



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104109155 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201410105650. 2	A61K 31/4436(2006. 01)
(22) 申请日 2004. 07. 30	A61K 31/4725(2006. 01)
(30) 优先权数据 60/491, 534 2003. 08. 01 US	A61K 31/351(2006. 01)
(62) 分案原申请数据 200480022007. 8 2004. 07. 30	A61K 31/428(2006. 01)
(71) 申请人 田边三菱制药株式会社 地址 日本大阪府	A61K 31/4155(2006. 01)
(72) 发明人 野村纯弘 川西英治 植田喜一郎	A61K 31/4192(2006. 01)
(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事 务所(普通合伙) 11277	A61K 31/404(2006. 01)
代理人 刘新宇 李茂家	A61K 31/416(2006. 01)
(51) Int. Cl.	A61K 31/506(2006. 01)
C07D 409/10(2006. 01)	A61K 31/497(2006. 01)
C07D 405/04(2006. 01)	A61K 31/4709(2006. 01)
C07D 405/10(2006. 01)	A61K 31/427(2006. 01)
C07D 495/04(2006. 01)	A61K 31/41(2006. 01)
C07D 409/14(2006. 01)	A61P 3/10(2006. 01)
C07D 409/04(2006. 01)	A61P 27/02(2006. 01)
C07D 407/10(2006. 01)	A61P 25/00(2006. 01)
C07D 417/10(2006. 01)	A61P 13/12(2006. 01)
C07D 417/14(2006. 01)	A61P 17/02(2006. 01)
C07F 5/02(2006. 01)	A61P 5/50(2006. 01)
A61K 31/381(2006. 01)	A61P 3/06(2006. 01)
A61K 31/4433(2006. 01)	A61P 3/04(2006. 01)
	A61P 3/00(2006. 01)
	A61P 9/10(2006. 01)
	A61P 9/12(2006. 01)
	A61P 7/02(2006. 01)

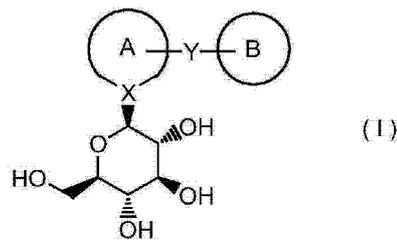
权利要求书10页 说明书101页

(54) 发明名称  
新颖化合物

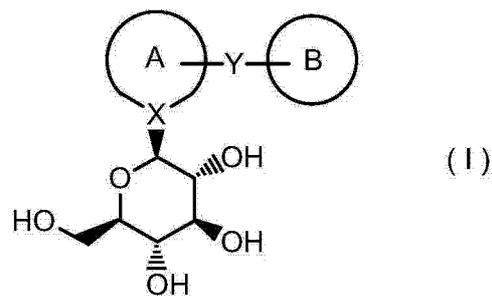
(57) 摘要

本发明涉及一种新颖化合物。一种如下式(1)所示的化合物、其医药上可接受的盐或其前药,其中环A与环B是:(1)环A为可视需要被取代的不饱和单环杂环,且环B为可视需要被取代的不饱和单环杂环、可视需要被取代的不饱和稠和杂双环或可视需要被取代的苯环;(2)环A为可视需要被取代的苯环,且环B为可视需要被取代的不饱和单环杂环或可视需要被取代的不饱和稠和杂双环,或(3)环A为可视需要被取代的不饱和稠和杂双环,且环B分别独立为可视需要

被取代的不饱和单环杂环、可视需要被取代的不饱和稠和杂双环或可视需要被取代的苯环;X为碳原子或氮原子;Y为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(n表示1或2)。



1. 一种如下式的化合物、其医药上可接受的盐或其前药：



式中环 A 与环 B 表示下列其中一种：(1) 环 A 为可视需要被取代的不饱和单环杂环，且环 B 为可视需要被取代的不饱和单环杂环、可视需要被取代的不饱和稠和杂双环或可视需要被取代的苯环，(2) 环 A 为可视需要被取代的苯环，且环 B 为可视需要被取代的不饱和单环杂环，或可视需要被取代的不饱和稠和杂双环，其中 Y 连接至所述稠和杂双环的杂环上，或 (3) 环 A 为可视需要被取代的不饱和稠和杂双环，其中糖部分 X-(糖) 及 -Y-(环 B) 部分均位于所述稠和杂双环的相同杂环上，且环 B 为可视需要被取代的不饱和单环杂环、可视需要被取代的不饱和稠和杂双环或可视需要被取代的苯环；

X 为碳原子或氮原子；及

Y 为  $-(CH_2)_n-$  (其中 n 是 1 或 2)。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，该可视需要被取代的不饱和单环杂环是可视需要被 1 至 5 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和的单环杂环：卤原子、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、环炔基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、环烷基氧基羰基、环烯基氧基羰基、环炔基氧基羰基；芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫代基、烯基硫代基、炔基硫代基、环烷基硫代基、环烯基硫代基、环炔基硫代基、芳基硫代基、杂环基硫代基、氨基、单-或二-烷氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基及杂环基磺酰基；

该可视需要被取代的不饱和稠和杂双环表示可视需要被 1 至 5 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基-甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、环炔基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基-羰基、环炔基-羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基-羰基、环烷基氧基羰基、环烯基氧基-羰基、环炔

基氧基羰基；芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环-烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环-炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基-羰基氧基、烷硫代基、烯基硫代基、炔基硫代基、环烷基硫代基、环烯基硫代基、环炔基硫代基、芳基硫代基、杂环基硫代基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基-氨基、单-或二-烷氧羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基-磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环-烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环-烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基及杂环基磺酰基；及

该可视需要被取代的苯环表示可视需要被 1 至 5 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：卤原子、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、环炔基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、环烷基氧基羰基、环烯基氧基羰基、环炔基氧基羰基；芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫代基、烯基硫代基、炔基硫代基、环烷基硫代基、环烯基硫代基、环炔基硫代基、芳基硫代基、杂环基硫代基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基及杂环基磺酰基、亚烷基、亚烷基氧基、亚烷基二氧基及亚烯基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，该可视需要被取代的不饱和单环杂环表示可视需要被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环：卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基及氧代基；

该可视需要被取代的不饱和稠和杂双环表示可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基及氧代基；以及

该可视需要被取代的苯环表示可视需要被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代

基取代的苯环：卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基、亚烷基、亚烷基氧基、亚烷基二氧基及亚烯基。

4. 根据权利要求1所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，该可视需要被取代的不饱和单环杂环表示可视需要被1至3个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基-氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基及氧代基；

该可视需要被取代的不饱和稠和杂双环表示可视需要被1至3个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基及氧代基；以及

该可视需要被取代的苯环表示可视需要被1至3个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及亚烯基；

其中，该位于不饱和单环杂环、不饱和稠和杂双环及苯环上的取代基可再被由1至3个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代：卤原子、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、单-或二-烷基氨基、羧基、烷氧羰基、苯基、亚烷基二氧基、亚烷基氧基及氧代基。

5. 根据权利要求1所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，该可视需要被取代的不饱和单环杂环表示可视需要被1至3个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环：卤原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、苯基、杂环基及氧代基；

该可视需要被取代的不饱和稠和杂双环表示可视需要被1至3个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、苯基、杂环基及氧代基；以及

该可视需要被取代的苯环表示可视需要被1至3个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：卤原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基

基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、苯基、杂环基、亚烷基及亚烯基；

其中，该位于不饱和单环杂环、不饱和稠和杂双环及苯环上的取代基可再被由 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代：卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、羧基、羟基、苯基、亚烷基二氧基、亚烷基氧基及烷氧羰基。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，环 A 与环 B 表示：

(1) 环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基及氧代基，及

环 B 为分别可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环、不饱和稠和杂双环或苯环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及亚烯基；或

(2) 环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及亚烯基，以及

环 B 为分别可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及氧代基；

其中，该位于环 A 及环 B 上的取代基可再被由 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代：卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、羧基、羟基、苯基、亚烷基二氧基、亚烷基氧基及烷氧羰基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，Y 为  $-CH_2-$  且表示连结于环 A 的 3- 位，而 X 则位于 1- 位，

环 A 为被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：低级烷基、卤代低级烷基、卤原子、低级烷氧基、苯基及低级亚烯基，以及

环 B 为分别被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环：低级烷基、卤代低级烷基、苯基-低级烷基、卤原子、低级烷氧基、卤

代低级烷氧基、苯基、卤苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、卤代低级烷氧基苯基、低级亚烷基二氧基苯基、低级亚烷基氧基苯基、单-或二-低级烷基氨基苯基、杂环基、卤杂环基、氰基杂环基、低级烷基杂环基、低级烷氧基杂环基及单-或二-低级烷基氨基杂环基。

8. 根据权利要求1所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药,其中, Y 为  $-CH_2-$  且联结于环 A 的 3- 位, 而 X 则位于 1- 位,

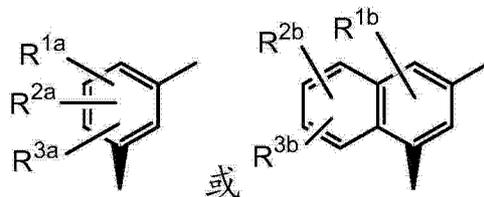
环 A 为被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环: 低级烷基、卤原子、低级烷氧基及氧代基, 以及

环 B 为 (a) 被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环: 低级烷基、卤代低级烷基、卤原子、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、卤代低级烷氧基苯基、杂环基、卤杂环基、氰基杂环基、低级烷基杂环基、低级烷氧基杂环基或 (b) 分别被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环: 低级烷基、卤代低级烷基、卤原子、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、卤代低级烷氧基苯基、杂环基、卤杂环基、氰基杂环基、低级烷基杂环基及低级烷氧基杂环基。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药, 其中, 该不饱和单环杂环为呋喃、噻吩、噁唑、异噁唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、二氢异噁唑、二氢吡啶或噻唑; 以及

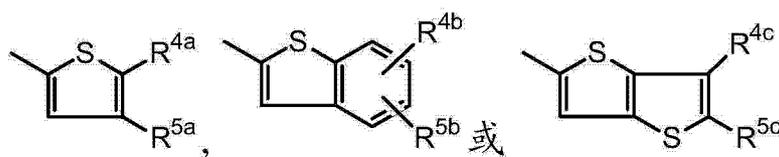
该不饱和稠和杂双环为二氢吲哚、异二氢吲哚、苯并噻唑、苯并噁唑、吲哚、吲唑、喹啉、异喹啉、苯并噻吩、苯并呋喃、噻吩并噻吩或二氢异喹啉。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物、其医药上可接受的盐类或其前药, 其中, 环 A 为



式中  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$  及  $R^{3b}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、苯基、苯基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或苯基磺酰基, 以及

环 B 为



式中  $R^{4a}$  及  $R^{5a}$  各自分别独立为: 氢原子, 卤原子, 羟基, 烷氧基, 烷基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 苯基烷基, 烷氧基烷氧基, 羟基烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 亚环烷基甲基, 环烯基, 环烷氧基, 苯氧基, 苯基烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, 单-或二-烷基氨基, 烷

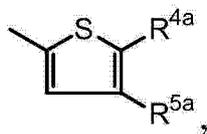
酰基氨基, 羧基, 烷氧羰基, 氨基甲酰基, 单-或二-烷基氨基甲酰基, 烷酰基, 烷基磺酰基氨基, 苯基磺酰基氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 苯基磺酰基, 视需要被卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氧基或单-或二-烷基氨基取代的苯基, 或视需要被卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基取代的杂环基, 或  $R^{4a}$  及  $R^{5a}$  的末端相互键结形成亚烷基; 以及

$R^{4b}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{4c}$  及  $R^{5c}$  各自分别独立为: 氢原子, 卤原子, 羟基, 烷氧基, 烷基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 苯基烷基, 烷氧基烷氧基, 羟基烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 亚环烷基甲基, 环烯基, 环烷氧基, 苯氧基, 苯基烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, 单-或二-烷基氨基, 烷酰基氨基, 羧基, 烷氧羰基, 氨基甲酰基, 单-或二-烷基氨基甲酰基, 烷酰基, 烷基磺酰基氨基, 苯基磺酰基氨基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 苯基磺酰基, 视需要被卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙氧基或单-或二-烷基氨基取代的苯基, 或视需要被卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基取代的杂环基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药, 其中,  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$  及  $R^{3b}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或苯基;  $R^{4a}$  及  $R^{5a}$  各自分别独立为: 氢原子, 卤原子, 低级烷基, 卤代低级烷基, 苯基-低级烷基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基, 或视需要被卤原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基, 或  $R^{4a}$  及  $R^{5a}$  的末端相互结合形成低级亚烷基; 以及

$R^{4b}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{4c}$  及  $R^{5c}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药, 其中, 环 B 为

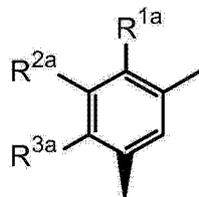


式中  $R^{4a}$  为视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基; 或视需要被卤原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基, 以及

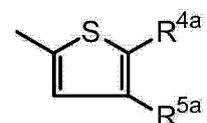
$R^{5a}$  为氢原子, 或

$R^{4a}$  及  $R^{5a}$  的末端相互结合形成低级亚烷基。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药, 其中, 环 A 为



式中  $R^{1a}$  为卤原子、低级烷基或低级烷氧基, 且  $R^{2a}$  及  $R^{3a}$  为氢原子; 以及环 B 为

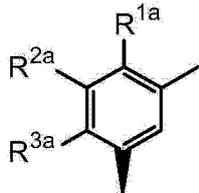


式中  $R^{4a}$  为视需要被选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯基：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基及单-或二-低级烷基氨基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基，以及  $R^{5a}$  为氢原子，且 Y 为  $-CH_2-$ 。

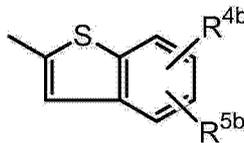
14. 根据权利要求 13 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中， $R^{4a}$  为视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，该杂环基为噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、喹啉基或四唑基。

16. 根据权利要求 10 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，环 A 为



式中  $R^{1a}$  为卤原子、低级烷基或低级烷氧基， $R^{2a}$  及  $R^{3a}$  为氢原子；以及环 B 为



式中  $R^{4b}$  及  $R^{5b}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基。

17. 根据权利要求 1 所述的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，其中，该化合物选自下列所构成的组中：

- 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-乙基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(5-噻唑基)-2-噻吩基甲基]苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-苯基-2-噻吩基-甲基)苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(4-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；
  - 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(3-二氟甲基-苯基)-2-噻吩基甲基]苯；
- 其医药上可接受的盐；以及  
其前药。

18. 一种医药组合物，其中含有根据权利要求 1 至 17 中的任一项所述的化合物、或其医药上可接受的盐、或其前药，以及医药上可接受的载剂或稀释剂。

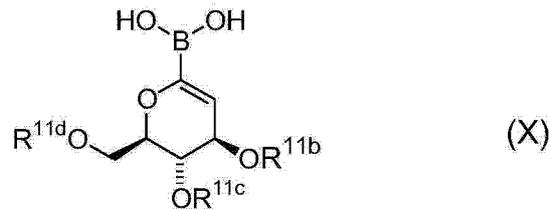
19. 根据权利要求 18 所述的医药组合物，其中还含有另一种抗糖尿病药物。

20. 一种用于治疗或延缓下列病症的进展或发病的方法：糖尿病、糖尿病视网膜病变、

糖尿病神经病变、糖尿病肾病、延迟性伤口愈合、胰岛素阻抗、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸的血水平过高、甘油的血水平过高、高血脂症、肥胖症、高甘油三脂血症、X 综合症、糖尿病并发症、动脉粥样硬化或高血压，包括对需要治疗的哺乳动物投与治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物、其医药上可接受的盐或其前药。

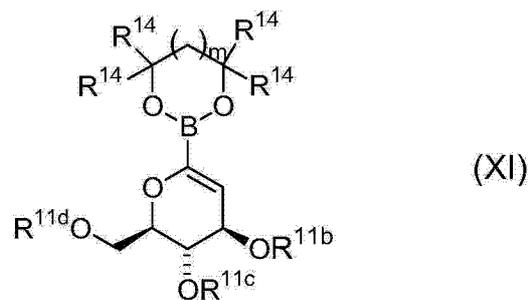
21. 一种治疗第 1 及第 2 型糖尿病的方法，包括对需要治疗的哺乳动物单独投与治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物、其医药上可接受的盐或其前药，或者与其他抗糖尿病剂、用于治疗糖尿病并发症的药剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、抗血小板剂、抗动脉粥样硬化剂及/或高血脂症药剂联合投药。

22. 一种如下式的化合物或其酯：



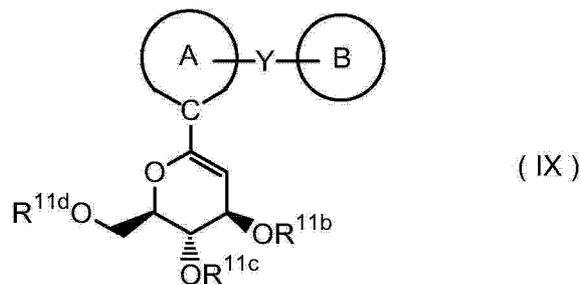
式中  $R^{11b}$ 、 $R^{11c}$  及  $R^{11d}$  各自分别独立为羟基的保护基。

23. 根据权利要求 22 所述的化合物，其中，该酯为如下式的化合物：



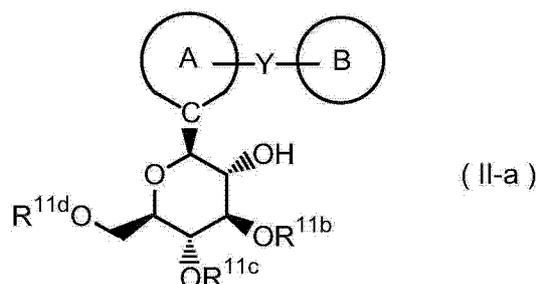
式中  $R^{11b}$ 、 $R^{11c}$  及  $R^{11d}$  与权利要求 22 的定义相同， $R^{14}$  为低级烷基，以及  $m$  为 0 或 1。

24. 一种如下式的化合物：



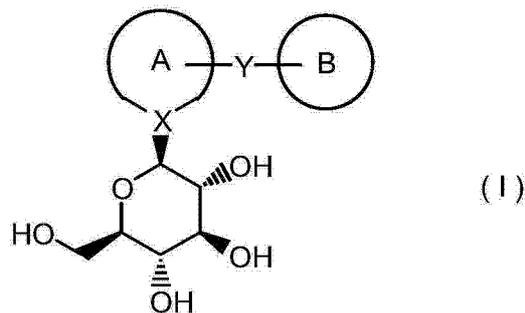
式中环 A、环 B 与 Y 与权利要求 1 定义相同， $R^{11b}$ 、 $R^{11c}$  与  $R^{11d}$  与权利要求 22 定义相同。

25. 一种如式 (II-a) 的化合物：

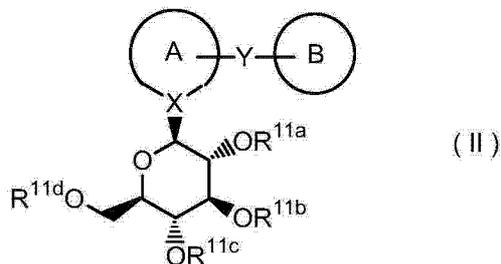


式中环 A、环 B 与 Y 与权利要求 1 定义相同， $R^{11b}$ 、 $R^{11c}$  与  $R^{11d}$  与权利要求 22 定义相同。

26. 一种用于制备式 I 化合物的方法：

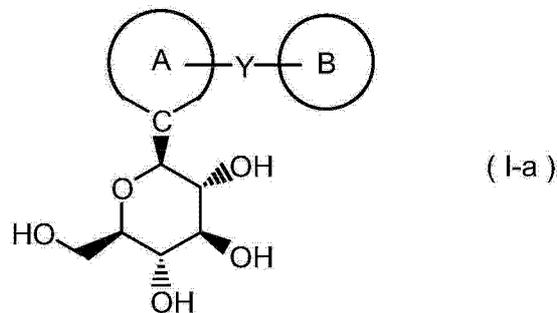


式中环 A、环 B、X 与 Y 与权利要求 1 的定义相同，该方法包括将式 II 化合物脱保护：

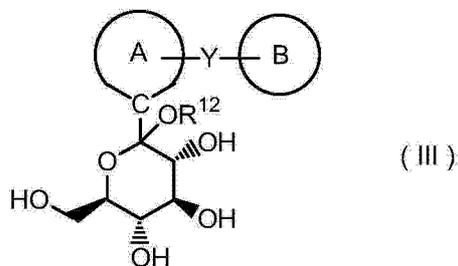


式中环 A、环 B 与 Y 与权利要求 1 定义相同， $R^{11a}$  为氢原子或羟基的保护基，以及  $R^{11b}$ 、 $R^{11c}$  与  $R^{11d}$  各自分别独立为羟基的保护基。

27. 一种用于制备式 I-a 化合物的方法：

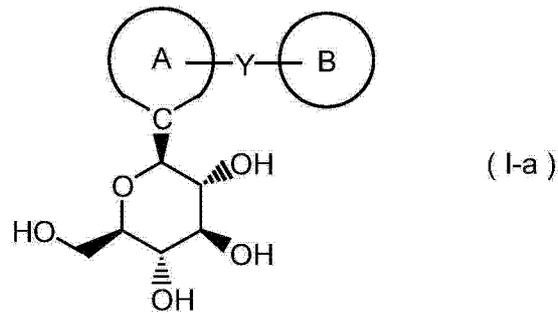


式中环 A、环 B 与 Y 与权利要求 1 定义相同，该方法包括将式 III 化合物还原：

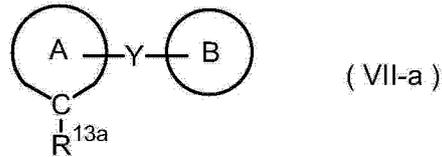


式中环 A、环 B 与 Y 与权利要求 1 的定义相同， $R^{12}$  为低级烷基。

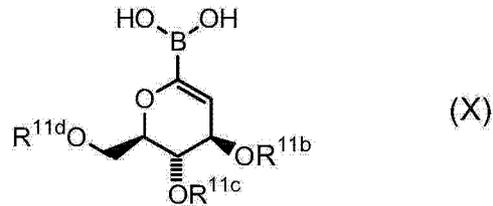
28. 一种用于制备式 I-a 化合物的方法：



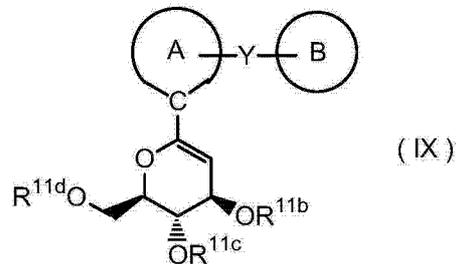
式中环 A、环 B 与 Y 与权利要求 1 定义相同，  
该方法包括将式 VII-a 化合物与式 X 或其酯的硼酸化合物耦合：



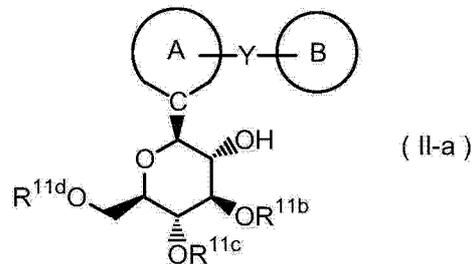
式 VII-a 中环 A、环 B 与 Y 与权利要求 1 定义相同， $R^{13a}$  为溴原子或碘原子，



式 X 中  $R^{11b}$ 、 $R^{11c}$  与  $R^{11d}$  各自分别独立为羟基的保护基；  
水合所得的式 IX 化合物：



式中的符号如上述所定义；  
并从所得的式 II-a 化合物中将保护基脱去：



式中的符号如上述所定义。

## 新颖化合物

[0001] 本申请是中国专利申请 200480022007.8 的分案申请。中国专利申请 200480022007.8 的申请日为 2004 年 7 月 30 日,发明名称为新颖化合物。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及具有钠依赖型葡萄糖转运体 (SGLT) 抑制活性的新颖化合物,其中该钠依赖型葡萄糖转运体位于小肠及肾脏中。

### 背景技术

[0003] 虽然饮食治疗与运动治疗在糖尿病的治疗中是必需的,但当这些治疗不足以控制病症时,则须另外使用胰岛素与口服抗糖尿病药剂。目前作为抗糖尿病药剂使用的有双胍类化合物、磺酰尿素类化合物、胰岛素阻抗改善剂及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂。然而,这些抗糖尿病药剂却有各种不同副作用。例如,双胍类化合物造成乳酸酸中毒、磺酰尿素类化合物造成显著的低血糖症、胰岛素阻抗改善剂造成水肿与心脏衰竭,及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂造成腹胀与腹泻。在此情况下,期望可研究出用于治疗糖尿病且不具有这些副作用的新型药物。

[0004] 近来,已有报告指出高血糖与糖尿病的发病与进行性损伤有关,即葡萄糖毒性理论。也就是说,慢性高血糖症会诱使胰岛素分泌减少并进一步减低胰岛素敏感性,结果导致血糖浓度增加以致于使糖尿病自身恶化 (self-exacerbated) [参见 *Diabetologia*, vol. 28, p. 119(1985); *Diabetes Care*, vol. 13, p. 610(1990) 等]。因此,通过治疗高血糖症,可以阻断上述的自身恶化循环,从而可预防或治疗糖尿病。

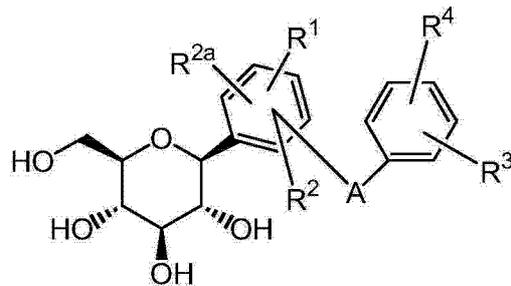
[0005] 治疗高血糖症的方法之一,是将过量的葡萄糖直接分泌至尿液中使血糖浓度正常化。例如,通过抑制肾脏近曲小管的钠依赖型葡萄糖转运体,使肾脏的葡萄糖再吸收作用受到抑制,从而促使葡萄糖分泌至尿液中,以降低血糖量。事实上,经证实使用具有 SGLT 抑制活性的根皮酯 (phlorizin) 连续经皮下投药至糖尿病动物模型,可使高血糖正常化并将血糖水平长时间维持在正常值,由此改善胰岛素分泌及胰岛素阻抗 [参见 *Journal of Clinical Investigation*, vol. 79, p. 1510(1987); *ibid.*, vol. 80, p. 1037(1987); *ibid.*, vol. 87, p. 561(1991), 等]。

[0006] 此外,使用 SGLT 抑制剂处理糖尿病动物模型一段长时间,可改善动物的胰岛素分泌反应及胰岛素敏感性,且不会对肾脏造成任何不良影响或使电解质的血水平不平衡,因此,可以预防糖尿病肾病及糖尿病神经病变的发病与进程 [参见 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, p. 5311(1999); *British Journal of Pharmacology*, vol. 132, p. 578(2001), 等]。

[0007] 由上述可知,可以预期 SGLT 抑制剂通过降低糖尿病患者的血糖水平来改善胰岛素分泌与胰岛素阻抗并进而预防糖尿病及糖尿病并发症的发病与进程。

[0008] W001/27128 公开一种具有以下结构的芳基 C-葡萄糖化合物。

[0009]

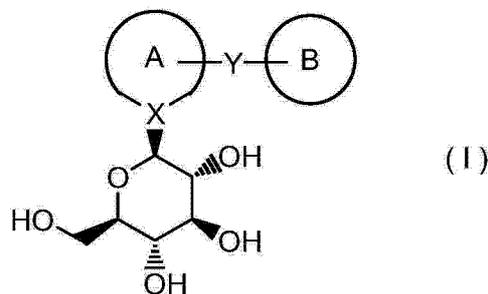


[0010] 该公开的化合物作为 SGLT 抑制剂对预防或治疗糖尿病等有用。

### 发明内容

[0011] 本发明涉及具有下式 I 的化合物、或其医药上可接受的盐、或其前药。

[0012]



[0013] 式中环 A 与环 B 表示下列其中之一：(1) 环 A 为可视需要被取代的不饱和单环杂环，且环 B 为可视需要被取代的不饱和单环杂环、可视需要被取代的不饱和稠和杂双环或可视需要被取代的苯环；(2) 环 A 为可视需要被取代的苯环，且环 B 为可视需要被取代的不饱和单环杂环或可视需要被取代的不饱和稠和杂双环，其中 Y 为连接至稠和杂双环的杂环；或 (3) 环 A 为可视需要被取代的不饱和稠和杂双环，其中糖部分 X-(糖) 及 -Y-(环 B) 部分均位于稠和杂双环的相同杂环上，且环 B 为可视需要被取代的不饱和单环杂环、可视需要被取代的不饱和稠和杂双环或可视需要被取代的苯环；

[0014] X 为碳原子或氮原子；以及

[0015] Y 为  $-(CH_2)_n-$  (其中 n 表示 1 或 2)。

[0016] 式 I 化合物显示中对哺乳动物的小肠及肾脏中钠依赖型葡萄糖转运体 (SGLT) 的抑制活性，且可用于治疗糖尿病或糖尿病并发症如糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病以及延迟性伤口愈合。

### 具体实施方式

[0017] 以下更详细说明本化合物 I。

[0018] 本发明说明书所用各术语的定义列举如下。

[0019] “卤原子”或“卤”表示氯、溴、氟及碘，且优选氯和氟。

[0020] “烷基”表示具有 1 至 12 个碳原子的直链或支链饱和单价烃链。优选具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，更优选的是具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基。其实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基以及其各种支链异构体。此外，烷基可视需要地且

各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0021] “亚烷基基团”或“亚烷基”表示具有 1 至 12 个碳原子的直链或支链二价饱和烃链。优选具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基,且更优选具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链亚烷基。其实例为亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚三甲基等。亚烷基可根据需要以与上文所提及的“烷基”相同方式而被取代。

[0022] 前述所定义的亚烷基连接至苯环的两个不同的碳原子时,会与所连接的碳原子共同形成稠合的五、六或七员碳环,且可视需要被一个或一个以上如下所定义的取代基取代。

[0023] “烯基”表示具有 2 至 12 个碳原子以及至少一个双键的直链或支链单价烃链。优选烯基为具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链烯基,更优选的是具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链烯基。其实例为乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一烯基、4-十二烯基、4,8,12-十四烷三烯基等。烯基可视需要地且各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0024] “亚烯基”表示具有 2 至 12 个碳原子以及至少一个双键的直链或支链二价烃链。优选具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链亚烯基,且更优选具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链亚烯基。其实例为亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁二烯基等。亚烯基可视需要地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0025] 前述所定义的亚烯基连接至苯环的两个不同的碳原子时,其会与所连接的碳原子共同形成稠合的五、六或七员碳环(例如,稠苯环),而且可视需要地被一个或一个以上如下所定义的取代基取代。

[0026] “炔基”表示具有至少一个三键的直链或支链单价烃链。优选炔基为具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链炔基,且更优选具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链炔基。其实例为 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一炔基、4-十二炔基等。炔基可视需要地且各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0027] “环烷基”表示具有 3 至 12 个碳原子的单环或双环的单价饱和烃环,且优选具有 3 至 7 个碳原子的单环饱和烃基团。其实例为单环烷基及双环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基等。这些基团可视需要地且分别独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。环烷基可视需要与饱和烃环或不饱和烃环缩合(该饱和烃环及不饱和烃环的环内可视需要地包含氧原子、氮原子、硫原子、S0 或 SO<sub>2</sub>),且该缩合的饱和烃环或不饱和烃环可视需要各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0028] “亚环烷基”表示具有 3 至 12 个碳原子的单环或双环二价饱和烃环,且优选具有 3 至 6 个碳原子的单环饱和烃环。其实例为单亚环烷基及双亚环烷基,例如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基等。这些基团可视需要地且各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。此外,亚环烷基可视需要与饱和烃环或不饱和烃环缩合(该饱和烃环及不饱和烃环的环内可视需要地包含氧原子、氮原子、硫原子、S0 或 SO<sub>2</sub>),且该缩合的饱和烃环或不饱和烃环可视需要各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0029] “环烯基”表示具有 4 至 12 个碳原子以及至少一个双键的单环或双环的单价不饱和烃环。优选环烯基为具有 4 至 7 个碳原子的单环不饱和烃基团。其实例为单环烯基如环

戊烯基、环戊二烯基、环己烯基等。这些基团可视需要地且各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。此外，环烯基可视需要地与饱和烃环或不饱和烃环缩合（该饱和烃环及不饱和烃环的环内可视需要地包含氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO<sub>2</sub>），且该缩合的饱和烃环或不饱和烃环可视需要地各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0030] “环炔基”表示具有 6 至 12 个碳原子以及至少一个三键的单环或双环不饱和烃环。优选环炔基为具有 6 至 8 个碳原子的单环不饱和烃环。其实例为单环炔基如环辛炔基、环癸炔基。这些基团可视需要地且各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。此外，环炔基可视需要地各自独立地与饱和烃环或不饱和烃环缩合（该饱和烃环及不饱和烃环的环内可视需要地包含氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO<sub>2</sub>），且该缩合的饱和烃环或不饱和烃环可视需要地各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0031] “芳基”表示具有 6 至 10 个碳原子的单环或双环的单价芳香烃基团。其实例为苯基、萘基（包括 1-萘基及 2-萘基）。这些基团可视需要地且各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。此外，芳基可视需要地与饱和烃环或不饱和烃环缩合（该饱和烃环及不饱和烃环的环内可视需要地包含氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO<sub>2</sub>），且该缩合的饱和烃环或不饱和烃环可视需要地各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0032] “不饱和单环杂环”表示含有 1 至 4 个分别独立选自氮原子、氧原子及硫原子的杂原子的不饱和烃环，且优选含有 1 至 4 个分别独立选自氮原子、氧原子及硫原子的杂原子的 4 至 7 员饱和或不饱和烃环。其实例为吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、4,5-二氢噁唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三唑、四唑等。其中，优选可使用吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、噁唑及噻唑。“不饱和单环杂环”可视需要地且各自独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0033] “不饱和稠和杂双环”表示由饱和或不饱和烃环与上述不饱和单环杂环缩合所构成的烃环，其中该饱和烃环及该不饱和烃环的环内可视需要地包含氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO<sub>2</sub>。“不饱和稠和杂双环”包括，例如，苯并噻吩、吲哚、四氢苯并噻吩、苯并呋喃、异喹啉、噻吩并噻吩、噻吩并吡啶、喹啉、二氢吲哚、异二氢吲哚、苯并噻唑、苯并噁唑、吲唑、二氢异喹啉等。此外，“杂环”还包含其可能的 N- 或 S- 氧化物。

[0034] “杂环基”表示上述的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环的单价基，以及上述的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环的饱和型的单价基。杂环基可视需要地且分别独立地被 1 至 4 个如下所述的取代基取代。

[0035] “烷酰基”表示甲酰基以及由“烷基”与羰基结合所形成的基团。

[0036] “烷氧基”表示由“烷基”与氧原子结合所形成的基团。

[0037] 上述各基团的取代基包括，例如，卤原子（例如氟、氯、溴、碘）、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、环炔基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、环烷基氧基羰基、环烯基氧基羰基、环炔基氧基羰基；芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫代基、烯基硫代基、炔基硫代基、环烷基硫代基、环烯基硫代基、环炔基硫代基、芳基

硫代基、杂环基硫代基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基及杂环基磺酰基。上文所述的各基团可视需要地被这些取代基取代。

[0038] 此外,术语如卤代烷基、卤代低级烷基、卤代烷氧基、卤代低级烷氧基、卤代苯基或卤代杂环基表示烷基、低级烷基、烷氧基、低级烷氧基、苯基或杂环基(以下指烷基等)分别被一个或一个以上的卤原子取代。优选烷基等被1至7个卤原子取代,且更优选烷基等被1至5个卤原子取代。同样地,术语如羟烷基、羟基-低级烷基、羟基-烷氧基、羟基-低级烷氧基及羟苯基表示烷基等被一个或一个以上的羟基取代。优选烷基等被1至4个羟基取代,且更优选烷基等被1至2个羟基取代。此外,术语如烷氧基烷基、低级烷氧基烷基、烷氧基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、烷氧基烷氧基、低级烷氧基烷氧基、烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、烷氧基苯基及低级烷氧基苯基表示烷基等被一个或一个以上的烷氧基取代。优选烷基等被1至4个烷氧基取代,且更优选烷基等被1至2个烷氧基取代。

[0039] 单独使用或作为其他基团的一部份的术语“芳烷基”及“芳基烷氧基”是指具有芳基取代基的上述烷基及烷氧基。

[0040] 除非另有限定,本说明书中用于化学式定义的术语“低级”均表示具有1至6个碳原子的直链或支链烃。优选表示具有1至4个碳原子的直链或支链烃。

[0041] “前药”表示酯或碳酸盐,是表示通过将式I化合物中一个或一个以上的羟基与被烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂按照公知方法反应形成醋酸酯、三甲基乙酸酯、碳酸甲酯、苯甲酸酯等。此外,前药还包括酯或酰胺,所述酯或酰胺同样是通过使用缩合剂将式I化合物中一个或一个以上的羟基与 $\alpha$ -氨基酸或 $\beta$ -氨基酸等按公知方法反应而形成。

[0042] 式I化合物的医药上可接受的盐包括,例如,具有碱金属如锂、钠、钾等的盐;具有碱土金属如钙、镁等的盐;具有锌或铝的盐;具有有机碱如铵、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺、脱氢松香胺的盐;具有无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等的盐;或具有有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲基磺酸、乙磺酸、苯磺酸等的盐;或具有酸性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

[0043] 本发明的化合物还包括立体异构体的混合物、或各自纯的或实质上纯的异构体。例如,本化合物可视需要具有一个或一个以上位于碳原子的不对称中心,其中该碳原子带有任一种取代基。因此,式I化合物可以对映异构体或非对映异构体、或其混合物形式存在。当本化合物(I)含有双键时,本化合物可以几何异构体(顺式-化合物、反式-化合物)形式存在,而当本化合物(I)含有不饱和键如羰基时,则本化合物可以互变异构体形式存在,且本化合物还包括这些异构体或其混合物。在制备本化合物的过程中,可使用外消旋混合物、对映异构体或非对映异构体形式的起始化合物。当本化合物以非对映异构体或对映异构体形式获得时,则可使用公知方法如色谱法或分段结晶法进行分离。

[0044] 此外,本化合物(I)包括分子内盐、水合物、溶剂合物或其多晶型。

[0045] 本发明中可视需要被取代的不饱和单环杂环表示可视需要被1至5个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环:卤原子、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、环炔基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、环烷基氧基羰基、环烯基氧基羰基、环炔基氧基羰基;芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫代基、烯基硫代基、炔基硫代基、环烷基硫代基、环烯基硫代基、环炔基硫代基、芳基硫代基、杂环基硫代基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基及杂环基磺酰基,其中各取代基可再被这些取代基取代。

[0046] 本发明中可视需要被取代的不饱和稠和杂双环表示可视需要被1至5个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环:卤原子、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基-甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、环炔基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基-羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基-羰基、环烷基氧基羰基、环烯基氧基-羰基、环炔基氧基羰基;芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环-烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环-炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基-羰基氧基、烷硫代基、烯基硫代基、炔基硫代基、环烷基硫代基、环烯基硫代基、环炔基硫代基、芳基硫代基、杂环基硫代基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基-氨基、单-或二-烷氧羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基-磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环-烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基-磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基及杂环基磺酰基,其中各取代基可视需要再被这些取代基取代。

[0047] 本发明中可视需要被取代的苯环表示可视需要被1至5个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环:卤原子、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、环烷基氧基、环烯基氧基、环炔基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基;芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫代基、烯基硫代基、炔基硫代基、环烷基硫代基、环烯基硫代基、环炔基硫代基、芳基硫代基、杂环基硫代基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基-氨基、单-或二-烷氧羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基-磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环-烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基-磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基及杂环基磺酰基,其中各取代基可视需要再被这些取代基取代。

羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫代基、烯基硫代基、炔基硫代基、环烷基硫代基、环烯基硫代基、环炔基硫代基、芳基硫代基、杂环基硫代基、氨基、单-或二-烷氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基及杂环基磺酰基、亚烷基、亚烷基氧基、亚烷基二氧基及亚烯基,其中各取代基可视需要再被这些取代基取代。此外,该可视需要被取代的苯环包括被亚烷基取代且与所连接的碳原子共同形成稠和碳环的苯环,还包括被亚烯基取代且与所连接的碳原子共同形成稠和碳环如稠合苯环的苯环。

[0048] 可视需要被取代的不饱和单环杂环优选为可视需要被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环:卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基及氧代基。

[0049] 可视需要被取代的不饱和稠和杂双环优选为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环:卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基及氧代基。

[0050] 可视需要被取代的苯环优选为可视需要被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环:卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基、亚烷基、亚烷基氧基、亚烷基二氧基及亚烯基。

[0051] 在另一优选具体实例中,可视需要被取代的不饱和单环杂环表示可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环:卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基及氧代基;

[0052] 可视需要被取代的不饱和稠和杂双环优选为可视需要被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环:卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、

炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基-氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基及氧代基；以及

[0053] 可视需要被取代的苯环表示可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及亚烯基；

[0054] 其中上述各个位于不饱和单环杂环、不饱和稠和杂双环及苯环上的取代基可再被由 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代：卤原子、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、单-或二-烷氨基、羧基、烷氧羰基、苯基、亚烷基氧基、亚烷基二氧基及氧代基。

[0055] 优选具体实施例所提及的化合物，其中该可视需要被取代的不饱和单环杂环表示被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环：卤原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、苯基、杂环基及氧代基；

[0056] 该可视需要被取代的不饱和稠和杂双环表示可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、苯基、杂环基及氧代基；以及

[0057] 该可视需要被取代的苯环表示可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：卤原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、苯基、杂环基、亚烷基及亚烯基；

[0058] 其中上述各个位于不饱和单环杂环、不饱和稠和杂双环及苯环上的取代基可再被由 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代：卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、单-或二-烷氨基、羧基、羟基、苯基、亚烷基二氧基、亚烷基氧基及烷氧羰基。

[0059] 在另一个优选具体实施例中，

[0060] (1) 化合物中的环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基及氧代基，以及

[0061] 环 B 为分别可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环、不饱和稠和杂双环或苯环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、

炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及亚烯基；

[0062] (2) 化合物中的环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及亚烯基，以及

[0063] 环 B 为分别可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及氧代基；以及

[0064] (3) 化合物中的环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基及氧代基，以及

[0065] 环 B 为分别可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环、不饱和稠和杂双环或苯环：卤原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫代基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基及氧代基；

[0066] 其中上述各个位于环 A 及环 B 上的取代基可视需要再被由 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代：卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、羧基、羟基、苯基、亚烷基二氧基、亚烷基氧基及烷氧羰基。

[0067] 在更优选的具体实施例的化合物中的环 A 与环 B 为：

[0068] (1) 环 A 为可视需要被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或氧代基取代的不饱和单环杂环，以及环 B 为 (a) 可视需要被下列取代基取代的苯环：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的杂环基；(b) 可视需要被选自下列的基团取代的不饱和单环杂环：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；被卤

原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；以及可视需要被选自下列的基团取代的杂环基：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；或(c)可视需要被选自下列的基团取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；以及可视需要被选自下列的基团取代的杂环基：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；

[0069] (2) 环 A 为可视需要被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、苯基或低级亚烯基取代的苯环，以及环 B 为 (a) 可视需要被下列基团取代的不饱和单环杂环：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、苯基-低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的杂环基；(b) 可视需要被选自下列的基团取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、苯基-低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；可被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；以及可视需要被选自下列的基团取代的杂环基：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基；或

[0070] (3) 环 A 为可视需要被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或氧代基取代的不饱和稠和杂双环，以及环 B 为 (a) 可视需要被选自下列的基团取代的苯环：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；可视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；以及可视需要被选自下列的基团取代的杂环基：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基；(b) 可视需要被下列取代的不饱和单环杂环：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的杂环基；或(c)可视需要被选自下列的基团取代的不饱和稠和杂双环：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基；可被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；以及可视需要被选自下列的基团取代的杂环基：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基。

[0071] 在另一个优选具体实施例中的式 I 化合物，其中 Y 为  $-\text{CH}_2-$  且联结于环 A 的 3-位，而 X 则位于 1-位，环 A 为被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环：低级烷基、卤代低级烷基、卤原子、低级烷氧基、苯基及低级亚烯基，以及环 B 为分别被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环：低级烷基、卤代低级烷基、苯基-低级烷基、卤原子、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、卤代低级烷氧基苯基、低级亚烷基二氧基苯基、低级亚烷基氧基苯基、单-或二-低级烷基氨基苯基、杂环基、卤杂环基、氰基杂环基、低级烷基杂环基、低级烷氧基杂环基及单-或二-低级烷基氨基杂环基。

[0072] 在另一个优选具体实施例中的式 I 化合物,其中 Y 为  $-\text{CH}_2-$  且联结于环 A 的 3-位,而 X 则位于 1-位,环 A 为可被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环:低级烷基、卤原子、低级烷氧基及氧代基,以及环 B 为可被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环:低级烷基、卤代低级烷基、卤原子、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤代苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、杂环基、卤杂环基及低级烷基杂环基。

[0073] 此外,另一优选具体实施例中的式 I 化合物,其中 Y 为  $-\text{CH}_2-$  且联结于环 A 的 3-位,而 X 则位于 1-位,环 A 为可被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环:低级烷基、卤原子、低级烷氧基及氧代基,以及环 B 为分别被 1 至 3 个选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环:低级烷基、卤代低级烷基、卤原子、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、卤代低级烷氧基苯基、杂环基、卤杂环基、氰基杂环基、低级烷基杂环基及低级烷氧基杂环基。

[0074] 作为更优选的化合物,其中的 X 为碳原子且 Y 为  $-\text{CH}_2-$ 。

[0075] 此外,在另一优选具体实施例的化合物中,环 A 及环 B 为:

[0076] (1) 环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环:卤原子、视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷基、视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基、苯基及低级亚烯基,以及

[0077] 环 B 为可视需要分别被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环:卤原子,视需要被卤原子、低级烷氧基或苯基取代的低级烷基,视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基,环烷基,环烷氧基;视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基,视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的杂环基,以及氧代基;

[0078] (2) 环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环:卤原子、视需要被低级烷氧基取代的低级烷基、视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基及氧代基,以及

[0079] 环 B 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环:卤原子,视需要被卤原子、低级烷氧基或苯基取代的低级烷基,视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基,环烷基,环烷氧基,视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基,视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的杂环基,低级亚烷基;

[0080] (3) 环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环:卤原子、视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷基、视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基及氧代基,

[0081] 环 B 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环:卤原子,视需要被卤原子、低级烷氧基或苯基取代的低级烷基,视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基,环烷基,环烷氧基,视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基,视需要

被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的杂环基,及氧代基;

[0082] (4) 环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和稠和杂双环: 卤原子、视需要被低级烷氧基取代的低级烷基、视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基及氧代基,

[0083] 环 B 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环: 卤原子, 视需要被卤原子、低级烷氧基或苯基取代的低级烷基, 视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基, 环烷基, 环烷氧基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的杂环基, 及低级亚烷基; 或

[0084] (5) 环 A 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环: 卤原子、视需要被低级烷氧基取代的低级烷基、视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基及氧代基,

[0085] 环 B 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环: 卤原子, 视需要被卤原子、低级烷氧基或苯基取代的低级烷基, 视需要被卤原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基, 环烷基, 环烷氧基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的杂环基, 及氧代基。

[0086] 优选化合物中的 Y 连结于环 A 的 3- 位, 而 X 位于 1- 位, 环 A 为可视需要被下列取代的苯环: 卤原子、视需要被卤原子取代的低级烷基、低级烷氧基或苯基, 以及

[0087] 环 B 为可视需要被 1 至 3 个分别独立选自下列基团所构成的组中的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环: 卤原子, 视需要被卤原子或苯基取代的低级烷基, 低级烷氧基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基取代的苯基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基, 及氧代基。

[0088] 优选为化合物中的 Y 连结于环 A 的 3- 位, 而 X 位于 1- 位, 环 A 为可视需要被选自下列的取代基取代的不饱和单环杂环: 卤原子、低级烷基及氧代基, 以及环 B 为可视需要被选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环: 卤原子, 视需要被卤原子或苯基取代的低级烷基, 低级烷氧基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基取代的苯基, 视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基, 以及低级亚烷基。

[0089] 优选的不饱和单环杂环包括 5- 或 6- 员不饱和杂环, 其中包括 1 或 2 个分别独立选自氮原子、氧原子及硫原子的杂原子。更明确地, 优选咪唑、噁吩、噁唑、异噁唑、三唑、吡唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、二氢异噁唑、二氢吡啶及四唑。优选不饱和稠和杂双环包括 9- 或 10- 员不饱和稠杂环, 其中含有 1 至 4 个分别独立选自氮原子、氧原子及硫原子的杂原子。更明确地, 优选二氢吡啶、异二氢吡啶、苯并噁唑、苯并噁吩、吡啶、吡唑、喹啉、异喹啉、苯并噁吩、苯并咪唑、噁吩并噁吩和二氢异喹啉。

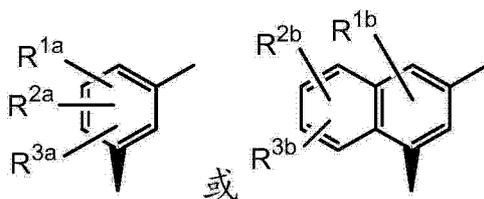
[0090] 更优选的化合物包括化合物中的环 A 为可视需要被选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环: 卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基及苯基, 以及环 B 为选

自下列基团所构成的组中的杂环：噻吩、呋喃、苯并呋喃、苯并噻吩及苯并噻唑，其中该杂环可视需要被选自下列组中的取代基取代：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、苯基-低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤苯基、低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、噻吩基、卤代噻吩基、吡啶基、卤代吡啶基及噻唑基。

[0091] 另一更优选的化合物包括化合物中的 Y 为  $-\text{CH}_2-$ 、环 A 为选自下列基团所构成的组中的不饱和单环杂环或不饱和稠和杂双环：噻吩、二氢异喹啉、二氢异噻唑、三唑、吡唑、二氢吡啶、二氢吡啶、吡啶、吡嗪、喹啉及异喹啉，其中该杂环可视需要被选自下列组中的取代基取代：卤原子、低级烷基及氧代基，以及环 B 为可视需要被选自下列组中的取代基取代的苯环：卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基及卤代低级烷氧基。

[0092] 此外，式 I 的优选化合物包括化合物中的环 A 为

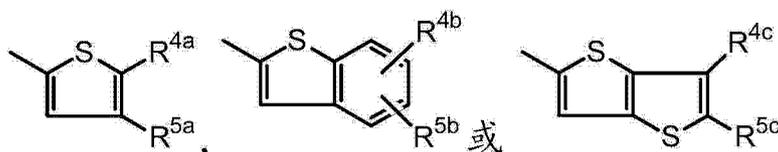
[0093]



[0094] 式中  $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{2b}$  及  $\text{R}^{3b}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、苯基、苯基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或苯基磺酰基，以及

[0095] 环 B 为

[0096]



[0097] 式中  $\text{R}^{4a}$  及  $\text{R}^{5a}$  各自分别独立为氢原子；卤原子；羟基；烷氧基；烷基；卤代烷基；卤代烷氧基；羟烷基；烷氧基烷基；苯基烷基；烷氧基烷氧基；羟烷基烷氧基；烯基；炔基；环烷基；亚环烷基甲基；环烯基；环烷氧基；苯氧基；苯基烷氧基；氰基；硝基；氨基；单-或二-烷基氨基；烷酰基氨基；羧基；烷氧羰基；氨基甲酰基；单-或二-烷基氨基甲酰基；烷酰基；烷基磺酰基氨基；苯基磺酰基氨基；烷基亚磺酰基；烷基磺酰基；苯基磺酰基；视需要被卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氧基或单-或二-烷基氨基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基取代的杂环基，或  $\text{R}^{4a}$  及  $\text{R}^{5a}$  的末端相互结合形成亚烷基；以及

[0098]  $\text{R}^{4b}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{4c}$  及  $\text{R}^{5c}$  各自分别独立为氢原子；卤原子；羟基；烷氧基；烷基；卤代烷基；卤代烷氧基；羟烷基；烷氧基烷基；苯基烷基；烷氧基烷氧基；羟烷基烷氧基；烯基；炔基；环烷基；亚环烷基甲基；环烯基；环烷氧基；苯氧基；苯基烷氧基；氰基；硝基；氨基；单-或二-烷基氨基；烷酰基氨基；羧基；烷氧羰基；氨基甲酰基；单-或二-烷基氨基甲酰基；烷酰基；烷基磺酰基氨基；苯基磺酰基氨基；烷基亚磺酰基；烷基磺酰基；苯基磺酰基；视需

要被卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、亚甲二氧基、亚乙氧基或单-或二-烷基氨基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基取代的杂环基。

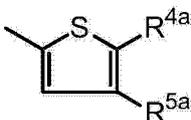
[0099] 优选的化合物为其中的  $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$  及  $R^{3b}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或苯基；

[0100]  $R^{4a}$  及  $R^{5a}$  各自分别独立为氢原子；卤原子；低级烷基；卤代低级烷基；苯基-低级烷基；视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、亚甲二氧基、亚乙氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基，或  $R^{4a}$  及  $R^{5a}$  的末端相互结合形成低级亚烷基；以及

[0101]  $R^{4b}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{4c}$  及  $R^{5c}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基。

[0102] 更优选的为化合物中的环 B 为

[0103]



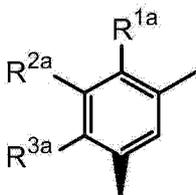
[0104] 式中  $R^{4a}$  为视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、亚甲二氧基、亚乙氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基，以及

[0105]  $R^{5a}$  为氢原子，或

[0106]  $R^{4a}$  及  $R^{5a}$  的末端相互结合形成低级亚烷基。

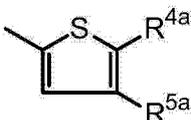
[0107] 更优选的为化合物中的环 A 为

[0108]



[0109] 式中  $R^{1a}$  为卤原子、低级烷基或低级烷氧基，且  $R^{2a}$  及  $R^{3a}$  为氢原子；以及环 B 为

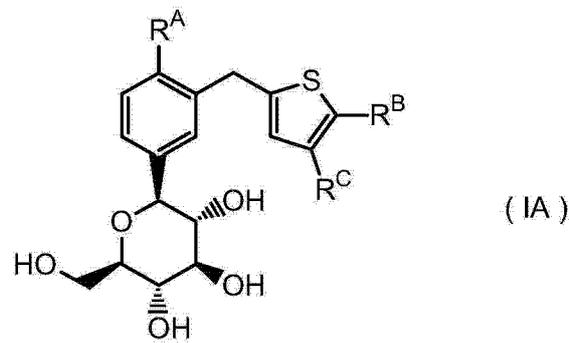
[0110]



[0111] 式中  $R^{4a}$  为视需要被选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯基：卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基及单-或二-低级烷基氨基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基，以及  $R^{5a}$  为氢原子，且 Y 为  $-CH_2-$ 。

[0112] 在本发明的另一优选具体实施例中，优选化合物可以如下式 IA 所示：

[0113]



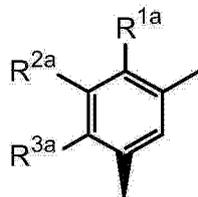
[0114] 式中  $R^A$  为卤原子、低级烷基或低级烷氧基； $R^B$  为视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基；或视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的杂环基； $R^C$  为氢原子；或  $R^B$  与  $R^C$  共同形成可被卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的稠合苯环。

[0115] 其中，化合物中  $R^B$  为视需要被卤原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基；或优选视需要被卤原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基。

[0116] 优选杂环基包括 5- 或 6- 员杂环基，其包含 1 或 2 个分别独立选自氮原子、氧原子及硫原子所构成组中的杂原子，或 9- 或 10- 员杂环基，其中含有 1 至 4 个分别独立选自氮原子、氧原子及硫原子所构成组中的杂原子。特别优选噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哌嗪基、吡唑基、噻唑基、喹啉基及四唑基。

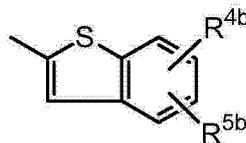
[0117] 在本发明的另一优选具体实施例中，优选的化合物中环 A 为

[0118]



[0119] 式中  $R^{1a}$  为卤原子、低级烷基或低级烷氧基，且  $R^{2a}$  与  $R^{3a}$  为氢原子；以及环 B 为

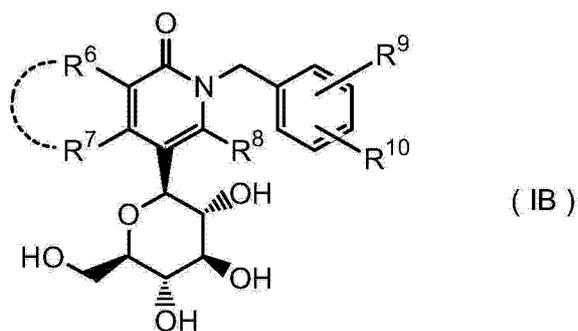
[0120]



[0121] 式中  $R^{4b}$  与  $R^{5b}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基。

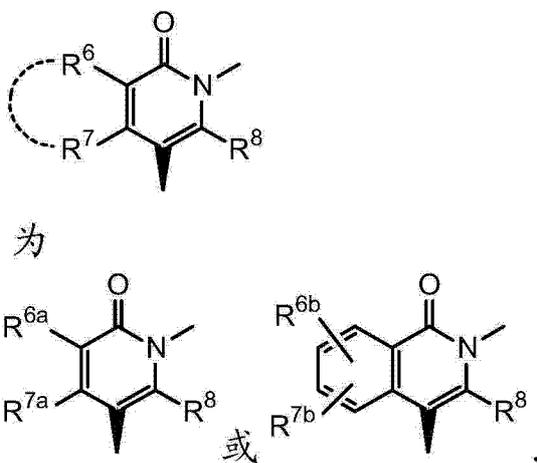
[0122] 另一优选具体实施例包括以式 IB 表示的化合物：

[0123]



[0124] 式中 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自分别独立为氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷基羰基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或芳基磺酰基；以及以下式表示的基团：

[0125]

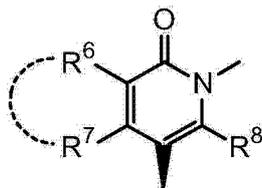


[0126] 式中 $R^{6a}$ 及 $R^{7a}$ 各自分别独立为氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷基羰基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或芳基磺酰基，以及 $R^{6b}$ 及 $R^{7b}$ 各自分别独立为氢原子、卤原子、烷基、卤代烷基或烷氧基。

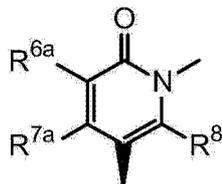
[0127] 在该以式 IB 所表示的化合物中，优选的化合物中 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、环烷基、羟基-低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷氧基、环烷氧基、卤代低级烷氧基或低级烷氧基-低级烷氧基，以及

[0128] 以下式表示的基团：

[0129]



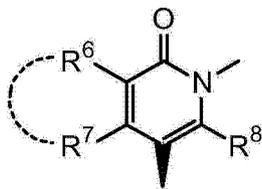
为



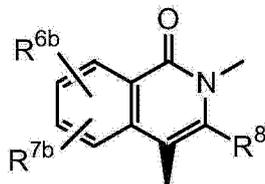
[0130] 式中  $R^{6a}$  及  $R^{7a}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、环烷基、羟基 - 低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷氧基、环烷氧基、卤代低级烷氧基或低级烷氧基 - 低级烷氧基，

[0131] 或以下式表示的基团：

[0132]



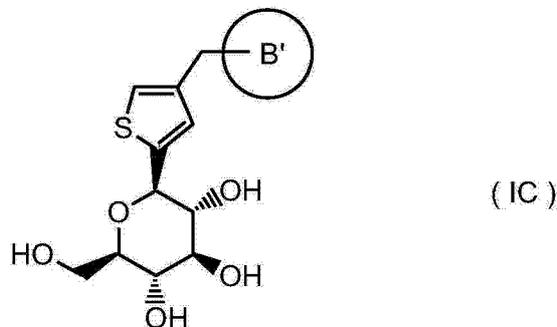
为



[0133] 式中  $R^{6b}$  及  $R^{7b}$  各自分别独立为氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基。

[0134] 另一优选具体实施例包括以下式 IC 表示的化合物：

[0135]



[0136] 式中环  $B'$  为可视需要被取代的苯环、可视需要被取代的不饱和单环杂环或可视需要被取代的不饱和稠和杂双环。

[0137] 环  $B'$  的优选实例包括可含有选自下列基团所构成的组中的取代基的苯环及杂

环；卤原子；氰基；视需要被卤原子取代的低级烷基；视需要被卤原子取代的低级烷氧基；低级烷酰基；单-或二-低级烷基氨基；低级烷氧基羰基；氨基甲酰基；单-或二-低级烷基氨基甲酰基；视需要被选自下列取代基取代的苯基；卤原子、氰基、视需要被卤原子取代的低级烷基、视需要被卤原子取代的低级烷氧基、低级烷酰基、单-或二-低级烷基氨基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基或单-或二-低级烷基氨基甲酰基；视需要被选自下列取代基取代的杂环基；卤原子、氰基、视需要被卤原子取代的低级烷基、视需要被卤原子取代的低级烷氧基、低级烷酰基、单-或二-低级烷基氨基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基或单-或二-低级烷基氨基甲酰基；亚烷基；及氧代基。

[0138] 环 B' 的更优选的实例包括可被选自下列基团所构成的组中的取代基取代的苯环；卤原子；氰基；视需要被卤原子取代的低级烷基；视需要被卤原子取代的低级烷氧基；单-或二-低级烷基氨基；视需要被下列取代基取代的苯基；卤原子、氰基、视需要被卤原子取代的低级烷基、视需要被卤原子取代的低级烷氧基；视需要被下列取代基取代的杂环基；卤原子、氰基、视需要被卤原子取代的低级烷基、视需要被卤原子取代的低级烷氧基。

[0139] 本发明的优选化合物可为选自下列组中的化合物、其医药上可接受的盐以及其前药：

[0140] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-乙基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯；

[0141] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(5-噻唑基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0142] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-苯基-2-噻吩基-甲基)苯；

[0143] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0144] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0145] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0146] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0147] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(4-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0148] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0149] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0150] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(3-二氟甲基-苯基)-2-噻吩基甲基]苯。

[0151] 本发明的化合物(I)表现出极佳的抗钠依赖型葡萄糖转运子抑制活性,以及极佳的血糖降低作用。因此,本发明的化合物作为治疗或预防糖尿病(第1型及第2型糖尿病等)或糖尿病并发症(例如糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病),或治疗饭后高血糖有用。

[0152] 本发明的化合物(I)或其医药上可接受的盐可经口或非胃肠投药,且可以合适的医药制剂形式使用。合适的口服医药制剂包括,例如,固体制剂如片剂、颗粒剂、胶囊、粉剂等,或溶液制剂、悬浮制剂或乳液制剂等。合适的非胃肠投药的医药制剂包括,例如,栓剂;使用注射用蒸馏水、生理食盐水或葡萄糖水溶液的注射制剂及静脉滴注制剂;或吸入制剂。

[0153] 本化合物(I)或其医药上可接受的盐的剂量可根据投药途径、年龄、体重、患者的病症或所治疗疾病的种类及严重性而变化,且通常在大约0.1至50毫克/公斤/天的范围内,优选大约在0.1至30毫克/公斤/天的范围内。

[0154] 式 I 化合物可视需要与一种或一种以上的其他抗糖尿病剂及 / 或一种或一种以上用于治疗其他疾病的药剂合并使用。本化合物及这些其他药剂可以以相同剂型、或以单独口服剂型或注射投药。

[0155] 其他抗糖尿病剂包括,例如,抗糖尿病或抗高血糖剂包括胰岛素、胰岛素促泌剂、或胰岛素增敏剂、或其他具有不同于 SGLT 抑制作用的作用机制的抗糖尿病剂,且优选可使用 1、2、3 或 4 种这些其他抗糖尿病剂。其具体实例为双胍类化合物、磺酰尿素类化合物、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR $\gamma$  促效剂(例如,噻唑烷二酮化合物类)、PPAR $\alpha/\gamma$  双促效剂、二肽基肽酶 IV(DPP4) 抑制剂、米格列奈(mitiglinide) 化合物及 / 或那格列奈(nateglinide) 化合物,以及胰岛素、胰高血糖素类肽-1(GLP-1)、PTP1B 抑制剂、磷酸化酶糖原抑制剂、RXR 调节剂及 / 或葡萄糖 6-磷酸酶抑制剂。

[0156] 用于治疗其他疾病的药剂包括,例如,抗肥胖剂、抗高血压剂、抗血小板剂、抗动脉粥样硬化剂及 / 或降血脂剂。

[0157] 式 I 的 SGLT 抑制剂可视需要与用于治疗糖尿病并发症的药剂合并使用。这些药剂包括,例如,PKC 抑制剂及 / 或 ACE 抑制剂。

[0158] 这些药剂的剂量可根据年龄、体重及患者的病症与投药路径、剂型等而变化。

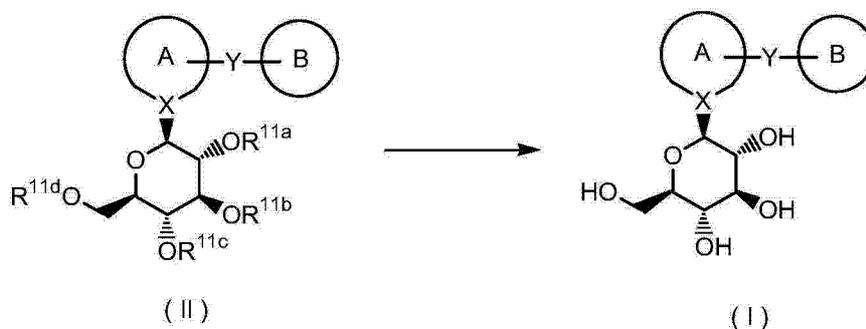
[0159] 这些医药组成物可以例如片剂、胶囊、颗粒剂或粉剂的剂型经口投药,或以注射制剂形式、或经鼻内或以透皮贴剂形式非胃肠投药至哺乳动物包括人类、猩猩、狗等。

[0160] 式 I 的本化合物可由下列方法制备。

[0161] 工序 1

[0162] 式 I 化合物可通过下图所示的方法制备:

[0163]



[0164] 式中  $R^{11a}$  为氢原子或羟基的保护基,且  $R^{11b}$ 、 $R^{11c}$  及  $R^{11d}$  各自分别独立为羟基的保护基,以及其他符号表示如上所定义。

[0165] 式 I 化合物可通过将式 II 化合物脱保护而制得。

[0166] 在式 II 化合物中,该羟基的保护基可为任何公知的保护基,且可使用苯甲基、乙酰基及烷基硅烷基如三甲基硅烷基。此外,该羟基的保护基可与邻近的羟基共同形成缩醛或硅烷基缩醛。这些保护基的实例包括,亚烷基如亚异丙基、亚仲丁基等、苯亚甲基,或二烷基亚硅烷基如二-叔丁基亚硅烷基等,所述保护基可通过,例如, $R^{11c}$  与  $R^{11d}$  的末端结合而形成。

[0167] 该脱保护反应可根据去除的保护基的种类,采用公知的步骤如还原、水解、酸处理、氟化物处理等进行。

[0168] 例如,当苯甲基需被去除时,该脱保护作用可通过下列方式进行:(1) 在氢气气氛

下在适当溶剂（例如，甲醇、乙醇、乙酸乙酯）中使用钯催化剂（例如，钯/碳、氢氧化钯）的催化性还原反应；(2) 在适当溶剂（例如，二氯甲烷）中用脱烷基剂如三溴化硼、三氯化硼、三氯化硼·二甲基硫醚络合物或三甲基硅烷碘化物进行处理；或(3) 在路易斯酸（例如，三氯化硼·乙醚络合物）存在下在适当溶剂（例如，二氯甲烷）中用低级烷硫醇如乙硫醇处理。

[0169] 当该保护基通过水解进行去除时，则该水解反应可通过在适当溶剂（例如，四氢呋喃、二噁烷、甲醇、乙醇、水等）中以碱（例如，氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、甲醇钠、乙醇钠等）处理式 II 化合物而进行。

[0170] 酸处理可由在适当溶剂（例如，甲醇、乙醇等）中以酸（例如，盐酸、对甲苯磺酸、甲基磺酸、三氟乙酸等）处理式 II 化合物而进行。

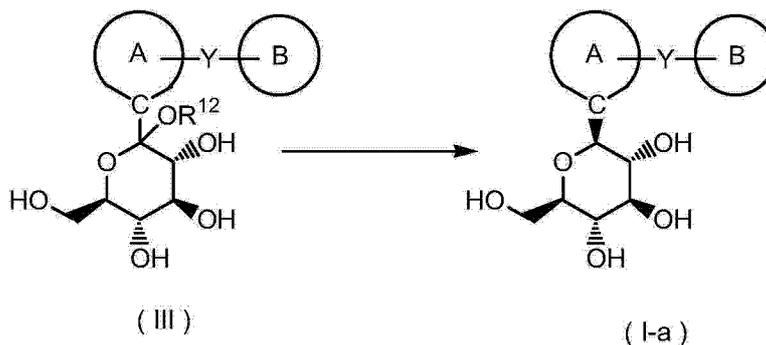
[0171] 在氟化物处理时，其可通过在适当溶剂（例如，乙酸、低级醇（甲醇、乙醇等））中用氟化物（例如，氟化氢、氟化氢-吡啶、氟化四丁基铵等）处理式 II 化合物而进行。

[0172] 脱保护反应优选于冷却或加热下进行，例如，于 0℃ 至 50℃ 的温度，更优选于 0℃ 至室温的温度下进行。

### [0173] 工序 2

[0174] 式 I 化合物中 X 为碳原子时，可由下图所示的方法制备：

[0175]



[0176] 式中  $R^{12}$  为低级烷基，且其他符号表示如上述所定义。

[0177] 式 I-a 化合物可通过还原式 III 化合物而制得。

[0178] 还原反应可在适当溶剂中或在溶剂不存在的情况下用硅烷试剂处理而进行。

[0179] 酸，优选可使用例如，路易斯酸如三氯化硼·乙醚络合物、四氯化钛等，以及强有机酸如三氟乙酸、甲基磺酸等。

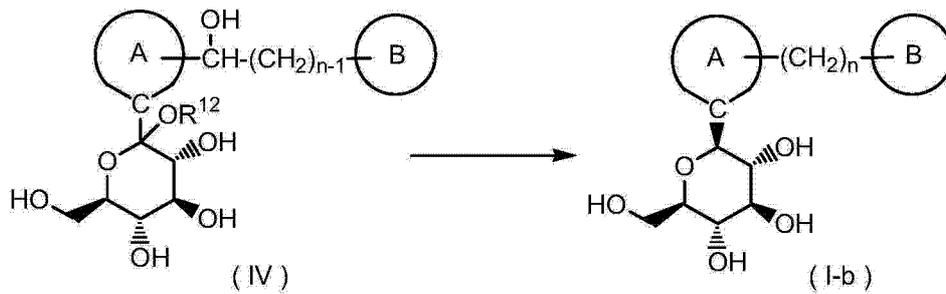
[0180] 硅烷试剂，优选可使用例如，三烷基硅烷如三乙基硅烷、三异丙基硅烷等。

[0181] 溶剂，任何一种溶剂均可使用，只要其不会影响反应即可，优选可使用例如，乙腈、二氯甲烷或乙腈/二氯甲烷混合物。

### [0182] 工序 3

[0183] 式 I 化合物中 X 为碳原子时，其可由下图所示的方法制备：

[0184]



[0185] 式中符号表示如上述所定义。

[0186] 即式 I-b 化合物可通过还原式 IV 化合物而制备。

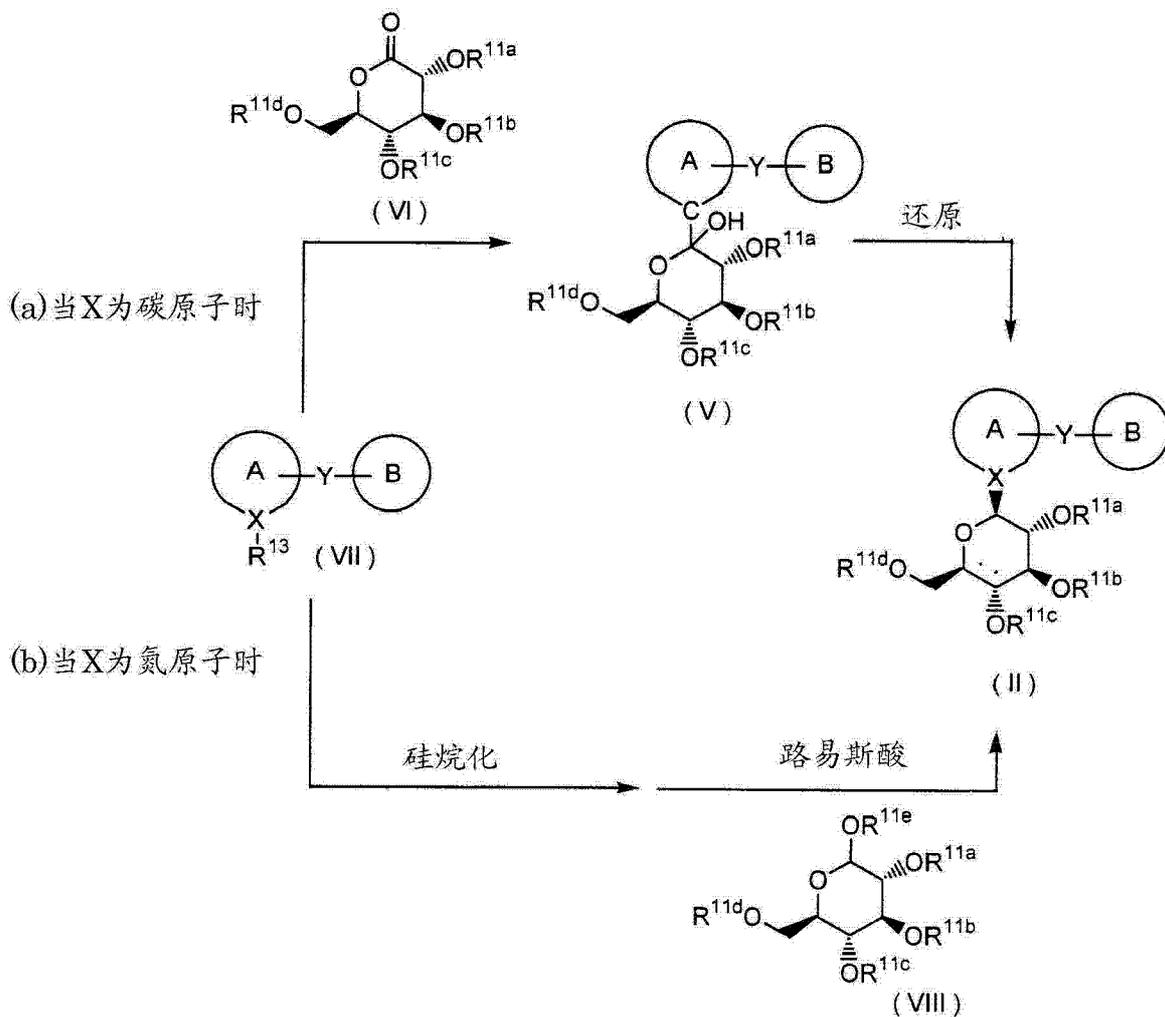
[0187] 还原反应可以按与工序 2 相似的方法进行。换言之,可在路易斯酸(例如,三氟化硼·乙醚络合物等)存在下在适当溶剂(例如,乙腈、二氯甲烷等)中用硅烷试剂(例如,三乙基硅烷等)处理而进行。

[0188] 由此所得到的本发明化合物可由有机合成化学中的传统公知方法例如重结晶、柱色谱法等分离与纯化。

[0189] 式 (II)、(III) 或 (IV) 所表示的起始化合物可由下列步骤 (a) 至 (j) 中任一步骤制备。

[0190] 步骤 (a) 及 (b) :

[0191]



[0192] 上图中,  $R^{13}$  为 (1) 当 X 为碳原子时, 为溴原子或碘原子; 或 (2) 当 X 为氮原子时, 为氢原子,  $R^{16}$  为羟基保护基, 其他符号表示如上述所定义。

[0193] 步骤 (a) :

[0194] 在式 II 化合物中, 如化合物中 X 为碳原子时, 其可通过将式 VII 化合物与式 VI 化合物耦合得到式 V 化合物, 再将式 V 化合物还原而制备。

[0195] 耦合反应可通过将式 VII 化合物锂化后再使反应产物与式 VI 化合物反应而进行。

[0196] 特别是, 可先将式 VII 化合物用烷基锂处理后, 再将反应产物与式 VI 化合物反应。该烷基锂, 优选可使用甲基锂、正丁基锂、叔丁基锂等。溶剂可为任何一种不会干扰反应的溶剂, 且优选使用醚类如四氢呋喃、乙醚等。反应可在冷却 (例如, 于  $-78^{\circ}\text{C}$ ) 至室温下进行。

[0197] 还原可以用与工序 2 相似的方法进行。即, 可在路易斯酸 (例如, 三氟化硼·乙醚络合物等) 存在下在适当溶剂 (例如, 乙腈、二氯甲烷等) 中用硅烷试剂 (例如, 三乙基硅烷) 处理式 V 化合物而进行。

[0198] 步骤 (b) :

[0199] 在式 II 化合物中, 当化合物中的 X 为氮原子时, 可通过在溶剂中将式 VII 化合物硅烷化 (silylation) 后, 接着在路易斯酸存在时, 将反应产物与式 VIII 化合物 (例如,  $\alpha$ -或  $\beta$ -D-葡萄糖五乙酸酯等) 反应而制备。

[0200] 硅烷化反应可于溶剂中用硅烷化剂处理式 VII 化合物而进行。硅烷化剂包括, 例如, N, 0-双(三甲基硅烷基)乙酰胺、1, 1, 1, 3, 3, 3-六甲基-二硅烷胺等。

[0201] 溶剂可为, 例如, 卤化烃类如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等, 醚类如乙醚、四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷等, 乙腈等。

[0202] 此反应优选于冷却或加热下进行, 例如, 于  $0^{\circ}\text{C}$  至  $60^{\circ}\text{C}$  的温度, 优选为室温至  $60^{\circ}\text{C}$  的温度下进行。

[0203] 与式 VIII 化合物的反应可在路易斯酸存在下于溶剂中进行。

[0204] 路易斯酸包括, 例如, 三甲基硅烷基三氟甲基磺酸盐、四氯化钛、四氯化锡、三氟化硼·乙醚络合物。

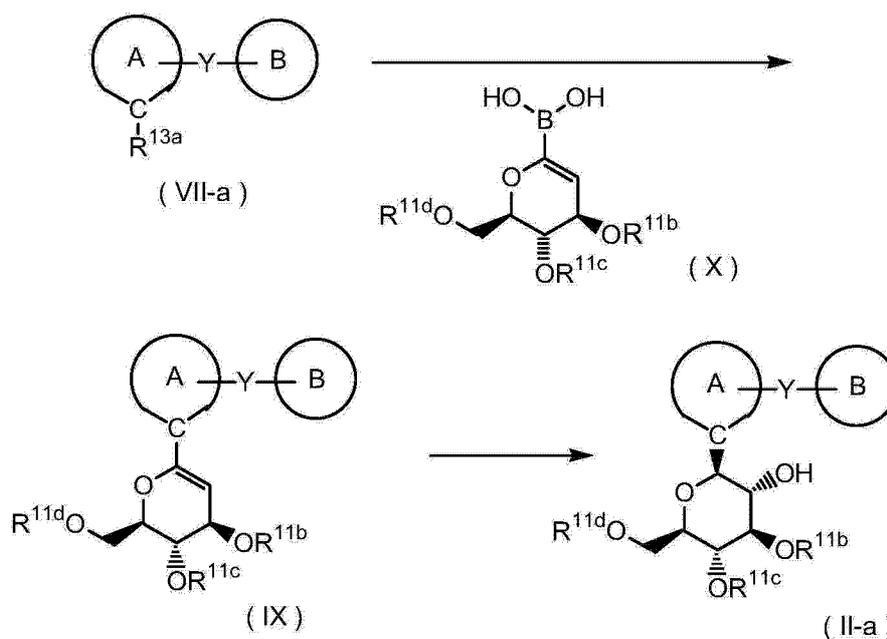
[0205] 溶剂可为例如, 卤化烃类如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等, 乙腈等。

[0206] 此反应可于冷却或加热下进行, 例如, 于  $0^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  的温度, 优选为室温至  $60^{\circ}\text{C}$  的温度。

[0207] 步骤 (c) :

[0208] 在式 II 化合物中, 当化合物中的 X 为碳原子且  $R^{11a}$  为氢原子时, 其可由如下图所示的方法制备:

[0209]

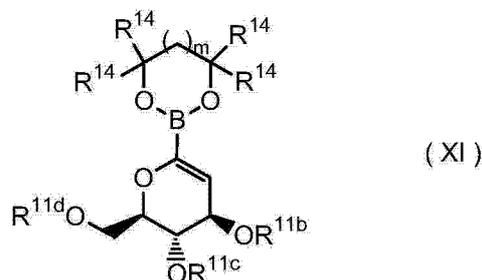


[0210] 式中  $R^{13a}$  为溴原子或碘原子,且其他符号表示如上述所定义。

[0211] 即,式 II-a 化合物可通过将式 VII-a 化合物与式 X 化合物或与其酯耦合产生式 IX 化合物,再将式 IX 化合物水合而制备。

[0212] 式 X 化合物的酯包括,例如,其低级烷基酯,以及式 XI 表示的化合物:

[0213]



[0214] 式中  $R^{14}$  为低级烷基,  $m$  为 0 或 1,其他符号表示如上述所定义。

[0215] 式 VII-a 化合物与式 X 化合物或与其酯的耦合反应可于碱及钯催化剂存在下在适当溶剂中进行。

[0216] 碱包括无机碱如碱金属碳酸盐(例如,碳酸钠、碳酸钾等)、碱金属碳酸氢盐(例如,碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(例如,氢氧化钠、氢氧化钾等)、氟化钾、磷酸钾等,以及有机碱如三-低级烷基胺(例如,三乙胺、二异丙基乙胺等)、环状三级胺(例如,1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、1,5-二氮杂二环[4.3.0]-壬-5-烯、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯等)。

[0217] 钯催化剂可为公知催化剂如四(三苯基)膦钯(0)、醋酸钯(II)、氯化钯(II)、双(三苯基)膦氯化钯(II)、氯化钯(II)·1,1-双(二苯基膦)二茂铁络合物等。

[0218] 溶剂可为任何一种不会干扰反应的惰性溶剂,例如,醚类如四氢呋喃、二噁烷等,酰胺溶剂类如 N,N-二甲基甲酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉等,芳香族烃类如甲苯、二甲苯等,二甲基亚砜,水,且视需要可使用这些溶剂的两种或两种以上的混合物。

[0219] 此反应优选加热进行,例如,于  $50^{\circ}\text{C}$  至反应混合物沸点的温度,且更优选于  $50^{\circ}\text{C}$

至 100℃ 的温度。

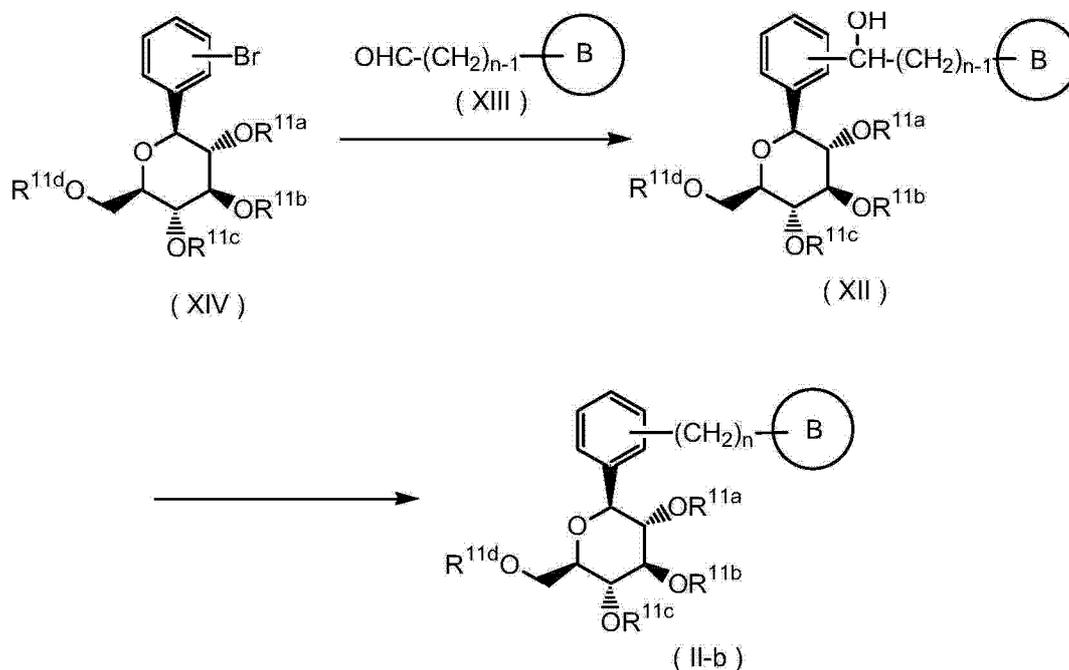
[0220] 式 IX 化合物的水合反应可通过例如氢硼化反应进行,更具体地,在适当溶剂中与乙硼烷、硼烷·四氢呋喃络合物或 9-硼二环壬烷等反应后,再于适当溶剂中,在碱(例如,碱金属氢氧化物如氢氧化钠等)存在下用过氧化氢溶液处理,或用氧化剂如过硼酸钠,以及氧代二过氧钼(吡啶)(六甲基磷酰三胺)处理。

[0221] 溶剂可为任何一种不会干扰反应的惰性溶剂,例如,醚类如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等,芳香族烃类如苯、甲苯、二甲苯等,水,且视需要可使用这些溶剂的两种或两种以上混合物。此反应可在较宽范围的温度下进行,例如于冷却或加热下,且于 -10℃ 至反应混合物沸点的温度下进行为优选。

[0222] 步骤 (d) :

[0223] 在式 II 化合物中,当化合物的环 A 为苯环时,其可通过下图所示的方法制备 :

[0224]



[0225] 其中该符号表示如上述所定义。

[0226] 即,式 II-b 化合物可通过将式 XIV 化合物与式 XIII 化合物耦合,产生式 XII 化合物,再将式 XII 化合物还原而制备。

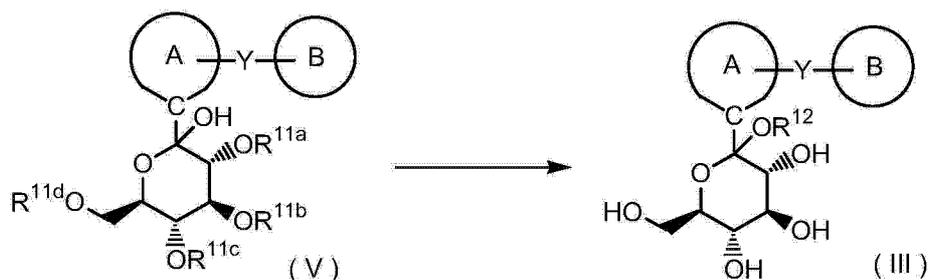
[0227] 耦合反应可以相似于步骤 (a) 的方法进行。即,其可通过在适当溶剂(例如,乙醚、四氢呋喃等)中用烷基锂(例如,正丁基锂、叔丁基锂等)将式 XIV 化合物锂化后,再使反应产物与化合物 (XIII) 反应而制备。

[0228] 还原反应可通过下列方法进行:(1) 于路易斯酸如三氟化硼·乙醚络合物或三氟乙酸存在下在适当溶剂中(例如,乙腈、二氯甲烷等),于 -30℃ 至 60℃ 下,用硅烷试剂(例如,三烷基硅烷如三乙基硅烷等)处理,(2) 用三甲基硅烷碘化物处理,或(3) 在酸(例如,强酸如三氟乙酸等,以及路易斯酸如氯化铝等)存在下,用还原剂(例如,氢化硼类如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等,氢化铝类如氢化铝锂等)处理。

[0229] 步骤 (e) :

[0230] 式 III 化合物可由下图所示的方法制备 :

[0231]



[0232] 其中该符号表示如上述所定义。

[0233] 即,式 III 化合物可通过将步骤 (a) 的中间产物式 V 化合物脱保护,再于醇溶剂中用酸处理反应产物而制备。

[0234] 脱保护反应可以相似于工序 1 的方法进行。即,其可通过将化合物 V 经酸处理、还原反应或氟化物处理等而进行。

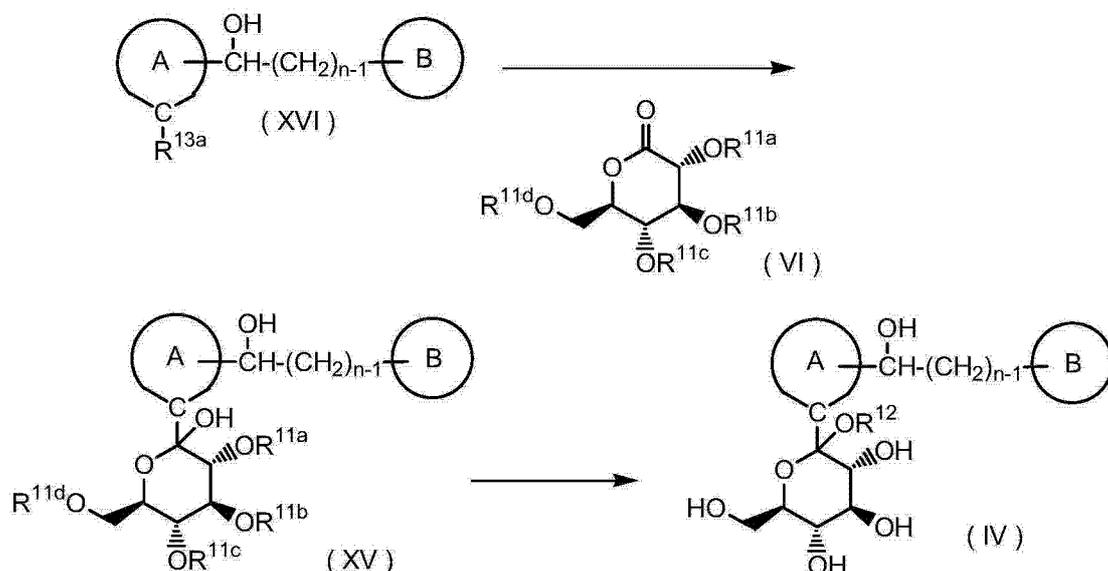
[0235] 在脱保护反应后,将反应产物在适当的醇中用酸处理。酸包括,例如,无机酸如盐酸、硝酸、硫酸等,有机酸如对甲苯磺酸、甲基磺酸、三氟乙酸等。醇包括公知的不会干扰反应的烷基醇,例如,甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇等。

[0236] 此外,根据保护基种类,脱保护反应及酸处理可在同一步骤中进行。

[0237] 步骤 (f) :

[0238] 式 IV 化合物可由下图所示的方法制备 :

[0239]



[0240] 其中符号表示如上述所定义。

[0241] 首先,式 XVI 化合物与式 VI 化合物耦合产生式 XV 化合物。接着,当保护基从式 XV 化合物上被去除后,将反应产物于醇中用酸处理产生式 IV 化合物。

[0242] 耦合反应可以相似于步骤 (a) 的方法进行。即,在适当溶剂(例如,乙醚、四氢呋喃等)中以烷基锂(例如,正丁基锂、叔丁基锂等)处理式 XVI 化合物,再将反应产物与式 VI 化合物反应。

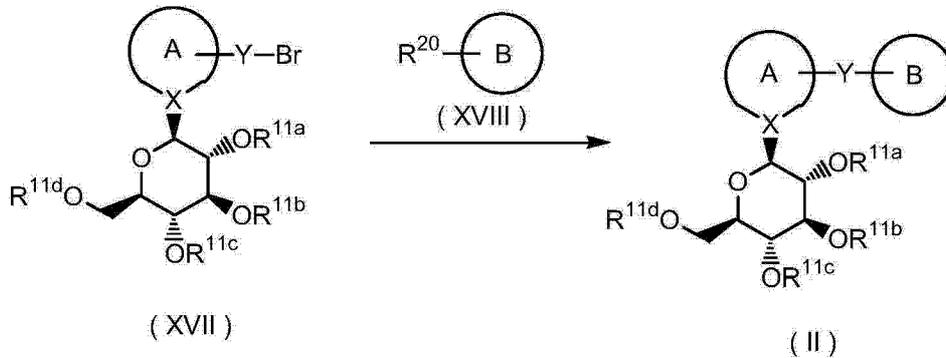
[0243] 保护基的去除以及酸处理可以按相似于步骤 (e) 的方法进行。即,其可按下列方法进行:使化合物 XV 经还原反应、酸处理或氟化物处理,根据所去除的保护基的种类,再将

反应产物于适当溶剂（例如，甲醇、乙醇等）中用酸（例如，盐酸、对甲苯磺酸、甲基磺酸、三氟乙酸等）处理。

[0244] 步骤 (g)：

[0245] 式 II 化合物可由下图所示的方法制备：

[0246]



[0247] 其中  $R^{20}$  为三烷基锡烷基、或二羟基氧硼基或其酯，且其他符号表示如上述所定义。

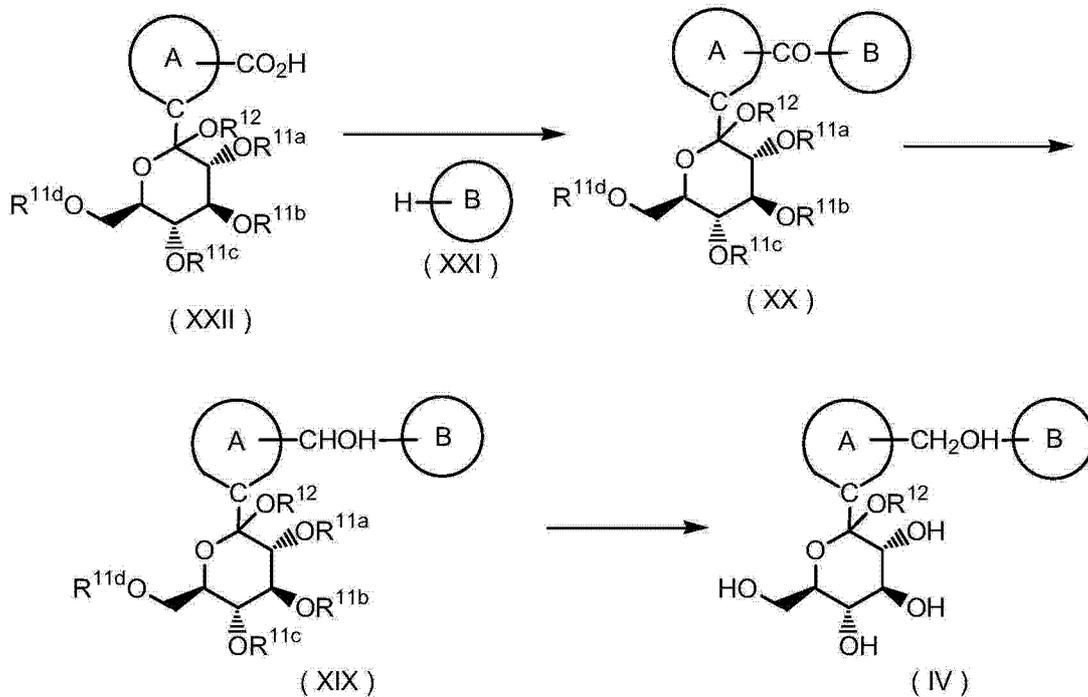
[0248] 即，式 II 化合物可在存在或不存在碱且在钯催化剂存在的条件下，在适当溶剂中将式 XVII 化合物与式 XVIII 化合物耦合而制备。

[0249] 耦合反应可以相似于步骤 (c) 的方法进行。

[0250] 步骤 (h)：

[0251] 在式 IV 化合物中，当化合物中  $n$  为 1 时，其可由下图所示的方法制备：

[0252]



[0253] 其中的符号表示如上述所定义。

[0254] 即，式 IV 化合物可按下列步骤制备：(1) 在适当溶剂中或在溶剂不存在下，用卤化剂处理式 XXII 化合物，再于路易斯酸存在下将反应产物与式 XXI 化合物缩合，产生式 XX 化

合物, (2) 还原式 XX 化合物, 以及 (3) 将保护基自式 XIX 化合物去除。

[0255] 卤化剂包括, 公知卤化剂如亚磺酰氯、氧氯化磷、草酰氯等。

[0256] 溶剂可为任何一种不会干扰反应的溶剂, 例如, 可为二氯甲烷、四氯化碳、四氢呋喃、甲苯等。

[0257] 此外, 在此反应中, 反应可通过添加催化剂如二甲基甲酰胺等适当地进行。

[0258] 化合物 (XXII) 与化合物 (XXI) 的缩合反应可于路易斯酸存在下在适当溶剂中, 根据公知方法如弗瑞迪 - 克莱福特反应 (Friedel-Crafts reaction) 进行。

[0259] 路易斯酸包括氯化铝、三氟化硼·乙醚络合物、氯化锡 (IV)、四氯化钛等, 其是公知的用于弗瑞迪 - 克莱福特反应的路易斯酸。

[0260] 溶剂包括卤化烃类如二氯甲烷、四氯化碳、二氯乙烷等。

[0261] 还原反应可由下列方法进行: 在酸 (例如, 路易斯酸如三氟化硼·乙醚络合物等, 以及强有机酸如三氟乙酸、甲基磺酸等) 存在下在适当溶剂 (例如, 乙腈、二氯甲烷等) 中用硅烷试剂 (例如, 三烷基硅烷等) 处理式 XX 化合物, 或在碱 (例如, 氢氧化钾等) 存在下在适当溶剂 (例如, 乙二醇等) 中以联胺处理式 XX 化合物。

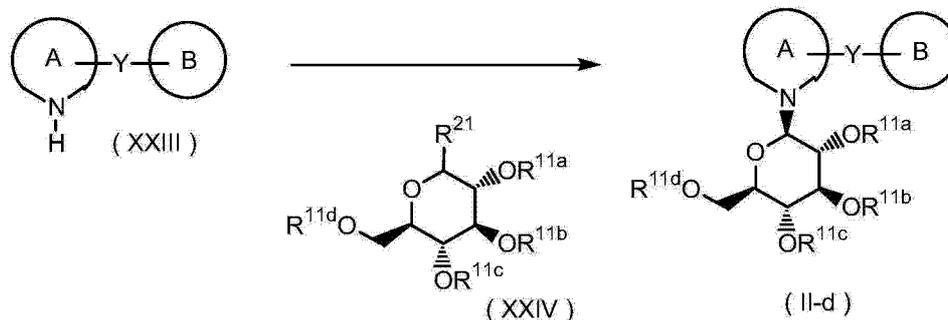
[0262] 此反应可于冷却或加热下进行, 例如, 于  $-30^{\circ}\text{C}$  至  $60^{\circ}\text{C}$  的温度。

[0263] 从式 XIX 化合物中去除保护基可按相似于工序 1 的方法进行。

[0264] 步骤 (i):

[0265] 在式 II 化合物中, 当该化合物的 X 为氮原子时, 其可由下图所示的方法制备:

[0266]



[0267] 其中  $\text{R}^{21}$  为离去基团, 且其他符号表示如上述所定义。

[0268] 离去基团的实例包括卤原子如氯原子及溴原子。

[0269] 即, 式 II-d 化合物可通过将式 XXIII 化合物与式 XXIV 化合物缩合而制备。

[0270] 缩合反应可在碱 (例如, 碱金属氢氧化物如氢氧化钾等) 存在下在适当溶剂 (如乙腈等) 中进行。

[0271] 步骤 (j):

[0272] 在式 II 化合物中, 当化合物的环 A 为被低级烷基取代的吡唑、X 为氮原子以及 Y 为  $-\text{CH}_2-$  时, 其可由下图所示的方法制备:

[0273]







[0310] 其中该符号表示如上述所定义。

[0311] 首先,在冷却下(例如,  $-78^{\circ}\text{C}$ )在适当溶剂(例如,四氢呋喃等)中,用叔丁基锂将式 XXXVII 化合物锂化,之后再与硼酸三甲酯反应产生式 X 化合物。

[0312] 然后,将式 X 化合物与 1,2- 二醇(例如,频哪醇(pinacol)等)或 1,3- 二醇(例如,2,4- 二甲基-2,4- 戊二醇等)反应,产生式 XI 化合物。

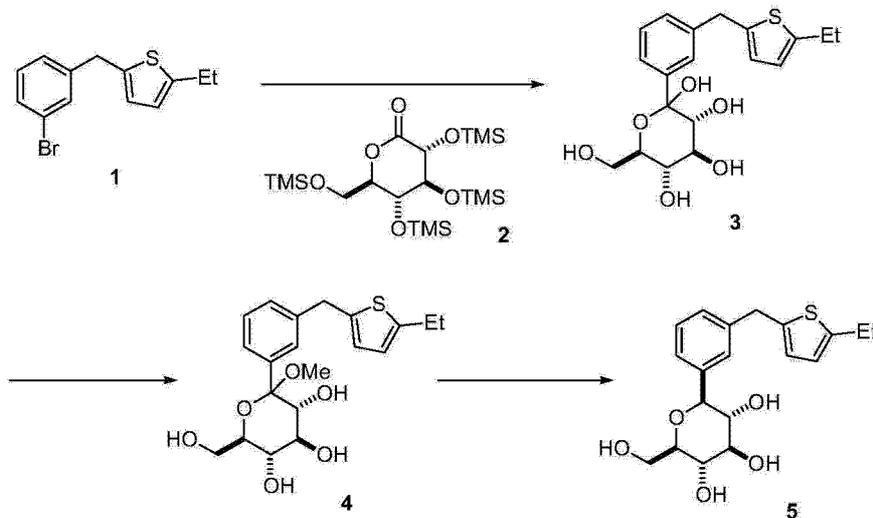
[0313] 其他起始化合物为商业上可购得或为所属技术领域中具有通常知识者可由标准方法轻易制备。

[0314] 下面,以实施例及参考例说明本发明,但本发明并不受限于此。

[0315] 实施例 1

[0316] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-乙基-2-噻吩基-甲基)苯

[0317]



[0318] 上图中, Me 为甲基, Et 为乙基, TMSO 及 OTMS 为三甲基硅烷氧基。

[0319] (1) 将 3- 溴-(5- 乙基-2- 噻吩基甲基) 苯 1(211 毫克) 溶于四氢呋喃(2 毫升)- 甲苯(4 毫升) 中,并于氩气气氛下将混合物冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。滴加正丁基锂(2.44M 己烷溶液,0.29 毫升)至混合物中,且于相同温度下搅拌该混合物 30 分钟。接着,滴加 2,3,4,6- 四-O- 三甲基硅烷基-D- 葡萄糖酸-1,5- 内酯 2(参见 USP6,515,117)(233 毫克)的甲苯(5 毫升)溶液,并于相同温度下再搅拌混合物 1 小时,产生乳醇化合物 3。在没有分离此化合物的情况下,将甲基磺酸(0.1 毫升)的甲醇(5 毫升)溶液加至反应溶液中,并于室温下搅拌一夜。于冰- 冷却下,将饱和碳酸氢钠水溶液加至混合物,并以乙酸乙酯萃取混合物。以盐水洗涤萃取物,经硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法(氯仿: 甲醇= 19:1)纯化,产生乳醇的甲基醚化合物 4(136 毫克)。APCI-Mass  $m/z$  412(M+NH<sub>4</sub>)。

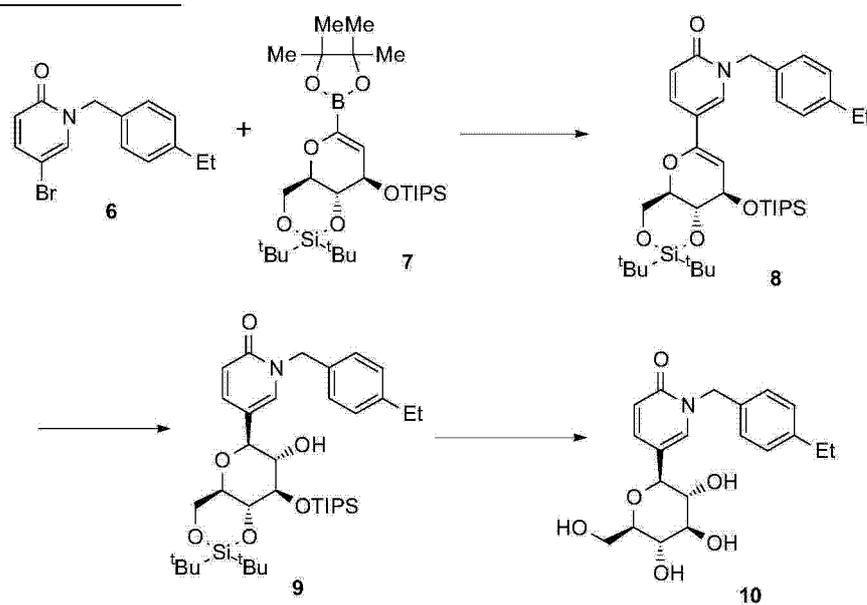
[0320] (2) 于氩气气氛下将上述甲基醚化合物 4(100 毫克)的二氯甲烷(5 毫升)溶液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,并依次滴加三异丙基硅烷(0.16 毫升)及三氟化硼·乙醚络合物(0.10 毫升)于其中。于相同温度下搅拌该混合物 10 分钟,并加热。于  $0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物 1 小时 20 分钟,接着再于室温下搅拌 2 小时。于冰- 冷却下,加入饱和碳酸氢钠水溶液,并以乙酸乙酯萃取该混合物。以盐水洗涤萃取物,经硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法(氯仿: 甲醇= 19:1)纯化,产生预期的 1-( $\beta$ -D- 吡喃葡萄糖基)-3-(5- 乙基-2- 噻

吩基甲基) 苯 5(59 毫克)。APCI-Mass  $m/Z$ 382 ( $M+NH_4$ )。

[0321] 实施例 2

[0322] 5-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-1-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶-2-酮

[0323]



[0324] 上图中, tBu 为叔丁基, OTIPS 为三异丙基硅烷氧基, 且其他符号表示如上述所定义。

[0325] (1) 将 5-溴-1-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶-2-酮 6(293 毫克) 及葡萄糖烯糖的硼酸酯 7(1.0 克) 溶于二甲氧基乙烷(5 毫升)。于混合物中加入双(三苯基)膦二氯化钯(II)(35 毫克)及 2M 碳酸钠(2.5 毫升), 并于氩气气氛下回流加热搅拌该混合物 5 小时。将混合物冷却至室温, 以乙酸乙酯稀释反应溶液, 并以水洗涤。收集有机层, 经硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法(己烷: 乙酸乙酯= 95:5 至 70:30) 纯化, 产生葡萄糖烯糖衍生物 8(276 毫克) 的无色粉末。APCI-Mass  $m/Z$ 654 ( $M+H$ )。

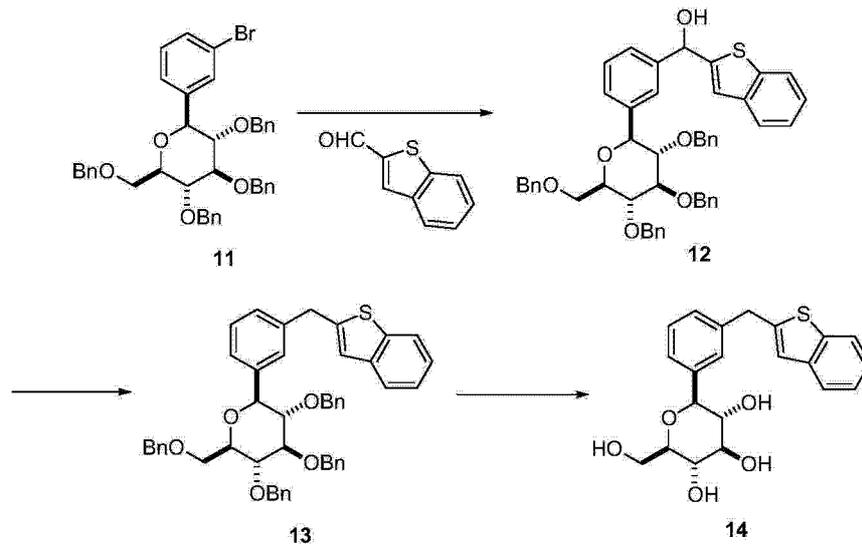
[0326] (2) 将葡萄糖烯糖衍生物 8(260 毫克) 的四氢呋喃(5 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 0°C, 并滴加硼烷·四氢呋喃络合物的溶液(1.13M 四氢呋喃溶液, 1.06 毫升) 于其中, 再将反应溶液于相同温度下搅拌一夜。将过氧化氢水溶液(31%, 5.0 毫升) 及 3N 氢氧化钠水溶液(5.0 毫升) 的混合物加至反应溶液中, 并将该混合物加热至室温, 搅拌 30 分钟。添加 20% 硫代硫酸钠水溶液(30 毫升) 至混合物, 并以醚萃取该混合物。以盐水洗涤萃取物, 经硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法(己烷: 乙酸乙酯= 96:4 至 66:34) 纯化, 产生 C-葡萄糖苷化合物 9(59 毫克) 的无色粉末。APCI-Mass  $m/Z$ 672 ( $M+H$ )。

[0327] (3) 将上述 C-葡萄糖苷化合物 9(55 毫克) 溶于四氢呋喃(2 毫升), 并添加氟化四丁基铵(1.0M 四氢呋喃溶液, 0.41 毫升) 于其中。于氩气气氛下回流搅拌加热该混合物 3 小时, 再将反应溶液冷却至室温。减压蒸发溶剂, 并将残留物以硅胶柱色谱法(氯仿: 甲醇= 100:0 至 88:12) 纯化, 产生预期的 5-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-1-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶-2-酮 10(10 毫克) 的无色粉末。APCI-Mass  $m/Z$ 376 ( $M+H$ )。

[0328] 实施例 3

[0329] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯并[b]噻吩-2-基甲基) 苯

[0330]



[0331] 上图中, Bn 为苯甲基。

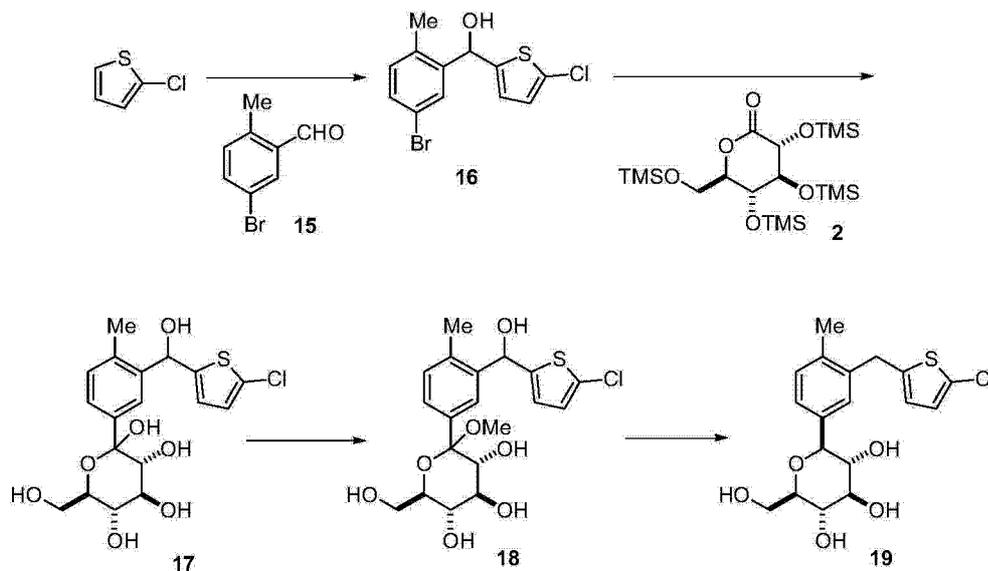
[0332] (1) 将  $\beta$ -间-溴苯基-四-O-苯甲基-C-葡萄糖苷 11 (参见 W001/27128) (1.00 克) 溶于乙醚 (60 毫升), 并将该混合物于氩气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。滴加叔丁基锂 (1.49M 戊烷溶液, 0.99 毫升) 至混合物中, 并于相同温度下搅拌该混合物 10 分钟。接着, 滴加 2-甲酰基苯并 [b] 噻吩 (286 毫克) 的乙醚 (2 毫升) 溶液, 并将该混合物于相同温度下再搅拌 30 分钟。添加饱和氯化铵水溶液至反应混合物中, 并加热至室温。以乙醚萃取混合物, 将萃取物经硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。将残留物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 90:10 至 50:50) 纯化, 产生醇化合物 12 (835 毫克)。APCI-Mass  $m/Z780 (M+NH_4)$ 。

[0333] (2) 将上述醇化合物 12 (820 毫克) 的二氯甲烷 (15 毫升) 溶液于氩气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 并依次滴加三乙基硅烷 (0.52 毫升) 以及三氟化硼·乙醚络合物 (0.20 毫升) 于其中。将反应混合物加热至室温, 并于相同温度下搅拌 30 分钟。添加饱和碳酸氢钠水溶液于其中, 并以二氯甲烷萃取该混合物。将萃取物以硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。使残留物经硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 94:6 至 75:25) 纯化, 产生化合物 13 (703 毫克)。APCI-Mass  $m/Z764 (M+NH_4)$ 。

[0334] (3) 将上述化合物 13 (690 毫克) 的二氯甲烷 (20 毫升) 溶液冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ , 加入碘三甲基硅烷 (0.66 毫升), 并将该混合物于室温下搅拌 1 小时。以相同方式重复 3 次添加碘三甲基硅烷并于室温下搅拌。碘三甲基硅烷的总量总计为 2.64 毫升。于冰-冷却下, 将水加至反应混合物, 且混合物以乙醚萃取二次, 并以硫代硫酸钠水溶液洗涤。将萃取物经硫酸镁干燥, 再减压蒸发溶剂。将残留物以硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 89:11) 纯化, 产生预期的 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯并 [b] 噻吩-2-基甲基) 苯 14 (180 毫克)。APCI-Mass  $m/Z404 (M+NH_4)$ 。

[0335] 实施例 4[0336] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯

[0337]



[0338] 上图中,该符号表示如上述所定义。

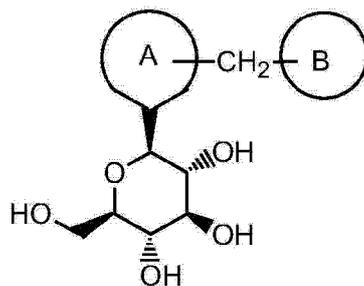
[0339] (1) 将 2-氯噻吩 (447 毫克) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液于氩气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 并滴加正丁基锂 (1.59M 己烷溶液, 2.61 毫升) 于其中。将该混合物于相同温度下搅拌 1 小时, 并滴加 5-溴-2-甲基苯甲醛 15 (750 毫克) 的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液。使混合物于相同温度下搅拌 30 分钟, 产生化合物 16。添加甲苯 (30 毫升), 再于其中滴加正丁基锂 (1.59M 己烷溶液, 2.37 毫升)。将混合物于相同温度下再搅拌 30 分钟, 并滴加 2, 3, 4, 6-四-O-三甲基硅烷基-D-葡萄糖酸-1, 5-内酯 2 (参见 USP6, 515, 117) (1.76 克) 的甲苯 (5 毫升) 溶液, 再使该混合物于相同温度下搅拌 1.5 小时, 产生乳醇化合物 17。接着, 将甲基磺酸 (1.22 毫升) 的甲醇 (25 毫升) 溶液加至反应溶液中, 并于室温下搅拌该混合物一夜。于混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液, 并以乙酸乙酯萃取混合物。以盐水洗涤萃取物, 经硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂, 产生粗甲基醚化合物 18, 其未经纯化且用于下面的步骤。

[0340] (2) 将上述粗甲基醚化合物 18 的二氯甲烷 (25 毫升) 溶液于氩气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 并依次滴加三乙基硅烷 (3.01 毫升) 以及三氟化硼·乙醚络合物 (2.39 毫升) 于其中。将反应混合物加热至  $0^{\circ}\text{C}$ , 且于相同温度下搅拌 3 小时。滴加饱和碳酸氢钠水溶液, 并以乙酸乙酯萃取该混合物。以盐水洗涤萃取物, 经硫酸钠干燥, 再减压蒸发溶剂。使残余物经硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 92:8) 纯化, 产生预期的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 19 (183 毫克)。APCI-Mass  $m/z$  402/404 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0341] 下文表 1 中所示化合物表示以相似于上述实施例 1 至 4 所公开的方法, 由相对应的原料制备。表格中“制备方法”一栏所示的数字指示实施例的编号, 其可根据所指示的实施例进行制备。

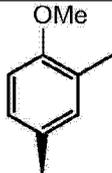
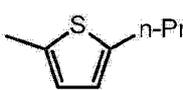
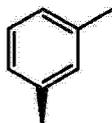
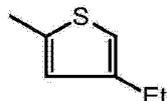
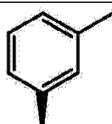
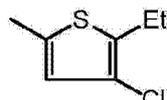
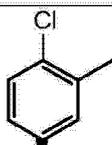
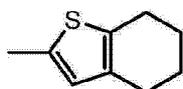
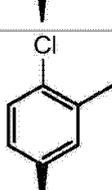
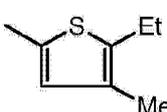
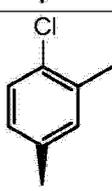
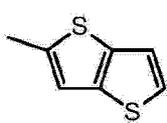
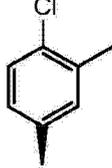
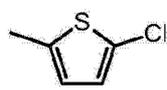
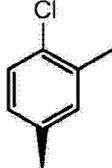
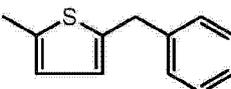
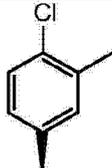
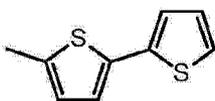
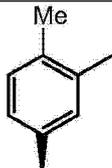
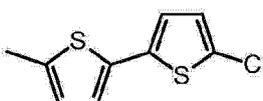
[0342] 表 1

[0343]

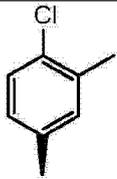
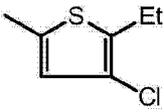
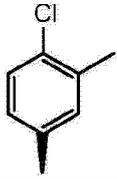
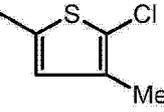
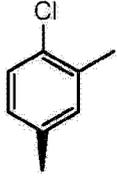
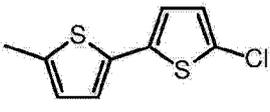
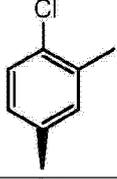
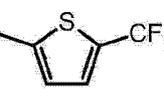
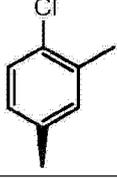
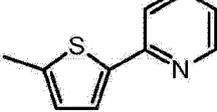
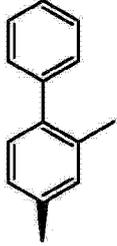
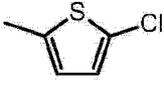
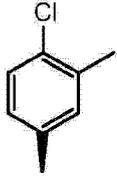
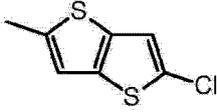
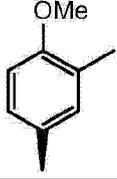
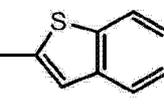
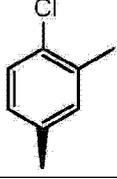
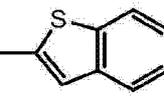


实施例	环A	环B	制备方法	APCI - Mass (m/Z)
5			1	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
6			1	396 (M+NH <sub>4</sub> )
7			1	412 (M+NH <sub>4</sub> )
8			1	412 (M+NH <sub>4</sub> )
9			3	354 (M+NH <sub>4</sub> )
10			3	388/390 (M+NH <sub>4</sub> )
11			1	396 (M+NH <sub>4</sub> )
12			1	430/432 (M+NH <sub>4</sub> )

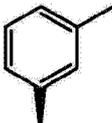
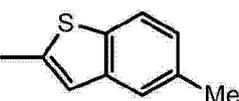
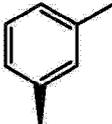
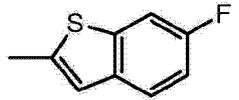
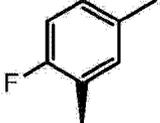
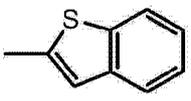
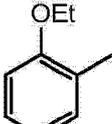
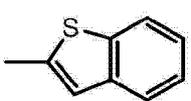
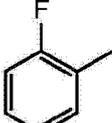
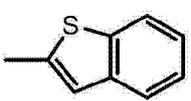
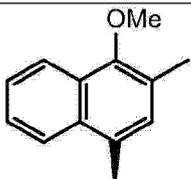
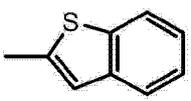
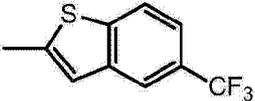
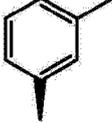
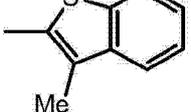
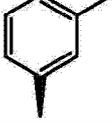
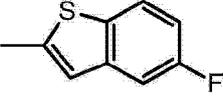
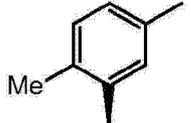
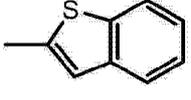
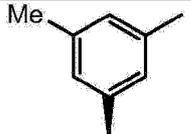
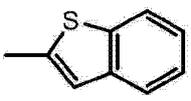
[0344]

13			1	426 (M+NH <sub>4</sub> )
14			1	382 (M+NH <sub>4</sub> )
15			1	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
16			1	442/444 (M+NH <sub>4</sub> )
17			1	430/432 (M+NH <sub>4</sub> )
18			2	444/446 (M+NH <sub>4</sub> )
19			1	422/424 (M+NH <sub>4</sub> )
20			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
21			2	470/472 (M+NH <sub>4</sub> )
22			1	484/486 (M+NH <sub>4</sub> )

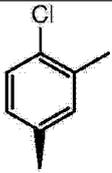
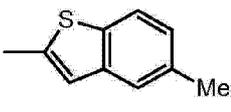
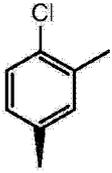
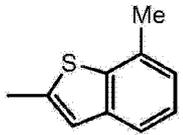
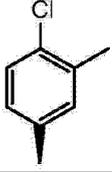
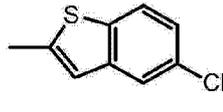
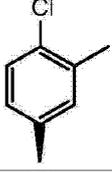
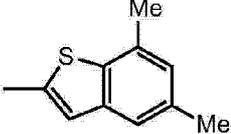
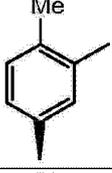
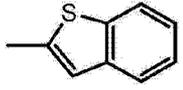
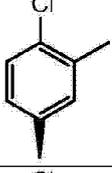
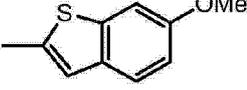
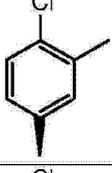
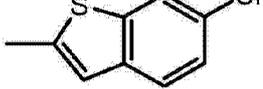
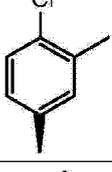
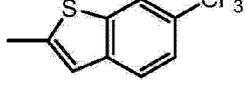
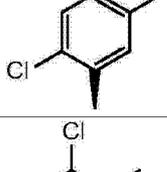
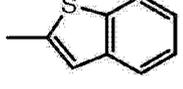
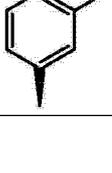
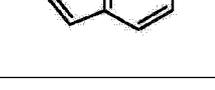
[0345]

23			1	450/452 (M+NH <sub>4</sub> )
24			4	436/438 (M+NH <sub>4</sub> )
25			1	504/506 (M+NH <sub>4</sub> )
26			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
27			1	448/450 (M+NH <sub>4</sub> )
28			1	464/466 (M+NH <sub>4</sub> )
29			4	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
30			1	434 (M+NH <sub>4</sub> )
31			1	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )

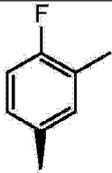
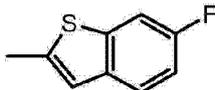
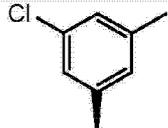
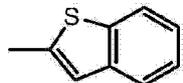
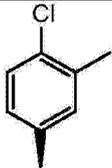
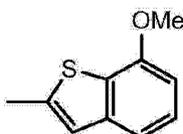
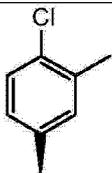
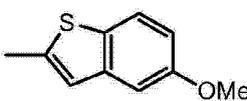
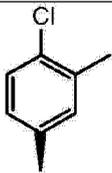
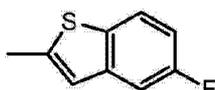
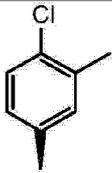
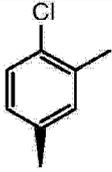
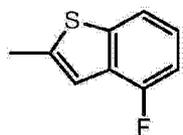
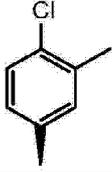
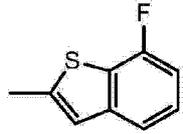
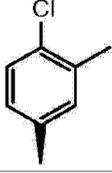
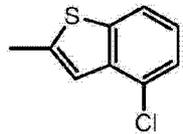
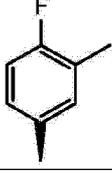
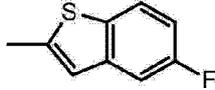
[0346]

32			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
33			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
34			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
35			1	448 (M+NH <sub>4</sub> )
36			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
37			1	484 (M+NH <sub>4</sub> )
38			1	472 (M+NH <sub>4</sub> )
39			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
40			1	422 (M+NH <sub>4</sub> )
41			2	418 (M+NH <sub>4</sub> )
42			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )

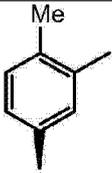
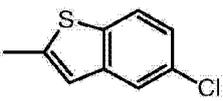
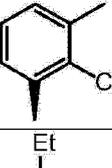
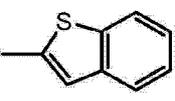
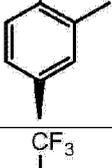
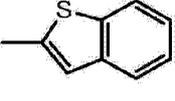
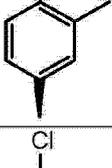
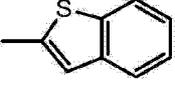
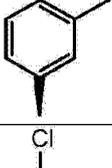
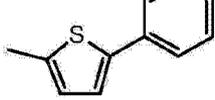
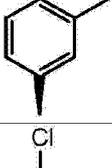
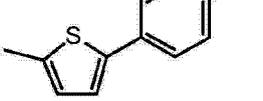
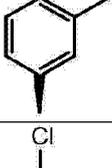
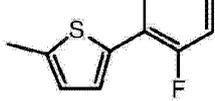
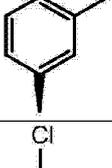
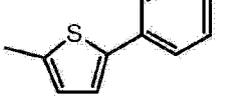
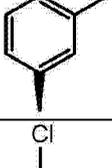
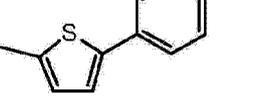
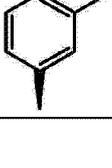
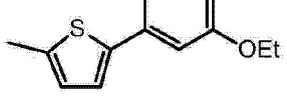
[0347]

43			1	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )
44			1	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )
45			1	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
46			1	466/468 (M+NH <sub>4</sub> )
47			1	418 (M+NH <sub>4</sub> )
48			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )
49			1	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
50			2	506/508 (M+NH <sub>4</sub> )
51			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
52			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )

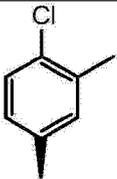
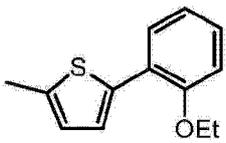
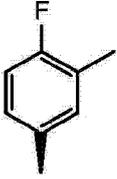
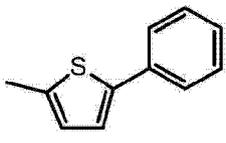
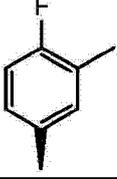
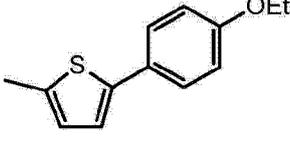
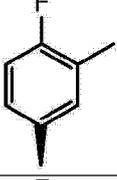
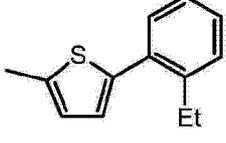
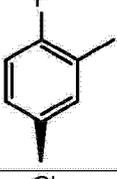
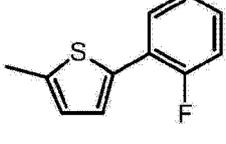
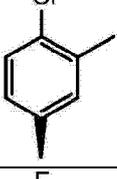
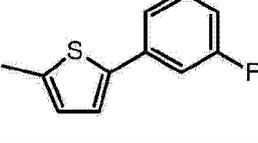
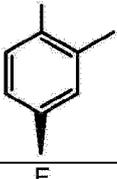
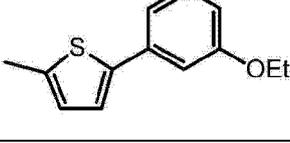
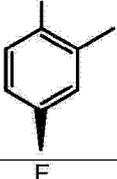
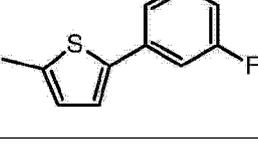
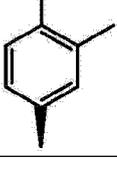
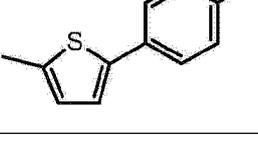
[0348]

53			2	440 (M+NH <sub>4</sub> )
54			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
55			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )
56			1	468/470 (M+NH <sub>4</sub> )
57			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
58			1	470/472 (M+NH <sub>4</sub> )
59			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
60			2	456/458 (M+NH <sub>4</sub> )
61			2	472/474 (M+NH <sub>4</sub> )
62			2	440 (M+NH <sub>4</sub> )

[0349]

63			4	452/454 (M+NH <sub>4</sub> )
64			2	438/440 (M+NH <sub>4</sub> )
65			1	432 (M+NH <sub>4</sub> )
66			2	472 (M+NH <sub>4</sub> )
67			1	464/466 (M+NH <sub>4</sub> )
68			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
69			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
70			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
71			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )
72			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )

[0350]

73			1	508/510 (M+NH <sub>4</sub> )
74			1	448 (M+NH <sub>4</sub> )
75			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )
76			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )
77			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )
78			1	482/484 (M+NH <sub>4</sub> )
79			1	492 (M+NH <sub>4</sub> )
80			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )
81			1	466 (M+NH <sub>4</sub> )

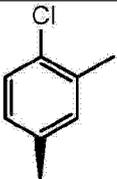
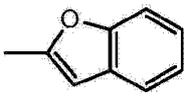
[0351]

82			1	444 (M+NH <sub>4</sub> )
83			1	462 (M+NH <sub>4</sub> )
84			1	462 (M+NH <sub>4</sub> )
85			2	460 (M+NH <sub>4</sub> )
86			1	458 (M+NH <sub>4</sub> )
87			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
88			1	498/500 (M+NH <sub>4</sub> )
89			1	478/480 (M+NH <sub>4</sub> )
90			1	474 (M+NH <sub>4</sub> )

[0352]

91			2	426 (M+H)
92			2	440 (M+H)
93			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
94			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
95			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
96			2	382 (M+NH <sub>4</sub> )
97			2	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
98			2	416/418 (M+NH <sub>4</sub> )
99			1	404 (M+NH <sub>4</sub> )
100			1	366 (M+NH <sub>4</sub> )
101			1	388 (M+NH <sub>4</sub> )

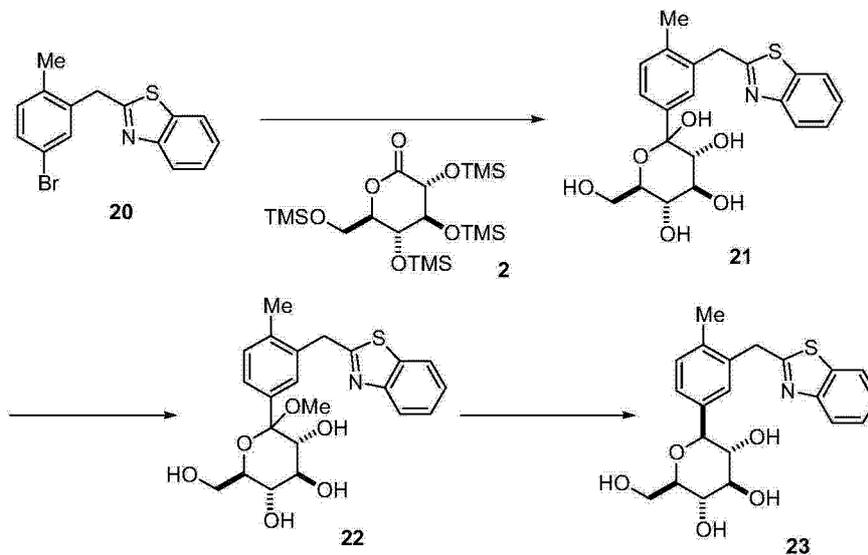
[0353]

102			1	422/424 (M+NH <sub>4</sub> )
-----	---	---	---	---------------------------------

[0354] 实施例 103

[0355] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯并吡唑-2-基甲基)-4-甲基苯

[0356]



[0357] 上图中,所述符号如上述定义。

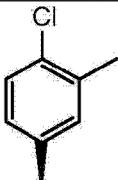
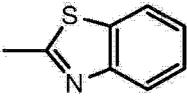
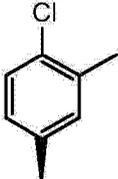
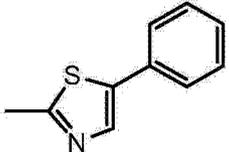
[0358] (1) 将 1-(苯并噻唑-2-基甲基)-5-溴-2-甲基苯 20 (495 毫克) 溶解于四氢呋喃 (5 毫升)-甲苯 (10 毫升) 中,并于氩气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。将正丁基锂 (2.44M 己烷溶液, 0.67 毫升) 滴加至该混合物,接着滴加叔丁基锂 (2.44M 戊烷溶液, 1.57 毫升)。混合物于相同温度下搅拌 10 分钟后,再滴加 2,3,4,6-四-O-三甲基硅烷基-D-葡萄糖酸-1,5-内酯 2 (参见 USP6, 515, 117) (2.17 克) 的甲苯 (5 毫升) 溶液,并于相同温度下再搅拌该混合物 15 分钟,产生乳醇化合物 21。在没有分离此化合物的情况下,将甲基磺酸 (1.5 毫升) 的甲醇 (25 毫升) 溶液加入反应溶液中,并在室温下将该混合物搅拌一夜。于冰-冷却下,添加饱和碳酸氢钠水溶液至混合物,并以乙酸乙酯萃取该混合物。将萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,再减压蒸发溶剂,得到甲基醚化合物 22,该化合物未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[0359] (2) 将上述甲基醚化合物 22 的二氯甲烷 (20 毫升)-乙腈 (10 毫升) 溶液在氩气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,并依次滴加三乙基硅烷 (1.24 毫升) 以及三氟化硼·乙醚络合物 (0.99 毫升)。将混合物加热至室温,并于相同温度下搅拌 30 分钟。于冰-冷却下,加入饱和碳酸氢钠水溶液,并减压蒸发溶剂。用乙酸乙酯萃取该混合物。将萃取物用盐水洗涤,硫酸镁脱水,再减压蒸发溶剂。使残留物经硅胶柱色谱法 (氯仿:甲醇 = 100:0 至 85:15) 纯化,得到 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯并吡唑-2-基甲基)-4-甲基苯 23 (200 毫克) 的无色粉末。APCI-Mass  $m/z$  402 (M+H)。

[0360] 下文表 2 中所示化合物是以相似于实施例 103 的方法由相对应的原料制备的。

[0361] 表 2

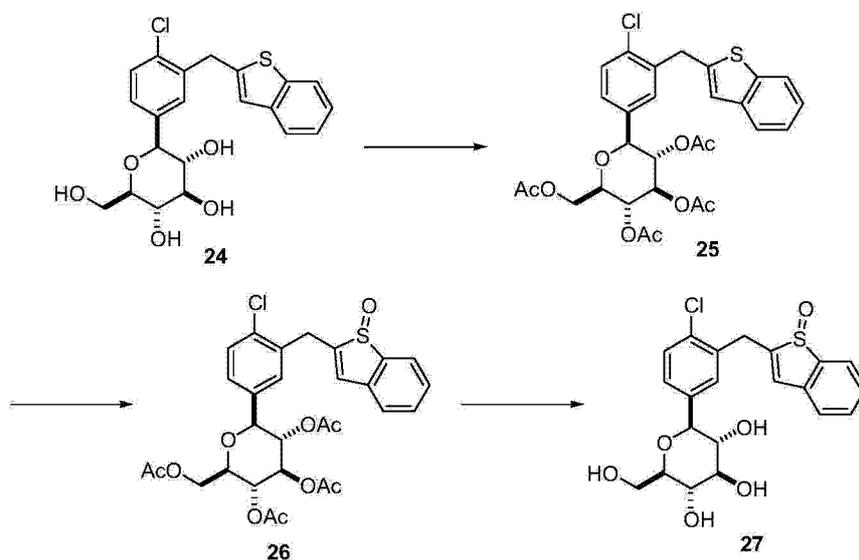
[0362]

实施例	环 A	环 B	APCI - Mass (m/Z)
104			422/424 (M+H)
105			480/482 (M+NH <sub>4</sub> )

[0363] 实施例 106

[0364] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(1-氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0365]



[0366] 上图中, AcO 及 OAc 为乙酰氧基。

[0367] (1) 将实施例 31 所得的化合物 24(9.61 克) 溶于氯仿 (100 毫升), 并添加醋酸酐 (21.6 毫升)、吡啶 (18.5 毫升) 及 4-二甲基氨基吡啶 (128 毫克) 至该混合物中, 于室温下搅拌混合物 3.5 天。其后, 减压蒸发氯仿, 并将残余物溶于乙酸乙酯 (200 毫升)。依次以 10% 盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤该溶液, 经硫酸镁干燥后, 再以

活性炭处理。减压蒸发溶剂,并使残留物自乙醇结晶,产生四乙酸盐化合物 25(6.14 克)。APCI-Mass  $m/Z606/608(M+NH_4)$ 。

[0368] (2) 将上述四乙酸盐化合物 25(1.00 克)溶于二氯甲烷(20 毫升),并于冰-冷却下,加入间-氯过苯甲酸(439 毫克),将该混合物于室温下搅拌一夜。再加入间-氯过苯甲酸,并于室温下再搅拌混合物一夜。将反应混合物依次以 10% 硫代硫酸钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。混合物经硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。残余物经硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=2:1 至 1:2)纯化,产生亚砷化合物 26(295 毫克)。APCI-Mass  $m/Z622/624(M+NH_4)$ 。

[0369] (3) 将上述亚砷化合物 26(293 毫克)溶于甲醇(10 毫升)-四氢呋喃(5 毫升)混合物中,并加入甲醇钠(28% 甲醇溶液,2 滴),于室温下搅拌该混合物 1 小时。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=9:1)纯化,产生 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(1-氧基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯的淡黄色粉末。APCI-Mass  $m/Z454/456(M+NH_4)$ 。

### [0370] 实施例 107

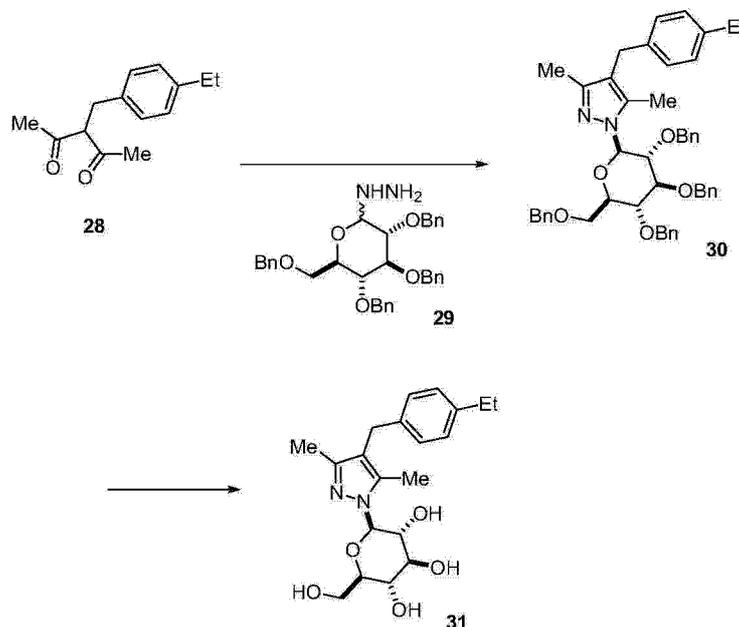
[0371] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(11-二氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0372] 该目标化合物以相似于实施例 106 的方法制备。APCI-Mass  $m/Z470/472(M+NH_4)$ 。

### [0373] 实施例 108

[0374] 35-二甲基-4-(4-乙基苯基甲基)-1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)吡唑

[0375]



[0376] 上图中,该符号表示如上述所定义。

[0377] (1) 将 3-(4-乙基苯基甲基)-2,4-戊二酮 28(700 毫克)及 2,3,4,6-四-O-苯甲基- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-葡萄糖胺 29(1.70 克)(参见 Schmidt, R. R. et al., Liebig's Ann. Chem. 1981, 2309)溶于四氢呋喃(20 毫升),并于氩气气氛下将该混合物于室温搅拌 18 小时。减压蒸发溶剂,将残余物溶于甲苯(20 毫升),并回流加热搅拌该混合物 2 小时。将混合物单独放置至冷却,并减压蒸发溶剂。将残留物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=90:10 至 65:35)纯化,产生 3,5-二甲基-4-(4-乙基苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-苯甲

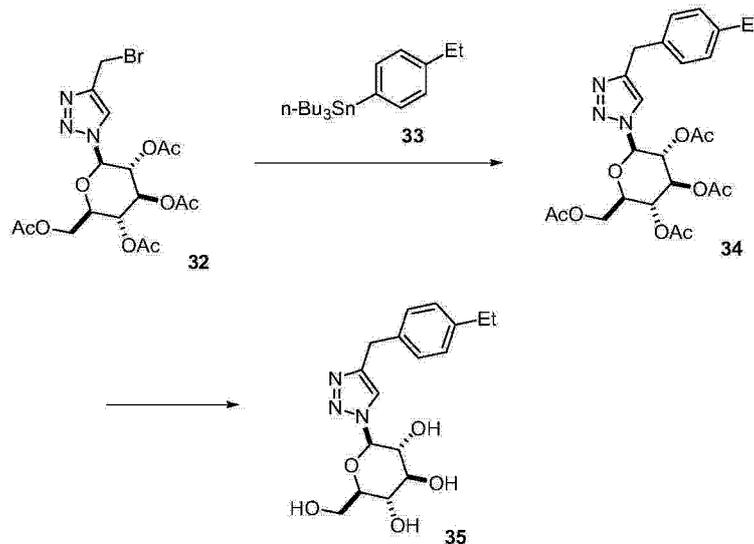
基-β-D-吡喃葡萄糖基)吡唑 30 (299 毫克) 的淡黄色半固体。APCI-Mass m/Z737 (M+H)。

[0378] (2) 将上述四苯甲基化合物 30 (294 毫克) 溶于乙醇 (5 毫升) 及四氢呋喃 (4 毫升) 的混合物中, 并加入氢氧化钡 (100 毫克), 于常压氢气气氛下将该混合物于室温搅拌 16 小时。滤除不溶物, 并减压蒸发溶剂。将残留物自乙醚结晶, 产生预期的 3, 5-二甲基-4-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吡唑 31 (118 毫克) 的无色粉末。APCI-Mass m/Z377 (M+H)。

[0379] 实施例 109

[0380] 4-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1, 2, 3-三唑

[0381]



[0382] 上图中, n-Bu 为正丁基, 且其他符号表示如上述所定义。

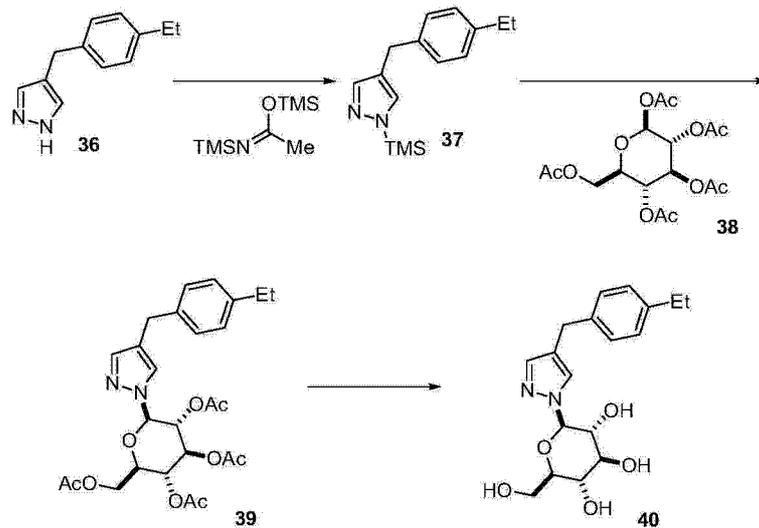
[0383] (1) 于氩气气氛下, 将 4-(溴甲基)-1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1, 2, 3-三唑 32 (500 毫克) (参见 Federico G. H. et al., J. Med. Chem. (1979) 29, 496)、三正丁基(4-乙基苯基)锡 33 (604 毫克) 以及四(三苯基膦)钡 (0) (59 毫克) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液于 70°C 加热搅拌 12 小时。使反应混合物冷却至室温, 以乙酸乙酯稀释, 其后, 加入氟化钾水溶液, 并于室温下搅拌该混合物 1 小时。滤除不溶物, 以水洗涤滤液, 并以硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残留物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 90:10 至 50:50) 纯化, 产生 4-(4-乙基苯基甲基)-1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1, 2, 3-三唑 34 (90 毫克) 的无色固体。APCI-Mass m/Z518 (M+H)。

[0384] (2) 由上述四乙酸盐化合物 34, 以相似于实施例 106-(3) 的方法制备所预期的 4-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1, 2, 3-三唑 35 无色固体。APCI-Mass m/Z350 (M+H)。

[0385] 实施例 110

[0386] 4-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吡唑

[0387]



[0388] 上图中, TMS 为三甲基硅烷基, 且其他符号表示如上述所定义。

[0389] (1) 将 N, O- 双(三甲基硅烷基)乙酰胺 (1.05 毫升) 加至 4-(4-乙基苯基甲基)吡唑 36 (495 毫克) 的乙腈 (2.0 毫升) 溶液中, 并于氩气气氛下将混合物于 60°C 加热搅拌 2.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 并减压蒸发溶剂, 产生粗 4-(4-乙基苯基甲基)-1-三甲基硅烷基吡唑 37, 其未经进一步纯化用于随后的步骤。

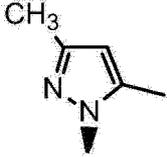
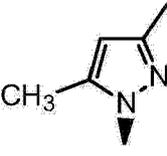
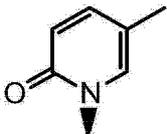
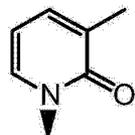
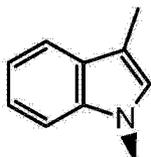
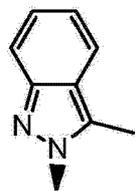
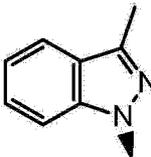
[0390] (2) 将上述 N-硅烷基化合物 37 溶于二氯甲烷 (7.0 毫升), 并加入分子筛 4A 粉末 (500 毫克)、1, 2, 3, 4, 6-五-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖 38 (1.04 克) 以及三甲基硅烷基三氟甲磺酸 (0.51 毫升)。于氩气气氛下, 将该混合物于 80°C 加热搅拌 3 小时。使反应混合物冷却至室温, 并滤除不溶物。其后, 将滤液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。以二氯甲烷萃取该混合物两次, 并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 并将残留物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 80:20 至 50:50) 纯化, 产生 4-(4-乙基苯基甲基)-1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基) 吡唑 39 (610 毫克) 的无色半固体。APCI-Mass m/Z 517 (M+H)。

[0391] (3) 由上述四乙酰酸盐化合物 39, 以相似于实施例 106-(3) 的方法制备所预期的 4-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基) 吡唑 40 无色油状物。APCI-Mass m/Z 349 (M+H)。

[0392] 下文中所示化合物是以相似于实施例 110 的方法由相对应的原料制备。

[0393] 表 3

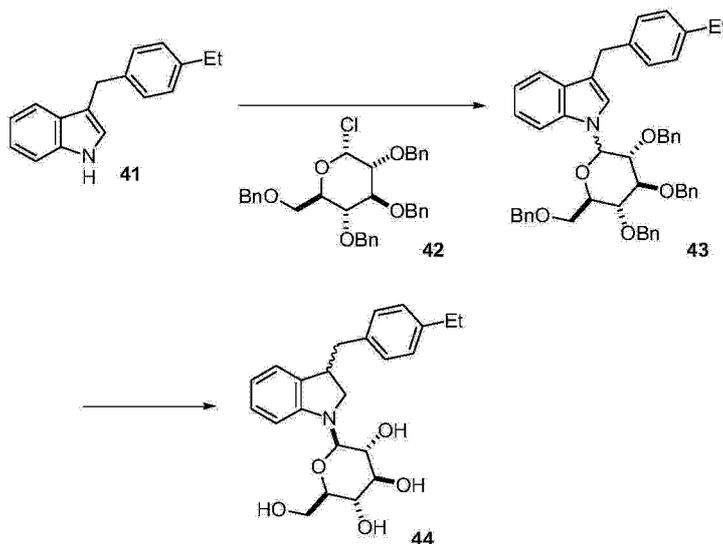
[0394]

实施例	环A	APCI - Mass (m/Z)
111		363 (M+H)
112		363(M+H)
113		376(M+H)
114		393(M+NH <sub>4</sub> )
115		415(M+NH <sub>4</sub> )
116		399(M+H)
117		399(M+H)

[0395] 实施例 118

[0396] 3-RS-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-2,3-二氢吲哚

[0397]



[0398] 上图中,符号与上述的定义相同。

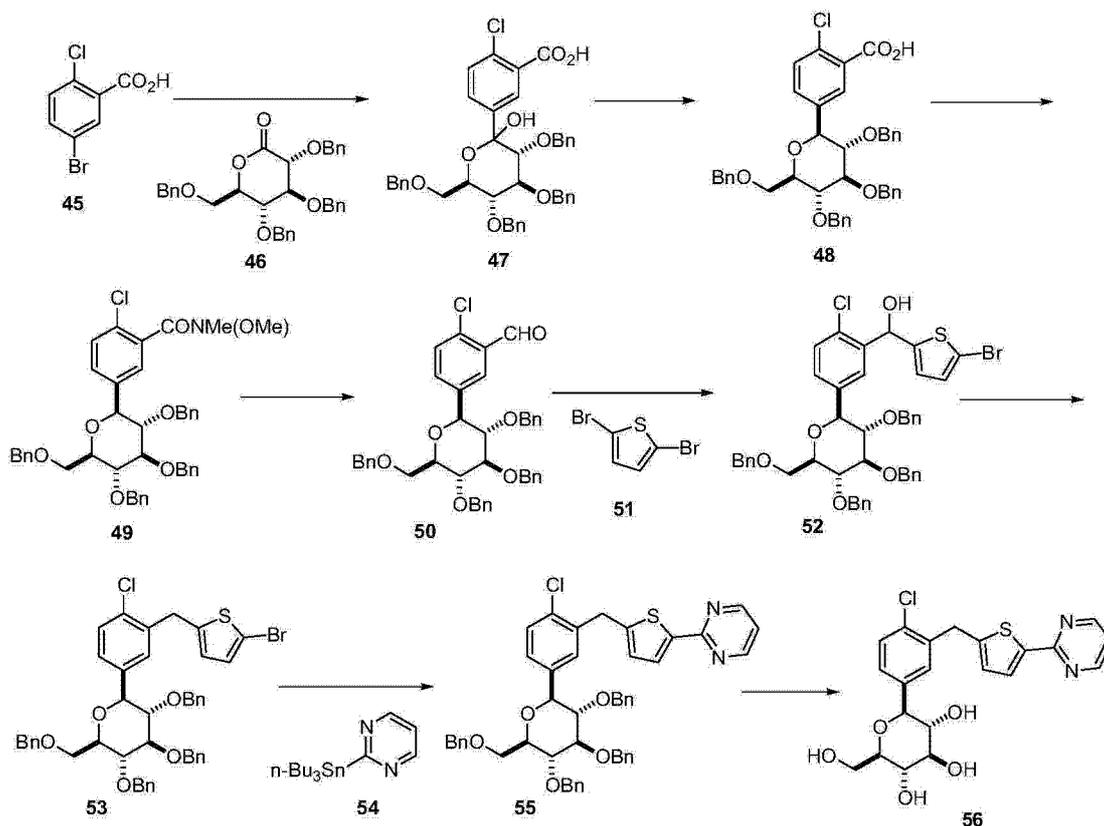
[0399] (1) 将 3-(4-乙基苯基甲基)-1H-吲哚 41 (500 毫克) 添加至氢氧化钾粉末 (953 毫克) 与硫酸钠 (6.0g) 的乙腈 (50 毫升) 混悬液中,将混合物在氩气气氛中室温下搅拌 1 小时。在反应混合物中添加苯基氯- $\alpha$ -D-葡萄糖 42 (3.0 克) (参见 Cicchillo R.M. et al., Carbohydrate Research (2000) 328, 431) 的乙腈溶液 (20 毫升),混合物在室温下搅拌一夜。将反应混合物倒入 2N 盐酸水溶液中,然后用乙醚萃取混合物。萃取物用盐水洗涤,硫酸镁干燥,减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法 (乙烷:乙酸乙酯=100:0 至 85:15) 纯化,得到 3-(4-乙基苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-苯基- $\alpha$ - $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚 43 (1.04 克) 的淡黄色糖浆。APCI-Mass  $m/z$  758 (M+H)。

[0400] (2) 用上述的四苯基化合物 43,按照与实施例 108 (2) 相似的方法,可以得到预期的 3-RS-(4-乙基苯基甲基)-1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-2,3-二氢吲哚 44 的淡粉色粉末。APCI-Mass  $m/z$  400 (M+H)。

[0401] 实施例 119

[0402] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基)苯

[0403]



[0404] 上图中,符号的定义与上述相同。

[0405] (1)  $-78^{\circ}\text{C}$  氩气氛中,将正丁基锂(2.44M 己烷溶液,4.26 毫升)滴加至 5-溴-2-氯苯甲酸 45(1.22 克)的四氢呋喃(20 毫升)-甲苯(20 毫升)的混合溶液中。混合液在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 30 分钟,然后在其中滴加 2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡萄糖内酯 46(2.16 克)的甲苯溶液(10 毫升),然后再将混合物在同一温度下搅拌 2 小时。在混合物中添加饱和氯化铵水溶液,并将混合物升温至室温。加入 10% 盐酸水溶液使混合物呈酸性,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用盐水洗涤,硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到油状的粗化合物 47。该化合物不经进一步纯化而继续用于下面的工序。

[0406] (2) 将上述粗化合物 47 溶解在二氯甲烷(30 毫升)中,然后在  $-78^{\circ}\text{C}$  下向其中滴加三异丙基硅烷(2.46 毫升)和三氟化硼·乙醚络合物(1.52 毫升)。然后,在  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌该混合物 1 小时,然后向其中添加饱和碳酸氢钠水溶液,继续搅拌 20 分钟。在反应混合物中加入 10% 盐酸水溶液使之呈酸性,用乙酸乙酯萃取。萃取物用盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,残留物通过硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=100:1 至 50:1)纯化,得到油状的化合物 48(1.41 克)。

[0407] (3) 将化合物 48(1.41 克)溶解在二氯甲烷(10 毫升)中,向其中添加乙酰氯(2 毫升)。室温下搅拌混合物 3 小时。减压蒸发溶剂,得到其酸氯化物。将该化合物溶解在氯仿(10 毫升)中,然后在  $0^{\circ}\text{C}$  下滴加 N,O-二甲基羟基胺盐酸(390 毫克)和三乙胺(1.12 毫升)的氯仿溶液(10 毫升)。室温下搅拌混合物一夜,依次用 10% 的盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤该反应混合物。将混合物用硫酸镁干燥后,减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=4:1 至 2:1)纯化,得到淡黄色的油状化合物 49(784 毫克)。APCI-Mass  $m/z$  739/741( $\text{M}+\text{NH}_4$ )。

[0408] (4) 将化合物 49 (1.22 克) 溶解在四氢呋喃 (20 毫升) 中, 将混合物在氩气气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。然后在混合物中滴加二氯丁基氢化铝 (1.0M 甲苯溶液, 4.2 毫升), 再在同一温度下搅拌该混合物 3 小时。在该混合物中添加 10% 盐酸水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取混合物。萃取物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥萃取物后, 减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 9:1) 纯化, 得到淡黄色油状的化合物 50 (771 毫克)。APCI-Mass  $m/z$  680/682 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )。

[0409] (5) 将 2,5-二溴噻吩 51 (1.31 克) 溶解在四氢呋喃 (30 毫升) 中, 在氩气气氛中将该混合物冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。在混合物中滴加正丁基锂 (2.59M 己烷溶液, 2.01 毫升), 然后在同一温度下搅拌该混合物 30 分钟。在其中滴加上述化合物 50 (2.40 克) 的四氢呋喃 (15 毫升) 溶液, 并将混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 2 小时。在其中添加饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取混合物, 盐水洗涤。用硫酸镁干燥, 减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 9:1 至 4:1) 纯化, 得到淡褐色油状的化合物 52 (2.62 毫克)。APCI-Mass  $m/z$  842/844 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )。

[0410] (6) 用与实施例 3-(2) 相似的方法处理化合物 52, 得到淡黄色固体的 1-(2,3,4,6-四-O-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 53。APCI-Mass  $m/z$  826/828 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )。

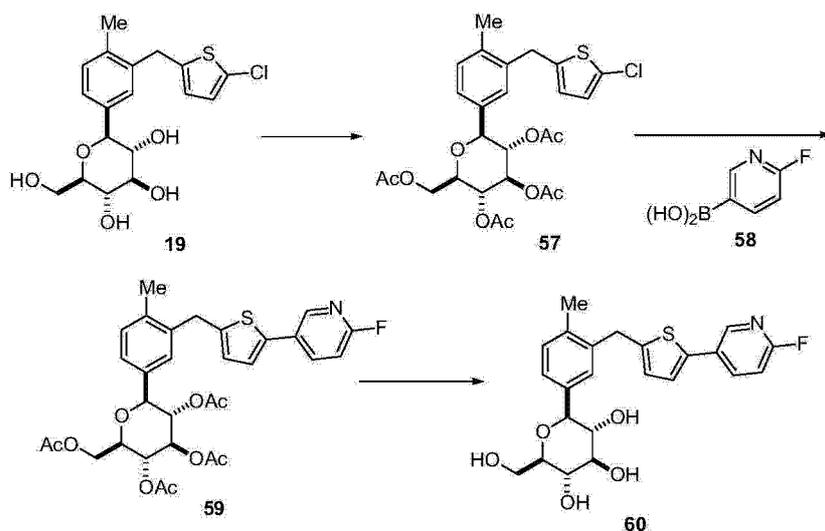
[0411] (7) 将上述的 1-(2,3,4,6-四-O-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 53 (200 毫克), 三-正丁基 (2-嘧啶基) 锡 54 (137 毫克) 和双 (三苯基膦) 钯 (II) 二氯化物 (9 毫克) 的 N-甲基-2-吡咯烷酮 (5 毫升) 混合溶液在氩气气氛中  $100^{\circ}\text{C}$  下搅拌 7 小时。将混合物冷却至室温, 在其中加水, 然后用乙酸乙酯萃取混合物。萃取物依次用水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 所得到的残留物用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 4:1 至 2:1) 纯化, 得到淡褐色油状的 1-(2,3,4,6-四-O-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-溴-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基) 苯 55 (93 毫克)。APCI-Mass  $m/z$  826/828 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )。

[0412] (8)  $0^{\circ}\text{C}$  下, 将三氟化硼·乙醚络合物 (0.42 毫升) 添加至上述 1-(2,3,4,6-四-O-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-溴-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基) 苯 55 (90 毫克) 的乙硫醇 (1.5 毫升) 溶液中, 并将混合物在室温下搅拌一夜。将混合物再次冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ , 并且在其中添加饱和碳酸氢钠水溶液和硫代硫酸钠水溶液。混合物用乙酸乙酯和四氢呋喃萃取, 萃取物用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 19:1 至 9:1) 纯化, 得到预期的淡黄色粉末状的 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基) 苯 56 (27 毫克)。APCI-Mass  $m/z$  449/451 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0413] 实施例 120

[0414] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯

[0415]



[0416] 在上图中,符号的定义与前述相同。

[0417] (1) 将实施例 4 得到的化合物 19,按照与实施例 106-(1) 相似的方法处理,得到无色结晶的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 57。APCI-Mass m/Z 570/572 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0418] (2) 将上述 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 57 (200 毫克)、6-氟代吡啶-3-硼酸 58 (117 毫克)、三-四-丁基磷·四氟硼酸加合物 (24 毫克)、氟化钾 (80 毫克) 和三(二亚苯基丙酮)二钯(0) (27 毫克) 的四氢呋喃 (8 毫升) 溶液在氩气气氛中室温下搅拌 2 天。在其中添加饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取混合物。混合物用硫酸镁干燥后,减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=90:10 至 70:30)纯化,得到无色结晶的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 59 (44 毫克)。APCI-Mass m/Z 631 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0419] (3) 将上述的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 59 (39 毫克) 溶解在 1,4-二噁烷 (4 毫升)-四氢呋喃 (4 毫升) 中,在其中加入 2N 氢氧化钠 (2 毫升)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。加入柠檬酸水溶液使混合物呈酸性,并用乙酸乙酯萃取混合物。将萃取物依次用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,然后用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到预期的无色粉末状的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 60 (34 毫克)。APCI-Mass m/Z 463 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0420] 实施例 121

[0421] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(2-(5-苯基-2-噻吩基)乙基)苯

[0422] 使用 5-溴-2-氯-1-(2-(5-苯基-2-噻吩基)乙基)-苯,按照与实施例 1 相似的方法,可以制得目标化合物。APCI-Mass m/Z 478/480 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0423] 实施例 122

[0424] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-二甲基氨基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯

[0425] (1) 用实施例 120(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 57 和 3-二甲基氨基苯基硼酸,按照与实

施例 120-(2) 相似的方法处理, 得到 1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-二甲基氨基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯。APCI-Mass m/Z 638 (M+H)。

[0426] (2) 将上述的 1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-二甲基氨基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯按照与实施例 106-(3) 相似的方法处理, 制得目标化合物。APCI-Mass m/Z470 (M+H)。

#### [0427] 实施例 123

[0428] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基) 苯

[0429] (1) 将实施例 119-(6) 得到的 1-(2, 3, 4, 6-四-O-苯基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 53(1.24 克), 3-氰基苯基硼酸(270 毫升), 双(三苯基膦)二氯化钯(II)(54 毫克) 以及 2M 碳酸钠水溶液(2.3 毫升) 的 1,2-二甲氧基乙烷(12 毫升) 的混合溶液加热回流 4 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 然后依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。混合物用硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法(己烷: 乙酸乙酯=7:1 至 5:1) 纯化, 得到无色油状的 1-(2, 3, 4, 6-四-O-苯基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基) 苯(1.12 克)。APCI-Mass m/Z849/851 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0430] (2) 用上面得到的 1-(2, 3, 4, 6-四-O-苯基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基) 苯按照与实施例 3-(3) 相似的方法处理, 得到无色粉末的目标化合物。APCI-Mass m/Z489/491 (M+NH<sub>4</sub>)。

#### [0431] 实施例 124

[0432] 14(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(5-(5-噻啉基)-2-噻吩基甲基) 苯

[0433] (1) 用实施例 120-(1) 得到的 1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 57(600 毫克), 三-正丁基(5-噻啉基) 锡(600 毫克), 三-四-丁基膦·四氟硼酸加合物(116 毫克), 氟化铯(414 毫克) 以及三(二亚苯基丙酮) 二钯(0)(91 毫克) 的 1,4-二噁烷(18 毫升) 的混合溶液在氩气气氛、100℃ 下加热回流 3 小时。滤除不溶物, 滤液用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。减压蒸发溶剂, 将残留物用硅胶柱色谱法(己烷: 乙酸乙酯=75:25 至 40:60) 纯化, 得到无色结晶的 1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(5-(5-噻啉基)-2-噻吩基甲基) 苯(266 毫克)。APCI-Massm/Z597 (M+H)。

[0434] (2) 用上面得到的 1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(5-(5-噻啉基)-2-噻吩基甲基) 苯按照与实施例 106-(3) 相似的方法处理, 得到无色粉末状的目标化合物。APCI-Mass m/Z429 (M+H)。

#### [0435] 实施例 125

[0436] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(2-苯基-5-噻唑基甲基) 苯

[0437] 用 5-溴-2-氯-1-(2-苯基-5-噻唑基甲基) 苯, 按照与实施例 1 相似的方法处理, 得到目标化合物。APCI-Mass m/Z448/450 (M+H)。

#### [0438] 实施例 126

[0439] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-吡啉基)-2-噻吩基-甲基) 苯

[0440] (1) 用实施例 19 得到的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-氯-2-噻吩基甲基) 苯按照与实施例 106-(1) 相似的方法处理, 得到 1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰

基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)苯的无色结晶。APCI-Mass m/Z590/592(M+NH<sub>4</sub>)。

[0441] (2) 将上面的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)苯和三-正丁基(3-吡啶基)锡,按照与实施例 124 相似的方法处理,得到无色粉末的目标化合物。APCI-Mass m/Z448/450(M+H)。

[0442] 实施例 127

[0443] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基-甲基)-4-甲基苯

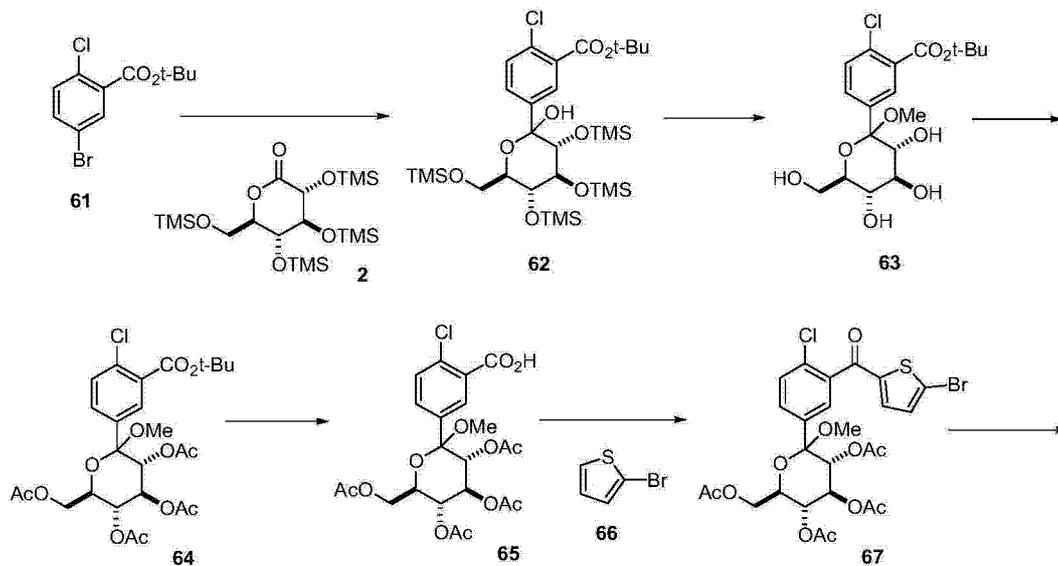
[0444] (1) 用实施例 120-(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 57, 和 3-氰基苯基硼酸, 按照与实施例 120-(2) 相似的方法处理, 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯。APCI-Mass m/Z637(M+NH<sub>4</sub>)。

[0445] (2) 将上面的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯按照与实施例 106-(3) 相似的方法处理, 得到无色粉末的目标化合物。APCI-Mass m/Z469(M+NH<sub>4</sub>)。

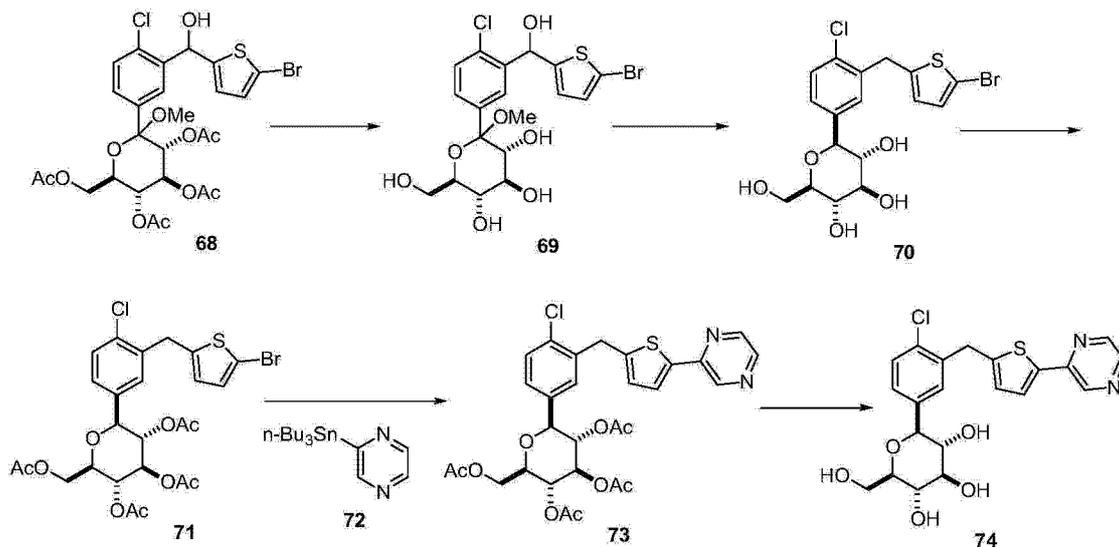
[0446] 实施例 128

[0447] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-吡嗪基-2-噻吩基-甲基)苯

[0448]



[0449]



[0450] 上述图中,符号的定义与上面相同。

[0451] (1) 将米基溴化物 (4.74 克) 的四氢呋喃 (100 毫升) 溶液在氩气气氛中冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 然后在其中滴加叔丁基锂 (1.43M 戊烷溶液, 33 毫升)。将混合物在  $-30$  至  $-20^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时, 然后于  $-78^\circ\text{C}$  下向其中滴加 5-溴-2-氯苯甲酸叔丁酯 61 (4.94 克) 以及 2,3,4,6-四-O-三甲基硅烷-D-葡糖酸-1,5-内酯 2 (见 USP6, 515, 117) (11.10 克) 的四氢呋喃 (70 毫升) 混合溶液。在同样温度下搅拌混合物 1 小时, 得到化合物 62。不分离该化合物, 将甲烷磺酸 (3.75 毫升) 的甲醇 (50 毫升) 溶液加入反应物中, 在室温下将混合物搅拌 18 小时。在  $0^\circ\text{C}$  下将饱和碳酸氢钠水溶液添加至混合物中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取 2 次。用盐水洗涤萃取物, 硫酸镁干燥, 减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 19:1) 纯化, 得到淡黄色粉末的乳醇的甲醚化合物 63 (4.55 克)。APCI-Mass  $m/z$  422/424 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )。

[0452] (2) 将化合物 63 按照与实施例 106-(1) 相似的方法处理, 得到化合物 64。APCI-Mass  $m/z$  590/592 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )。

[0453] (3) 将上述化合物 64 (7.10 克) 的甲酸 (50 毫升) 溶液在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟。减压蒸发溶剂, 残留物与甲苯共沸蒸馏 2 次, 得到无色粉末的化合物 65。不作进一步纯化, 将该化合物溶解于二氯甲烷 (50 毫升) 中。在其中加入草酰氯 (1.3 毫升) 和  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (1 滴), 室温下将混合物搅拌一夜。减压蒸发溶剂, 得到相应的酸氯化物。将其溶解在二氯乙烷 (50 毫升) 中, 不作进一步纯化。在溶液中加入 2-溴噻吩 66 (2.63 克), 将混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。在其中持续加入氯化铝 (8.26 克), 然后在同样温度下将混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取混合物。萃取物依次用水, 饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 10:1 至 5:1) 纯化, 得到淡黄色粉末的化合物 67 (7.01 克)。

[0454] (4) 将上述酮化合物 67 (7.01 克) 溶解在乙醇 (50 毫升) 中, 然后在其中添加硼氢化钠 (401 毫克), 室温下搅拌混合物 30 分钟。减压蒸发溶剂, 将残留物溶解在乙酸乙酯中。溶液依次用水、2N 盐酸溶液, 饱和碳酸氢钠水溶液, 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 得到淡黄色粉末的化合物 68, 将该化合物溶解于甲醇 (50 毫升) 中, 不作进一步纯化。在溶液中添加甲醇钠 (28% 甲醇溶液, 5 滴), 然后在室温下将化合物搅拌 2.5 小时。减

压蒸发溶剂,得到脱乙酰基的淡黄色粉末的化合物 69。不作进一步纯化,将其溶解于二氯甲烷(170 毫升)-乙腈(70 毫升)中,在其中加入三乙基硅烷(10.2 毫升),并将混合物冷却至 0°C。在其中滴加三氟化硼·二乙醚络合物(8.1 毫升),并在室温将混合物搅拌 5 小时。在混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取混合物,萃取物用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到粗的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 70 的淡褐色粉末。不作进一步纯化,将其溶解在二氯甲烷(30 毫升)中,在其中加入乙酸酐(10.0 毫升)、吡啶(8.57 毫升)和 4-二甲基氨基吡啶(258 毫克),在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压蒸发溶剂,将残留物溶解在乙酸乙酯中,并且溶液依次用水、1N 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。用硫酸钠干燥溶液,减压蒸发溶剂。残留物用甲醇结晶,得到无色结晶的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71(3.17 克)。APCI-Mass m/Z634/636(M+NH<sub>4</sub>)。

[0455] (5) 将上述的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71(600 毫克)溶解在 1,4-二噁烷(11 毫升)中。在其中添加三-正丁基(哌嗪基)锡 72(720 毫克),四(三苯基膦)钯(0)(206 毫克)和铜(I)碘化物(51 毫克),在微波(500W)照射下,将混合物 100°C 下加热搅拌 1.5 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,滤除不溶物,滤液用水洗涤。减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=75:25 至 30:70)纯化,用己烷-二乙醚结晶,得到淡黄色结晶的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-哌嗪基-2-噻吩基甲基)苯 73(263 毫克)。APCI-Mass m/Z617/619(M+H)。

[0456] (6) 用上述的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-哌嗪基-2-噻吩基甲基)苯 73,按照与实施例 106-(3)相似的方法处理,得到预期的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-哌嗪基-2-噻吩基甲基)苯 74 的无色粉末。APCI-Mass m/Z449/451(M+H)。

#### [0457] 实施例 129

[0458] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-乙氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0459] 用 5-溴-2-氯-1-(6-乙氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯,按照与实施例 1 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z482/484(M+NH<sub>4</sub>)。

#### [0460] 实施例 130

[0461] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯

[0462] (1) 用实施例 120-(1)得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 57,和 3-甲酰基苯基硼酸,按照与实施例 120-(2)相似的方法处理,得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-甲酰基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯。APCI-Mass m/Z640(M+NH<sub>4</sub>)。

[0463] (2) 将上面的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-甲酰基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯(100 毫克)溶解在二氯甲烷(2 毫升)中,在其中加入(二乙胺)三氟化硫(0.30 毫升)。在室温下将混合物搅拌一夜。加水至混合物中,然后用氯仿萃取混合物。萃取物用盐水洗涤,硫酸镁干燥,然后减压蒸发溶剂。残留物用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=9:1 至 1:1)纯化,得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯(82 毫克)。APCI-Mass

m/Z662(M+NH<sub>4</sub>)。

[0464] (3) 将上面得到的 1-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯按照与实施例 120-(3) 相似的方法处理, 得到所预期的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色粉末。APCI-Mass m/Z494(M+NH<sub>4</sub>)。

[0465] 实施例 131

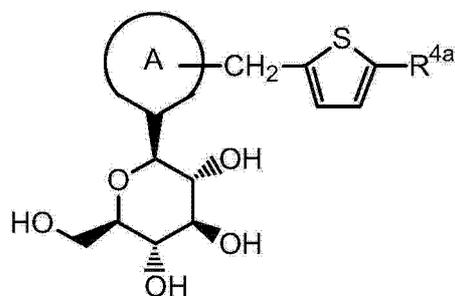
[0466] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-苯基-3-吡啶基甲基)苯

[0467] 用 5-溴-2-氯-1-(6-苯基-3-吡啶基甲基)苯, 按照与实施例 1 相似的方法处理, 得到目标化合物。APCI-Mass m/Z442/444(M+H)。

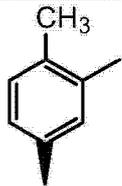
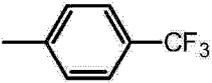
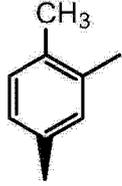
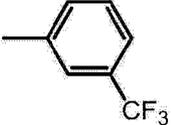
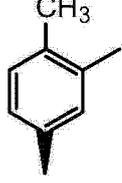
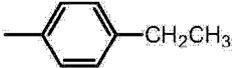
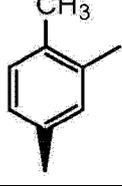
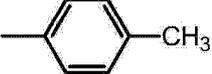
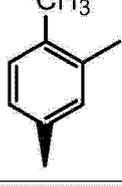
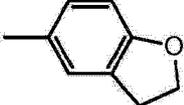
[0468] 下面表 4 所示的化合物是用类似于上述任何实施例所公开的方法, 由相应的起始原料制备。在表中“制备方法”栏所示的数字指示实施例编号, 可按照与其实例相似的方法进行制备。

[0469] 表 4

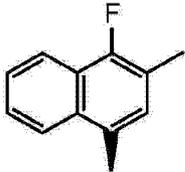
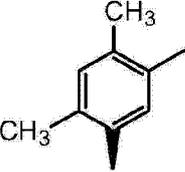
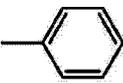
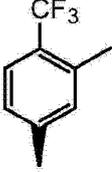
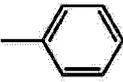
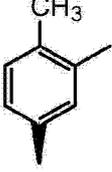
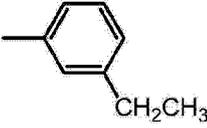
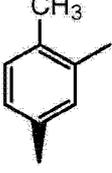
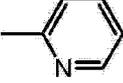
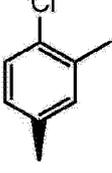
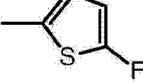
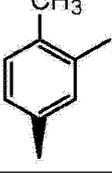
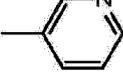
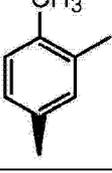
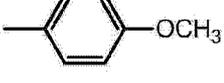
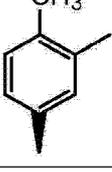
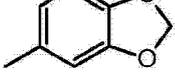
[0470]



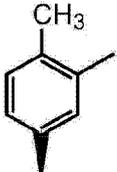
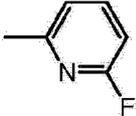
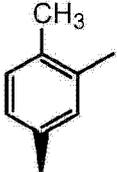
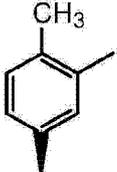
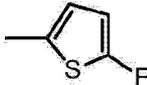
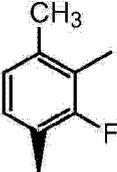
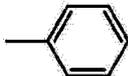
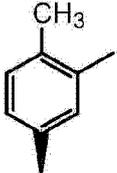
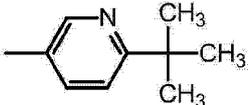
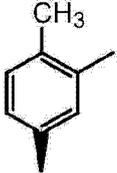
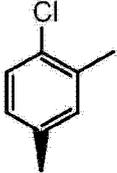
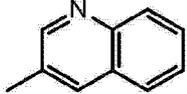
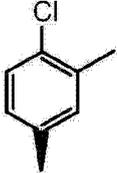
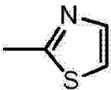
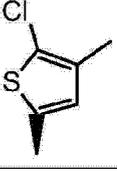
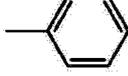
[0471]

实施例	环A	R <sup>4a</sup>	制备方法	APCI - Mass (m/Z)
132			1	512 (M+NH <sub>4</sub> )
133			1	512 (M+NH <sub>4</sub> )
134			4	472(M+NH <sub>4</sub> )
135			4	458(M+NH <sub>4</sub> )
136			4	486(M+NH <sub>4</sub> )

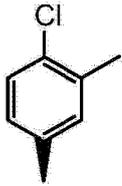
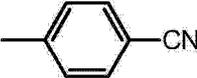
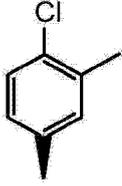
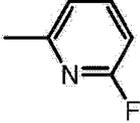
[0472]

137		Cl	1	456/458(M+NH <sub>4</sub> )
138			2	458(M+NH <sub>4</sub> )
139			2	498(M+NH <sub>4</sub> )
140			1	472(M+NH <sub>4</sub> )
141			1	428(M+H)
142			4	488/490(M+NH <sub>4</sub> )
143			1	428(M+H)
144			1	474(M+NH <sub>4</sub> )
145			1	488(M+NH <sub>4</sub> )

[0473]

146			1	463(M+NH <sub>4</sub> )
147		CF <sub>3</sub>	1	436(M+NH <sub>4</sub> )
148			1	468(M+NH <sub>4</sub> )
149			1	462(M+NH <sub>4</sub> )
150			103	484(M+H)
151			124	469(M+NH <sub>4</sub> )
152			122	498/500(M+H)
153			128	454/456(M+H)
154			2	470/472(M+NH <sub>4</sub> )

[0474]

155			122	489/491(M+NH <sub>4</sub> )
156			122	466/468(M+H)

[0475] 实施例 157[0476] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-异丙基氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯[0477] 用 5-溴-2-氯-1-(6-异丙基氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯,按照与实施例 1 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z496/498(M+NH<sub>4</sub>)。[0478] 实施例 158[0479] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(2-噻吩基甲基)苯[0480] (1) 将实施例 120-(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氯-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 57(12.0 克) 溶解在四氢呋喃(120 毫升)和甲醇(360 毫升)中,在其中加入三乙胺(24.2 毫升)和 10% 钨碳催化剂(湿,3.6 克),在常压氢气气氛下,将混合物室温搅拌 18 小时。滤除不溶物,用四氢呋喃洗涤,减压蒸发滤液。将残留物溶解于氯仿中,依次用 5% 柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、和水洗涤,硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,将得到的残留物自乙醇结晶,得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(2-噻吩基甲基)苯(7.79 克)的无色结晶。APCI-Mass m/Z536(M+NH<sub>4</sub>)。[0481] (2) 将上面的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(2-噻吩基甲基)苯按照与实施例 106-(3) 相似的方法进行处理,得到预期的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(2-噻吩基甲基)苯的无色粉末。APCI-Mass m/Z368(M+NH<sub>4</sub>)。[0482] 实施例 159[0483] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯[0484] (1) 将实施例 158-(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(2-噻吩基甲基)苯(11.08 克) 溶解在氯仿(100 毫升)中,并于 0°C 下在其中滴加溴(3.71 克)的氯仿(13 毫升)溶液。0°C 下搅拌混合物 1.5 小时,然后在室温下搅拌 1 小时,将混合物倒入 10% 硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液中。将混合物用氯仿萃取两次,用盐水洗涤,硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残留物用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=80:20 至 67:33)纯化,得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色固体。APCI-Mass m/Z614/616(M+NH<sub>4</sub>)。

[0485] (2) 将上面的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯按照与实施例 106-(3) 相似的方法进行处理,得到预期的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色粉末。APCI-Mass

m/Z446/448 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0486] 实施例 160

[0487] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-苯基-2-噻吩基甲基)苯

[0488] 用 2-苯基噻吩和 3-溴代苯醛,按照与实施例 4 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z430 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0489] 实施例 161

[0490] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氰基-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯

[0491] (1) 将由实施例 159-(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 (500 毫克) 溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (10 毫升) 中,在其中加入锌氰化物 (98 毫克),三(二亚苯基丙酮)二钨 (0) (77 毫克)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (47 毫克) 和锌粉 (14 毫克)。将混合物在 120℃ 下搅拌加热一夜。冷却反应液,用乙酸乙酯和水稀释,滤除不溶物。将滤液的有机层用水洗涤两次,然后用盐水洗涤。用硫酸钠干燥后,减压蒸发溶剂,并将残留物用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=100:0 至 50:50) 纯化,得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氰基-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯 (207 毫克) 的无色结晶。APCI-Mass m/Z561 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0492] (2) 将上面的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氰基-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯按照与实施例 106-(3) 相似的方法进行处理,得到预期的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-氰基-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色粉末。APCI-Mass m/Z393 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0493] 实施例 162

[0494] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氟-3-(5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)萘

[0495] 用 4-溴-1-氟-2-(5-(2-吡啶基)-2-噻吩基)萘,按照与实施例 1 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z482 (M+H)。

[0496] 实施例 163

[0497] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯

[0498] 用实施例 128-(4) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71,按照与实施例 106-(3) 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z466/468 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0499] 实施例 164

[0500] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯

[0501] 用实施例 159-(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯,和三-正丁基(2-噻吩基)锡 54,按照与实施例 128-(5) 和 (6) 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z429 (M+H)。

[0502] 实施例 165

[0503] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-(5-(2-噻唑基)-2-噻吩基甲基)苯

[0504] 用实施例 159-(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯,和三-正丁基(2-噻唑基)锡,按照与实施例 128-(5) 和 (6) 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z434 (M+H)。

[0505] 实施例 166

[0506] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-乙基-3-吡啶基甲基)苯

[0507] 用 5-溴-2-氯-1-(6-乙基-3-吡啶基甲基)苯,按照与实施例 1 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z394/396 (M+H)。

[0508] 实施例 167

[0509] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-乙基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0510] 用 6-乙基苯并[b]噻吩和参考例 16-(1) 得到的 5-溴-2-氯代苯醛,按照与实施例 4 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z466/468 (M+H)。

[0511] 实施例 168

[0512] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯

[0513] (1) 将实施例 128-(4) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71 (500 毫克) 溶解在 1,2-二甲氧基乙烷 (15 毫升) 中,并在其中加入 6-氟代吡啶-3-硼酸 58 (228 毫克)、四(三苯基膦)钯(0) (94 毫克)、和氟化铯 (738 毫克)。将混合物加热回流 30 分钟。将反应溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,用乙酸乙酯萃取混合物。萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,减压蒸发溶剂。残留物通过硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=75:25 至 60:40)纯化,得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯 (454 毫克) 的无色固体。APCI-Mass m/Z634/636 (M+H)。

[0514] (2) 将上面的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯按照与实施例 106-(3) 相似的方法进行处理,得到预期的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯的无色粉末。APCI-Mass m/Z483 (M+NH<sub>4</sub>), 466 (M+H)。

[0515] 实施例 169

[0516] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-甲氧基-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯

[0517] 用实施例 128-(4) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71,和 6-甲氧基吡啶-3-硼酸,按照与实施例 168 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z 478/480 (M+H)。

[0518] 实施例 170

[0519] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯

[0520] 用实施例 128-(4) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71,和三-正丁基(6-甲氧基-2-吡啶基)锡(参见 Gros, Philippe; Fort, Yves. Synthesis (1999), 754-756),按照与实施例 128-(5) 和 (6) 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z 478/480 (M+H)。

[0521] 实施例 171

[0522] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(1-氧代-2-异二氢氮茛基甲基)苯

[0523] 用 5-溴-2-氯-1-(1-氧代-2-异二氢氮茛基甲基)苯,按照与实施例 2 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z 437/439 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0524] 实施例 172

[0525] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(1-苯基-4-吡啶基甲基)苯

[0526] 用 5-溴-2-氯-1-(1-苯基-4-吡啶基甲基)苯,按照与实施例 1 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z431/433 (M+H)。

[0527] 实施例 173

[0528] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-乙氧基-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯

[0529] (1) 将实施例 128-(4) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71 与三-正丁基(6-乙氧基-2-吡啶基)锡(见 W000/74681),按照与实施例 128-(5) 相似的方法处理,得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-乙氧基-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯的无色结晶。APCI-Mass m/Z660/662 (M+H)。

[0530] (2) 将上面的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-乙氧基-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯(245 毫克)溶剂在四氢呋喃(5 毫升)中,在其中加入氢化钠(油状,9 毫克)的甲醇(5 毫升)溶液,室温下搅拌混合物 2 小时。减压蒸发溶剂,得到的残留物用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=100:0 至 90:10)纯化,得到预期的 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(6-乙氧基-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯(145 毫克)的无色粉末。APCI-Mass m/Z429/494 (M+H)。

[0531] 实施例 174

[0532] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-正丙氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0533] 用 5-溴-2-氯-1-(6-正-丙氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯,按照与实施例 1 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z496/498 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0534] 实施例 175

[0535] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-(2-氟代乙氧基)苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0536] 用 5-溴-2-氯-1-(6-(2-氟代乙氧基)苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯,按照与实施例 1 相似的方法处理,得到目标化合物。APCI-Mass m/Z500/502 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0537] 实施例 176

[0538] 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(4-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯

[0539] (1) 用实施例 159-(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯,和 4-甲酰基苯基硼酸,按照与实施例 168-(1) 相似的方法处理,得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(4-甲酰基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色固体。APCI-Mass m/Z640 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0540] (2) 将上面得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(4-甲酰基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯,按照与实施例 130-(2) 相似的方法处理,得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(4-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色结晶。APCI-Mass m/Z662 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0541] (3) 将上面得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(4-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯,按照与实施例 106-(3) 相似的方法处理,得到 1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(4-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色粉

末。APCI-Mass  $m/z$ 494 ( $M+NH_4$ )。

[0542] 实施例 177

[0543] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3,4-二氟苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯

[0544] (1) 用实施例 159-(1) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯, 和 3,4-二氟苯基硼酸, 按照与实施例 168-(1) 相似的方法处理, 得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3,4-二氟苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色结晶。APCI-Mass  $m/z$ 648 ( $M+NH_4$ )。

[0545] (2) 将上面得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3,4-二氟苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯, 按照与实施例 106-(3) 相似的方法处理, 得到 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-(3,4-二氟苯基)-2-噻吩基甲基)-4-甲基苯的无色粉末。APCI-Mass  $m/z$ 480 ( $M+NH_4$ )。

[0546] 实施例 178

[0547] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0548] (1) 将实施例 128-(4) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71, 和 3-甲酰基苯基硼酸, 按照与实施例 168-(1) 相似的方法处理, 得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-甲酰基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色固体。APCI-Mass  $m/z$ 660/662 ( $M+NH_4$ )。

[0549] (2) 将上面得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-甲酰基苯基)-2-噻吩基甲基)苯, 按照与实施例 130-(2) 相似的方法处理, 得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色结晶。APCI-Mass  $m/z$ 682/684 ( $M+NH_4$ )。

[0550] (3) 将上面得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯, 按照与实施例 120-(3) 相似的方法处理, 得到 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色粉末。APCI-Mass  $m/z$ 514/516 ( $M+NH_4$ )。

[0551] 实施例 179

[0552] 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(4-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0553] (1) 将实施例 128-(4) 得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯代苯 71, 和 4-甲酰基苯基硼酸, 按照与实施例 168-(1) 相似的方法处理, 得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(4-甲酰基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色固体。APCI-Mass  $m/z$ 660/662 ( $M+NH_4$ )。

[0554] (2) 将上面得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(4-甲酰基苯基)-2-噻吩基甲基)苯, 按照与实施例 130-(2) 相似的方法处理, 得到 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(4-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色结晶。APCI-Mass  $m/z$ 682/684 ( $M+NH_4$ )。

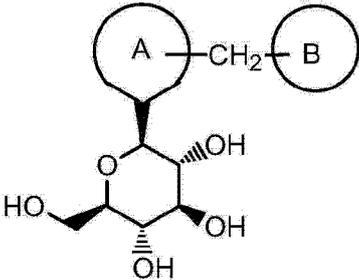
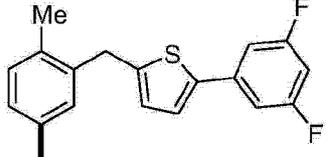
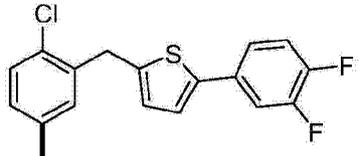
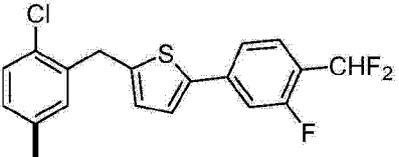
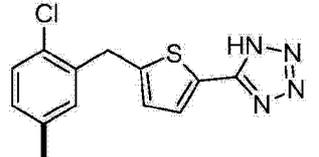
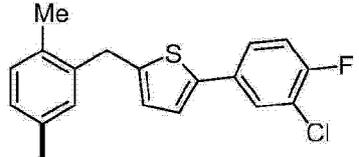
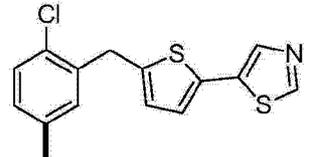
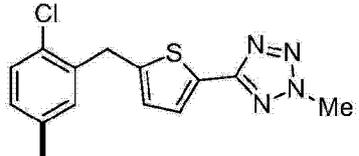
[0555] (3) 将上面得到的 1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(4-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯, 按照与实施例 120-(3) 相似的方

法处理,得到 1-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(4-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色粉末。APCI-Mass  $m/z$ 514/516 ( $M+NH_4$ )。

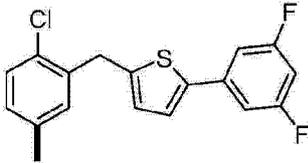
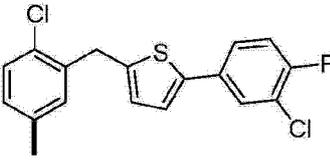
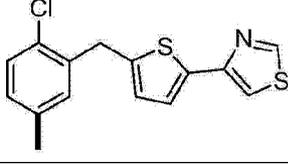
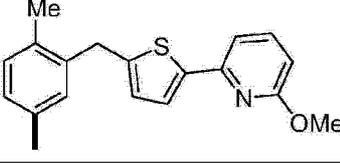
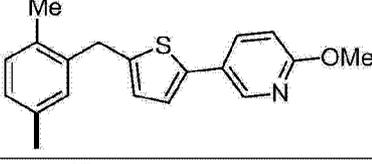
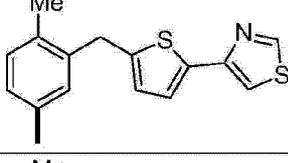
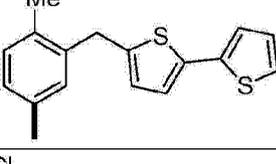
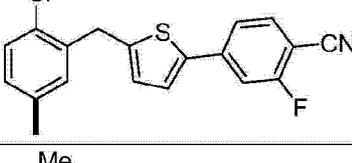
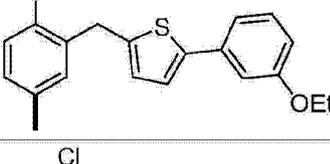
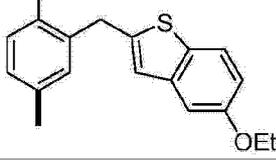
[0556] 表 5 中的化合物可以按照上面实施例其中之一的的方法,用相应的起始原料制备得到。

[0557] 表 5

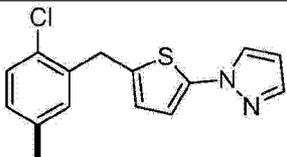
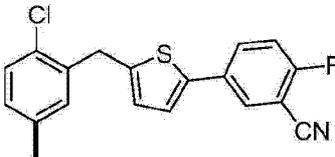
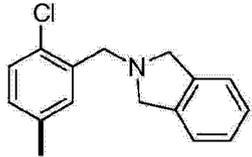
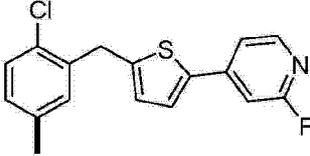
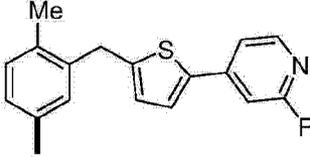
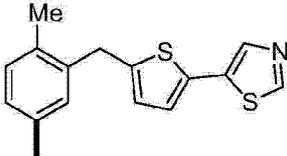
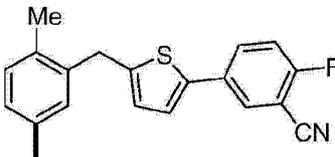
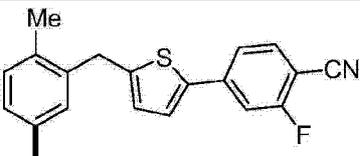
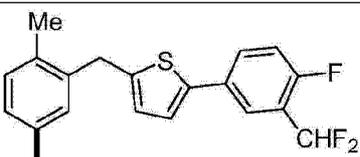
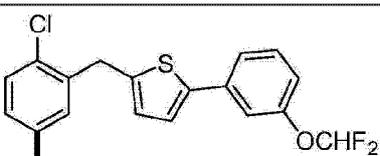
[0558]

实施例		APCI - Mass (m/Z)
180		480 (M+NH <sub>4</sub> )
181		500/502 (M+NH <sub>4</sub> )
182		532/534 (M+NH <sub>4</sub> )
183		437/439* (M-H) (*ESI-Mass)
184		496/498 (M+NH <sub>4</sub> )
185		454/456 (M+H)
186		470/472 (M+NH <sub>4</sub> )

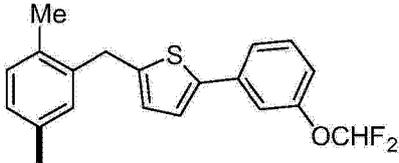
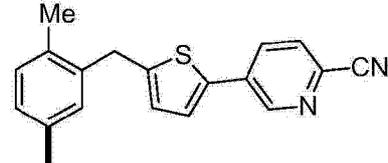
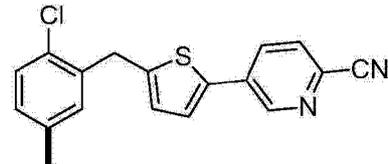
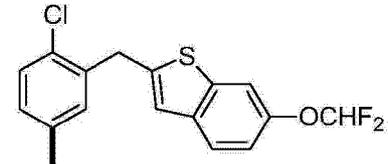
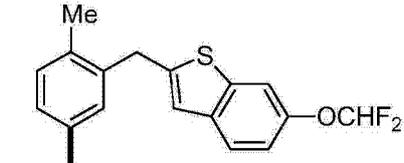
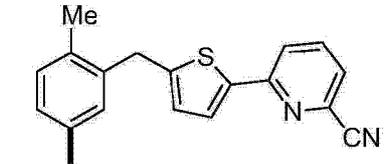
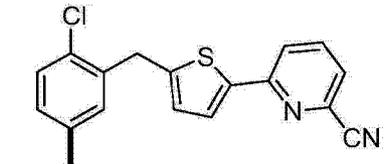
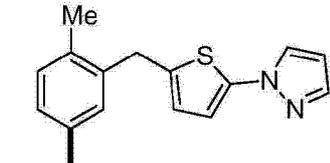
[0559]

187		500/502 (M+NH <sub>4</sub> )
188		516/518 (M+NH <sub>4</sub> )
189		454/456 (M+H)
190		458 (M+H)
191		458 (M+H)
192		434 (M+H)
193		450 (M+NH <sub>4</sub> )
194		507/509 (M+NH <sub>4</sub> )
195		488 (M+NH <sub>4</sub> )
196		482/484 (M+NH <sub>4</sub> )

[0560]

197		437/439 (M+H)
198		507/509 (M+NH <sub>4</sub> )
199		406/408 (M+H)
200		466/468 (M+H)
201		446 (M+H)
202		434 (M+H)
203		487 (M+NH <sub>4</sub> )
204		487 (M+NH <sub>4</sub> )
205		512 (M+NH <sub>4</sub> )
206		530/532 (M+NH <sub>4</sub> )

[0561]

207		510 (M+NH <sub>4</sub> )
208		470 (M+NH <sub>4</sub> )
209		490/492 (M+NH <sub>4</sub> )
210		504/506 (M+NH <sub>4</sub> )
211		484 (M+NH <sub>4</sub> )
212		470 (M+NH <sub>4</sub> )
213		490/492 (M+NH <sub>4</sub> )
214		417 (M+H)

[0562] 参考例 1

[0563] 3-溴-1-(5-乙基-2-噻吩基甲基)苯

[0564] (1) 将 1,3-二溴苯 (3.7 克) 的四氢呋喃 (25 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 -78°C, 并滴加正丁基锂 (2.44M 己烷溶液, 5.55 毫升) 于其中。使反应混合物于相同温度搅拌 10 分钟, 并滴加 5-乙基-2-噻吩甲醛 (2.0 克) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液。使混合物于相同温度搅拌 30 分钟, 向其中添加饱和氯化铵溶液, 并将该反应混合物加热至室温。以乙酸乙酯萃取混合物, 将萃取物经硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。使残余物经硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 97:3 至 85:15) 纯化, 产生 3-溴苯基-5-乙基-2-噻吩基甲醇

(2.97 克) 的淡黄色浆状物。APCI-Mass  $m/Z$ 279/281 (M+H-H<sub>2</sub>O)。

[0565] (2) 将上述 3- 溴苯基 -5- 乙基 -2- 噻吩基甲醇 (2.90 克) 溶于二氯甲烷 (38 毫升) 中, 并将该混合物于氩气气氛下冷却至 -78°C。添加三乙基硅烷 (6.18 毫升) 及三氟化硼·乙醚络合物 (2.45 毫升) 至混合物, 并将混合物以 1 小时时间逐渐加热至室温。使用饱和碳酸氢钠水溶液将混合物碱化, 收集二氯甲烷层, 经硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷) 纯化, 产生所预期的 3- 溴 -1-(5- 乙基 -2- 噻吩基甲基) 苯 (2.57 克) 的无色浆状物。APCI-Mass  $m/Z$ 281/283 (M+H)。

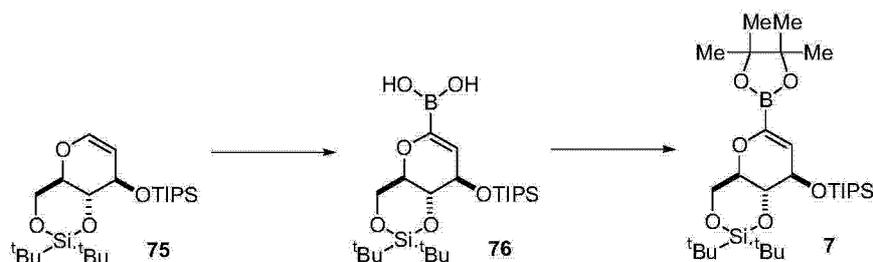
[0566] 参考例 2

[0567] 5- 溴 -1-(4- 乙基苯基甲基) -1H- 吡啶 -2- 酮

[0568] 将 5- 溴 -1H- 吡啶 -2- 酮 (1.04 克) 及 4- 乙基苯基溴 (1.43 克) 溶于 N, N- 二甲基甲酰胺 (15 毫升), 并添加碳酸钾 (1.66 克) 于其中。使该混合物于室温搅拌一夜, 以乙酸乙酯稀释, 并依次以水及盐水洗涤。将萃取物以硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。使残余物经硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 10:1 至 3:1) 纯化, 产生 5- 溴 -1-(4- 乙基苯基甲基) -1H- 吡啶 -2- 酮 (1.58 克) 的无色结晶。APCI-Mass  $m/Z$ 292/294 (M+H)。

[0569] 参考例 3

[0570]



[0571] 上图中, 该符号表示如上述所定义。

[0572] (1) 将硅烷基化葡萄糖烯糖 75 (参见 Parker et al., Org. Lett. 2000, 2, 497-499) (7.00 克) 的四氢呋喃 (70 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 -78°C。以 10 分钟时间滴加叔丁基锂 (1.45M 戊烷溶液, 49.0 毫升) 于其中。使该混合物于相同温度搅拌 15 分钟, 接着加热至室温, 再搅拌 30 分钟。再将混合物冷却至 -78°C, 并添加硼酸三甲酯 (8.90 毫升) 于其一部份。15 分钟后, 以 1 小时时间将反应溶液加热至室温, 并于 0°C 添加水 (100 毫升)。搅拌混合物 30 分钟, 再以乙醚萃取两次。萃取物经水洗涤, 接着再以盐水洗涤。将反应产物经硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂以产生化合物 76, 其未经进一步纯化而用于随后的反应。

[0573] (2) 将上述化合物 76 的全量溶于甲苯 (65 毫升) 中, 并于其中添加频哪醇 (pinacol) (2.24 克)。于氩气气氛下, 使该混合物于室温搅拌 17 小时。将反应溶液倒入水中, 并以乙酸乙酯萃取混合物, 并将萃取物以盐水洗涤、经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂以产生化合物 7 (10.4 克) 的黄色半固体, 其未经进一步纯化而用于随后的反应。APCI-Mass  $m/Z$ 569 (M+H)。

[0574] 参考例 4

[0575] 5- 溴 -2- 甲基苯甲醛

[0576] (1) 将 5- 溴 -2- 甲基苯甲酸甲酯 (参见日本未审查的专利公开编号 9-263549) (16.12 克) 溶于甲醇 (100 毫升) 中, 并添加 10% 氢氧化钠水溶液 (50 毫升) 于其中。使该

混合物于 50℃ 搅拌 40 分钟。于冰 - 冷却下, 添加 10% 盐酸水溶液将混合物调整至 pH1, 并以水稀释。过滤收集沉淀粉末并经脱水产生 5- 溴 -2- 甲基苯甲酸 (14.1 克)。ESI-Mass m/Z213/215(M-H)。

[0577] (2) 将上述 5- 溴 -2- 甲基苯甲酸 (10.0 克) 悬浮于二氯甲烷 (100 毫升), 并添加草酰氯 (8.1 毫升) 及 N,N- 二甲基甲酰胺 (2 滴) 于其中。使该混合物于室温下搅拌 4 小时。减压蒸发溶剂以产生 5- 溴 -2- 甲基苯酰氯。将此苯酰氯溶于二氯甲烷 (200 毫升) 中, 并添加 N,O- 二甲基羟胺盐酸盐 (12.3 克)。于 0℃ 下滴加三乙胺 (20 毫升) 至混合物, 并将混合物于室温搅拌一夜。减压蒸发溶剂, 以乙酸乙酯萃取残余物, 并依次使用 10% 盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。将萃取物以硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂以产生 N- 甲氧基 -N- 甲基 -5- 溴 -2- 甲基苯酰胺 (12.25 克) 的油状物。APCI-Mass m/Z258/260(M+H)。

[0578] (3) 将上述 N- 甲氧基 -N- 甲基 -5- 溴 -2- 甲基苯酰胺 (12.2 克) 的四氢呋喃 (100 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 -78℃。滴加二异丁基氢化铝 (1.0M 甲苯溶液, 75 毫升) 至该混合物中, 并使混合物于相同温度搅拌 1 小时。添加 10% 盐酸水溶液 (50 毫升) 于其中, 并将混合物加热至室温。以乙酸乙酯萃取混合物两次, 再依次以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。将萃取物经硫酸镁干燥并减压蒸发溶剂。将残余物固化以产生 5- 溴 -2- 甲基苯甲醛 (8.73 克)。APCI-Mass m/Z213/215(M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O)。

[0579] 参考例 5

[0580] 5- 溴 -2- 氯 -1-(5- 乙基 -2- 噻吩基甲基) 苯

[0581] (1) 将 5- 溴 -2- 氯苯甲酸 (5.00 克) 悬浮于二氯甲烷 (10 毫升), 并添加草酰氯 (2.2 毫升) 及 N,N- 二甲基甲酰胺 (2 滴) 于其中。使该混合物于室温下搅拌 6 小时。减压蒸发溶剂以产生 5- 溴 -2- 氯苯酰氯。将此化合物及 2- 乙基噻吩 (2.38 克) 溶于二氯甲烷 (20 毫升) 中, 并于 0℃ 添加氯化铝 (3.11 克)。使混合物于相同温度搅拌 1 小时。将反应混合物倒入冷的 10% 盐酸水溶液中, 并以乙酸乙酯萃取混合物。萃取物依次经 10% 盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤后, 再以硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷 : 乙酸乙酯 = 100:1) 纯化, 产生 5- 溴 -2- 氯苯基 5- 乙基 -2- 噻吩基酮 (5.29 克) 的油状物。APCI-Mass m/Z329/331(M+H)。

[0582] (2) 将上述 5- 溴 -2- 氯苯基 5- 乙基 -2- 噻吩基酮 (5.29 克) 的二氯甲烷 (50 毫升) - 乙腈 (50 毫升) 溶液于冰 - 冷却下冷却, 并滴加三乙基硅烷 (7.69 毫升) 及三氟化硼 · 乙醚络合物 (6.1 毫升) 于其中。接着, 使混合物于室温搅拌 3.5 小时, 并于冰 - 冷却下再冷却。添加饱和碳酸氢钠水溶液至混合物中, 以氯仿萃取混合物, 并经盐水洗涤, 再使用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷) 纯化, 产生 5- 溴 -2- 氯 -1-(5- 乙基 -2- 噻吩基甲基) 苯 (4.52 克) 的无色液体。

[0583] 参考例 6

[0584] 3- 溴 -1-(5- 正丙基 -2- 噻吩基甲基) 苯

[0585] 使用 3- 溴苯甲酸及 2- 正丙基噻吩以相似于参考例 5 的方法处理, 产生目标化合物。

[0586] 参考例 7

[0587] 5- 溴 -(5- 乙基 -2- 噻吩基甲基) -2- 甲氧基苯

[0588] (1) 将 2-乙基噻吩 (3.00 克) 的四氢呋喃 (36 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 0°C, 并滴加正丁基锂 (1.56M 己烷溶液, 17.1 毫升) 于其中。使该混合物于相同温度搅拌 30 分钟, 冷却至 -78°C, 并滴加 5-溴-2-甲氧基苯甲醛 (5.74 克) 的四氢呋喃 (60 毫升) 悬浮液。于相同温度搅拌混合物 2 小时, 加热至 0°C, 并向其中添加饱和氯化铵水溶液。以乙酸乙酯萃取混合物, 将萃取物经盐水洗涤, 并以硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 100:0 至 85:15) 纯化, 产生 5-溴-2-甲氧基苯基-5-乙基-2-噻吩基甲醇 (5.99 克) 的淡黄色浆状物。APCI-Mass m/Z309/311 (M+H-H<sub>2</sub>O)。

[0589] (2) 将上述 5-溴-2-甲氧基苯基-5-乙基-2-噻吩基甲醇以相似于参考例 1-(2) 的方法处理, 产生 5-溴-(5-乙基-2-噻吩基甲基)-2-甲氧基苯的油状物。APCI-Mass m/Z311/313 (M+H)。

[0590] 参考例 8

[0591] 3-溴-1-(5-乙基-2-噻吩基甲基)-4-甲氧基苯

[0592] 使用 2-乙基噻吩及 3-溴-4-甲氧基苯甲醛, 以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0593] 参考例 9

[0594] 3-溴-1-(4-正丙基-2-噻吩基甲基)苯

[0595] (1) 使用 3-正丙基噻吩及 3-溴-苯甲醛, 以相似于参考例 7-(1) 的方法处理, 产生 3-溴苯基-4-正丙基-2-噻吩基甲醇。APCI-Mass m/Z 293/295 (M+H-H<sub>2</sub>O)。

[0596] (2) 于 0°C 下, 将上述 3-溴苯基-4-正丙基-2-噻吩基甲醇 (2.4 克) 的乙腈 (10 毫升) 溶液以 2 小时时间滴加至氯三甲基硅烷 (4.54 毫升) 及碘化钠 (5.36 克) 的乙腈 (10 毫升) 混合溶液中。混合物于室温搅拌 5 分钟, 再冷却至 0°C。添加氢氧化钠 (1.0 克) 水溶液 (10 毫升) 于其中, 并于 0°C 下搅拌该混合物 0.5 小时。使用乙酸乙酯萃取混合物, 并依次以硫代硫酸钠水溶液、水及盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷) 纯化, 产生 3-溴-1-(4-正丙基-2-噻吩基甲基) 苯 (1.97 克) 的无色油状物。

[0597] 参考例 10

[0598] 5-溴-2-氯-1-(5-正丙基-2-噻吩基甲基)苯

[0599] 使用 5-溴-2-氯苯甲酸及 2-正丙基噻吩以相似于参考例 5 的方法处理, 产生目标化合物。

[0600] 参考例 11

[0601] 5-溴-2-甲氧基-1-(5-正丙基-2-噻吩基甲基)苯

[0602] 使用 2-正丙基噻吩及 5-溴-2-甲氧基苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z325/327 (M+H)。

[0603] 参考例 12

[0604] 3-溴-1-(4-乙基-2-噻吩基甲基)苯

[0605] 使用 3-乙基噻吩及 3-溴苯甲醛以相似于参考例 9 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z281/283 (M+H)。

[0606] 参考例 13

[0607] 3-溴-1-(4-氯-5-乙基-2-噻吩基甲基)苯

[0608] (1) 将 N-氯琥珀酰亚胺 (8.57 克) 加至 5-乙基-2-噻吩甲醛 (6.0 克) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (60 毫升) 溶液中, 使该混合物于室温下搅拌 2 小时, 接着于 60°C 加热搅拌 2 小时。再添加 N-氯琥珀酰亚胺 (4.00 克) 于其中, 并使混合物于 60°C 再加热搅拌 2 小时。将反应混合物倒入水中, 以乙酸乙酯萃取混合物, 经盐水洗涤, 再以硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 33:1) 纯化, 产生 4-氯-5-乙基-2-噻吩甲醛 (3.1 克) 的无色油状物。

[0609] (2) 将上述 4-氯-5-乙基-2-噻吩甲醛以类似于参考例 1 的方法处理, 产生 3-溴-1-(4-氯-5-乙基-2-噻吩基甲基) 苯的黄色油状物。APCI-Mass m/Z347/349 (M+H+MeOH)。

[0610] 参考例 14

[0611] 5-溴-2-氯-1-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基甲基) 苯

[0612] (1) 将水合肼 (10.4 毫升) 及氢氧化钾 (13.0 克) 加至 4-酮基-4,5,6,7-四氢硫茛 (9.83 克) 的乙二醇 (100 毫升) 溶液中, 并于氩气气氛下使混合物于 190°C 搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入水中, 并以乙酸乙酯萃取混合物。萃取物经水洗涤再以硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷) 纯化, 产生 4,5,6,7-四氢硫茛 (tetrahydrothianaphthene) (2.75 克) 的无色油状物。

[0613] (2) 将上述 4,5,6,7-四氢硫茛以类似于参考例 5 的方法处理, 产生 5-溴-2-氯-1-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基甲基) 苯的无色固体。APCI-Mass m/Z341/343 (M+H)。

[0614] 参考例 15

[0615] 5-溴-2-氯-1-(5-乙基-4-甲基-2-噻吩基甲基) 苯

[0616] 将 2-乙酰基-3-甲基噻吩以类似于参考例 14 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z329/331 (M+H)。

[0617] 参考例 16

[0618] 5-溴-2-氯-1-(2-噻吩并[3,2-b]噻吩基甲基) 苯

[0619] (1) 将 5-溴-2-氯苯甲酸以类似于参考例 4-(2) 与 (3) 的方法处理, 产生 5-溴-2-氯苯甲醛。APCI-Mass m/Z233/235 (M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O)。

[0620] (2) 将上述 5-溴-2-氯苯甲醛及噻吩并[3,2-b]噻吩 (参见 Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K. A. J. Chem. Soc. Perkin Trans11997, 3465-3470) 以类似于参考例 9 的方法处理, 产生 5-溴-2-氯-1-(2-噻吩并[3,2-b]噻吩基甲基) 苯的无色油状物。APCI-Mass m/Z343/345 (M+H)。

[0621] 参考例 17

[0622] 5-溴-2-氯-1-(5-氯-2-噻吩基甲基) 苯

[0623] 将 2-氯-噻吩以类似于参考例 5 的方法处理, 产生目标化合物。

[0624] 参考例 18

[0625] 5-溴-2-氯-1-(5-苯基甲基-2-噻吩基甲基) 苯

[0626] 将 2-苯甲酰基噻吩以类似于参考例 14 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z377/379 (M+H)。

[0627] 参考例 19

[0628] 5-溴-2-氯-1-(5-(2-噻吩基)-2-噻吩基甲基)苯

[0629] 将 2,2'-并噻吩及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以相似于参考例 9 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z369/371 (M+H)。

[0630] 参考例 20

[0631] 5-溴-1-(5-(5-氯-2-噻吩基)-2-噻吩基甲基)-2-甲苯

[0632] (1) 将 2-溴-5-氯噻吩 (4.11 克)、噻吩-2-硼酸 (4.00 克)、四(三苯基膦)钼(0) (1.20 克) 及 2M 碳酸钠水溶液 (31.3 毫升) 的二甲氧基乙烷 (100 毫升) 溶液于氩气气氛下回流加热 2.5 小时。使反应混合物冷却,并以乙酸乙酯萃取。减压蒸发溶剂,将残余物以硅胶柱色谱法(己烷)纯化,产生 2-(5-氯-2-噻吩基)噻吩 (3.37 克) 的淡黄色油状物。

[0633] (2) 使用上述 2-(5-氯-2-噻吩基)噻吩及得自参考例 4-(1) 的 5-溴-2-甲基苯甲酸,以相似于参考例 5 的方法处理,产生 5-溴-1-(5-(5-氯-2-噻吩基)-2-噻吩基甲基)-2-甲苯的无色固体。APCI-Mass m/Z383/385 (M+H)。

[0634] 参考例 21

[0635] 5-溴-2-氯-1-(4-氯-5-乙基-2-噻吩基甲基)苯

[0636] 将 2-乙酰基-3-氯噻吩(参见日本未审查的专利公开编号 2000-34230) 以相似于参考例 14 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z347/349 (M+H)。

[0637] 参考例 22

[0638] 5-氯-4-甲基噻吩

[0639] 该目标化合物可根据日本未审查专利公开编号 10-324632 所述的方法制备。

[0640] 参考例 23

[0641] 5-溴-2-氯-1-(5-(5-氯-2-噻吩基)-2-噻吩基甲基)苯

[0642] 将 2-(5-氯-2-噻吩基)噻吩及 5-溴-2-氯苯甲酸以相似于参考例 5 的方法处理,产生目标化合物。

[0643] 参考例 24

[0644] 5-溴-2-氯-1-(5-三氟甲基-2-噻吩基甲基)苯

[0645] 将 2-三氟甲基噻吩(参见日本未审查专利公开编号 2000-34239) 及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理,产生目标化合物。

[0646] 参考例 25

[0647] 5-溴-2-氯-1-(5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯

[0648] (1) 将 2-(2-吡啶基)噻吩及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以相似于参考例 7-(1) 的方法处理,产生 5-溴-2-氯苯基-5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲醇的无色粉末。APCI-Mass m/Z380/382 (M+H)。

[0649] (2) 将上述 5-溴-2-氯苯基-5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲醇 (3.52 克) 的三氟乙酸 (45 毫升) 溶液加至硼氢化钠 (1.75 克) 的三氟乙酸 (45 毫升) 溶液中,并使该混合物于室温搅拌 4 小时。减压蒸发三氟乙酸。将残余物以氢氧化钾水溶液碱化,并以乙醚萃取。萃取物经硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯 = 9:1 至 4:1) 纯化,产生 5-溴-2-氯-1-(5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)苯 (2.42 克) 的无色固体。APCI-Mass m/Z364/366 (M+H)。

[0650] 参考例 26

[0651] 5-溴-1-(5-氯-2-噻吩基甲基)-2-苯基苯

[0652] (1) 将 5-溴-2-碘苯甲酸 (参见 Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304) 及 2-氯噻吩以相似于参考例 5 的方法处理, 产生 5-溴-1-(5-氯-2-噻吩基甲基)-2-碘苯的无色油状物。

[0653] (2) 将苯基硼酸 (310 毫克)、双(三苯基膦)二氯化钨(II) (85 毫克) 及 2M 碳酸钠水溶液 (3.8 毫升) 加至上述 5-溴-1-(5-氯-2-噻吩基甲基)-2-碘苯 (1.0 克) 的二甲氧基乙烷 (10 毫升) 溶液中, 并使该混合物于 50°C 搅拌一夜。添加饱和碳酸氢钠水溶液于其中, 以乙酸乙酯萃取混合物, 并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷) 纯化, 产生 5-溴-1-(5-氯-2-噻吩基甲基)-2-苯基苯 (683 毫克) 的油状物。

[0654] 参考例 27

[0655] 2-氯噻吩并 [3, 2-b]-噻吩

[0656] 将噻吩并 [3, 2-b]-噻吩 (参见 Fuller, L.; Iddon, B.; Smith, K. A. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1997, 3465-3470) (1.27 克) 的四氢呋喃 (30 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 -78°C, 并滴加正丁基锂 (1.59M 己烷溶液, 5.70 毫升) 于其中。使混合物于 0°C 搅拌 30 分钟, 再冷却至 -78°C。添加六氯乙烷 (2.14 克) 的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液。使混合物于相同温度下搅拌 1 小时, 再加热至 0°C。添加饱和氯化铵水溶液, 并以乙酸乙酯萃取混合物。减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷) 纯化, 产生 2-氯噻吩并 [3, 2-b]-噻吩 (1.19 克) 的固体。

[0657] 参考例 28

[0658] 1-(苯并 [b] 噻吩-2-基甲基)-5-溴-2-甲氧基苯

[0659] 将硫茛 (thianaphthene) 以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。ESI-Mass m/Z 331/333 (M-H)。

[0660] 参考例 29

[0661] 1-(苯并 [b] 噻吩-2-基甲基)-5-溴-2-氯苯

[0662] 将硫茛及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0663] 参考例 30

[0664] 3-溴-1-(5-甲基苯并 [b] 噻吩-2-基甲基) 苯

[0665] 将 5-甲基苯并 [b] 噻吩及 3-溴苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0666] 参考例 31

[0667] 3-溴-1-(6-氟苯并 [b] 噻吩-2-基甲基) 苯

[0668] (1) 将巯基乙酸甲酯 (3.45 毫升) 及三乙胺 (10 毫升) 加至 2,4-二氟苯甲醛 (5.0 克) 的二甲亚砷 (100 毫升) 溶液中, 并使该混合物于 80°C 下搅拌一夜。将混合物倒入冰-冷水中。以乙酸乙酯萃取混合物, 用水及盐水洗涤的, 并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 7:1) 纯化, 产生 6-氟-2-甲氧基羰基苯并 [b] 噻吩 (1.32 克) 的无色粉末。GC-EI-Mass m/Z 210 (M)。

[0669] (2) 将上述 6-氟-2-甲氧基羰基苯并 [b] 噻吩以相似于参考例 4-(1) 的方法处

理,产生 6-氟苯并 [b] 噻吩 -2- 基羧酸的无色粉末。ESI-Mass m/Z195 (M-H)。

[0670] (3) 将上述 6-氟苯并 [b] 噻吩 -2- 基羧酸以相似于参考例 4-(2) 的方法处理,产生 6-氟 -2-(N-甲氧基 -N-甲基氨基甲酰基) 苯并 [b] 噻吩的无色粉末。APCI-Mass m/Z240 (M+H)。

[0671] (4) 将 1,3-二溴苯 (493 毫克) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 并滴加正丁基锂 (2.44M 己烷溶液, 0.86 毫升) 于其中。使该混合物于相同温度下搅拌 30 分钟, 并滴加上述 6-氟 -2-(N-甲氧基 -N-甲基氨基甲酰基) 苯并 [b] 噻吩 (500 毫克) 的四氢呋喃 (3 毫升) 溶液。将混合物加热至室温, 并添加饱和氯化铵水溶液。以乙酸乙酯萃取混合物, 并经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 95:5 至 85:15) 纯化, 产生 3-溴苯基 6-氟苯并 [b] 噻吩 -2- 基酮 (479 毫克) 的淡黄色固体。APCI-Mass m/Z 335/337 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0672] (5) 将上述 3-溴苯基 6-氟苯并 [b] 噻吩 -2- 基酮以相似于参考例 5-(2) 的方法处理, 产生 3-溴 -1-(6-氟苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯的无色固体。

[0673] 参考例 32

[0674] 1-(苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基)-3-溴 -4-氟苯

[0675] 将硫茛及 3-溴 -4-氟苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0676] 参考例 33

[0677] 1-(苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基)-5-溴 -2-乙氧基苯

[0678] 将硫茛及 5-溴 -2-乙氧基苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0679] 参考例 34

[0680] 1-(苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基)-5-溴 -2-氟苯

[0681] 将硫茛及 5-溴 -2-氟苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0682] 参考例 35

[0683] 2-(苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基)-4-溴 -1-甲氧基萘

[0684] 将 2,4-二溴 -1-甲氧基萘 (参见 J. Clayden, et al. Org.Lett., 5, (2003) 831) 及苯并 [b] 噻吩 -2- 甲醛以相似于参考例 1 的方法处理, 产生目标化合物。

[0685] 参考例 36

[0686] 3-溴 -1-(5-三氟甲基苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯

[0687] 将 5-三氟甲基苯并 [b] 噻吩 -2- 基羧酸以相似于参考例 31-(3)、(4) 与 (5) 的方法处理, 产生目标化合物。

[0688] 参考例 37

[0689] 3-溴 -1-(3-甲基苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯

[0690] 将 3-甲基苯并 [b] 噻吩 -2- 甲醛以相似于参考例 1 的方法处理, 产生目标化合物。

[0691] 参考例 38

[0692] 3-溴 -1-(5-氟苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯

[0693] 将 2,5-二氟苯甲醛以相似于参考例 31 的方法处理, 产生目标化合物。

[0694] 参考例 39

[0695] 1-(苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基)-3-溴 -4-甲基苯

[0696] (1) 将 3- 溴 -4- 甲基苯甲酸以相似于参考例 4-(2) 与 (3) 的方法处理, 产生 3- 溴 -4- 甲基苯甲醛的无色结晶。APCI-Mass m/Z213/215(M+H+MeOH)。

[0697] (2) 将上述 3- 溴 -4- 甲基苯甲醛及硫茛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生 1-( 苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基 )-3- 溴 -4- 甲基苯的无色固体。

[0698] 参考例 40

[0699] 1-( 苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基 )-3- 溴 -5- 甲基苯

[0700] 将 3, 5- 二溴甲苯及苯并 [b] 噻吩 -2- 甲醛以相似于参考例 1 的方法处理, 产生目标化合物。

[0701] 参考例 41

[0702] 5- 溴 -2- 氯 -1-(5- 甲基苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯

[0703] 将 5- 甲基苯并 [b] 噻吩及得自参考例 16-(1) 的 5- 溴 -2- 氯苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0704] 参考例 42

[0705] 5- 溴 -2- 氯 -1-(7- 甲基苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯

[0706] 将 7- 甲基苯并 [b] 噻吩 ( 参见 Tilak, B. D. Tetrahedron 9(1960) 76-95) 及得自参考例 16-(1) 的 5- 溴 -2- 氯苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0707] 参考例 43

[0708] 5- 溴 -2- 氯 -1-(5- 氯苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯

[0709] 将 5- 氯苯并 [b] 噻吩 ( 参见 Tilak, B. D. Tetrahedron 9(1960) 76-95) 及得自参考例 16-(1) 的 5- 溴 -2- 氯苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0710] 参考例 44

[0711] 5- 溴 -2- 氯 -1-(5, 7- 二甲基苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯

[0712] 将 5, 7- 二甲基苯并 [b] 噻吩 ( 参见 Yoshimura, Y. et al., J. Med. Chem. 43(2000) 2929-2937) 及得自参考例 16-(1) 的 5- 溴 -2- 氯苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0713] 参考例 45

[0714] 1-( 苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基 )-5- 溴 -2- 甲基苯

[0715] (1) 将硫茛 (543 毫克) 的乙醚 (20 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 0°C, 并滴加正丁基锂 (2.44M 己烷溶液, 1.74 毫升) 于其中。使该反应混合物于相同温度下搅拌 3 小时。将反应混合物滴加至得自参考例 4-(2) 的 N- 甲氧基 -N- 甲基 -5- 溴 -2- 甲基苯甲酰胺 (1.15 克) 的乙醚 (10 毫升) 溶液中, 其已冷却至 -78°C。将混合物加热至室温并搅拌 1 小时。添加饱和氯化铵水溶液。以乙酸乙酯萃取混合物, 经盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 100:0 至 95:5) 纯化, 产生 5- 溴 -2- 甲基苯基苯并 [b] 噻吩 -2- 基酮 (995 毫克) 的淡黄色浆状物。APCI-Mass m/Z331/333(M+H)。

[0716] (2) 将上述 5- 溴 -2- 甲基苯基苯并 [b] 噻吩 -2- 基酮以相似于参考例 5-(2) 的方法处理, 产生 1-( 苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基 )-5- 溴 -2- 甲基苯的无色油状物。

[0717] 参考例 46

[0718] 5- 溴 -2- 氯 -1-(6- 甲氧基苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲基) 苯

[0719] 将 6- 甲氧基苯并 [b] 噻吩 ( 参见 W097/25033) 及得自参考例 16-(1) 的

5-溴-2-氯苯甲醛以类似于参考例 7 的方法处理,产生目标化合物。

[0720] 参考例 47

[0721] 5-溴-2-氯-1-(6-氯苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0722] (1) 将 4-氯-2-氟苯甲醛以类似于参考例 31-(1) 与 (2) 的方法处理,产生 6-氯苯并[b]噻吩-2-基羧酸的无色结晶。ESI-Mass m/Z211/213(M-H)。

[0723] (2) 将上述 6-氯苯并[b]噻吩-2-基羧酸(3.0 克)及铜粉(1.2 克)的喹啉(20 毫升)溶液于 210℃ 下搅拌 40 分钟。使混合物冷却至室温,并以乙醚稀释,并滤除不溶物。滤液依次经 10% 盐酸水溶液及盐水洗涤后,再以硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(己烷)纯化,产生 6-氯苯并[b]噻吩(1.79 克)的无色结晶。

[0724] (3) 将上述 6-氯苯并[b]噻吩及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以类似于参考例 7 的方法处理,产生 5-溴-2-氯-1-(6-氯苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯的无色结晶。

[0725] 参考例 48

[0726] 5-溴-2-氯-1-(6-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0727] 将 2-氟-4-三氟甲基苯甲醛以类似于参考例 47 的方法处理,产生目标化合物。

[0728] 参考例 49

[0729] 1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-3-溴-4-氯苯

[0730] 将 3-溴-4-氯苯甲酸以类似于参考例 39 的方法处理,产生目标化合物。

[0731] 参考例 50

[0732] 5-溴-2-氯-1-(6-氟苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0733] 将 2,4-二氟苯甲醛以类似于参考例 47 的方法处理,产生目标化合物。

[0734] 参考例 51

[0735] 5-溴-2-氟-1-(6-氟苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0736] 将由参考例 50 的制备方法制备的 6-氟苯并[b]噻吩与 5-溴-2-氟苯甲醛以类似于参考例 7 的方法处理,产生目标化合物。

[0737] 参考例 52

[0738] 1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-3-溴-5-氯苯

[0739] 将 1-氯-3,5-二溴苯及苯并[b]噻吩-2-甲醛以类似于参考例 1 的方法处理,产生目标化合物。

[0740] 参考例 53

[0741] 5-溴-2-氯-1-(7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0742] 将 7-甲氧基苯并[b]噻吩(参见 W002/094262)及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以类似于参考例 9 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z367/369(M+H)。

[0743] 参考例 54

[0744] 5-溴-2-氯-1-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[0745] 将 5-甲氧基苯并[b]噻吩(参见 W097/25033)及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以类似于参考例 9 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z367/369(M+H)。

- [0746] 参考例 55
- [0747] 5-溴-2-氯-1-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯
- [0748] 将 2,5-二氟苯甲醛以相似于参考例 47 的方法处理,产生目标化合物。
- [0749] 参考例 56
- [0750] 5-溴-2-氯-1-(7-氟-6-甲基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯
- [0751] 将 2,3-二氟-4-甲基苯甲醛以相似于参考例 47 的方法处理,产生目标化合物。  
APCI-Mass m/Z369/371 (M+H)。
- [0752] 参考例 57
- [0753] 5-溴-2-氯-1-(4-氟苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯
- [0754] 将 2,6-二氟苯甲醛以相似于参考例 47 的方法处理,产生目标化合物。
- [0755] 参考例 58
- [0756] 5-溴-2-氯-1-(7-氟苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯
- [0757] 将 2,3-二氟苯甲醛以相似于参考例 47 的方法处理,产生目标化合物。
- [0758] 参考例 59
- [0759] 5-溴-2-氯-1-(4-氯苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯
- [0760] 将 2-氯-6-氟苯甲醛以相似于参考例 47 的方法处理,产生目标化合物。
- [0761] 参考例 60
- [0762] 5-溴-2-氯-1-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯
- [0763] 将由参考例 55 的制备方法制备的 5-氟苯并[b]噻吩与 5-溴-2-氟苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理,产生目标化合物。
- [0764] 参考例 61
- [0765] 3-溴-2-氯-1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯
- [0766] (1) 将 3-溴-2-氯苯甲酸(参见 Frederic Gohier et al., J. Org. Chem. (2003)682030-2033) 以相似于参考例 4-(2) 的方法处理,产生 N-甲氧基-N-甲基-3-溴-2-氯苯甲酰胺的油状物。APCI-Mass m/Z278/280/282 (M+H)。
- [0767] (2) 将上述 N-甲氧基-N-甲基-3-溴-2-氯苯甲酰胺以相似于参考例 45 的方法处理,产生 3-溴-2-氯-1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯的无色固体。
- [0768] 参考例 62
- [0769] 1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-溴-2-乙基苯
- [0770] (1) 将草酰氯(7.0 毫升)及 N,N-二甲基甲酰胺(3 滴)加至 2-乙基苯甲酸(10.0 克)的二氯甲烷(50 毫升)溶液中,并使该混合物于室温搅拌 3 小时。减压蒸发溶剂以产生相对应的酰氯。将该酰氯溶于甲醇(60 毫升)中,并将混合物于室温搅拌 3 小时,接着,减压蒸发溶剂。将残余物溶于乙醚,并依次以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤,再被硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂以产生 2-乙基苯甲酸甲酯,其表示未经进一步纯化而用于随后的步骤。
- [0771] (2) 将上述 2-乙基苯甲酸甲酯与分子筛 13X(粉末,70 克)混合,且于搅拌该混合物的同时,于 80°C 下滴加溴(5.2 毫升)。将该混合物于相同温度下再搅拌 1.5 小时。将混合物冷却至室温,添加碳酸钾(7.4 克)、水(70 毫升)及甲醇(350 毫升)于其中,并搅拌该混合物 8 小时。滤除不溶物,并将其悬浮于甲醇(500 毫升)-水(500 毫升)的混合溶液中,将混合物于室温下搅拌一夜。滤除不溶物,并将该滤液与先前所得的滤液合并,减

压蒸发溶剂。以乙酸乙酯萃取残余物,并将萃取物以盐水洗涤,经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,将残余物于减压下蒸馏以产生 5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(2.44克)。APCI-Mass m/Z 260/262(M+NH<sub>4</sub>)。

[0772] (3) 将上述 5-溴-2-乙基苯甲酸甲酯以相似于参考例 4-(1) 与 (2) 的方法处理,产生 N-甲氧基-N-甲基-5-溴-2-乙基苯甲酰胺的无色油状物。APCI-Mass m/Z 272/274(M+H)。

[0773] (4) 将上述 N-甲氧基-N-甲基-5-溴-2-乙基苯甲酰胺及硫茛以相似于参考例 45 的方法处理,产生 1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-溴-2-乙基苯的油状物。

[0774] 参考例 63

[0775] 1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-溴-2-三氟甲基苯

[0776] (1) 将 5-溴-2-碘苯甲酸(参见 Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter Synthesis 1997, 1301-1304) 以相似于参考例 4-(2) 的方法处理,产生 N-甲氧基-N-甲基-5-溴-2-碘苯甲酰胺的淡黄色固体。APCI-Mass m/Z 370/372 (M+H)。

[0777] (2) 将溴化铜(I)(124毫克)及氟磺酰基(二氟)乙酸甲酯(1.34毫升)加至上述 N-甲氧基-N-甲基-5-溴-2-碘苯甲酰胺(2.67克)的 N-甲基-2-吡咯烷酮(12毫升)溶液中,并将该混合物加热搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温,接着,添加稀释氨水于其中,并以乙酸乙酯萃取混合物。将萃取物以水及盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物经硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=100:0至85:15)纯化,产生 N-甲氧基-N-甲基-5-溴-2-三氟甲基苯甲酰胺(1.59克)的无色油状物。APCI-Mass m/Z 312/314 (M+H)。

[0778] (3) 将上述 N-甲氧基-N-甲基-5-溴-2-三氟甲基苯甲酰胺及硫茛以相似于参考例 45 的方法处理,产生 1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-5-溴-2-三氟甲基苯的无色固体。ESI-Mass m/Z 369/371 (M-H)。

[0779] 参考例 64

[0780] 5-溴-2-氯-1-(5-苯基-2-噻吩基甲基)苯

[0781] 将 2-苯基噻吩以相似于参考例 5 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z 363/365 (M+H)。

[0782] 参考例 65

[0783] 5-溴-2-氯-1-(5-(4-甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0784] (1) 将 2-碘噻吩及 4-甲基苯基硼酸以相似于参考例 26-(2) 的方法处理,产生 2-(4-甲基苯基)噻吩的无色结晶。APCI-Mass m/Z 175 (M+H)。

[0785] (2) 将上述 2-(4-甲基苯基)噻吩以相似于参考例 5 的方法处理,产生 5-溴-2-氯-1-(5-(4-甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色结晶。APCI-Mass m/Z 377/379 (M+H)。

[0786] 参考例 66

[0787] 5-溴-2-氯-1-(5-(2-氟苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0788] (1) 将 2-氟溴苯及噻吩-2-硼酸以相似于参考例 26-(2) 的方法处理,产生 2-(2-氟苯基)噻吩的无色液体。

[0789] (2) 将上述 2-(2-氟苯基)噻吩以相似于参考例 5 的方法处理,产生

5-溴-2-氯-1-(5-(2-氟苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色固体。APCI-Mass m/Z 381/383 (M+H)。

[0790] 参考例 67

[0791] 5-溴-2-氯-1-(5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0792] (1) 将 2-碘噻吩及 4-氟苯基硼酸以相似于参考例 26-(2) 的方法处理, 产生 2-(4-氟苯基)噻吩的无色粉末。

[0793] (2) 将上述 2-(4-氟苯基)噻吩以相似于参考例 5 的方法处理, 产生 5-溴-2-氯-1-(5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色粉末。

[0794] 参考例 68

[0795] 5-溴-2-氯-1-(5-(4-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0796] (1) 将 2-溴噻吩及 4-乙氧基苯基硼酸以相似于参考例 20-(1) 的方法处理, 产生 2-(4-乙氧基苯基)噻吩的无色固体。APCI-Mass m/Z 205 (M+H)。

[0797] (2) 将上述 2-(4-乙氧基苯基)噻吩以相似于参考例 5 的方法处理, 产生 5-溴-2-氯-1-(5-(4-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色固体。APCI-Mass m/Z 407/409 (M+H)。

[0798] 参考例 69

[0799] 5-溴-2-氯-1-(5-(3-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0800] (1) 将 2-溴噻吩及 3-乙氧基苯基硼酸以相似于参考例 20-(1) 的方法处理, 产生 2-(3-乙氧基苯基)噻吩的无色油状物。APCI-Mass m/Z 205 (M+H)。

[0801] (2) 将上述 2-(3-乙氧基苯基)噻吩及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以相似于参考例 9 的方法处理, 产生 5-溴-2-氯-1-(5-(3-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色油状物。APCI-Mass m/Z 407/409 (M+H)。

[0802] 参考例 70

[0803] 5-溴-2-氯-1-(5-(2-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0804] (1) 将 2-碘噻吩及 2-乙氧基苯基硼酸以相似于参考例 26-(2) 的方法处理, 产生 2-(2-乙氧基苯基)噻吩的淡黄色固体。

[0805] (2) 将上述 2-(2-乙氧基苯基)噻吩及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以相似于参考例 9 的方法处理, 产生 5-溴-2-氯-1-(5-(2-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)苯的无色油状物。APCI-Mass m/Z 407/409 (M+H)。

[0806] 参考例 71

[0807] 5-溴-2-氟-1-(5-苯基-2-噻吩基甲基)苯

[0808] 将 2-苯基噻吩及 5-溴-2-氟苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z 347/349 (M+H)。

[0809] 参考例 72

[0810] 5-溴-1-(5-(4-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)-2-氟苯

[0811] 将参考例 68-(1) 中所得的 2-(4-乙氧基苯基)噻吩及 5-溴-2-氟苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z 391/393 (M+H)。

[0812] 参考例 73

[0813] 5-溴-1-(5-(2-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)-2-氟苯

[0814] 将参考例 70-(1) 中所得的 2-(2-乙氧基苯基)噻吩及 5-溴-2-氟苯甲醛以相似于参考例 9 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z391/393 (M+H)。

[0815] 参考例 74

[0816] 5-溴-2-氟-1-(5-(2-氟苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0817] 将参考例 66-(1) 中所得的 2-(2-氟苯基)噻吩及 5-溴-2-氟苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z365/367 (M+H)。

[0818] 参考例 75

[0819] 5-溴-2-氟-1-(5-(3-氟苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0820] (1) 将 2-碘噻吩及 3-氟苯基硼酸以相似于参考例 26-(2) 的方法处理,产生 2-(3-氟苯基)噻吩的油状物。

[0821] (2) 将上述 2-(3-氟苯基)噻吩以相似于参考例 5 的方法处理,产生目标化合物的粉末。

[0822] 参考例 76

[0823] 5-溴-1-(5-(3-乙氧基苯基)-2-噻吩基甲基)-2-氟苯

[0824] 将参考例 69-(1) 中所得的 2-(3-乙氧基苯基)噻吩及 5-溴-2-氟苯甲醛以相似于参考例 9 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z391/393 (M+H)。

[0825] 参考例 77

[0826] 5-溴-2-氟-1-(5-(3-氟苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0827] 将参考例 75-(1) 中所得的 2-(3-氟苯基)噻吩及 5-溴-2-氟苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理,产生目标化合物。

[0828] 参考例 78

[0829] 5-溴-2-氟-1-(5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0830] 将参考例 67-(1) 中所得的 2-(4-氟苯基)噻吩及 5-溴-2-氟苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理,产生目标化合物。

[0831] 参考例 79

[0832] 5-溴-2-甲基-1-(5-苯基-2-噻吩基甲基)苯

[0833] 将 2-苯基噻吩及得自参考例 4-(1) 的 5-溴-2-甲基苯甲酸以相似于参考例 5 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z343/345 (M+H)。

[0834] 参考例 80

[0835] 5-溴-1-(5-(3-氟苯基)-2-噻吩基甲基)-2-甲基苯

[0836] 将参考例 75-(1) 所得的 2-(3-氟苯基)噻吩及参考例 4-(1) 所得的 5-溴-2-甲基苯甲酸,以相似于参考例 5 的方法处理,产生目标化合物。

[0837] 参考例 81

[0838] 5-溴-1-(5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基)-2-甲基苯

[0839] 将参考例 67-(1) 所得的 2-(4-氟苯基)噻吩及参考例 4-(1) 所得的 5-溴-2-甲基苯甲酸,以相似于参考例 5 的方法处理,产生目标化合物。

[0840] 参考例 82

[0841] 5-溴-2-甲氧基-1-(5-苯基-2-噻吩基甲基)苯

[0842] 将 2-苯基噻吩以相似于参考例 7 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/

Z359/361 (M+H)。

[0843] 参考例 83

[0844] 5-溴-2-甲基-1-(5-(3-甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0845] (1) 将 2-溴噻吩及 3-甲基苯基硼酸以相似于参考例 26-(2) 的方法处理, 产生 2-(3-甲基苯基)噻吩的无色油状物。

[0846] (2) 将上述 2-(3-甲基苯基)噻吩及得自参考例 4 的 5-溴-2-甲基苯甲醛, 以相似于参考例 9 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z357/359 (M+H)。

[0847] 参考例 84

[0848] 5-溴-2-氯-1-(5-(3-甲基苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0849] 将参考例 83-(1) 所得的 2-(3-甲基苯基)噻吩及参考例 16-(1) 所得的 5-溴-2-氯苯甲醛, 以相似于参考例 9 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z377/379/381 (M+H)。

[0850] 参考例 85

[0851] 5-溴-2-氯-1-(5-(3-氯苯基)-2-噻吩基甲基)苯

[0852] (1) 将 2-溴噻吩及 3-氯苯基硼酸以相似于参考例 26-(2) 的方法处理, 产生 2-(3-氯苯基)噻吩的无色油状物。

[0853] (2) 将上述 2-(3-氯苯基)噻吩以相似于参考例 5 的方法处理, 产生目标化合物的无色油状物。

[0854] 参考例 86

[0855] 5-溴-1-(5-(3-氯苯基)-2-噻吩基甲基)-2-甲基苯

[0856] 将参考例 85-(1) 所得的 2-(3-氯苯基)噻吩及参考例 4-(1) 所得的 5-溴-2-甲基苯甲酸, 以相似于参考例 5 的方法处理, 产生目标化合物的无色油状物。

[0857] 参考例 87

[0858] 5-溴-1-(5-(3-甲氧基苯基)-2-噻吩基甲基)-2-甲基苯

[0859] (1) 将 3-甲氧基溴苯及噻吩-2-硼酸以相似于参考例 26-(2) 的方法处理, 产生 2-(3-甲氧基苯基)噻吩的黄色液体。APCI-Mass m/Z191 (M+H)。

[0860] (2) 将上述 2-(3-甲氧基苯基)噻吩及得自参考例 4 的 5-溴-2-甲基苯甲醛, 以相似于参考例 9 的方法处理, 产生目标化合物的黄色油状物。APCI-Mass m/Z373/375 (M+H)。

[0861] 参考例 88

[0862] 4-溴-2-(4-乙基苯基甲基)-2H-异喹啉-1-酮

[0863] 将 4-溴-2H-异喹啉-1-酮 (参见 EP0355750) 以相似于参考例 2 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z342/344 (M+H)。

[0864] 参考例 89

[0865] 4-溴-2-(4-乙基苯基甲基)-8-甲基-2H-异喹啉-1-酮

[0866] (1) 于室温, 将溴 (1.26 克) 的二氯甲烷 (4 毫升) 溶液滴加至 8-甲基-2H-异喹啉-1-酮 (1.15 克) 的二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中。使该混合物于相同温度下搅拌 1 小时, 减压蒸发溶剂。将残余物自醚结晶以产生 4-溴-8-甲基-2H-异喹啉-1-酮 (1.86 克) 的无色结晶。APCI-Mass m/Z238/240 (M+H)。

[0867] (2) 将上述 4-溴-8-甲基-2H-异喹啉-1-酮以相似于参考例 2 的方法处理, 产生

目标化合物的无色结晶。APCI-Mass m/Z356/358 (M+H)。

[0868] 参考例 90

[0869] 4-溴-2-(4-乙基苯基甲基)噻吩

[0870] (1) 将 4-溴-2-噻吩甲醛 (4.78 克) 的四氢呋喃 (40 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 0°C, 并滴加 4-乙基苯基溴化镁 (0.5M 四氢呋喃溶液, 50 毫升) 于其中。将该混合物于相同温度下搅拌 30 分钟, 添加饱和氯化铵水溶液, 并以乙酸乙酯萃取混合物。萃取物经盐水洗涤、硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=97:3 至 84:16) 纯化, 产生 4-溴-2-噻吩基-4-乙基苯基甲醇 (5.37 克) 的无色油状物。APCI-Mass m/Z279/281 (M+H-H<sub>2</sub>O)。

[0871] (2) 将上述 4-溴-2-噻吩基-4-乙基苯基甲醇以相似于参考例 1-(2) 的方法处理, 产生目标化合物的无色油状物。

[0872] 参考例 91

[0873] 5-溴-2-(4-乙基苯基甲基)噻吩

[0874] 将 5-溴-2-噻吩甲醛以相似于参考例 90 的方法处理, 产生目标化合物。ESI-Mass m/Z 279/281 (M-H)。

[0875] 参考例 92

[0876] 3-溴-2-(4-乙基苯基甲基)噻吩

[0877] (1) 将 2,3-二溴噻吩及 4-乙基苯甲醛以相似于参考例 1-(1) 的方法处理, 产生 3-溴-2-噻吩基-4-乙基苯基甲醇的黄色油状物。APCI-Mass m/Z 279/281 (M+H-H<sub>2</sub>O)。

[0878] (2) 于 0°C 下, 将上述 3-溴-2-噻吩基-4-乙基苯基甲醇 (12.4 克) 的乙醚 (10 毫升) 溶液滴加至氢化铝锂 (2.6 克) 及氯化铝 (9.0 克) 的乙醚 (35 毫升) 悬浮液中。接着, 使混合物于室温下搅拌一夜, 再倒于冰上。混合物经乙醚萃取、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后, 经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷) 纯化, 产生 3-溴-2-(4-乙基苯基甲基)噻吩 (8.77 克) 的无色油状物。APCI-Mass m/Z 279/281 (M+H)。

[0879] 参考例 93

[0880] 5-溴-3-(4-乙基苯基甲基)噻吩

[0881] 将 5-溴-3-噻吩甲醛 (参见 Amishiro, N. et al., Chem. Pharm. Bul. 47(1999)1393-1403) 以相似于参考例 90 的方法处理, 产生目标化合物。

[0882] 参考例 94

[0883] 5-溴-2-氯-3-(4-乙基苯基甲基)噻吩

[0884] (1) 将 5-溴-2-氯-3-噻吩羧酸 (参见日本未审查专利公开编号 10-324632) 以相似于参考例 4-(2) 与 (3) 的方法处理, 产生 5-溴-2-氯-3-噻吩甲醛的淡黄色油状物。APCI-Mass m/Z239/241/243 (M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O)。

[0885] (2) 将上述 5-溴-2-氯-3-噻吩甲醛以相似于参考例 90 的方法处理, 产生目标化合物的无色油状物。

[0886] 参考例 95

[0887] 5-溴-3-氯-2-(4-乙基苯基甲基)噻吩

[0888] (1) 将二异丙胺 (6.8 毫升) 的四氢呋喃 (75 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却

至 -78℃, 并滴加正丁基锂 (1.59M 己烷溶液, 30.5 毫升) 于其中。将反应混合物于相同温度下搅拌 30 分钟, 并滴加 3- 氯 -2- 噻吩羧酸 (3.92 克) 的四氢呋喃 (40 毫升) 溶液。将混合物于相同温度下搅拌 30 分钟, 并滴加 1, 2- 二溴 -1, 1, 2, 2- 四氟乙烷 (6.0 毫升)。使混合物于相同温度下搅拌 1 小时, 接着, 再加热至室温。将混合物倒入稀释的盐酸水溶液中, 并以乙酸乙酯萃取溶液。萃取物经盐水洗涤, 并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 使残余物自二异丙基醚及己烷的混合溶剂结晶, 以产生 5- 溴 -3- 氯 -2- 噻吩羧酸 (3.79 克) 的黄色固体。ESI-Mass m/Z239/241 (M-H)。

[0889] (2) 将上述 5- 溴 -3- 氯 -2- 噻吩羧酸以相似于参考例 94 的方法处理, 产生 5- 溴 -3- 氯 -2-(4- 乙基苯基甲基) 噻吩的无色油状物。

[0890] 参考例 96

[0891] 3- 溴 -1-( 苯并 [b] 噻吩 -3- 基甲基) 苯

[0892] 将硫茛 -3- 甲醛以相似于参考例 1 的方法处理, 产生目标化合物。

[0893] 参考例 97

[0894] 3- 溴 -1-(5- 乙基 -2- 呋喃基甲基) 苯

[0895] (1) 将 5- 乙基 -2- 呋喃甲醛以相似于参考例 1-(1) 的方法处理, 产生 3- 溴苯基 -5- 乙基 -2- 呋喃基甲醇的油状物。APCI-Mass m/Z263/265 (M+H-H<sub>2</sub>O)。

[0896] (2) 将上述 3- 溴苯基 -5- 乙基 -2- 呋喃基甲醇以相似于参考例 9-(2) 的方法处理, 产生目标化合物的油状物。

[0897] 参考例 98

[0898] 3- 溴 -1-( 苯并 [b] 呋喃 -2- 基甲基) 苯

[0899] 将 2- 苯并 [b] 呋喃甲醛以相似于参考例 97 的方法处理, 产生目标化合物。

[0900] 参考例 99

[0901] 1-( 苯并 [b] 呋喃 -2- 基甲基) -5- 溴 -2- 氯苯

[0902] 将苯并 [b] 呋喃及得自参考例 16-(1) 的 5- 溴 -2- 氯苯甲醛, 以相似于参考例 7 的方法处理, 产生目标化合物。

[0903] 参考例 100

[0904] 1-( 苯并噻唑 -2- 基甲基) -5- 溴 -2- 甲苯

[0905] (1) 将苯并噻唑及得自参考例 4 的 5- 溴 -2- 甲基苯甲醛, 以相似于参考例 7-(1) 的方法处理, 产生 5- 溴 -2- 甲基苯基 -( 苯并噻唑 -2- 基) 甲醇的淡黄色结晶。APCI-Mass m/Z334/336 (M+H)。

[0906] (2) 将氧化镁 (IV) (3.42 克) 加至上述 5- 溴 -2- 甲基苯基 -( 苯并噻唑 -2- 基) 甲醇 (2.60 克) 的二氯甲烷 (30 毫升) - 甲苯 (10 毫升) 溶液中, 并将该混合物于室温搅拌 3 小时。滤除不溶物, 并将滤液减压蒸发以产生 5- 溴 -2- 甲基苯基苯并噻唑 -2- 基酮 (2.45 克) 的无色结晶。APCI-Mass m/Z332/334 (M+H)。

[0907] (3) 将上述 5- 溴 -2- 甲基苯基苯并噻唑 -2- 基酮以相似于参考例 14-(1) 的方法处理, 产生 1-( 苯并噻唑 -2- 基甲基) -5- 溴 -2- 甲基苯的油状物。APCI-Mass m/Z318/320 (M+H)。

[0908] 参考例 101

[0909] 1-( 苯并噻唑 -2- 基甲基) -5- 溴 -2- 氯苯

[0910] 将苯并噻唑及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛以相似于参考例 100 的方法处理,产生目标化合物。APCI-Mass m/Z338/340(M+H)。

[0911] 参考例 102

[0912] 5-溴-2-氯-1-(5-苯基-2-噻唑基甲基)苯

[0913] (1) 将噻唑 (10.0 克)、碘苯 (2.63 毫升)、四(三苯基膦)钯 (0) (1.36 克) 及醋酸钾 (3.46 克) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (100 毫升) 溶液于 100℃ 加热搅拌一夜。减压蒸发溶剂,并添加乙酸乙酯至残留物。混合物依次以水及盐水洗涤后,经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=100:0 至 90:10) 纯化,产生 5-苯基噻唑 (1.50 克) 的淡黄色固体。APCI-Mass m/Z162(M+H)。

[0914] (2) 将上述 5-苯基噻唑及得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛,以相似于参考例 100 的方法处理,产生 5-溴-2-氯-1-(5-苯基-2-噻唑基甲基)苯的黄色固体。APCI-Mass m/Z364/366(M+H)。

[0915] 参考例 103

[0916] 3-(4-乙基苯基甲基)-2,4-戊二酮

[0917] 将碘化钠 (15.0 克) 的乙腈 (100 毫升) 悬浮液于氩气气氛下冷却至 0℃,并依次滴加氯三甲基硅烷 (12.7 毫升)、2,4-戊二酮 (2.05 毫升) 及 4-乙基苯甲醛 (2.68 克) 于其中。将反应混合物于室温搅拌 17 小时,再于 60℃ 搅拌 10 小时。将反应混合物冷却至室温并倒入硫代硫酸钠水溶液中。以乙醚萃取混合物,并将萃取物以盐水洗涤,经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,使残余物经硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=9:1) 纯化,产生 3-(4-乙基苯基甲基)-2,4-戊二酮 (2.72 克) 的淡黄色油状物。APCI-Mass m/Z219(M+H)。

[0918] 参考例 104

[0919] 三正丁基(4-乙基苯基)锡

[0920] 将二溴乙烷 (0.1 毫升) 加至镁 (896 毫克) 的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液中,并将该混合物于室温搅拌 15 分钟。滴加 1-溴-4-乙基苯 (5.7 克) 的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液于其中,随后室温搅拌混合物 1 小时。使反应混合物冷却至 -78℃,并滴加氯化三丁锡 (9.49 克) 入内。于相同温度下搅拌混合物 30 分钟,接着再于室温搅拌 1 小时。添加 10% 氟化钾水溶液及乙酸乙酯至反应混合物中,并使混合物于室温搅拌 30 分钟。滤除不溶物。将滤液的有机层依次以水及盐水洗涤后,再经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂并将残余物经氧化铝柱色谱法(己烷) 纯化,产生所预期的三正丁基(4-乙基苯基)锡 (10.7 克) 无色油状物。EI-Mass m/Z337(M-Bu)。

[0921] 参考例 105

[0922] 4-(4-乙基苯基甲基)吡唑

[0923] (1) 将 4-乙基苯基溴 (10.0 克)、丙二腈 (6.64 克)、碳酸钾 (6.94 克) 及四正丁基溴化铵 (648 毫克) 的甲苯 (100 毫升) 混合溶液于室温搅拌 17 小时。将反应混合物倒入水中,并以乙酸乙酯萃取混合物两次。萃取物依次以水及盐水洗涤后,再经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=6:1) 纯化,产生 2-(4-乙基苯基甲基)丙二腈 (3.28 克) 的无色固体。

[0924] (2) 将上述 2-(4-乙基苯基甲基)丙二腈 (1.30 克) 及水合肼 (0.86 毫升) 的乙醇 (35 毫升) 溶液回流加热 4 小时。再添加水合肼 (0.43 毫升) 于其中,并将该混合物再回

流加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温，减压蒸发溶剂。将残余物自乙酸乙酯-乙醚结晶以产生 3,5-二氨基-4-(4-乙基苯基甲基)吡唑 (2.63 克) 的淡粉红色粉末。APCI-Mass m/Z217 (M+H)。

[0925] (3) 将上述 3,5-二氨基-4-(4-乙基苯基甲基)吡唑 (1.30 克) 加至 50% 磷酸水溶液 (19 毫升) 中，再加入水 (10 毫升)。使该混合物冷却至 0°C，并滴加亚硝酸钠 (912 毫克) 水溶液 (4 毫升) 于其中。于相同温度下搅拌混合物 30 分钟，接着再于室温下搅拌 4 小时。将反应混合物再次冷却至 0°C，并添加 10% 氢氧化钠水溶液以调整反应混合物的 pH 至 7。以乙酸乙酯萃取混合物，并以水及盐水洗涤的，再经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，并将残余物以硅胶柱色谱法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 90:10) 纯化，产生所预期的 4-(4-乙基苯基甲基)吡唑 (414 毫克) 淡棕色半固体。APCI-Mass m/Z187 (M+H)。

[0926] 参考例 106

[0927] 3-(4-乙基苯基甲基)-5-甲基-1H-吡唑

[0928] (1) 将 4-乙基苯基乙酸 (3.0 克) (参见日本未审查专利公开 63-233975) 溶于二氯甲烷 (15 毫升) 中，并添加草酰氯 (6.0 毫升) 及 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴) 于其中。将混合物于室温搅拌 1.5 小时。减压蒸发反应混合物，并将残余物以甲苯进行共沸蒸馏，产生粗 4-乙基苯基乙酰基氯，其未经进一步纯化而用于随后步骤。

[0929] (2) 将氯化镁 (1.74 克) 的二氯甲烷 (30 毫升) 悬浮液冷却至 0°C，添加乙酰乙酸叔丁酯 (3.03 毫升) 及吡啶 (2.96 毫升) 于其中，再依次添加上述 4-乙基苯基乙酰基氯的二氯甲烷 (30 毫升) 溶液。将混合物于相同温度下搅拌 2.5 小时，并添加柠檬酸水溶液于其中。以氯仿萃取该混合物。将萃取物以盐水洗涤，经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 15:1) 纯化，产生 2-乙酰基-4-(4-乙基苯基)-3-氧代基丁酸叔丁酯 (4.75 克) 的淡黄色油状物。APCI-Mass m/Z 322 (M+NH<sub>4</sub>)。

[0930] (3) 将上述 2-乙酰基-4-(4-乙基苯基)-3-氧代基丁酸叔丁酯的三氟乙酸 (60 毫升) 溶液于室温下搅拌 2 小时。减压蒸发溶剂，使残余物溶于乙酸乙酯，并依次以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤该混合物。将混合物经硫酸钠干燥并减压蒸发溶剂，产生 1-(4-乙基苯基)-4-羟基-3-戊烯-2-酮 (4.00 克) 的黄色油状物。APCI-Mass m/Z 205 (M+H)。

[0931] (4) 将上述 1-(4-乙基苯基)-4-羟基-3-戊烯-2-酮 (3.98 克) 及水合肼 (4.0 毫升) 的甲苯 (20 毫升) 溶液于 100°C 加热搅拌 1.5 小时。使混合物冷却至室温，依次以水及盐水洗涤的，并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (氯仿: 乙酸乙酯 = 2:1) 纯化，产生 3-(4-乙基苯基甲基)-5-甲基-1H-吡唑 (3.12 克) 的黄色油状物。APCI-Mass m/Z 201 (M+H)。

[0932] 参考例 107

[0933] 3-(4-乙基苯基甲基)-6-羟基吡啶

[0934] (1) 于 0°C 下，将三乙胺 (17.2 克) 滴加至 6-氯烟酰氯 (10.0 克) 及 N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (6.65 克) 的二氯甲烷 (200 毫升) 溶液中。接着使该混合物于室温搅拌一夜。将混合物依次以水、5% 柠檬酸水溶液、水及盐水洗涤后，再经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂，产生 N-甲氧基-N-甲基-6-氯烟碱酰胺 (11.73 克) 的淡黄色油状物。APCI-Mass m/Z 201/203 (M+H)。

[0935] (2) 将 N-甲氧基-N-甲基-6-氯烟碱酰胺 (4.2 克) 的四氢呋喃 (40 毫升) 溶液

冷却至 0℃,并滴加 4-乙基苯基溴化镁 (0.5M 四氢呋喃溶液,55 毫升)于其中。使该混合物于 0℃搅拌 4 小时,接着再于室温搅拌 10 分钟。将反应混合物再次冷却至 0℃,并添加 10% 盐酸水溶液于其中。以乙酸乙酯萃取混合物,并以盐水洗涤,再经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=20:1)纯化,产生 6-氯-3-吡啶基 4-乙基苯基酮(3.68 克)的无色结晶。APCI-Mass m/Z246/248(M+H)。

[0936] (3) 将上述 6-氯-3-吡啶基 4-乙基苯基酮(1.68 克)溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮(20 毫升),并添加苯甲醇(815 毫升)及 60% 氢化钠(275 毫克)于其中。使该混合物于室温搅拌 6 小时,接着再于 90℃搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温,添加水于其中,并以乙酸乙酯萃取混合物。萃取物依次以水及盐水洗涤后,再以硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=100:0 至 95:5)纯化,产生 6-苯甲氧基-3-吡啶基 4-乙基苯基酮(1.68 克)的无色油状物。APCI-Mass m/Z318(M+H)。

[0937] (4) 将上述 6-苯甲氧基-3-吡啶基 4-乙基苯基酮(865 毫克)溶于乙二醇(8.5 毫升),并添加水合肼(0.44 毫升)及氢氧化钾(550 毫克)于其中。将该混合物于 190℃加热搅拌 8 小时。将反应混合物冷却至室温,并添加水,再以乙酸乙酯萃取混合物。萃取物以水洗涤三次后,再依次以盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=100:0 至 0:100)纯化,产生所预期的 3-(4-乙基苯基甲基)-6-羟基吡啶(256 毫克)无色粉末。APCI-Mass m/Z214(M+H)。

[0938] 参考例 108

[0939] 3-(4-乙基苯基甲基)-2-羟基吡啶

[0940] (1) 将 2-氯烟碱酰氯以相似于参考例 107-(1)、(2) 与 (3) 的方法处理,产生 2-苯甲氧基-3-吡啶基 4-乙基苯基酮的无色油状物。APCI-Mass m/Z318(M+H)。

[0941] (2) 将上述 2-苯甲氧基-3-吡啶基 4-乙基苯基酮(1.69 克)溶于乙醇(15 毫升),并添加硼氢化钠(403 毫克)于其中,使该混合物于室温搅拌 3 小时。减压蒸发溶剂,并将残余物溶于乙酸乙酯中。依次以水及盐水洗涤混合物,再以硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂以产生粗 2-苯甲氧基-3-吡啶基-4-乙基苯基甲醇的无色油状物,其未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[0942] (3) 将上述 2-苯甲氧基-3-吡啶基-4-乙基苯基甲醇溶于甲醇(10 毫升),并添加浓盐酸(1.0 毫升)及 10% 钨-碳(500 毫克)于其中。将该混合物于常压氮气气氛下的室温搅拌 15 小时。滤除不溶物,并减压蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯中,依次以水及盐水洗涤溶液,再经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=100:0 至 97:3)纯化,产生所预期的 3-(4-乙基苯基甲基)-2-羟基吡啶(307 毫克)的淡棕色固体。APCI-Mass m/Z214(M+H)。

[0943] 参考例 109

[0944] 3-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶

[0945] (1) 将氢氧化钠(2.25 克)及 4-乙基苯甲醛(7.56 克)加至吡啶(6.00 克)的甲醇(60 毫升)溶液中,并将该混合物于氩气气氛下在室温搅拌 3 天。添加水于其中,并减压蒸发甲醇。使用乙醚萃取残余物,并以水洗涤萃取物,再经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=98:2 至 70:30)纯化,产生 4-乙基苯基-(1H-吡啶-3-基)甲醇(2.10 克)的无色油状物。APCI-Mass m/Z234(M+H-H<sub>2</sub>O)。

[0946] (2) 将上述 4-乙基苯基-(1H-吡啶-3-基)甲醇以类似于参考例 1-(2) 的方法处理,产生所预期的 3-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶无色结晶。APCI-Mass m/Z236 (M+H)。

[0947] 参考例 110

[0948] 3-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶

[0949] (1) 于氩气气氛下,将锌粉(712 毫克)及二溴乙烷(0.04 毫升)的 N,N-二甲基甲酰胺(2.5 毫升)混合物于 70°C 加热搅拌 10 分钟。将反应混合物冷却至室温,并添加氯三甲基硅烷(0.04 毫升)于其中,再使混合物于室温搅拌 30 分钟。于 0°C,将 4-乙基苯甲基溴(1.74 克)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 毫升)溶液以 2 小时时间滴加至活性锌溶液中。接着,将混合物于 0°C 搅拌 2 小时以制备 4-乙基苯甲基溴化锌的 N,N-二甲基甲酰胺溶液,其未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[0950] (2) 于氩气气氛下,将三(二苯亚甲基丙酮)二钨(0)(167 毫克)及三(2-呋喃基)膦(135 毫克)的四氢呋喃(20 毫升)溶液于室温搅拌 5 分钟。并于 0°C 下将 1-叔丁氧基羰基-3-碘-1H-吡啶(2.0 克)及上述 4-乙基苯甲基溴化锌(N,N-二甲基甲酰胺溶液)添加至其中,将该混合物于室温搅拌 5 小时。将反应混合物倒入水中,并以乙醚萃取混合物。萃取物经水洗涤后,以硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=100:0 至 92:8)纯化,产生 1-叔丁氧基羰基-3-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶(1.37 克)的无色油状物。APCI-Mass m/Z337 (M+H)。

[0951] (3) 将上述 1-叔丁氧基羰基-3-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶(1.35 克)溶于甲醇(15 毫升),并添加 28% 甲醇钠溶液(甲醇溶液,1.0 毫升)于其中,将该混合物于室温搅拌 1 小时。添加柠檬酸水溶液,并使用乙酸乙酯萃取混合物。将萃取物依次以水及盐水洗涤后,经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并使残余物由己烷结晶,产生所预期的 3-(4-乙基苯基甲基)-1H-吡啶(800 毫克)的无色结晶。APCI-Mass m/Z237 (M+H)。

[0952] 参考例 111

[0953] 5-溴-2-甲基-1-(5-(4-三氟甲基苯基)-2-噁吩基甲基)苯

[0954] (1) 将 4-溴三氟甲苯及噁吩-2-硼酸按类似于参考例 20-(1) 的方法处理,产生 2-(4-三氟甲基苯基)噁吩的无色结晶。

[0955] (2) 将上述 2-(4-三氟甲基苯基)噁吩及得自参考例 4 的 5-溴-2-甲基苯甲醛以类似于参考例 7 的方法处理,产生所预期的 5-溴-2-甲基-1-(5-(4-三氟甲基苯基)-2-噁吩基甲基)苯的无色结晶。APCI-Mass m/Z425/427 (M+H-MeOH)。

[0956] 参考例 112

[0957] 5-溴-2-甲基-1-(5-(3-三氟甲基苯基)-2-噁吩基甲基)苯

[0958] (1) 将 3-溴三氟甲苯及噁吩-2-硼酸以类似于参考例 20-(1) 的方法处理,产生 2-(3-三氟甲基苯基)噁吩的无色油状物。

[0959] (2) 将上述 2-(3-三氟甲基苯基)噁吩及得自参考例 4 的 5-溴-2-甲基苯甲醛以类似于参考例 7 的方法处理,产生所预期的 5-溴-2-甲基-1-(5-(3-三氟甲基苯基)-2-噁吩基甲基)苯的无色油状物。

[0960] 参考例 113

[0961] 2-(4-乙基苯基)噁吩

[0962] 将 2-溴噁吩及 4-乙基苯基硼酸以类似于参考例 20-(1) 的方法处理,产生目标化

合物。

[0963] 参考例 114

[0964] 2-(4-甲基苯基)噻吩

[0965] 将 2-溴噻吩及 4-甲基苯基硼酸以相似于参考例 20-(1) 的方法处理,产生目标化合物。

[0966] 参考例 115

[0967] 2-(2,3-二氢-5-苯并[b]呋喃基)噻吩

[0968] (1) 将含有 5,7-二溴-2,3-二氢苯并[b]呋喃(参见 W002/070020)(3.0 克)的乙醚于氩气气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,并滴加正丁基锂(2.44M 己烷溶液,5.09 毫升)于其中。将该混合物于相同温度搅拌 30 分钟,并倒入饱和氯化铵水溶液中。以乙醚萃取混合物,并经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂以产生 5-溴-2,3-二氢苯并[b]呋喃(2.0 克)的淡黄色结晶,其未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[0969] (2) 将上述 5-溴-2,3-二氢苯并[b]呋喃及噻吩-2-硼酸以相似于参考例 20-(1) 的方法处理,产生所预期的 2-(2,3-二氢-5-苯并[b]呋喃基)噻吩的淡黄色结晶。APCI-Mass  $m/z$  203(M+H)。

[0970] 参考例 116

[0971] 4-溴-2-(5-氯-2-噻吩基甲基)-1-氟萘

[0972] (1) 将 2,2,6,6-四甲基哌啶(1.04 克)的四氢呋喃(15 毫升)溶液于氩气气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,并滴加正丁基锂(1.58M 己烷溶液,4.43 毫升)于其中。将反应混合物于相同温度下搅拌 30 分钟,并于  $-78^{\circ}\text{C}$  滴加 1-溴-4-氟萘(1.50 克)的四氢呋喃(12 毫升)溶液。将混合物于相同温度搅拌 1 小时,并于  $-78^{\circ}\text{C}$  滴加 5-氯-2-噻吩甲醛(1.07 克)的四氢呋喃(11 毫升)溶液。使混合物于相同温度搅拌 30 分钟,加入饱和氯化铵水溶液,并以乙酸乙酯萃取反应混合物。将萃取物经盐水洗涤,并经硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。将残余物以氨基硅烷处理过的硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,产生 4-溴-1-氟-2-萘基-5-氯-2-噻吩基甲醇(2.00 克)的淡黄色粉末。APCI-Mass  $m/z$  353/355 (M+H-H<sub>2</sub>O)。

[0973] (2) 将上述 4-溴-1-氟-2-萘基-5-氯-2-噻吩基甲醇以相似于实施例 1-(2) 的方法处理,以产生所预期的 4-溴-2-(5-氯-2-噻吩基甲基)-1-氟萘的黄色固体。

[0974] 参考例 117

[0975] 5-溴-2,4-二甲基-1-(5-苯基-2-噻吩基甲基)苯

[0976] (1) 将 2,4-二甲基苯甲酸(20.0 克)悬浮于氯仿(100 毫升),并添加草酰氯(6.8 毫升)及 NN-二甲基甲酰胺(2 滴)于其中。将该混合物于室温下搅拌一夜。减压蒸发溶剂,并将残余物溶于甲醇(200 毫升)中。将混合物于室温下搅拌 3 小时。减压蒸发溶剂,并将残余物溶于乙酸乙酯中。混合物依次以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤后,并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂以产生 2,4-二甲基苯甲酸甲酯的淡黄色油状物,其未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[0977] (2) 于室温下,将溴(9.25 毫升)滴加至上述 2,4-二甲基苯甲酸甲酯(19.75 克)及活性氧化铝中性氧化物(120 克)的混合物中,同时搅拌。使该混合物于室温搅拌 8 小时,并以乙醚(1000 毫升)稀释。滤除不溶物,并以乙醚(500 毫升)洗涤。将合并的滤液依次以 10% 硫代硫酸钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。将滤液经硫酸镁干燥,并减压

蒸发溶剂。使残余物自甲醇(40毫升)结晶以产生5-溴-2,4-二甲基苯甲酸甲酯(6.34克)的无色结晶。APCI-Mass m/Z243/245(M+H)。

[0978] (3) 将上述5-溴-2,4-二甲基苯甲酸甲酯以相似于参考例4-(1)的方法处理,产生5-溴-2,4-二甲基苯甲酸的无色结晶。ESI-Mass m/Z227/229(M-H)。

[0979] (4) 将上述5-溴-2,4-二甲基苯甲酸及2-苯基噻吩以相似于参考例5的方法处理,产生5-溴-2,4-二甲基-1-(5-苯基-2-噻吩基甲基)苯的无色结晶。APCI-Mass m/Z357/359(M+H)。

[0980] 参考例 118

[0981] 5-溴-1-(5-苯基-2-噻吩基甲基)-2-三氟甲基苯

[0982] (1) 将5-溴-2-碘苯甲酸(参见Jorg Frahn, A.-Dieter Schluter Synthesis1997, 1301-1304)以相似于参考例117-(1)的方法处理,产生5-溴-2-碘苯甲酸甲酯的棕色固体。

[0983] (2) 将溴化亚酮(I)(235毫克)及2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(2.6毫升)添加至上述5-溴-2-碘苯甲酸甲酯(4.65克)的N-甲基-2-吡咯烷酮(20毫升)溶液中,并将该混合物于120°C加热搅拌1.5小时。将反应混合物冷却,并添加10%盐酸水溶液及乙酸乙酯于其中。滤除不溶物,将滤液的有机层以水洗涤4次,再依次以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。使滤液经硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=80:1)纯化,产生5-溴-2-三氟甲基苯甲酸甲酯(3.55克)的无色油状物。

[0984] (3) 将上述5-溴-2-三氟甲基苯甲酸甲酯以相似于参考例4-(1)的方法处理,产生5-溴-2-三氟甲基苯甲酸的淡棕色结晶。ESI-Mass m/Z267/269(M-H)。

[0985] (4) 将上述5-溴-2-三氟甲基苯甲酸及2-苯基噻吩以相似于参考例5-(1)的方法处理,产生5-溴-2-三氟甲基苯基5-苯基-2-噻吩基酮的淡黄色结晶。APCI-Mass m/Z411/413(M+H)。

[0986] (5) 将硼氢化钠(62毫克)添加至上述5-溴-2-三氟甲基苯基5-苯基-2-噻吩基酮(670毫克)的甲醇(20毫升)-四氢呋喃(10毫升)混合溶液中,并使该混合物于室温搅拌3小时。减压蒸发溶剂,将残余物溶于氯仿(10毫升)-乙腈(20毫升)中。添加三乙基硅烷(0.78毫升)于其中,并将混合物冷却至0°C。滴加三氟化硼·乙醚络合物(0.52毫升)。使混合物于室温搅拌45分钟,添加饱和碳酸氢钠水溶液,并以乙酸乙酯萃取混合物。将萃取物以盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,将残余物以硅胶柱色谱法(己烷)纯化,产生所预期的5-溴-1-(5-苯基-2-噻吩基甲基)-2-三氟甲基苯(565毫克)的无色油状物。

[0987] 参考例 119

[0988] 5-溴-1-(5-(3-乙基苯基)-2-噻吩基甲基)-2-甲基苯

[0989] (1) 将1-溴-3-乙基苯及噻吩-2-硼酸以相似于实施例20-(1)的方法处理,产生2-(3-乙基苯基)噻吩的淡黄色液体。

[0990] (2) 将上述2-(3-乙基苯基)噻吩及得自参考例4的5-溴-2-甲基苯甲醛以相似于参考例9的方法处理,产生5-溴-1-(5-(3-乙基苯基)-2-噻吩基甲基)-2-甲基苯的黄色油状物。APCI-Mass m/Z371/373(M+H)。

[0991] 参考例 120

[0992] 5-溴-2-甲基-1-(5-(2-吡啶基))-2-噻吩基甲基)苯

[0993] (1) 将 2-(2-吡啶基)噻吩及得自参考例 4 的 5-溴-2-甲基苯甲醛以相似于参考例 7-(1) 的方法处理,产生 5-溴-2-甲基苯基-5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲醇的无色油状物。APCI-Mass m/Z360/362(M+H)。

[0994] (2) 将上述 5-溴-2-甲基苯基-5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲醇(1.59 克)的三氟乙酸(40 毫升)溶液冷却至 0℃,并逐渐添加三乙酰氧基硼氢化钠(4.68 克)于其中。使该混合物于室温搅拌 1 小时,再冷却至 0℃。于反应混合物中添加 10% 氢氧化钠水溶液以将混合物碱化。以乙酸乙酯萃取混合物,将萃取物以盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂并使残余物经硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,产生所预期的 5-溴-2-甲基-1-(5-(2-吡啶基))-2-噻吩基甲基)苯(1.38 克)的无色固体。APCI-Mass m/Z344/346(M+H)。

[0995] 参考例 121

[0996] 2-(5-氟-2-噻吩基)噻吩

[0997] 将 2,2'-并噻吩(7.40 克)的四氢呋喃(90 毫升)溶液于氩气气氛下冷却至 -78℃,并滴加正丁基锂(1.59M 己烷溶液,28.0 毫升)于其中。将该混合物于 0℃ 下搅拌 30 分钟,再冷却至 -78℃。添加 N-氟苯硫酰亚胺(15.5 克)至混合物中,并将混合物逐渐加热,于室温下搅拌 17 小时。将反应混合物倒入冰-冷水中,以己烷萃取该溶液两次,再依次以水及盐水洗涤萃取物,并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,将残余物以硅胶柱色谱法(己烷)纯化,产生 2-(5-氟-2-噻吩基)噻吩(5.89 克)的无色油状物。

[0998] 参考例 122

[0999] 5-溴-2-甲基-1-(5-(3-吡啶基))-2-噻吩基甲基)苯

[1000] 将 2-(3-吡啶基)噻吩以相似于参考例 120 的方法处理,产生目标化合物的无色结晶。APCI-Mass m/Z344/346(M+H)。

[1001] 参考例 123

[1002] 5-溴-1-(5-(4-甲氧基苯基))-2-噻吩基甲基)-2-甲基苯

[1003] (1) 将对-溴苯甲醚及噻吩-2-硼酸以相似于参考例 20-(1) 的方法处理,产生 2-(4-甲氧基苯基)噻吩的淡黄色固体。APCI-Mass m/Z191(M+H)。

[1004] (2) 将上述 2-(4-甲氧基苯基)噻吩及得自参考例 4-(1) 的 4-溴-2-甲基苯甲酸以相似于参考例 5 的方法处理,产生 5-溴-1-(5-(4-甲氧基苯基))-2-噻吩基甲基)-2-甲基苯的淡黄色固体。APCI-Mass m/Z373/375(M+H)。

[1005] 参考例 124

[1006] 5-溴-2-甲基-1-(5-(1,2-亚甲二氧基苯-4-基))-2-噻吩基甲基)苯

[1007] 将 4-溴-1,2-(亚甲二氧基)苯以相似于参考例 119 的方法处理,产生目标化合物的无色粉末。

[1008] 参考例 125

[1009] 5-溴-2-氯-1-(2-(5-苯基)-2-噻吩基)乙基)苯

[1010] (1) 将亚硫酰氯(10 毫升)及吡啶(2 滴)加至 5-溴-2-氯苯甲醇(10.66 克)的甲苯(100 毫升)中,并使该混合物于 100℃ 加热搅拌一夜。减压蒸发溶剂,并将残余物溶于

乙酸乙酯中。依次以水、10% 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤溶液，并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂以产生 5- 溴 -2- 氯苯甲基氯的淡黄色结晶，其未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[1011] (2) 将上述 5- 溴 -2- 氯苯甲基氯溶于乙腈 (100 毫升) 中，使该混合物冷却至 0°C。添加四乙基氰化铵 (8.8 克) 于其中，并将混合物于室温搅拌 2 小时。减压蒸发溶剂，并将残余物溶于乙酸乙酯中。依次以水、10% 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤溶液，并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂以产生 5- 溴 -2- 氯苯基乙腈的淡黄色固体，其未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[1012] (3) 将上述 5- 溴 -2- 氯苯基乙腈加至水 (90 毫升) - 硫酸 (75 毫升) 中，并使该混合物于 160°C 加热搅拌一夜。再以水稀释混合物，并冷却至 0°C。倒除溶剂，将残余物溶于乙醚。以水及盐水洗涤该溶液，并以 10% 氢氧化钠萃取。于萃取物中添加浓盐酸以使溶液呈酸性。经过滤收集沉淀物，并以硅胶柱色谱法 (氯仿) 纯化，产生 5- 溴 -2- 氯苯乙酸 (6.67 克) 的无色结晶。ESI-Mass m/Z 247/249 (M-H)。

[1013] (4) 将上述 5- 溴 -2- 氯苯乙酸以相似于参考例 118-(4) 与 (5) 的方法处理，产生所预期的 5- 溴 -2- 氯 -1-(2-(5- 苯基 -2- 噻吩基) 乙基) 苯的淡黄色固体。APCI-Mass m/Z 377/379 (M+H)。

[1014] 参考例 126

[1015] 5- 溴 -1-(5-(6- 氟 -2- 吡啶基) -2- 噻吩基甲基) 2- 甲基苯

[1016] (1) 将 2- 溴 -6- 氟吡啶及噻吩 -2- 硼酸以相似于参考例 20-(1) 的方法处理，产生 2-(6- 氟 -2- 吡啶基) 噻吩的黄色油状物。APCI-Mass m/Z 180 (M+H)。

[1017] (2) 将上述 2-(6- 氟 -2- 吡啶基) 噻吩以相似于参考例 120 的方法处理，产生所预期的 5- 溴 -1-(5-(6- 氟 -2- 吡啶基) -2- 噻吩基甲基) 2- 甲基苯的无色固体。APCI-Mass m/Z 362/364 (M+H)。

[1018] 参考例 127

[1019] 5- 溴 -2- 甲基 -1-(5- 三氟甲基 -2- 噻吩基甲基) 苯

[1020] 将 2- 三氟甲基噻吩 (参见日本未审查专利公开编号 2000-34239) 及得自参考例 4 的 5- 溴 -2- 甲基苯甲醛以相似于参考例 7 的方法处理，产生目标化合物的无色油状物。

[1021] 参考例 128

[1022] 5- 溴 -1-(5-(5- 氟 -2- 噻吩基) -2- 噻吩基甲基) 2- 甲基苯

[1023] 将参考例 4-(1) 所得的 5- 溴 -2- 甲基苯甲酸及参考例 121 所得的 2-(5- 氟 -2- 噻吩基) 噻吩，以相似于参考例 5 的方法处理，产生目标化合物的无色固体。APCI-Mass m/Z 367/369 (M+H)。

[1024] 参考例 129

[1025] 3- 溴 -2- 氟 -6- 甲基 -1-(5- 苯基 -2- 噻吩基甲基) 苯

[1026] 将 4- 溴 -3- 氟甲苯及 5- 苯基 -2- 噻吩甲醛以相似于参考例 116 的方法处理，产生目标化合物的淡蓝色粉末。APCI-Mass m/Z 361/363 (M+H)。

[1027] 参考例 130

[1028] 5- 溴 -2- 氯 -1-(2- 苯基 -5- 噻唑基甲基) 苯

[1029] (1) 将参考例 125-(3) 中所得的 5- 溴 -2- 氯苯乙酸 (2.0 克) 溶于二氯甲烷 (40

毫升),并于 0℃ 添加草酰氯 (0.77 毫升) 及 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴) 至其中。使该混合物于室温搅拌一夜。减压蒸发溶剂以产生 5-溴-2-氯苯乙酰氯,其未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[1030] (2) 将叔丁醇钾 (1.35 克) 的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液冷却至 0℃,并添加异氰基乙酸甲酯 (1.33 毫升) 于其中。接着,将上述 5-溴-2-氯苯乙酰氯的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液加入,并使该混合物于 0℃ 搅拌 2 小时,之后再于室温搅拌一夜。再将混合物冷却至 0℃。添加 10% 柠檬酸水溶液于其中,并以乙酸乙酯萃取混合物。将萃取物经水及盐水洗涤后,再经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=3:1) 纯化,产生 5-溴-2-氯-1-(4-甲氧基羰基-5-噁唑基甲基)苯 (1.12 克) 的黄色固体。APCI-Mass m/Z330/332(M+H)。

[1031] (3) 使上述 5-溴-2-氯-1-(4-甲氧基羰基-5-噁唑基甲基)苯 (1.37 克) 于 6N 盐酸水溶液 (20 毫升) 中回流加热一夜。减压蒸发溶剂,并将残余物溶于甲醇中,再以碳粉处理。滤除碳粉,减压蒸发滤液以产生粗 1-(3-氨基-2-氧代基丙基)-5-溴-2-氯苯·氯化氢 (1.73 克) 的淡棕色固体,其未经进一步纯化而用于随后的步骤。APCI-Mass m/Z262/264(M+H)。

[1032] (4) 将上述 1-(3-氨基-2-氧代基丙基)-5-溴-2-氯苯·氯化氢 (1.70 克) 的乙酸乙酯 (30 毫升)-水 (15 毫升) 混合溶液冷却至 0℃。添加苯甲酰氯 (0.99 毫升) 及碳酸氢钠 (2.39 克) 于其中,并使该混合物于相同温度搅拌 3 小时。将有机层以盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂并将残余物以硅胶柱色谱法 (氯仿:乙酸乙酯=95:5) 纯化,产生 1-(3-苯甲酰基氨基-2-氧代基丙基)-5-溴-2-氯苯 (710 毫克) 的无色固体。APCI-Mass m/Z366/368(M+H)。

[1033] (5) 将罗森试剂 (Lawesson reagent) (2.35 克) 加至上述 1-(3-苯甲酰基氨基-2-氧代基丙基)-5-溴-2-氯苯 (710 毫克) 的甲苯 (20 毫升) 溶液中,并使该混合物回流加热 2 小时。将反应混合物冷却,并减压蒸发溶剂。残余物经硅胶柱色谱法 (己烷:乙酸乙酯=90:10) 纯化,产生所预期的 5-溴-2-氯-1-(2-苯基-5-噁唑基甲基)苯 (512 毫克) 的无色固体。APCI-Mass m/Z364/366(M+H)。

[1034] 参考例 131

[1035] 5-溴-2-氯苯甲酸叔丁酯

[1036] 将 1,1'-羰基二咪唑 (8.10 克) 加至 5-溴-2-氯苯甲酸 (11.75 克) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 毫升) 溶液中,并使该混合物于 40℃ 加热搅拌 1 小时。添加叔丁醇 (7.40 克) 及 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 (7.60 克) 于其中,并使混合物于 40℃ 再加热搅拌一夜。以乙醚稀释混合物,并依次以水 (3 次)、2% 盐酸水溶液 (2 次)、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。混合物经硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂以产生 5-溴-2-氯苯甲酸叔丁酯 (12.53 克) 的淡黄色油状物。

[1037] 参考例 132

[1038] 5-溴-2-氯-1-(6-乙氧基苯并 [b] 噁吩-2-基甲基) 苯

[1039] (1) 将得自参考例 46 的 5-溴-2-氯-1-(6-甲氧基苯并 [b] 噁吩-2-基甲基) 苯 (2.70 克) 的二氯甲烷 (27 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 0℃,并滴加三溴化硼 (0.83 毫升) 于其中。使混合物加热至室温,并搅拌 30 分钟。使用饱和碳酸氢钠水溶液将混合物碱

化,接着,再使用饱和柠檬酸水溶液使反应混合物呈酸性。以氯仿萃取混合物,并经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。使残余物自氯仿-己烷结晶,产生5-溴-2-氯-1-(6-羟基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯(2.01克)的淡绿色结晶。ESI-Mass m/Z351/353(M-H)。

[1040] (2) 将上述5-溴-2-氯-1-(6-羟基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯(500毫克)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5毫升),并添加碘乙烷(0.23毫升)及碳酸钾(390毫克)于其中。使该混合物于室温下搅拌2天。于混合物中添加水,并以乙酸乙酯萃取混合物。将萃取物经水及盐水洗涤,并经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物以硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=98:2至80:20)纯化,产生所预期的5-溴-2-氯-1-(6-乙氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯(492毫克)的淡粉红色油状物。APCI-Mass m/Z381/383(M+H)。

[1041] 参考例 133

[1042] 5-溴-2-氯-3-(5-苯基-2-噻吩基甲基)噻吩

[1043] 将5-溴-2-氯-3-噻吩羧酸(参见日本未审查专利公开编号10-324632)及2-苯基噻吩以相似于参考例5的方法处理,产生目标化合物的无色固体。APCI-Mass m/Z367/369(M+H)。

[1044] 参考例 134

[1045] 6-氟-2-吡啶基硼酸频哪醇酯

[1046] 将2-溴-6-氟吡啶(1.0克)的四氢呋喃(10毫升)溶液于氩气气氛下冷却至-78°C,并添加正丁基锂(2.59M己烷溶液,2.24毫升)的四氢呋喃(10毫升)溶液于其中。将该混合物于相同温度下搅拌45分钟,并滴加三异丙氧基硼烷(1.28克)的四氢呋喃(10毫升)溶液。将该混合物于相同温度下搅拌2小时,加热,再于室温搅拌1小时。其后,再滴加频哪醇(0.91克)的四氢呋喃(10毫升)溶液于其中,并于室温搅拌20分钟。滤除不溶物。以2.5%氢氧化钠萃取滤液,并将萃取物冷却至0°C,使用2N盐酸水溶液使其呈弱酸性。以乙醚萃取的,用少量盐水洗涤,并经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂并使用己烷将残余物固化以产生6-氟-2-吡啶基硼酸频哪醇酯(850毫克)的无色固体。APCI-Mass m/Z224(M+H)。

[1047] 参考例 135

[1048] 5-溴-2-氯-1-(6-苯基-3-吡啶基甲基)苯

[1049] (1) 将5-溴-2-氯苯甲酸以相似于参考例4-(2)的方法处理,得到N-甲氧基-N-甲基-5-溴-2-氯苯甲酰胺的无色固体。APCI-Mass m/Z278/280(M+H)。

[1050] (2) 将上述N-甲氧基-N-甲基-5-溴-2-氯苯甲酰胺及2,5-二溴吡啶以相似于参考例31-(4)的方法处理,产生5-溴-2-氯苯基6-溴-3-吡啶基酮的淡黄色固体。APCI-Mass m/Z374/376(M+H)。

[1051] (3) 将上述5-溴-2-氯苯基6-苯基-3-吡啶基酮及苯基硼酸以相似于参考例20-(1)的方法处理,产生5-溴-2-氯苯基6-苯基-3-吡啶基酮的黄色结晶。APCI-Mass m/Z372/374(M+H)。

[1052] (4) 将上述5-溴-2-氯苯基6-苯基-3-吡啶基酮以相似于参考例14-(1)的方法处理,产生所预期的5-溴-2-氯-1-(6-苯基-3-吡啶基甲基)苯的无色结晶。APCI-Mass m/Z358/360(M+H)。

[1053] 参考例 136

[1054] 5-溴-2-氯-1-(6-异丙基氧基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯

[1055] 将参考例 132-(1) 中所得的 5-溴-2-氯-1-(6-羟基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯及 2-碘丙烷以相似于参考例 132-(2) 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z395/397 (M+H)。

[1056] 参考例 137

[1057] 4-溴-1-氟-2-(5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)萘

[1058] (1) 将 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶 (4.13 毫升) 的四氢呋喃 (40 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 并滴加正丁基锂 (2.44M 己烷溶液, 10.0 毫升) 于其中。于相同温度下搅拌混合物 30 分钟, 并于  $-78^{\circ}\text{C}$  下滴加 1-溴-4-氟萘 (5.0 克) 的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液。于相同温度下搅拌混合物 1 小时, 并于  $-78^{\circ}\text{C}$  下滴加 N, N-二甲基甲酰胺 (5.16 毫升)。使混合物于相同温度下搅拌 1 小时, 并添加饱和氯化铵水溶液于其中, 再以乙酸乙酯萃取混合物。将萃取物以水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并减压蒸发溶剂。使残余物自二异丙基醚及己烷结晶以产生 4-溴-1-氟-2-萘醛 (4.43 克) 的淡黄色结晶。APCI-Mass m/Z267/269 (M+NH<sub>4</sub>)。

[1059] (2) 将上述 4-溴-1-氟-2-萘醛及 2-(2-吡啶基)噻吩以相似于参考例 120 的方法处理, 产生所预期的 4-溴-1-氟-2-(5-(2-吡啶基)-2-噻吩基甲基)萘的无色粉末。APCI-Massm/Z398/400 (M+H)。

[1060] 参考例 138

[1061] 5-溴-2-氯-1-(6-乙基-3-吡啶基甲基)苯

[1062] (1) 将参考例 135-(2) 中所得的 5-溴-2-氯苯基 6-溴-3-吡啶基酮 (3.2 克) 溶于四氢呋喃 (80 毫升), 并添加三乙基铝 (1.0M 己烷溶液, 9.9 毫升)、四(三苯基膦)钼(0) (570 毫克) 及氯化铈(III) (7.3 克) 于其中, 使该混合物于  $30^{\circ}\text{C}$  搅拌 1.5 小时。以甲醇稀释反应混合物, 并使用饱和碳酸氢钠水溶液将反应溶液碱化。滤除不溶物, 并以乙酸乙酯萃取滤液, 经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 99:1 至 85:15) 纯化, 产生 5-溴-2-氯苯基 6-乙基-3-吡啶基酮 (1.98 克) 的无色固体。APCI-Mass m/Z324/326 (M+H)。

[1063] (2) 将上述 5-溴-2-氯苯基 6-乙基-3-吡啶基酮以相似于参考例 14-(1) 的方法处理, 产生所预期的 5-溴-2-氯-1-(6-乙基-3-吡啶基甲基)苯的无色油状物。APCI-Mass m/Z310/312 (M+H)。

[1064] 参考例 139

[1065] 6-乙基苯并[b]噻吩

[1066] (1) 将 4-溴-2-氟苯甲醛及巯基乙酸乙酯以相似于参考例 31-(1) 的方法处理, 产生 6-溴-2-乙氧基羰基苯并[b]噻吩的无色固体。

[1067] (2) 将上述 6-溴-2-乙氧基羰基苯并[b]噻吩以相似于参考例 138-(1) 的方法处理, 产生 6-乙基-2-乙氧基羰基苯并[b]噻吩的无色油状物。APCI-Mass m/Z 235 (M+H)。

[1068] (3) 将上述 6-乙基-2-乙氧基羰基苯并[b]噻吩 (1.26 克) 溶于四氢呋喃 (4 毫升) 及甲醇 (8 毫升), 并添加氢氧化锂一水合物 (677 毫克) 于其中, 使该混合物于室温下搅拌一夜。减压蒸发溶剂, 将残余物溶于水中, 并使用 10% 盐酸水溶液使溶液呈酸性。过滤收集沉淀, 并以水洗涤, 产生 6-乙基苯并[b]噻吩-2-基羧酸 (1.15 克) 的无色结晶。ESI-I-Mass m/Z 205 (M-H)。

[1069] (4) 将上述 6-乙基苯并 [b] 噻吩 -2-基羧酸以相似于参考例 47-(2) 的方法处理, 产生所预期的 6-乙基苯并 [b] 噻吩的无色油状物。

[1070] 参考例 140

[1071] 5-溴-2-氯-1-(1-氧代基-2-异二氢氮茛基甲基) 苯

[1072] (1) 将 5-溴-2-氯苯甲醇 (3.0 克) 溶于甲苯 (30 毫升), 并添加亚硫酸氯 (2.35 毫升) 及吡啶 (2 滴) 于其中, 使该混合物于 100℃ 加热搅拌 2 小时。将混合物冷却, 以饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂以产生 5-溴-2-氯苯甲基氯 (3.34 克) 的淡棕色油状物, 其未经进一步纯化而用于随后的步骤。

[1073] (2) 将上述 5-溴-2-氯苯甲基氯 (3.34 克) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 毫升), 并添加邻苯二甲酰亚胺钾 (2.63 克) 于其中, 使该混合物于 70℃ 加热搅拌 3 小时。将反应溶液倒入水中, 并以乙酸以酯萃取混合物。将萃取物经盐水洗涤, 再以硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 并使残余物用二异丙基醚结晶, 产生 5-溴-2-氯-1-(邻苯二甲酰亚胺-2-基甲基) 苯 (3.33 克) 的无色结晶。APCI-Mass m/Z350/352 (M+H)。

[1074] (3) 将上述 5-溴-2-氯-1-(邻苯二甲酰亚胺-2-基甲基) 苯 (4.3 克) 溶于醋酸 (43 毫升), 并添加锌粉 (8.02 克) 于其中, 使该混合物回流加热 3 天。将混合物冷却, 以氯仿稀释, 并使用氢氧化钠水溶液将其碱化。有机层经硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂。将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 6:1 至 4:1) 纯化, 产生所预期的 5-溴-2-氯-1-(1-氧代基-2-异二氢氮茛基甲基) 苯 (1.39 克) 的无色粉末。APCI-Mass m/Z336/338 (M+H)。

[1075] 参考例 141

[1076] 5-溴-2-氯-1-(1-苯基-4-吡啶基甲基) 苯

[1077] (1) 将 1-苯基-4-溴吡啶 (参见 M. A. Khan, et al., Can. J. Chem., (1963) 411540) (2.23 克) 的乙醚 (30 毫升) 溶液于氩气气氛下冷却至 -78℃, 并滴加正丁基锂 (1.59M 己烷溶液, 6.9 毫升) 于其中。使该混合物于 -20℃ 至 -10℃ 搅拌 5 小时, 并于相同温度下滴加得自参考例 16-(1) 的 5-溴-2-氯苯甲醛 (2.19 克) 的乙醚 (30 毫升) 溶液。将混合物于相同温度搅拌 30 分钟, 并添加四氢呋喃 (30 毫升), 再使混合物于 0℃ 搅拌 30 分钟。添加饱和氯化铵水溶液于其中, 并以乙酸乙酯萃取混合物。萃取物经盐水洗涤再经硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物以硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 83:17 至 80:20) 纯化, 产生 5-溴-2-氯苯基-1-苯基-4-吡啶基甲醇 (831 毫克) 的黄色油状物。APCI-Mass m/Z363/365 (M+H)。

[1078] (2) 将上述 5-溴-2-氯苯基-1-苯基-4-吡啶基甲醇以相似于参考例 120-(2) 的方法处理, 产生所预期的 5-溴-2-氯-1-(1-苯基-4-吡啶基甲基) 苯的无色粉末。APCI-Mass m/Z347/349 (M+H)。

[1079] 参考例 142

[1080] 5-溴-2-氯-1-(6-正丙基氧基苯并 [b] 噻吩-2-基甲基) 苯

[1081] 将参考例 132-(1) 中所得的 5-溴-2-氯-1-(6-羟基苯并 [b] 噻吩-2-基甲基) 苯及 1-溴丙烷以相似于参考例 132-(2) 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z395/397 (M+H)。

[1082] 参考例 143

[1083] 5-溴-2-氯-1-(6-(2-氟乙基氧基) 苯并 [b] 噻吩-2-基甲基) 苯

[1084] 将参考例 132-(1) 中所得的 5-溴-2-氯-1-(6-羟基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯及 1-溴-2-氯乙烷以相似于参考例 132-(2) 的方法处理, 产生目标化合物。APCI-Mass m/Z399/401 (M+H)。