

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580014580.9

[51] Int. Cl.

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 263/00 (2006.01)

C07D 240/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年4月18日

[11] 公开号 CN 1950366A

[22] 申请日 2005.5.24

[21] 申请号 200580014580.9

[30] 优先权

[32] 2004.5.25 [33] EP [31] 04012294.7

[32] 2004.12.9 [33] EP [31] 04029138.7

[86] 国际申请 PCT/EP2005/005581 2005.5.24

[87] 国际公布 WO2005/116019 英 2005.12.8

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.7

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 B·博森梅尔 W-G·弗里贝

T·弗里斯 L·克林 U·赖夫

E·福斯

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王旭

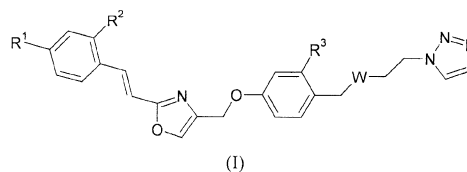
权利要求书4页 说明书47页

[54] 发明名称

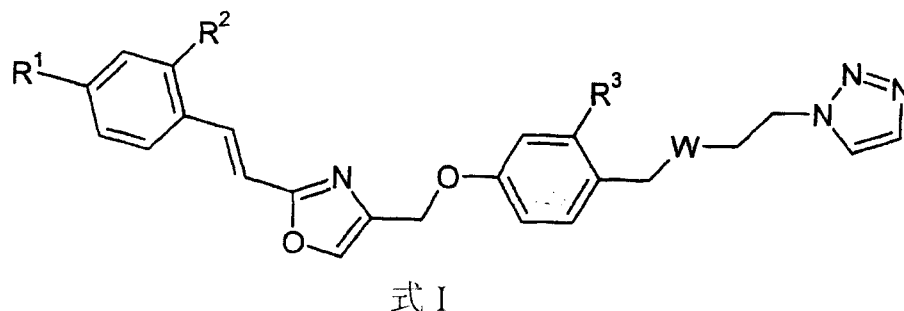
硫醚衍生物、它们的制备和作为药剂的应用

[57] 摘要

本发明的目的是式(I)的化合物, 它们的药用盐, 对映体形式, 非对映异构体和外消旋物, 上述化合物的制备, 含有它们的药物及其制备, 以及上述化合物在控制或预防诸如癌症的疾病中的应用。



1. 式 I 的化合物,



其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基;

卤代烷基硫烷基;

卤代烷基; 或

卤素;

R<sup>2</sup> 是氢或卤素;

R<sup>3</sup> 是氢或烷基;

W 是-S-; -S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-;

及其所有的药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于

R<sup>3</sup> 是氢。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于

R<sup>3</sup> 是烷基。

4. 根据权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其特征在于

R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基。

5. 根据权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其特征在于

R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基;

R<sup>2</sup> 是氢。

6. 根据权利要求 5 的化合物:

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(2-甲基-4-{2-[(E)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲硫基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(2-甲基-4-{2-[(E)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑; 和

1-[2-(2-甲基-4-{2-[(E)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

7. 根据权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其特征在于

R<sup>1</sup> 是卤代烷基; 或

卤素; 和

R<sup>2</sup> 是氢或氟。

8. 根据权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其特征在于

R<sup>1</sup> 是卤代烷基。

9. 根据权利要求 8 的化合物:

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基

甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲硫基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑; 和

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

10. 根据权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其特征在于  
R<sup>1</sup> 是卤素。

11. 根据权利要求 10 的化合物:

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲硫基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑; 和

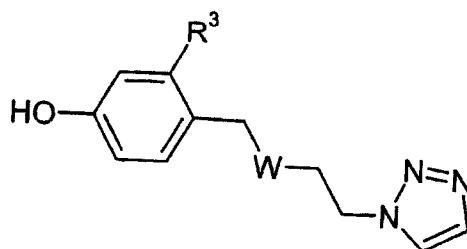
1-[2-(4-{2-[(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

12. 根据权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其特征在于  
W 是-S-。

13. 根据权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其特征在于  
W 是-S(O)-。

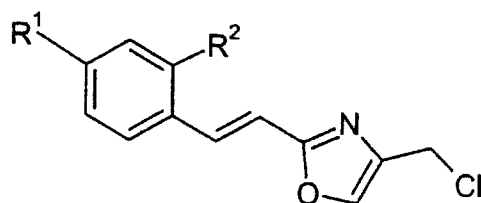
14. 根据权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其特征在于  
W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

15. 一种制备式 I 化合物的方法，其中  
(a) 式 V 的化合物，



式 V,

- 其中 R<sup>3</sup> 和 W 具有在权利要求 1 中对于式 I 给出的含义，  
与式 IV 的化合物反应，



式 IV,

- 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 具有在权利要求 1 中对于式 I 给出的含义，  
以提供相应的式 I 化合物；  
(b) 从反应混合物中分离所述式 I 的化合物，并且  
如果需要，转化为药用盐。
16. 药物组合物，其含有一种或多种权利要求 1-14 中任何一项要求保护的化合物以及药用赋形剂。
17. 根据权利要求 16 的药物组合物，用于抑制肿瘤生长。
18. 权利要求 1-14 中任何一项的化合物在治疗癌症中的应用。
19. 权利要求 1-14 中任何一项的化合物在制备用于抑制肿瘤生长的相应药物中的应用。

## 硫醚衍生物、它们的制备和作为药剂的应用

本发明涉及新的硫醚衍生物，它们的制备方法，含有它们的药物组合物和它们的制备，以及这些化合物作为药物活性剂的应用。

蛋白酪氨酸激酶(PTKs)催化与细胞生长和分化调节有关的各种蛋白质中的酪氨酸残基的磷酸化作用(Wilks等, *Progress in Growth Factor Research* 97 (1990) 2; Chan, A.C., 和 Shaw, A.S., *Curr. Opin. Immunol.* 8 (1996) 394-401)。这些 PTKs 可以分为受体酪氨酸激酶(例如, EGFR/HER-1、c-erbB2/HER-2、c-met、PDGFR、FGFR)和非受体酪氨酸激酶(例如, src、lck)。已知, 许多癌基因编码蛋白, 这些蛋白是异常酪氨酸激酶, 能够造成细胞转化(Yarden, Y.和 Ullrich, A., *Annu. Rev. Biochem.* 57 (1988) 443-478; Larsen 等, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 1989, 第 13 章)。另外, 正常原癌性酪氨酸激酶过量表达可以导致增殖性疾病。

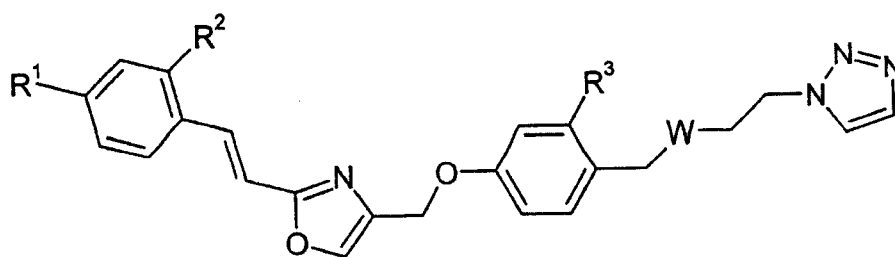
已知, 诸如 HER-2 和 EGFR(HER-1)的 HER-家族受体酪氨酸激酶经常在诸如乳腺癌、胃肠癌(如, 结肠、直肠或胃癌)、白血病和卵巢癌、支气管癌和胰腺癌的常见人类癌症中异常表达。这些受体的高水平与不良的预后及治疗响应相关(Wright, C.等, *Br. J. Cancer* 65 (1992) 118-121)。

因此, 已经认识到, 受体酪氨酸激酶抑制剂可用作哺乳动物癌细胞生长的选择性抑制剂。因而有几种小分子化合物以及单克隆抗体正处于治疗多种类型的癌症的临床试验中(Baselga, J.和 Hammond, L. A., *Oncology* 63 (增刊 1) (2002) 6-16; Ranson, M.和 Sliwkowski, M. X., *Oncology* 63 (Suppl. 1) (2002) 17-24)。

本领域已知一些取代的噁唑类。WO 98/03505, EP 1 270 571, WO 01/77107, WO 03/031442 和 WO 03/059907 公开了作为酪氨酸激酶抑制剂的相关杂环化合物。

然而, 仍然需要具有改善治疗性能的新化合物, 所述改善的治疗性能如增强的活性、降低的毒性、更好的可溶性和改善的药物动力学曲线, 这里仅举几个例子。

本发明涉及通式 I 的化合物，



式 I

其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基；

卤代烷基硫烷基；

卤代烷基；或

卤素；

R<sup>2</sup> 是氢或卤素；

R<sup>3</sup> 是氢或烷基；

W 是-S-；-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-；

及其所有的药用盐。

本发明化合物表现出作为 HER-信号传导途径抑制剂的活性，因而具有抗增殖活性。本发明目的是式 I 的化合物及其药用盐、对映体形式、非对映异构体和外消旋物、上述化合物的制备、含有它们的药物和制备以及上述化合物在控制或预防疾病、尤其是如上所述的疾病和病症中的应用，或上述化合物在制备相应药物中的应用，所述疾病或病症如常见人类癌症（例如，乳腺癌，胃肠癌（结肠，直肠或胃癌），白血病和卵巢癌，支气管和胰腺癌）。

本文使用的术语“烷基”是指饱和的、直链或支链的含有 1-4 个、优选 1-2 个碳原子的烃基。实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

本文使用的术语“卤代烷基”是指被一个或数个卤素原子、优选氟或氯、特别是氟取代的如本文以上定义的烷基。实例有三氟甲基，2,2,2-三氟乙基，全氟乙基等，优选三氟甲基。

本文使用的术语“氟化烷基”是指被一个或数个氟原子取代的如本文

以上定义的烷基。实例有三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基, 全氟乙基等, 优选三氟甲基。

本文使用的术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子连接的如本文以上定义的卤代烷基。实例有二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 2,2,2-三氟乙氧基, 全氟乙氧基等, 优选三氟甲氧基。

本文使用的术语“卤代烷基硫烷基”是指通过硫原子连接的如本文以上定义的卤代烷基。实例有二氟甲基硫烷基, 三氟甲基硫烷基, 2,2,2-三氟乙基硫烷基, 全氟乙基硫烷基等, 优选三氟甲基硫烷基。

式 I 的  $R^1$  中的优选取代基是三氟甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲基硫烷基, 氯和三氟甲基。

在优选实施方案中,  $R^1$  中使用的术语“卤素”表示氟或氯, 优选氯, 并且  $R^2$  中使用的术语“卤素”表示氟或氯, 优选氟。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中, W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中, W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的还有的另一个具体的实施方案中, W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

如本文所用, 当是指 HER-家族的受体酪氨酸激酶如 HER-2 和 EGFR (HER-1) 时, 缩略词“HER”是指人表皮受体并且缩略词“EGFR”是指表皮生长因子受体。

如本文所用, 与质谱分析(MS)相关, 术语“ESI+”是指正电雾化电离模式并且术语“APCI+”是指正气压化学电离模式。

根据本发明的化合物可以以它们的药用盐的形式存在。术语“药用盐”是指常规的酸加成盐, 它们保持式 I 化合物的生物学功效和性能并且由适当的非毒性有机或无机酸形成。样品酸加成盐包括衍生于无机酸的那些和衍生于有机酸的那些, 所述无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸, 所述有机酸如对甲苯磺酸, 萘磺酸, 萘二磺酸, 甲磺酸, 乙磺酸等。将药物化合物(即, 药物)化学修饰成盐是药物化学家众所周知的技术, 该技术用于获得化合物的改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解度。参见, 例如 Bastin, R.J., 等, *Organic Proc. Res. Dev.* 4 (2000) 427-435。

优选的药用盐是用对甲苯磺酸、萘磺酸、萘二磺酸、甲磺酸和盐酸形

成。

在另一优选实施方案中，式 I 的  $R^2$  优选是氢或氟。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

优选的实施方案是式 I 的化合物，其中  $R^3$  是氢。

另一个优选的实施方案是式 I 的化合物，其中  $R^3$  是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

优选的实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷氧基；或

卤代烷基硫烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

优选的实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷氧基；或

卤代烷基硫烷基；且

$R^2$  是氢。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

优选的实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷氧基；或

卤代烷基硫烷基；和

$R^3$  是氢。

另外的优选实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷氧基；或

卤代烷基硫烷基；

$R^2$  是氢; 且

$R^3$  是氢。

这些化合物例如是:

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑;

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑; 和

1-[2-(4-{2-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

本发明的优选实施方案是以下化合物:

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中, W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中, W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中, W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^1$  是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基; 且

$R^3$  是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中, W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中, W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中, W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^1$  是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基;

$R^2$  是氢; 和

$R^3$  是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中, W 是-S-。在上述优选实

实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中  
R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中  
R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基；且  
R<sup>3</sup> 是氢。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中  
R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基；且  
R<sup>3</sup> 是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中  
R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基；  
R<sup>2</sup> 是氢；且  
R<sup>3</sup> 是氢。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中  
R<sup>1</sup> 是卤代烷氧基；且  
R<sup>2</sup> 是氢；  
R<sup>3</sup> 是烷基。

这些化合物例如是：

1-[2-(2-甲基-4-{2-[(E)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲硫基)-乙基]-1*H*-[1,2,3]三唑；

1-[2-(2-甲基-4-{2-[(E)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1*H*-[1,2,3]三唑；和

1-[2-(2-甲基-4-{2-[(E)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1*H*-[1,2,3]三唑。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基硫烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

还有另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基硫烷基；且

R<sup>3</sup> 是氢。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

还有另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基硫烷基；且

R<sup>3</sup> 是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

本发明还有一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基；或

卤素；且

$R^2$  是氢或氟。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

本发明还有一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；或

卤素；

$R^2$  是氢或氟；且

$R^3$  是氢。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

本发明还有一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；或

卤素；

$R^2$  是氢或氟；且

$R^3$  是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；且

$R^3$  是氢。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的

另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基；

R<sup>2</sup> 是氢；且

R<sup>3</sup> 是氢。

该化合物例如是：

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基；

R<sup>2</sup> 是氟；且

R<sup>3</sup> 是氢。

该化合物例如是：

1-[2-(4-{2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

本发明的优选实施方案是以下化合物：

1-[2-(4-{2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

本发明的另一个优选实施方案是以下化合物：

1-[2-(4-{2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基；且

R<sup>3</sup> 是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基；

R<sup>2</sup> 是氢；且

R<sup>3</sup> 是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤代烷基；

R<sup>2</sup> 是氟；且

R<sup>3</sup> 是烷基。

这些化合物例如是：

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲硫基)-乙基]-1*H*-[1,2,3]三唑；

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1*H*-[1,2,3]三唑；和

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲磺酰基)-乙基]-1*H*-[1,2,3]三唑。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤素。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实

实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤素；且

R<sup>3</sup> 是氢。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤素；

R<sup>2</sup> 是氢；且

R<sup>3</sup> 是氢。

该化合物例如是：

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤素；

R<sup>2</sup> 是氟；且

R<sup>3</sup> 是氢。

这些化合物例如是：

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑；

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑，和

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实

实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤素；且

R<sup>3</sup> 是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤素；

R<sup>2</sup> 是氢；且

R<sup>3</sup> 是烷基。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

另一个优选实施方案是式 I 的化合物，其中

R<sup>1</sup> 是卤素；

R<sup>2</sup> 是氟；且

R<sup>3</sup> 是烷基。

这些化合物例如是：

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲硫基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑；

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑；和

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

在上述优选实施方案的更具体的实施方案中，W 是-S-。在上述优选实施方案的另一个具体的实施方案中，W 是-S(O)-。在上述优选实施方案的另外一个具体的实施方案中，W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^3$  是氢；且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^3$  是烷基；且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷氧基；或

卤代烷基硫烷基；且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷氧基；或

卤代烷基硫烷基；

$R^3$  是氢；且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷氧基；或

卤代烷基硫烷基；

$R^3$  是烷基；且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；或

卤素；

$R^2$  是氢或氟；且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；或

卤素；

$R^2$  是氢或氟；

$R^3$  是氢; 且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^1$  是卤代烷基; 特别是氟化烷基;

$R^2$  是氢或氟;

$R^3$  是氢; 且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^1$  是卤代烷基;

$R^2$  是氢或氟;

$R^3$  是烷基; 且

W 是-S-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^3$  是氢; 且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^3$  是烷基; 且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^1$  是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基; 且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^1$  是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基;

$R^3$  是氢; 且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^1$  是卤代烷氧基；或

卤代烷基硫烷基；

$R^3$  是烷基；且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；或

卤素；

$R^2$  是氢或氟；且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；或

卤素；

$R^2$  是氢或氟；

$R^3$  是氢；且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；特别是氟化烷基；

$R^2$  是氢或氟；

$R^3$  是氢；且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^1$  是卤代烷基；

$R^2$  是氢或氟；

$R^3$  是烷基；且

W 是-S(O)-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物，其中

$R^3$  是氢；且

W 是-S(O)<sub>2</sub>-。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中  
 $R^3$  是烷基; 且

W 是  $-S(O)_2-$ 。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中  
 $R^1$  是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基; 且

W 是  $-S(O)_2-$ 。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中  
 $R^1$  是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基;

$R^3$  是氢; 且

W 是  $-S(O)_2-$ 。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中  
 $R^1$  是卤代烷氧基; 或

卤代烷基硫烷基;

$R^3$  是烷基; 且

W 是  $-S(O)_2-$ 。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中  
 $R^1$  是卤代烷基; 或

卤素;

$R^2$  是氢或氟; 且

W 是  $-S(O)_2-$ 。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中  
 $R^1$  是卤代烷基; 或

卤素;

$R^2$  是氢或氟;

$R^3$  是氢; 且

W 是  $-S(O)_2-$ 。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中  
 $R^1$  是卤代烷基; 特别是氟化烷基;

$R^2$  是氢或氟;

$R^3$  是氢; 且

W 是 $-S(O)_2-$ 。

本发明还有另一个实施方案是式 I 的化合物, 其中

$R^1$  是卤代烷基;

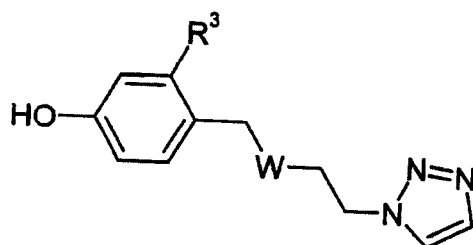
$R^2$  是氢或氟;

$R^3$  是烷基; 且

W 是 $-S(O)_2-$ 。

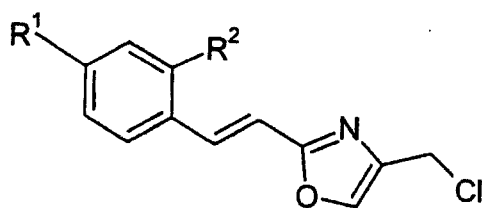
本发明还有另一个实施方案是制备式 I 化合物的方法, 其中

(a) 式 V 的化合物,



式 V,

其中  $R^3$  和 W 具有以上式 I 中给出的含义,  
与式 IV 的化合物反应,



式 IV,

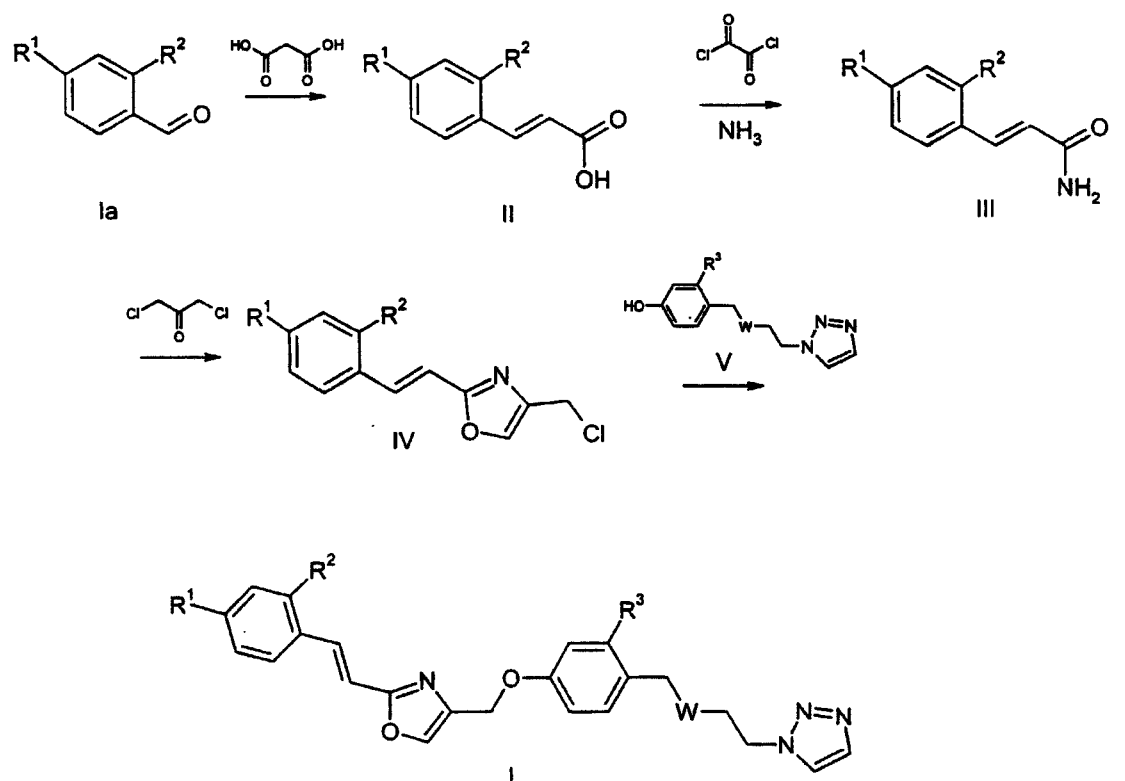
其中  $R^1$  和  $R^2$  具有给出的含义,  
以获得相应的式 I 化合物;

(b) 从反应混合物中分离所述式 I 的化合物, 和

(c) 如果需要, 转化为药用盐。

本领域技术人员可以采用适合于制备化学相关化合物的任何已知方法来制备其中 W 是 $-S-$ ;  $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 的通式 I 的衍生物或其药用盐。当用

于制备式 I 的硫醚衍生物或其药用盐时，这些方法作为本发明的另一个特征提供，并且通过下列反应路线 1 的代表性实例来举例说明，其中，除非另外指出， $R^1$ ,  $R^2$  和  $W$  具有本文以上给出的含义。必需的原料可通过标准有机化学方法获得。在后附的实施例中描述了这些原料的制备。备选地，可以通过与所列举的方法类似的方法获得必需的原料，这属于有机化学家的常规技能。



### 反应路线 1

在反应路线 1 中描述了合成式 I 化合物的优选方法，该方法起始于其中  $R^1$  和  $R^2$  具有以上式 I 中给出的含义的相应的苯甲醛式 Ia。反应序列的第一步是与丙二酸的诺文葛耳缩合和伴随的脱羧作用，产生式 II 的丙烯酸。该反应典型地在可达 140°C 的温度下在溶剂中进行，所述溶剂如吡啶，*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)，乙腈，*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)及其混合物。典型使用的碱是哌啶，三乙胺和二异丙基胺。

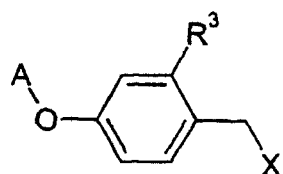
通过对于本领域技术人员而言标准的方法，将获得的式 II 的丙烯酸转化为它们相应的式 III 的酰胺，例如通过在  $-30^{\circ}\text{C}$  至  $40^{\circ}\text{C}$  范围内的温度下在溶剂如四氢呋喃(THF)、二氯甲烷、*N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物中用草酰氯活化式 II 中的羧基基团。加入氨获得所述式 III 的酰胺。

可以通过公知的方法或其改进形式合成式 IV 的氯化物。将式 III 的酰胺和 1,3-二氯丙酮进行缩合/脱水反应序列，获得式 IV 的化合物。该类型反应的典型溶剂有甲苯，二甲苯，苯，丙酮和氯仿。如果需要，可以在无溶剂的条件下进行反应。反应温度可以在  $50^{\circ}\text{C}$  至  $150^{\circ}\text{C}$  之间变化。

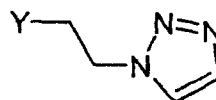
通过本领域技术人员公知的反应可以获得其中 W 是 -S-; -S(O)- 或 -S(O)<sub>2</sub>- 的式 I 的衍生物，例如按照反应路线 1 通过用式 IV 的化合物将式 V 的化合物烷基化。典型地，烷基化是在碘化钾或碘化钠的存在下，在溶剂如 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、甲醇、乙醇和异丙醇中进行。该反应的典型碱有甲醇钠，氢化钠或二异丙基氨基化锂。反应温度可以在  $50^{\circ}\text{C}$  至  $150^{\circ}\text{C}$  之间变化。

式 V 的酚类中间体可以如下制备：

a) 式 VI 的化合物与式 VII 的化合物反应，



式 VI



式 VII,

其中  $R^3$  具有以上给出的含义，并且

A 表示如下定义的适当的保护基，

X 表示硫醇基团，且

Y 表示如下定义的适当的离去基，

以获得相应的硫醚，

b) 任选地将所述硫醚氧化以生产亚砷或砷，和

c) 随后去除保护基 A。

式 VI 的化合物与式 VII 的化合物的反应是本领域公知的。典型地，该

烷基化反应可以在溶剂如 DMF、甲醇、乙醇和异丙醇中进行。该反应的典型碱是碱金属碳酸盐，甲醇钠，氢化钠或二异丙基氨基化锂。反应温度可以在 20°C 至 150°C 之间变化。其它优选的烷基化方法利用溶剂如酮类中的作为碱的碱金属碳酸盐，例如回流温度下丁酮中的碳酸铯，或室温下 DMF 中的氢化钠。适当的离去基 Y 是典型地用于烷基化反应中的和本领域技术人员众所周知的那些。这些离去基的实例其中有卤素阴离子，特别是碘化物，溴化物或氯化物，对甲苯磺酸酯（甲苯磺酸酯(tosylate)），甲磺酸酯（mesylate），三氟甲磺酸酯（triflate）或叠氮基。

本文所述的羟基保护基 A 是本领域技术人员已知的常规保护基。实例有叔丁氧羰基（boc），丙烯-3-基（烯丙基），三苯基甲基（三苯甲基）和甲硅烷基，例如叔-丁基-二甲基-甲硅烷基，三异丙基-甲硅烷基。

杂原子上保护基的去除取决于该基团的性质。典型的实例是在酸性条件下，例如在回流条件下在 THF 中使用甲酸水溶液去除三苯甲基，或在室温下用二氯甲烷中的三氟乙酸去除叔丁氧羰基，或在室温下在 THF 水溶液中用氟化四丁基铵去除取代的甲硅烷基。通过在烯丙基-受体如 1,3-二甲基巴比妥酸的存在下用二氯甲烷中催化量的钯络合物，例如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 处理底物，可以顺利地去除烯丙基基团。

式 V 的化合物是新的并且也是本发明的主题。

式 I 化合物可以含有一个或几个手性中心并且因此可以以外消旋或旋光形式存在。该外消旋物可以按照已知方法分离成对映体。例如，通过与旋光酸反应，从外消旋混合物形成非对映体盐，其可以通过结晶法分离，所述旋光酸如例如 D-或 L-樟脑磺酸。备选地，对映体的分离也可以通过使用可商购的手性 HPLC-相的色谱法实现。

式 I 化合物及其药用盐具有重要的药学特性。已发现，所述化合物抑制 HER-信号传导途径并显示出抗增殖活性。因此，本发明化合物可用于治疗和/或预防具有已知 HER-家族受体酪氨酸激酶，如 HER-2 和 EGFR(HER-1)过量表达的疾病，特别地用于治疗 and/或预防上述疾病。作为 HER-信号传导途径抑制剂的本发明化合物的活性通过如下生物学测定证明：

### Calu-3 肿瘤细胞系中 HER2 磷酸化的抑制

将每孔  $2 \times 10^5$  Calu-3 (ATTC HTB-55) 细胞铺平板在 12-孔平板中。4 天后将细胞在 Dulbecco's 改进 Eagle 培养基(DMEM)/0.5%胎牛血清(FCS) /1% 谷氨酰胺中饥饿 16 小时。在该 16 小时期间, 将细胞与试验化合物在二甲亚砜(DMSO)中的溶液温育, 以使化合物的终浓度为  $1 \mu\text{M}$  并且 DMSO 的终体积为 0.5%。之后, 细胞在裂解缓冲液中裂解, 所述裂解缓冲液含有 1% Triton<sup>®</sup>X-100, 10%甘油, 1 mM 乙二醇-双(2-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA), 1.5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 150 mM NaCl, 50 mM 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲液 pH 7.5, 1 mM 苯基甲基磺酰氟(PMSF), 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  抑酶肽(从牛肺中获得和纯化的天然存在的蛋白质)和 0.4 mm 原钒酸盐( $\text{Na}_3\text{VO}_4$ )。在十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS PAGE)上分析细胞裂解物, 在转移到硝酸纤维素膜以后, 用特异性识别 HER-2 中的 pY 1248 (人表皮受体 2 的磷酸化酪氨酸残基 1248) 的抗体检测。在与抗兔抗体温育后, 该抗体与 POD (获自 Biorad, 慕尼黑, 德国的过氧化物酶) 偶联, 通过化学发光(ECL, Amersham)检测信号。HER-2 磷酸化的抑制被计算为仅用 DMSO 处理的对照的百分比。抑制百分比按照下列公式计算: 抑制% =  $100 - (\text{试验样品的磷酸化-HER2-信号} * 100 / \text{磷酸化-HER2-信号 DMSO-对照})$ 。

检测到所有化合物显著抑制 HER2-磷酸化, 例举为表 1 所示的化合物。本文所用的参照化合物是 1-[4-(4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基)-丁基]-1H-[1,2,3]-三唑 (实施例 4, 第 88 页, WO 01/77107)。

**表 1:**

|              | 对照<br>(DMSO) | HER-2-磷酸化抑制百分比<br>(化合物浓度 $1 \mu\text{M}$ ) |
|--------------|--------------|--|
| 参考化合物        | 0            | 52.3                                       |
| 实施例 6, 10    | 0            | 55-65                                      |
| 实施例 1, 9     | 0            | 65-80                                      |
| 实施例 3, 7, 11 | 0            | >80  |

### 肿瘤抑制的体内测定:

为了产生原发性肿瘤, 将非小细胞肺癌(NSCLC) (例如 Calu-3 (ATTC HTB-55)或 A549 (ATTC CCL-185))细胞( $4-5.0 \times 10^6$ , 100  $\mu$ l 体积)皮下注射到雌性 SCID 米色鼠(重症联合免疫缺陷/米色鼠, 获自 Charles River, Sulzfeld, 德国)或 BALB/c 裸鼠(BALB/c 裸自发突变鼠(纯合子), 获自 Taconic Europe, Ry, 丹麦)。在用于实验之前将细胞解冻并体外扩展。在细胞注射后 14-21 天将小鼠指定为治疗组。对于分组( $n = 10-15$  只小鼠/组), 将动物随机化以获得每组的约 100-150  $\text{mm}^3$  的类似的平均原发性肿瘤体积。将试验化合物每日口服施用一次, 该试验化合物作为在 7.5%明胶 0.22% NaCl 中的混悬液, 施用体积为基于实际体重的 10 ml/kg。在分级后一天开始治疗, 并进行直至第 20-50 天, 研究的最后一天。在随机化之前开始, 每周测量皮下原发性肿瘤两次, 该测量是在两个方向(长度和宽度)上使用电子卡尺进行。原发性肿瘤的体积使用下式计算:  $V[\text{mm}^3] = (\text{长} [\text{mm}] \times \text{宽} [\text{mm}] \times \text{宽} [\text{mm}])/2$ 。另外, 所有动物的体重每周记录至少两次。最后, 在研究结束时, 分离肿瘤并称重。

根据本发明的化合物及其药用盐可以用作药物, 例如以药物组合物的形式。药物组合物可以口服施用, 例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式。然而, 给药还可以例如以栓剂的形式通过直肠进行, 或者例如以注射液的形式肠胃外进行。

上述药物组合物可以通过用药用惰性的无机或有机载体加工本发明的化合物来获得。例如可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等用作这些用于片剂、包衣片剂、糖锭剂、和硬明胶胶囊的载体。软明胶胶囊的适当载体有, 例如, 植物油, 蜡, 脂肪, 半固体和液体多元醇等。然而, 取决于活性物质的性质, 在软明胶胶囊的情形中通常不需要载体。生产溶液和糖浆的适当载体有, 例如, 水, 多元醇, 甘油, 植物油等。栓剂的适当载体有, 例如, 天然或硬化油, 蜡, 脂肪, 半液体或液体多元醇等。

此外, 药物组合物可以含有防腐剂, 增溶剂, 稳定剂, 润湿剂, 乳化剂, 甜味剂, 着色剂, 调味剂, 改变渗透压的盐, 缓冲液, 掩蔽剂或抗氧

化剂。它们也可以还含有其它的在治疗上有价值的物质。

药物组合物包含例如下列各项：

片剂制剂(湿法造粒)：

| 项目 | 成分                        | Mg/片 |     |     |     |
|----|---------------------------|------|-----|-----|-----|
|    |                           | 5    | 25  | 100 | 500 |
| 1  | 式 I 化合物                   | 5    | 25  | 100 | 500 |
| 2  | 无水乳糖 DTG<br>(直接压片级)       | 125  | 105 | 30  | 150 |
| 3  | Sta-Rx 1500<br>(预胶凝化淀粉粉末) | 6    | 6   | 6   | 30  |
| 4  | 微晶纤维素                     | 30   | 30  | 30  | 150 |
| 5  | 硬脂酸镁                      | 1    | 1   | 1   | 1   |
|    | 合计                        | 167  | 167 | 167 | 831 |

制备方法：

- 1、混合第 1、2、3 和 4 项，并用纯水造粒。
- 2、在 50°C 下干燥颗粒。
- 3、让颗粒通过合适的研磨设备。
- 4、加入第 5 项并混合 3 分钟；在合适的压片机上压片。

b) 胶囊制剂：

| 项目 | 成分      | mg/胶囊 |     |     |     |
|----|---------|-------|-----|-----|-----|
|    |         | 5     | 25  | 100 | 500 |
| 1  | 式 I 化合物 | 5     | 25  | 100 | 500 |
| 2  | 含水乳糖    | 159   | 123 | 148 | --- |
| 3  | 玉米淀粉    | 25    | 35  | 40  | 70  |
| 4  | 滑石      | 10    | 15  | 10  | 25  |
| 5  | 硬脂酸镁    | 1     | 2   | 2   | 5   |
|    | 合计      | 200   | 200 | 300 | 600 |

制备方法:

- 1、在合适的混合器中混合第 1、2 和 3 项 30 分钟;
- 2、加入第 4 和 5 项并混合 3 分钟;
- 3、填充到合适的胶囊中。

c) 微混悬剂

1. 在定制的管 GL 25 中称量 4.0 g 玻璃珠, 4 cm (珠粒填充管的一半)。
2. 加入 50 mg 化合物, 用 spatulum 分散并涡旋。
3. 加入 2 ml 明胶溶液(珠粒重量: 明胶溶液 = 2:1)并涡旋。
4. 加盖并包裹在铝箔中避光。
5. 制备磨碎机的平衡重。
6. 在 Retsch 磨碎机中研磨 4 小时, 20/s (对于一些物质, 在 30/s 下可达 24 小时)。
7. 通过在 400 g 下离心 2 分钟, 在滤器支架上用两层滤器(100  $\mu\text{m}$ )从珠粒中提取混悬液, 所述滤器与接收管偶联。
8. 将提取物转移到量筒中。
9. 用小体积 (这里 1 ml 步骤) 重复洗涤直至达到终体积或提取物澄清。
10. 用明胶填充至终体积并均化。

上述制剂产生式 I 化合物的微混悬剂, 粒度为 1 和 10  $\mu\text{m}$  之间。该混悬剂也适合于口服施用并且可以用于上述体内测定。

含有本发明的化合物或其药用盐和治疗惰性载体的药物也是本发明的一个目的, 它们的制备同样也是, 其制备包括将一种或多种本发明的化合物和/或药用盐以及 (如果需要) 一种或多种其它在治疗上有价值的物质, 与一种或多种治疗惰性载体一起形成盖仑给药形式。

根据本发明, 本发明的化合物及其药用盐可用于控制或预防疾病。基于它们的 HER-信号传导途径抑制及其抗增殖活性, 所述化合物可用于预防或治疗疾病如人类或动物的癌症和用于生产相应的药物。剂量取决于各种因素而定, 例如, 给药方式, 物种, 年龄和/或个体健康状况。

本发明另一个实施方案是药物组合物，含有一种或多种式 I 的化合物以及药用赋形剂。

本发明另一个实施方案是用于抑制肿瘤生长的药物组合物。

本发明还有另一个实施方案是式 I 化合物在治疗癌症中的应用。

本发明还有另一个实施方案是式 I 化合物在制备用于抑制肿瘤生长的相应药物中的应用。

提供下述实施例和参考文献有助于理解本发明，本发明的真正范围由后附权利要求阐明。应当理解的是，在不偏离本发明实质的情况下，可以对所述方法进行改进。

### 实施例：

#### 实施例 1

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

将 5.00 g (3.80 ml, 26.3 mmol) 4-三氟甲氧基-苯甲醛, 3.10 g (30.0 mmol) 丙二酸, 0.26 g (3.0 mmol) 哌啶和 15.0 ml 吡啶的混合物保持在回流温度下直至二氧化碳停止发生(3 h)。在冷却至室温后将反应混合物倒在 50 g 冰和 15 ml 6N HCl 上。分离沉淀, 用水洗涤并干燥。产率: 5.20 g (85%) 3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酸。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 6.57(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}), 7.40(\text{d}, 2\text{H}, 3'/5'\text{-H}), 7.62(\text{d}, 1\text{H}, 3\text{-H}), 7.84(\text{d}, 2\text{H}, 2'/6'\text{-H}), 12.5(\text{br}, 1\text{H}, \text{COOH})$ 。

向 4.90 g (21.1 mmol) 3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酸在 30.0 ml 四氢呋喃和 0.3 ml N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液在 10 分钟内在 0°C 下滴加 2.70 ml (32.0 mmol) 草酰氯在 5.0 ml 四氢呋喃中的溶液。在 0-5°C 下持续搅拌 30 分钟和之后在室温下搅拌 2 小时。将获得的溶液再次冷却至 0-5°C, 然后在 15 分钟内加入 75 ml 的 25% 氨水溶液。在搅拌 30 分钟后, 收集沉淀的酰胺, 用水洗涤并且在 40°C 下真空干燥。产率: 4.48 g (92%) 3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰胺。

**MS:** M = 232.2(API+)

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 6.63(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}), 7.16(\text{br}, 1\text{H}, \text{NH})$ ,

7.42(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.45(d, 1H, 3-H), 7.58(br, 1H, NH), 7.70(d, 2H, 2'-/6'-H)。

在通过使用分水器（迪安-斯达克榻分水器）连续去除水的情形下，将 4.28 g (18.5 mmol) 3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰胺, 2.80 g (22.2 mmol) 二氯丙酮和 30.0 ml 甲苯保持在回流温度下 16 小时。在真空去除溶剂之后，通过硅胶色谱法纯化残余物(洗脱液: 庚烷/乙酸乙酯 20:1)。将含有产物的所有级分浓缩至 10 ml 体积，通过过滤分离结晶物质，用冷庚烷洗涤并干燥。将含有产物的所有级分浓缩至 10 ml 体积，通过过滤分离结晶物质，用冷庚烷洗涤并干燥。产率: 1.75 g (31%) 4-氯甲基-2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑。

MS: M = 304.2(API+)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 4.71(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.21(d, 1H, =CH), 7.40(d, 2H, Ar-H), 7.58(d, 1H, =CH), 7.87(d, 2H, Ar-H), 8.19(s, 1H, 噁唑)。

用 32 mg (1.25 mmol) 氢化钠处理 294 mg (1.25 mmol) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基甲基)-苯酚在 7 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液，并室温搅拌 15 min，然后加入 380 mg (1.25 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑并持续搅拌过夜。在加入 20 ml 水后，分离沉淀，用水、热甲醇和乙醚充分洗涤，并 40°C 真空干燥。产率: 435 mg (69%) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.87(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.66(s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.55(t, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.01(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 7.00(d, 2H, 3'-,5'-H), 7.21(d, 1H, =CH), 7.25(d, 2H, 2'-,6'-H), 7.40(d, 2H, Ar-H), 7.57(d, 1H, =CH), 7.73(s, 1H, 三唑), 7.87(d, 2H, Ar-H), 8.12(s, 1H, 三唑), 8.22(s, 1H, 5-H-噁唑)。

## 实施例 2

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

向 101 mg (0.20 mmol) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-

噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 8 ml 甲醇中的溶液在 20 分钟期间内滴加溶解在 4 ml 水中的 369 mg (0.60 mmol) 过硫酸氢钾制剂。室温搅拌 24 小时后蒸馏掉挥发物, 残余物溶解在二氯甲烷中, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥并蒸发。用乙酸乙酯/甲醇 25:1 从硅胶上洗脱提供 63 mg (59%)标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 3.70(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 4.43(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.81(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-三唑}$ ), 5.04(s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-噁唑}$ ), 7.08(d, 2H, 3',-5'-H), 7.21(d, 1H, =CH), 7.32(d, 2H, 2',-6'-H), 7.40(d, 2H, Ar- $\text{OCF}_3$ ), 7.57(d, 1H, =CH), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.87(d, 2H, Ar- $\text{OCF}_3$ ), 8.18(s, 1H, 三唑), 8.24(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 3

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

向 $-30^\circ\text{C}$ 下 101 mg (0.20 mmol) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 8 ml 二氯甲烷中的溶液在 20 分钟期间内滴加溶解在 2 ml 乙酸乙酯中的 54 mg (0.24 mmol) 3-氯-过氧苯甲酸。 $-30^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时后, 使得混合物升温过夜, 用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用水洗涤, 干燥并蒸发。用乙酸乙酯/甲醇 9:1 从硅胶上洗脱, 提供 77 mg (74%)标题化合物, 为灰白色固体。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 3.12(五重峰, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 3.34(五重峰, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 3.96(d, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.14(d, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.79(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-三唑}$ ), 5.03(s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-噁唑}$ ), 7.05(d, 2H, 3',-5'-H), 7.21(d, 1H, =CH), 7.25(d, 2H, 2',-6'-H), 7.40(d, 2H, Ar-H), 7.57(d, 1H, =CH), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.87(d, 2H, Ar-H), 8.17(s, 1H, 三唑), 8.23(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 4

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

将 5.42 g (26.3 mmol) 4-三氟甲基硫烷基-苯甲醛, 3.12 g (30.0 mmol) 丙二酸, 0.26 g (3.0 mmol) 哌啶和 12.0 ml 吡啶的混合物保持在回流温度下直至二氧化碳停止发生(5 h)。在冷却至室温后, 将反应混合物倒在 50 g 冰和 15 ml 6N HCl 上。分离沉淀, 用水洗涤并干燥。产率: 5.90 g (90%) 3-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-丙烯酸。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 6.65(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}), 7.63(\text{d}, 1\text{H}, 3\text{-H}), 7.74(\text{d}, 2\text{H}, 3'/5'\text{-H}), 7.84(\text{d}, 2\text{H}, 2'/6'\text{-H}), 12.7(\text{br}, 1\text{H}, \text{COOH})$ 。

向 5.24 g (21.1 mmol) 3-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-丙烯酸在 30.0 ml 四氢呋喃和 0.3 ml N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液在 0°C 下在 20 分钟内滴加 2.70 ml (32.0 mmol) 草酰氯在 5.0 ml 四氢呋喃中的溶液。在 0-5°C 下持续搅拌 30 分钟, 之后在室温下持续搅拌 3 小时。将获得的溶液再次冷却至 0-5°C, 然后在 15 分钟内加入 100 ml 的 25% 氨水溶液。在蒸发有机溶剂后, 加入 200 ml 水, 冷却溶液。收集沉淀的酰胺, 用水洗涤并在 40°C 下真空干燥。产率 4.62 g (89%) 3-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-丙烯酰胺。

MS:  $M = 248.2(\text{API}^+)$

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 6.72(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}), 7.21(\text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 7.46(\text{d}, 1\text{H}, 3\text{-H}), 7.62(\text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 7.73(\text{dd}, 4\text{H}, \text{Ar-H})$ 。

在通过使用分水器(迪安-斯达克榻分水器)连续去除水的情形下, 将 4.45 g (18.0 mmol) 3-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-丙烯酰胺, 2.80 g (22.2 mmol) 1,3-二氯丙酮和 50.0 ml 甲苯保持在回流温度下 40 小时。在真空去除溶剂之后, 通过硅胶色谱法纯化残余物(洗脱液: 庚烷/乙酸乙酯 1:1)。将含有产物的所有级分浓缩至 10 ml 体积, 通过过滤分离结晶物质, 用冷庚烷洗涤并干燥。产率 2.02 g (35%) 4-氯甲基-2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-乙烯基]-噁唑。

MS:  $M = 320.1(\text{API}^+)$

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 4.71(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Cl}), 7.30(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}), 7.74(\text{d}, 2\text{H}, \text{Ar-H}), 7.89(\text{d}, 2\text{H}, \text{Ar-H}), 8.21(\text{s}, 1\text{H}, \text{噁唑})$ 。

将 19.6 g (107.3 mmol) 1-烯丙氧基-4-氯甲基-苯 (Coolen, H.K.A.C., 等, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 114 (1995) 381-386) 和 8.99 g (118 mmol) 硫脲在 25 ml 乙醇中的混合物回流 7 小时, 然后允许冷却过夜, 蒸发并用乙醇

洗涤残余物。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 4.46(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{S}), 4.56(\text{d}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{-乙 烯基}), 5.26(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2), 5.38(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2), 6.03(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CH}_2), 6.95(\text{d}, 2\text{H}, 3\text{-H}/5\text{-H}), 7.35(\text{d}, 2\text{H}, 2\text{-H}/6\text{-H}), 9.24(\text{br}, 4\text{H}, \text{NH}_2)$ 。

将获得的异硫脲鎓盐氯化物与 25 ml 乙醇和 7.5 ml 25%氨一起加热至回流 2 小时，然后蒸发和在 5 ml 6N HCl 和乙酸乙酯之间分配。干燥有机相并蒸发，留下 13.65 g (71%) (4-烯丙氧基-苄基)-甲硫醇，为几乎无色的油。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 2.75(\text{s}, 1\text{H}, \text{SH}), 3.68(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{SH}), 4.54(\text{d}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{-乙 烯基}), 5.24(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2), 5.38(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2), 6.03(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CH}_2), 6.88(\text{d}, 2\text{H}, 3\text{-H}/5\text{-H}), 7.15(\text{d}, 2\text{H}, 2\text{-H}/6\text{-H})$ 。

向 12.90 g (66.3 mmol) 甲苯-4-磺酰氯, 8.12 g (80.2 mmol) 三乙胺和 2.03 g (16.6 mmol) 4-(N,N-二甲基氨基)-吡啶在 150 ml 二氯甲烷中的溶液在  $-10^\circ\text{C}$  下滴入 7.5 g (66.3 mmol) 2-[1,2,3]三唑-1-基-乙醇在 150 ml 二氯甲烷中的溶液，并且在  $-4^\circ\text{C}$  下持续搅拌过夜。在加入 170 g 冰, 280 ml 水和 170 ml 二氯甲烷后，加入 3.9 ml 浓盐酸。剧烈搅拌，接着快速分离有机层，该有机层用碳酸氢钠溶液洗涤，然后用氯化钠溶液洗涤，干燥并蒸发。产率: 15.3 g (86%) 甲苯-4-磺酸 2-[1,2,3]三唑-1-基-乙酯。

向 13.0 g (50.5 mmol) (4-烯丙氧基-苄基)-甲硫醇和 13.5 g (50.5 mmol) 甲苯-4-磺酸 2-[1,2,3]三唑-1-基-乙酯在 125 ml N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在氩气下在  $-30^\circ\text{C}$  加入 2.42 g (101 mmol) 氢化钠。使得混合物升温至室温，在氩气下搅拌 12 小时。在用 100 ml 水淬灭后，用二氯甲烷稀释混合物，用水洗涤，干燥并蒸发。在用乙酸乙酯/庚烷 1:1 洗脱后，硅胶上纯化产生 12.0 g (86%) 1-[2-(4-烯丙氧基-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑，为淡黄色油。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 2.86(\text{t}, 2\text{H}, \text{SCH}_2\text{-CH}_2\text{-三 唑}), 3.65(\text{s}, 2\text{H}, \text{SCH}_2\text{Ph}), 4.54(\text{m}, 4\text{H}, \text{CH}_2\text{-三 唑}, \text{OCH}_2\text{-乙 烯基}), 5.24(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2), 5.38(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2), 6.03(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CH}_2), 6.51(\text{d}, 2\text{H}, 3\text{-H}/5\text{-H}), 6.99(\text{d}, 2\text{H}, 2\text{-H}/6\text{-H}), 7.73(\text{s}, 1\text{H}, \text{三 唑}), 8.12(\text{s}, 1\text{H}, \text{三 唑})$ 。

向 1.90 g (6.9 mmol) 1-[2-(4-烯丙氧基-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三

唑在 150 ml 二氯甲烷中的溶液在  $-30^{\circ}\text{C}$  下滴加 1.86 g (8.3 mmol) 3-氯-过苯甲酸在 40 ml 乙酸乙酯中的溶液, 持续搅拌 1 小时。使得混合物升温过夜, 用碳酸氢钠和碳酸钠溶液洗涤, 然后用水洗涤, 干燥并蒸发。用乙酸乙酯/甲醇 5:1 从硅胶上洗脱提供 1.25 g (62%) 1-[2-(4-烯丙氧基-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 3.11(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-三唑}$ ), 3.32(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-三唑}$ ), 3.94(d, 1H,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ), 4.12(d, 1H,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ), 4.56(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-三唑}$ ), 4.56(m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-乙基}$ ), 5.25(d, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.38(d, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 6.03(m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.94(d, 2H, 3-H/5-H), 7.22(d, 2H, 2-H/6-H), 7.74(s, 1H, 三唑), 8.16(s, 1H, 三唑)。

向 28.46 g (0.182 mol) 1,3-二甲基-咪啉-2,4,6-三酮和 1.81 g (1.57 mmol) 四-(三苯基膦)-钯在 600 ml 二氯甲烷中的溶液滴加 17.70 g (60.75 mmol) 1-[2-(4-烯丙氧基-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑的溶液, 在  $45^{\circ}\text{C}$  下持续搅拌 6 小时。使得冷却过夜。用三份碳酸氢钠溶液萃取反应混合物, 然后将水相调节至 pH 1, 用乙酸乙酯萃取三次。干燥有机萃取物并蒸发, 获得 12.6 g (83%) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙亚磺酰基甲基)-苯酚, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 3.10(dt, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-三唑}$ ), 3.29(dt, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-三唑}$ ), 3.90(d, 1H,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ), 4.06(d, 1H,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ), 4.78(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-三唑}$ ), 6.75(d, 2H, 3-H/5-H), 7.11(d, 2H, 2-H/6-H), 7.75(s, 1H, 三唑), 8.17(s, 1H, 三唑), 9.50(s, 1H, OH)。

向 17.0 g (109 mmol) 1,3-二甲基-咪啉-2,4,6-三酮和 1.15 g (0.99 mmol) 四-(三苯基膦)-钯在 600 ml 二氯甲烷中的溶液滴加 10.0 g (36.3 mmol) 1-[2-(4-烯丙氧基-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 200 ml 二氯甲烷中的溶液, 在  $45^{\circ}\text{C}$  下持续搅拌 5 小时。使得冷却过夜。用 500 ml 碳酸氢钠溶液, 500 ml 水洗涤反应混合物三次, 然后用 200 ml 二氯甲烷萃取水相。干燥合并的有机相, 蒸发并通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/正-庚烷 3:1)纯化, 获得 5.78 g (68%) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基甲基)-苯酚, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 2.85(t, 2H,  $\text{SCH}_2\text{-CH}_2\text{-三唑}$ ), 3.60(s, 2H,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ), 4.53(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-三唑}$ ), 6.70(d, 2H, 3-H/5-H), 7.10(d, 2H,

2-H/6-H), 7.73(s, 1H, 三唑), 8.11(s, 1H, 三唑), 9.35(s, 1H, OH)。

将 0.158 g (0.63 mmol) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙亚磺酰基甲基)-苯酚和 0.124 g (0.38 mmol) 碳酸铯在 10 ml 丁酮中的混合物在 60°C 下搅拌 30 分钟, 然后加入 0.25 g (0.63 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(4-三氟甲基-硫烷基-苯基)-乙烯基]-噁唑和 0.105 g (0.63 mmol) 碘化钾, 并且在 60°C 下持续搅拌 2 天。在去除溶剂和在乙酸乙酯与水之间分配残余物之后, 用 1 N NaOH 洗涤有机相, 通过硫酸钠干燥。浓缩溶液并且通过硅胶纯化。用乙酸乙酯/甲醇 9:1 洗脱, 获得 0.081 g (24%) 1-[4-(4-{2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑, 为白色固体, 熔点 182-184°C。

MS: M = 534.9 (ESI+)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.13(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.35(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.96(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ar), 4.14(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ar), 4.79(m, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.04(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 7.05(d, 2H, 3'-,5'-H), 7.26(d, 2H, 2'-,6'-H), 7.31(d, 1H, =CH), 7.59(d, 1H, =CH), 7.74(d, 2H, Ar-SCF<sub>3</sub>), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.88(d, 2H, Ar-SCF<sub>3</sub>), 8.17(s, 1H, 三唑), 8.26(s, 1H, 噁唑)。

### 实施例 5

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

将 10.0 g (7.68 ml, 58.1 mmol) 4-二氟甲氧基-苯甲醛, 6.65 g (63.9 mmol) 丙二酸, 0.21 g (2.50 mmol) 哌啶和 50 ml 吡啶的混合物保持在回流温度下直至二氧化碳停止发生(3 h)。在冷却至室温后将反应混合物倒在 200 g 冰和 100 ml 6N HCl 上。分离沉淀, 用水洗涤并干燥。产率: 8.8 g (71%) 3-(4-二氟甲氧基-苯基)-丙烯酸。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 6.51(d, 1H, 2-H), 7.21(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.32(t, 1H, OCHF<sub>2</sub>), 7.59(d, 1H, 3-H), 7.77(d, 2H, 2'-/6'-H), 12.4(br, 1H, COOH)

向 8.70 g (40.6 mmol) 3-(4-二氟甲氧基-苯基)-丙烯酸在 60.0 ml 四氢呋喃和 0.6 ml N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液在 0°C 下在 10 min 内滴加 5.14

ml (60.9 mmol) 草酰氯在 10 ml 四氢呋喃中的溶液。在 0-5°C 下持续搅拌 30 分钟, 之后在室温下持续搅拌 2 小时。将获得的溶液再次冷却至 0-5°C, 然后在 15 分钟内加入 150 ml 25%氨水溶液。收集分离的油并且与水一起搅拌 30 分钟。收集沉淀的酰胺, 用水洗涤并且在 40°C 下真空干燥。产率: 4.7 g (54%) 3-(4-二氟甲氧基-苯基)-丙烯酰胺。

MS: M = 214.2 (API+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 6.57(d, 1H, 2-H), 7.10(br, 1H, NH), 7.21(d, 2H, 3'-/5'-H), 7.29(t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.45(d, 1H, 3-H), 7.53(br, 1H, NH), 7.63(d, 2H, 2'-/6'-H)。

在通过使用分水器(迪安-斯达克榻分水器)连续去除水的情形下, 将 4.50 g (21.1 mmol) 3-(4-二氟甲氧基-苯基)-丙烯酰胺, 3.20 g (25.2 mmol) 二氯丙酮和 45 ml 甲苯保持在回流温度下 22 h。在真空去除溶剂之后, 残余物与二乙醚搅拌, 吸去沉淀(一些残余原材料), 蒸发滤液至干燥。用庚烷萃取残余物三次, 蒸发庚烷, 真空干燥残余物。产率: 1.0 g (16%) 4-氯甲基-2-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑。

MS: M = 286.2(API+)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 4.70(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.14(d, 1H, =CH), 7.22(d, 2H, Ar-H), 7.31(t, 1H, OCHF<sub>2</sub>), 7.54(d, 1H, =CH), 7.80(d, 2H, Ar-H), 8.17(s, 1H, 噁唑)。

用 14 mg (0.55 mmol) 氢化钠在 0°C 下处理 126 mg (0.50 mmol) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙亚磺酰基甲基)-苯酚在 4 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液, 在该温度下搅拌 30 分钟, 然后加入 143 mg (0.50 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑, 并且室温下持续搅拌过夜。在加入 8 ml 水后, 分离沉淀, 用水充分洗涤, 通过硅胶纯化。用乙酸乙酯/甲醇(0 至 20%)洗脱, 获得 123 mg (33%) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基-甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑, 为米色固体。

MS: M = 501.4 (ESI+)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 3.12(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.34(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.96(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ar), 4.13(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ar), 4.79(m, 2H, CH<sub>2</sub>-三

唑), 5.02(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 7.05(d, 2H, 3',5'-H), 7.15(d, 1H, =CH), 7.21(d, 2H, 2',6'-H), 7.25(d, 2H, Ar-OCHF<sub>2</sub>), 7.40(d, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.53(d, 1H, =CH), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.80(d, 2H, Ar-OCHF<sub>2</sub>), 8.17(s, 1H, 三唑), 8.21(s, 1H, 噁唑)。

### 实施例 6

1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

用 18 mg (0.64 mmol) 氢化钠处理 150 mg (0.64 mmol) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基甲基)-苯酚在 4 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液, 并室温搅拌 15 min, 然后加入 184 mg (0.64 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑并持续搅拌过夜。在加入 13 ml 水后, 分离沉淀, 用水、稀甲醇和乙醚充分洗涤, 并真空干燥 40°C。产率: 210 mg (67%) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.87(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.66(s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.55(t, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.02(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 7.00(d, 2H, 3',5'-H), 7.25(d, 2H, 2',6'-H), 7.33(d, 1H, =CH), 7.62(d, 1H, =CH), 7.73(s, 1H, 三唑), 7.76(d, 2H, Ar-CF<sub>3</sub>), 7.95(d, 2H, Ar-CF<sub>3</sub>), 8.12(s, 1H, 三唑), 8.25(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 7

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

将 5.0 g (3.55 ml, 26.0 mmol) 2-氟-4-三氟甲基-苯甲醛, 3.10 g (29.8 mmol) 丙二酸, 0.26 g (0.30 ml, 3.0 mmol) 哌啶和 15 ml 吡啶的混合物保持在回流温度下直至二氧化碳停止发生(3 h)。在冷却至室温后将反应混合物倒在 300 g 冰和 100 ml 6N HCl 上。分离沉淀, 用水洗涤, 用正-庚烷洗涤两次并干燥。产率: 5.2 g (85%) 3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-丙烯酸。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 6.73(d, J= 16.1 Hz, 1H, 2-H), 7.63(d,

1H, 5'-H), 7.65(d, J= 16.1 Hz, 1H, 3-H), 7.76(d, 1H, 3'-H), 8.07(dd, 1H, 6'-H), 12.8(br, 1H, COOH)。

向 5.00 g (21.4 mmol) 3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-丙烯酸在 30.0 ml 四氢呋喃和 0.2 ml N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液在 0°C 下在 10 min 内滴加 3.60 ml (28.0 mmol) 草酰氯在 10 ml 四氢呋喃中的溶液。搅拌在 0-5°C 下持续 30 分钟和之后在室温下持续 2 小时。将获得的溶液再次冷却至 0-5°C, 然后在 15 分钟内加入 150 ml 的 25%氨水溶液。收集分离的油性酰胺并与水搅拌 30 分钟。收集沉淀, 用水洗涤, 40°C 真空干燥。产率: 4.4 g (88%) 3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺。

MS: M= 234.2 (API+)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 6.83(d, 1H, 2-H), 7.31(br, 1H, NH), 7.51(d, 1H, 3-H), 7.63(d, 1H, 5'-H), 7.70(d, 1H, 3'-H), 7.76(br, 1H, NH), 7.89(dd, 1 H, 6'-H)。

在通过使用分水器(迪安-斯达克榻分水器)连续去除水的情形下, 将 4.00 g (17.1 mmol) 3-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺, 2.60 g (21.3 mmol) 1,3-二氯丙酮和 40 ml 甲苯保持在回流温度下 16 小时。在冷却至室温后, 使用 100 ml 水进行两次萃取, 通过硫酸钠干燥有机相, 真空去除溶剂。硅胶色谱法分离(洗脱液: 正-庚烷/乙酸乙酯 5:1)获得 1.20 g (23%) 4-氯甲基-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑。

MS: M = 306.2 (API+)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 4.71(s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.38(d, J= 16.4 Hz, 1H, 1'-H), 7.60(d, J= 16.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.63(d, 1H, 5''-H), 7.76(d, 1H, 3''-H), 8.14(dd, 1H, 6''-H), 8.23(s, 1H, 5-H-噁唑)。

用 32 mg (1.25 mmol) 氢化钠处理 294 mg (1.25 mmol) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基甲基)-苯酚在 7 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液并室温搅拌 15 min, 然后加入 385 mg (1.25 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑并且持续搅拌 65 小时。在加入 25 ml 水后, 分离沉淀, 用水、水/甲醇 1:1、和庚烷/乙酸乙酯 1:3 充分洗涤, 并真空干燥 40°C。产率: 443 mg (70%) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

MS: M = 505.4 (API+).

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 2.87(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 3.67(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.55(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-三唑}$ ), 5.03(s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-噁唑}$ ), 6.99(d, 2H, 3'-,5'-H), 7.25(d, 2H, 2'-,6'-H), 7.39(d, 1H, =CH), 7.59(d, 1H, =CH), 7.64(d, 1H, 5''-H), 7.73(s, 1H, 三唑), 7.78(d, 1H, 3''-H), 8.12(s, 1H, 三唑), 8.16(dd, 1H, 6''-H), 8.28(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 8

1-[2-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

用 32 mg (1.25 mmol) 氢氧化钠处理 294 mg (1.25 mmol) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基甲基)-苯酚在 7 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液并室温搅拌 15 分钟, 然后加入 318 mg (1.25 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-噁唑并持续搅拌过夜。在加入 20 ml 水后, 分离沉淀, 用水、热甲醇和乙醚充分洗涤, 并 40°C 真空干燥。产率: 455 mg (80%) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-氯-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑, 为灰白色固体。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 2.87(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 3.66(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.55(t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-三唑}$ ), 5.00(s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-噁唑}$ ), 6.99(d, 2H, 3'-,5'-H), 7.19(d, 1H, =CH), 7.25(d, 2H, 2'-,6'-H), 7.47(d, 2H, Ar-H), 7.53(d, 1H, =CH), 7.73(s, 1H, 三唑), 7.76(d, 2H, Ar-H), 8.12(s, 1H, 三唑), 8.21(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 9

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

向 49.0 g (244 mmol) 3-(4-氯-2-氟-苯基)-丙烯酸在 300 ml 四氢呋喃和 2.8 ml N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液在 0°C 下在 45 分钟内滴加 26.2 ml (305 mmol) 草酰氯在 50 ml 四氢呋喃中的溶液。在 0-5°C 下持续搅拌 30 分钟, 之后在室温下持续搅拌 2 小时。将获得的溶液再次冷却至 0-5°C,

然后在 15 分钟内加入 750 ml 的 25% 氨水溶液。真空滤去四氢呋喃，收集沉淀的酰胺，用水和庚烷洗涤，然后 40°C 真空干燥。产率: 45.9 g (94%) 3-(4-氯-2-氟-苯基)-丙烯酰胺。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 6.72(\text{d}, 1\text{H}, 2\text{-H}), 7.23(\text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 7.35(\text{d}, 1\text{H}, 5'\text{-H}), 7.44(\text{d}, 1\text{H}, 3\text{-H}), 7.50(\text{d}, 1\text{H}, 3'\text{-H}), 7.68(\text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 7.95(\text{dd}, 1\text{H}, 6'\text{-H})$ 。

在通过使用分水器（迪安-斯达克榻分水器）连续去除水的情形下，将 45.0 g (225 mmol) 3-(4-氯-2-氟-苯基)-丙烯酰胺, 35.5 g (280 mmol) 1,3-二氯丙酮和 500 ml 甲苯保持在回流温度下 24 小时。冷却至室温后，用 80 ml 水两次萃取，通过硫酸钠干燥有机相，真空去除溶剂。用 80 ml 甲醇搅拌残余物 30 分钟，过滤沉淀，用冷甲醇洗涤，与正-庚烷搅拌，吸去并 40°C 真空干燥。产率: 28.9 g (47%) 2-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-4-氯甲基-噁唑。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 6.72(\text{d}, 1\text{H}, 1'\text{-H}), 7.35(\text{d}, 1\text{H}, 5''\text{-H}), 7.44(\text{d}, 1\text{H}, 2'\text{-H}), 7.50(\text{d}, 1\text{H}, 3''\text{-H}), 7.95(\text{dd}, 1\text{H}, 6''\text{-H}), 8.21(\text{s}, 1\text{H}, 5\text{-H-噁唑})$ 。

用 32 mg (1.25 mmol) 氢化钠处理 294 mg (1.25 mmol) 4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基甲基)-苯酚在 7 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液并室温搅拌 15 min，然后加入 385 mg (1.25 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑并且持续搅拌 18 小时。在加入 20 ml 水后，分离沉淀，用水、水/甲醇 1:1、和庚烷/乙酸乙酯 1:2 充分洗涤，并 40°C 真空干燥。产率: 366 mg (62%) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 2.87(\text{t}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}), 3.66(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-Ph}), 4.55(\text{t}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-三唑}), 5.01(\text{s}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{-噁唑}), 6.99(\text{d}, 2\text{H}, 3'\text{-}, 5'\text{-H}), 7.25(\text{d}, 2\text{H}, 2'\text{-}, 6'\text{-H}), 7.26(\text{d}, 1\text{H}, 5''\text{-H}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}, 3''\text{-H}), 7.73(\text{s}, 1\text{H}, \text{三唑}), 7.95(\text{dd}, 1\text{H}, 6''\text{-H}), 8.12(\text{s}, 1\text{H}, \text{三唑}), 8.24(\text{s}, 1\text{H}, 5\text{-H-噁唑})$ 。

## 实施例 10

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

向 101 mg (0.20 mmol) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 8 ml 甲醇中的溶液在 20 分钟期间内滴加溶解在 4 ml 水中的 492 mg (0.80 mmol) 过硫酸氢钾制剂。室温搅拌 24 小时后分离沉淀，溶解在二氯甲烷中，用碳酸氢钠溶液洗涤，干燥并蒸发。用乙酸乙酯/甲醇 25:1 从硅胶上洗脱，提供 57 mg (53%) 标题化合物，为白色固体。

MS: M = 537.3 (API+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.70(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.43(s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.81(t, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.06(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 7.08(d, 2H, 3',5'-H), 7.32(d, 2H, 2',6'-H), 7.40(d, 1H, =CH), 7.60(d, 1H, =CH), 7.65(d, 1H, 5''-H), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.78(d, 1H, 3''-H), 8.16(dd, 1H, 6''-H), 8.18(s, 1H, 三唑), 8.30(s, 1H, 5-H-噁唑)。

#### 实施例 11

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

在 -30°C 下向 101 mg (0.20 mmol) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 8 ml 二氯甲烷中的溶液在 20 分钟内逐滴加入溶解在 2 ml 乙酸乙酯中的 54 mg (0.24 mmol) 3-氯-过苯甲酸。在 -30°C 下搅拌 1 小时后，使得混合物升温过夜，用二氯甲烷稀释，用碳酸氢钠溶液洗涤，然后用水洗涤，干燥并蒸发。用乙酸乙酯/甲醇 9:1 从硅胶上洗脱提供 73 mg (71%) 标题化合物，为白色固体。

MS: M = 521.3 (API+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.12(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.34(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.96(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.14(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.79(m, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.05(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 7.05(d, 2H, 3',5'-H), 7.25(d, 2H, 2',6'-H), 7.40(d, 1H, =CH), 7.60(d, 1H, =CH), 7.65(d, 1H, 5''-H), 7.75(s, 1H, 三唑),

7.78(d, 1H, 3''-H), 8.17(dd, 1H, 6''-H), 8.18(s, 1H, 三唑), 8.29(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 12

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

-30°C 下向 320 mg (0.68 mmol) 1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 9 ml 二氯甲烷中的溶液在 20 分钟期间内滴加溶解在 9 ml 乙酸乙酯中的 197 mg (0.88 mmol) 3-氯-过苯甲酸。在-30°C 下搅拌 1 小时后, 使得混合物升温过夜, 室温下搅拌另外 48 小时, 用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用水洗涤, 干燥并蒸发。用乙酸乙酯/甲醇 20:1 从硅胶上洗脱, 提供作为第二级分的 171 mg (51%)标题化合物, 为白色固体。

MS: M = 486.8 (ESI+)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.12(五重峰, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.34(五重峰, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.96(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.13(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.78(五重峰, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.03(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 7.05(d, 2H, 3',-5'-H), 7.25(d, 2H, 2',-6'-H), 7.27(d, 1H, =CH), 7.36(d, 1H, =CH), 7.54(m, 2H), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.96(dd, 1H, 6''-H), 8.17(s, 1H, 三唑), 8.25(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 13

1-[2-(4-{2-[2-(E)-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

来自实施例 12 的色谱法的第一级分包含 96 mg (28%)标题化合物, 为白色固体。

MS: M = 502.8 (ESI+)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.70(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.43(s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.81(t, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.04(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 7.08(d, 2H, 3',-5'-H), 7.26(d, 1H, =CH), 7.32(d, 2H, 2',-6'-H), 7.36(d, 1H, 5''-H), 7.52(d,

1H, =CH), 7.55(d, 1H, 3''-H), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.94(dd, 1H, 6''-H), 8.18(s, 1H, 三唑), 8.26(s, 1H, 5-H-噁唑)

#### 实施例 14

1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

将 31.7 g (229 mmol) 碳酸钾和 9.51 g (57.3 mmol) 碘化钾提供给 15.6 g (115 mmol) 4-羟基-2-甲基-苯甲醛和 55.4 g (458 mmol) 烯丙基溴在 500 ml 2-丁酮中的溶液并且在 65°C 下搅拌 16 小时。蒸馏掉溶剂并且残余物在乙酸乙酯和 1 N 氢氧化钠之间分配。分离有机层, 用乙酸乙酯萃取水溶液一次。干燥合并的有机相并蒸发, 获得 19.8 g (98%) 4-烯丙氧基-2-甲基-苯甲醛。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 2.59(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.67(d, 2H, OCH<sub>2</sub>-乙烯基), 5.29(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.41(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.05(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.96(d, 1H, 5-H), 6.74(s, 1H, 3-H), 7.77(d, 1H, 6-H), 10.07(s, 1H, CHO)。

将 8.50 g (224 mmol) 氢化铝锂提供给 250 ml 四氢呋喃(THF)并且搅拌 20 分钟。滴加 19.4 g (110 mmol) 4-烯丙氧基-2-甲基-苯甲醛在 100 ml THF 中的溶液并且持续搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至 0°C, 小心用 40 ml 浓氯化铵溶液水解, 搅拌 60 分钟, 用浓盐酸调节至 pH = 5。通过过滤去除形成的盐沉淀, 用 THF 洗涤, 蒸发合并的有机溶液。在硅胶上色谱分离残余物(正-庚烷/乙酸乙酯 1:3)获得 16.0 g (81%) (4-烯丙氧基-2-甲基-苯基)-甲醇, 为淡黄色油。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta$ = 2.23(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.40(s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.52(d, 2H, OCH<sub>2</sub>-乙烯基), 4.88(t, 1H, OH), 5.23(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.37(d, 1H, =CH<sub>2</sub>), 6.03(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.72(d, 1H, 5-H), 6.74(s, 1H, 3-H), 7.20(d, 1H, 6-H)。

将 16.0 g (89.6 mmol) (4-烯丙氧基-2-甲基-苯基)-甲醇在 270 ml 二氯甲烷和 1.5 ml DMF 中的溶液冷却至 0°C。缓慢加入 7.80 ml (12.8 g, 108 mmol) 亚硫酸(二)氯并且然后室温下搅拌 1 小时。蒸馏掉二氯甲烷, 加入 300 ml 甲苯, 真空去除溶剂。将残余物置于 200 ml 甲苯中并且用浓碳酸钠溶液洗

涤。干燥有机相并蒸发，获得 17.5 g (99%) 1-烯丙氧基-4-氯甲基-2-甲基-苯，为有色油。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 2.34(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ ,  $4.55(\text{d}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{-乙烯基})$ ,  $4.55(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Cl})$ ,  $5.25(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2)$ ,  $5.38(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2)$ ,  $6.02(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CH}_2)$ ,  $6.75(\text{d}, 1\text{H}, 5\text{-H})$ ,  $6.82(\text{s}, 1\text{H}, 3\text{-H})$ ,  $7.29(\text{d}, 1\text{H}, 6\text{-H})$ 。

将 3.40 g (17.3 mmol) 1-烯丙氧基-4-氯甲基-2-甲基-苯和 1.45 g (19.0 mmol) 硫脲在 5.0 ml 乙醇中的混合物加热至回流 7 小时。蒸馏掉溶剂，用冷乙醇洗涤结晶残余物并且通过过滤分离。在加入 5.0 ml 乙醇, 2.0 ml 水和 1.4 ml 25%氨水之后，将混合物加热至回流 2 小时。蒸馏掉乙醇，然后用 0.5 ml 半浓 HCl 酸化并且用乙酸乙酯萃取。通过  $\text{MgSO}_4$  干燥溶液，真空去除溶剂，获得 1.99 g (59%) (4-烯丙氧基-2-甲基-苯基)-甲硫醇，为几乎无色的油，将其即刻使用。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 2.30(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ ,  $2.60(\text{br}, 1\text{H}, \text{SH})$ ,  $3.67(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{SH})$ ,  $4.52(\text{d}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{-乙烯基})$ ,  $5.24(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2)$ ,  $5.36(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2)$ ,  $6.03(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CH}_2)$ ,  $6.71(\text{d}, 1\text{H}, 5\text{-H})$ ,  $6.76(\text{s}, 1\text{H}, 3\text{-H})$ ,  $7.15(\text{d}, 1\text{H}, 6\text{-H})$ 。

向 1.98 g (10.2 mmol) (4-烯丙氧基-2-甲基-苯基)-甲硫醇和 2.72 g (10.2 mmol) 甲苯-4-磺酸 2-[1,2,3]三唑-1-基-乙酯在 25 ml N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在氩气下在  $-50^\circ\text{C}$  下加入 515 mg (20.4 mmol) 氢化钠。使得混合物升温至室温，在氩气下搅拌 12 小时。真空蒸馏掉 80% 的 DMF，将乙酸乙酯和水提供给混合物。用乙酸乙酯反萃取水相，干燥合并的有机萃取物，并蒸发获得 2.8 g 1-[2-(4-烯丙氧基-2-甲基-苯基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑，为棕色油。在不进一步纯化的情况下使用该原料。

向 4.65 g (29.8 mmol) 1,3-二甲基-咪啉-2,4,6-三酮和 347 mg (0.3 mmol) 四-(三苯基膦)-钼在 30 ml 二氯甲烷中的溶液滴加 2.78 g (9.61 mmol) 1-[2-(4-烯丙氧基-2-甲基-苯基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 20 ml 二氯甲烷中的溶液， $45^\circ\text{C}$  持续搅拌 6 小时。使得冷却过夜。用 50 ml 二氯甲烷稀释反应混合物，用三份 100 ml 的碳酸氢钠溶液萃取，然后用 100 ml 二氯甲烷萃取水相两次。干燥有机萃取物，蒸发并通过硅胶色谱法(乙酸乙酯 / 正-庚烷 2:1)纯化，获得 1.76 g (73%) 3-甲基-4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基

甲基)-苯酚，为油。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 2.23(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ ,  $2.90(\text{t}, 2\text{H}, \text{SCH}_2\text{-CH}_2\text{-三唑})$ ,  $3.62(\text{s}, 2\text{H}, \text{SCH}_2\text{Ph})$ ,  $4.54(\text{t}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-三唑})$ ,  $6.51(\text{d}, 1\text{H}, 6\text{-H})$ ,  $6.57(\text{s}, 1\text{H}, 2\text{-H})$ ,  $6.99(\text{d}, 1\text{H}, 5\text{-H})$ ,  $7.73(\text{s}, 1\text{H}, \text{三唑})$ ,  $8.11(\text{s}, 1\text{H}, \text{三唑})$ ,  $9.24(\text{s}, 1\text{H}, \text{OH})$ 。

将 10 mg (0.04 mmol) 3-甲基-4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基甲基)-苯酚在 1.5 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液用 2 mg (0.04 mmol) 60% 氢氧化钠处理并室温搅拌 10 min, 然后加入 12 mg (0.04 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑, 持续搅拌 2 小时。在加入水后, 分离沉淀, 用水充分洗涤, 并干燥, 获得 1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

MS:  $M = 538.9 (\text{API}^+, \text{M}+\text{Na}^+)$ 。

### 实施例 15

1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

向 1.16 g (4.01 mmol) 1-[2-(4-烯丙氧基-2-甲基-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 26 ml 二氯甲烷中的溶液在  $-30^\circ\text{C}$  下滴加 896 mg (4.00 mmol) 77% 3-氯-过苯甲酸在 9 ml 二氯甲烷中的溶液, 并且持续搅拌 1 小时。使得混合物升温过夜, 用碳酸氢钠溶液洗涤三次, 然后用水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并蒸发。将残余物与 20 ml 二乙醚一起搅拌两次 20 分钟, 过滤沉淀并  $40^\circ\text{C}$  真空干燥。1.08 g (88%) 1-[2-(4-烯丙氧基-2-甲基-苄基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑, 为白色固体。

MS:  $M = 305.4 (\text{ESI}^+, \text{M}+\text{Na}^+)$ 。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_6\text{-DMSO})$ :  $\delta = 2.28(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ ,  $3.26(\text{dt}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-三唑})$ ,  $3.41(\text{dt}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-三唑})$ ,  $4.00(\text{d}, 1\text{H}, \text{SCH}_2\text{Ph})$ ,  $4.14(\text{d}, 1\text{H}, \text{SCH}_2\text{Ph})$ ,  $4.56(\text{m}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{-乙烯基})$ ,  $4.82(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-三唑})$ ,  $5.25(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2)$ ,  $5.38(\text{d}, 1\text{H}, =\text{CH}_2)$ ,  $6.02(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}=\text{CH}_2)$ ,  $6.77(\text{d}, 1\text{H}, 5\text{-H})$ ,  $6.81(\text{s}, 1\text{H}, 3\text{-H})$ ,  $7.15(\text{d}, 1\text{H}, 6\text{-H})$ ,  $7.75(\text{s}, 1\text{H}, \text{三唑})$ ,  $8.18(\text{s}, 1\text{H}, \text{三唑})$ 。

将 27.4 g (176 mmol) 1,3-二甲基-嘧啶-2,4,6-三酮, 2.00 g (1.73 mmol)

四-(三苯基膦)-钨, 17.9 g (58.6 mmol) 1-[2-(4-烯丙氧基-2-甲基-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑和 750 ml 二氯甲烷的混合物在 45°C 搅拌 5 小时。使得它冷却过夜。通过过滤分离形成的沉淀, 用少量二氯甲烷洗涤一次, 用二乙醚洗涤数次。丢弃二乙醚滤液, 40°C 真空干燥固体, 获得 5.5 g 产物。用 120 ml 1 M HCl 萃取合并的二氯甲烷溶液 (第一次滤液和洗涤滤液) 两次, 用 100 ml 水洗涤一次。用 100 ml 二氯甲烷萃取合并的水和 HCl 相, 丢弃仅含有巴比妥酸的有机相。通过 2 N NaOH 将酸性水层调节至 pH = 6.3 并真空浓缩至先前体积的三分之一。在用固体氯化钠饱和后, 用 120 ml 乙酸乙酯萃取混合物六次。干燥 (硫酸钠) 和蒸发合并的有机层。用乙醚搅拌残余物, 过滤并 40°C 真空干燥, 获得 6.3 g, 总共 11.8 g (76%) 2-甲基-4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙亚磺酰基甲基)-苯酚。

MS: M = 288.3 (ESI+, M+Na<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.22(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.23(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-三唑), 3.39(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-三唑), 3.96(d, 1H, SCH<sub>2</sub>Ph), 4.08(d, 1H, SCH<sub>2</sub>Ph), 4.81(m, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 6.56(d, 1H, 5-H), 6.61(s, 1H, 3-H), 7.02(d, 1H, 6-H), 7.75(s, 1H, 三唑), 8.17(s, 1H, 三唑), 9.39(s, 1H, OH)。

将 33 mg (0.50 mmol) 2-甲基-4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙亚磺酰基甲基)-苯酚在 4 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液在 0°C 下用 24 mg (0.60 mmol) 60% 氢化钠处理并且在该温度下搅拌 30 分钟, 然后加入 152 mg (0.50 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑, 搅拌在室温下持续过夜。在加入 8 ml 水后, 分离沉淀, 用水、甲醇/水 1:1、乙醚充分洗涤, 通过硅胶色谱法纯化。用乙酸乙酯 (5 至 10% 甲醇) 梯度洗脱, 获得 65 mg (24%) 1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基-甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑, 为固体。

MS: M= 533.5 (ESI+)。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.30(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.29(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.43(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.01(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.15(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.82(m, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.01(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 6.88(d, 1H, 5-H, OPh), 6.91(s, 1H, 3-H, OPh), 7.17(d, 1H, 6-H, OPh), 7.21(d, 1H, =CH), 7.40(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 7.56(d, 1H, =CH), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.87(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>),

8.18(s, 1H, 三唑), 8.22(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 16

1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

将溶解在 5 ml 乙酸乙酯中的 35 mg (0.15 mmol) 75% 3-氯过苯甲酸在 -30°C 下提供给 52 mg (0.10 mmol) 1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苯基-甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 25 ml 二氯甲烷中的溶液。搅拌混合物 48 小时, 使得缓慢达到室温。加入另外 20 ml 二氯甲烷, 用浓碳酸钠溶液、水洗涤, 干燥并蒸发, 获得 29 mg (53%) 标题化合物。

MS: M= 549.2 (ESI+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.34(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.43(d, H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.86(t, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.02(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 6.90(d, 1H, 5-H, OPh), 6.93(s, 1H, 3-H, OPh), 7.21(d, 1H, 乙烯基-H), 7.22(d, 1H, 6-H, OPh), 7.40(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 7.57(d, 1H, 乙烯基-H), 7.76(s, 1H, 三唑), 7.86(d, 2H, ArOCF<sub>3</sub>), 8.21(s, 1H, 三唑), 8.23(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 17

1-[2-(4-{2-[2-(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲磺基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

将 550 mg (2.21 mmol) 3-甲基-4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙磺基甲基)-苯酚在 18.0 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液在 0°C 下用 67 mg (2.6 mmol) 氢化钠处理并室温搅拌 30 分钟, 然后加入 601 mg (2.21 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(2-氟-4-氯-苯基)-乙烯基]-噁唑, 持续搅拌 18 小时。在加入 20 ml 水后, 分离沉淀, 用水、2x 10 ml 甲醇、庚烷/乙酸乙酯 1:2 充分洗涤, 并 40°C 真空干燥。产率: 710 mg (66%) 1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基磺烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。 MS: M= 485.4 (ESI+).

## 实施例 18

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

在-30°C 下向 710 mg (1.46 mmol) 1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 35 ml 二氯甲烷中的溶液在 20 分钟期间内滴加溶解在 20 ml 乙酸乙酯中的 493 mg (2.20 mmol) 3-氯-过苯甲酸(77%过酸)。在-30°C 搅拌 1 小时后,使得混合物升温过夜,室温下搅拌另外 48 小时,用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤,然后用水洗涤,干燥并蒸发。用乙酸乙酯 (1-10% 甲醇梯度)从硅胶上洗脱,获得作为第二级分的 199 mg (27%)标题化合物,为白色固体。

MS: M= 501.2 (ESI+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.30(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.29(五重峰, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.42(五重峰, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.01(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.15(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.82(五重峰, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.01(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 6.87(d, 1H, 5-H, OPh), 6.91(s, 1H, 3-H, OPh), 7.17(d, 1H, 6-H, OPh), 7.25(d, 1H, =CH), 7.36(d, 1H, ClPh), 7.51(d, 1H, =CH), 7.54(m, 1H, ClPh), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.95(t, 1H, ClPh), 8.18(s, 1H, 三唑), 8.23(s, 1H, 5-H-噁唑)。

## 实施例 19

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(4-氯-2-氟-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

来自实施例 18 的色谱分离的第一级分包含 163 mg (22%)标题化合物,为白色固体。

MS: M= 517.3 (ESI+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.34(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.43(d, H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.86(t, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.03(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 6.90(d, 1H, 5-H, OPh), 6.94(s, 1H, 3-H, OPh), 7.22(d, 1H, 6-H, OPh), 7.25(d, 1H, 乙烯基-H), 7.36(d, 1H, Ar-Cl), 7.52(d, 1H, 乙烯基-H), 7.54(m, 1H, Ar-Cl), 7.76(s, 1H, 三唑), 7.95(t, 1H, Ar-Cl), 8.20(s, 1H, 三唑), 8.24(s,

1H, 5-H-噁唑)。

#### 实施例 20

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲硫基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

将 500 mg (2.01 mmol) 3-甲基-4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-乙硫基甲基)-苯酚在 16 ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液在 0°C 下用 61 mg (2.4 mmol) 氢化钠处理, 并且室温搅拌 30 分钟, 然后加入 614 mg (2.01 mmol) 4-氯甲基-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑, 持续搅拌 12 小时。在加入 35 ml 水后, 分离沉淀, 用水、水/甲醇 1:1 和庚烷/乙酸乙酯 1:2 充分洗涤, 并且 40°C 真空干燥。产率: 670 mg (64%) 1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑。

MS: M= 519.4 (ESI+).

#### 实施例 21

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲亚磺酰基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑

在 -30°C 下向 650 mg (1.25 mmol) 1-[2-(2-甲基-4-{2-[2-(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-苄基硫烷基)-乙基]-1H-[1,2,3]三唑在 35 ml 二氯甲烷中的溶液在 20 分钟期间内滴加溶解在 20 ml 乙酸乙酯中的 493 mg (2.20 mmol) 3-氯-过苯甲酸(77%过酸)。在 -30°C 搅拌 1 小时后, 使得混合物升温过夜, 室温下搅拌另外 48 小时, 用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用水洗涤, 干燥并蒸发。用乙酸乙酯 (1-10% 甲醇梯度) 从硅胶上洗脱, 获得作为第二级分的 310 mg (46%) 标题化合物, 为白色固体。

MS: M= 535.4 (ESI+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.30(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.41(dt, 1H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.02(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.15(d, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.81(m, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.03(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 6.88(d, 1H, 5-H,

OPh), 6.92(s, 1H, 3-H, OPh), 7.17(d, 1H, 6-H, OPh), 7.39(d, 1H, =CH), 7.60(d, 1H, =CH), 7.64(d, 1H, FPh), 7.75(s, 1H, 三唑), 7.95(d, 1H, FPh), 8.18(s, 1H, 三唑), 8.16(m, 1H, FPh), 8.27(s, 1H, 5-H-噁唑)。

### 实施例 22

1-[2-(4-{2-[(E)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-噁唑-4-基甲氧基}-2-甲基-苯基甲磺酰基)-乙基]-1*H*-[1,2,3]三唑

来自实施例 21 的色谱分离的第一级分包含 207 mg (30%)标题化合物, 为白色固体。

MS: M= 551.3 (ESI+).

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): δ= 2.34(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.83(t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4.43(d, H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.86(t, 2H, CH<sub>2</sub>-三唑), 5.04(s, 2H, OCH<sub>2</sub>-噁唑), 6.89(d, 1H, 5-H, OPh), 6.94(s, 1H, 3-H, OPh), 7.22(d, 1H, 6-H, OPh), 7.39(d, 1H, 乙烯基-H), 7.60(d, 1H, 乙烯基-H), 7.63(d, 1H, Ar-CF<sub>3</sub>), 7.76(s, 1H, 三唑), 7.78(d, 1H, Ar-CF<sub>3</sub>), 8.14(t, 1H, Ar-CF<sub>3</sub>), 8.20(s, 1H, 三唑), 8.28(s, 1H, 5-H-噁唑)。

参考文献列表

- Baselga, J., 和 Hammond, L.A., *Oncology* 63 (增刊 1) (2002) 6-16
- Bastin, R.J., 等, *Organic Proc. Res. Dev.* 4 (2000) 427-435
- Chan, A.C., 和 Shaw, A.S., *Curr. Opin. Immunol.* 8 (1996) 394-401
- Coolen, H.K.A.C., 等, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 114 (1995) 381-386  
EP 1 270 571
- Larsen 等, *Ann. Reports in Med. Chem.*, 1989, Chpt. 13
- Ranson, M., 和 Sliwkowski, M.X., *Oncology* 63 (增刊 1) (2002) 17-24
- Wilks 等, *Progress in Growth Factor Research* 97 (1990) 2  
WO 01/77107  
WO 03/031442  
WO 03/059907  
WO 98/03505
- Wright, C., 等, *Br. J. Cancer* 65 (1992) 118-121
- Yarden, Y., 和 Ullrich, A., *Annu. Rev. Biochem.* 57 (1988) 443-478