的临床试验已经提供了白细胞三烯在哮喘中的作用的严格证据。这些益处包括减少使用传统的哮喘治疗药物、例如皮质类固醇。参见: Kemp, J. P., Amer. J. Resp. Medi. 2, 139-156, (2003)。

[0011] 许多研究也证实了白细胞三烯在变应性紊乱中的重要性。因此, 变应原激发后, 在早期和晚期均发现患有变应性鼻炎的患者的鼻洗出液中 LT 浓度显著增加。参见: Creticos, P. S., S. P. Peters, N. F. Adkinson, R. M. Naclerio, E. C. Hayes, P. S. Norman, L. M. Lichtenstein, N. Eng. J. Med. 310:1626 (1984)。此外, 用临床上有效的抗组胺药、例如氮 䓬斯汀的治疗已经表明半胱氨酰-白细胞三烯的形成减少了, 证实变应性反应症状与白细胞三烯形成的程度以及因而与 CysLT 受体激活的相关关系。参见: Achterath-Tuckermann, U., Th. Simmet, W. Luck, I. Szelenyi, B. A. Peskar, Agents and Actions 24:217, 1988; Shin, M. H., F. M. Baroody, D. Proud, A. Kagey-Sobotka,

L. M. Lichtenstein, M. Naclerio, Clin. Exp. Allergy 22 :289, 1992。

[0012] 美国专利 6, 194, 432B1 号公开了使用白细胞三烯拮抗药物来预防和治疗包括偏头痛在内的复发性原发性头痛的方法。

[0013] 美国专利 5, 977, 177 号公开了某些被取代的苯基衍生化合物是内皮素的调节剂并且本身可用于治疗包括哮喘在内的多种不同的病症。

[0014] 美国专利 4, 853, 398 号公开了某些苯衍生化合物是白细胞三烯的选择性拮抗剂并且本身可用于治疗变应性紊乱、例如哮喘。

[0015] 欧洲专利申请 EP 28063A1 号和英国专利申请 GB 2058785 号公开了某些酚衍生化合物是过敏反应的慢反应物质的拮抗剂并且本身可用于治疗哮喘、枯草热和皮肤病痛。

[0016] Brown, F. J. 等人, J. Med. Chem. 32, 第 807-826 页 (1989) 公开了某些羟基苯乙酮衍生化合物是白细胞三烯的拮抗剂并且本身在治疗哮喘中发挥作用。

[0017] 国际专利申请公开号 W0 2001056990A2 和美国专利 6, 800, 651B2 号公开了某些吡啶衍生化合物是代谢型谷氨酸受体功能、特别是 mGlu2 受体功能的增效剂并且本身可用于治疗包括焦虑和偏头痛在内的多种不同的病症。

[0018] 国际专利申请公开号 W0 2004018386 和 Pinkerton, A. B. 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 第 5329-5332 页 (2004) 公开了某些苯乙酮衍生化合物是谷氨酸受体功能、特别是 mGlu2 受体功能的增效剂并且本身可用于治疗包括焦虑、精神分裂症和偏头痛在内的多种不同的病症。

[0019] 近来, Pinkerton, A. B. 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 第 5867-5872 页 (2004) 公开了某些 4- 硫代吡啶基苯乙酮衍生化合物是谷氨酸受体功能、特别是 mGlu2 受体功能的增效剂并且本身可用于治疗包括焦虑、精神分裂症和癫痫在内的 CNS 紊乱。

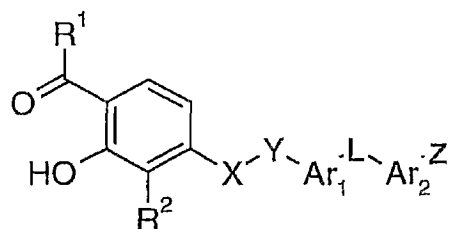
[0020] 本发明提供了为 mGlu2 受体增效剂和 CysLT1 受体拮抗剂的式 I 化合物。式 I 化合物本身将提供治疗与谷氨酸或白细胞三烯有关的紊乱的手段。此外, 还可以预计, 在其发作、增殖和 / 或症状具有谷氨酸和白细胞三烯组分的紊乱中, 式 I 化合物将为患者提供有效的治疗。这种谷氨酸功能障碍的医学结果使减少这些神经学过程成为重要的治疗目的。

发明内容

[0021] 发明概述

[0022] 本发明提供了式 I 化合物及其可药用盐：

[0023]



I

[0024] 其中

[0025] R¹ 选自 C1-C5 烷基、C3-C7 环烷基、C4-C8 环烷基烷基、苯基和被取代的苯基；

[0026] R² 选自氢、C1-C5 烷基、被取代的 C1-C5 烷基、卤代基、苯基、被取代的苯基、C1-C3

氟代烷基、CN、CO₂R³、噻吩基、被取代的噻吩基、噻唑基、被取代的噻唑基、呋喃基、被取代的呋喃基、吡啶基、被取代的吡啶基、噁唑基、被取代的噁唑基、异噻唑基、被取代的异噻唑基、异噁唑基、被取代的异噁唑基、1,2,4-噁二唑基、被取代的1,2,4-噁二唑基、嘧啶基、被取代的嘧啶基、哒嗪基和被取代的哒嗪基；

[0027] X选自O、S(O)_m和NR³；

[0028] Y选自C1-C3烷烃二基和被取代的C1-C3烷烃二基；

[0029] Ar₁和Ar₂独立地选自亚苯基、被取代的亚苯基、噻吩二基、被取代的噻吩二基、噻唑二基、被取代的噻唑二基、呋喃二基、被取代的呋喃二基、吡啶二基、被取代的吡啶二基、噁唑二基、被取代的噁唑二基、异噻唑二基、被取代的异噻唑二基、异噁唑二基、被取代的异噁唑二基、嘧啶二基、被取代的嘧啶二基、哒嗪二基、被取代的哒嗪二基和1,2,4-噁二唑-3,5-二基；

[0030] L选自C1-C5烷烃二基、被取代的C1-C5烷烃二基和-G-C(=W)-J-；

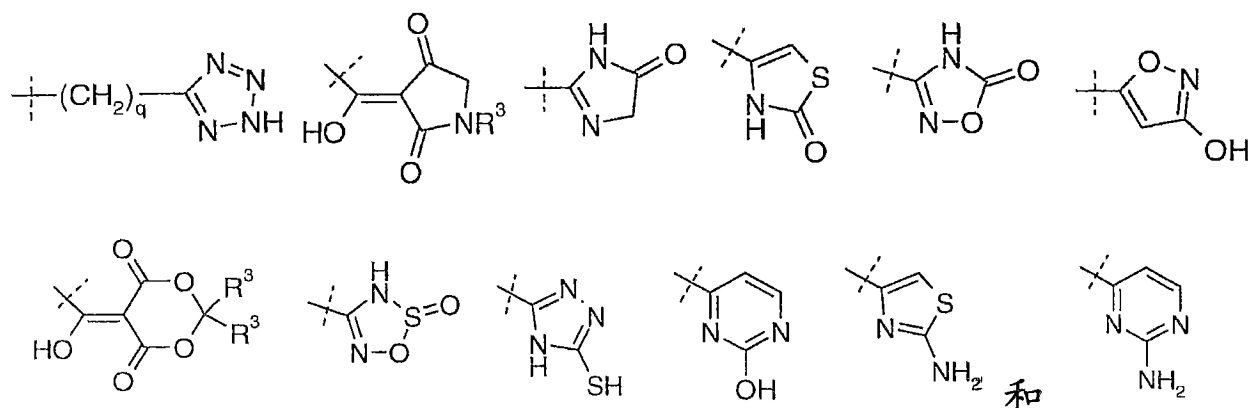
[0031] W是CR³R³、O或NR³；

[0032] G和J独立地选自键和C1-C3烷烃二基；

[0033] R³独立地是氢或C1-C5烷基；

[0034] Z选自(CH₂)_nCOOH，

[0035]

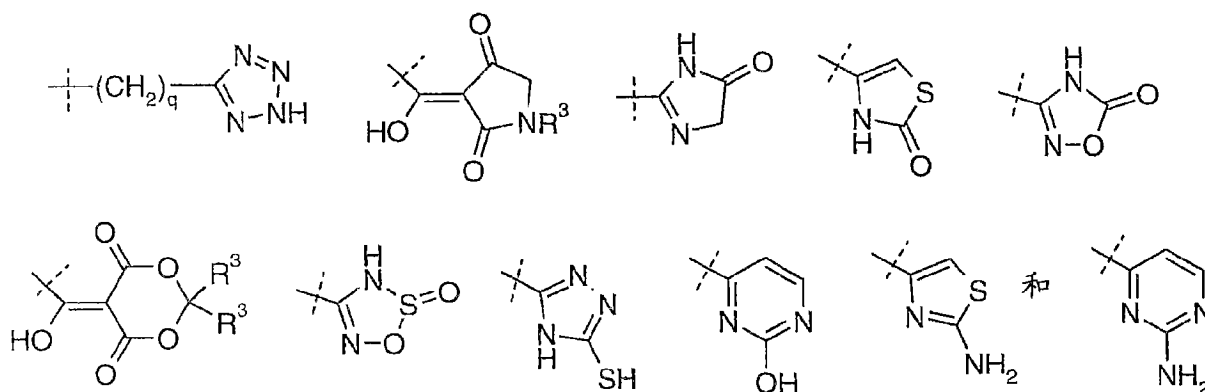


[0036] m是0、1或2；

[0037] n和q独立地是0、1、2或3。

[0038] 在另一个实施方案中，本发明提供了如下定义的式I化合物，其中Z选自(CH₂)_nCOOH，

[0039]



[0040] 本发明还提供了包含式 I 化合物和可药用稀释剂的新的药物组合物。

[0041] 因为式 I 化合物是 mGlu2 受体增效剂,所以式 I 化合物可用于治疗与 谷氨酸功能障碍有关的多种神经学和精神病学紊乱,包括:急性神经学和精神病学紊乱如心脏旁路手术和移植后的脑缺陷、中风、脑缺血、脊髓损伤、头部创伤、围产期低氧、心脏停搏、低血糖神经损伤、痴呆(包括 AIDS 引起的痴呆)、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、眼损伤、视网膜病、认知紊乱、自发性和药物引起的帕金森氏病、肌痉挛和与肌痉挛状态有关的紊乱(包括震颤)、癫痫、惊厥、偏头痛(包括偏头痛性头痛)、尿失禁、物质耐受、物质戒断(物质例如包括鸦片剂、尼古丁、烟草产品、酒精、苯二氮 草类、可卡因、镇静药、催眠药等)、精神病、精神分裂症、焦虑(包括泛化性焦虑症、惊恐障碍和强迫症)、心境障碍(包括抑郁症、躁狂症、双相性精神障碍)、三叉神经痛、听力丧失、耳鸣、眼部黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛(包括急性和慢性疼痛状态、重度痛、顽固性疼痛、神经性疼痛和创伤后疼痛)、迟发性运动障碍、睡眠障碍(包括发作性睡眠)、注意缺陷/多动症以及行为紊乱。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗与谷氨酸功能障碍有关的神经学和精神病学紊乱的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。换言之,本发明提供了式 I 化合物或其药物组合物在治疗与谷氨酸功能障碍有关的神经学和精神病学紊乱中的用途。

[0043] 在以上的紊乱中,偏头痛、焦虑、精神分裂症和癫痫的治疗是特别重要的。

[0044] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗偏头痛的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。

[0045] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗焦虑的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。特别优选的焦虑障碍是泛化性焦虑症、惊恐障碍和强迫症。

[0046] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗精神分裂症的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。

[0047] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式 I 化合物在制备用于治疗与谷氨酸功能障碍有关的神经学和精神病学紊乱的药物中的用途。

[0048] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了用作药物的式 I 化合物。

[0049] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式 I 化合物在制备用于治疗偏头痛的药物中的用途。

[0050] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗与谷氨酸功能障碍有关的精神学和精神病学紊乱的药物组合物,该药物组合物含有作为活性成分的式 I 化合物。

[0051] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗癫痫的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。

[0052] 因为这些增效剂、包括式 I 化合物正向调节代谢型谷氨酸受体对谷氨酸的响应,所以一个优点是本方法采用内源性谷氨酸。

[0053] 因为这些增效剂正向调节代谢型谷氨酸受体对谷氨酸激动剂的响应,所以,可以理解,本发明可扩展为通过将有效量的代谢型谷氨酸增效剂(包括式 I 化合物)与增效量的代谢型谷氨酸受体激动剂组合施用来治疗与谷氨酸功能障碍有关的精神学和精神病学紊乱。这种组合的优点在于其可以增加代谢型谷氨酸受体激动剂、特别是 mGlu2 受体增效剂的活性和选择性。

[0054] 因为多种式 I 化合物是 CysLT1 受体的拮抗剂,所以多种式 I 化合物可用于治疗由一种或多种白细胞三烯介导的多种紊乱,例如与白细胞三烯介导有关的炎性和变应性紊乱,包括炎性肠综合征、炎性肠病、关节炎、哮喘、银屑病和血栓性疾病。

[0055] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗由一种或多种白细胞三烯介导的多种紊乱的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。换言之,本发明提供了式 I 化合物或其药物组合物在治疗与白细胞三烯介导有关的炎性和变应性紊乱中的用途。

[0056] 在一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗哮喘的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。

[0057] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备式 I 化合物或其可药用盐的方法。

具体实施方式

[0058] 发明详述

[0059] 本发明提供了使代谢型谷氨酸受体、特别是 mGlu2 受体增效的方法。在本方法中,可施用有效量的代谢型谷氨酸 2 受体增效剂、包括式 I 化合物,它们可正向调节谷氨酸或谷氨酸激动剂对受治疗者受体的作用。

[0060] 在更详细地描述本发明之前,应当理解,本发明在其最广泛意义上不限于本文所述的具体实施方案,因为本文所述的具体实施方案的变通方案在所要求的发明的范围之内。

[0061] 因此,可用于本发明的化合物是为代谢型谷氨酸受体增效剂的那些,特别是可增强谷氨酸和谷氨酸激动剂对 mGlu2 代谢型谷氨酸受体的作用的那些,甚至更特别是可增强谷氨酸和谷氨酸激动剂对 mGlu2 受体的作用的那些。有用的化合物的结构可以变化,只要它们包含上述性质,它们就适用于本发明。优选的化合物包括但不限于本文所述的那些。

[0062] 式 I 化合物可增强谷氨酸受体的功能。具体而言,式 I 化合物是 mGlu2 受体增效剂。

[0063] 本发明的化合物还包括为白细胞三烯受体调节剂的那些,特别是拮抗 CysLT1 受体的那些。

[0064] 如本文所用的以下术语具有所表明的含义:

[0065] 术语“C1-C5 烷基”指具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基链,包括甲基、乙基、

丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。“C1-C5 烷基”的特定含义为甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0066] 术语“烷基”指单价脂肪族烃。术语“C1-C3 烷基”在“烷基”的含义之内。

[0067] 术语“C1-C3 烷基”指具有 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基链,包括甲基、乙基、丙基、异丙基等。

[0068] 术语“被取代的 C1-C5 烷基”指具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基链,包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和戊基,具有 1 至 3 个选自如下的取代基:羟基、卤素、叠氮基、烷氧基、酰氧基、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、苯基、被取代的苯基、苯氧基、被取代的苯氧基、苄氧基、被取代的苄氧基、吡啶基、被取代的吡啶基、噻吩基和被取代的噻吩基。

[0069] 术语“C1-C5 烷烃二基”指具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链二价烷基链,包括亚甲基和乙烷-1,1-二基。

[0070] 术语“被取代的 C1-C5 烷烃二基”指具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链二价烷基链,包括亚甲基,具有选自羟基、氟、叠氮基、甲氧基、氨基、乙酰氨基和甲基磺酰氨基的取代基。“被取代的 C1-C5 烷烃二基”的特定含义为 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{F})$ 、 CHN_3 、 $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ 、 CHNH_2 、 $\text{CHNH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CHNH}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 。

[0071] 术语“C1-C3 烷烃二基”指具有 1 至 3 个碳原子的直链或支链二价烷基链,包括亚甲基。

[0072] 术语“被取代的 C1-C3 烷烃二基”指具有 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基链,包括亚甲基,具有 1 或 2 个选自如下的取代基:羟基、卤素、叠氮基、烷氧基、酰氧基、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、苯基、被取代的苯基、吡啶基、被取代的吡啶基、噻吩基和被取代的噻吩基。

[0073] 术语“卤素或卤代基”指氯、氟、溴或碘。

[0074] 术语“C1-C3 氟代烷基”指被一个或多个氟原子取代的具有 1 至 3 个碳原子的烷基链,包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基等。“C1-C3 氟代烷基”的特定含义为三氟甲基。

[0075] 术语“烷氧基”指与氧原子连接的直链或支链烷基链。术语“C1-C4 烷氧基”在“烷氧基”的含义之内。

[0076] 术语“C1-C4 烷氧基”指与氧原子连接的具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基链,包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0077] 术语“被取代的烷氧基”指具有 1 至 3 个取代基的与氧原子连接的直链或支链烷基链。术语“被取代的 C1-C4 烷氧基”在“被取代的烷氧基”的含义之内。

[0078] 术语“被取代的 C1-C4 烷氧基”指与氧原子连接的具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基链,包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等,具有 1 至 3 个选自如下的取代基:羟基、卤素、烷氧基、羧基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、苯基和被取代的苯基;当取代基中的一个或多个为羟基、卤素、烷氧基、氨基、酰基氨基和磺酰氨基时,则这些取代基不与烷氧基氧原子所连接的同一碳连接。

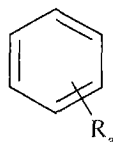
[0079] 术语“C3-C7 环烷基”指具有 3 至 7 个碳原子的饱和环状烷基,包括环丙基、环丁

基、环戊基、环己基和环庚基。

[0080] 术语“C4-C8 环烷基烷基”指具有 3 至 7 个碳原子且通过二价未取代的具有至少 1 个碳原子的饱和直链或支链烃基与取代点连接的饱和环状烷基,包括环丙基甲基、环丙基-2-丙基、环丁基乙基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基等。

[0081] 术语“苯基和被取代的苯基”或“亚苯基和被取代的亚苯基”分别指下式的单价或二价基团,

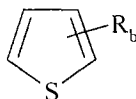
[0082]



[0083] 其中 R_a 是 1 至 3 个独立地选自下组的基团:氢、羟基、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_a 的特定含义为氢、甲氧基和氟。 R_a 的特定含义为氢、甲氧基和氟。

[0084] 术语“噻吩基和被取代的噻吩基”或“噻吩二基和被取代的噻吩二基”分别指下式的单价或二价基团,

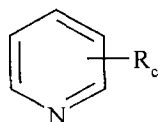
[0085]



[0086] 其中 R_b 为 1 或 2 个独立地选自如下基团的基团:氢、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_b 的特定含义为氢。

[0087] 术语“吡啶基和被取代的吡啶基”或“吡啶二基和被取代的吡啶二基”分别指下式的单价或二价基团,

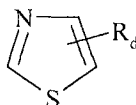
[0088]



[0089] 其中 R_c 是 1 至 3 个独立地选自下组的基团:氢、羟基、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_c 的特定含义为氢。

[0090] 术语“噻唑基和被取代的噻唑基”或“噻唑二基和被取代的噻唑二基”分别指下式的单价或二价基团,

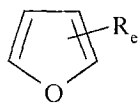
[0091]



[0092] 其中 R_d 为 1 或 2 个独立地选自如下基团的基团:氢、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_d 的特定含义为氢。

[0093] 术语“呋喃基和被取代的呋喃基”或“呋喃二基和被取代的呋喃二基”分别指下式的单价或二价基团，

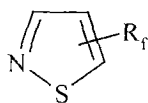
[0094]



[0095] 其中 R_e 为 1 或 2 个独立地选自如下基团的基团：氢、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_e 的特定含义为氢。

[0096] 术语“异噻唑基和被取代的异噻唑基”或“异噻唑二基和被取代的异噻唑二基”分别指下式的单价或二价基团，

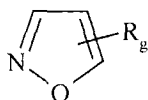
[0097]



[0098] 其中 R_f 为 1 或 2 个独立地选自如下基团的基团：氢、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_f 的特定含义为氢。

[0099] 术语“异𠵼唑基和被取代的异𠵼唑基”或“异𠵼唑二基和被取代的异𠵼唑二基”分别指下式的单价或二价基团，

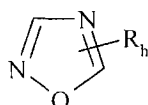
[0100]



[0101] 其中 R_g 为 1 或 2 个独立地选自如下基团的基团：氢、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_g 的特定含义为氢。

[0102] 术语“1,2,4-𠵼二唑基和被取代的 1,2,4-𠵼二唑基”或“1,2,4-𠵼二唑-3,5-二基”分别指下式的单价基团或不含 R_h 的二价基团，

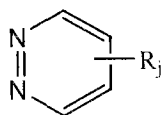
[0103]



[0104] 其中 R_h 独立地选自氢、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_h 的特定含义为氢。

[0105] 术语“嘧啶基和被取代的嘧啶基”或“嘧啶二基和被取代的嘧啶二基”分别指下式的单价或二价基团，

[0106]

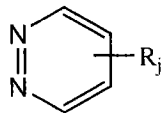


[0107] 其中 R_i 是 1 至 3 个独立地选自下组的基团：氢、羟基、烷基、被取代的烷基、环烷基、

烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_i 的特定含义为氢。

[0108] 术语“哒嗪基和被取代的哒嗪基”或“哒嗪二基和被取代的哒嗪二基”分别指下式的单价或二价基团，

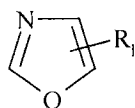
[0109]



[0110] 其中 R_j 是 1 至 3 个独立地选自下组的基团：氢、羟基、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_j 的特定含义为氢。

[0111] 术语“噁唑基和被取代的噁唑基”或“噁唑二基和被取代的噁唑二基”分别指下式的单价或二价基团，

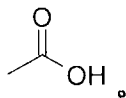
[0112]



[0113] 其中 R_l 为 1 或 2 个独立地选自如下基团的基团：氢、烷基、被取代的烷基、环烷基、烷氧基、被取代的烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、被取代的酰氨基、氨基、酰基氨基、磺酰基酰胺基、磺酰氨基、氰基、硝基、苯基和被取代的苯基。 R_l 的特定含义为氢。

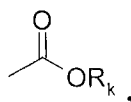
[0114] 术语“羧基”指下式基团：

[0115]



[0116] 术语“烷氧羰基”指下式基团：

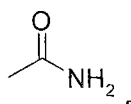
[0117]



[0118] 其中 R_k 选自烷基、被取代的烷基、苯基和被取代的苯基。 R_k 的特定含义为甲基和乙基。

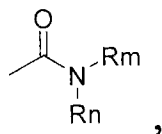
[0119] 术语“酰氨基”指下式基团：

[0120]



[0121] 术语“被取代的酰氨基”指下式基团：

[0122]

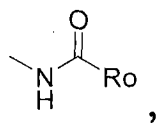


[0123] 其中 R_m 选自烷基且 R_n 选自氢、烷基、苯基和被取代的苯基。 R_m 的特定含义为甲

基。R_n 的特定含义为氢和甲基。

[0124] 术语“酰基氨基”指下式基团：

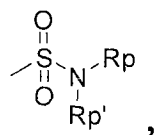
[0125]



[0126] 其中 R_o 选自烷基、苯基和被取代的苯基。R_o 的特定含义为甲基。

[0127] 术语“磺酰基酰胺基”指下式基团：

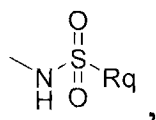
[0128]



[0129] 其中 R_p 选自烷基、苯基和被取代的苯基；且 R_p' 选自氢和烷基。R_p 的特定含义为甲基。R_p' 的特定含义为氢和甲基。

[0130] 术语“磺酰氨基”指下式基团：

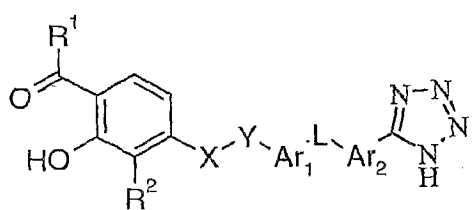
[0131]



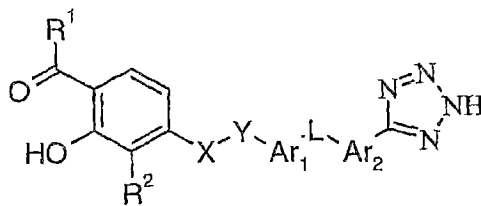
[0132] 其中 R_q 选自烷基、苯基和被取代的苯基。R_q 的特定含义为甲基。

[0133] 对于本领域技术人员显而易见的是，式 I 化合物可以作为互变异构体而存在。当存在互变异构体时，其各自的互变异构形式和混合物被考虑包括在本发明中。当在本申请中给出对式 I 化合物的特定互变异构体之一的任意称谓时，应当理解为包括其每种互变异构形式和混合物。例如，当基团 Z 为四唑基时，式 I 化合物作为互变异构体 I 和互变异构体 II 而存在。同样，应当理解，对其中基团 Z 为四唑基的式 I 化合物称为互变异构体 I 的任意称谓包括互变异构体 II 以及互变异构体 I 和互变异构体 II 的混合物。

[0134]



互变异构体I



互变异构体II

[0135] 可以理解，本发明的化合物可以作为立体异构体而存在。所有的对映异构体、非对映异构体及其混合物均被考虑在本发明之内。当在本申请中识别具体的立体化学时，(R)-和(S)-的 Cahn-Ingold-Prelog 命名以及相对立体化学的顺式-和反式-命名用于指具体的异构体和相对立体化学。对于右旋和左旋，分别通过(+)和(-)标明已知的旋光性。当手性化合物被拆分为其对映异构体、但是绝对构型未确定时，异构体被命名为异构体1、异构体2等。

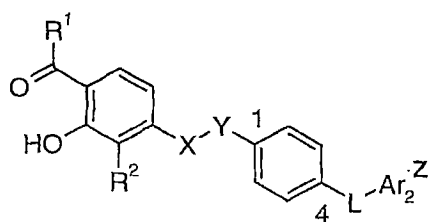
[0136] 具体的立体异构体可通过立体有择合成、使用对映异构纯或富含对映异构体的

原料来制备。原料或式 I 化合物的具体的立体异构体可以通过本领域众所周知的技术来拆分,例如在“有机化合物的立体化学”(Stereochemistry of Organic Compounds, E. I. Eliel 和 S. H. Wilen(Wiley1994)) 以及“对映异构体、外消旋物和拆分”(Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques, A. Collet 和 S. H. Wilen(Wiley 1991)) 中找到的那些技术,包括手性固定相色谱法、酶法拆分或分步结晶或者为此目的而形成的非对映异构体、例如非对映异构体盐的色谱法。

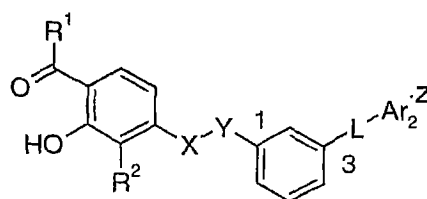
[0137] 虽然所有的对映异构体、非对映异构体及其混合物被考虑在本发明之内,但是优选的实施方案为单一的对映异构体和单一的非对映异构体。

[0138] 术语“Ar₁ 和 Ar₂”指独立地选自如下基团的五或六元芳基或杂环:亚苯基、被取代的亚苯基、噻吩二基、被取代的噻吩二基、噻唑二基、被取代的噻唑二基、呋喃二基、被取代的呋喃二基、吡啶二基、被取代的吡啶二基、咪唑二基、被取代的咪唑二基、异噻唑二基、被取代的异噻唑二基、异咪唑二基、被取代的异咪唑二基、嘧啶二基、被取代的嘧啶二基、哒嗪二基、被取代的哒嗪二基和 1,2,4-咪唑二基-3,5-二基。可以理解,至少是二价基团的 Ar₁ 和 Ar₂ 可以在 1-2、1-3 或 1-4 区域异构位置处连接,这取决于环的性质以及取代基的数目和位置。还可以理解,本发明包括所有可能的 Ar₁ 和 Ar₂ 连接位置的区域异构组合。例如,当 Ar₁ 为亚苯基时,存在三种可能的区域异构体,命名为 1-2(邻或 o-)、1-3(间或 m-) 和 1-4(对或 p-),对于其中 Ar₁ 为亚苯基的式 I 化合物而言,所有这些区域异构体包括在本发明之内。

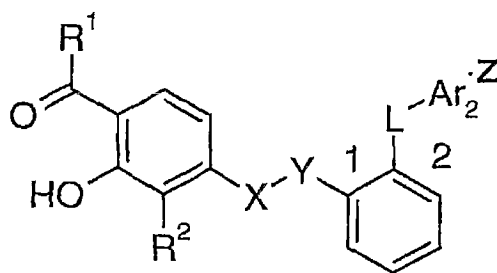
[0139]



式I
1-4, 对-或p-



式I
1-3, 间-或m-



式I
1-2, 邻-或o-

[0140] 术语“可药用盐”指与式 I 化合物的酸性和 / 或碱性部分结合而存在的加成盐。这些盐包括技术人员已知的“药物盐手册:性质、选择和用途”(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl 和 C. G. Wermuth(编者), Wiley-VCH,

纽约, 2002) 中所列的可药用盐。当含有碱性官能团的本文所述的式 I 化合物和中间体与可药用酸反应时, 可形成酸加成形式的可药用盐。常用于形成这些酸加成盐的可药用酸包括无机酸和有机酸, 无机酸例如有盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸或磷酸, 有机酸例如有乙酸、枸橼酸、eslyic acid、富马酸、乙醇酸、葡糖醛酸、戊二酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、napadislyic acid、草酸、琥珀酸、酒石酸、水杨酸、邻乙酰氧基苯甲酸或对甲苯磺酸。当含有酸性官能团的本文所述的式 I 化合物和中间体与可药用碱反应时, 可形成碱加成形式的可药用盐。常用于形成碱加成盐的可药用碱包括有机碱和无机碱, 有机碱例如有氨、精氨酸、苄乙苄胺、苄星盐 (benzathine)、苄胺、甜菜碱、丁胺、胆碱、二环己胺、二乙醇胺、二乙胺、乙二胺、葡糖胺、咪唑、赖氨酸、哌嗪、普鲁卡因, 无机碱例如有钙、钾、钠和锌的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐等。

[0141] 除可药用盐外, 本发明还包括其它盐。它们可以在化合物的纯化中或在其它 (例如可药用) 酸加成盐的制备中用作中间体, 或者可用于鉴别、鉴定或纯化。

[0142] 如本文所用的术语“保护基或 Pg”指用于在合成过程中保护或阻断官能团以防止不需要的反应的那些基团。对于氨基或羟基官能团而言, 所用的适宜保护基将取决于在随后的需要保护的步骤中采用的条件。例如, 可以预期保护多个官能团 (例如氨基和羟基) 并独立地控制它们的保护和脱保护。在“有机合成中的保护基”(Protective Groups In Organic Synthesis, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 第 3 版, John Wiley & Sons, 纽约, (1999)) 中公开了常用的氨基和羟基保护基。适宜的氨基保护基包括酰基, 例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等; 磺酰基, 例如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等; 形成氨基甲酸酯的基团, 例如苄氧羰基、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对-联苯基)-1-甲基乙氧羰基、 α , α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲氧羰基、叔丁氧羰基、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、苄基-9-甲氧羰基、环戊基氧羰基、金刚烷基氧羰基、环己基氧羰基、苄硫基羰基等; 烷基, 例如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等; 以及甲硅烷基, 例如三甲基甲硅烷基等。优选的适宜氨基保护基为乙酰基、甲氧羰基、苯甲酰基、新戊酰基、烯丙氧羰基、叔丁基乙酰基、苄基、叔丁氧羰基 (Boc) 和苄氧羰基 (Cbz)。适宜的羟基保护基包括醚基, 例如甲氧基甲基、1-乙氧基乙基、叔丁基、烯丙基、苄基、四氢吡喃基等; 硅烷基醚, 例如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等; 酯基, 例如甲酸酯基、乙酸酯基、新戊酰酯基、苯甲酸酯基等; 以及磺酸酯基, 例如甲磺酸酯基、苄基磺酸酯基、甲苯磺酸酯基等。优选的适宜羟基保护基为乙酰基、三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和苄基。

[0143] 与药物活性化合物的任意基团一样, 一些基团在其最终应用中是优选的。以下给出了本发明的式 I 化合物的优选的实施方案。

[0144] 优选其中 R^1 是 C3-C7 环烷基或 C4-C8 环烷基烷基的化合物。更优选其中 R^1 是 C1-C5 烷基的化合物。甚至更优选其中 R^1 是甲基的化合物。

[0145] 优选其中 R^2 是苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基、噻唑基、被取代的噻唑基、吡啶基或被取代的吡啶基的化合物。更优选其中 R^2 是 C1-C5 烷基、卤代基或 C1-C3 氟代烷基的化合物。甚至更优选其中 R^2 是甲基、丙基、三氟甲基或氯的化合物。

[0146] 优选其中 X 是 $S(O)_m$ 的化合物, 其中 m 是 0、1 或 2。更优选其中 X 是 O 的化合物。

[0147] 优选其中 Y 是 C1-C3 烷烃二基的化合物。更优选其中 Y 是亚甲基的化合物。

[0148] 优选其中 Ar_1 是亚苯基的化合物。

[0149] 优选其中 Ar_1 和 Ar_2 独立地是亚苯基或吡啶二基的化合物。

[0150] 优选其中 Ar_1 是被取代的亚苯基、1,2,4-噁二唑-3,5-二基或被取代的吡啶二基的化合物。更优选其中 Ar_1 是在 1-3 位连接的亚苯基或吡啶二基的化合物。甚至更优选其中 Ar_1 是各环在 1-4 位连接的亚苯基或吡啶二基的化合物。

[0151] 优选其中 Ar_2 是亚苯基的化合物。

[0152] 优选其中 Ar_2 是被取代的亚苯基或被取代的吡啶二基的化合物。更优选其中 Ar_2 是亚苯基或吡啶二基的化合物。甚至更优选其中 Ar_2 是在 1-4 或 1-3 位连接的吡啶二基的化合物。

[0153] 优选其中 Ar_1 和 Ar_2 独立地是亚苯基或吡啶二基的化合物。

[0154] 优选其中 Ar_1 是亚苯基的化合物。

[0155] 优选其中 Ar_2 是吡啶二基的化合物。

[0156] 优选其中 Ar_2 在 1-4 位连接的化合物。

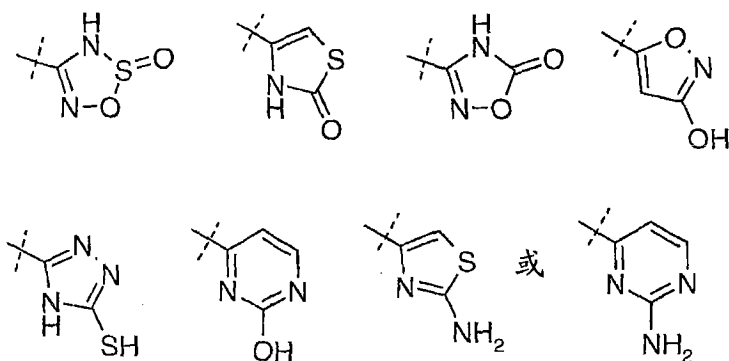
[0157] 优选其中 Ar_2 在 1-3 位连接的化合物。

[0158] 优选其中 Ar_1 在 1-3 位或 1-4 位连接的化合物。

[0159] 优选其中 L 是 C1-C5 烷烃二基、被取代的 C1-C5 烷烃二基或 $C(=W)$ 的化合物, 其中 W 是 CH_2 或 O。更优选其中 L 是 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(F)-$ 或 $-CH_2-$ 的化合物。

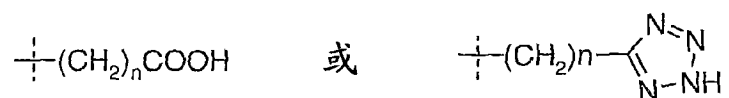
[0160] 优选其中 Z 如下定义的化合物,

[0161]



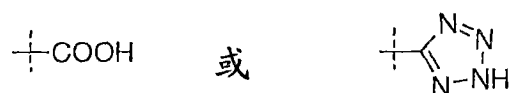
[0162] 更优选其中 Z 如下定义的化合物,

[0163]



[0164] 更优选其中 Z 如下定义的化合物,

[0165]



[0166] 优选如下定义的上述式 I 化合物, 其中

[0167] R^1 是甲基或乙基;

[0168] R^2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟、氯、碘、苯基、4-氟苯基、三氟甲基、CN、2-噻吩基、3-噻吩基、2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基;

[0169] X 选自 O、S、SO₂、NH 和 NCH₃;

[0170] Y 是亚甲基;

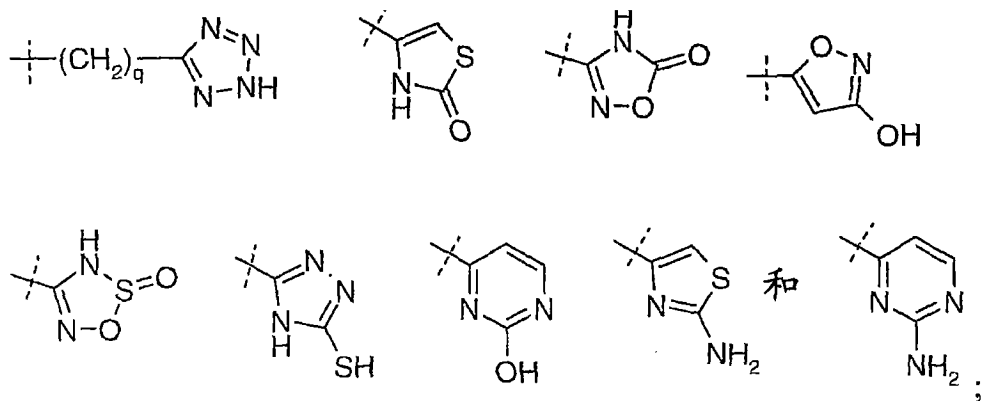
[0171] Ar₁ 是亚苯基或 1,2,4-噁二唑-3,5-二基;

[0172] Ar₂ 选自亚苯基、氟亚苯基、甲氧基亚苯基和吡啶二基;

[0173] L 选自 CH₂、CHCH₃、CH(OH)、CH(F)、CHN₃、CH(OCH₃)、CHNH₂、CHNH(C=O)CH₃、CHNH(SO₂)CH₃、C=O 和 CH=CH₂;

[0174] Z 选自 (CH₂)_nCOOH,

[0175]



[0176] n 是 0; 且

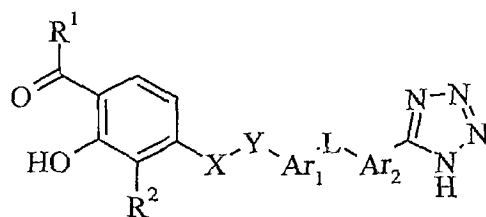
[0177] q 是 0。

[0178] 优选选自如下的式 I 化合物: (+)-3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸 (异构体 1) 和 (-)-3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸 (异构体 2)。更优选为 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(S)-羟基甲基]-苯甲酸的式 I 化合物。

[0179] 本发明另外的实施方案包括制备式 I 化合物或其可药用盐的方法, 该方法包括:

[0180] (A) 对于其中 Z 是四唑基的式 I 化合物,

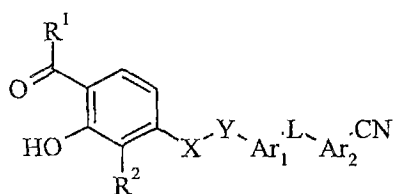
[0181]



I, Z 是四唑基

[0182] 使其中 R¹⁰ 是氰基的式 II 化合物与叠氮化物试剂进行环加成;

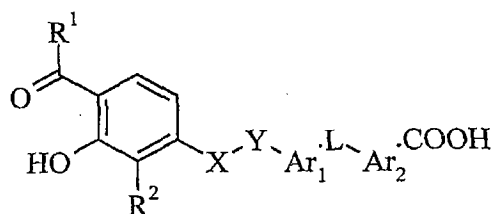
[0183]



II, R¹⁰ 是氰基

[0184] (B) 对于其中 Z 是 COOH 的式 I 化合物,

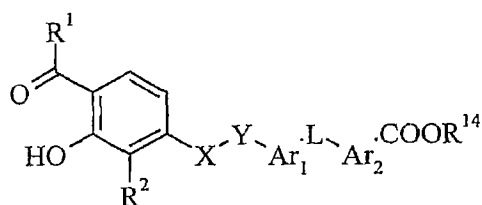
[0185]



I, Z 是 COOH

[0186] 使其中 R¹⁰ 是 COOR¹⁴ 且 R¹⁴ 选自 C1-C5 烷基、苯基和苄基的式 II 化合物水解;

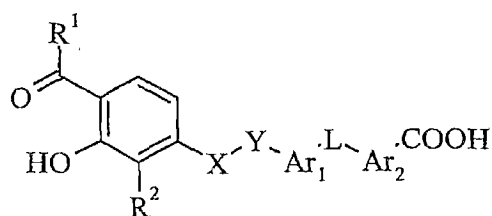
[0187]



II, R¹⁰ 是 COOR¹⁴

[0188] (C) 对于其中 Z 是 COOH 的式 I 化合物,

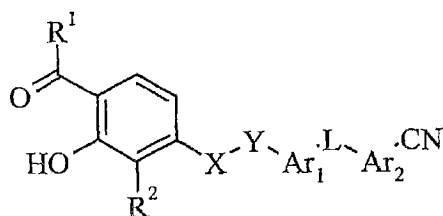
[0189]



I, Z 是 COOH

[0190] 使其中 R¹⁰ 是氰基的式 II 化合物水解;和

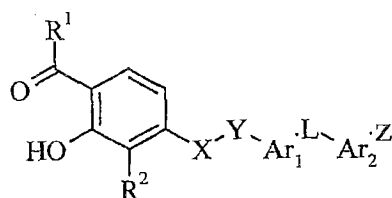
[0191]



II, R¹⁰ 是氰基

[0192] (D) 对于如下定义的式 I 化合物,

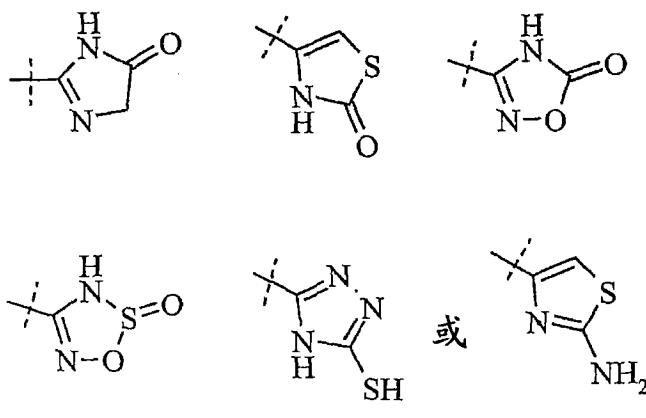
[0193]



I

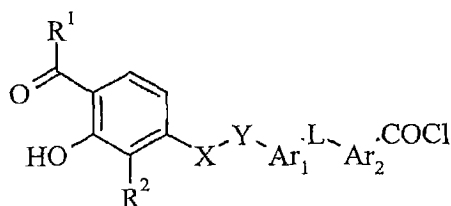
[0194] 其中 Z 是

[0195]



[0196] 使其中 R¹⁰ 是酰氯的式 II 化合物进行环化缩合，

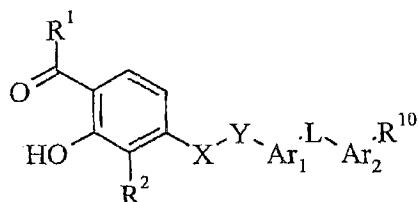
[0197]

II, R₁₀ 是酰氯

[0198] 然后,当需要式 I 化合物的可药用盐时,通过使式 I 的酸与生理学上可接受的碱反应或通过使碱性式 I 化合物与生理学上可接受的酸反应或通过任意其它常规方法而得到。

[0199] 本发明的另一个实施方案提供了可用于制备式 I 化合物的中间体化合物。更具体而言,本发明提供了式 II 化合物,

[0200]



II

[0201] 其中

[0202] R¹、R²、X、Y、Ar₁、Ar₂ 和 L 如上所定义;且

[0203] R¹⁰ 是 CN 或 COOR¹⁴, 其中 R¹⁴ 选自 C1-C5 烷基、苯基和苄基。R¹⁴ 的特定含义为甲基。

[0204] 本发明的另一个实施方案提供了制备 3-〔4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧

基甲基)-(S)-羟基甲基)-苯甲酸或其可药用盐的方法,该方法包括:

[0205] (i) 在碳酸钾的存在下,使 2,4-二羟基-3-丙基-苯乙酮与 3-[4-(甲磺酰氧基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]-苄腈进行烷基化,得到 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯氧基甲基)-苯基]-(S)-乙酰氧基甲基}-苄腈;

[0206] (ii) 在氢氧化钾的存在下,使 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯氧基甲基)-苯基]-(S)-乙酰氧基甲基}-苄腈水解,其中水解反应后用盐酸酸化,得到 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(S)-羟基甲基}-苯甲酸;然后,当需要 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(S)-羟基甲基}苯甲酸的可药用盐时,通过使 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(S)-羟基甲基}-苯甲酸与生理学上可接受的碱反应或通过任意其它常规方法而得到。

[0207] 本发明的另一个实施方案提供了上述原料 3-[4-(甲磺酰氧基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]-苄腈,采用包括如下步骤的方法来制备:

[0208] (i) 在二烷基锌和手性催化剂的存在下,使 3-氰基苯甲醛与 2,4,6-三-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-cyclotriboroxane(三氧杂三硼杂环己烷)进行对映选择性芳基化,其中二烷基锌为二乙基锌,手性催化剂为 (R)-(-)-2-哌啶子基-1,1,2-三苯基乙醇,得到 3-{[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)苯基]-(S)-羟基甲基}-苄腈;

[0209] (ii) 使 3-{[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)苯基]-(S)-羟基甲基}-苄腈与乙酸酐进行酰化,然后用盐酸使 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基)水解,得到 3-[4-(羟基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]-苄腈;

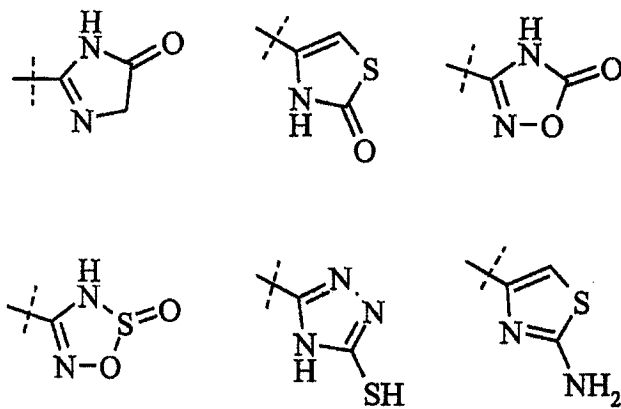
[0210] (iii) 使 3-[4-(羟基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]-苄腈与甲磺酰氯进行磺化,得到 3-[4-(甲磺酰氧基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]-苄腈。

[0211] 本发明的另一个实施方案提供了可用于制备式 I 化合物的中间体化合物。更具体而言,本发明提供了为 3-[4-(羟基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]-苄腈的化合物。

[0212] 化合物的这些方法作为本发明的另外的特征被提供,并且通过以下方法来说明,除非另有说明,在以下方法中通用基团的含义如上所定义并且所有试剂是本领域众所周知和可理解的。

[0213] 通常,式 I 化合物可以由其中 R^{10} 表示 Z 的前体的式 II 化合物来制备(反应流程 A,步骤 a)。更具体而言,在适宜的溶剂如水中使其中 R^{10} 为羧酸酯或腈的式 II 化合物与适宜的碱如氢氧化钾反应,得到其中 Z 为羧酸的式 I 化合物。此外,使其中 R^{10} 为氰基的式 II 化合物与叠氮化物试剂反应,得到其中 Z 为四唑基的式 I 化合物。叠氮化物试剂包括 HN_3 , 其中 HN_3 由叠氮化钠和质子酸如盐酸三乙胺或氯化铵反应而得到。反应可在溶剂、例如水与有机共溶剂的溶液中方便地进行,其中有机共溶剂为醇如异丙醇或叔酰胺如 N-甲基吡咯烷酮。叠氮化物试剂的其它实例包括过渡金属叠氮化物复合物(例如由溴化锌和叠氮化钠反应而得到)以及叠氮基三烷基甲硅烷如叠氮基三甲基甲硅烷。使其中 R^{10} 为酰卤的式 II 化合物以一步或多步与环化缩合剂反应,得到其中 Z 如下定义的式 I 化合物,

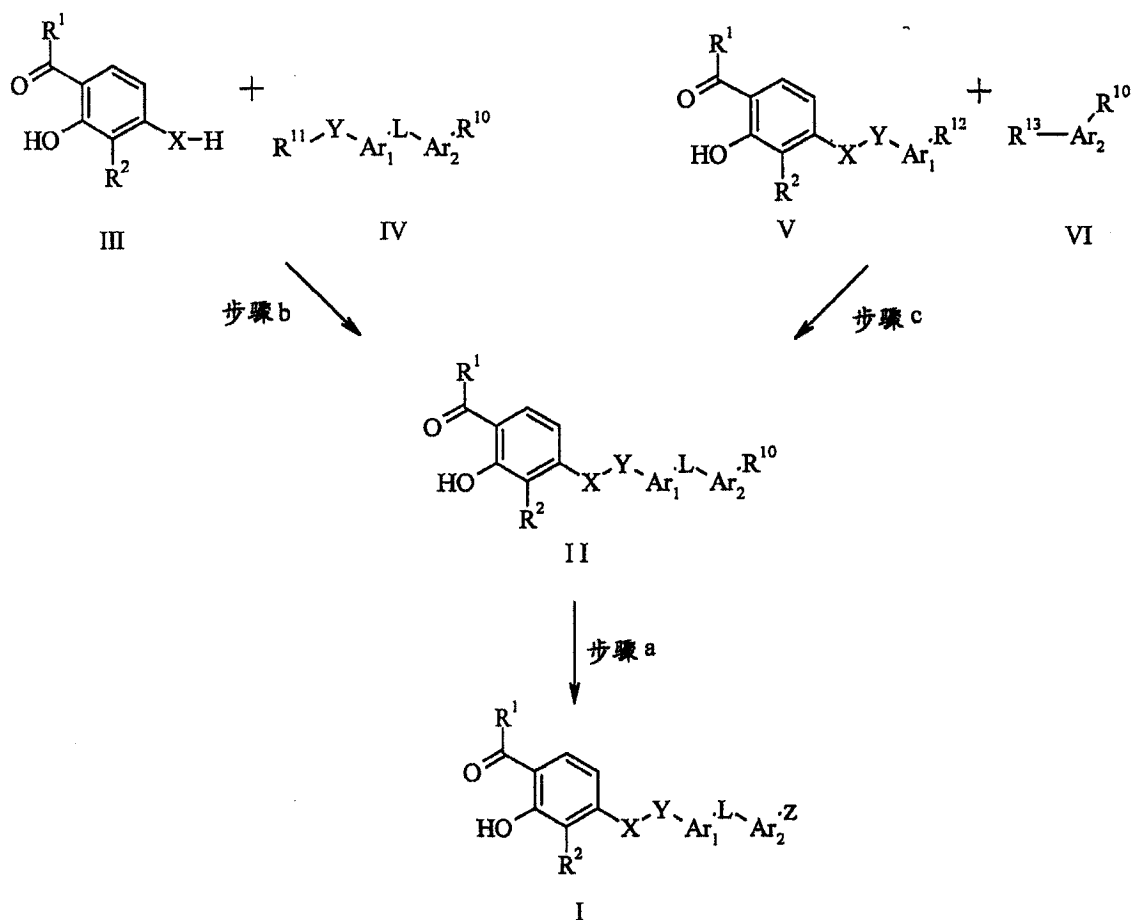
[0214]



[0215] 式 II 化合物可以由式 III 化合物 (反应流程 A, 步骤 b) 或者由式 V 化合物 (反应流程 A, 步骤 c) 来制备。更具体而言, 在步骤 b 中, 在 Mitsunobu 条件下、在有机磷如三丁基磷和适宜的偶氮二羰基试剂如 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶的存在下, 使其中 X 为 O 的式 III 化合物与其中 R¹¹ 为 OH 的式 IV 化合物反应, 得到式 II 化合物。适宜的溶剂包括甲苯和二氯甲烷。在步骤 b 中, 式 II 化合物还可以通过在适宜的碱如碳酸铯和适宜的溶剂如丙酮的存在下, 使其中 X 为 O、S、NH 的式 III 化合物与其中 R¹¹ 为离去基团的式 IV 化合物反应来制备。适宜的离去基团包括卤素如碘和磺酸酯基如甲磺酸酯基。

[0216] 反应流程 A

[0217]

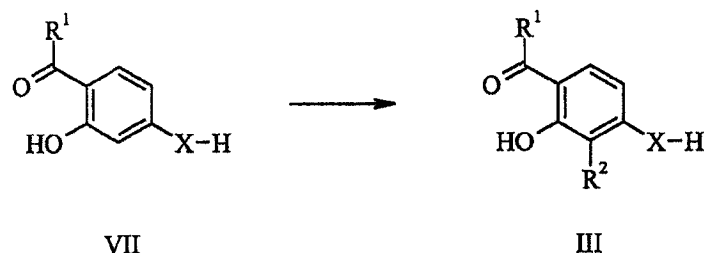


[0218] 或者, 式 II 化合物可以由其中 R¹² 为基团 L 的适宜前体的式 V 化合物来制备 (反应流程 A, 步骤 c)。

[0219] 其中 R^2 为卤代基、苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基等的式 III 化合物可由式 VII 化合物来制备（反应流程 B）。更具体而言，在适宜的卤化条件下使其中 X 为 O 的式 VII 化合物反应，得到其中 X 为 O 且 R^2 为卤素如氯、溴或碘的式 III 化合物。在过渡金属催化剂如 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 和碱如氢氧化铯的存在下，使其中 X 为 O 且 R^2 为卤素如氯、溴或碘的式 III 化合物与苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基等的硼酸反应，得到其中 R^2 为相应的苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基等的式 III 化合物。反应可在溶剂、例如四氢呋喃与水的溶液中方便地进行。

[0220] 反应流程 B

[0221]

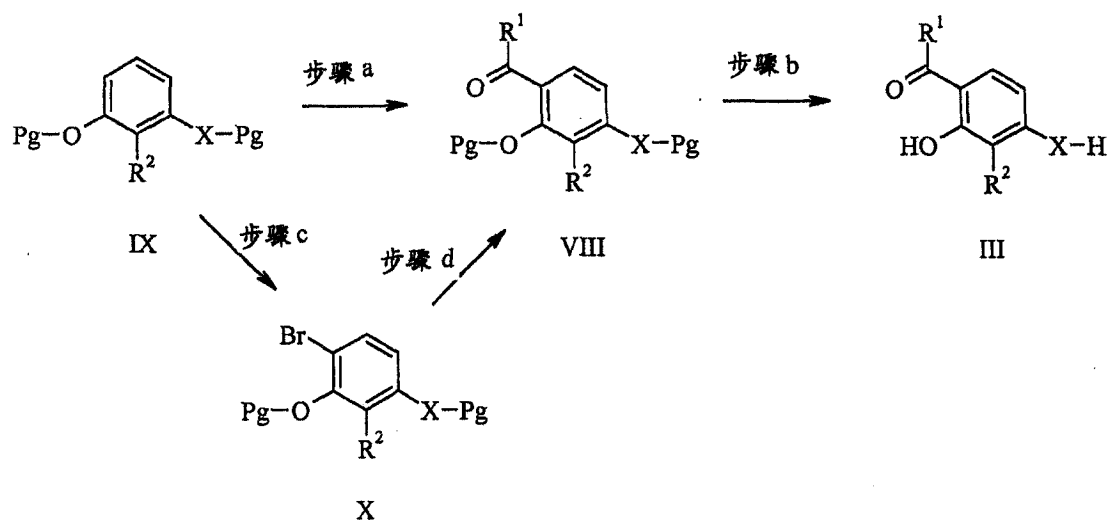


[0222] 其中 X 为 S 的式 III 化合物可以由其中 X 为 O 的式 III 化合物来制备。更具体而言，在适宜的溶剂如二氯甲烷中使其中 X 为 O 的式 III 化合物与二甲基硫代氨甲酰氯反应。将所得硫代氨甲酸酯在适宜的溶剂如十二烷中加热，用氢氧化钠处理，得到其中 X 为 S 的式 III 化合物。

[0223] 式 III 化合物还可以由其中基团 Pg 表示适宜的保护基的式 IX 化合物来制备（反应流程 C）。更具体而言，在步骤 a 中，在过渡金属催化剂如 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 和碱如氢氧化铯的存在下，使其中 R^2 为卤素如溴或碘且 Pg 为甲基的式 IX 化合物与苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基等的硼酸反应，得到其中 R^2 为苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基等且 Pg 为甲基的式 IX 化合物。反应可在溶剂、例如四氢呋喃与水的溶液中方便地进行。另外在步骤 a 中，在适宜的溶剂中使其中 R^2 为苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基等的式 IX 化合物与 R^1 酰卤如乙酰氯和路易斯酸如氯化铝反应，得到其中 R^1 为甲基且 R^2 为苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基等的式 VIII 化合物。适宜的溶剂包括二氯甲烷。在步骤 b 中，在微波照射的存在下，使其中基团 Pg 为甲基的式 VIII 化合物与脱保护剂如盐酸吡啶反应，得到其中 R^2 为苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基等的式 III 化合物。

[0224] 反应流程 C

[0225]

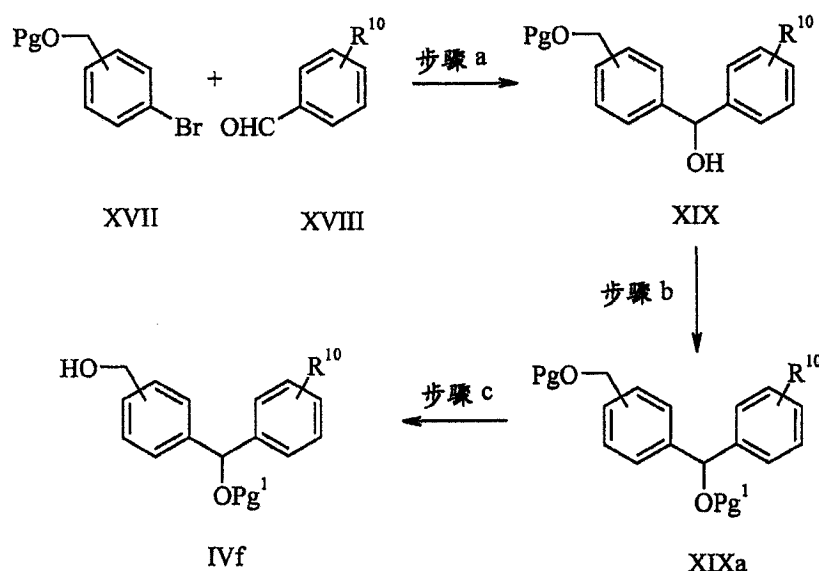


[0226] 此外,在反应流程 C 中,其中 R^2 为 C1-C3 氟代烷基的式 III 化合物可以由其中 R^2 为卤素的式 IX 化合物来制备。更具体而言,在六甲基磷酰胺和过渡金属催化剂如碘化亚铜的存在下、在适宜的溶剂中使其中 R^2 为碘、X 为 O 且 Pg 为适宜的保护基如苄基的式 IX 化合物与二氟-氟代磺酰基-乙酸的烷基酯反应,得到其中 R^2 为三氟甲基、X 为 O 且 Pg 为苄基的式 IX 化合物。适宜的溶剂包括二甲基甲酰胺。在步骤 c 中,在适宜的溶剂如二甲基甲酰胺中使其中 R^2 为三氟甲基、X 为 O 且 Pg 为苄基的式 IX 化合物与 N-溴代琥珀酰亚胺反应,得到式 X 化合物。在步骤 d 中,在溶剂如二噁烷中使式 X 化合物与三丁基-(1-乙氧基-乙烯基)-锡烷和过渡金属催化剂如四(三苯膦)钯反应,然后进行酸水解,得到其中 R^1 为甲基、 R^2 为三氟甲基、X 为 O 且 Pg 为苄基的式 VIII 化合物。在步骤 b 中,在有效的氢源 (hydrogen source) 如环己烯的存在下,使其中 R^1 为甲基、 R^2 为三氟甲基、X 为 O 且 Pg 为苄基的式 VIII 化合物与过渡金属催化剂如氢氧化钯反应,得到其中 R^1 为甲基、 R^2 为三氟甲基且 X 为 O 的式 III 化合物。适宜的溶剂包括乙醇。

[0227] 在反应流程 D 中,其中 Pg^1 为适宜的羟基保护基的式 IIa 化合物可以由其中 Pg^1 相同的式 IVf 化合物来制备。更具体而言,在步骤 a 中,在适宜的溶剂如四氢呋喃中使其中 Pg 为三烷基甲硅烷基如叔丁基二甲基甲硅烷基的式 XVII 化合物与镁反应。在适宜的溶剂如四氢呋喃中使所得的 XVII 的 Grignard 试剂与式 XVIII 化合物反应,得到其中 Pg 为叔丁基二甲基甲硅烷基且 R^{10} 为 Z 的适宜前体如氰基的式 XIX 化合物。

[0228] 反应流程 D

[0229]

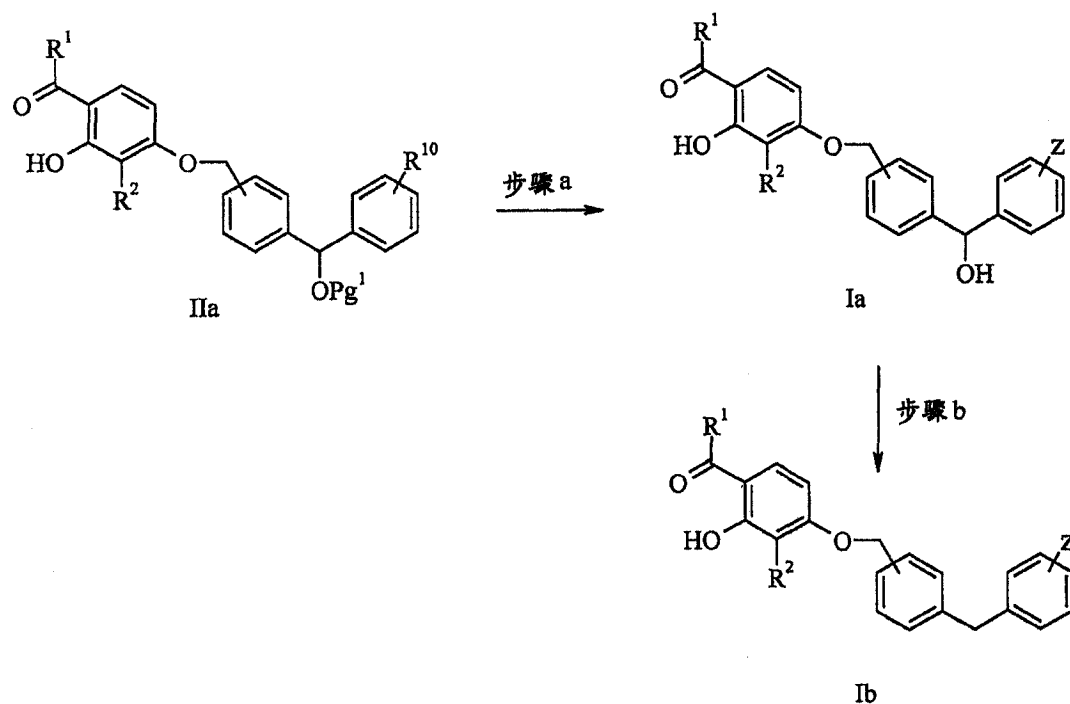


[0230] 在步骤 b 中,使其中 Pg 为叔丁基二甲基甲硅烷基的式 XIX 化合物与第二种保护剂如 3,4-二氢-2H-吡喃和适宜的催化剂如吡啶-鎓-对甲苯磺酸盐反应,得到其中 Pg 为叔丁基二甲基甲硅烷基且 Pg¹ 为四氢-2H-吡喃的式 XIXa 化合物。反应可在溶剂如二氯甲烷中方便地进行。在碱如三乙胺存在下的另外的第二种保护剂如乙酸酐可以用于得到其中 Pg 为叔丁基二甲基甲硅烷基且 Pg¹ 为乙酰基的式 XIXa 化合物。在步骤 c 中,使式 XIXa 化合物与可除去保护基 Pg 而不会除去保护基 Pg¹ 的试剂反应。更具体而言,在步骤 c 中,在适宜的溶剂如四氢呋喃中使其中 Pg 为叔丁基二甲基甲硅烷基且 Pg¹ 为四氢-2H-吡喃的式 XIXa 化合物与氟化四丁铵反应,得到其中 Pg¹ 为四氢-2H-吡喃的式 IVf 化合物。或者,于约室温使其中 Pg 为叔丁基二甲基甲硅烷基且 Pg¹ 为乙酰基的式 XIXa 化合物与酸如盐酸反应,得到其中 Pg¹ 为乙酰基的式 IVf 化合物。

[0231] 在反应流程 E 中,式 Ia 和 Ib 的化合物可以由其中 Pg¹ 表示适宜的保护基的式 IIa 化合物来制备。更具体而言,在步骤 a 中,在适宜的路易斯酸如溴化锌的存在下,使其中 R¹⁰ 为 Z 的适宜前体如腈的式 IIa 化合物与叠氮化物源如叠氮化钠反应,得到其中 Z 为四唑基的式 Ia 化合物。反应可在溶剂、例如水和异丙醇中方便地进行。在步骤 b 中,在适宜的路易斯酸如三氟化硼合二乙醚 (boron trifluoride diethyl etherate) 的存在下,使式 Ia 化合物与还原剂如三乙基甲硅烷反应,得到其中 Z 为四唑基的式 Ib 化合物。反应可在溶剂如二氯甲烷中方便地进行。

[0232] 反应流程 E

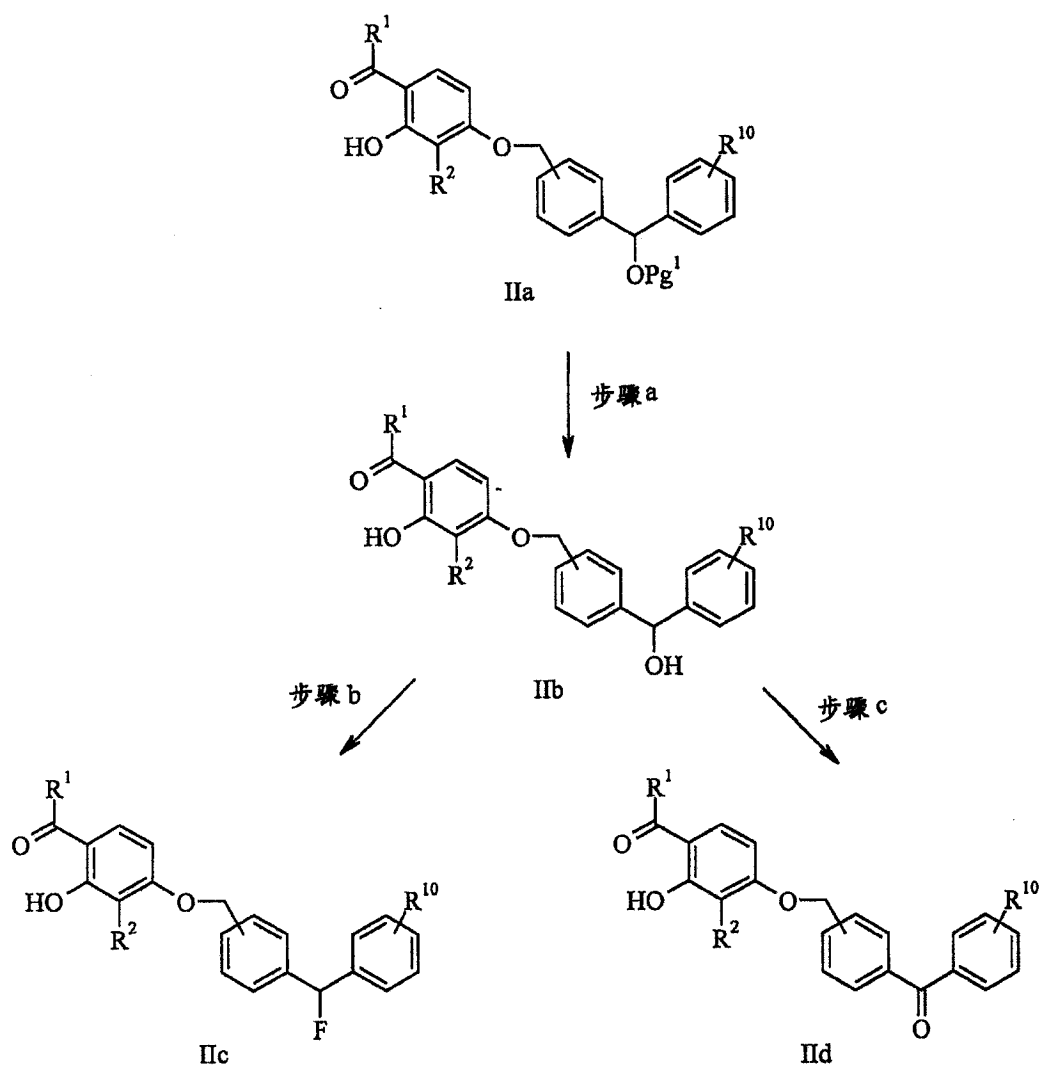
[0233]



[0234] 在反应流程 F 中, 式 IIc 和 IId 化合物可以由其中 Pg^1 为适宜的保护基的式 IIa 化合物来制备。更具体而言, 在步骤 a 中, 使式 IIa 化合物与适宜的酸如对甲苯磺酸反应, 得到式 IIb 化合物。反应可在溶剂如甲醇中方便地进行。在步骤 b 中, 在溶剂如二氯甲烷中使式 IIb 化合物与卤化剂如二乙氨基三氟化硫反应, 得到式 IIc 化合物。在步骤 c 中, 在适宜的溶剂如二氯甲烷中使式 IIb 化合物与氧化剂如 Dess-Martin 过碘烷 (periodinane) (1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘杂氧杂环戊烯-3(H)-酮) 反应, 得到式 IId 化合物。

[0235] 反应流程 F

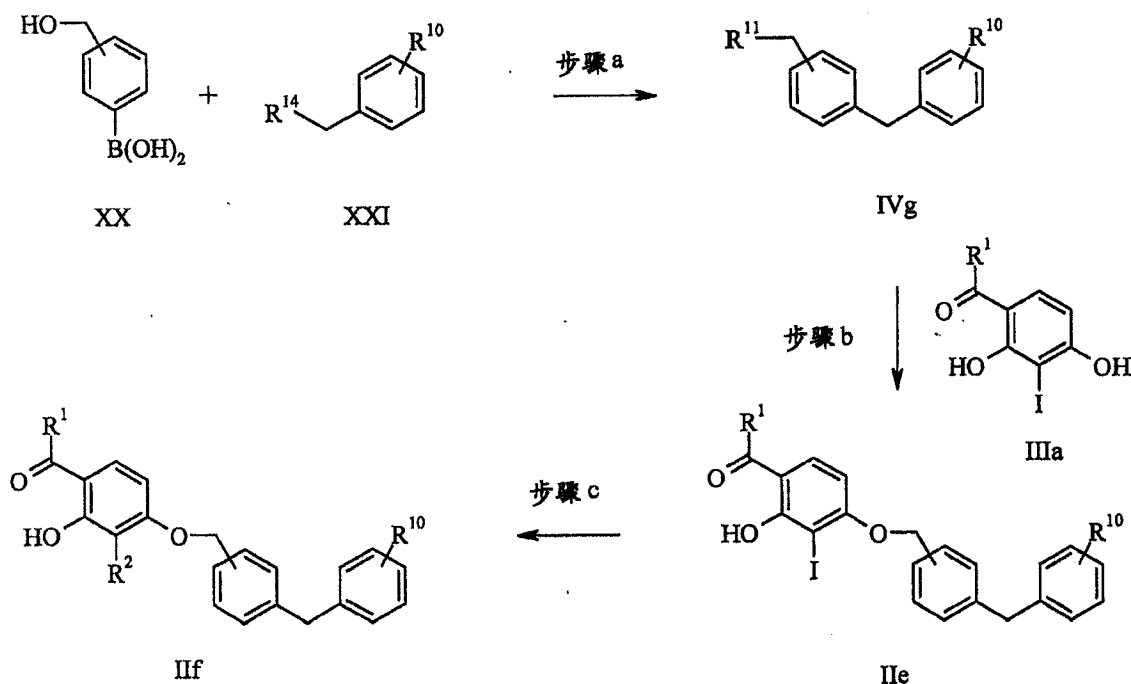
[0236]



[0237] 在反应流程 G 中, 其中 R^2 为苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基、噻唑基、被取代的噻唑基、呋喃基、被取代的呋喃基、吡啶基、被取代的吡啶基、咪唑基、被取代的咪唑基、异噻唑基、被取代的异噻唑基、异咪唑基、被取代的异咪唑基、1,2,4-咪唑基、嘧啶基、被取代的嘧啶基或被取代的 1,2,4-咪唑基的 IIIf 化合物可以由其中 R^2 为适宜的偶联基团如卤素碘的化合物来制备。更具体而言, 在步骤 a 中, 在适宜的过渡金属催化剂如四(三苯膦)钯(0)和适宜的碱如碳酸钠水溶液的存在下, 使其中 R^{14} 为适宜的偶联基团如卤素溴的式 XXI 化合物与式 XX 化合物反应, 得到其中 R^{11} 为羟基的式 IVg 化合物。反应可在溶剂如甲苯中方便地进行。在步骤 b 中, 使其中 R^{11} 为适宜的偶联基团如羟基或卤素碘的式 IVg 化合物与式 IIIa 化合物反应, 如在流程 A 中对式 II 化合物所述, 得到式 IIe 化合物。

[0238] 反应流程 G

[0239]

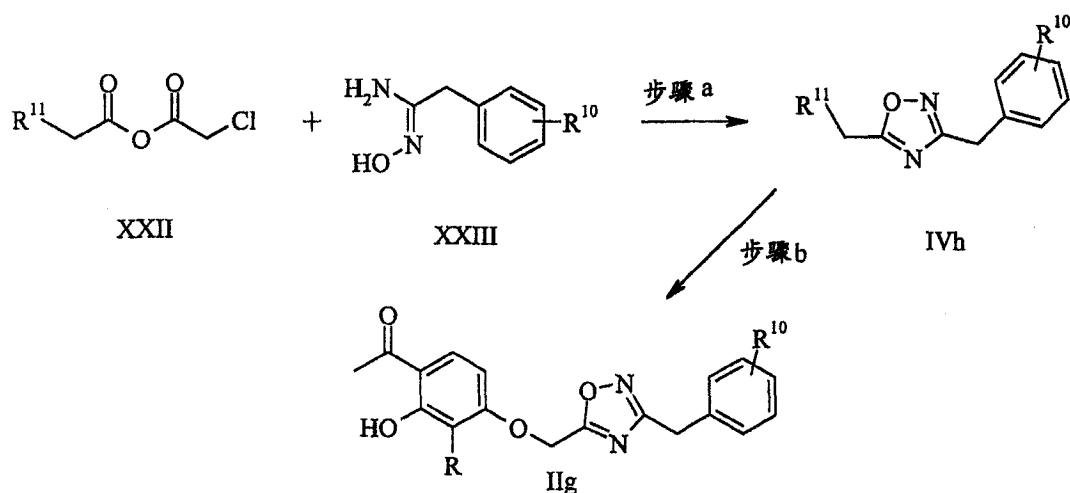


[0240] 在步骤 c 中,在适宜的过渡金属催化剂如四(三苯膦)钯(0)的存在下,使式 IIe 化合物与苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基、噻唑基、被取代的噻唑基、呋喃基、被取代的呋喃基、吡啶基、被取代的吡啶基、**咪唑基**、被取代的 **咪唑基**、异噻唑基、被取代的异噻唑基、异 **咪唑基**、被取代的异 **咪唑基**、1,2,4-**咪唑基**、**咪唑基**、被取代的 **咪唑基**或取代的 1,2,4-**咪唑基**的三烷基锡烷基衍生物反应,得到其中 R^2 为苯基、被取代的苯基、噻吩基、被取代的噻吩基、噻唑基、被取代的噻唑基、呋喃基、被取代的呋喃基、吡啶基、被取代的吡啶基、**咪唑基**、被取代的 **咪唑基**、异噻唑基、被取代的异噻唑基、异 **咪唑基**、被取代的异 **咪唑基**、1,2,4-二 **咪唑基**、**咪唑基**、被取代的 **咪唑基**或被取代的 1,2,4-**咪唑基**的式 IIIf 化合物。反应可在溶剂如甲苯中方便地进行。

[0241] 在反应流程 H 中,其中 Ar_1 为杂环如 1,2,4-**咪唑基**-3,5-二基的式 IVh 化合物可以通过使两种杂环前体缩合来制备。更具体而言,在步骤 a 中,在除去水的条件下使式 XXII 的氯乙酸酐与式 XXIII 的 N-羟基苯基乙酰胺反应,得到其中 Ar_1 为 1,2,4-**咪唑基**-3,5-二基的式 IVh 化合物。反应可在溶剂如甲苯中方便地进行。然后,化合物 IVh 可以与式 III 化合物偶联,如在流程 A 的步骤 b 中所述,得到其中 Ar_1 为杂环如 1,2,4-**咪唑基**-3,5-二基且 R^{10} 为卤素如碘的式 IIg 化合物。然后,通过在一氧化碳的存在下与适宜的过渡金属催化剂如 $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ 进行羰基化,其中 Ar_1 为杂环如 1,2,4-**咪唑基**-3,5-二基且 R^{10} 为碘的式 IIg 化合物可以被转化为其中 Ar_1 为杂环如 1,2,4-**咪唑基**-3,5-二基且 Z 为羧酸的式 I 化合物。该转化的适宜的溶剂为水。

[0242] 反应流程 H

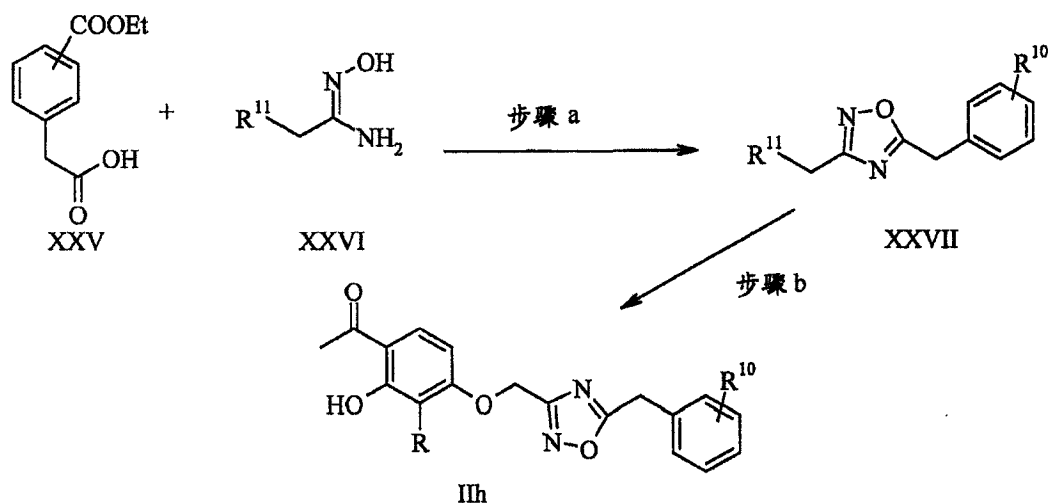
[0243]



[0244] 在反应流程 I 中,其中 Ar_1 为杂环如 1,2,4- 噁二唑 -3,5- 二基的式 XXVII 化合物可以通过使两种杂环前体缩合来制备。更具体而言,在除去水的条件下使式 XXV 的羧酸与式 XXVI 的适当被取代的 N- 羟基乙酰胺反应,如在步骤 a 中所示,得到其中 Ar_1 为 1,2,4- 噁二唑 -3,5- 二基的式 XXVII 化合物。然后,化合物 XXVII ($R^{11} = OPg$) 可以被转化为其中 R^{11} 为羟基的式 XXVII 化合物并且与式 III 化合物偶联,如在流程 A 的步骤 b 中所述,得到其中 Ar_1 为杂环如 1,2,4- 噁二唑 -3,5- 二基且 R^{10} 为酯基的式 IIh 化合物。

[0245] 反应流程 I

[0246]

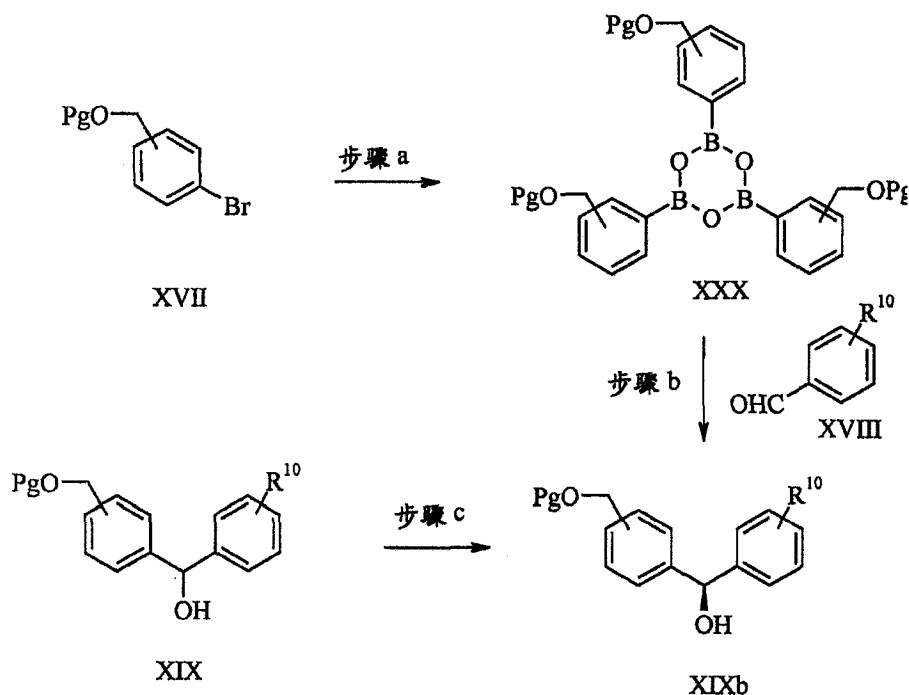


[0247] 在反应流程 J 的步骤 c 中,对映异构的式 XIXb 化合物可以通过拆分外消旋的式 XIX 化合物来制备,所述拆分可通过包括使用手性固定相的色谱分离在内的常规方法来进行。或者,在步骤 b 中,对映异构的式 XIXb 化合物可以通过使式 XVIII 化合物与式 XXX 化合物进行对映选择性芳基化来制备。更具体而言,在步骤 a 中,在硼酸化条件(其中硼酸化条件包括硼酸三烷基酯如硼酸三异丙酯和烷基锂如正己基锂)下,使其中 Pg 为羟基保护基如叔丁基二甲基甲硅烷基的式 XVII 化合物反应,得到式 XXX 的硼酸三聚物。反应可在适宜的溶剂如甲苯中方便地进行。芳基硼酸的相应的二聚物和单体形式也被考虑在式 XXX 化合物的范围内。在步骤 b 中,对映异构的式 XIXb 化合物可以通过在手性催化剂和二烷基锌的存在下,使式 XVIII 的醛与式 XXX 的硼酸三聚物进行芳基化来制备。更具体而言,于 20℃ 至 80℃ 的温度下、在适宜的溶剂如甲苯中使式 XXX 化合物与二烷基锌反应 12 至 18 小时。优

选 40℃ 至 80℃ 的温度, 更优选 60℃。优选二烷基锌、例如二甲基锌和二异丙基锌, 更优选二乙基锌。与二烷基锌反应后, 将反应物冷却至 10℃ 至 -20℃, 优选 -10℃, 加入手性催化剂 (优选在适宜的溶剂如甲苯中)。优选的手性催化剂包括手性氨基醇, 例如 1-[(R)-[甲基[(1R)-1-苯基乙基]氨基]-1-萘基甲基]-2-萘酚、[(S)-1-萘基[[(1S)-1-苯基乙基]氨基]甲基]-2-萘酚和 [(S)-[甲基[(1S)-1-苯基乙基]氨基]苯基甲基]-2-萘酚, 更优选 (R)-(-)-2-哌啶子基-1,1,2-三苯基乙醇。将反应维持 15 至 90 分钟, 优选 30 分钟。加入其中 R¹⁰ 为氰基的式 XVIII 化合物, 将反应维持 2 至 6 小时, 优选 4 小时。将反应物淬灭并进行标准萃取技术, 得到其中 Pg 为羟基保护基如叔丁基二甲基甲硅烷基且 R¹⁰ 为基团 Z 的适宜前体如氰基的对映异构的式 XIXb 化合物。

[0248] 反应流程 J

[0249]



[0250] 本发明的化合物可以单独或以药物组合物的形式施用, 药物组合物的形式即本发明的化合物与可药用的载体或赋形剂组合, 其比例和性质可通过所选化合物的溶解度和化学性质、所选的施用途径和标准的药学实践来确定。为了稳定、便于结晶、增加溶解度等目的, 本发明的化合物 (本身是有效的) 可以以其可药用盐的形式来配制和施用。

[0251] 在实践中, 式 I 化合物通常以药物组合物的形式施用, 药物组合物的形式即式 I 化合物与可药用的载体或稀释剂混合, 其比例和性质可通过所选式 I 化合物的化学性质、所选的施用途径和标准的药学实践来确定。

[0252] 因此, 本发明提供了包含式 I 化合物和可药用的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0253] 式 I 化合物可以通过多种途径施用。在对患有上述紊乱的患者进行治疗时, 式 I 化合物可以以任何使有效量的化合物是可生物利用的形式或模式施用, 包括口服和胃肠道外途径。例如, 式 I 化合物可以经口服、吸入、皮下、肌内、静脉内、透皮、鼻内、直肠、眼、局部、舌下、口腔等途径施用。

[0254] 制剂领域的技术人员可以容易地选择恰当的施用形式和模式, 这取决于所

选化合物的具体特性、所治疗的紊乱或病症、紊乱或病症的程度和其它有关的情况。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing Co. (1990))。

[0255] 本发明的药物组合物按照药学领域中众所周知的方法来制备。载体或赋形剂可以是可用作活性成分的载体或基质的固体、半固体或液体材料。适宜的载体或赋形剂是本领域中众所周知的。药物组合物可以适合于口服、吸入、胃肠道外或局部使用,并且可以以片剂、胶囊剂、气雾剂、吸入剂、栓剂、溶液剂、混悬剂等形式施用于患者。

[0256] 本发明的化合物可以口服施用,例如和惰性稀释剂一起或者以胶囊剂或压制成片剂施用。为了口服治疗施用,可将化合物加入到赋形剂中并且可以以片剂、锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂、口胶剂等形式使用。这些制剂应含有至少 4% 的本发明的化合物(活性成分),但是可根据具体的形式而改变,方便地在单元重量的 4% 至约 70% 之间。组合物中存在的化合物的量是可获得适宜剂量的量。本领域技术人员可以确定本发明的优选的组合物和制剂。

[0257] 片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等还可以含有一种或多种以下佐剂:粘合剂,例如微晶纤维素、西黄蓍胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖;崩解剂,例如海藻酸、Primogel、玉米淀粉等;润滑剂,例如硬脂酸镁或 Sterotex;助流剂,例如胶体二氧化硅;并且可以加入甜味剂,例如蔗糖或糖精,或者矫味剂,例如薄荷、水杨酸甲酯或橙味矫味剂。当剂量单元形式为胶囊剂时,除以上类型的材料外,它还可以含有液体载体如聚乙二醇或脂肪油。其它剂量单元形式可以含有其它多种可修饰剂量单元的物理形式的材料,例如包衣层。因此,片剂或丸剂可以用糖、虫胶或其它包衣衣料包衣。除本发明的化合物外,糖浆剂还可以含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料和着色剂以及矫味剂。用于制备这些各种组合物的材料应该是药用纯且在所用量下是无毒的。

[0258] 为了胃肠道外治疗施用,可将本发明的化合物加入到溶液或混悬液中。这些制剂一般含有至少 0.1% 的本发明的化合物,但是可以在其重量的 0.1 和约 90% 之间改变。这些组合物中存在的式 I 化合物的量是可获得适宜剂量的量。溶液剂或混悬剂还可以包括一种或多种以下佐剂:无菌稀释剂,例如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂,例如苯甲醇或尼泊金甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如醋酸盐、枸橼酸盐或磷酸盐;以及张力调节剂,例如氯化钠或葡萄糖。胃肠道外制剂可以被封闭在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。优选的组合物和制剂能够由本领域技术人员来确定。

[0259] 本发明的化合物还可以局部施用,当这样做时,载体可以适宜地包括溶液、软膏或凝胶基质。基质例如可以包含一种或多种以下佐剂:凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、稀释剂如水和醇以及乳化剂和稳定剂。局部制剂可含有约 0.1 至约 10% w/v (重量/单元体积) 浓度的式 I 化合物或其药用盐。

[0260] 式 I 化合物是代谢型谷氨酸 (mGlu) 受体功能的增效剂,它们特别是 mGlu2 受体的增效剂。即式 I 化合物可增强 mGlu2 受体对谷氨酸或谷氨酸激动剂的响应,增强受体的功能。式 I 增效剂对 mGlu2 受体的行为显示在实施例 A 中,实施例 A 适于识别可用于进行本发明的增效剂。因此,本发明的增效剂预期可用于治疗各种本文欲治疗的与谷氨酸功能障碍有关的神经学和精神病学紊乱以及可通过这些增效剂治疗的其它紊乱,如本领域技术人员所理解的。

[0261]

实施例 A

[0262] 在表达 mGlu2 的细胞系中增强谷氨酸诱导的细胞内钙的增加

[0263] 表达人 mGlu2 受体的细胞系的来源如前所述 (Desai, Burnett, Mayne, Schoepp, Mol. Pharmacol. 48, 648-657, 1995), 在含有 5% 经透析的胎牛血清、1mM 谷氨酰胺、1mM 丙酮酸钠、50 μ g/mL 遗传霉素 G418 和 0.2mg/mL 潮霉素 B 的 DMEM 中培养。将汇合的培养物每周传代。这些细胞被称为大鼠谷氨酸运载体 RGT 细胞, 已经用谷氨酸 / 天冬氨酸运载体 GLAST 进行了共转染。将表达 mGlu2 受体的 RGT 细胞系用泛宿主性 G- 蛋白 G α 15 进行稳定转染, 以将对 mGlu2 受体的信号途径转变为可通过细胞内钙释放而容易测定的信号途径。因此, 在加入药物之前或之后通过荧光成像板阅读器 (即 FLIPR, Molecular Devices) 监测细胞内钙的水平。以下缓冲液在整个过程中用作测试缓冲液: 10mM KCl、138mM NaCl、5mM CaCl₂、1mM MgCl₂、4mM NaH₂PO₄、10mM 葡萄糖、10mM HEPES (pH7.4)。于 25°C 将预先已经在 96 孔板中以 30-40,000 个细胞 / 孔的密度铺了 48 小时的细胞用钙敏感染料装载 90 分钟。将 Fluo-3 (2mM 的 DMSO 溶液, Molecular Probes) 与等体积的 10% pluronic acid 的 DMSO 溶液混合并用含有 10% 胎牛血清的上述缓冲液稀释至 8 μ M 以产生装载缓冲液。装载细胞后, 除去装载缓冲液并用测试缓冲液替换, 然后加入药物并通过 FLIPR 监测。获得每孔的最大荧光峰高度减去背景荧光的差值, 并将结果表示为最大谷氨酸响应 (30 μ M 谷氨酸, 一般为约 30-50,000 相对荧光单位) 所观察到的信号的百分率, 从而确定加入式 (I) 化合物和次最大浓度的谷氨酸部位激动剂 (例如 1 μ M 谷氨酸) 所得的信号。然后, 将采用四参数公式拟合的最小二乘法曲线应用于所得的剂量 - % 响应曲线以测定所得的 EC₅₀ 值。

[0264] 示例性的式 I 化合物通常以小于 12.5 μ M 的 EC₅₀ 值增效 mGlu2 受体。更具体而言, 实施例 47、65、81、82、83 和 84 的化合物以小于 100nM 的 EC₅₀ 值增效 mGlu2 受体。

[0265] 式 I 化合物是白细胞三烯受体功能的调节剂, 它们特别是白细胞三烯受体的拮抗剂。即式 I 化合物可拮抗半胱氨酰 - 白细胞三烯 D4 (LTD4) 受体。式 I 化合物对半胱氨酰 - 白细胞三烯 D4 (LTD4) 受体的拮抗行为显示在实施例 B 中, 实施例 B 适于识别可用于进行本发明的拮抗剂。因此, 本发明的白细胞三烯拮抗剂可用于治疗各种本文欲治疗的由白细胞三烯介导的炎性和变应性紊乱以及可通过这些拮抗剂治疗的其它紊乱, 如本领域技术人员所理解的。

[0266]

实施例 B

[0267] 在表达半胱氨酰 - 白细胞三烯 1 (CysLT1) 受体的细胞系中拮抗半胱氨酰 - 白细胞三烯 D4 (LTD4) 诱导的细胞内钙的增加

[0268] 获得表达人 CysLT1 受体的细胞系 [AV12-664 (ATCC-9595)] 并将其在如下培养基中维持: 含有 5% 经透析的胎牛血清、1mM 谷氨酰胺和 1mM 丙酮酸钠的 DMEM。将汇合的培养物每周传代。加入 LTD4, 其中 LTD4 预先与或不与经试验可作为拮抗剂的化合物接触, 用荧光成像板阅读器 (FLIPR, Molecular Devices) 监测表达 CysLT1 的细胞中细胞内钙的水平。以下缓冲液在整个过程中用作测试缓冲液: 不含酚红 (GIBCO) 而含有 10mM HEPES 的 Hanks 缓冲盐水溶液 (pH7.4)。于 25°C 将预先已经在 96 孔板中以 20-25,000 个细胞 / 孔的密度铺了 48 小时的细胞用钙敏感染料装载 90 分钟。将 Fluo-3 (2mM 的 DMSO 溶液, Molecular Probes) 与等体积的 10% pluronic acid 的 DMSO 溶液混合并用含有 10% 胎牛血清的上述缓冲液稀释至 8 μ M 以产生装载缓冲液。装载细胞后, 除去缓冲液并用测试缓冲液替换, 然

后加入药物并通过 FLIPR 监测数分钟。获得每孔的最大荧光峰高度减去背景荧光的差值,并将结果表示为未用测试化合物进行预处理所观察到的信号的百分率,从而确定加入 6nM LTD4(提供 25nM LTD4 所产生的最大信号的约 90%) 所得的信号。将采用四参数公式拟合的最小二乘法曲线应用于所得的剂量-%抑制曲线以测定所得的 IC_{50} 值。

[0269] 示例性式 I 化合物通常以小于 12.5 μ M 的 IC_{50} 值拮抗 CysLT1 受体。更具体而言,实施例 47、60、65、81、82、83 和 84 以小于 750nM 的 IC_{50} 值拮抗 CysLT1 受体。

[0270] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗与谷氨酸功能障碍有关的神经学和精神病学紊乱的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的代谢型谷氨酸 2 受体增效剂。

[0271] 特别地,本发明提供了治疗与谷氨酸功能障碍有关的神经学和精神病学紊乱的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的 mGlu2 受体增效剂和 / 或 CysLT1 受体拮抗剂,即:本发明提供了使用有效量的 mGlu2 受体增效剂和 / 或 CysLT1 受体拮抗剂的方法。

[0272] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗偏头痛的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。

[0273] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗焦虑的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。

[0274] 特别优选的焦虑障碍是泛化性焦虑症、惊恐障碍和强迫症。

[0275] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗精神分裂症的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。

[0276] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗癫痫的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物。

[0277] 因为式 I 化合物可增强 mGlu 受体的正常生理功能,所以式 I 化合物可用于治疗与谷氨酸功能障碍有关的多种神经学和精神病学紊乱,包括:急性神经学和精神病学紊乱如心脏旁路手术和移植后的脑缺陷、中风、脑缺血、脊髓损伤、头部创伤、围产期低氧、心脏停搏、低血糖神经损伤、痴呆(包括 AIDS 引起的痴呆)、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、眼损伤、视网膜病、认知紊乱、自发性和药物引起的帕金森氏病、肌痉挛和与肌痉挛状态有关的紊乱(包括震颤)、癫痫发作、癫痫、惊厥、偏头痛(包括偏头痛性头痛)、尿失禁、物质耐受、物质戒断(物质例如包括鸦片剂、尼古丁、烟草产品、酒精、苯二氮 䓬类、可卡因、镇静药、催眠药等)、精神病、精神分裂症、焦虑(包括泛化性焦虑症、惊恐障碍和强迫症)、心境障碍(包括抑郁症、躁狂症、双相性精神障碍)、三叉神经痛、听力丧失、耳鸣、眼部黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛(包括急性和慢性疼痛状态、重度痛、顽固性疼痛、神经性疼痛和创伤后疼痛)、迟发性运动障碍、睡眠障碍(包括发作性睡眠)、注意缺陷 / 多动症以及行为紊乱。

[0278] 目前,第四版“精神紊乱的诊断和统计手册”(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV™)(1994,美国精神病学协会,华盛顿, D. C.) 提供了识别多种本文所述的紊乱的诊断工具。技术人员将知道:对于本文所述的神经学和精神病学紊乱有另外的命名法、疾病分类学和分类系统,并且这些系统随医学科学的发展而发展。

[0279] 式 I 化合物可增强 mGlu 受体、特别是 mGlu2 受体对谷氨酸或谷氨酸激动剂的响应。这些激动剂是容易知道的并且一些激动剂在本领域中是可得 到的。参见:Schoepp, D. D., Jane, D. E., Monn, J. A., Neuropharmacology 38:1431-1476, (1999)。

[0280] 因此,在一个更具体的实施方案中,可以理解,本发明可扩展为增强谷氨酸受体激动剂对 II 组 mGlu 受体的作用的方法,该方法包括将有效量的 mGlu2 增效剂、特别是式 I 化合物与增效量的 mGlu 受体激动剂组合施用于需要其的患者。这种组合的优点在于其可以增加 mGlu 激动剂的活性和选择性。

[0281] 如本文所用的术语“患者”指患有一种或多种与谷氨酸功能障碍有关的神经学和精神病学紊乱的恒温动物、例如哺乳动物。可以理解,豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、马、牛、羊和人、特别是人均为该术语意义范围内的动物的实例。还可以理解本发明具体涉及哺乳动物代谢型谷氨酸受体的增效。

[0282] 还可以知道:本领域技术人员可以通过使用有效量的式 I 化合物来治疗目前正患有紊乱的患者或预防性治疗已患有紊乱的患者而影响神经学和精神病学紊乱。因此,术语“治疗”意指其中本文所述的神经学和精神病学紊乱的发展被延缓、中断、阻止、控制或终止的所有方法,但是不一定表明彻底消除所有的紊乱症状,并且意欲包括这些神经学和精神病学紊乱的预防性治疗。

[0283] 如本文所用的术语式 I 化合物的“有效量”指一定的量,即可有效地治疗本文所述的神经学和精神病学紊乱的剂量。

[0284] 作为本领域技术人员的主治医生可以通过使用常规技术和观察在相似情况下所得的结果而容易地确定有效量。在确定有效量、即式 I 化合物的剂量中,许多因素被主治医生所考虑,这些因素包括但不限于:所施用的式 I 化合物;mGlu 激动剂的共同施用情况(如果使用的話);哺乳动物的种属;其尺寸、年龄和一般健康;所涉及的具体紊乱;紊乱的涉及程度或严重性;个体患者的响应;施用方式;所施用制剂的生物利用度特性;所选的剂量方案;其它共用药物的使用以及其它相关的情况。

[0285] 式 I 化合物的有效量预期在约 0.01 毫克每公斤体重每天 (mg/kg/日) 至约 100mg/kg/日之间变动。优选的量可以由本领域技术人员确定。

[0286] 如本文所用的术语“增效量”指 mGlu 激动剂的量,即当与有效量的式 I 化合物组合施用时可有效地治疗本文所述的神经学和精神病学紊乱的剂量。增效量预期小于当施用 mGlu 激动剂而不施用有效量的式 I 化合物时产生相同效应所需要的量。

[0287] 作为本领域技术人员的主治医生可以通过使用常规技术和观察在相似情况下所得的结果而容易地确定增效量。在确定增效量、即与式 I 化合物组合施用的 mGlu 激动剂的剂量时,许多因素被主治医生所考虑,这些因素包括但不限于:所选择施用的 mGlu 激动剂,包括其效能和选择性;共同施用的式 I 化合物;哺乳动物的种属;其尺寸、年龄和一般健康;所涉及的具体紊乱;紊乱的涉及程度或严重性;个体患者的响应;施用方式;所施用制剂的生物利用度特性;所选的剂量方案;其它共用药物的使用以及其它相关的情况。

[0288] 与有效量的式 I 化合物组合施用的 mGlu 激动剂的增效量预期在约 0.1 毫克每公斤体重每天 (mg/kg/日) 至约 100mg/kg/日之间变动,并且预期小于当不施用有效量的式 I 化合物时产生相同效应所需要的量。共同施用的 mGlu 激动剂的优选的量能够由本领域技术人员确定。

[0289] 在根据本发明进行治疗的与谷氨酸功能障碍有关的神经学和精神病学紊乱中,特别优选治疗偏头痛、焦虑、精神分裂症和癫痫。特别优选的焦虑障碍是泛化性焦虑症、惊恐障碍和强迫症。

[0290] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗偏头痛的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

[0291] 在诊断工具的可用来源之一——“Dorland 氏医学字典”(Dorland's Medical Dictionary)(第 23 版,1982,W. B. Saunders Company,费城,PA)中,偏头痛被定义为周期性头痛、通常为颞头痛和单侧头痛并常伴有刺激性、恶心、呕吐、便秘或腹泻和畏光的综合症状。如本文所用的术语“偏头痛”包括这些周期性头痛(包括颞头痛和单侧头痛)、有关的刺激性、恶心、呕吐、便秘或腹泻、畏光和其它有关的症状。技术人员将知道:对于神经学和精神病学紊乱(包括偏头痛)有另外的命名法、疾病分类学和分类系统,并且这些系统随医学科学的发展而发展。

[0292] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗焦虑的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

[0293] 目前,第四版“精神紊乱的诊断和统计手册”(DSM-IV™)(1994,美国精神病学协会,华盛顿,D. C.)提供了包括焦虑和有关紊乱在内的诊断工具。这些紊乱包括:有或无广场恐怖症的惊恐障碍、无惊恐发作史的广场恐怖症、特异恐怖症、社交恐怖症、强迫症、创伤后精神紧张性障碍、急性应激障碍、泛化性焦虑障碍、由一般医疗条件引起的焦虑障碍、物质诱发的焦虑障碍和其它方面未指明的焦虑障碍。如本文所用的术语“焦虑”包括治疗如 DSM-IV 中所述的那些焦虑障碍和有关紊乱。技术人员将知道:对于神经学和精神病学紊乱以及具体的焦虑有另外的命名法、疾病分类学和分类系统,并且这些系统随医学科学的发展而发展。因此,术语“焦虑”意欲包括其它诊断来源中所述的类似紊乱。

[0294] 许多偏头痛和焦虑临床前实验动物模型已有描述。一种常用的偏头痛模型是已由 Phebus 等人在 Life Sci., 61(21), 2117-2126(1997)中描述的硬脑膜外渗模型,该模型可用于评价本化合物。

[0295] 实施例 C

[0296] 硬脑膜血浆蛋白外渗(PPE)动物模型

[0297] 将雄性 Harlan Sprague-Dawley 大鼠(250-350g)用戊巴比妥钠(65mg/kg,腹腔内注射)麻醉并将其置于切刀棒设在-2.5mm 处的立体定位架(David Kopf Instruments)中。切开正中矢状头皮后,通过颅骨钻两对双侧孔(后面 3.2mm,侧面 1.8 和 3.8mm,所有坐标均参照前囟)。通过两个半球中的孔将在除电极头外绝缘的不锈钢刺激电极对(Rhodes Medical Systems, Inc.)降低至 9.2mm 的深度。

[0298] 暴露股静脉,以 1mL/kg 的给药体积静脉内(i. v.)注射一定剂量的测试化合物。静脉内注射后约 8 分钟时,另外静脉内注射 20mg/kg 剂量的异硫氰酸荧光素-牛血清清蛋白(FITC-BSA)。FITC-BSA 用作蛋白外渗的指示剂。在注射测试化合物后恰好 10 分钟时,使用具有 PSIU6 光电隔离单元的 S48 型 Grass Instrument 刺激器(Grass-Telefactor)以 1.0mA 的电流强度(5Hz,持续时间 5 毫秒)刺激左三叉神经节 5 分钟。

[0299] 或者,对禁食过夜的大鼠用测试化合物以 2mL/kg 的体积通过管饲进行口服给药。约 50 分钟后,将动物麻醉并将其置于如上所述的立体定位架中。在口服给药后恰好 58 分钟时,给动物施用 FITC-BSA(20mg/kg,静脉内注射)。在口服给药后恰好 1 小时时,如上所述刺激动物。

[0300] 刺激后 5 分钟时,通过用 40mL 盐水驱血处死动物。移去颅骨顶部以便于收集硬脑

膜。将膜样品从两个半球取出,用水冲洗,平铺在显微镜载玻片上。干燥后,用 70% 甘油 / 水溶液将组织盖玻片。

[0301] 使用装配有光栅单色光镜和分光光度计的荧光显微镜 (Zeiss) 对每个样品中 FITC-BSA 进行定量。采用约 490nm 的激发波长,于 535nm 处测定发射强度。显微镜装配有动力载物台并且还与个人计算机连接。这方便了计算机控制的载物台随荧光测定对每个硬脑膜样品以 25 点 (500mm 步长) 的移动。通过计算机确定测定的平均值和标准偏差。

[0302] 由电击三叉神经节引起的外渗是一种同侧作用 (即:仅在其中三叉神经节受刺激的硬脑膜一侧发生)。这允许使用硬脑膜的 (未受刺激的) 另一侧作为对照。计算来自受刺激一侧的硬脑膜中的外渗量与未受刺激一侧中的外渗量的比率。仅给予盐水的对照动物产生的比率约为 2.0。作为对比,有效阻止来自受刺激一侧的硬脑膜中外渗的化合物可产生的比率约为 1.0。

[0303] 实施例 60、65、83 和 84 以小于或等于 0.1mg/kg p.o. 的 ID_{100} 值影响硬脑膜中的外渗。

[0304] 恐惧增强的惊恐反应模型已经被广泛用作焦虑模型,可以用于评价本发明的化合物。参见: Davis, Psychopharmacol., 62, 1 (1979); Davis, Behav. Neurosci., 100, 814 (1986); Davis, Tr. Pharmacol. Sci., 13, 35 (1992)。

[0305] 实施例 D

[0306] 恐惧增强的惊恐模型

[0307] 从 Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) 购得体重为 325-400g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠,试验前给予其一周的适应期。将动物在动物室中以 12 小时光 / 暗循环 (上午 6:00 至下午 6:00 之间为光) 单独圈养,随意取食和饮水。用 5% 乙醇、0.5% CMC、0.5% 吐温 80 和 99% 水的混悬液制备式 I 测试化合物。用无菌水制备 2S-2-氨基-2-(1S, 2S-2-羧基环丙烷-1-基)-3-(吡啶-9-基)丙酸。对照大鼠给予各自的溶媒。

[0308] 恐惧增强的惊恐方案连续进行 3 天。所有 3 天均在试验开始前进行 5 分钟的适应期。在适应期后第一天 (基线惊恐),动物接受 30 次 120dB 听觉噪声试验。在训练开始前采用平均惊恐幅度 (V_{max}) 将动物分成具有相似平均值的组。第二天包括对动物进行训练。每只动物先给予 5 秒光亮,然后接受 0.5MA 电击达 500 毫秒,在电击过程中保持光亮。给予 10 次光亮和电击。第三天为测试试验,测试之前先施用药物。训练后 24 小时,进行惊恐测试期。在测试期开始时,给予 10 次不配有光亮的听觉惊恐 (120dB) 试验。然后,进行 20 次单独噪声随机试验和 20 次先给予光亮的噪声随机试验。除了前 10 次试验外,将每只动物的每种试验类型的惊恐反应幅度求平均值。数据以光亮 + 噪声和单独噪声之间的差异给出。通过 JMP 统计软件、采用单向 Anova (方差分析, t-检验) 分析惊恐反应幅度的差异。当 $p < 0.05$ 时,认为组差异是显著的。

[0309] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了治疗癫痫的方法,该方法包括给需要其的患者施用有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

[0310] 目前,有数种类型和亚类型的与癫痫、包括自发性、症状性和隐源性癫痫有关的发作。这些癫痫性发作可以是局灶性 (部分性) 或全身性的。它们还可以是单纯性或复杂性的。癫痫在本领域有描述,例如在 Jerome Engel, Jr. 和 Timothy A. Pedley 编写的“癫痫:综合教科书” (Epilepsy: A comprehensive textbook, Lippincott-Raven, 费城, 1997)

中有描述。目前,第九次修订的国际疾病分类法(International Classification of Diseases,第9次修订)(ICD-9)提供了包括癫痫和有关紊乱在内的诊断工具。这些紊乱包括:全身性非惊厥性癫痫、全身性惊厥性癫痫、癫痫小发作持续状态、癫痫大发作持续状态、具有意识损伤的部分性癫痫、不具有意识损伤的部分性癫痫、婴儿性痉挛、持续性局限性癫痫(epilepsy partialis continua)、其它形式的癫痫、未具体指明的癫痫,NOS。如本文所用的术语“癫痫”包括所有这些类型和亚类型。技术人员将知道:对于神经学和精神病学紊乱/包括癫痫有另外的命名法、疾病分类学和分类系统,并且这些系统随医学科学的发展而发展。

[0311] 多种电击诱导模型已经被广泛用作发作紊乱模型。

[0312] 实施例 E

[0313] 电击引起的发作

[0314] 通过角膜电极对小鼠应用电刺激可以引起强直性后肢伸肌发作。阻断由电击引起的强直性伸肌发作被认为预示着药物可阻断发作的传播并可以有效阻止人类的多种发作、包括癫痫性发作。

[0315] 将溶媒或一定剂量的受试药物施用于小鼠组,每组 5 至 10 只小鼠。30 分钟后,通过经角膜电极施用电击(10mA,持续时间 0.2 秒)。记录每组中显示出强直性伸肌发作的小鼠数目。数据报道为免受发作的小鼠的百分率。

[0316] 本发明还通过以下实施例和制备例进行了说明。这些实施例和制备例仅是说明性的且并非意欲以任何方式限制本发明。

[0317] 实施例和制备例中所用的化学命名来自一个或多个标准协定。当名称来自两个或更多个协定时,技术人员将知道其技术含义。

[0318] 除非另有说明,实施例和制备例中所用的术语具有其通常的含义。例如,“℃”指摄氏度;“N”指当量浓度的或当量浓度;“M”指摩尔浓度的或摩尔浓度;“mol”指摩尔;“mmol”指毫摩尔;“ μ mol”指微摩尔;“kg”指千克;“g”指克;“mg”指毫克;“ μ g”指微克;“ μ L”指微升;“mL”指毫升;“L”指升;“bp”指沸点;“mp”指熔点;“盐水”指饱和氯化钠水溶液;“h 或 hr”指小时;“min”指分钟;“MS”指质谱法;“NMR”指核磁共振波谱法;“TFA”指三氟乙酸;“CH₂Cl₂”或“DCM”指二氯甲烷;“DCE”指二氯乙烷;“MeOH”指甲醇;“NH₄OH”指浓氨水溶液;“HCl”指氯化氢;“MTBE”指叔丁基甲基醚;“DSC”指差示扫描量热法;“DMEM”指 Dulbecco 氏改进的 eagle 培养基。除非另有说明,化学位移以 δ 给出,NMR 光谱在 CDCl₃ 中得到。

[0319] 制备例 1

[0320] 2-氟-3-甲氧基-苯酚的合成

[0321] 于 -78℃ 将 2-氟茴香醚(1.8ml,15.85mmol)、五甲基二亚乙基三胺(3.6mL,17.45mmol)和四氢呋喃(10mL)的混合物搅拌。逐滴加入 2.5M 正丁基锂在己烷中的溶液(7ml,17.45mmol),于 -78℃ 将所得溶液搅拌 2 小时。加入硼酸三甲酯(2mL,17.45mmol),将反应物温热至室温,搅拌 1 小时。加入乙酸(1.4ml,23.8mmol),然后加入过氧化氢的 30% 水溶液(1.8mL,17.45mmol),于室温将所得混合物快速搅拌 18 小时。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取液通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩至约 10mL 体积。将所得混合物通过硅胶色谱法、用己烷至 8:1 己烷:乙酸乙酯洗脱进行纯化,得到

无色油状的标题化合物 (1.65g, 73%)。MS ES141M-1。

[0322] 制备例 2

[0323] 1-(3-氟-2,4-二羟基-苯基)-乙酮的合成

[0324] 于 -78℃ 将 2-氟-3-甲氧基-苯酚 (0.5g, 3.53mmol) 和二氯甲烷的溶液搅拌。缓慢加入 1M 三溴化硼在二氯甲烷中的溶液 (3.9mL, 3.9mmol), 将混合物冷却下搅拌 10 分钟, 然后温热至 0℃ 并搅拌 1 小时。用冰淬灭反应物, 于室温搅拌过夜。将产物用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物与三氟化硼合二乙醚 (1.3mL, 10.3mmol) 和乙酸 (0.2mL, 3.28mmol) 合并并加热回流 8 小时。将混合物冷却至室温, 用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的萃取液通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩至约 10mL 体积。将所得混合物用己烷 (50mL) 稀释, 冷却至 0℃, 过滤, 得到黄褐色固态的标题化合物 (310mg, 58%)。MS ES 171M+1。

[0325] 制备例 3

[0326] 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮的合成

[0327] 于室温将 2,4-二羟基苯乙酮 (6g, 39.4mmol)、1M 氢氧化钠水溶液 (41.4mL, 41.4mmol) 和水 (200mL) 的溶液搅拌。历经 1 小时加入 1.6M 次氯酸钠水溶液 (32mL)。于室温将所得暗褐色溶液搅拌 18 小时。用浓盐酸水溶液将反应混合物调至 pH2-3。将所得混悬液过滤, 用水 (4×100mL) 洗涤。在真空下于 45℃ 将过滤的固体干燥 2.5 天, 得到褐色固态的标题化合物 (4.8g, 65%)。LCMS 1 187M+。

[0328] 制备例 4

[0329] 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-丙烷-1-酮的合成

[0330] 标题化合物按照类似于 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮 (制备例 3) 的方法采用 2,4-二羟基苯基乙基酮来制备, 得到 4.5g 37% 灰白色固体。LCMS 1201M+。

[0331] 制备例 5

[0332] (4-溴-苄氧基)-三异丙基-甲硅烷的合成

[0333] 在冰/水浴中将 4-溴苯甲醇 (50g, 267.3mmol)、DBU (48mL, 320.8mmol) 和二氯甲烷 (600mL) 的溶液搅拌。历经 10 分钟通过添加漏斗加入三异丙基甲硅烷基氯 (63mL, 294mmol), 于室温将反应混合物搅拌 20 小时。将混合物用水 (2×600mL) 洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用 9:1 己烷: 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到无色油状的标题化合物 (91.5g, 99%)。1H NMR (300MHz, CDCl3) δ 7.47-7.50 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 4.81 (s, 1.11-1.24 (m, 21H)。

[0334] 制备例 6

[0335] (3-溴-苄氧基)-三异丙基-甲硅烷的合成

[0336] 标题化合物基本上按照制备例 5 中所述的方法采用 3-溴苯甲醇来制备, 得到无色油状物, 100%。1H NMR (CDCl3) δ 7.54 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 0.99-1.27 (m, 21H)。

[0337] 制备例 7

[0338] 3-[羟基-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈的合成

[0339] 于 -78℃ 将 (4-溴-苄氧基)-三异丙基-甲硅烷 (72g, 209.7mmol) 和四氢呋喃 (500mL) 的溶液搅拌。历经 10 分钟加入 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液 (143mL)。加入后,

使反应混合物达到 -20°C 并搅拌 5 分钟。将反应混合物冷却至 -78°C 。在另一个烧瓶中, 于 -78°C 将 3-氰基苯甲醛 (25g, 190.6mmol) 和四氢呋喃 (250mL) 的溶液搅拌。通过大插管以醛内温不超过 -50°C 的速度将锂阴离子溶液加入到醛溶液中。加入完成后, 于室温将反应混合物搅拌 18 小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液 (500mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 稀释。分层, 用乙酸乙酯 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取水层。合并有机层, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 9 : 1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到无色油状的标题化合物 (56.1g, 75%)。LCMS (m/z) 396M+1。

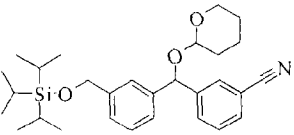
[0340] 制备例 8

[0341] 3-[(四氢-吡喃-2-基氧基)-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈的合成

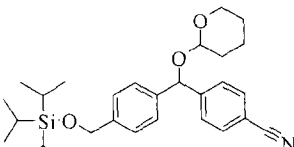
[0342] 于室温将 3-[羟基-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈 (12g, 30.3mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃 (3.6mL, 39.4mmol) 和二氯甲烷 (250mL) 的溶液搅拌。加入吡啶 翁对甲苯磺酸盐 (0.8g, 3.03mmol), 于室温将所得混合物搅拌 18 小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 稀释并分层。萃取水层, 用二氯甲烷 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤, 合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 8 : 2 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到无色油状的标题化合物 (14.6g, 100%)。LCMS (m/z) 478M-1。

[0343] 以下化合物基本上按照制备例 8 中所述的方法来制备。

[0344]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
9	3-[(四氢-吡喃-2-基氧基)-(3-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.26-7.48 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.29 (bs, 1H), 1.03-1.21 (m, 21H).

[0345]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
10	4-[(四氢-吡喃-2-基氧基)-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79-7.84 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 4H), 5.88 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.59-4.60 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 1.40-1.89 (m, 6H), 0.96-1.23 (m, 21H).

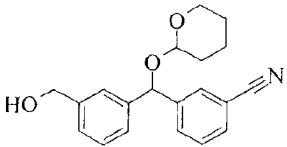
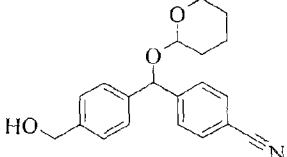
[0346] 制备例 11

[0347] 3-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0348] 将 1M 四丁基氟化铵在四氢呋喃中的溶液 (37mL, 37mmol) 加入到 3-[(四氢-吡喃-2-基氧基)-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈 (14.6g, 30.4mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液, 并将四氢呋喃于室温搅拌 2 小时。将反应物浓缩, 用水 (200mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取。合并萃取液, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用 9 : 1 己烷 : 乙酸乙酯至 1 : 1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到无色稠油状的标题化合物 (8.0g, 82%)。LCMS(m/z) 323M+1。

[0349] 以下化合物基本上按照制备例 11 中所述的方法来制备。

[0350]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
12	3-[(3-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 322 M-1
13	4-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 322 M-1

[0351] 制备例 14

[0352] 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0353] 于 -20℃ 将 1-(2,4-二羟基-3-丙基-苯基)-乙酮 (1.75g, 9mmol)、3-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (2.9g, 9mmol)、甲苯 (10mL) 和二氯甲烷 (10mL) 的溶液搅拌。加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (4.5g, 18mmol), 然后加入三丁基膦 (4.5mL, 18mmol), 于室温将所得黄色溶液搅拌过夜。将所得稠反应混合物浓缩, 用乙醚 (50mL) 稀释。在搅拌下于 0℃ 将浆状液冷却 30 分钟。将反应混合物过滤, 浓缩, 通过硅胶色谱法、用 1 : 1 己烷 : (5 : 4 : 1 己烷 : 二氯甲烷 : 乙酸乙酯) 洗脱进行纯化, 得到橙色稠油状的标题化合物 (3g, 67%)。LCMS(m/z) 498M-1。

[0354] 以下化合物基本上按照制备例 14 中所述的方法来制备。

[0355]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
15	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS (m/z) 514 M-1.
16	3-[[4-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS (m/z) m-THP 400.
17	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-异丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 498 M-1.
18	3-[[4-(4-乙酰基-2-氟-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LC/MS 474 M-1.
19	3-[[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 490 M-1.
20	3-[[4-(2-氯-3-羟基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 504 M-1.
21	3-[[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 498 M-1.

[0356]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
22	3-[[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 470 M-1.
23	3-[[3-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 484 M-1.
24	3-[[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 498 M-1.
25	3-[[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 13.20 (s, 1H), 7.30-7.70 (m, 9H), 6.55 (d, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.65-4.69 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.50-1.80 (m, 6H).
26	4-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 498 M-1.

[0357]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
27	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.43-1.85 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.34 (d, 2H), 5.87 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.39- 7.59 (m, 5H), 7.73 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.19 (m, 1H), 13.77 (s, 1H).
28	3-[[4-(4-乙酰基-2-乙基-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		MS (负esi) m/z (相对强度) 484 (100).
29	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-3-基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 538 M-1.
30	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 538 M-1.

[0358]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
31	3-[[4-(5-乙酰基-4'-氟-6-羟基-联苯-2-基氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 550 M-1.
32	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-2-基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LCMS 533 M-1.

[0359] 制备例 33

[0360] 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苄腈的合成

[0361] 于室温将 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (13.4g, 26.88mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (5.1g, 26.88mmol)、甲醇 (100mL)、二氯甲烷 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩, 用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 用水 (2×100mL) 洗涤。将有机相通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物用 5 : 1 己烷 : 二氯甲烷 (50mL) 稀释, 冷却至 0℃ 并过滤。收集第二批和第三批产物, 得到白色固态的标题化合物 (10.3g, 93%)。LCMS 416M+1。

[0362] 以下化合物基本上按照制备例 33 中所述的方法来制备。

[0363]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
34	3-[[4-(2-氯-3-羟基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苄腈		LCMS 420 M-1.

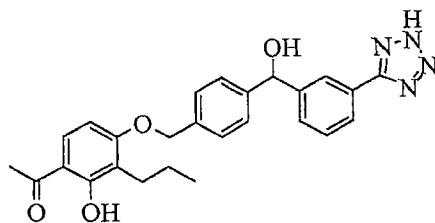
[0364]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
35	3-{{[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈		LCMS 406 M-1.
36	3-{{[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈		LCMS 388 M+1.
37	3-{{羟基-[3-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-甲基}-苄腈		LCMS 400 M-1.
38	3-{{[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈		LCMS 414 M-1.
39	3-{{[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈		LCMS 406 M-1.
40	4-{{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈		LCMS 416 M+1.
41	3-{{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈		LC-MS (m/e): 440 (M-1)

[0365] 实施例 1

[0366] 1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0367]

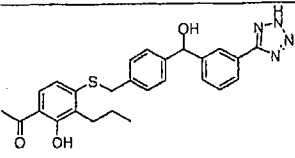
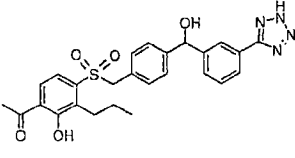


[0368] 将 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (3.0g, 6mmol)、溴化锌 (II) (4.1g, 18mmol)、叠氮化钠 (2.34g, 36mmol)、水 (20mL) 和异丙醇 (20mL) 的混合物剧烈回流 18 小时。冷却, 将反应混合物用水 (100mL) 稀释, 用 1M 盐酸将 pH 调至 2。用乙酸乙酯 (2×150mL) 萃取产物, 合并萃取液, 用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物用甲醇 (50mL) 搅拌, 加入对甲苯磺酸一水合物 (4g, 21mmol), 于室温搅拌 1 小时。将混合物浓缩, 用水 (100mL) 稀释。用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取产物。将合并的萃取液用水 (2×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法、用 1 : 1 己烷 : 乙酸乙酯至 1 : 1 乙酸乙酯 : 丙酮至丙酮洗脱进行纯化, 得到黄褐色固态的标题化合物 (2.6g, 95%)。

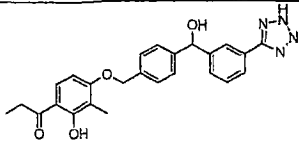
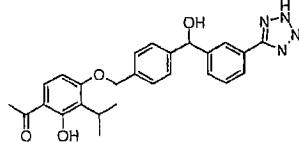
[0369] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.39-7.55 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.60 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 2H), 0.87 (t, 3H). LCMS (m/z) 457M-1.

[0370] 以下化合物基本上按照实施例 1 中所述的方法来制备。

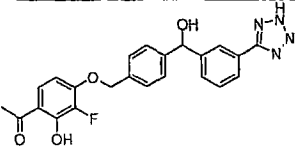
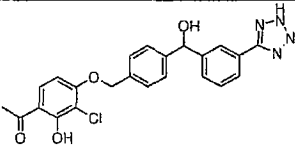
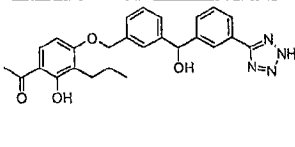
[0371]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
2	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄基硫基)-3-丙基-苯基]-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (s, 4H), 6.97 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.60 (m, 5H), 1.45 (m, 2H), 0.88 (m, 3H). LCMS (m/z) 473 M-1.
3	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苯基甲磺酰基)-3-丙基-苯基]-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88-7.89 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.14 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.68-2.75 (m, 5H), 1.40-1.50 (m, 2H), 0.83-0.91 (m, 3H). LCMS (m/z) 505 M-1.

[0372]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
4	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-甲基-苯基]-丙烷-1-酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81-7.90 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.04 (q, 2H), 0.88 (t, 3H). LCMS 443 M-1.
5	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-异丙基-苯基]-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.14-6.15 (m, 1H), 5.84-5.85 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (d, 6H). LCMS 457 M-1.

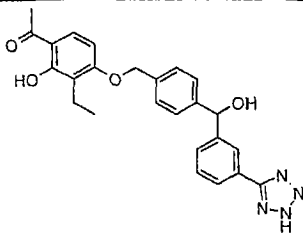
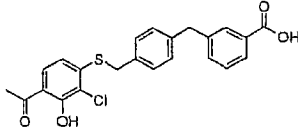
[0373]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
6	1-[3-氟-2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-苯基]-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.69-7.75 (2H), 7.39-7.58 (m, 5H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.15-6.19 (m, 1H), 5.77-5.85 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.60 (s, 3H). LCMS 433 M-1.
7	1-[3-氯-2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-苯基]-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.75-7.95 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 5H), 6.90 (d, 1H), 6.17-6.19 (m, 1H), 5.80-5.82 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.62 (s, 3H). LCMS 449 M-1.
8	1-[2-羟基-4-(3-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.30-7.45 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.56-2.59 (m, 5H), 1.39-1.47 (m, 2H), 0.81 (t, 3H). LCMS 457 M-1.

[0374]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
9	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[4-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$ δ 12.85 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.39-7.47 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.56-2.65 (m, 5H), 1.45-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, 3H). LCMS 459 M+1.
10	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙酮		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$ δ 2.62 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 5.83 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.35-7.59 (m, 6H), 7.87 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 13.77 (s, 1H); MS (负esi) m/z 483 (M-1).

[0375]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
11	1-[3-乙基-2-羟基-4-(4- (羟基-[3-(2H-四唑-5-基) -苯基]-甲基)-苄氧基)- 苯基]-乙酮		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.02 (t, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.58 (q, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.82 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.82 (s, 1H); MS (负esi) m/z 443 (M-1).
12	3-[4-(4-乙酰基-2-氯-3- 羟基-苯基硫基甲基)-苄基]- 苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6) δ 13.10 (s, 1H), 7.80-7.89 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.41-7.43 (m, 3H), 7.25 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H). LCMS 425 M-1.

[0376] 制备例 42

[0377] 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基)酯的合成

[0378] 于室温将 1-(2,4-二羟基-3-丙基-苯基)-乙酮 (2g, 10.3mmol)、三乙胺 (1.6mL, 11.3mmol) 和二氯甲烷 (40mL) 的混合物搅拌。加入二甲基硫代氨基甲酸氯 (1.27g, 10.3mmol), 于室温搅拌过夜。将混合物用 1M 盐酸 (25mL) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 7 : 3 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到淡黄色固态的二甲基-硫代氨基甲酸 O-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基)酯 (1.2g, 41%)。于 250℃ 将黄色固体用十四烷 (10mL) 搅拌 1 小时, 通过硅胶色谱法、用己烷至 6 : 4 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (1.08g, 90%)。LCMS(m/z) 280M-1。

[0379] 制备例 43

[0380] 1-(2-羟基-4-巯基-3-丙基-苯基)-乙酮的合成

[0381] 将搅拌的二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基)酯 (1.08g, 3.84mmol)、氢氧化钾 (1.1g, 19.2mmol)、乙醇 (25mL) 和水 (10mL) 的混合物回流 2 小时。将反应物在冰/水浴中冷却, 用 5N 盐酸水溶液将 pH 调至 2。用乙酸乙酯 (3×50mL)

萃取混合物。合并萃取液,用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到褐色油状的标题化合物,放置后固化 (0.76g, 94%)。LCMS(m/z) 211M-1。

[0382] 制备例 44

[0383] 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯磺酰基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0384] 于室温将 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (140mg, 0.271mmol) 和二氯甲烷 (5mL) 的混合物搅拌。加入 3-氯过苯甲酸 (纯度 50-55%) (100mg, 0.29mmol), 将反应物搅拌 10 分钟。加入另一部分 3-氯过苯甲酸 (纯度 50-55%) (280mg, 0.81mmol), 于室温将反应物另外搅拌 1 小时。将反应物用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和水 (50mL) 稀释。用二氯甲烷 (2×50mL) 萃取产物。将合并的萃取液用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将产物通过硅胶色谱法、用己烷至 3:1 乙酸乙酯:己烷洗脱进行纯化,得到白色固态的标题化合物 (147mg, 99%)。LCMS(m/z) 546M-1。

[0385] 制备例 45

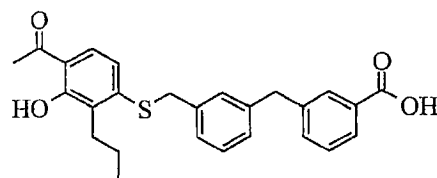
[0386] 3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯的合成

[0387] 在氩气下于室温将 1-(2-羟基-4-巯基-3-丙基-苯基)-乙酮 (132mg, 0.63mmol)、3-(3-碘甲基-苄基)-苯甲酸甲酯 (230mg, 0.63mmol) 和碳酸铯 (410mg, 1.26mmol) 在 2-丁酮 (6ml) 中的混合物搅拌 20 小时。将混合物倒入水 (60ml) 中,用乙酸乙酯 (2×30ml) 萃取。合并有机萃取液,用水、盐水洗涤,然后通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法、用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱进行纯化,得到标题化合物 (240mg, 85%)。MS(m/z) 447 (M-H)。

[0388] 实施例 13

[0389] 3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸的合成

[0390]



[0391] 将 3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯 (238mg, 0.53mmol) 溶于四氢呋喃 (5ml) 和甲醇 (4ml) 中。加入氢氧化锂一水合物 (89mg, 2.1mmol) 和水 (1.5ml), 然后于室温搅拌 18 小时。于 0℃ 冷却,用 1N 盐酸调至 pH3。用水 (35ml) 稀释,用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取。合并有机萃取液,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩至固体。将粗产物通过反相 HPLC、使用 90:10 至 20:80 (水/0.1% TFA):乙腈的梯度作为洗脱剂进行纯化,得到标题化合物 (196mg, 85%)。

[0392] MS(m/z) 433 (M-H). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.85 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.63-2.59 (m, 5H), 1.43 (六重峰, 2H), 0.90 (t, 3H)。

[0393] 以下化合物基本上按照实施例 13 中所述的方法来制备。

[0394]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
14	4-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.85 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.63-2.59 (m, 5H), 1.44 (六重峰, 2H), 0.90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).
15	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.8 (s, 1H), 7.80-7.776 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.63-2.60 (m, 5H), 1.45 (六重峰, 2H), 0.90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).
16	4-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.75 (2H), 7.86 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 7.21 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.62-2.60 (m, 5H), 1.45 (六重峰, 2H), 0.90 (t, 3H). MS (m/z) 433 (M-H).

[0395]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
17	3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.9 (s, 1H), 12.8 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS (m/z) 405 (M-H).
18	4-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).
19	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.85 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).

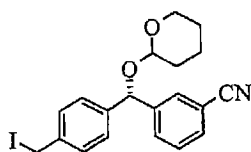
[0396]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
20	4-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基硫基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); MS (m/e): 407 (M+1).
21	1-(2-羟基-3-甲基-4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-苄基]-苄基硫基}-苯基)-乙酮		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.85 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS (m/z) 429 (M-H).
22	1-(2-羟基-3-丙基-4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-苄基]-苄基硫基}-苯基)-乙酮		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.80 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.63-2.60 (m, 5H), 1.45 (sextet, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (m/z) 457 (M-H).

[0397] 制备例 46

[0398] (S)-3-[(4-碘甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0399]



[0400] 将 (S)-3-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (2.0g,

6.18mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液和碘 (1.72g, 6.80mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的溶液依次加入冷却 (0℃) 的三苯膦 (1.78g, 6.80mmol) 和咪唑 (635mg, 9.33mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液中。使温热至室温, 然后搅拌 1.5 小时。将混合物倒入冷 (0℃) 的硫代硫酸钠 (3.63g, 23mmol) 在冰 / 水混合物 (250g) 中的溶液中, 搅拌 30 分钟。用二氯甲烷 (30ml) 萃取水层。合并有机萃取液, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法、用 15 : 85 乙酸乙酯 : 己烷洗脱进行纯化, 得到标题化合物 (2.19g, 82%)。MS(m/z)。没有观察到母离子。

[0401] 制备例 47

[0402] (S)-3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0403] 在氩气下于室温将 1-(2-羟基-4-巯基-3-丙基-苯基)-乙酮 (250mg, 1.18mmol)、(S)-3-[(4-碘甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (515mg, 1.18mmol) 和碳酸铯 (769mg, 2.36mmol) 在 2-丁酮 (10ml) 中的混合物搅拌 24 小时。将混合物倒入水 (85ml) 中, 用乙酸乙酯 (3×25ml) 萃取。合并有机萃取液, 用水、盐水洗涤, 然后通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法、用 1 : 4 乙酸乙酯 : 己烷洗脱进行纯化, 得到标题化合物 (325mg, 53%)。MS(m/z) 514 (M-H)。

[0404] 制备例 48

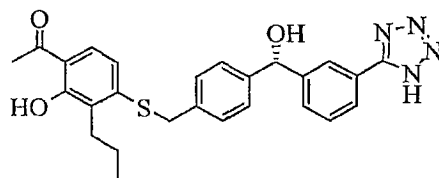
[0405] (S)-3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苄腈的合成

[0406] 于室温将对甲苯磺酸一水合物 (78mg, 0.41mmol) 加入 (S)-3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (177mg, 0.34mmol) 在甲醇 (5ml) 中的溶液中。将混合物搅拌 1.5 小时, 浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯 (25ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (35ml) 中。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法、用 1 : 2 乙酸乙酯 : 己烷洗脱进行纯化, 得到标题化合物 (122mg, 84%)。MS(m/z) 430 (M-H)。

[0407] 实施例 23

[0408] (S)-1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄基硫基)-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0409]



[0410] 将叠氮化钠 (66mg, 0.25mmol) 和溴化锌 (131mg, 0.50mmol) 加入 (S)-3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基硫基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苄腈 (110mg, 0.25mmol) 在 N-甲基吡咯烷酮 (2.0ml) 中的溶液中。于 140℃ 将混合物加热 12 小时, 然后冷却至室温, 搅拌 18 小时。将混合物倒入水 (25ml) 中, 将固体混悬液搅拌 20 分钟。过滤, 将过滤的固体用水洗涤。将固体溶于 1N HCl (25ml) 和乙酸乙酯 (20ml) 的混合物中。用乙酸乙酯 (25ml) 萃取水层, 合并有机萃取液, 然后用水、盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物

通过反相 HPLC、使用 90 : 10 至 20 : 80 (水 / 0.1% TFA) : 乙腈的梯度作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (37mg, 31%)。

[0411] MS(m/z) 473 (M-H). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.83(s, 1H), 8.13-8.11(m, 1H), 7.89-7.86(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.59-7.51(m, 2H), 7.41-7.37(m, 4H), 6.96(d, 1H), 5.60(s, 1H), 4.30(s, 2H), 2.65-2.60(m, 5H), 1.45(六重峰, 2H), 0.90(t, 3H)。

[0412] 制备例 49

[0413] 1-(2-羟基-3-甲基-4-硝基-苯基)-乙酮的合成

[0414] 在 Ar 气下于室温向 2-甲基-3-硝基苯酚 (2.0g, 13mmol) 在硝基苯 (16mL) 中的溶液中加入 AlCl₃ (3.9g, 29mmol)。将淡红色混合物加热至 50℃。通过添加漏斗向淡红色混合物中逐滴加入乙酰氯 (1.2mL, 17mmol) 在硝基苯 (10mL) 中的溶液。将反应物加热至 120℃。于 120℃ 加热 2 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 缓慢用 1N HCl/冰混合物淬灭。将所得混合物搅拌 30 分钟, 用 EtOAc (3×) 萃取。合并有机层并浓缩。使用水共沸掉硝基苯。将所得残余物通过快速柱色谱法、使用 20% EtOAc/己烷进行纯化。得到淡红色油状的标题化合物 (1.2g)。通过 LC-MS 分析, 标题化合物的纯度为 60%。将化合物用于下一步。LC-MS(m/e): 194 (M-1)。

[0415] 制备例 50

[0416] 1-(4-氨基-2-羟基-3-甲基-苯基)-乙酮的合成

[0417] 向 1-(2-羟基-3-甲基-4-硝基-苯基)-乙酮 (720mg, 3.7mmol) 在 EtOH (30mL) 中的溶液中依次加入 Fe 粉 (4g, 74mmol)、水 (7.2mL) 和浓 HCl (145 μL)。于 95℃ 将反应混合物加热 4 小时。通过硅藻土将铁过滤, 将滤液缓慢倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液中。气泡消退后, 用 EtOAc (3×) 萃取混合物。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物通过 25% EtOAc/己烷进行纯化。得到白色固态的标题化合物 (455mg)。LC-MS(m/e): 166 (M+1)。

[0418] 制备例 51

[0419] 1-(4-氨基-2-羟基-3-丙基-苯基)-乙酮的合成

[0420] 向 N1-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)乙酰胺 (1.0g, 4.3mmol) 在无水乙醇 (15mL) 中的溶液中加入 6N HCl (15mL)。将反应混合物回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭。用 EtOAc (3×) 萃取混合物。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。得到标题化合物 (827mg, 99%)。LC-MS(m/e): 194 (M+1)。

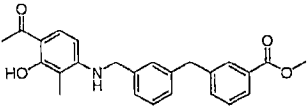
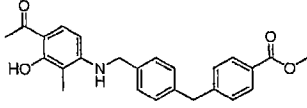
[0421] 制备例 52

[0422] 3-[(4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0423] 在 Ar 气下于室温向 1-(4-氨基-2-羟基-3-甲基-苯基)-乙酮 (300mg, 1.8mmol) 和 3-[(4-碘甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (865mg, 2.0mmol) 在无水 DMF (1.5mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (303mg, 2.2mmol)。于 50℃ 将反应混合物加热过夜。用水淬灭反应混合物, 用 EtOAc (3×) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法、使用 25% EtOAc/己烷作为洗脱剂进行纯化。得到黄色泡沫状的标题化合物 (538mg, 64%)。LC-MS(m/e): 469 (M-1)。

[0424] 以下化合物基本上通过制备例 52 的方法来制备。

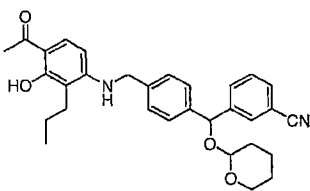
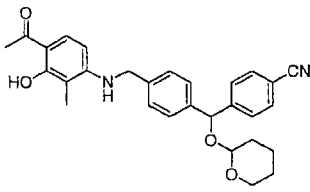
[0425]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
53	3-{3-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸甲酯		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
54	4-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸甲酯		LC-MS (m/e): 404 (M+1).

[0426]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
55	4-{3-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸甲酯		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
56	3-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸甲酯		LC-MS (m/e): 404 (M+1).
57	3-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苄腈		LC-MS (m/e): 414 (M+1).
58	3-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸甲酯		LC-MS (m/e): 432 (M+1).

[0427]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
59	3-[{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LC-MS (m/e): 499 (M+1).
60	4-[{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈		LC-MS (m/e): 469 (M-1).

[0428] 制备例 61

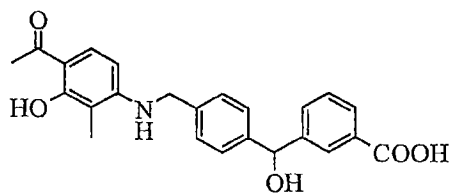
[0429] 3-({4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-羟基-甲基)-苄腈的合成

[0430] 向 3-[{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (538mg, 1.1mmol) 在 MeOH (5mL) 中的溶液中加入浓 HCl (0.33mL)。于室温将反应混合物搅拌 6 小时。将反应混合物浓缩, 将残余物在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之间进行分配。分离有机层, 用 EtOAc (2×) 萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法、使用 40% EtOAc/ 己烷作为洗脱剂进行纯化。得到黄色泡沫状的标题化合物 (305mg, 72%)。LC-MS (m/e): 385 (M-1)。

[0431] 实施例 24

[0432] 3-({4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-羟基-甲基)-苯甲酸的合成

[0433]



[0434] 在微波管中向 3-({4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-羟基-甲基)-苄腈 (160mg, 0.41mmol) 在 EtOH/H₂O (6 : 1, 2.1mL) 中的溶液中加入 KOH 粉末 (140mg, 2.0mmol)。将管密闭, 置于微波反应器中, 于 150℃ 加热 30 分钟。将反应混

合物酸化至 pH = 7 并浓缩。将残余物通过反相 HPLC、使用 90 : 10 至 20 : 80 (H₂O/0.1% TFA)/CH₃CN 进行纯化。得到褐色固态的标题化合物 (86mg, 52%)。

[0435] LC-MS(m/e) : 404 (M-1) ; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 13.16 (1H, s), 12.85 (1H, bs), 7.90 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.27 (2H, d), 7.20 (2H, d), 6.76 (1H, t), 6.00 (1H, d), 5.69 (1H, s), 4.38 (2H, d), 2.35 (3H, s), 1.93 (3H, s).

[0436] 制备例 62

[0437] 3-[(4-{[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基)-羟基-甲基]-苄腈的合成

[0438] 向 3-[(4-{[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-羟基-甲基)-苄腈 (138mg, 0.36mmol) 在乙腈 (14mL) 中的溶液中加入 37% 甲醛水溶液 (140 μL) 和 NaCNBH₃ (69mg, 1.1mmol)。历经 15 分钟通过逐滴加入 1N HCl 将混合物的 pH 调至约 2。1.5 小时后反应完全, 在此期间, 每 15 分钟使用 pH 试纸监测反应混合物的 pH, 通过加入 1N HCl 将 pH 保持在 2 左右。用 H₂O 淬灭反应混合物, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液碱化。用 EtOAc (3×) 萃取混合物, 用盐水洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。得到黄色油状的标题化合物 (135mg, 94%)。LC-MS(m/e) : 399 (M-1)。

[0439] 以下化合物基本上通过制备例 62 的方法来制备。

[0440]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
63	3-(4-{[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-苄基)-苄腈		LC-MS (m/e): 404 (M-1).

[0441] 实施例 25

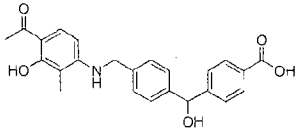
[0442] 3-[(4-{[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基)-羟基-甲基]-苯甲酸的合成

[0443] 标题化合物基本上按照 3-[(4-{[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-羟基-甲基)-苯甲酸所述的方法、使用 3-[(4-{[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-苯基)-羟基-甲基]-苄腈来制备。LC-MS(m/e) : 420 (M+1)。

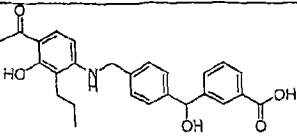
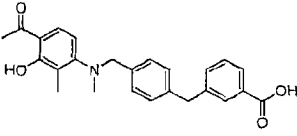
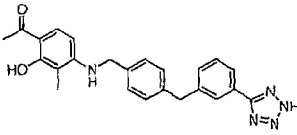
[0444] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.87 (1H, s), 7.91 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.57 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 7.29 (2H, d), 7.19 (2H, d), 6.55 (1H, d), 5.71 (1H, s), 4.17 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.50 (s, 3H), 2.08 (3H, s).

[0445] 以下化合物基本上通过实施例 25 中所述的方法来制备。

[0446]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
26	4-({4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-羟基-甲基)-苯甲酸		LC-MS (m/e): 404 (M-1); ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (1H, s), 12.75 (1H, bs), 7.81 (2H, d), 7.43 (3H, m), 7.15 – 7.30 (4H, m), 6.77 (1H, m), 5.99 (1H, d), 5.68 (1H, s), 4.37 (2H, d), 2.35 (3H, s), 1.93 (3H, s).

[0447]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
27	3-({4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基氨基)-甲基]-苯基}-羟基-甲基)-苯甲酸		LC-MS (m/e): 432 (M-1); ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 13.15 (1H, s), 12.85 (1H, bs), 7.89 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.34 – 7.43 (2H, m), 7.27 (2H, d), 7.18 (2H, d), 6.87 (1H, t), 5.97 (1H, d), 5.69 (1H, s), 4.37 (2H, d), 2.48 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.41 (2H, m), 0.90 (3H, t).
28	3-(4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基)-苄基)-苯甲酸		LC-MS (m/e): 404 (M+1); ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 12.87 (1H, s), 12.85 (1H, s), 7.73 (2H, m), 7.63 (1H, d), 7.44 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 7.16 (4H, s), 6.54 (1H, d), 4.17 (2H, s), 3.95 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.08 (3H, s).
29	1-(2-羟基-3-甲基-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄基氨基}-苯基)-乙酮		LC-MS (m/e): 414 (M+1); ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 13.16 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.47 (1H, dd), 7.41 (2H, m), 7.19 (4H, m), 6.76 (1H, t), 6.01 (1H, d), 4.39 (2H, d), 3.96 (2H, s), 2.35 (3H, s), 1.94 (3H, s).

[0448] 实施例 30

[0449] 3-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸的合成

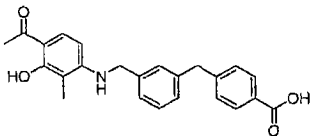
[0450] 向 3-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸甲酯

(356mg, 0.88mmol) 在 THF (14mL) 中的溶液中加入 LiOH · H₂O (185mg, 4.4mmol) 在 H₂O (7mL) 中的溶液。于室温将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物酸化至 pH = 7 并浓缩。将残余物通过反相 HPLC、使用 90 : 10 至 20 : 80 (H₂O/0.1% TFA) /CH₃CN 进行纯化。得到褐色固态的标题化合物 (158mg, 46%)。

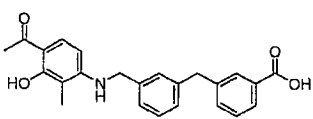
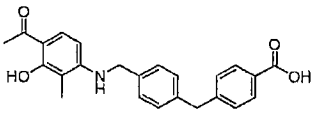
[0451] LC-MS (m/e) : 390 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.16 (1H, s), 12.84 (1H, bs), 7.71 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.36 (1H, dd), 7.19 (2H, d), 7.14 (2H, d), 6.75 (1H, t), 6.05 (1H, d), 4.38 (2H, d), 3.92 (2H, s), 2.35 (3s), 1.94 (3H, s).

[0452] 以下化合物基本上通过实施例 30 中所述的方法来制备。

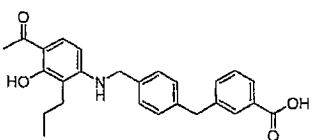
[0453]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
31	4- {3- [(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 13.17 (1H, s), 12.75 (1H, s), 7.79 (2H, d), 7.41 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.17 (2 H, m), 7.07 (2H, m), 6.74 (1H, t), 5.99 (1H, d), 4.39 (2H, d), 3.93 (2H, s), 2.36 (3H, s), 1.93 (3H, s).

[0454]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
32	3-{3-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (1H, s), 12.85 (1H, bs), 7.72 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.35 (1H, dd), 7.19 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 7.17 (2H, m), 6.75 (1H, t), 6.00 (1H, d), 4.38 (2H, d), 3.93 (2H, s), 2.36 (3H, s), 1.93 (3H, s).
33	4-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸		LC-MS (m/e): 390 (M+1); ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (1H, s), 12.75 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.42 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.14 (2H, d), 6.75 (1H, t), 6.01 (1H, d), 4.38 (2H, d), 3.92 (2H, s), 2.35 (3H, s), 1.94 (3H, s).

[0455]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
34	3-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯基氨基)-甲基]-苄基}-苯甲酸		LC-MS (m/e): 418 (M+1); ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (1H, s), 12.84 (1H, s), 7.72 (2H, m), 7.32 – 7.47 (3H, m), 7.15 (4H, m), 6.86 (1H, t), 5.98 (1H, d), 4.38 (2H, d), 3.91 (2H, s), 2.48 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.41 (2H, m), 0.90 (3H, t).

[0456] 实施例 35

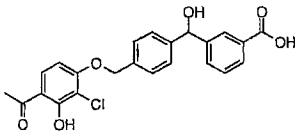
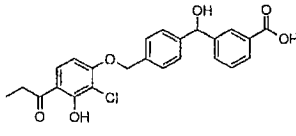
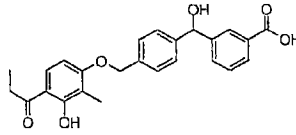
[0457] 3- {[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸的合成

[0458] 将 3- {[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈 (320mg, 0.772mmol)、氢氧化钾 (1.0g, 17.85mmol)、水 (2mL) 和乙醇 (10mL) 的混合物搅拌回流过夜。将反应物冷却, 用 5N 盐酸水溶液将 pH 调至 2, 用水 (50mL) 稀释。用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取产物。将合并的萃取液用水 (50mL) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到白色粉末状的标题化合物 (250mg, 75%)。

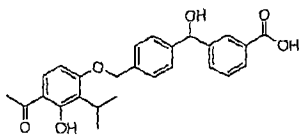
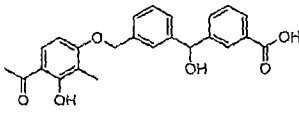
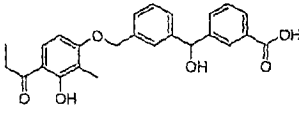
[0459] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.85 (bs, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.38-7.47 (m, 5H), 6.72 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.56-2.61 (m, 5H), 1.45-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, 3H). LCMS 433M-1.

[0460] 以下化合物基本上通过实施例 35 中所述的方法来制备。

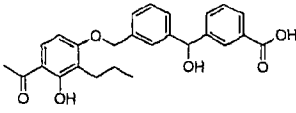
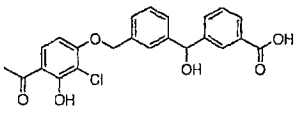
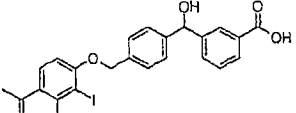
[0461]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
36	3-[[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.14 (s, 1H), 12.9 (bs, 1H), 9.93-7.99 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43-7.47 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.62 (s, 3H). LCMS 425 M-1.
37	3-[[4-(2-氯-3-羟基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.20 (bs, 1H), 13.18 (s, 1H), 7.94-7.98 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.42-7.47 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 1.08 (t, 3H). LCMS 439 M-1.
38	3-[[4-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.40-7.51 (m, 5H), 6.72 (d, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.10 (t, 3H). LCMS 419 M-1.

[0462]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
39	3- {[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-异丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 12.92 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 3H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.14-6.15 (m, 1H), 5.84-5.85 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.24 (d, 6H). LCMS 433 M-1.
40	3- {[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.9 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.31-7.48 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). LCMS 405 M-1.
41	3- {羟基-[3-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-甲基}-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72-7.84 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 6.72 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.05 (q, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.11 (t, 3H). LCMS 419 M-1.

[0463]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
42	3-[[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H), 6.72 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.53-2.58 (m, 5H), 1.43-1.50 (m, 2H), 0.85 (t, 3H). LCMS 433 M-1.
43	3-[[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.15 (s, 1H), 12.92 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.63 (s, 3H). LCMS 425 M-1.
44	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-碘-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97-7.90 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.58 (s, 3H); MS (m/e): 517 (M-1).

[0464] 制备例 64

[0465] 2-氟-5-甲酰基-苄腈的合成

[0466] 将新鲜磨细的镁 (1.72g, 70.7mmol) 加入 5-氯-2-氟-苄腈 (10.0g, 64.3mmol) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (5.64g, 77.1mmol) 在四氢呋喃 (0.2M) 中的溶液中。加入碘 (0.816g, 3.21mmol)。将溶液加热回流 6 小时。用 1N 盐酸淬灭反应物, 用乙酸乙酯 (3 $\times$) 萃取混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到标题化合物 (9.20g, 61.7mmol, 96%) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.15 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 10.4 (s, 1H)。

[0467] 制备例 65

[0468] 5-[[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-2-氟-苄腈

的合成

[0469] 将新鲜磨细的镁 (0.887g, 36.5mmol) 加入 (4-溴-苄氧基)-叔丁基-二甲基-甲硅烷 (10.0g, 33.2mmol) 在四氢呋喃 (0.2M) 中的溶液中。加入碘 (0.400g, 1.50mmol)。将溶液加热回流 6 小时。于 -40℃ 加入 2-氟-5-甲酰基-苄腈 (4.95g, 33.2mmol), 将反应物搅拌 18 小时, 同时将反应物温热至室温。用氯化铵 (饱和) 淬灭反应物, 用乙酸乙酯 (3×) 萃取混合物。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用快速色谱法、用己烷至 50% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱进行纯化, 洗脱出标题化合物 (8.60g, 23.1mmol, 70%) :

[0470] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 4.73 (s, 2H), 5.81 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 10.9\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.65 (m, 1H).

[0471] 制备例 66

[0472] 5-[[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-氟-苄腈的合成

[0473] 将 3,4-二氢-2H-吡喃 (0.340g, 4.04mmol) 加入 5-{[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-2-氟-苄腈 (1.00g, 2.69mmol) 和吡啶 𪔐 - 甲苯磺酸盐 (0.068g, 0.269mmol) 在二氯甲烷 (0.2M) 中的溶液中。于室温将反应物搅拌 3 小时。蒸发溶剂, 通过短硅胶垫过滤。将标题化合物 (1.20g, 2.63mmol, 98%) 直接用于下一步 (制备例 58)。MS (m/z) : 456 (M+1)。

[0474] 制备例 67

[0475] 2-氟-5-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0476] 将四丁基氟化铵 (1.0M 在四氢呋喃中的溶液, 5.27mL, 5.27mmol) 加入 5-[[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-氟-苄腈 (1.20g, 2.64mmol) 中, 将溶液搅拌过夜。用二氯甲烷稀释, 用水和盐水洗涤。将有机层干燥并将溶液浓缩, 得到标题化合物 (0.890g, 2.60mmol, 99%, 非对映异构体的混合物) :

[0477] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.55 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.64 (m, 1H).

[0478] 制备例 68

[0479] 5-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-氟-苄腈的合成

[0480] 采用基本上如制备例 14 中所述的方法、使用 2-氟-5-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (1.00g, 2.93mmol) 得到标题化合物 (0.400g, 0.773mmol, 26%) : MS (m/z) : 516 (M-1)。

[0481] 制备例 69

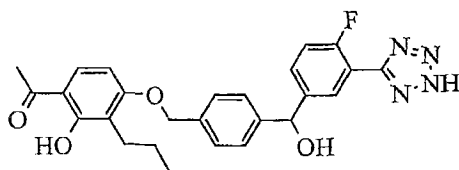
[0482] 1-(4-{4-[[4-氟-3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄氧基}-2-羟基-3-丙基-苯基)-乙酮的合成

[0483] 采用基本上如实施例 1 中所述的方法、使用 5-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-氟-苄腈 (0.400g, 0.773mmol) 得到标题化合物 (0.120g, 0.214mmol, 28%) : MS (m/z) : 559 (M-1)。

[0484] 实施例 45

[0485] 1-[4-(4-{[4-氟-3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-羟基-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0486]

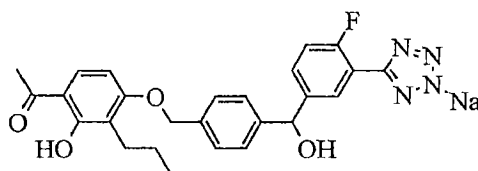


[0487] 将对甲苯磺酸 (2.00mg, 0.012mmol) 加入 1-(4-{4-[[4-氟-3-(2H-四唑-5-基)-苯基]- (四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄氧基}-2-羟基-3-丙基-苯基)-乙酮 (0.130g, 0.232mmol) 在甲醇 (0.2M) 中的溶液中, 搅拌 24 小时。蒸发溶剂, 通过硅胶垫过滤, 得到标题化合物 (0.100g, 0.220mmol, 91%); MS(m/z): 475(M-1)。

[0488] 实施例 46

[0489] 1-[4-(4-{[4-氟-3-(2Na-四唑-5-基)-苯基]-羟基-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮钠盐的合成

[0490]



[0491] 将过量的甲醇钠 (0.5M 在甲醇中的溶液) 加入 1-[4-(4-{[4-氟-3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-羟基-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮的溶液中, 搅拌 30 分钟。蒸发溶剂。加入 1 : 10 四氢呋喃 / 乙醚, 将残余物超声处理。过滤, 收集固体产物。得到标题化合物:

[0492] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 0.86(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.45-1.50(m, 2H), 2.56(s, 3H), 3.37-3.39(m, 2H), 5.21(s, 2H), 5.74(s, 1H), 6.70(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.37(m, 4H), 7.78(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.91(d, J = 6.6Hz, 1H), 12.8(s, 1H). MS(m/z): 475(M-1).

[0493] 制备例 70

[0494] 5-甲酰基-2-甲氧基-苄腈的合成

[0495] 将氰化铜(I) (4.58g, 51.2mmol) 加入 3-溴-4-甲氧基-苯甲醛 (10.0g, 46.5mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.2M) 中的溶液中。将溶液加热至 120°C, 将溶液搅拌 1 天。用碳酸钾 (饱和) 淬灭, 用二乙醚 (5 $\times$) 萃取。将有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到标题化合物 (5.00g, 31.0mmol, 67%):

[0496] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.04(s, 3H), 7.47(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.20(m, 1H), 8.33(m, 1H), 9.91(s, 1H).

[0497] 制备例 71

[0498] 5-{[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-2-甲氧基-苄腈的合成

[0499] 标题化合物基本上按照制备例 65 中所述的方法、采用 5-甲酰基-2-甲氧基-苄

腈 (2.67g, 16.6mmol) 和 (4-溴-苄氧基)-叔丁基-二甲基-甲硅烷 (5.00g, 16.6mmol) 来制备, 得到标题化合物 (3.50g, 9.12mmol, 55%);

[0500] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 4.66 (s, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.53 (m, 2H).

[0501] 制备例 72

[0502] 5-[[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苄腈的合成

[0503] 标题化合物基本上按照制备例 66 中中所述的方法、采用 5-{[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-2-甲氧基-苄腈 (2.00g, 5.21mmol) 来制备, 得到标题化合物 (2.44g, 5.21mmol, 99%); MS (m/z): 468 (M+1)。

[0504] 制备例 73

[0505] 5-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苄腈的合成

[0506] 标题化合物基本上按照制备例 67 中中所述的方法、采用 5-[[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苄腈 (2.44g, 5.22mmol) 来制备, 得到标题化合物 (1.60g, 4.53mmol, 87%, 非对映异构体的混合物);

[0507] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.55 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (m, 1H).

[0508] 制备例 74

[0509] 5-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苄腈的合成

[0510] 标题化合物基本上按照制备例 68 中中所述的方法、采用 5-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苄腈 (1.60g, 4.53mmol) 来制备, 得到标题化合物 (2.28g, 4.83mmol, 95%, 非对映异构体的混合物); MS (m/z): 528 (M-1)。

[0511] 制备例 75

[0512] 1-(2-羟基-4-{4-[[4-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄氧基}-3-丙基-苯基)-乙酮的合成

[0513] 使用实施例 1 中所述的四唑形成的方法、用 5-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苄腈 (1.00g, 1.89mmol) 得到标题化合物 (0.620g, 1.10mmol, 58%); MS (m/z): 571 (M-1)。

[0514] 制备例 76

[0515] 1-[2-羟基-4-(4-{(四氢-吡喃-2-基氧基)-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-三氟甲基-苯基]-乙酮的合成

[0516] 采用实施例 1 的方法、使用 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (384mg, 0.731mmol)、叠氮化钠 (475mg, 7.31mmol) 和盐酸三乙胺 (1.01g, 7.31mmol) 得到黄褐色固态的标题化合物 (400mg, 96%);

[0517] ^1H NMR (CD_3CN) δ 1.44-1.91 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.78 (m, 1H),

4.66 (q, 1H), 5.23 (d, 2H), 5.91 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.39-7.62 (m, 5H), 7.89-8.08 (m, 3H), 13.75 (s, 1H).

[0518] 制备例 77

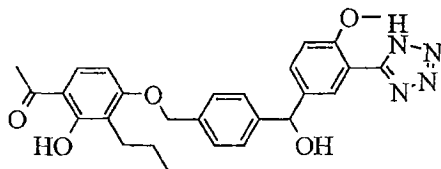
[0519] 1-[3-乙基-2-羟基-4-(4-{(四氢-吡喃-2-基氧基)-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-苯基]-乙酮的合成

[0520] 采用实施例 1 的方法、使用 3-[[4-(4-乙酰基-2-乙基-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (869mg, 1.79mmol)、叠氮化钠 (1.16g, 17.9mmol) 和盐酸三乙胺 (2.46g, 17.9mmol) 得到澄清油状的标题化合物 (900mg, 66%) : MS(负 esi)m/z(相对强度) 527(100)。

[0521] 实施例 47

[0522] 1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[4-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0523]



[0524] 标题化合物基本上按照实施例 45 中所述的方法、采用 1-(2-羟基-4-{4-[[4-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄氧基}-3-丙基-苯基)-乙酮 (0.620g, 1.10mmol) 来制备, 得到标题化合物 (0.350g, 0.700mmol, 72%) :

[0525] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.70 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.56 (q, J = 7.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.0Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.3Hz, 1H), 12.83 (s, 1H). MS(m/z) : 487 (M-1).

[0526] 制备例 78

[0527] 5-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸的合成

[0528] 将 5-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苄腈 (0.650g, 1.23mmol) 和氢氧化钾 (1.38g, 24.6mmol) 在乙醇 (0.2M) 中的溶液加热回流 96 小时。蒸发溶剂, 用 1N 盐酸酸化, 然后用二氯甲烷 (5 $\times$) 萃取。将合并的有机层干燥并浓缩, 得到标题化合物 (0.600g, 1.09mmol, 89%) : MS(m/z) : 547 (M-1)。

[0529] 制备例 79

[0530] 5-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酰胺的合成

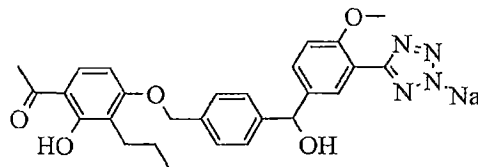
[0531] 将 N, N-二异丙基碳二亚胺 (0.114g, 0.902mmol) 加入 5-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸 (0.450g, 0.820mmol) 和 1-羟基苯并三唑水合物 (0.122g, 0.902mmol) 在二氯甲烷 (0.2M) 中的溶液中。于室温将溶液搅拌 1 小时。将溶液用氨气饱和, 将溶液搅拌 24 小时。收集沉

淀物,为标题化合物(0.440g,0.815mmol,98%);MS(m/z):546(M-1)。

[0532] 实施例 48

[0533] 1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[4-甲氧基-3-(2Na-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮钠盐的合成

[0534]



[0535] 采用通用方法3、用1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[4-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮(0.200g,0.409mmol)得到标题化合物(0.190g,0.372mmol,91%):

[0536] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 0.86(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.47(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.56(m, 2H), 3.70(s, 3H), 5.16(s, 2H), 5.67(s, 1H), 5.80(br s, 1H), 6.54(br s, 1H), 6.96(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.26(q, J = 7.2Hz, 1H), 7.35(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.39(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.56(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.2Hz, 1H), 12.76(br s, 1H). MS(m/z): 487(M-1).

[0537] 制备例 80

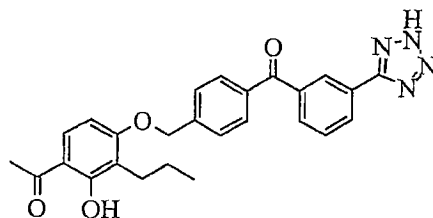
[0538] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-苄腈的合成

[0539] 于0℃将3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈(110mg,0.264mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液搅拌。加入Dess-Martin过碘烷(1,1,1-三乙氧基-1,1,1-二氢-1,2-苯并碘杂氧杂环戊烯-3(H)-酮)(120mg,0.29mmol),于室温将反应物搅拌1.5小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的萃取液通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用7:3己烷:乙酸乙酯洗脱进行纯化,得到白色固态的标题化合物(105mg,95%)。质谱(M+H)414。

[0540] 实施例 49

[0541] 1-(2-羟基-3-丙基-4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-苯甲酰基]-苄氧基}-苯基)-乙酮的合成

[0542]



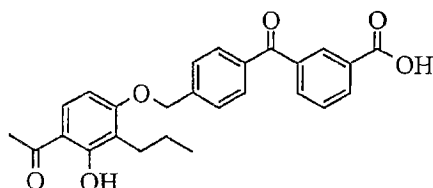
[0543] 标题化合物基本上按照1-[4-(4-{氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮所述的方法来制备。分离得到黄褐色固态的标题化合物,115mg,99%。

[0544] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.89(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.36(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.80-7.89(m, 4H), 7.68(d, 2H), 6.76(d, 1H), 5.42(s, 2H), 2.66(t, 2H), 2.60(s, 3H),

1.54 (q, 2H), 0.92 (t, 3H). LC/MS M-1 455.

[0545] 实施例 50

[0546] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-苯甲酸的合成
[0547]



[0548] 标题化合物基本上按照 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸中所述的方法、采用 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-苄腈来制备,得到白色粉末状的标题化合物 (52mg, 100%)。

[0549] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.34 (bs, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.22-8.26 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.82-7.87 (m, 3H), 7.75 (t, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.60-2.68 (m, 5H), 1.50-1.55 (m, 2H), 0.91 (t, 3H). LCMS M-1 431.

[0550] 制备例 81

[0551] 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-烟酰胺的合成

[0552] 将 5-溴-烟酸 (50g, 248mmol) 在亚硫酸氯 (200mL) 中的溶液加热回流。4 小时后,冷却至环境温度,在减压下浓缩,得到残余物。将残余物溶于二氯甲烷 (1.0L) 中。加入吡啶 (58.7g, 743mmol), 然后加入盐酸 O,N-二甲基-羟胺 (26.6g, 272mmol) 并搅拌。18 小时后,加入水 (1.0L),用二氯甲烷萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到澄清油状的标题化合物 (59.1g, 97%) :

[0553] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.29 (bs, 3H), 3.57 (bs, 3H), 8.24 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

[0554] 制备例 82

[0555] (5-溴-吡啶-3-基)-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-甲酮的合成

[0556] 将正丁基锂 (4.56mL, 7.30mmol) 加入冷却到 -78°C 的 (4-溴-苄氧基)-叔丁基-二甲基-甲硅烷 (2.0g, 6.64mmol) 在四氢呋喃 (60mL) 中的溶液中。2 小时后,加入 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-烟酰胺 (1.63g, 6.64mmol), 使溶液逐渐温热至环境温度。2 小时后,加入 1% 盐酸水溶液 (60mL) 并搅拌。20 分钟后,用乙酸乙酯萃取溶液。合并有机层,通过硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用 12.5% 乙酸乙酯:己烷洗脱进行纯化,得到白色固态的标题化合物 (1.10g, 41%) :

[0557] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.84 (bs, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.31 (t, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.98 (d, 1H).

[0558] 制备例 83

[0559] 5-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈的合成

[0560] 将四(三苯膦)钯 (284mg, 0.246mmol) 加入 (5-溴-吡啶-3-基)-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-甲酮 (1.0g, 2.46mmol) 和氰化锌 (578mg, 4.92mmol) 在二甲基甲酰胺 (25mL) 中的溶液中并搅拌。用氮气清洗溶液,加热至 80°C 。18 小时后,加入

水 (100mL), 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物用快速色谱法、用 12.5% 乙酸乙酯: 己烷洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (550mg, 63%):

[0561] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.84 (bs, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.61 (t, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.26 (d, 1H).

[0562] 制备例 84

[0563] 5-[4-(羟基甲基-苯甲酰基)-烟腈的合成

[0564] 将 5-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈 (510mg, 1.45mmol) 溶于 10% 盐酸水溶液 (10mL) 和四氢呋喃 (50mL) 中并搅拌。1 小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL), 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到白色固态的标题化合物 (325mg, 94%):

[0565] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.64 (d, 2H), 5.44 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.59 (t, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.27 (d, 1H).

[0566] 制备例 85

[0567] 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈的合成

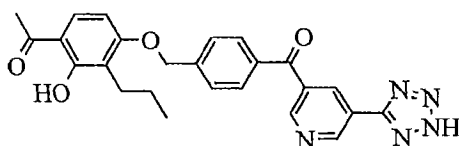
[0568] 标题化合物基本上按照制备例 14 中所述的方法、采用 5-(4-羟基甲基-苯甲酰基)-烟腈 (325mg, 1.36mmol) 来制备, 得到白色固态的标题化合物 (448mg, 79%):

[0569] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.90 (t, 3H), 1.52 (六重峰, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 5.41 (bs, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.27 (d, 1H), 12.86 (s, 1H).

[0570] 实施例 51

[0571] 1-(2-羟基-3-丙基-4-{4-[5-(2H-四唑-5-基)-吡啶-3-羰基]-苄氧基}-苯基)-乙酮的合成

[0572]



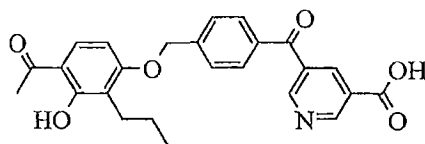
[0573] 标题化合物基本上按照实施例 1 中所述的方法、使用 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈 (448mg, 1.08mmol)、叠氮化钠 (703mg, 10.8mmol) 和盐酸三乙胺 (1.49g, 10.8mmol) 来制备, 得到白色固态的标题化合物 (338mg, 66%):

[0574] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.90 (t, 3H), 1.53 (六重峰, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.68 (t, 1H), 9.05 (d, 1H), 9.46 (d, 1H), 12.86 (s, 1H); MS (负 esi) m/z (相对强度) 456 (100).

[0575] 实施例 52

[0576] 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-烟酸的合成

[0577]



[0578] 将氢氧化锂 (289mg, 12.06mmol) 加入 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-烟腈 (500mg, 1.21mmol) 在二噁烷 (10mL) 和水 (10mL) 中的溶液中并搅拌。将溶液加热回流。1 小时后, 冷却至环境温度, 加入水 (100mL), 用乙酸乙酯洗涤。用 10% 盐酸水溶液 (15mL) 酸化, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过在乙醚中超声处理 1 小时进行纯化。将所得沉淀物过滤, 得到浅褐色固态的标题化合物 (262mg, 50%) :

[0579] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.86(t, 3H), 1.48(六重峰, 2H), 2.54(s, 3H), 2.59(t, 2H), 5.38(s, 2H), 6.70(d, 1H), 7.62(d, 2H), 7.79(d, 1H), 7.84(d, 2H), 8.42(s, 1H), 9.05(s, 1H), 9.24(s, 1H), 12.82(s, 1H), 13.72(bs, 1H); MS(负esi)m/z(相对强度) 432(100).

[0580] 制备例 86

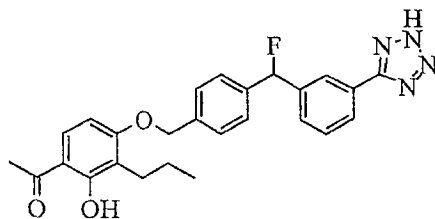
[0581] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-氟-甲基}-苄腈的合成

[0582] 于 -78°C 将 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈 (5.0g, 12.06mmol) 和二氯甲烷 (100mL) 的溶液搅拌。加入二乙氨基三氟化硫 (1.8mL, 13.74mmol), 移去冷水浴, 于室温将反应物搅拌 1 小时。将反应混合物用水 (100mL) 稀释, 分层, 用二氯甲烷 (2 $\times$ 100mL) 萃取水层。合并有机层, 用水 (50mL) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到黄褐色固态的标题化合物 (5.1g, 100%)。LCMS $M+1 = 418$ 。

[0583] 实施例 53

[0584] 1-[4-(4-{氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0585]



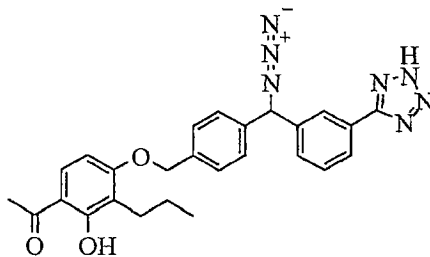
[0586] 将 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-氟-甲基}-苄腈 (4.7g, 11.26mmol)、溴化锌 (II) (10.1g, 45mmol)、叠氮化钠 (5.85g, 90mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (50mL) 的混合物加热至 140°C , 搅拌 1 小时。将反应物冷却至室温, 用水 (200mL) 稀释。用 5N 盐酸水溶液将 pH 调至 2, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 100mL) 萃取。合并萃取液, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过反相 C18 色谱法、用 4 : 6 乙腈 : (0.1% 三氟乙酸) 水至 7 : 3 乙腈 : (0.1% 三氟乙酸) 水洗脱进行纯化, 运行 8 次, 得到白色细针状的标题化合物 (3.08g, 59%)。

[0587] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.86(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.61-7.70(m, 2H), 7.48(m, 4H), 6.78-6.93(d, 1H), 6.72(d, 1H), 5.29(s, 2H), 2.58-2.63(m, 5H), 1.46-1.53(m, 2H), 0.88(t, 3H). LCMS $M-1$ 459.

[0588] 实施例 54

[0589] 1-[4-(4-{叠氮基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0590]



[0591] 白色固态的标题化合物在实施例 53 的 1-[4-(4-{氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮的纯化中作为另外的产物而得到 (340mg, 7%)。

[0592] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.28 (2H), 2.58-2.62 (m, 5H), 1.45-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, 3H). LC/MS M-1482.

[0593] 制备例 87

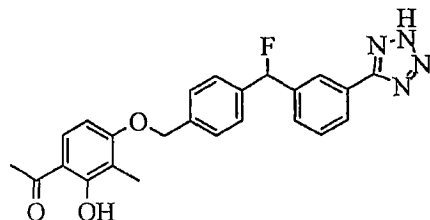
[0594] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-氟-甲基}-苄腈的合成

[0595] 于 -78°C 将 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈 (0.5g, 1.29mmol) 和二氯甲烷 (15mL) 的混合物搅拌。加入二乙氨基三氟化硫 (0.2mL, 1.48mmol), 将反应物温热至室温, 搅拌 30 分钟。将混合物冷却至 0°C , 用水 (50mL) 稀释。分层, 用二氯甲烷 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取水层。合并有机层, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 7 : 3 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (400mg, 80%)。LCMS M+1 390。

[0596] 实施例 55

[0597] 1-[4-(4-{氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-甲基-苯基]-乙酮的合成

[0598]



[0599] 于 140°C 将 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-氟-甲基}-苄腈 (400mg, 1.03mmol)、溴化锌 (II) (280mg, 1.24mmol)、叠氮化钠 (160mg, 2.48mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (10mL) 的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物冷却, 用水稀释, 用盐酸水溶液将 pH 调至 2。用乙酸乙酯萃取产物, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过反相 C-18 色谱法、用 4 : 6 乙腈 : (0.1% 三氟乙酸) 水至乙腈洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (100mg, 22%)。

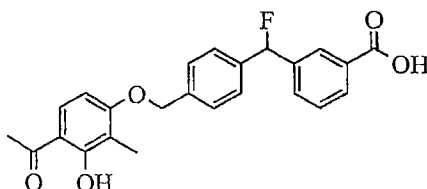
[0600] ^1H NMR

[0601] (DMSO- d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.6107.70 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 4H), 6.78-6.94 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). LCMS M-1 431.

[0602] 实施例 56

[0603] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-氟-甲基}-苯甲酸的合成

[0604]



[0605] 于 -78°C 将 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸 (100mg, 0.246mmol) 和二氯甲烷 (5mL) 的混悬液搅拌。加入二甲氨基三氟化硫 (35 μL , 0.271mmol), 将混合物温热至室温。加入另一部分二甲氨基三氟化硫 (35 μL , 0.271mmol), 混悬液变为溶液。将反应混合物用 2N 氢氧化钠水溶液 (5mL) 和四氢呋喃 (2mL) 稀释, 搅拌 10 分钟。用 5N 盐酸水溶液将 pH 调至 2, 用 (2 $\times$ 20mL) 乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液浓缩, 将所得残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 1 : 1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (70mg, 70%)。

[0606] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.12 (s, 1H), 12.86 (s, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44-7.59 (m, 5H), 6.75-6.90 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). LCMS M-1 407.

[0607] 制备例 88

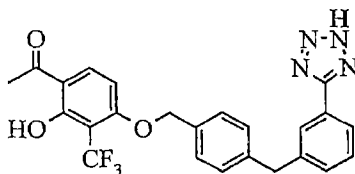
[0608] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苄基]-苄腈的合成

[0609] 在 Ar 气下于室温向 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苄基]-羟基-甲基}-苄腈 (211mg, 0.48mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中加入 Et_3SiH (0.61mL, 3.8mmol) 和 BF_3 乙醚复合物 (0.12mL, 0.96mmol)。于室温将反应混合物搅拌 2 小时并用饱和 NH_4Cl 水溶液 (20mL) 淬灭。用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 25mL) 萃取水性混合物。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法、使用 50% 乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (108mg, 53%)。LC-MS (m/e) : 424 (M-1)。

[0610] 实施例 57

[0611] 1-(2-羟基-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-3-三氟甲基-苯基)-乙酮的合成

[0612]



[0613] 标题化合物基本上按照 1-(2-羟基-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄氧基]-苄氧

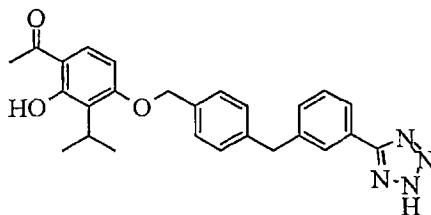
基}-3-三氟甲基-苯基)-乙酮中所述的方法、采用 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-三氟甲基-苯氧基甲基)-苄基]-苄腈来制备 (58%)。LC-MS(m/e):467(M-1);

[0614] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.79(1H, s), 8.21(1H, d), 7.80-8.00(2H, m), 7.30-7.60(6H, m), 6.92(1H, d), 5.35(2H, s), 4.08(2H, s), 2.65(3H, s).

[0615] 实施例 58

[0616] 1-(2-羟基-3-异丙基-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-苯基)-乙酮的合成

[0617]



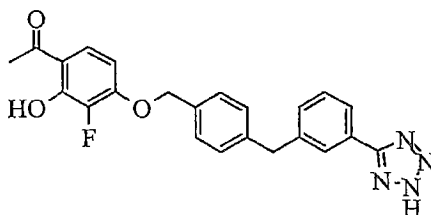
[0618] 向 1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-异丙基-苯基]-乙酮 (100mg, 0.22mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (5.4mL) 中的溶液中加入 Et_3SiH (281 μL , 1.76mmol) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{乙醚复合物}$ (56 μL , 0.44mmol)。将反应混合物搅拌 1.5 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 淬灭反应混合物, 用 50% 四氢呋喃 / 乙酸乙酯溶液 (3 $\times$ 30mL) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 浓缩至油状物。将残余物通过反相 HPLC、使用 90 : 10 至 20 : 80 ($\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA) : CH_3CN 的梯度作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (29mg, 30%)。LC-MS(m/e):441(M-1);

[0619] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.1(1H, s), 7.82-8.00(2H, m), 7.78(1H, d), 7.30-7.55(6H, m), 6.72(1H, d), 5.22(2H, s), 4.08(2H, s), 3.57(1H, m), 2.57(3H, s), 1.26(3H, s), 1.23(3H, s).

[0620] 实施例 59

[0621] 1-(3-氟-2-羟基-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-苯基)-乙酮的合成

[0622]



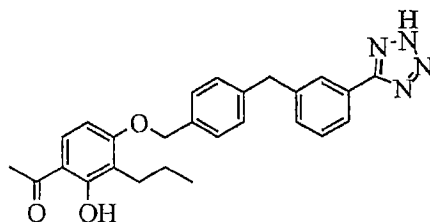
[0623] 标题化合物基本上按照实施例 57 中中所述的方法、采用 1-[3-氟-2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-苯基]-乙酮并于室温搅拌 2 小时来制备。得到标题化合物 (18mg, 27%)。LC-MS(m/e):417(M-1);

[0624] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.34(1H, s), 7.82-8.00(2H, m), 7.73(1H, dd), 7.47-7.60(2H, m), 7.42(2H, d), 7.34(2H, d), 6.89(1H, dd), 5.28(2H, s), 4.08(2H, s), 2.61(3H, s).

[0625] 实施例 60

[0626] 1-(2-羟基-3-丙基-4-{4-[3-(1H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-苯基)-乙酮的合成

[0627]



[0628] 标题化合物按照类似于 1-[4-(4-{氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮的方法、采用 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苄基]-苄腈来制备。将粗产物通过反相 C18 制备色谱法进行纯化,运行 8 次,得到褐色固态的标题化合物 (6.3g, 58%)。

[0629] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.86(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.86-7.89(m, 1H), 7.81(d, 1H), 7.48-7.58(m, 2H), 7.33-7.42(m, 4H), 6.73(d, 1H), 5.23(s, 2H), 4.08(s, 2H), 2.56-2.61(m, 5H), 1.45-1.53(m, 2H), 0.88(t, 3H). LCMS M-1 441.

[0630] 实施例 61

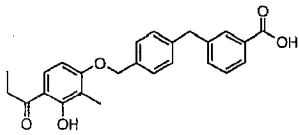
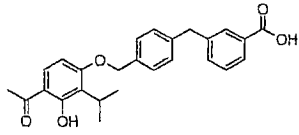
[0631] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸的合成

[0632] 于室温将 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸 (80mg, 0.197mmol)、三乙基甲硅烷 (250 μL , 1.57mmol)、三氟化硼合二乙醚 (70 μL , 0.542mmol) 和二氯甲烷 (2mL) 的溶液搅拌 1 小时。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯 (2 $\times$ 10mL) 萃取。将合并的萃取液通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物从二氯甲烷/己烷中重结晶,得到白色固态的标题化合物 (54mg, 70%)。

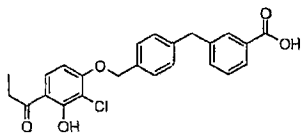
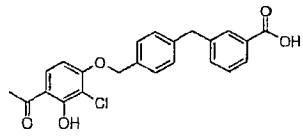
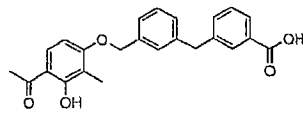
[0633] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.92(bs, 1H), 12.85(s, 1H), 7.78-7.82(m, 3H), 7.27-7.49(m, 6H), 6.72(d, 1H), 5.23(s, 2H), 4.06(s, 2H), 2.52(s, 3H), 2.04(s, 3H). LCMS M-1 389.

[0634] 以下化合物基本上按照对实施例 61 所述的方法来制备。

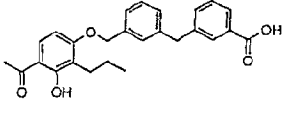
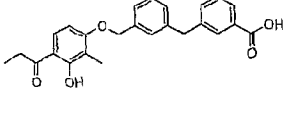
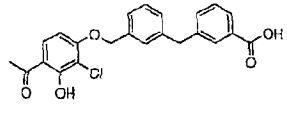
[0635]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
62	3-[4-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.92 (bs, 1H), 12.91 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.08 (t, 3H). LCMS M-1 403.
63	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-异丙基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 12.92 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 3H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.24 (d, 6H). LCMS M-1 417.

[0636]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
64	3-[4-(2-氯-3-羟基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 12.92 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 1.11 (t, 3H). LCMS M-1 423.
65	3-[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.15 (s, 1H), 12.94 (bs, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.30-7.51 (m, 6H), 6.91 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H). LCMS M-1 409.
66	3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.92 (bs, 1H), 12.85 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 3H), 7.27-7.49 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). LCMS M-1 389.

[0637]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
67	3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.92 (bs, 1H), 12.85 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 3H), 7.27-7.49 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.53-2.59 (m, 5H), 1.41-1.47 (m, 2H), 0.83 (t, 3H). LCMS M-1 417.
68	3-[3-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.90 (bs, 1H), 12.90 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 3H), 7.27-7.49 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.11 (t, 3H). LCMS M-1 403.
69	3-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.15 (s, 1H), 12.93 (bs, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.25-7.46 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.63 (s, 3H). LCMS M+1 411.

[0638] 制备例 89

[0639] 3-[甲氧基-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈的合成

[0640] 于 0℃ 将 3-[羟基-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈 (0.64g, 1.62mmol) 和四氢呋喃 (10mL) 的溶液搅拌。加入 60% 氢化钠在矿物油中的混悬液 (80mg, 1.95mmol), 于室温将混合物搅拌 10 分钟。将混合物冷却至 0℃, 加入碘代甲烷 (0.12mL, 1.8mmol)。于室温将所得混合物搅拌 18 小时。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机层浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 9 : 1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到无色油状的标题化合物 (400mg, 60%)。

[0641] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.55–7.69 (m, 2H), 7.27–7.46 (m, 5H), 5.27 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.05–1.29 (m, 21H).

[0642] 制备例 90

[0643] 3-[(4-羟基甲基-苯基)-甲氧基-甲基]-苄腈的合成

[0644] 于室温将 3-[甲氧基-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈 (0.4g, 0.976mmol)、四氢呋喃 (10mL) 和 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1.2mL, 1.2mmol) 搅拌 18 小时。将混合物用水 (100mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取, 将合并的萃取液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 1:1 己烷:乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到无色油状的标题化合物 (188mg, 76%)。LCMS $M+1$ 254。

[0645] 制备例 91

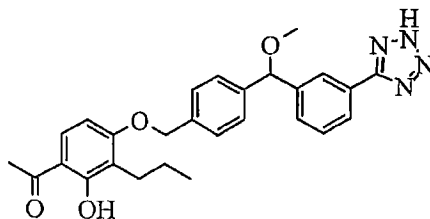
[0646] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-甲氧基-甲基}-苄腈的合成

[0647] 标题化合物按照类似于 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的方法、采用 3-[(4-羟基甲基-苯基)-甲氧基-甲基]-苄腈来制备, 得到无色油状的标题化合物 (248mg, 78%)。LCMS $M+1$ 430。

[0648] 实施例 70

[0649] 1-[2-羟基-4-(4-{甲氧基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0650]



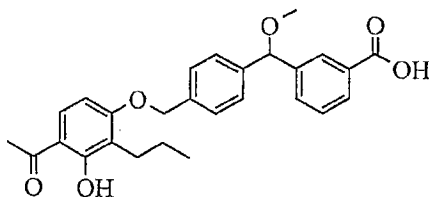
[0651] 标题化合物基本上按照 1-[4-(4-{氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮中所述的方法、采用 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-甲氧基-甲基}-苄腈来制备, 得到淡紫色泡沫状的标题化合物 (129mg, 47%)。

[0652] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.42–7.49 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.57–2.61 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.47–1.56 (m, 2H), 0.84–0.92 (m, 3H). LCMS $M-1$ 471.

[0653] 实施例 71

[0654] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-甲氧基-甲基}-苯甲酸的合成

[0655]



[0656] 标题化合物基本上按照 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸中所述的方法、采用 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-甲氧基-甲基]-苄腈来制备,得到白色固态的标题化合物(82%)。

[0657] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.00(bs, 1H), 12.85(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.79-7.85(m, 2H), 7.63(d, 1H), 7.40-7.48(m, 5H), 6.72(d, 1H), 5.50(s, 1H), 5.24(s, 2H), 3.30(s, 3H), 2.58-2.61(m, 5H), 1.44-1.52(m, 2H), 0.84-0.88(m, 3H). LCMS M+1 449.

[0658] 制备例 92

[0659] 3-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯甲酰基)-苄腈的合成

[0660] 于室温将 3-[羟基-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-甲基]-苄腈(2.06g, 5.21mmol)、Dess-Martin 过碘烷(1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘杂氧杂环戊烯-3(H)-酮)(2.7g, 6.25mmol)和二氯甲烷(50mL)的溶液搅拌 24 小时。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用二氯甲烷(2×50mL)萃取。将合并的萃取液通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 8:2 己烷:乙酸乙酯洗脱进行纯化,得到白色固态的标题化合物(1.2g, 60%)。

[0661] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.06-8.10(m, 2H), 7.89-7.91(m, 1H), 7.79-7.81(m, 2H), 7.66(t, 1H), 7.54-7.56(m, 2H), 4.97(s, 2H), 1.17-1.31(m, 21H).

[0662] 制备例 93

[0663] 3-[1-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-乙烯基]-苄腈的合成

[0664] 于 0℃将甲基三苯基溴化磷(0.2g, 0.56mmol)和四氢呋喃(10mL)的混合物搅拌。加入叔丁醇钾(72mg, 0.64mmol),于室温将黄色溶液搅拌 10 分钟。将溶液冷却至 0℃,加入 3-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯甲酰基)-苄腈(0.2g, 0.51mmol)。于室温将所得橙色反应物搅拌 1 小时。将反应物用水稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。合并萃取液,通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 9:1 己烷:乙酸乙酯洗脱进行纯化,得到无色蜡状的标题化合物(90mg, 45%)。

[0665] ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.60-7.67(m, 3H), 7.47(t, 1H), 7.37-7.40(m, 2H), 7.27-7.28(2H), 5.60(s, 1H), 5.50(s, 1H), 1.10-1.29(m, 21H).

[0666] 制备例 94

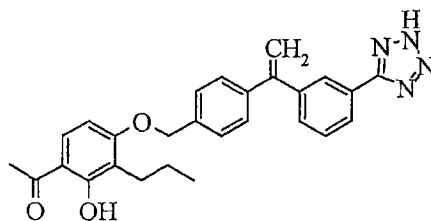
[0667] 3-{1-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-乙烯基}-苄腈的合成

[0668] 标题化合物按照类似于 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的方法、采用 3-[1-(4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-苯基)-乙烯基]-苄腈来制备,得到白色固态的标题化合物(0.46g, 47%)。LCMS M+1 412。

[0669] 实施例 72

[0670] 1-[2-羟基-3-丙基-4-(4-{1-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-乙烯基}-苄氧基)-苯基]-乙酮的合成

[0671]



[0672] 标题化合物基本上按照 1-[4-(4-{ 氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮中所述的方法、采用 3-{1-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-乙基}-苄腈来制备,得到黄褐色固态的标题化合物(72mg,65%)。

[0673] ^1H NMR(CDCl_3) δ 12.87(s, 1H), 8.00-8.07(m, 2H), 7.83-7.86(m, 2H), 7.65(t, 1H), 7.39-7.54(m, 4H), 6.76(d, 1H), 5.68(s, 1H), 5.63(s, 1H), 5.32(s, 2H), 2.58-2.65(m, 5H), 1.48-1.53(m, 2H), 0.89(t, 3H). LCMS M-1 453.

[0674] 制备例 95

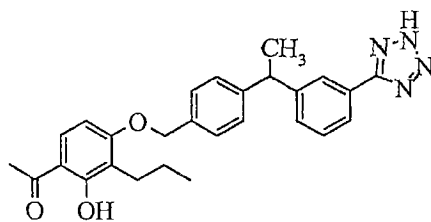
[0675] 3-{1-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-乙基}-苄腈的合成

[0676] 将 3-{1-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-乙基}-苄腈(0.105g, 0.255mmol)、乙酸乙酯(50ml)和 PtO_2 (0.010g) 加入 Parr 压力容器中。用氮气清洗反应容器,用氢气给反应混合物加压(400KPa),将容器密封,于环境温度振荡反应。继续反应 2.5 小时。从容器中排出过量的氢气,用氮气清洗容器。将反应混合物过滤以除去铂催化剂。将滤液和 PtO_2 (0.019g) 加入 Parr 压力容器中。用氮气清洗反应容器,用氢气给反应混合物加压(400KPa),将容器密封,于环境温度振荡反应物。继续反应 6 小时。从容器中排出过量的氢气,用氮气清洗容器。将反应混合物过滤以除去铂催化剂,真空下除去溶剂。将浓缩物、乙酸乙酯(50ml)和 PtO_2 (0.022g) 加入 Parr 压力容器中。用氮气清洗反应容器,用氢气给反应混合物加压(400KPa),将容器密封,于环境温度振荡反应物。继续反应 18 小时。从容器中排出过量的氢气,用氮气清洗容器。将反应混合物过滤以除去铂催化剂,真空下除去溶剂。将浓缩物、乙酸乙酯(150ml)、来自先前过滤的 Pt 催化剂和 PtO_2 (0.105g) 加入 Parr 压力容器中。用氮气清洗反应容器,用氢气给反应混合物加压(400KPa),将容器密封,于环境温度振荡反应物。继续反应 22.5 小时。从容器中排出过量的氢气,用氮气清洗容器。将反应混合物过滤以除去铂催化剂。将混合物过滤并浓缩,得到薄膜状的标题化合物(25mg,25%)。LCMS M-1 412。

[0677] 实施例 73

[0678] 1-[2-羟基-3-丙基-4-(4-{1-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-乙基}-苄氧基)-苯基]-乙酮的合成

[0679]



[0680] 标题化合物基本上按照 1-[4-(4-{ 氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄

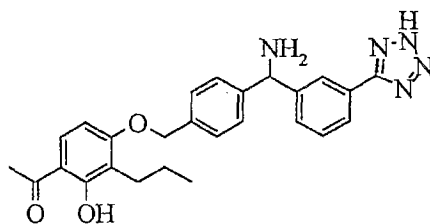
氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮中所述的方法、采用 3-{1-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-乙基}-苄腈来制备。得到白色固态的标题化合物 (12.5mg, 45%)。

[0681] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.35-7.54 (m, 6H), 6.73 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 5H), 1.66 (d, 3H), 1.46-1.50 (m, 2H), 0.87 (t, 3H). LCMS $M+1$ 457.

[0682] 实施例 74

[0683] 1-[4-(4-{氨基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0684]



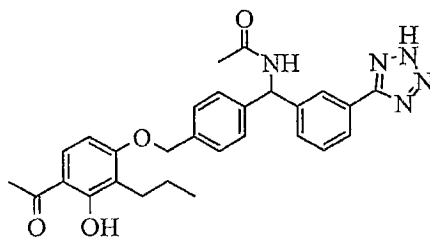
[0685] 于室温将 1-[4-(4-{叠氮基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮 (340mg, 0.703mmol)、三苯膦 (195mg, 0.74mmol)、水 (0.5mL) 和四氢呋喃 (5mL) 的混合物搅拌 48 小时。将混合物过滤, 将滤饼用四氢呋喃 (2mL) 洗涤, 真空干燥, 得到白色固态的标题化合物 (169mg, 52%)。

[0686] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.9 (bs, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.35-7.58 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.58-2.62 (m, 5H), 1.46-1.54 (m, 2H), 0.88 (t, 3H). LCMS $M-1$ 456.

[0687] 实施例 75

[0688] N-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-乙酰胺的合成

[0689]



[0690] 于室温将 1-[4-(4-{氨基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮 (80mg, 0.175mmol)、乙酰氯 (15 μL , 0.211mmol) 和二氯甲烷 (1.5mL) 的混合物搅拌。加入吡啶 (50 μL , 0.62mmol), 于室温将混合物搅拌 24 小时。加入另一部分乙酰氯 (20 μL , 0.28mmol), 将反应物另外搅拌 24 小时。将反应混合物通过反相 C18 制备色谱法、用 4 : 6 乙腈 : 水 (0.1% 三氟乙酸) 至 8 : 2 乙腈 : 水 (0.1% 三氟乙酸) 洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (53mg, 61%)。

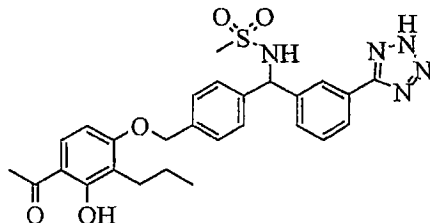
[0691] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.36-7.61 (m, 6H), 6.73 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.59-2.62 (m, 5H), 1.97 (s,

3H), 1.46-1.53 (m, 2H), 0.88 (t, 3H). LCMS M-1 = 498.

[0692] 实施例 76

[0693] N-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-甲磺酰胺的合成

[0694]



[0695] 标题化合物基本上按照实施例 74 中所述的方法、采用甲磺酰氯和 1-[4-(4-{氨基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮来制备。得到白色固态的标题化合物 (22mg, 28%)。

[0696] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 5H), 1.46-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, 3H). LCMS M+1 536.

[0697] 制备例 96

[0698] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-叠氮基-甲基}-苄腈的合成

[0699] 于 50°C 将 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄腈 (3g, 7.22mmol)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (2.3mL, 15.2mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物 (3.3mL, 15.2mmol) 和四氢呋喃 (20mL) 的混合物搅拌 2 小时。将混合物浓缩, 将粗残余物通过硅胶色谱法、用己烷至 7 : 3 己烷 : 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (1.77g, 56%)。LCMS M-1 439。

[0700] 制备例 97

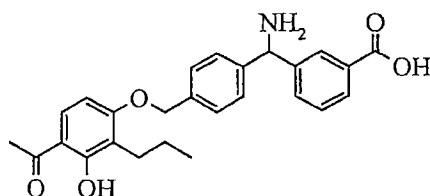
[0701] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-氨基-甲基}-苄腈的合成

[0702] 将 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-叠氮基-甲基}-苄腈 (1.77g, 4.02mmol)、三苯膦 (1.16g, 4.42mmol)、水 (0.5mL) 和四氢呋喃 (25mL) 的混合物搅拌 18 小时。将混合物浓缩, 用水 (100mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的萃取液通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至鲜黄色残余物。未经进一步纯化使用该化合物。LCMS M-1 413。

[0703] 实施例 77

[0704] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-氨基-甲基}-苯甲酸的合成

[0705]



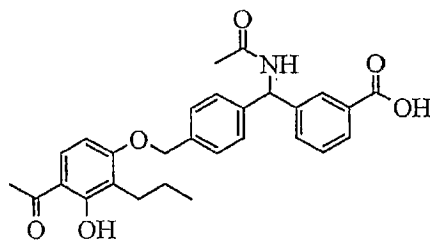
[0706] 将 3-([4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-氨基-甲基)-苄腈在 5N 氢氧化钠水溶液 (15mL, 75mmol) 和乙醇 (50mL) 中的溶液搅拌回流 3 小时。用浓盐酸水溶液将 pH 调至 2 并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的萃取液用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过反相 C18 制备色谱法、用 8 : 2 水 (0.1% 三氟乙酸) : 乙腈至乙腈洗脱进行纯化, 运行 4 次, 得到白色晶状固态的标题化合物 (1.5g, 87%)。

[0707] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.25 (bs, 1H), 12.86 (s, 1H), 9.00 (bs, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51–7.62 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.57–2.62 (m, 5H), 1.46–1.53 (m, 2H), 0.88 (t, 3H). LCMS M-1 432.

[0708] 实施例 78

[0709] 3-([乙酰基氨基-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-甲基]-苯甲酸)的合成

[0710]



[0711] 标题化合物按照类似于 N-([4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基)-乙酰胺的方法、采用 3-([4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-氨基-甲基)-苯甲酸来制备, 得到白色固态的标题化合物 (48%)。

[0712] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.01 (bs, 1H), 12.86 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 7.80–7.88 (m, 3H), 7.37–7.57 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.57–2.62 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.46–1.53 (m, 2H), 0.88 (t, 3H). LCMS M+1 476.

[0713] 通用方法 1

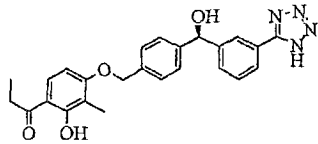
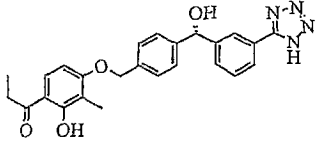
[0714] 将外消旋混合物色谱分离为单独的对映异构体的通用方法

[0715] 将适当的外消旋化合物、例如 1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-甲基-苯基]-丙烷-1-酮 (56mg, 0.126mmol) 溶于丙酮、四氢呋喃和异丙醇的溶液中。将溶液浓缩至油状物, 用异丙醇 (1mL) 稀释。将溶液通过手性色谱法 (注射两次)、采用 Chiralcel OD (2×25cm) 柱、用 3 : 1 庚烷 : 异丙醇以 14mL/min 的流速异手性 (isochratically) 洗脱进行分离, 得到 27mg 第一种洗脱级分 : 所命名的异构体 1 (实施例 79, 100% ee) 和 25mg 第二种洗脱级分 : 所命名的异构体 2 (实施例 80, 95% ee)。

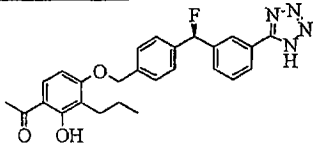
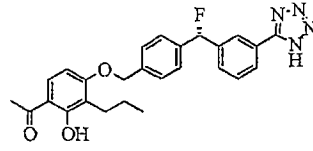
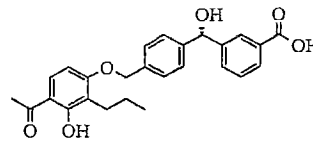
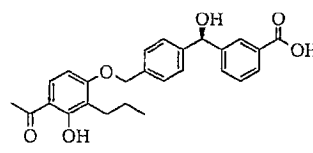
[0716] 以下实施例基本上按照通用方法 1 中所述的方法来制备。

[0717] 在实施例 83 和 84 中, 所提供的立体化学是优先文件陈述的改正。

[0718]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
79	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-甲基-苯基]-丙烷-1-酮(异构体1)		100 % e.e. ES MS 443 M-1.
80	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-甲基-苯基]-丙烷-1-酮(异构体2)		95 % e.e. ES MS 443 M-1.
81	1-[4-(4-{氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-2-		100 % e.e. ES MS 459 M-1.

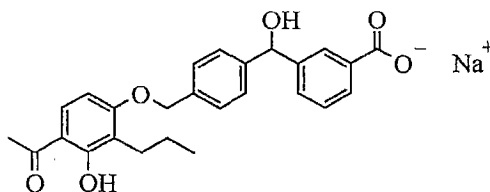
[0719]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
	羟基-3-丙基-苯基]-乙酮 (异构体1)		
82	1-[4-(4-{氟-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苯氧基)-2-羟基-3-丙基-苯基]-乙酮 (异构体2)		95.5 % e.e. ES MS 459 M-1.
83	(+)-3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸 (异构体1)		100 % e.e. ES MS 433 M-1. [α] _D ²⁰ = +12.6 ° (C=1.0, DMSO)
84	(-)-3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸 (异构体2)		100 % e.e. ES MS (m/z) (m ± 1) 433. [α] _D ²⁰ = -11.4 ° (C=1.0, DMSO)

[0720] 实施例 85

[0721] 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸钠的合成

[0722]



[0723] 于室温将化合物 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸 (357mg, 0.822mmol) 在乙酸乙酯 (4mL) 和四氢呋喃 (4mL) 的溶液中搅拌。加入 2-乙基己酸钠 (150mg, 0.904mmol) 在乙酸乙酯 (2mL) 中的溶液, 将反应物搅拌过夜。将反应物浓缩, 将所得稠油状物用乙醚 (5mL) 稀释, 剧烈搅拌。将所得白色沉淀物过滤, 真空干燥, 得到白色固态的标题化合物 (94%)。

[0724]

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 12.85 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.38-7.39 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.57-2.62 (m, 5H),

1.46-1.53(m, 2H), 0.88(t, 3H). LCMS M-1 433(母体酸).

[0725] 制备例 98

[0726] 1-(2,6-二羟基-联苯-3-基)-乙酮的合成

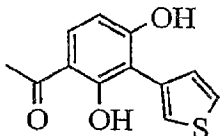
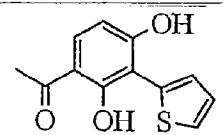
[0727] 于室温向 1-(2,4-二羟基-3-碘-苯基)-乙酮 (1.0g, 3.59mmol; 581938, 可以按照 G. Batu 和 R. Stevenson 在 J. Org. Chem. 1979, 44, 3948 中所述的方法来制备) 在四氢呋喃/水 (15mL/3mL) 中的溶液中加入苯基硼酸 (0.877g, 7.19mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (0.088g, 0.107mmol) 和氢氧化铯一水合物 (1.81g, 10.8mmol)。搅拌 15 小时后, 将混合物通过硅藻土 ® 垫过滤, 用乙酸乙酯洗涤。将残余物用 30mL 1N 盐酸稀释, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤; 通过硫酸镁干燥; 过滤, 在减压下浓缩。将所得残余物通过快速色谱法、用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱进行纯化, 得到无色固态的标题化合物: MS(m/z) 228(M⁺);

[0728] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 13.1(s, 1H), 10.6(bs, 1H), 7.81(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.41-7.28(m, 5H), 6.61(d, J = 8.8Hz, 1H), 2.58(s, 3H);

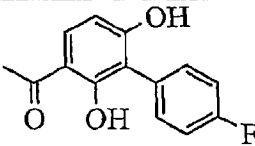
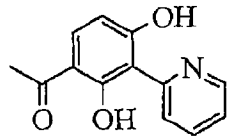
[0729] R_f = 0.58, 在 40% 乙酸乙酯/己烷中。

[0730] 以下化合物基本上按照制备例 98 中所述的方法来制备。

[0731]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
99	1-(2,4-二羟基-3-噻吩-3-基-苯基)-乙酮		MS (m/e): 235 (M+1)
100	1-(2,4-二羟基-3-噻吩-2-基-苯基)-乙酮		MS (m/e): 235 (M+1)

[0732]

制备例 编号	化学名	结构	物理数据
101	1-(4'-氟-2,6-二羟基-联苯-3-基)-乙酮		MS (m/e): 247 (M+1)
102	1-(2,4-二羟基-3-吡啶-2-基-苯基)-乙酮		MS (m/e): 230 (M+1)

[0733] 制备例 103

[0734] 3-[[4-(5-乙酰基-6-羟基-联苯-2-基氧基甲基)-苯基]-(羟基-甲基)-苄

腈的合成

[0735] 向 1-(2,6-二羟基-联苯-3-基)-乙酮 (446mg, 1.95mmol) 和 3-[(4-碘甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (848mg, 1.95mmol) 在丙酮 (50mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (450mg, 3.25mmol)。于 50℃ 将混悬液加热 14 小时。冷却至室温后, 将混合物倒在饱和氯化铵 (15mL) 上, 用乙酸乙酯 (4×20mL) 萃取。将合并的有机萃取液合并; 用盐水洗涤; 通过硫酸镁干燥; 过滤, 在减压下浓缩至淡黄色油状物; MS(m/z): 523(M⁺)。然后, 将残余物溶于甲醇中, 加入对甲苯磺酸一水合物。1 小时后, 在减压下除去溶剂。将所得残余物通过快速色谱法 (20% 至 45% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化, 得到泡沫状的标题化合物: MS(m/z): 449(M⁺), 432(M-OH)。

[0736] 制备例 104

[0737] 3-[4-(5-乙酰基-6-羟基-联苯-2-基氧基甲基)-苯甲酰基]-苄腈的合成

[0738] 向 3-[[4-(5-乙酰基-6-羟基-联苯-2-基氧基甲基)-苯基]-(羟基-甲基)-苄腈 (100mg, 0.22mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入 Dess-Martin 过碘烷 (113.5mg, 0.266mmol) 和碳酸钾 (33.8mg)。5 分钟后, 将混合物直接装到二氧化硅柱上。通过快速色谱法 (从己烷至 50% 乙酸乙酯 / 己烷的线性梯度) 进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (产率 98%) :

[0739] ¹H NMR(CDCl₃) δ 12.8(2, 1H), 8.02-7.98(m, 2H), 7.87-7.84(m, 1H), 7.76-7.70(m, 3H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.48-7.33(m, 7H), 6.58(d, J = 8.8Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 2.59(2, 3H) ;

[0740] R_f = 0.29, 在 40% 乙酸乙酯 / 己烷中。

[0741] 制备例 105

[0742] 1-(2-羟基-6-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苯甲酰基]-苄氧基}-联苯-3-基)-乙酮的合成

[0743] 向 -10℃ 的 3-[[4-(5-乙酰基-6-羟基-联苯-2-基氧基甲基)-苯基]-(羟基甲基)-苄腈 (100mg, 0.22mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入三乙基甲硅烷 (2.0 当量) 和 BF₃·Et₂O (2.00 当量)。30 分钟后, 加入另外 2 当量的各试剂。反应在 1 小时内完成。将混合物用 3mL 1N NaOH 淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤; 通过硫酸镁干燥; 过滤, 浓缩至干。将所得残余物通过快速色谱法 (15% 至 35% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化, 得到无色固态的标题化合物 :

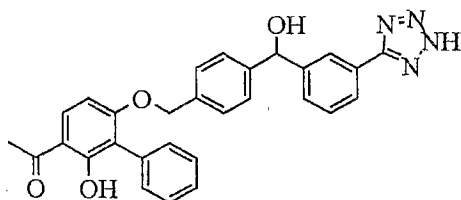
[0744]

¹H NMR(CDCl₃) δ 12.8(2, 1H), 7.72(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.50-7.32(m, 8H), 7.19-7.08(m, 4H), 6.58(d, J = 9.2Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 3.97(s, 2H), 2.59(s, 3H)。

[0745] 实施例 86

[0746] 1-[2-羟基-6-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-联苯-3-基]-乙酮的合成

[0747]



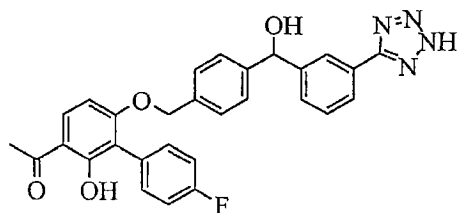
[0748] 向 3-[[4-(5-乙酰基-6-羟基-联苯-2-基氧基甲基)-苯基]-(羟基甲基)-苄腈 185 (230mg, 0.430mmol) 在异丙醇 / 水 (9mL, 2/1) 中的溶液中加入叠氮化钠 (4.0 当量) 和溴化锌 (2.0 当量)。然后, 于 110℃ 将溶液加热 2.5 天。冷却至室温后, 加入 5mL 1N 盐酸, 用乙酸乙酯 (5×20mL) 萃取混合物。将合并的有机萃取液合并, 用盐水洗涤; 通过硫酸镁干燥; 过滤, 在减压下浓缩至干。将所得残余物通过快速色谱法 (从二氯甲烷至 9/1/0/0.2 二氯甲烷 / ACN / AcOH 的线性梯度) 进行纯化, 得到标题化合物, 为白色残余物: MS(m/z): 492 (M+);

[0749] ^1H NMR (丙酮- d_6) δ 12.9 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00–7.96 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.62–7.50 (m, 5H), 7.29–7.25 (m, 4H), 6.79 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

[0750] 实施例 87

[0751] 1-[4'-氟-2-羟基-6-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-联苯-3-基]-乙酮的合成

[0752]



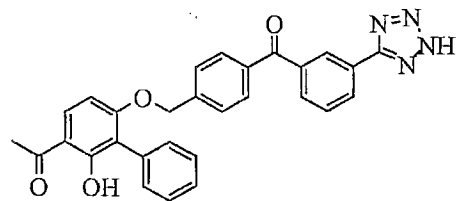
[0753] 标题化合物基本上按照以上对实施例 86 所述的方法、使用相应的苄腈来制备: MS(m/z): 509 (M-1);

[0754] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.8 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.85–7.82 (m, 1H), 7.53–7.15 (m, 10H), 6.79 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.07 (bs, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

[0755] 实施例 88

[0756] 1-(2-羟基-6-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苯甲酰基]-苄氧基}-联苯-3-基)-乙酮的合成

[0757]



[0758] 标题化合物基本上按照实施例 86 所述的方法、使用 3-[4-(5-乙酰基-6-羟基-联苯-2-基氧基甲基)-苯甲酰基]-苄腈来制备: MS(m/z): 489 (M-1);

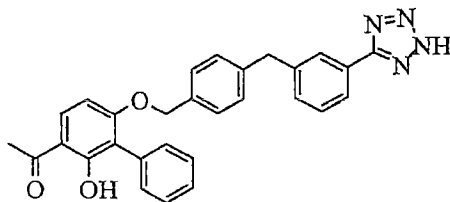
[0759] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.34–8.30 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.8Hz, 1H),

7.88-7.73 (m, 4H), 7.46-7.27 (m, 7H), 6.83 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

[0760] 实施例 89

[0761] 1-(2-羟基-6-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-联苯-3-基)-乙酮的合成

[0762]

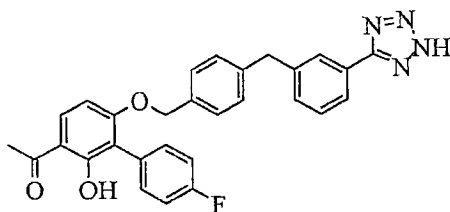


[0763] 标题化合物可以基本上按照对实施例 61 所述的方法、使用制备例 187 的 1-(2-羟基-6-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-联苯-3-基)-乙酮来制备:MS(m/z):475(M-1)。

[0764] 实施例 90

[0765] 1-(4'-氟-2-羟基-6-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-联苯-3-基)-乙酮的合成

[0766]



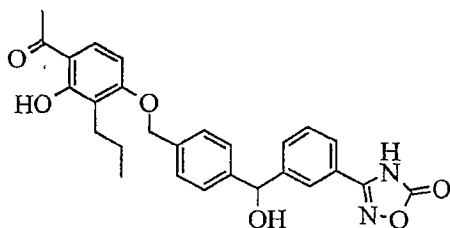
[0767] 标题化合物可以基本上按照对实施例 61 所述的方法、使用相应的实施例 87 的羟基化合物来制备:MS(m/z):495(M+1)；

[0768] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.8(s, 1H), 7.93(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.81(m, 2H), 7.51-7.41(m, 2H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.24-7.14(m, 6H), 6.80(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.33(s, 2H), 4.00(s, 1H), 2.58(s, 3H).

[0769] 实施例 91

[0770] 3-{3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苄基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄基}-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮的合成

[0771]



[0772] 将羟胺 (50% 在水中的溶液, 0.128mL, 2.09mmol) 加入 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苄基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄基 (950mg, 1.90mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液中, 并搅拌。将溶液加热回流 3 小时。将反应物冷却至环境温度, 浓缩至干。将所得残余物溶于四氢呋喃 (20mL) 中, 冷却至 0°C。加入吡啶 (226mg,

2.85mmol) 和氯甲酸 2-乙基己酯 (403mg, 2.09mmol), 并搅拌。30 分钟后, 加入水 (50mL), 用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取液, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。将所得残余物溶于二甲苯 (20mL) 中, 加热至 130℃。4 小时后, 冷却至环境温度, 在减压下浓缩至干。将所得残余物通过快速色谱法、用丙酮: 乙酸: 己烷 (25%: 1%: 74%) 洗脱进行纯化, 得到白色固体。将该固体溶于 1% 盐酸水溶液: 甲醇的溶液中, 并搅拌。1 小时后, 在减压下浓缩至干。将所得残余物通过反相色谱法、用甲醇: 乙酸: 水洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (22mg, 2.4%):

[0773]

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.86 (t, 3H), 1.48 (六重峰, 2H), 2.56 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 5.79 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.49 (t, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 12.96 (bs, 1H); MS (负 esi) m/z (相对强度) 473 (100)。

[0774] 制备例 106

[0775] 1-[4-(4-溴甲基-苄氧基)-3-氯-2-羟基-苯基]-乙酮的合成

[0776] 将 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮 (6.00g, 32.2mmol) 和 1,4-双-溴甲基-苯 (8.48g, 31.2mmol) 和碳酸钾 (4.44g, 32.2mmol) 在丙酮 (400mL) 中合并, 加热回流。1 小时后, 冷却至室温, 加入 10% 盐酸 (300mL)。过滤收集固体并用 1:1 乙醚/己烷研磨。通过柱色谱法、用 40% 四氢呋喃/己烷洗脱进行纯化, 得到白色固态的 1-[4-(4-溴甲基-苄氧基)-3-氯-2-羟基-苯基]-乙酮 (3.00g, 8.12mmol)。MS (m/z): 368.9 (M-1)。

[0777] 制备例 107

[0778] 1-(3-溴-苯基)-3-二甲基氨基-丙烯酮的合成

[0779] 在密封管中合并 1-(3-溴-苯基)-乙酮 (10g, 50.2mmol) 和二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (60g, 502mmol), 于 150℃ 加热 12 小时。将溶液冷却, 蒸发过量的二甲基甲酰胺二甲基缩醛。将残余物通过柱色谱法进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (3.05g, 12.0mmol)。MS (m/z): 254.1 (M)。

[0780] 制备例 108

[0781] 4-(3-溴-苯基)-嘧啶-2-醇的合成

[0782] 在密封管中合并 1-(3-溴-苯基)-3-二甲基氨基-丙烯酮 (3.00g, 11.8mmol)、脲 (544mg, 11.8mmol)、乙醇钠 (4.00g, 21% (重量) 在乙醇中的溶液) 和乙醇 (24mL) 并加热至 150℃ 过夜。冷却至室温, 倒入 1% 盐酸 (50mL) 中。过滤收集白色固体, 得到 4-(3-溴-苯基)-嘧啶-2-醇 (2.60g, 10.4mmol)。MS (m/z): 251.2 (M+1)。

[0783] 制备例 109

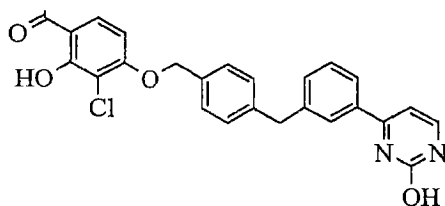
[0784] 4-[3-(5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环己烷-2-基)-苯基]-嘧啶-2-醇的合成

[0785] 在清洗 (N_2) 过的瓶中合并 4-(3-溴-苯基)-嘧啶-2-醇 (1.50g, 5.97mmol)、双(新戊基 glycolato) 二硼 (1.62g, 7.17mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (505mg, 0.597mmol) 和乙酸钾 (1.76g, 17.9mmol), 加入无水 DMSO (50mL), 放入 80℃ 浴中。加热过夜, 然后倒入 1% 盐酸 (100mL) 中。用碳酸氢钠中和, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 过滤并浓缩, 得到褐色固态的 4-[3-(5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环己烷-2-基)-苯基]-嘧啶-2-醇 (300mg)。MS (m/z): 173.1 (M- $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{BO}_2$ +1)。

[0786] 实施例 92

[0787] 1-(3-氯-2-羟基-4-{4-[3-(2-羟基-嘧啶-4-基)-苄基]-苄氧基}-苯基)-乙酮的合成

[0788]



[0789] 制备 1-[4-(4-溴甲基-苄氧基)-3-氯-2-羟基-苯基]-乙酮 (402mg, 1.06mmol) 和硼酸酯 (300mg, 1.05mmol) 在碳酸钠水溶液 (2M, 3mL) 和 DME (10mL) 中的溶液。用四(三苯膦)钯 (0) (61mg, 0.05mmol) 处理, 脱气 5 次 (室真空 / 氮气)。将淡黄色部分加热至 70°C, 在此期间其由黄色变为黑色。将混合物冷却至室温, 然后用水和乙酸乙酯稀释。分层, 用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到固体残余物。将残余物通过反相 HPLC (C-18 柱)、用 15 至 85% 乙腈 / 水梯度洗脱进行纯化, 得到白色固态的 1-(3-氯-2-羟基-4-{4-[3-(2-羟基-嘧啶-4-基)-苄基]-苄氧基}-苯基)-乙酮 (5mg, 0.01mmol) :

[0790] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.60 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 13.12 (s, 1H); MS (m/z): 459.1 (M-1).

[0791] 制备例 110

[0792] 4-(3-溴-苯基)-嘧啶-2-基胺的合成

[0793] 合并 1-(3-溴-苯基)-3-二甲基氨基-丙烯酮 (3.00g, 11.8mmol) 和氯化胍 (1.12g, 11.8mmol)、乙醇钠 (5mL, 21% (重量) 在乙醇中的溶液)、无水 EtOH (24mL), 加热回流过夜。冷却至室温, 倒入 1% 盐酸 (200mL) 中。用乙酸乙酯萃取, 通过硫酸钠干燥并浓缩, 得到白色固态的 4-(3-溴-苯基)-嘧啶-2-基胺 (930mg, 3.72mmol)。MS (m/z): 250.2 (M)。

[0794] 制备例 111

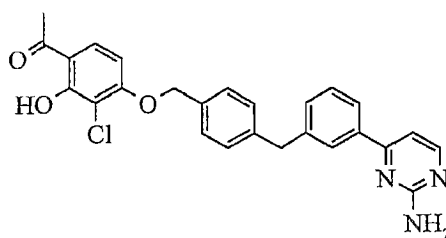
[0795] 4-[3-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环己烷-2-基)-苯基]-嘧啶-2-基胺的合成

[0796] 标题化合物基本上按照制备例 109 所述的方法、使用 4-(3-溴-苯基)-嘧啶-2-基胺 (2.00g, 8.00mmol) 来制备。分离得到褐色固态的标题化合物 (1.71g, 6.04mmol)。MS (m/z): 216.2 (M-C₅H₈+1)。

[0797] 实施例 93

[0798] 1-(4-{4-[3-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苄基]-苄氧基}-3-氯-2-羟基-苯基)-乙酮的合成

[0799]



[0800] 标题化合物基本上按照实施例 92 中所述的方法、使用 4-[3-(5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环己烷-2-基)-苯基]-嘧啶-2-基胺 (327mg, 1.15mmol) 和 1-[4-(4-溴甲基-苄氧基)-3-氯-2-羟基-苯基]-乙酮 (400mg, 1.08mmol) 来制备。分离得到黄色固态的标题化合物 (109mg, 0.237mmol) :

[0801] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.10 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.92 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 13.12 (s, 1H) ;MS (m/z) :458.2 (M-1).

[0802] 制备例 112

[0803] 3-[[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0804] 于 0°C 将偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD, 5.418g, 26.80mmol) 加入 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基) 乙酮 (5.000g, 26.80mmol)、3-[(4-羟基甲基-苯基)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (8.666g, 26.80mmol) 和三苯膦 (7.028g, 26.80mmol) 在四氢呋喃 (0.200M) 中的溶液中。搅拌 2 小时, 同时温热至室温。加入硅胶, 蒸发溶剂。通过具有 Biotage Flash 75 的色谱仪、用 50-90% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到白色固态的标题化合物 (13.00g, 26.42mmol, 98%) :MS (m/z) :490 (M-H)。

[0805] 制备例 113

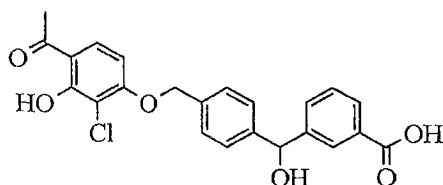
[0806] 3-[[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸的合成

[0807] 将 3-[[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (10.00g, 20.33mmol) 和氢氧化钾 (22.81g, 406.5mmol) 在乙醇 (100mL) 和水 (25mL) 中的溶液加热回流 3 天。蒸发挥发物, 用 1N 盐酸酸化, 用 CH_2Cl_2 (3 $\times$) 萃取。合并有机层, 干燥 (硫酸钠) 并蒸发, 得到白色固态的标题化合物 (10.00g, 19.57mmol, 96%) :MS (m/z) :510 (M-H)。

[0808] 实施例 94

[0809] 3-{[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸的合成

[0810]



[0811] 将对甲苯磺酸 (16.8mg, 0.098mmol) 加入 3-[[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸 (1.00g, 1.96mmol) 在甲醇

(0.20M) 中的溶液中, 搅拌过夜。蒸发溶剂, 用乙酸乙酯稀释, 用水 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤。干燥并浓缩, 得到白色固态的标题化合物 (0.786mg, 1.84mmol, 94%) : MS(m/z) : 426 (M-H)。

[0812] 制备例 114

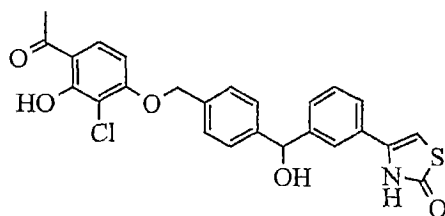
[0813] 1-(3-{[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯基)-2-氯-乙酮的合成

[0814] 将草酰氯 (256mg, 2.02mmol) 加入 3-{[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸 (0.786mg, 1.84mmol) 在四氢呋喃 (0.20M) 中的溶液中。加入二甲基甲酰胺 (5 滴)。加入重氮甲烷 (1.90mmol) 的乙醚溶液, 搅拌 2 小时。加入盐酸 (4N 在二噁烷中的溶液) 以淬灭未反应的重氮甲烷, 蒸发溶剂, 得到标题化合物 (0.786mg, 1.84mmol, 94%) : MS(m/z) : 457 (M-H)。

[0815] 实施例 95

[0816] 4-(3-{[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯基)-3H-噻唑-2-酮的合成

[0817]



[0818] 于 70℃ 将 1-(3-{[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯基)-2-氯-乙酮 (0.075mg, 0.163mmol) 和硫氰酸钾 (159mg, 1.63mmol) 在乙醇 (0.20M) 中的溶液加热过夜。蒸发溶剂, 将残余物进行色谱法。分离的主要级分为标题化合物 (0.005g, 0.010mmol, 6.1%) :

[0819] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 13.12 (s, 1H). MS(m/z) : 480 (M-H)。

[0820] 制备例 115

[0821] 3-[[4-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0822] 标题化合物基本上按照制备例 112 中中所述的方法、采用 1-(2,4-二羟基-3-甲基-苯基)-丙烷-1-酮 (5.00g, 27.7mmol) 来制备。分离得到白色粉末状的标题化合物 (10.0g, 20.5mmol, 74%)。MS(m/z) : 484 (M-H)。

[0823] 制备例 116

[0824] 3-[[4-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸的合成

[0825] 标题化合物基本上按照制备例 113 中中所述的方法、采用 3-[[4-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (5.00g, 10.3mmol) 和氢氧化钾 (11.6g, 206mmol) 在乙醇 (100mL) 和水 (25mL) 中回流 3 天来制备。

将反应混合物浓缩,用 1N 盐酸酸化,然后用二氯甲烷 (3×) 萃取。合并有机层,干燥 (硫酸钠) 并蒸发,得到白色固态的标题化合物 (2.11g, 4.18mmol, 40%) :MS(m/z) :503(M-H)。

[0826] 制备例 117

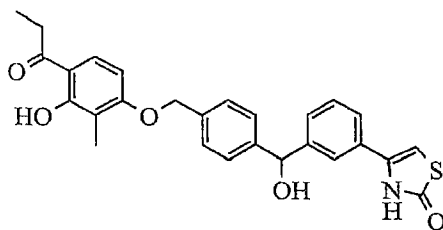
[0827] 1-(4-{4-[3-(2-氯-乙酰基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-甲基-苯基)-丙烷-1-酮的合成

[0828] 将草酰氯 (0.660mg, 5.20mmol) 加入 3-[4-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸 (2.50g, 5.00mmol) 在四氢呋喃 (0.20M) 中的溶液中。加入二甲基甲酰胺 (5 滴)。加入重氮甲烷 (15.0mmol) 的乙醚溶液,搅拌 2 小时。加入盐酸 (4N 在二噁烷中的溶液) 以淬灭未反应的重氮甲烷,蒸发溶剂,得到标题化合物 (2.25g, 4.19mmol, 85%) :MS(m/z) :536(M-H)。

[0829] 实施例 96

[0830] 4-(3-{羟基-[4-(3-羟基-2-甲基-4-丙酰基-苯氧基甲基)-苯基]-甲基}-苯基)-3H-噻唑-2-酮的合成

[0831]



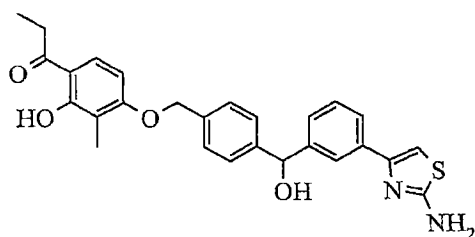
[0832] 于 70℃将 1-(4-{4-[3-(2-氯-乙酰基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-甲基-苯基)-丙烷-1-酮 (0.250mg, 0.466mmol) 和硫氰酸钾 (90.5mg, 0.931mmol) 在乙醇 (0.20M) 中的溶液加热过夜。加入对甲苯磺酸 (10mg), 搅拌过夜。蒸发溶剂, 将残余物进行色谱法。分离的主要级分为标题化合物 (0.086g, 0.179mmol, 39%) :

[0833] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 1.09(t, J = 7.2Hz, 3H), 2.02(s, 3H), 3.03(q, J = 9.6Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 5.20(s, 2H), 5.82(d, J = 3.9Hz, 1H), 6.11(d, J = 3.9Hz, 1H), 6.70(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.42(q, J = 11.2Hz, 4H), 7.51(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.71(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.81(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.87(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 12.88(s, 1H). MS(m/z) :474(M-H).

[0834] 实施例 97

[0835] 1-[4-(4-{[3-(2-氨基-噻唑-4-基)-苯基]-羟基-甲基}-苄氧基)-2-羟基-3-甲基-苯基]-丙烷-1-酮的合成

[0836]



[0837] 于 70℃将 1-(4-{4-[3-(2-氯-乙酰基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲

基]-苄氧基}-2-羟基-3-甲基-苯基)-丙烷-1-酮 (0.250mg, 0.466mmol) 和硫脲 (71mg, 0.931mmol) 在乙醇 (0.20M) 中的溶液加热过夜。加入对甲苯磺酸 (10mg), 搅拌过夜。蒸发溶剂, 将残余物进行色谱法。分离的主要级分为标题化合物 (0.115g, 0.243mmol, 52%) :

[0838] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.09 (t, $J = 10.5\text{Hz}$, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.03 (q, $J = 14.4\text{Hz}$, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 6.43\text{Hz}$, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 12.89 (s, 1H). MS (m/z) : 473 (M-H).

[0839] 制备例 118

[0840] 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈的合成

[0841] 标题化合物基本上按照制备例 112 中中所述的方法、采用 1-(2,4-二羟基-3-甲基-苯基)-乙酮 (5.00g, 30.1mmol) 来制备。分离得到白色粉末状的标题化合物 (3.20g, 6.79mmol, 23%)。MS (m/z) : 470 (M-H)。

[0842] 制备例 119

[0843] 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸的合成

[0844] 标题化合物基本上按照制备例 113 中中所述的方法、采用 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (3.20g, 6.79mmol) 和氢氧化钾 (7.62g, 136mmol) 在乙醇 (100mL) 和水 (25mL) 中回流 3 天来制备。蒸发挥发物, 用 1N 盐酸酸化, 用二氯甲烷分三批萃取。合并有机层, 干燥 (硫酸钠) 并蒸发, 得到白色固态的标题化合物 (1.10g, 2.24mmol, 33%) : MS (m/z) : 490 (M-H)。

[0845] 制备例 120

[0846] 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸氨基硫脲的合成

[0847] 将草酰氯 (0.660mg, 5.20mmol) 加入 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸 (1.00g, 2.04mmol) 在四氢呋喃 (0.20M) 中的溶液中。加入二甲基甲酰胺 (5 滴)。加入吡啶 (0.322g, 4.08mmol) 和氨基硫脲 (0.223g, 2.45mmol)。将反应物搅拌过夜。蒸发溶剂。将褐色焦油状物溶于丙酮 / 水中。用 CH_2Cl_2 (3 $\times$) 和乙酸乙酯 (3 $\times$) 萃取。合并有机萃取液, 干燥并浓缩, 得到标题化合物 (1.20g, 2.04mmol, 99%), 未经进一步纯化而使用 : MS (m/z) : 563 (M-H)。

[0848] 制备例 121

[0849] 1-(2-羟基-4-{4-[[3-(5-巯基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄氧基}-3-甲基-苯基)-乙酮的合成

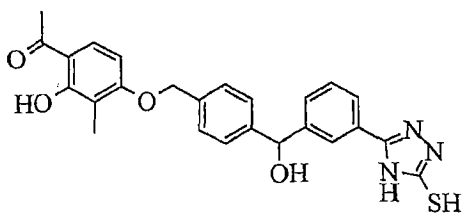
[0850] 将 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯甲酸氨基硫脲 (1.20g, 2.04mmol) 和氢氧化钾 (0.228g, 4.08mmol) 在丙酮 (5.0mL) 和水 (5.0mL) 中的溶液加热过夜。用 2N 盐酸酸化, 用乙酸乙酯 (5 $\times$) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到标题化合物 (1.12g, 2.04mmol, 99%), 未经进一步纯化而使用。MS (m/z) : 544 (M-H)。

[0851] 实施例 98

[0852] 1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(5-巯基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基)-苯基]-甲

基}-苄氧基)-3-甲基-苯基]-乙酮的合成

[0853]



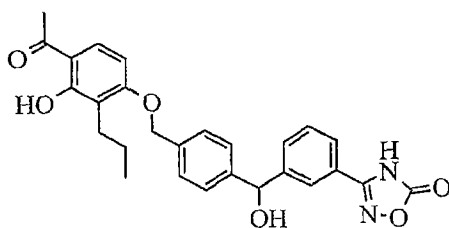
[0854] 将 1-(2-羟基-4-{4-[[3-(5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄氧基}-3-甲基-苯基)-乙酮 (1.12g, 2.04mmol) 和对甲苯磺酸 (50mg) 在甲醇 (0.2M) 中的溶液搅拌。用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤。将有机层干燥, 浓缩, 得到标题化合物 (0.250g, 0.551mmol, 总 27% 来自酰氯)。

[0855] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.02 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.83 (s, 1H). MS (m/z): 460 (M-H).

[0856] 实施例 99

[0857] 3-{3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮的合成

[0858]



[0859] 将羟胺 (50% 在水中的溶液, 0.128mL, 2.09mmol) 加入 3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-(四氢-吡喃-2-基氧基)-甲基]-苄腈 (950mg, 1.90mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液中, 并搅拌。将溶液加热回流。3 小时后, 冷却至环境温度, 浓缩, 得到残余物。将残余物溶于四氢呋喃 (20mL) 中, 冷却至 0℃。加入吡啶 (226mg, 2.85mmol) 和氯甲酸 2-乙基己酯 (403mg, 2.09mmol), 并搅拌。30 分钟后, 加入水 (50mL), 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到残余物。将残余物溶于二甲苯 (20mL) 中, 加热至 130℃。4 小时后, 冷却至环境温度, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用丙酮: 乙酸: 己烷 (25%: 1%: 74%) 洗脱进行纯化, 得到白色固体。将该固体溶于 1% 盐酸水溶液: 甲醇的溶液中, 并搅拌。1 小时后, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过反相色谱法、用甲醇: 乙酸: 水洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (22mg, 2.4%):

[0860] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.86 (t, 3H), 1.48 (六重峰, 2H), 2.56 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 5.79 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.49 (t, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 12.96 (bs, 1H); MS (负esi) m/z (相对强度) 473 (100).

[0861] 制备例 122

[0862] 3-(四氢-吡喃-2-基氧基甲基)-苄腈的合成

[0863] 将对甲苯磺酸 (2.11g, 12.2mmol) 加入 3-羟基甲基-苄腈 (16.30g, 122.4mmol)

和 3,4-二氢-2H-吡喃 (51.5g, 612mmol) 在二氯甲烷 (500ml) 中的溶液中, 并搅拌。90 分钟后, 将反应物倒入饱和碳酸氢钠中, 除去有机物, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到暗褐色油状物。将残余物通过快速色谱法、用 10-15% 乙酸乙酯: 己烷的梯度洗脱进行纯化, 得到无色油状的标题产物 (16.20g, 61%) :

[0864] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.53-1.91 (m, 6H), 3.56 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.81 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.69 (s, 1H)

[0865] 制备例 123

[0866] 3-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基甲基)-苄基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮的合成

[0867] 将 50% 羟胺 (9.73g, 147mmol) 水溶液逐滴加入回流的 3-(四氢-吡喃-2-基氧基甲基)-苄腈 (8.00g, 36.8mmol) 在异丙醇 (0.1M) 中的溶液中。2 小时后, 冷却至室温, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物溶于二噁烷 (0.1M) 中。加入羰二咪唑 (7.16g, 44.2mmol), 加热至 110°C。30 分钟后, 冷却至室温, 倒入水中。用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到白色固态的标题产物 (9.10g, 89%) :

[0868] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.53-1.95 (m, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.88 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 11.16 (bs, 1H)

[0869] 制备例 124

[0870] 3-(3-羟基甲基-苄基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮的合成

[0871] 将 10% 盐酸 (100ml) 加入 3-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基甲基)-苄基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮 (4.50g, 16.3mmol) 在四氢呋喃 (0.1M) 中的溶液中, 并搅拌。18 小时后, 将反应物倒入盐水中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到白色固态的标题产物 (3.10g, 99%) :

[0872] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.57 (s, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H), 7.81 (m, 1H), 12.95 (bs, 1H).

[0873] 制备例 125

[0874] 3-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-苯甲醛的合成

[0875] 将 PCC (5.22g, 24.2mmol) 加入 3-(3-羟基甲基-苄基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮 (3.10g, 16.1mmol) 在四氢呋喃: 二氯甲烷 (125mL : 125mL) 中的溶液中, 并搅拌。4 小时后, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用乙酸乙酯: 己烷: 乙酸 (50% : 50% : 0.1%) 洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题产物 (2.20g, 72%) :

[0876] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (t, 1H), 8.10-8.17 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 10.09 (s, 1H), 13.15 (bs, 1H).

[0877] 制备例 126

[0878] 1-[2-羟基-4-(4-碘-苄氧基)-3-丙基-苄基]-乙酮的合成

[0879] 将 1-溴甲基-4-碘-苯 (10.00g, 33.7mmol) 加入 1-(2,4-二羟基-3-丙基-苄基)-乙酮 (6.54g, 33.7mmol) 和碳酸铯 (13.2g, 40.4mmol) 在丙酮 (500mL) 中的溶液中, 并搅拌。48 小时后, 将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用乙酸乙酯: 己烷的梯度洗脱

进行纯化,得到黄色固态的标题产物(7.20g,52%):

[0880] ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.95(t,3H),1.56(六重峰,2H),2.56(s,3H),2.69(t,2H),5.09(s,2H),6.43(d,1H),7.15(d,2H),7.57(d,1H),7.73(d,2H),12.74(s,1H).

[0881] 制备例 127

[0882] 1-(4-碘-苄氧基)-2-丙基-3-三甲基甲硅烷氧基-4-(1-三甲基甲硅烷氧基-乙烯基)-苯的合成

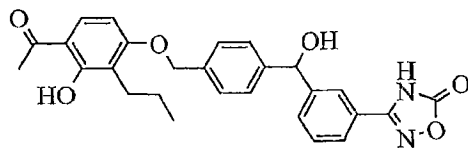
[0883] 将六甲基二硅基胺基锂(1M在四氢呋喃中的溶液,5.36ml,5.36mmol)加入冷却到 -78°C 的1-[2-羟基-4-(4-碘-苄氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮(1.00g,2.44mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液中。1小时后,加入三甲基甲硅烷基氯(794mg,7.31mmol)。1小时后,将反应物温热至室温,搅拌过夜。将反应物倒入饱和碳酸氢钠中,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过高真空干燥过夜,得到暗黄色油状的标题产物(1.35g,99%):

[0884] ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.16(s,9H),0.23(s,9H),0.94(t,3H),1.52(六重峰,2H),2.60(t,2H),4.49(s,1H),4.53(s,1H),4.99(s,2H),6.49(d,1H),7.10(d,1H),7.17(d,2H),7.71(d,2H).

[0885] 实施例 100

[0886] 3-(3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮的合成

[0887]



[0888] 于 0°C 将异丙基氯化镁(2M在四氢呋喃中的溶液,0.496ml,0.992mmol)加入1-(4-碘-苄氧基)-2-丙基-3-三甲基甲硅烷氧基-4-(1-三甲基甲硅烷氧基-乙烯基)-苯(500mg,0.901mmol)在四氢呋喃(0.1M)中的溶液中。15分钟后,温热至室温。1小时后,冷却至 -78°C 。将氢化钠(60%分散液,24mg,0.992mmol)加入3-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯甲醛(189mg,0.992mmol)在四氢呋喃(0.1M)中的溶液中。将溶液超声处理5分钟,然后通过注射器将其加入格氏试剂中。30分钟后,将反应物温热至室温。用10%盐酸水溶液(3mL)淬灭。将反应物倒入盐水中,用25%异丙醇:75%二氯甲烷萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用乙酸乙酯:己烷:乙酸50%:50%:0.1%洗脱进行纯化,得到灰白色固态的标题产物(110mg,26%):

[0889] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.86(t,3H),1.47(六重峰,2H),2.56(m,5H),5.21(s,2H),5.79(d,1H),6.11(d,1H),6.70(d,1H),7.41(q,4H),7.51(t,1H),7.63(t,2H),7.78(d,1H),7.90(s,1H),12.83(s,1H),12.97(bs,1H);MS(负esi)m/z(相对强度)473(100).

[0890] 制备例 128

[0891] 1-[3-氯-2-羟基-4-(4-碘-苄氧基)-苯基]-乙酮的合成

[0892] 将1-溴甲基-4-碘-苯(10.00g,33.7mmol)加入1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮(7.92g,42.4mmol)和碳酸铯(16.6g,50.9mmol)在二甲基甲酰胺(250mL)中的

溶液中,并搅拌。18 小时后,将反应物倒入水中,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用 2N NaOH 洗涤。用硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用乙酸乙酯:己烷的梯度洗脱进行纯化,得到黄褐色固态的标题产物(4.00g,23%):

[0893] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.62(s,3H),5.33(s,2H),6.87(d,1H),7.27(d,2H),7.78(d,2H),7.94(d,1H),13.13(s,1H).

[0894] 制备例 129

[0895] 2-氯-1-(4-碘-苄氧基)-3-三甲基甲硅烷氧基-4-(1-三甲基甲硅烷氧基-乙烯基)-苯的合成

[0896] 将六甲基二硅基胺基钠(1M 在四氢呋喃中的溶液,21.9mL,21.9mmol) 加入冷却到 -78°C 的 1-[3-氯-2-羟基-4-(4-碘-苄氧基)-苯基]-乙酮(4.00g,9.94mmol) 在四氢呋喃(100mL) 中的溶液中。1 小时后,加入三甲基甲硅烷基氯(3.24g,29.8mmol)。1 小时后,将反应物温热至室温,搅拌过夜。将反应物倒入饱和碳酸氢钠中,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在真空中干燥过夜,得到暗黄色油状的标题产物(5.30g,98%):

[0897] ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.21(s,9H),0.28(s,9H),4.55(s,1H),4.79(s,1H),5.08(s,2H),6.56(d,1H),7.22(m,3H),7.71(d,2H).

[0898] 制备例 130

[0899] 3-(3-{[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苄氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮的合成

[0900] 于 0°C 将异丙基氯化镁(2M 在四氢呋喃中的溶液,1.01mL,2.02mmol) 加入 2-氯-1-(4-碘-苄氧基)-3-三甲基甲硅烷氧基-4-(1-三甲基甲硅烷氧基-乙烯基)-苯(1.00g,1.83mmol) 在四氢呋喃(0.1M) 中的溶液中。15 分钟后,温热至室温。1 小时后,冷却至 -78°C 。将氢化钠(60%分散液,80mg,2.01mmol) 加入 3-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-苄甲醛(348mg,1.83mmol) 在四氢呋喃(0.1M) 中的溶液中。将溶液超声处理 5 分钟,然后通过注射器将其加入格氏试剂中。30 分钟后,将反应物温热至室温。用 10% 盐酸水溶液淬灭。将反应物倒入盐水中,用 25% 异丙醇:75% 二氯甲烷萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用 5% 甲醇:二氯甲烷洗脱进行纯化,得到灰白色固态的标题产物(389mg,46%):

[0901] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.61(s,3H),5.31(s,2H),5.80(d,1H),6.12(d,1H),6.87(d,1H),7.43(m,4H),7.51(t,1H),7.64(tt,2H),7.90(t,1H),7.91(d,1H),12.96(bs,1H),13.12(s,1H);

[0902] 制备例 131

[0903] 3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苄腈的合成

[0904] 将叔丁基-氯-二甲基-甲硅烷(11.9g,78.9mmol) 加入 3-羟基甲基-苄腈(10.00g,75.10mmol) 和咪唑(6.14g,90.1mmol) 在二氯甲烷(1L) 中的溶液中,并搅拌。18 小时后,将反应物倒入 1% 盐酸中。除去有机层,用硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到澄清黄色油状的标题产物(18.5g,99%):

[0905] ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.12(s,6H),0.95(s,9H),4.75(s,2H),7.43(t,1H),7.53(d,2H),7.63(s,1H).

[0906] 制备例 132

[0907] [3-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5]氧杂噻二唑-4-基)-苯基]-甲醇的合成

[0908] 将羟胺 (50%水溶液, 5.34g, 80.8mmol) 逐滴加入回流的 3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苄腈 (5.00g, 20.2mmol) 在异丙醇 (0.1M) 中的溶液中。2 小时后, 将反应物在减压下浓缩, 与甲苯共沸。加入二氯甲烷 (0.1M) 和吡啶 (1.92g, 24.3mmol), 将反应物冷却至 -78℃。通过注射器加入亚硫酸氯 (2.64g, 22.2mmol)。4 小时后, 将反应物温热至室温。将反应物在减压下浓缩, 加入四氢呋喃 (0.1M) 和 10% 盐酸 (0.1M), 并搅拌。18 小时后, 加入盐水, 用 25% 异丙醇: 75% 二氯甲烷萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到黄色固态的标题产物 (3.90g, 91%) :

[0909] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.63 (s, 2H), 5.42 (bs, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.75 (dt, 1H), 7.88 (s, 1H), 12.23 (bs, 1H).

[0910] 制备例 133

[0911] 3-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5]氧杂噻二唑-4-基)-苯甲醛的合成

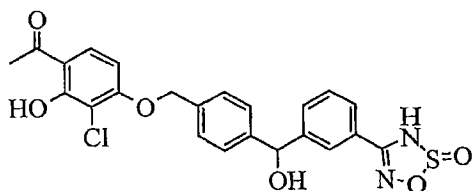
[0912] 将 PCC (5.94g, 27.6mmol) 加入 [3-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5]氧杂噻二唑-4-基)-苯基]-甲醇 (3.90g, 18.4mmol) 在二氯甲烷 (100mL): 四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中, 并搅拌。2 小时后, 将反应物在减压下浓缩, 将残余物通过快速色谱法、用 35% 丙酮: 己烷洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题产物 (2.0g, 52%) :

[0913] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.83 (t, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.38 (t, 1H), 10.10 (s, 1H), 12.42 (bs, 1H).

[0914] 实施例 101

[0915] 1-[3-氯-2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5]氧杂噻二唑-4-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-苯基]-乙酮的合成

[0916]



[0917] 将异丙基氯化镁 (2M 在四氢呋喃中的溶液, 1.16mL, 2.31mmol) 加入冷却至 0℃ 的 2-氯-1-(4-碘-苄氧基)-3-三甲基甲硅烷氧基-4-(1-三甲基甲硅烷氧基-乙烯基)-苯 (1.15g, 2.10mmol) 在四氢呋喃 (0.1M) 中的溶液中。15 分钟后, 温热至室温。1 小时后, 将反应物冷却至 -78℃。将氢化钠 (60% 分散液, 101mg, 2.52mmol) 加入 3-(2-氧代-2,3-二氢-2 λ^4 -[1,2,3,5]氧杂噻二唑-4-基)-苯甲醛 (442mg, 2.10mmol) 在四氢呋喃 (0.1M) 中的溶液中。将溶液超声处理 5 分钟, 然后通过注射器将其加入格氏试剂中。30 分钟后, 将反应物温热至室温。用 10% 盐酸水溶液淬灭。将反应物倒入盐水中, 用 25% 异丙醇: 75% 二氯甲烷萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用甲醇: 二氯甲烷洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题产物 (142mg, 14%) :

[0918] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.61 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 6.13 (bs, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.92 (m, 2H), 12.19 (bs, 1H),

13.12(s, 1H); MS(负esi)m/z(相对强度)484.9(100).

[0919] 制备例 134

[0920] 1-[3-氯-2-羟基-4-(3-碘-苄氧基)-苯基]-乙酮的合成

[0921] 将三苯膦(13.6g, 51.7mmol)和DIAD(10.5g, 51.7mmol)加入(3-碘-苄基)-甲醇(11.0g, 47.0mmol)和1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮(8.77g, 47.0mmol)在二氯甲烷:四氢呋喃(250ml:250ml)中的溶液中,并搅拌。18小时后,将反应物浓缩,直接装到二氧化硅上。将残余物通过快速色谱法、用丙酮:己烷洗脱进行纯化,得到白色固态的标题产物(12.2g, 64%):

[0922] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.62(s, 3H), 5.34(s, 2H), 6.88(d, 1H), 7.23(t, 1H), 7.48(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.96(d, 1H), 13.14(s, 1H).

[0923] 制备例 135

[0924] 2-氯-1-(3-碘-苄氧基)-3-三甲基甲硅烷氧基-4-(1-三甲基甲硅烷氧基-乙烯基)-苯的合成

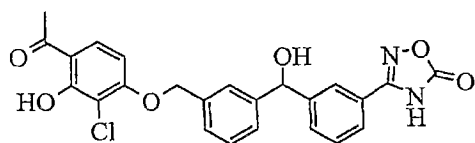
[0925] 将六甲基二硅基胺基钠(1M在四氢呋喃中的溶液, 20.2ml, 20.2mmol)加入冷却到-78℃的1-[3-氯-2-羟基-4-(4-碘-苄氧基)-苯基]-乙酮(3.70g, 9.19mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中。1小时后,加入三甲基甲硅烷基氯(3.00g, 27.6mmol)。1小时后,将反应物温热至室温,搅拌过夜。将反应物倒入饱和碳酸氢钠中,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过高真空干燥过夜,得到暗黄色油状的标题产物(5.0g, 99%):

[0926] ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.21(s, 9H), 0.28(s, 9H), 4.55(d, 1H), 4.79(d, 1H), 5.08(s, 2H), 6.56(d, 1H), 7.12(t, 1H), 7.24(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.82(s, 1H).

[0927] 实施例 102

[0928] 3-(3-{[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苄氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苄基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮的合成

[0929]



[0930] 将异丙基氯化镁(2M在四氢呋喃中的溶液, 1.01mL, 2.02mmol)加入冷却至0℃的2-氯-1-(3-碘-苄氧基)-3-三甲基甲硅烷氧基-4-(1-三甲基甲硅烷氧基-乙烯基)-苯(1.00g, 1.83mmol)在四氢呋喃(0.1M)中的溶液中。15分钟后,温热至室温。1小时后,冷却至-78℃。将氢化钠(60%分散液, 80mg, 2.01mmol)加入3-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯甲醛(348mg, 1.83mmol)在四氢呋喃(0.1M)中的溶液中。将溶液超声处理5分钟,然后通过注射器将其加入格氏试剂中。30分钟后,将反应物温热至室温。用10%盐酸水溶液淬灭。将反应物倒入盐水中,用25%异丙醇:75%二氯甲烷萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用乙酸乙酯:己烷:乙酸(50%:50%:0.1%)洗脱进行纯化,得到白色固态的标题产物(120mg, 14%):

[0931] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.61(s, 3H), 5.32(s, 2H), 5.79(d, 1H), 6.15(d, 1H), 6.87(d,

1H), 7.32–7.41 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.59 (dt, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.89–7.92 (m, 2H), 12.96 (bs, 1H), 13.13 (s, 1H); MS (负 esi) m/z (相对强度) 465 (100).

[0932] 制备例 136

[0933] 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-烟酰胺的合成

[0934] 将 5-溴-烟酸 (50g, 248mmol) 在亚硫酸氯 (200mL) 中的溶液加热回流。4 小时后, 冷却至环境温度, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物溶于二氯甲烷 (1.0L) 中。加入吡啶 (58.7g, 743mmol), 然后加入盐酸 0,N-二甲基-羟胺 (26.6g, 272mmol) 并搅拌。18 小时后, 加入水 (1.0L), 用二氯甲烷萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到澄清油状的标题产物 (59.1g, 97%):

[0935] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.29 (bs, 3H), 3.57 (bs, 3H), 8.24 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

[0936] 制备例 137

[0937] (5-溴-吡啶-3-基)-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-甲酮的合成

[0938] 将正丁基锂 (4.56mL, 7.30mmol) 加入冷却到 -78°C 的 (4-溴-苄氧基)-叔丁基-二甲基-甲硅烷 (2.0g, 6.64mmol) 在四氢呋喃 (60mL) 中的溶液中。2 小时后, 加入 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-烟酰胺 (1.63g, 6.64mmol), 使溶液逐渐温热至环境温度。2 小时后, 加入 1% 盐酸水溶液 (60mL) 并搅拌。20 分钟后, 用乙酸乙酯萃取溶液。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用 12.5% 乙酸乙酯: 己烷洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题产物 (1.10g, 41%):

[0939] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.84 (bs, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.31 (t, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.98 (d, 1H).

[0940] 制备例 138

[0941] 5-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈的合成

[0942] 将四(三苯膦)钯 (284mg, 0.246mmol) 加入 (5-溴-吡啶-3-基)-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-甲酮 (1.0g, 2.46mmol) 和氰化锌 (578mg, 4.92mmol) 在二甲基甲酰胺 (25mL) 中的溶液中并搅拌。用氮气清洗溶液, 加热至 80°C 。18 小时后, 加入水 (100mL), 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物用快速色谱法、用 12.5% 乙酸乙酯: 己烷洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题产物 (550mg, 63%):

[0943] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.84 (bs, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.61 (t, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.26 (d, 1H).

[0944] 制备例 139

[0945] 5-(4-羟基甲基-苯甲酰基)-烟腈的合成

[0946] 将 5-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈 (510mg, 1.45mmol) 溶于 10% 盐酸水溶液 (10mL) 和四氢呋喃 (50mL) 中并搅拌。1 小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL), 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到白色固态的标题产物 (325mg, 94%):

[0947] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.64 (d, 2H), 5.44 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.59 (t,

1H), 9.09 (d, 1H), 9.27 (d, 1H).

[0948] 制备例 140

[0949] 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈的合成

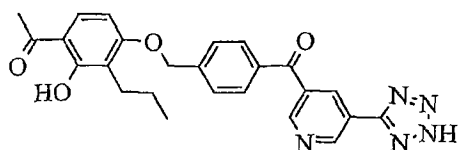
[0950] 标题化合物基本上按照制备例 14 中所述的方法、采用 5-(4-羟基甲基-苯甲酰基)-烟腈 (325mg, 1.36mmol) 来制备, 得到白色固态的标题化合物 (448mg, 79%):

[0951] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.90 (t, 3H), 1.52 (sextet, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 5.41 (bs, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.27 (d, 1H), 12.86 (s, 1H).

[0952] 实施例 103

[0953] 1-(2-羟基-3-丙基-4-{4-[5-(2H-四唑-5-基)-吡啶-3-羰基]-苄氧基}-苯基)-乙酮的合成

[0954]



[0955] 使用实施例 1 的通用方法、使用 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈 (448mg, 1.08mmol)、叠氮化钠 (703mg, 10.8mmol) 和盐酸三乙胺 (1.49g, 10.8mmol), 得到白色固态的标题化合物 (338mg, 66%):

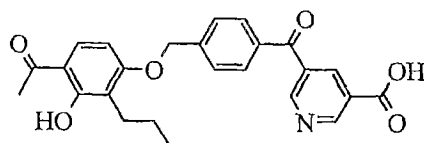
[0956] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.90 (t, 3H), 1.53 (六重峰, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.68 (t, 1H), 9.05 (d, 1H), 9.46 (d, 1H), 12.86 (s, 1H);

[0957] MS(负esi)m/z(相对强度) 456(100)。

[0958] 实施例 104

[0959] 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-烟酸的合成

[0960]



[0961] 将氢氧化锂 (289mg, 12.06mmol) 加入 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈 (500mg, 1.21mmol) 在二噁烷 (10mL) 和水 (10mL) 中的溶液中并搅拌。将溶液加热回流。1 小时后, 冷却至环境温度, 加入水 (100mL), 用乙酸乙酯洗涤。用 10% 盐酸水溶液 (15mL) 酸化, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过在乙醚中超声处理 1 小时进行纯化。将所得沉淀物过滤, 得到浅褐色固态的标题化合物 (262mg, 50%):

[0962] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.86 (t, 3H), 1.48 (六重峰, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 12.82 (s, 1H), 13.72 (bs, 1H);

[0963] MS(负esi)m/z(相对强度) 432(100)。

[0964] 制备例 141

[0965] 5-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-烟腈的合成

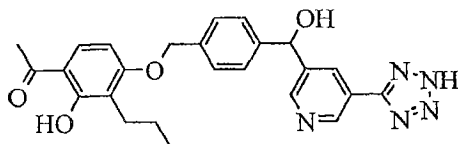
[0966] 将锌粉 (5.00g, 76.5mmol) 加入 5-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯甲酰基]-烟腈 (4.50g, 10.9mmol) 在乙酸 (70ml) 中的溶液中并剧烈搅拌。1 小时后, 将反应物在冰浴中冷却, 加入 1N 盐酸 (200ml)。用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用丙酮: 己烷洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题产物 (2.80g, 62%) :

[0967] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.86(t, 3H), 1.47(六重峰, 2H), 2.56(m, 5H), 5.22(s, 2H), 5.88(m, 1H), 6.32(d, 1H), 6.71(d, 1H), 7.44(q, 4H), 7.79(d, 1H), 8.27(t, 1H), 8.88(dd, 1H), 12.84(s, 1H).

[0968] 实施例 105

[0969] 1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[5-(2H-四唑-5-基)-吡啶-3-基]-甲基}-苯氧基)-3-丙基-苯基]-乙酮的合成

[0970]



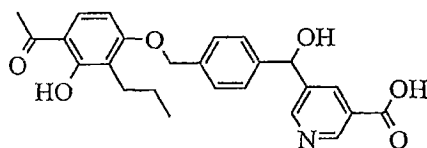
[0971] 使用实施例 1 的通用方法、使用 5-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-烟腈 (473mg, 1.14mmol)、叠氮化钠 (738mg, 11.4mmol) 和盐酸三乙胺 (1.56g, 11.4mmol), 得到白色固态的标题化合物 (170mg, 33%) :

[0972] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.85(t, 3H), 1.35(s, 1H), 1.47(六重峰, 2H), 2.56(m, 5H), 5.22(bs, 2H), 5.93(d, 1H), 6.29(d, 1H), 6.71(d, 1H), 7.45(q, 4H), 7.78(d, 1H), 8.39(t, 1H), 8.77(d, 1H), 9.07(d, 1H), 12.83(s, 1H); MS(负esi)m/z(相对强度) 458(100).

[0973] 实施例 106

[0974] 5-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-烟酸的合成

[0975]



[0976] 将氢氧化锂 (1M 水溶液, 11.4mL, 11.4mmol) 加入 5-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-烟腈 (473mg, 1.14mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液中。将反应物加热至 80℃。2 小时后, 冷却至室温, 倒入水 (50ml) 中。将溶液用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤并弃去。将水层用 10% 盐酸酸化, 用 25% 异丙醇: 75% 二氯甲烷萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物在乙腈 (10mL) 中超声处理, 过滤, 得到浅褐色固态的标题化合物 (210mg, 42%) :

[0977] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.86(t, 3H), 1.47(六重峰, 2H), 2.55-2.59(m, 5H), 5.22(bs, 2H), 5.90(bs, 1H), 6.70(d, 1H), 7.43(q, 4H), 7.79(d, 1H), 8.21(t, 1H), 8.82(d, 1H), 8.92(d, 1H), 12.84(s, 1H); MS(负esi)m/z(相对强度) 434(100).

[0978] 制备例 142

[0979] 2-羟基甲基-异烟腈的合成

[0980] 将过硫酸铵 (70.1g, 307mmol) 加入异烟腈 (16.00g, 154mmol) 在甲醇:水:硫酸 (275mL : 135mL : 11mL) 中的溶液中。将溶液加热回流。24 小时后, 将反应物倒入冰中, 用氢氧化铵 (70mL) 中和。用氯仿 (3×600mL) 萃取溶液。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用丙酮:二氯甲烷 (1 : 6) 洗脱进行纯化, 得到白色固态的标题化合物 (5.86g, 28%) :

[0981] ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.17 (t, 1H), 4.84 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.74 (d, 1H).

[0982] 制备例 143

[0983] 2-乙酰基-异烟腈的合成

[0984] 将二氧化硒 (2.69g, 24.2mmol) 加入 2-羟基甲基-异烟腈 (5.86g, 43.7mmol) 在二噁烷 (120mL) 中的溶液中。将反应物加热至 80°C。4 小时后, 冷却至室温。加入二氯甲烷 (500mL) 和硅藻土, 并搅拌。15 分钟后, 通过二氧化硅塞、用二氯甲烷洗脱进行过滤。将滤液在减压下浓缩, 得到橙色固态的标题化合物 (5.30g, 92%) :

[0985] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (dd, 1H), 8.34 (t, 1H), 9.07 (dd, 1H), 10.01 (s, 1H).

[0986] 制备例 144

[0987] 2-([4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基)-异烟腈的合成

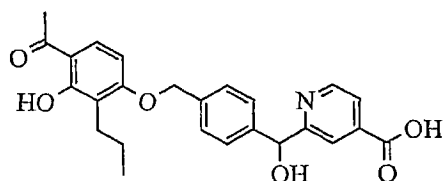
[0988] 将异丙基氯化镁 (2M 在四氢呋喃中的溶液, 2.98mL, 5.95mmol) 加入冷却至 0°C 的 1-(4-碘-苄氧基)-2-丙基-3-三甲基甲硅烷氧基-4-(1-三甲基甲硅烷氧基-乙烯基)-苯 (3.00g, 5.41mmol) 在四氢呋喃 (0.1M) 中的溶液中。15 分钟后, 将反应物温热至室温。1 小时后, 将反应物冷却至 -78°C。通过注射器加入 2-乙酰基-异烟腈 (612mg, 5.95mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液。1 小时后, 将反应物温热至室温。加入 10% 盐酸 (30mL)。5 分钟后, 将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机物, 用硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到残余物。将残余物通过快速色谱法、用甲醇:二氯甲烷洗脱、然后用乙腈研磨进行纯化, 得到白色固态的标题产物 (1.71g, 76%) :

[0989] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (t, 3H), 1.56 (六重峰, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 4.50 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.84 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 12.74 (s, 1H).

[0990] 实施例 107

[0991] 2-([4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基)-异烟酸的合成

[0992]



[0993] 将氢氧化锂 (2M 水溶液, 20.4mL, 40.8mmol) 加入 2-([4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基)-异烟腈 (1.70g, 4.08mmol) 在二噁烷 (40mL) 中

的溶液中并搅拌。将反应物加热回流。4 小时后,将反应物冷却至室温,用 1N 盐酸酸化,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到残余物。将残余物在乙腈中超声处理,过滤,得到浅褐色固态的标题产物 (1.60g,90%) :

[0994] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.86(t,3H),1.46(六重峰,2H),2.56(m,5H),5.21(s,2H),5.82(s,1H),6.69(d,1H),7.41(m,4H),7.68(dd,1H),7.78(d,1H),8.04(s,1H),8.64(d,1H),12.83(s,1H);MS(负esi)m/z(相对强度)434(100).

[0995] 制备例 145

[0996] 3-(4-羟基甲基-苄基)-苯甲酸甲酯的合成

[0997] 将四(三苯膦)钯(0)(550mg,0.476mmol)加入 3-溴甲基-苯甲酸甲酯(3.0g,13.09mmol)和 4-(羟基甲基)-苄基硼酸(2.99g,19.68mmol)在甲苯(125mL)和 2M 碳酸钠(62mL)的混合物中的混合物中。将混合物脱气,置于氮气下,于 85℃加热 16 小时。冷却至室温后,将混合物在真空中浓缩,将黑色残余物在饱和碳酸氢钠和二氯甲烷之间进行分配。分层后,用二氯甲烷萃取水层 2 次。将合并的有机层用盐水洗涤,通过硫酸镁干燥,过滤,在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(20%四氢呋喃在己烷中的溶液)进行纯化,得到 2.71g 黄色油状的标题化合物:MS(m/z):239(M-OH);

[0998] ^1H NMR(CDC1₃) δ 7.92(m,2H),7.42-7.36(m,2H),7.34-7.29(m,2H),7.21(d,J=8.0Hz,2H),4.69(s,2H),4.05(s,2H),3.93(s,3H),1.79(s,1H).

[0999] 以下化合物通过类似于制备例 145 中所述的方法来制备。

[1000] 制备例 146

[1001] 4-(3-羟基甲基-苄基)-苯甲酸甲酯:MS(m/z):239(M-OH)

[1002] 制备例 147

[1003] 3-(3-羟基甲基-苄基)-苯甲酸甲酯:MS(m/z):239(M-OH)

[1004] 制备例 148

[1005] 4-(4-羟基甲基-苄基)-苯甲酸甲酯:MS(m/z):239(M-OH)

[1006] 制备例 149

[1007] 3-[(4-羟基甲基-苄基)-苄腈]:MS(m/z):206(M-OH)

[1008] 制备例 150

[1009] 3-(4-碘甲基-苄基)-苯甲酸甲酯的合成

[1010] 于室温将与树脂结合的三苯膦(7.59g,22.77mmol)、碘(5.79g,22.81mmol)和咪唑(1.55g,22.76mmol)在二氯甲烷(65mL)中轻轻搅拌 1 小时。然后加入制备例 284 的醇(2.92g,11.39mmol)在二氯甲烷(65mL)中的溶液,继续另外搅拌 1 小时。通过硅藻土滤除固体。将母液用饱和亚硫酸氢钠、水和盐水洗涤,然后通过硫酸镁干燥,过滤,在真空中浓缩,得到黄色固态的标题化合物:

[1011] ^1H NMR δ (CDC1₃):9.24(m,2H),7.39(m,2H),7.36-7.32(m,2H),7.14(d,J=8.0Hz,2H),4.47(s,2H),4.02(s,2H),3.94(s,3H).

[1012] 以下化合物通过类似于制备例 150 中所述的方法来制备。

[1013] 制备例 151

[1014] 4-(3-碘甲基-苄基)-苯甲酸甲酯:MS(m/z):239(M-I)

[1015] 制备例 152

[1016] 3-[(4-碘甲基-苄基)]-苄腈:MS(m/z):206(M-I)

[1017] 制备例 153

[1018] 3-(3-碘甲基-苄基)-苯甲酸甲酯:MS(m/z):239(M-I)

[1019] 制备例 154

[1020] 4-(4-碘甲基-苄基)-苯甲酸甲酯:MS(m/z):239(M-I)

[1021] 制备例 155

[1022] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-碘-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯的合成

[1023] 将碳酸钾(675mg, 4.88mmol)加入4-乙酰基-3-羟基-2-碘-苯酚(925mg, 3.33mmol)和3-(4-碘甲基-苄基)-苯甲酸甲酯(1.21g, 3.30mmol)在丙酮(65mL)中的溶液中。于50℃将所得混悬液加热16小时。将反应混合物冷却至室温,在真空中浓缩。将残余物溶于二氯甲烷中,用1N盐酸、盐水洗涤,通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到黄色固体。将该固体溶于二氯甲烷中,加入乙酸乙酯后形成白色沉淀物。滤除白色固体,将母液通过快速色谱法、用20%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱进行纯化。合并沉淀物和经色谱法纯化的物质,得到1.04g淡黄色固态的标题化合物:

[1024] MS(m/z) 517(M+1), 515(M-1); ^1H NMR δ (CDCl_3): 13.58(s, 1H), 7.93(m, 2H), 7.74(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.45-7.38(m, 4H), 7.25(d, J = 8.0Hz, 2H), 6.50(d, J = 9.0Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.94(s, 3H), 2.63(s, 3H).

[1025] 以下化合物通过类似于制备例 155 中所述的方法来制备。

[1026] 制备例 156

[1027] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-碘-苯氧基甲基)-苄基]-羟基-甲基}-苄腈:MS(m/z) 500(M+1)

[1028] 制备例 157

[1029] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-碘-苯氧基甲基)-苄基]-苄腈:MS(m/z) 484(M+1)

[1030] 制备例 158

[1031] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯的合成

[1032] 将3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-碘-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯(417mg, 0.808mmol)、2-三丁基锡烷基-吡啶(1.72g, 4.67mmol)和四(三苯膦)钯(0)(111mg, 0.096mmol)在甲苯(19mL)中的混合物完全脱气,置于氮气下,于100℃加热16小时。冷却至室温后,将反应混合物在真空中浓缩。将由此得到的残余物通过快速色谱法(20%至40%乙酸乙酯在己烷中的溶液)进行纯化,得到230mg黄色油状的标题化合物:

[1033] MS(m/z):468(M+1); ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.74(m, 1H), 7.87(m, 2H), 7.78(m, 2H), 7.56(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.36-7.27(m, 3H), 7.17(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.0Hz, 2H), 6.60(d, J = 9.0Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.99(s, 2H), 3.89(s, 3H), 2.61(s, 3H).

[1034] 以下化合物通过类似于制备例 158 中所述的方法来制备。

[1035] 制备例 159

[1036] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯:MS(m/z) 468(M+1)

[1037] 制备例 160

[1038] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-3-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯：
MS(m/z) 468 (M+1)

[1039] 制备例 161

[1040] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-4-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯：
MS(m/z) 468 (M+1)

[1041] 制备例 162

[1042] 3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻唑-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-羟基-甲基}-苄腈：MS(m/z) 457 (M+1)

[1043] 制备例 163

[1044] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯：
MS(m/z) 473 (M+1)

[1045] 制备例 164

[1046] 4-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯：
MS(m/z) 473 (M+1)

[1047] 制备例 165

[1048] 3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯：
MS(m/z) 473 (M+1)

[1049] 制备例 166

[1050] 4-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯：
MS(m/z) 473 (M+1)

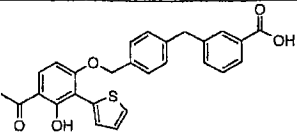
[1051] 制备例 167

[1052] 3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻唑-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸甲酯：
MS(m/z) 474 (M+1)

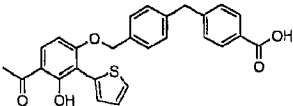
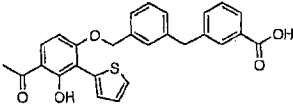
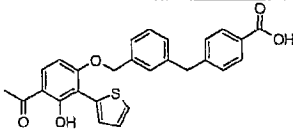
[1053] 实施例 107-123

[1054] 下表中的实施例基本上先按照制备例 158 中所述的方法、然后对于其中 Z 为四唑基的式 I 化合物按照类似于实施例 1 中所述的方法或者对于其中 Z 为羧酸的式 I 化合物按照类似于实施例 35 中所述的方法来制备。

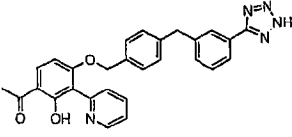
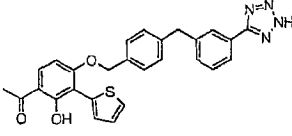
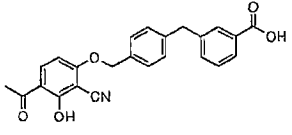
[1055]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
107	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.46 (s, 1H), 12.79 (bs, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 5.0$ Hz and 1.0 Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).

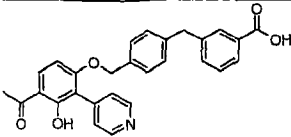
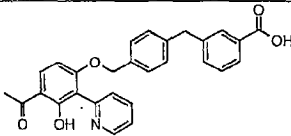
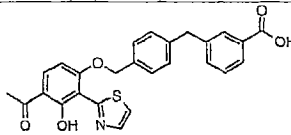
[1056]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
108	4-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.45 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
109	3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.45 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).
110	4-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.45 (s, 1H) 12.79 (bs, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); MS (m/e): 459 (M+1).

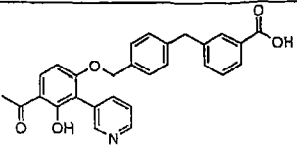
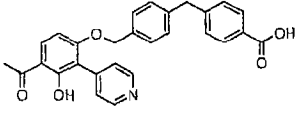
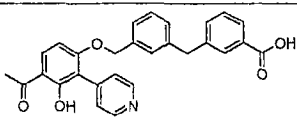
[1057]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
111	1-(2-羟基-3-吡啶-2-基-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-苯基)-乙酮		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.95-7.78 (m, 4H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).
112	1-(2-羟基-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-3-噻吩-2-基-苯基)-乙酮		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.46 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (m/e): 483 (M+1).
113	3-[4-(4-乙酰基-2-氰基-3-羟基-苯氧基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.86 (bs, 1H), 12.58 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.57-6.51 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.53 (s, 3H); MS (m/e): 375 (M-CN).

[1058]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
114	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-4-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.2 (s, 1H), 8.87-8.85 (m, 2H), 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 4H), 6.94 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
115	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.12 (bs, 1H), 8.9 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
116	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻唑-2-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.85 (bs, 1H), 8.03 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (m/e): 460 (M+1).

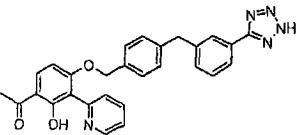
[1059]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
117	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-3-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 3H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.20 (s, 4H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
118	4-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-4-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.24 (s, 1H), 8.88 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
119	3-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-4-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.20 (s, 1H), 8.83 (dd, $J = 6.6$ Hz 和 1.3 Hz, 2H), 8.1 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).

[1060]

实施例 编号	化学名	结构	物理数据
120	4-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-4-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.23 (s, 1H), 8.88 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.64 (s, 3H); MS (m/e): 454 (M+1).
121	1-(2-羟基-3-吡啶-4-基-4-[4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基]-苯基)-乙酮		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 5H), 7.23 (s, 5H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).
122	1-(2-羟基-3-吡啶-3-基-4-[4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基]-苯基)-乙酮		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.98 (s, 1H), 8.66-8.53 (m, 2H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61-7.42 (m, 3H), 7.23 (m, 4H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).

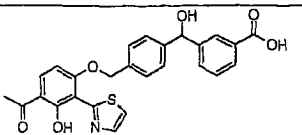
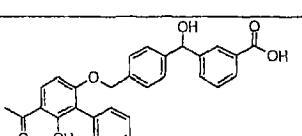
[1061]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
123	1-(2-羟基-3-吡啶-2-基-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-苯基)-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.95-7.78 (m, 4H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 4H), 6.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); MS (m/e): 478 (M+1).

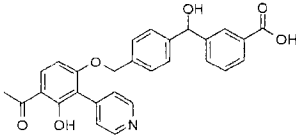
[1062] 实施例 124-126

[1063] 下表中的实施例通过类似于制备例 158 中偶联所述的方法、然后按照类似于实施例 35 中所述的酯水解的方法来制备。

[1064]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
124	3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻唑-2-基-苄氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) $\square$ 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.05-6.00 (bs, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); MS (m/e): 474 (M-1).
125	3-{[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-3-基-苄氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.9 (s, 1H), 8.71-8.53 (m, 2H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); MS (m/e): 468 (M-1).

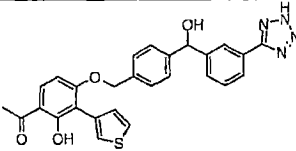
[1065]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
126	3-{{4-(4-乙酰基-3-羟基-2-吡啶-4-基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基}-苯甲酸		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$ δ 8.60 (bs, 2H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.98-7.92 (bs, 1H), 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 5H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.02 (bs, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (m/e): 468 (M-1).

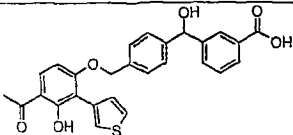
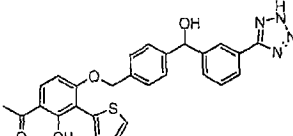
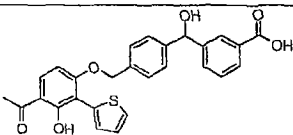
[1066] 实施例 127-131

[1067] 下表中的实施例通过类似于制备例 155 中所述的烷化方法来制备。然后,对于其中 Z 为四唑基的式 I 化合物,实施例通过类似于实施例 1 中所述的方法来制备,或者,对于其中 Z 为羧酸的式 I 化合物,实施例通过类似于制备例 33 中所述的脱保护的方法、然后通过类似于实施例 35 中所述的酯水解的方法来制备。

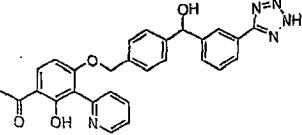
[1068]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
127	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苯氧基)-3-噻吩-3-基-苯基]-乙酮		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$ δ 13.1 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.13-6.10 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 2.62 (m, 3H); MS (m/e): 497 (M-1).

[1069]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
128	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-3-基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.44-7.25 (m, 6H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (m/e): 473 (M-1).
129	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-噻吩-2-基-苯基]-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5 (bs, 1H), 8.16-8.10 (bs, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 5H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 5.84-5.82 (m, 1H), 5.31 (m, 2H), 2.64 (s, 3H); MS (m/e): 497 (M-1).
130	3-[[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-2-基-苯氧基甲基)-苯基]-羟基-甲基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.46-7.31 (m, 6H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.00 (bs, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (m/e): 473 (M-1).

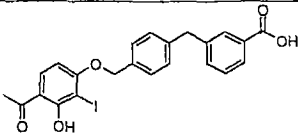
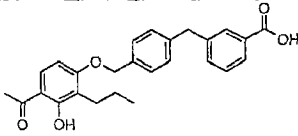
[1070]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
131	1-[2-羟基-4-(4-{羟基-[3-(2H-四唑-5-基)-苯基]-甲基}-苄氧基)-3-吡啶-2-基-苯基]-乙酮		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{) } \delta$ 13.1 (bs, 1H), 8.68-8.60 (m, 1H), 8.12-8.02 (bs, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.03 (bs, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.62 (s, 3H); MS (m/e): 492 (M-1).

[1071] 实施例 132-141

[1072] 下表中的实施例通过类似于制备例 155 中所述的烷化方法、然后对于其中 Z 为四唑基的式 I 化合物通过类似于实施例 1 中所述的方法或者对于其中 Z 为羧酸的式 I 化合物通过类似于实施例 13 中所述的方法来制备。

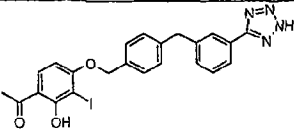
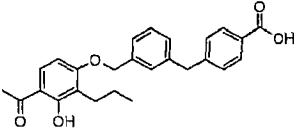
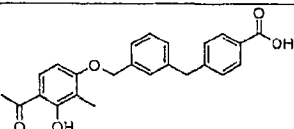
[1073]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
132	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-碘-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5 (s, 1H), 12.9 (bs, 1H), 8.0 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz), 5.33 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (m/e): 501 (M-1).
133	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.90 (bs, 1H), 12.82 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.54 (s, 5H), 1.50-1.40 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).

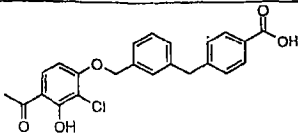
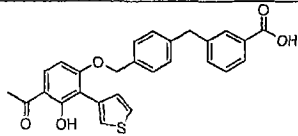
[1074]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
134	4-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.82 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.77 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.57-2.53 (m, 5H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).
135	4-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.82 (s, 1H), 12.77 (bs, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.77 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.25 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.0 (s, 3H); MS (m/e): 389 (M-1).
136	4-[4-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.11 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 7.91 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.27 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); MS (m/e): 411 (M+1).

[1075]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
137	1-(2-羟基-3-碘-4-{4-[3-(2H-四唑-5-基)-苄基]-苄氧基}-苯基)-乙酮		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.48 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); MS (m/e): 527 (M+1).
138	4-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.82 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 3H), 6.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.54-2.47 (m, 5H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS (m/e): 419 (M+1).
139	4-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.82 (s, 1H), 12.75 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); MS (m/e): 391 (M+1).

[1076]

实施例编号	化学名	结构	物理数据
140	4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.12 (s, 1H) 12.83 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (m/e): 409 (M-1).
141	3-[4-(4-乙酰基-3-羟基-2-噻吩-3-基-苯氧基甲基)-苄基]-苯甲酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.1 (bs, 1H), 7.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 6.84 (d, J $= 8.8$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (m/e): 457 (M-1).

[1077] 制备例 168

[1078] N-羟基-2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙脒的合成

[1079] 将乙酸钠 (5.1g, 62mmol) 加入 4-甲氧基苯氧基乙脒 (5.0g, 31mmol) 和盐酸羟胺 (4.3g, 62mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液中。于室温将所得混合物搅拌 20 小时。将所得混合物通过硅藻土过滤, 浓缩, 在氯仿中搅拌 18 小时, 过滤。将所得溶液浓缩, 得到标题化合物 (5.1g)。LC-MS (m/e): 197 (M+1)。

[1080] 制备例 169

[1081] 4-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯的合成

[1082] 在氩气下于室温历经 5 分钟将草酰氯 (1.25mL, 14mmol) 加入 4-羧甲基-苯甲酸乙酯 (365mg, 1.75mmol) 在苯 (11mL) 和一滴二甲基甲酰胺中的溶液中。于室温将反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩至油状物。将油状物重新溶于二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 加入 N-羟基-2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙脒 (380mg, 1.9mmol)。于室温将反应混合物搅拌 3 小时。将反应混合物加热至 120°C, 搅拌 7 小时。冷却至室温后, 用水淬灭反应混合物, 用乙酸乙酯 (3×) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法、使用 20% 乙酸乙酯 / 己烷进行纯化, 得到标题化合物 (201mg, 31%)。

LC-MS(m/e) :369(M+1)。

[1083] 制备例 170

[1084] 4-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙酯的合成

[1085] 于室温将一半硝酸铈铵(IV)(285mg, 0.52mmol) 加入 4-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯(193mg, 0.52mmol) 在乙腈(9mL) 和水(2.3mL) 中的溶液中。于室温将反应混合物搅拌 1 小时, 加入另一半硝酸铈铵(IV)(285mg, 0.52mmol)。于室温另外搅拌 1 小时, 将反应物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 搅拌 5 分钟, 用水稀释, 用乙酸乙酯(3×) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过 MgSO_4 干燥, 浓缩。将残余物通过快速柱色谱法、使用 50% 乙酸乙酯/己烷进行纯化, 得到标题化合物(720mg, 81%)。LC-MS(m/e) :263(M+1)。

[1086] 制备例 171

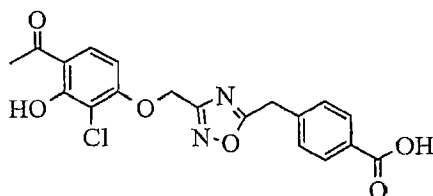
[1087] 4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯的合成

[1088] 在氩气下于室温将聚合物载体 PPh3(287mg, 0.86mmol) 加入 4-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙酯(80mg, 0.41mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (8mL) 中的溶液中。将 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮(115mg, 0.62mmol) 加入该混合物中, 然后加入偶氮二甲酸二异丙酯(194 μL , 0.86mmol)。于室温 1.5 小时后, 滤除聚合物, 将滤液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法、使用 30% 乙酸乙酯/己烷进行纯化, 得到标题化合物(60mg, 34%)。LC-MS(m/e) :429(M-1)。

[1089] 实施例 142

[1090] 4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸的合成

[1091]



[1092] 在微波管中将 1N 盐酸(3.6mL) 加入 4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯(55mg, 0.13mmol) 在 EtOH(1.2mL) 中的溶液中。将管密封, 于 150°C 在微波反应器中加热 30 分钟。将反应混合物通过反相 HPLC、使用 90 : 10 至 20 : 80 ($\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$) : CH_3CN 的梯度作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物(17mg, 33%)。

[1093] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.07(s, 1H), 12.92(s, 1H), 7.86-7.94(m, 3H), 7.44(d, 2H), 6.89(d, 1H), 5.49(s, 2H), 4.49(s, 2H), 2.59(s, 3H). LC-MS(m/e) :401(M-1)。

[1094] 制备例 172

[1095] 3-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯的合成

[1096] 标题化合物基本上按照 4-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基

甲基]-苯甲酸乙酯中所述的方法、采用 3-羧甲基-苯甲酸乙酯来制备 (45%)。LC-MS(m/e):369(M+1)。

[1097] 制备例 173

[1098] 3-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙酯的合成

[1099] 标题化合物基本上按照 4-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙酯中所述的方法、采用 3-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯来制备 (81%)。LC-MS(m/e):263(M+1)。

[1100] 制备例 174

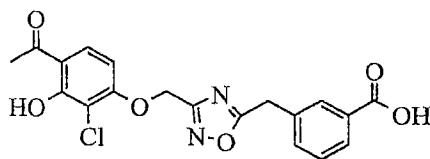
[1101] 3-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯的合成

[1102] 标题化合物基本上按照 4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯中所述的方法、采用 3-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙酯来制备 (71%)。LC-MS(m/e):429(M-1)。

[1103] 实施例 143

[1104] 3-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸的合成

[1105]



[1106] 标题化合物基本上按照 4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸中所述的方法、采用 3-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯来制备。

[1107] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.06(s, 1H), 12.99(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.83(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.46(dd, 1H), 6.89(d, 1H), 5.49(s, 2H), 4.48(s, 2H), 2.59(s, 3H). LC-MS(m/e): 401(M-1).

[1108] 制备例 175

[1109] N-羟基-2-(3-碘-苄基)-乙脒的合成

[1110] 将碳酸钠 (2.0g, 18.5mmol) 加入 3-碘苯基乙腈 (4.5g, 18.5mmol) 和盐酸羟胺 (1.3g, 18.5mmol) 在 10 : 1EtOH : H₂O(11mL) 中的混合物中。于 50℃ 将反应混合物加热 2 天。冷却至室温, 然后滤除固体。将滤液浓缩, 得到标题化合物 (4.94g)。LC-MS(m/e): 277(M+1)。

[1111] 制备例 176

[1112] 5-氯甲基-3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑的合成

[1113] 将氯乙酸酐 (1.5g, 9mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液加入 N-羟基-2-(3-碘-苄基)-乙脒 (2.5g, 9mmol) 在无水甲苯 (20mL) 中的溶液中。将烧瓶装上 Dean-Stark 分水器, 加热回流 7 小时。将混合物浓缩, 将残余物通过快速色谱法、使用 15% 四氢呋喃 / 己烷进行纯化, 得到标题化合物 (1.45g, 48%)。

[1114] ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.65(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.04(dd, 1H), 4.62(s, 2H), 4.01(s, 2H).

[1115] 制备例 177

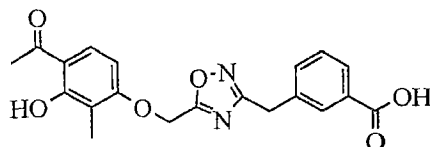
[1116] 1-{2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-乙酮的合成

[1117] 将碳酸锂 (49mg, 0.66mmol) 和 5-氯甲基-3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑 (200mg, 0.60mmol) 加入 1-(2,4-二羟基-3-甲基-苯基)-乙酮 (110mg, 0.66mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (20mL) 4] 噁二唑 (200mg, 0.60mmol) 中的溶液中。于 60℃ 将反应混合物加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 倒入 H_2O 中, 用二乙醚 (3×) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 浓缩, 得到标题化合物 (150mg)。LC-MS(m/e): 463 (M-1)。

[1118] 实施例 144

[1119] 3-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸的合成

[1120]



[1121] 在压力容器中、在 H_2O (4mL) 中合并 1-{2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-乙酮 (150mg, 0.32mmol)、十二烷基硫酸钠 (300mg, 1.0mmol)、 K_2CO_3 (45mg, 0.32mmol)、1-丁醇 (200 μL) 和 1 滴甲苯, 然后用 Ar 脱气 5 分钟。将 $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (18mg, 0.07mmol) 加入反应混合物中。用一氧化碳替换大气, 在 20psi 一氧化碳下将混合物加热至 70℃。将反应物加热直至反应完全。通过过滤器 cel 过滤黑色混合物。将滤液用 5N 盐酸酸化至 pH = 1。形成乳白色混合物。加入少量甲醇引发结晶。过滤收集结晶, 得到标题化合物 (79mg, 65%)。

[1122] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.99(s, 1H), 12.79(s, 1H), 7.86(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.42(dd, 1H), 6.67(d, 1H), 5.60(s, 2H), 4.19(s, 2H), 2.55(s, 3H), 1.99(s, 3H). LC-MS(m/e): 381 (M-1).

[1123] 制备例 178

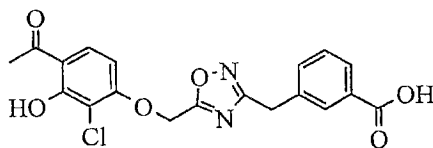
[1124] 1-{3-氯-2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-苯基}-乙酮的合成

[1125] 标题化合物基本上按照 1-{2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-乙酮中所述的方法、采用 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮来制备 (57%)。LC-MS(m/e): 483 (M-1)。

[1126] 实施例 145

[1127] 3-[5-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸的合成

[1128]



[1129] 标题化合物基本上按照实施例 140 中对 3-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸中所述的方法、采用 1-{3-氯-2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-苄基}-乙酮来制备。

[1130] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.06(s, 1H), 12.94(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.80(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.42(dd, 1H), 6.84(d, 1H), 5.71(s, 2H), 4.20(s, 2H), 2.60(s, 3H). LC-MS(m/e): 401(M-1).

[1131] 制备例 179

[1132] N-羟基-2-(4-碘-苄基)-乙脒的合成

[1133] 标题化合物基本上按照 N-羟基-2-(3-碘-苄基)-乙脒中所述的方法、采用 (4-碘-苄基)-乙脒来制备。LC-MS(m/e): 277(M+1)。

[1134] 制备例 180

[1135] 5-氯甲基-3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑的合成

[1136] 标题化合物基本上按照 5-氯甲基-3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑中所述的方法、采用 N-羟基-2-(4-碘-苄基)-乙脒来制备。LC-MS(m/e): 335(M+1)。

[1137] 制备例 181

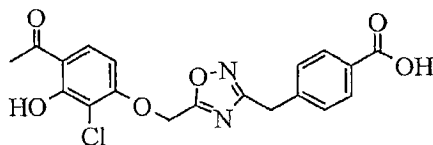
[1138] 1-{3-氯-2-羟基-4-[3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-苄基}-乙酮的合成

[1139] 标题化合物基本上按照 1-{2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苄基}-乙酮中所述的方法、采用 1-(3-氯-2,4-二羟基-苄基)-乙酮和 5-氯甲基-3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑来制备。LC-MS(m/e): 485(M+1)。

[1140] 实施例 146

[1141] 4-[5-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸的合成

[1142]



[1143] 标题化合物基本上按照实施例 140 中对 3-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸中所述的方法、采用 1-{3-氯-2-羟基-4-[3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-苄基}-乙酮来制备。

[1144] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.05(s, 1H), 12.86(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.85(m, 2H), 7.38(d, 2H), 6.84(d, 1H), 5.72(s, 2H), 4.18(s, 2H), 2.59(s, 3H). LC-MS(m/e): 401(M-1).

[1145] 制备例 182

[1146] 1-{2-羟基-4-[3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苄基}-乙酮

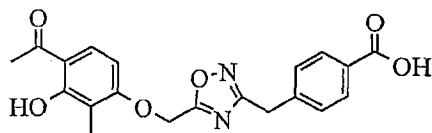
基}-乙酮的合成

[1147] 标题化合物基本上按照 1-(2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苯基)-乙酮中所述的方法、采用 5-氯甲基-3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑和 1-(2,4-二羟基-3-甲基-苯基)-乙酮来制备。LC-MS(m/e):463(M-1)。

[1148] 实施例 147

[1149] 4-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸的合成

[1150]



[1151] 标题化合物基本上按照 3-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸中所述的方法、采用 1-(2-羟基-4-[3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苯基)-乙酮来制备

[1152] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 12.84(s, 1H), 12.80(s, 1H), 7.86(m, 2H), 7.78(d, 1H), 7.38(d, 2H), 6.67(d, 1H), 5.60(s, 2H), 4.19(s, 2H), 2.55(s, 3H), 1.99(s, 3H). LC-MS(m/e): 381(M-1).

[1153] 制备例 183

[1154] N-羟基-2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙脒的合成

[1155] 将乙酸钠(5.1g, 62mmol)加入 4-甲氧基苯氧基乙腈(5.0g, 31mmol)和盐酸羟胺(4.3g, 62mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中。于室温将所得混合物搅拌 20 小时。将所得混合物通过硅藻土过滤, 浓缩, 在氯仿中搅拌 18 小时, 过滤。将所得溶液浓缩, 得到标题化合物(5.1g)。LC-MS(m/e):197(M+1)。

[1156] 制备例 184

[1157] 4-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯的合成

[1158] 在氩气下于室温历经 5 分钟将草酰氯(1.25mL, 14mmol)加入 4-羧甲基-苯甲酸乙酯(365mg, 1.75mmol)在苯(11mL)和一滴二甲基甲酰胺中的溶液中。于室温将反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩至油状物。将油状物重新溶于二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入 N-羟基-2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙脒(380mg, 1.9mmol)。于室温将反应混合物搅拌 3 小时。将反应混合物加热至 120 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 7 小时。冷却至室温后, 用水淬灭反应混合物, 用乙酸乙酯(3 $\times$)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法、使用 20%乙酸乙酯/己烷进行纯化, 得到标题化合物(201mg, 31%)。LC-MS(m/e):369(M+1)。

[1159] 制备例 185

[1160] 4-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙酯的合成

[1161] 于室温将一半硝酸铈铵(IV)(285mg, 0.52mmol)加入 4-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯(193mg, 0.52mmol)在乙腈(9mL)和水

(2.3mL) 中的溶液中。于室温将反应混合物搅拌 1 小时, 加入另一半硝酸铯铵 (IV) (285mg, 0.52mmol)。于室温另外搅拌 1 小时, 将反应物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 搅拌 5 分钟, 用水稀释, 用乙酸乙酯 (3×) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 通过 MgSO_4 干燥, 浓缩。将残余物通过快速柱色谱法、使用 50% 乙酸乙酯 / 己烷进行纯化, 得到标题化合物 (720mg, 81%)。LC-MS(m/e): 263 (M+1)。

[1162] 制备例 186

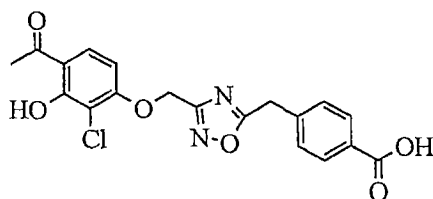
[1163] 4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯的合成

[1164] 在氩气下于室温将聚合物载体 PPh3 (287mg, 0.86mmol) 加入 4-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙酯 (80mg, 0.41mmol) 在无 CH_2Cl_2 (8mL) 中的溶液中。将 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮 (115mg, 0.62mmol) 加入该混合物中, 然后加入偶氮二甲酸二异丙酯 (194 μL , 0.86mmol)。于室温 1.5 小时后, 滤除聚合物, 将滤液浓缩。将残余物通过快速柱色谱法、使用 30% 乙酸乙酯 / 己烷进行纯化, 得到标题化合物 (60mg, 34%)。LC-MS(m/e): 429 (M-1)。

[1165] 实施例 148

[1166] 4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸的合成

[1167]



[1168] 在微波管中将 1N 盐酸 (3.6mL) 加入 4-[3-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯 (55mg, 0.13mmol) 在 EtOH (1.2mL) 中的溶液中。将管密封, 于 150°C 在微波反应器中加热 30 分钟。将反应混合物通过反相 HPLC、使用 90 : 10 至 20 : 80 (H_2O /0.1% TFA) : CH_3CN 的梯度作为洗脱剂进行纯化, 得到标题化合物 (17mg, 33%)。

[1169] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.07 (s, 1H), 12.92 (s, 1H), 7.86-7.94 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.59 (s, 3H). LC-MS(m/e): 401 (M-1)。

[1170] 制备例 187

[1171] 3-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯的合成

[1172] 标题化合物基本上按照 4-[3-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-苯甲酸乙酯中所述的方法、采用 3-羧甲基-苯甲酸乙酯来制备 (45%)。LC-MS(m/e): 369 (M+1)。

[1173] 制备例 188

[1174] 3-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙酯的合成

[1175] 标题化合物基本上按照 4-(3-羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-苯甲酸乙

酯中所述的方法、采用 3-[3-(4- 甲氧基 - 苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5- 基甲基]- 苯甲酸乙酯来制备 (81%)。LC-MS(m/e):263(M+1)。

[1176] 制备例 189

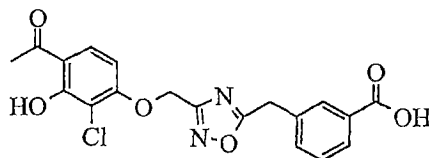
[1177] 3-[3-(4- 乙酰基-2- 氯-3- 羟基- 苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5- 基甲基]- 苯甲酸乙酯的合成

[1178] 标题化合物基本上按照 4-[3-(4- 乙酰基-2- 氯-3- 羟基- 苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5- 基甲基]- 苯甲酸乙酯中所述的方法、采用 3-(3- 羟基甲基-[1,2,4] 噁二唑-5- 基甲基)- 苯甲酸乙酯来制备 (71%)。LC-MS(m/e):429(M-1)。

[1179] 实施例 149

[1180] 3-[3-(4- 乙酰基-2- 氯-3- 羟基- 苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5- 基甲基]- 苯甲酸的合成

[1181]



[1182] 标题化合物基本上按照 4-[3-(4- 乙酰基-2- 氯-3- 羟基- 苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5- 基甲基]- 苯甲酸中所述的方法、采用 3-[3-(4- 乙酰基-2- 氯-3- 羟基- 苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5- 基甲基]- 苯甲酸乙酯来制备。

[1183] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.06(s, 1H), 12.99(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.83(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.46(dd, 1H), 6.89(d, 1H), 5.49(s, 2H), 4.48(s, 2H), 2.59(s, 3H). LC-MS(m/e): 401(M-1).

[1184] 制备例 190

[1185] N- 羟基-2-(3- 碘- 苄基)- 乙脒的合成

[1186] 将碳酸钠 (2.0g, 18.5mmol) 加入 3- 碘苄基乙脒 (4.5g, 18.5mmol) 和盐酸羟胺 (1.3g, 18.5mmol) 在 10 : 1EtOH : H_2O (11mL) 中的混合物中。于 50℃ 将反应混合物加热 2 天。冷却至室温, 然后滤除固体。将滤液浓缩, 得到标题化合物 (4.94g)。LC-MS(m/e): 277(M+1)。

[1187] 制备例 191

[1188] 5- 氯甲基-3-(3- 碘- 苄基)-[1,2,4] 噁二唑的合成

[1189] 将氯乙酸酐 (1.5g, 9mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液加入 N- 羟基-2-(3- 碘- 苄基)- 乙脒 (2.5g, 9mmol) 在无水甲苯 (20mL) 中的溶液中。将瓶装上 Dean-Stark 分水器, 加热回流 7 小时。将混合物浓缩, 将残余物通过快速色谱法、使用 15% 四氢呋喃/ 己烷进行纯化, 得到标题化合物 (1.45g, 48%)。

[1190] ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.65(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.04(dd, 1H), 4.62(s, 2H), 4.01(s, 2H)。

[1191] 制备例 192

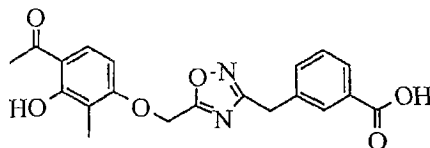
[1192] 1-{2- 羟基-4-[3-(3- 碘- 苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5- 基甲氧基]-3- 甲基- 苄基}- 乙酮的合成

[1193] 将碳酸锂 (49mg, 0.66mmol) 和 5-氯甲基-3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑 (200mg, 0.60mmol) 加入 1-(2,4-二羟基-3-甲基-苯基)-乙酮 (110mg, 0.66mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (20mL) 4] 噁二唑 (200mg, 0.60mmol) 中的溶液中。于 60℃ 将反应混合物加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 倒入 H₂O 中, 用二乙醚 (3×) 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 浓缩, 得到标题化合物 (150mg)。LC-MS(m/e): 463 (M-1)。

[1194] 实施例 150

[1195] 3-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸的合成

[1196]



[1197] 在压力容器中、在 H₂O (4mL) 中合并 1-{2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-乙酮 (150mg, 0.32mmol)、十二烷基硫酸钠 (300mg, 1.0mmol)、K₂CO₃ (45mg, 0.32mmol)、1-丁醇 (200 μL) 和 1 滴甲苯, 然后用 Ar 脱气 5 分钟。将 PdCl₂(MeCN)₂ (18mg, 0.07mmol) 加入反应混合物中。用一氧化碳替换大气, 在 20psig 一氧化碳下将混合物加热至 70℃。将反应物加热直至反应完全。通过硅藻土过滤黑色混合物。将滤液用 5N 盐酸酸化至 pH = 1。形成乳白色混合物。加入少量甲醇引发结晶。过滤收集结晶, 得到标题化合物 (79mg, 65%)。

[1198] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.99(s, 1H), 12.79(s, 1H), 7.86(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.42(dd, 1H), 6.67(d, 1H), 5.60(s, 2H), 4.19(s, 2H), 2.55(s, 3H), 1.99(s, 3H). LC-MS(m/e): 381 (M-1).

[1199] 制备例 193

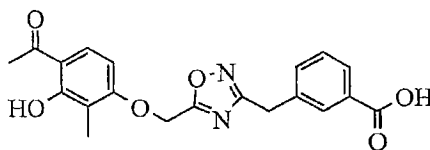
[1200] 1-{3-氯-2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-苯基}-乙酮的合成

[1201] 标题化合物基本上按照 1-{2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-乙酮中所述的方法、采用 1-(3-氯-2,4-二羟基-苯基)-乙酮来制备 (57%)。LC-MS(m/e): 483 (M-1)。

[1202] 实施例 151

[1203] 3-[5-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸的合成

[1204]



[1205] 标题化合物基本上按照实施例 146 的 3-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸中所述的方法、采用 1-{3-氯-2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-苯基}-乙酮来制备。

[1206] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.06(s, 1H), 12.94(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.80(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.42(dd, 1H), 6.84(d, 1H), 5.71(s, 2H), 4.20(s, 2H), 2.60(s, 3H). LC-MS(m/e): 401(M-1).

[1207] 制备例 194

[1208] N-羟基-2-(4-碘-苄基)-乙脒的合成

[1209] 标题化合物基本上按照 N-羟基-2-(3-碘-苄基)-乙脒中所述的方法、采用(4-碘-苄基)-乙脒来制备。LC-MS(m/e): 277(M+1)。

[1210] 制备例 195

[1211] 5-氯甲基-3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑的合成

[1212] 标题化合物基本上按照 5-氯甲基-3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑中所述的方法、采用 N-羟基-2-(4-碘-苄基)-乙脒来制备。LC-MS(m/e): 335(M+1)。

[1213] 制备例 196

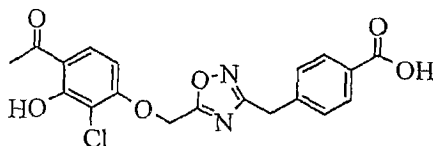
[1214] 1-{3-氯-2-羟基-4-[3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-苄基}-乙酮的合成

[1215] 标题化合物基本上按照 1-{2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苄基}-乙酮中所述的方法、采用 1-(3-氯-2,4-二羟基-苄基)-乙酮和 5-氯甲基-3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑来制备。LC-MS(m/e): 485(M+1)。

[1216] 实施例 152

[1217] 4-[5-(4-乙酰基-2-氯-3-羟基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸的合成

[1218]



[1219] 标题化合物基本上按照实施例 146 的 3-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基]-苯甲酸中所述的方法、采用 1-{3-氯-2-羟基-4-[3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-苄基}-乙酮来制备。

[1220] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.05(s, 1H), 12.86(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.85(m, 2H), 7.38(d, 2H), 6.84(d, 1H), 5.72(s, 2H), 4.18(s, 2H), 2.59(s, 3H). LC-MS(m/e): 401(M-1).

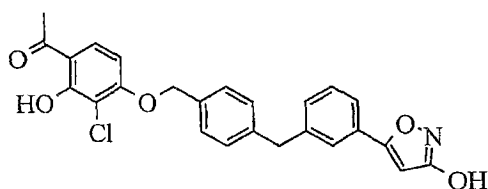
[1221] 制备例 197

[1222] 1-{2-羟基-4-[3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苄基}-乙酮的合成

[1223] 标题化合物基本上按照 1-{2-羟基-4-[3-(3-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲氧基]-3-甲基-苄基}-乙酮中所述的方法、采用 5-氯甲基-3-(4-碘-苄基)-[1,2,4] 噁二唑和 1-(2,4-二羟基-3-甲基-苄基)-乙酮来制备。LC-MS(m/e): 463(M-1)。

[1224] 实施例 153

[1225] 4-[5-(4-乙酰基-3-羟基-2-甲基-苯氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲



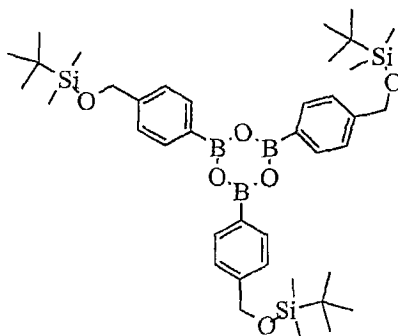
[1242] 将 1-(4-(4-(溴甲基)苄氧基)-3-氯-2-羟基苯基)乙酮 (180mg, 0.487mmol) 和 3-(3-羟基异噁唑-5-基)苯基硼酸 (218mg, 1.06mmol) 加入 2.0M Na_2CO_3 在水 (2.36mL)、二甲氧基乙烷 (4.72mL) 和 n-PrOH (4.72mL) 中的溶液中。将溶液脱气。加入四(三苯膦)钯 (0) (123mg, 0.106mmol), 将混合物脱气。于 70℃ 将混合物加热 12 小时。用水淬灭反应物。用 EtOAc 萃取。干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法进行纯化, 得到标题化合物 (12mg, 5%) :

[1243] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 2.61 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 11.34 (s, 1H), 13.13 (s, 1H); MS (APCI- 负模式) m/z (相对强度) : 448 (M-H, 100%) .

[1244] 制备例 201

[1245] 2,4,6-三-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)-苯基]-cyclotriboroxane (三氧杂三硼杂环己烷) 的合成

[1246]



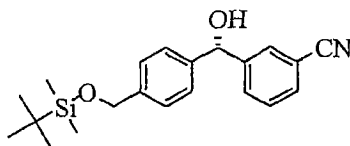
[1247] 于室温在 12L 圆底烧瓶中合并 (4-溴苄氧基)-叔丁基二甲基甲硅烷 (390.0g, 1.29mol)、THF (3.90L)、甲苯 (827mL) 和硼酸三异丙酯 (353.0g, 1.88mol)。搅拌 30 分钟。将溶液冷却至 -78℃。加入正己基锂, 同时维持溶液温度 < -68℃。温热至 -20℃。将反应混合物加入 2N HCl (1325mL) 中。将混合物温热至 0℃, 搅拌 30 分钟。加入乙酸乙酯 (2.1L), 于 0℃ 将所得混合物搅拌 30 分钟。分层, 将有机层用含有 NaCl (90g) 的 2L 5% NaHCO_3 水溶液洗涤。在真空中将有机层浓缩至约 3L 总体积。加入乙腈 (3L), 在真空中浓缩至 3L 总体积。重复此过程 3 次。加入乙腈 (3L), 于室温搅拌过夜。将浆状液冷却至 0℃, 搅拌 30 分钟, 过滤。将滤饼用乙腈 (500mL) 洗涤。在真空中于 45℃ 将所得灰白色固体干燥, 得到标题化合物 :

[1248] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 6H), 7.47 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 6H), 4.85 (s, 6H), 0.98 (s, 27H), 0.14 (s, 18H) .

[1249] 制备例 202

[1250] 3-{[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)苯基]-(S)-羟基甲基}-苄腈的合成

[1251]

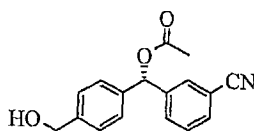


[1252] 在氮气清洗下、于环境温度将 1.1M 二乙基锌在甲苯中的溶液 (312.3mL, 343.5mmol) 加入 2,4,6-三-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-cylcotriboroxane (30.1g, 40.4mmol) 中并搅拌。5 分钟后,加热至 60℃,搅拌过夜。冷却至 -10℃,通过注射器加入 (R)-(-)-2-哌啶基-1,1,2-三苯基乙醇 (6.7g, 18.7mmol) 在甲苯 (70mL) 中的混合物,搅拌 30 分钟。通过注射器加入 3-氰基苯甲醛 (12.2g, 93.3mmol) 在甲苯 (40mL) 中的混合物,于 -10 至 -5℃ 继续搅拌。4 小时后,历经 20 分钟向该混合物中加入乙酸 (59.0mL, 1030mmol) 和去离子水 (14mL) 的混合物。滤除所得固体,用甲苯 (50mL) 冲洗。将滤液依次用 0.5N HCl (2×200mL)、水 (2×100mL)、0.5N NaOH (200mL) 和水 (100mL) 洗涤。将有机层通过硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,得到粗残余物。将残余物通过溶于乙腈 (330mL) 中并用庚烷进行萃取 (1×66mL, 5×33mL) 而进行纯化。在减压下将乙腈部分浓缩,得到澄清稠油状的标题化合物:¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 4.64 (s, 2H), 5.74 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 7.22 (d, 2H, J = 8.3Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.3Hz), 7.49 (t, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.78 (s, 1H)。HPLC 保留时间:6.3 分钟;Zorbax SB-C8 Rapid Resolution 4.6×75mm 3.5-微米柱。220nm 波长,柱温 30℃,2mL/min 流速,A = 0.1% H₃PO₄/milli-Q 水,B = 乙腈,时间 = 0 分钟,80% A,时间 = 0.5 分钟,80% A,时间 = 7 分钟,10% A,时间 = 8 分钟 10% A,时间 = 8.5 分钟 80% A,时间 = 9 分钟 80% A。手性测定保留时间:所需异构体 7.1 分钟;95.5% ee;ChiralCell AD-H 46×150mm 柱,240nm 波长,环境柱温,0.8mL/min 流速。洗脱剂 = 1% 3A-乙醇,4% 甲醇,95% 庚烷 (v/v),等浓度运行时间 = 15 分钟。

[1253] 制备例 203

[1254] 3-[4-(羟基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]-苄腈的合成

[1255]



[1256] 在氮气氛围下向烧瓶中将乙酸酐 (10.64g, 104.20mmol)、三乙胺 (11.37g, 112.35mmol) 和 N,N-二甲基-4-吡啶胺 (226.00mg, 1.85mmol) 加入 3-{[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)苯基]-(S)-羟基甲基}-苄腈 (28.35g, 80.19mmol) 在乙腈和庚烷的溶液 (280mL) 中的溶液中,于环境温度搅拌 1 小时,得到乙酸 3-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基苯基)-(S)-乙酰氧基甲基]-苄腈。向该反应溶液中加入 5N HCl (28mL, 140mmol),于环境温度搅拌 2.75 小时。将反应溶液用庚烷 (3×320mL) 洗涤,转移到分液漏斗中。加入甲苯 (476mL) 和去离子水 (320mL),振荡,分层。用甲苯 (320mL) 萃取水层,合并有机层。将合并的有机物用饱和 NaHCO₃ 溶液 (320mL)、水 (320mL) 洗涤,通过真空蒸馏浓缩至 40mL 总体积。加入甲苯 (286mL),得到标题化合物的溶液。该溶液可以不经纯化进行下一步。HPLC 保留时间:3.69 分钟;Zorbax SB-C8 Rapid Resolution 4.6×75mm 3.5-微米柱。220nm 波长,柱温 30℃,2mL/min 流速,A = 0.1% H₃PO₄/milli-Q 水,B = 乙腈,时间 = 0 分钟,80% A,

[1267] 在氮气氛围下向烧瓶中加入 3-{{4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯氧基甲基)-苯基}-(S)-乙酰氧基甲基}-苄腈 (19.40g, 42.40mmol) 和 DI 水 (390mL)。将混悬液加热至 60℃, 搅拌 30 分钟。加入 KOH (16.86g, 255.32mmol), 于 101℃ 将烧瓶加热 22.5 小时。将溶液冷却至 36℃, 历经 30 分钟用 5N HCl (59.4mL, 296.8mmol) 酸化。历经 1 小时将混合物冷却至 25℃, 过滤。将滤饼和烧瓶用去离子水 (3×100mL) 洗涤。于 45℃ 将滤饼置于真空干燥箱中 24 小时。将干燥的固体加入含无水 EtOH (278mL) 的烧瓶中, 在回流下搅拌 30 分钟。将混悬液冷却至室温, 历经 25 分钟逐滴加入去离子水 (278mL)。于室温将混悬液搅拌 1 小时, 过滤。将烧瓶和滤饼用 50% EtOH 水溶液 (20mL) 洗涤, 于 45℃ 在真空干燥箱中干燥过夜, 得到标题化合物。质谱 (m/e): 433.5 (M⁻); ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 0.84 (t, 3H, J = 7Hz), 1.45 (q, 2H, J = 7Hz), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.57 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.77 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.36-7.43 (m, 5H), 7.61 (d, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.95 (s, 1H), 12.82 (s, 1H), 12.90 (s, 1H) ppm; 熔点 (进行 DSC) = 198.35℃。