

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480007457.X

[51] Int. Cl.

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 307/46 (2006.01)

C07D 307/68 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100408570C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/06 (2006.01)

[22] 申请日 2004.1.29

[21] 申请号 200480007457.X

[30] 优先权

[32] 2003.1.29 [33] GB [31] 0302094.8

[32] 2003.1.31 [33] US [31] 60/443,872

[32] 2003.10.9 [33] US [31] 60/509,521

[86] 国际申请 PCT/GB2004/000347 2004.1.29

[87] 国际公布 WO2004/067524 英 2004.8.12

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.19

[73] 专利权人 阿斯特兰德英国有限公司

地址 英国赫特福德郡

[72] 发明人 D·E·克拉克 K·L·克拉克

R·A·科尔曼 R·J·戴维斯

G·芬顿 N·V·哈里斯

G·海德 C·G·牛顿

A·W·奥克斯福德

K·A·J·斯图特勒

J·A·萨顿

[56] 参考文献

WO2002/072564A 2002.9.19

WO02/053517 2002.12.20

US5545645A 1996.8.13

EP1067109A 2001.1.10

审查员 何湘琼

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

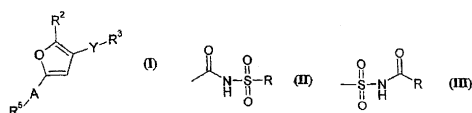
权利要求书 11 页 说明书 126 页

[54] 发明名称

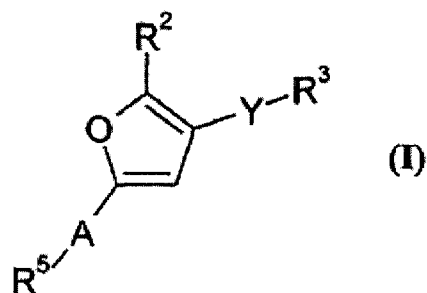
EP₄受体拮抗剂

[57] 摘要

式(I)化合物, 其中: R²是 H 或任选被取代的 C₁₋₄烷基; Y 是 -(CH₂)_n-X-, 其中 n 是 1 或 2, X 是 O、S、S(=O)、S(=O)₂或 NR^{N1}, 其中 R^{N1}选自 H 或任选被取代的 C₁₋₄烷基, 或者, Y 是 -C(=O)NR^{N2}, 其中 R^{N2}选自 H 和任选被取代的 C₁₋₇烷基或 C₅₋₂₀芳基; R³是任选被取代的 C₆芳基, 该芳基与另一任选被取代的 C₆芳基连接, 其中如果两个 C₆芳基均是苯环, 那么在两个环之间可以存在键合于两个环连接的相邻处的氧桥; A 是单键或 C₁₋₃亚烷基; 且 R⁵是: (i) 羧基; (ii) 式(II)基团: (iii) 式(III)基团: 其中 R 是任选被取代的 C₁₋₇烷基、C₅₋₂₀芳基或 NR^{N3}R^{N4}, 其中 R^{N3}和 R^{N4}独立地选自任选被取代的 C₁₋₄烷基; 或(iv) 四唑-5-基。



1、用于治疗方法的式(I)化合物或其可药用盐,



其中:

R^2 是 H 或任选被卤素取代的 C_{1-4} 烷基;

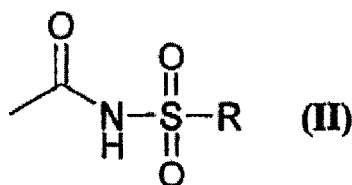
Y 是 $-(CH_2)_n-X-$, 其中 n 是 1 或 2, X 是 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR^{N1} , 其中 R^{N1} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 或者, Y 是 $-C(=O)NR^{N2}-$, 其中 R^{N2} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

R^3 是任选被取代的 C_6 芳基, 该芳基与另一任选被取代的 C_6 芳基连接, 其中所述 C_6 芳基独立地选自从苯和杂芳基衍生的那些, 其中杂原子是氮, 并且所述 C_6 芳基任选被如下基团取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 C_{1-4} 硫醚基、 C_{1-4} 酰基、任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代的氨基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 或其中 n 为 1 或 2 的 $-O-(CH_2)_n-O-$; 其中如果两个 C_6 芳基均是苯环, 那么在两个环之间可以存在键合于两个环连接的相邻处的氧桥;

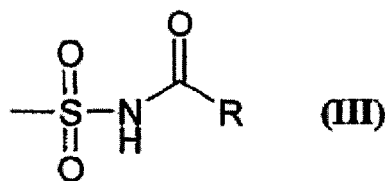
A 是单键或 C_{1-3} 亚烷基; 且

R^5 是: (i)羧基;

(ii)式(II)基团:



(iii)式(III)基团:



其中 R 是任选被取代的 C₅₋₆ 芳基、C₅₋₆ 芳基甲基、C₁₋₄ 烷基或 NR^{N3}R^{N4}，其中 R^{N3} 和 R^{N4} 独立地选自 C₁₋₄ 烷基，其中任选的取代基是 C₁₋₄ 烷基或 -OH；或

(iv) 四唑-5-基。

2、根据权利要求 1 的化合物，其中 R² 选自 H、甲基、CF₃ 或异丙基。

3、根据权利要求 2 的化合物，其中 R² 是甲基。

4、根据权利要求 1 的化合物，其中 Y 是 -(CH₂)_n-X-。

5、根据权利要求 4 的化合物，其中 n 是 1。

6、根据权利要求 4 或权利要求 5 的化合物，其中 X 选自 O、S 和 NH。

7、根据权利要求 6 的化合物，其中 X 是 NH。

8、根据权利要求 1 的化合物，其中 Y 是 -C(=O)NR^{N2}-。

9、根据权利要求 1 的化合物，其中 R³ 的取代基选自 -Me、-CF₃、-CH₂OH、-OMe、-OCF₃、-OEt、-OCHF₂、-SMe、-NH₂、-NMe₂、-F、-Cl、-CN、-O-CH₂-O-和 -C(=O)Me。

10、根据权利要求 1 的化合物，其中 R³ 的 C₆ 芳基独立地选自从苯、吡啶和 1,3-嘧啶衍生的那些。

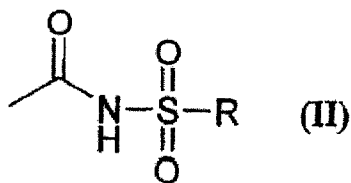
11、根据权利要求 1 的化合物，其中在 R³ 的两个 C₆ 芳基中，只有不与 Y 键合的 C₆ 芳基是被取代的。

12、根据权利要求 1 的化合物，其中 A 是单键。

13、根据权利要求 1 的化合物，其中 A 是 C₁₋₃ 亚烷基。

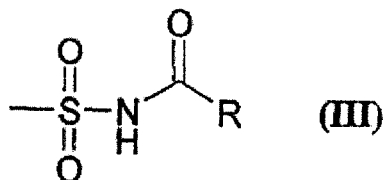
14、根据权利要求 1 的化合物，其中 R⁵ 是：

(i) 式(II)基团：



; 或

(ii) 式(III)基团:



15、根据权利要求 14 的化合物, 其中 R 选自任选被取代的 C₅₋₆ 芳基和任选被取代的 C₅₋₆ 芳基甲基, 其中任选的取代基是 C₁₋₄ 烷基或 -OH。

16、根据权利要求 15 的化合物, 其中 R 选自任选被取代的 C₅₋₆ 芳基和任选被取代的 C₅₋₆ 芳基甲基, 其中任选的取代基是 -CH₃ 或 -OH。

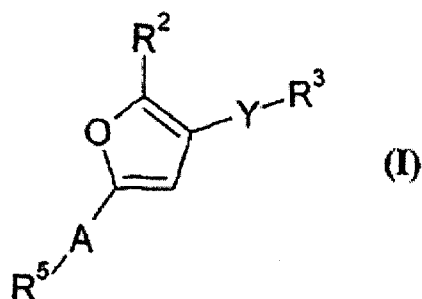
17、药物组合物, 包含根据权利要求 1 至 16 中任一项的化合物或其可药用盐以及可药用的载体或稀释剂。

18、根据权利要求 1 至 16 中任一项的化合物或其可药用盐在药物制备中的用途, 该药物用于治疗被 EP₄ 受体拮抗作用减轻的病症。

19、根据权利要求 18 的用途, 其中被 EP₄ 受体拮抗作用减轻的病症是原发性头痛紊乱。

20、根据权利要求 18 的用途, 其中被 EP₄ 受体拮抗作用减轻的病症是偏头痛。

21、式(I)化合物或者其盐,



其中:

R² 是 H 或任选被卤素取代的 C₁₋₄ 烷基;

Y 是 -(CH₂)_n-X-, 其中 n 是 1 或 2, X 是 O、S、S(=O)、S(=O)₂ 或 NR^{N1},

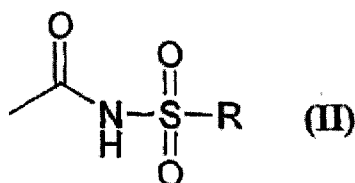
其中 R^{N1} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 或者, Y 是 $-C(=O)NR^{N2}-$, 其中 R^{N2} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

R^3 是任选被取代的 C_6 芳基, 该芳基与另一任选被取代的 C_6 芳基连接, 其中所述 C_6 芳基独立地选自从苯和杂芳基衍生的那些, 其中杂原子是氮, 并且所述 C_6 芳基任选被如下基团取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 C_{1-4} 硫醚基、 C_{1-4} 酰基、任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代的氨基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 或其中 n 为 1 或 2 的 $-O-(CH_2)_n-O-$; 其中如果两个 C_6 芳基均是苯环, 那么在两个环之间可以存在键合于两个环连接的相邻处的氧桥;

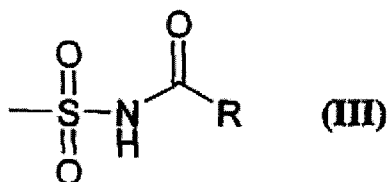
A 是单键或 C_{1-3} 亚烷基; 且

R^5 是: (i) 羧基;

(ii) 式(II)基团:



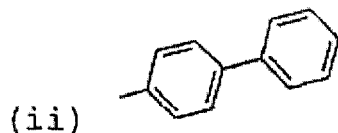
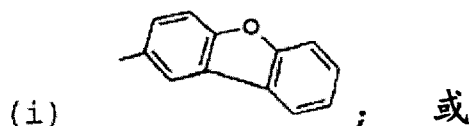
(iii) 式(III)基团:



其中 R 是任选被取代的 C_{5-6} 芳基、 C_{5-6} 芳基甲基、 C_{1-4} 烷基或 $NR^{N3}R^{N4}$, 其中 R^{N3} 和 R^{N4} 独立地选自 C_{1-4} 烷基, 其中任选的取代基是 C_{1-4} 烷基或 $-OH$; 或

(iv) 四唑-5-基,

除外的是, 若 R^2 是甲基, Y 是 $-CH_2-O-$, 且 R^5 是羧基或其 C_{1-7} 烷基酯, 则 R^3 不是:



22、根据权利要求 21 的化合物，其中 R^2 选自 H、甲基、 CF_3 或异丙基。

23、根据权利要求 22 的化合物，其中 R^2 是甲基。

24、根据权利要求 21 的化合物，其中 Y 是 $-(CH_2)_n-X-$ 。

25、根据权利要求 24 的化合物，其中 n 是 1。

26、根据权利要求 24 或权利要求 25 的化合物，其中 X 选自 O、S 和 NH。

27、根据权利要求 26 的化合物，其中 X 是 NH。

28、根据权利要求 21 的化合物，其中 Y 是 $-C(=O)NR^{N2}-$ 。

29、根据权利要求 21 的化合物，其中 R^3 的取代基选自 -Me、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OEt$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-O-CH_2-O-$ 和 $-C(=O)Me$ 。

30、根据权利要求 21 的化合物，其中 R^3 的 C_6 芳基独立地选自从苯、吡啶和 1,3-嘧啶衍生的那些。

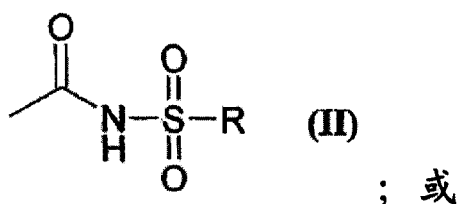
31、根据权利要求 21 的化合物，其中在 R^3 的两个 C_6 芳基中，只有不与 Y 键合的 C_6 芳基是被取代的。

32、根据权利要求 21 的化合物，其中 A 是单键。

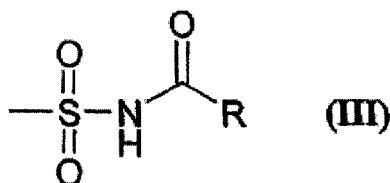
33、根据权利要求 21 的化合物，其中 A 是 C_{1-3} 亚烷基。

34、根据权利要求 21 的化合物，其中 R^5 是：

(i) 式(II)基团：



(ii)式(III)基团:



35、根据权利要求 34 的化合物，其中 R 选自任选被取代的 C₅₋₆ 芳基和任选被取代的 C₅₋₆ 芳基甲基，其中任选的取代基是 C₁₋₄ 烷基或-OH。

36、根据权利要求 35 的化合物，其中 R 选自任选被取代的 C₅₋₆ 芳基和任选被取代的 C₅₋₆ 芳基甲基，其中任选的取代基是-CH₃ 或-OH。

37. 根据权利要求 1 的化合物，选自

4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;

N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;

N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-C-苯基-甲磺酰胺;

N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-甲磺酰胺;

丙烷-1-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺;

3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺;

噻吩-2-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺;

5-甲基-吡啶基-2-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺;

4-氨基-N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;

4-羟基-N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;

N-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;

4-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;

N-[4-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲酰基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
5-苯磺酰氨基羰基-2-甲基-呋喃-3-甲酸(4'-甲氧基-联苯-4-基)-酰胺;
4-(4'-氯-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-乙酸;
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-乙酸;
3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酸;
N-{3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酰基}-苯磺酰胺;
3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酸;
N-{3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酰基}-苯磺酰胺;
3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙烯酸;
3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙烯酸;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯甲酰胺;
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯甲酰胺;
4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-[6-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-氟基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺;
N-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸丁酰胺;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯乙酰胺;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3,5-二甲基-异噁唑-4-羰基)-酰胺;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(噻吩-2-羰基)-酰胺;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3-甲氧基-丙酰基)-酰胺;

- 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-3-基-乙酰基)-酰胺;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-4-羰基)-酰胺;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-3-羰基)-酰胺;
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3,5-二甲基-异噁唑-4-羰基)-酰胺;
4-[2-(联苯-4-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(二苯并呋喃-2-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-氟基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-异丙基-呋喃-2-甲酸;
5-异丙基-4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-异丙基-呋喃-2-甲酸;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(联苯-3-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(二苯并呋喃-2-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-氟基-联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(3',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-乙氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(2'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(2',6'-二氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
5-甲基-4-(2'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(3'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
5-甲基-4-(2'-甲硫基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;

4-(3',4'-二甲氧基-联苯-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
5-甲基-4-(3'-三氟甲基-联苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-羟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
5-甲基-4-(4'-甲硫基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(3'-羟基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
5-甲基-4-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
5-甲基-4-(2'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;
4-(3'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(3'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
4-(4'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-二甲氨基磺酰胺;
4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-[4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;
4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;
3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺;
N-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-苯磺酰胺;
3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-酰胺;
N-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-2-甲基-苯磺酰胺;
N-{4-[4-(5-甲氧基-1-氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-苯磺酰胺;
5-甲基-4-(4-噻啶-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-甲酸;

N-[5-甲基-4-(4-噻啉-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;
4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-[4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;
3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺;
4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-[4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;
3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺;
5-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-1H-四唑;
4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺;
N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(155);
N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-亚硫酰基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺;
N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-磺酰基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺;
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺;
N-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺;
N-(4-{[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基]-甲基}-5-甲基-呋喃-2-羰基)-2-甲基-苯磺酰胺;
4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-苯磺酰胺;

N-{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-2-甲基-苯磺酰胺;
3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-酰胺;
4-{[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基}-5-甲基-呋喃-2-甲酸;
N-(4-{[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基}-5-甲基-呋喃-2-羰基)-2-甲基-苯磺酰胺,
或其可药用盐。

EP₄受体拮抗剂

本发明涉及 EP₄受体拮抗剂、包含这类化合物的药物组合物和这类化合物与组合物在治疗各种疾病中的用途。

发明背景

前列腺素类包含前列腺素(PG)和血栓烷(Tx), 分别根据它们的受体对五种天然存在的前列腺素类 PGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂和 TxA₂的敏感性, 将受体分为不同的五类(DP、EP、FP、IP和 TP) (Coleman, R. A., “前列腺素类受体. 受体特征和分类的 IUPHAR 纲要”, 第 2 版, 338-353, ISBN 0-9533510-3-3, 2000)。EP 受体(其内源性配体是 PGE₂)已被细分为四种类型, 称为 EP₁、EP₂、EP₃和 EP₄。这四种类型的 EP 受体已被克隆, 它们在分子和药理水平均是不同的(Coleman, R. A., 2000)。

已经证明 EP₄拮抗剂可用于治疗疼痛, 特别是治疗原发性头痛紊乱(包括偏头痛)和继发性头痛紊乱, 例如药物诱发的头痛(WO 00/18405 和 WO 01/72302)。脑脉管系统舒张和随后疼痛刺激血管周围三叉感觉传入神经的刺激被认为在偏头痛的病理生理学中起重要作用。与环氧合酶活化和 PGE₂生成有关的无菌炎性应答同样在偏头痛的病理生理学中有牵连。已经证明 PGE₂水平在偏头痛发作期间上升, PGE₂通过直接扩张脑动脉和刺激三叉神经释放血管活性肽/促炎肽而对偏头痛有贡献。PGE₂的这些作用在全部或部分程度上受 EP₄受体的介导。因而, 通过与 EP₄受体结合并防止 EP₄受体的刺激, EP₄拮抗剂可以用于治疗偏头痛的疼痛。

EP₄拮抗剂还可以用于治疗大量其它病症和疾病。例如, 它们可以用于:

治疗与类风湿性关节炎、骨性关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关

节炎和幼年关节炎有关的疼痛；

治疗肌肉骨骼痛、下腰痛与颈痛、扭伤与劳损、神经性疼痛、交感神经介导的疼痛、肌炎、与癌症和纤维肌痛有关的疼痛、与流感或其它病毒感染(例如普通感冒、风湿热)有关的疼痛、与肠紊乱(例如非溃疡性消化不良、肠易激综合征)有关的疼痛、非心源性胸痛、与心肌缺血有关的疼痛、术后疼痛、头痛、牙痛和痛经。神经性疼痛综合征包括糖尿病性神经病、坐骨神经痛、非特异性下腰痛、多发性硬化症痛、纤维肌痛、HIV 相关性神经病、疱疹后神经痛、三叉神经痛和由物理创伤所致的疼痛；

治疗炎性疾病，包括类风湿性与骨性关节炎、牛皮癣、皮炎、视网膜炎、结膜炎、哮喘、支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、炎性肠病、结肠炎、肾炎、龈炎和肝炎；

治疗癌症，包括家族性腺瘤性息肉病、子宫内膜癌、结肠直肠癌与宫颈癌；

治疗牵涉骨生成或吸收改变的骨紊乱，例如骨质疏松；

女性健康，治疗子宫肌层与子宫内膜紊乱；

治疗胃肠疾病，包括腹泻；

治疗免疫紊乱，例如自身免疫疾病、免疫缺陷疾病、器官移植和增加 HIV 感染潜伏期；

治疗血小板功能异常的疾病(例如阻塞性血管疾病)；

制备具有利尿性质的药物，以治疗或预防各种水肿、高血压、经前期紧张、尿结石、尿少、高磷酸盐尿、肾小球膜增生性肾小球肾炎、慢性肾衰竭等；

治疗阳痿或勃起功能障碍和女性性功能障碍；

治疗毛发生长紊乱；

治疗睡眠紊乱，例如发作性睡眠和失眠；

治疗心血管疾病和与低血压有关的休克状态(例如败血症性休克)；

治疗神经变性疾病和预防继发于中风、心脏停搏、心肺动脉分流手术、创伤性脑损伤或脊髓损伤的神经元损伤；

治疗耳鸣;

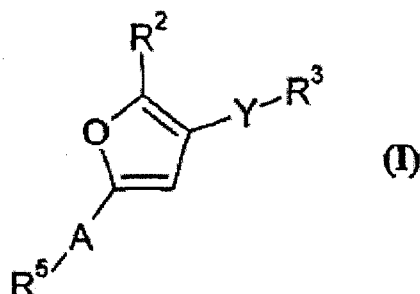
治疗依赖性;

治疗糖尿病的并发症。

尽管 EP₄拮抗剂是已知的,但是仍然希望发现新的 EP₄拮抗剂,特别是对其它 EP 受体、即 EP₁、EP₂和 EP₃有选择性的 EP₄拮抗剂。

发明概述

本发明的第一方面提供了用在治疗方法中的式(I)化合物或其可药用盐,



其中:

R²是 H 或任选被取代的 C₁₋₄烷基;

Y是-(CH₂)_n-X-, 其中 n 是 1 或 2, X 是 O、S、S(=O)、S(=O)₂或 NR^{N1},

其中 R^{N1}选自 H 或任选被取代的 C₁₋₄烷基,或者, Y 是-C(=O)NR^{N2},

其中 R^{N2}选自 H 和任选被取代的 C₁₋₇烷基或 C₅₋₂₀芳基;

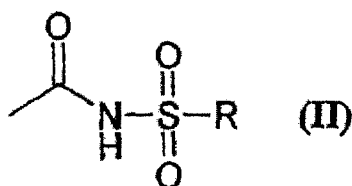
R³是任选被取代的 C₆芳基,该芳基与另一任选被取代的 C₆芳基连接,

其中如果两个 C₆芳基均是苯环,那么在两个环之间可以存在键合于两个环连接的相邻处的氧桥;

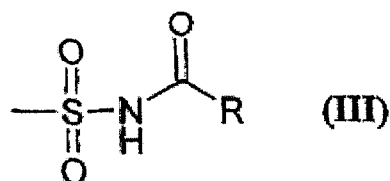
A 是单键或 C₁₋₃亚烷基; 且

R⁵是: (i)羧基;

(ii)式(II)基团:



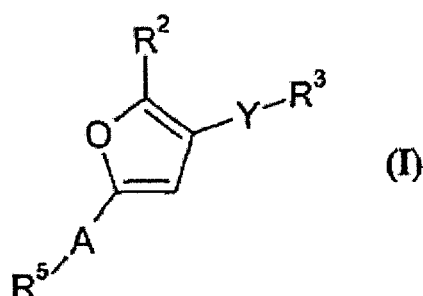
(iii)式(III)基团:



其中 R 是任选被取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{5-20} 芳基或 $NR^{N3}R^{N4}$ ，其中 R^{N3} 和 R^{N4} 独立地选自任选被取代的 C_{1-4} 烷基；或

(iv) 四唑-5-基。

本发明的第二方面提供了式(I)化合物或其盐、溶剂化物和化学保护形式，



其中：

R^2 是 H 或任选被取代的 C_{1-4} 烷基；

Y 是 $-(CH_2)_n-X-$ ，其中 n 是 1 或 2，X 是 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR^{N1} ，

其中 R^{N1} 选自 H 或任选被取代的 C_{1-4} 烷基，或者，Y 是 $-C(=O)NR^{N2}$ ，

其中 R^{N2} 选自 H 和任选被取代的 C_{1-7} 烷基或 C_{5-20} 芳基；

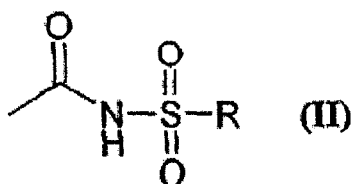
R^3 是任选被取代的 C_6 芳基，该芳基与另一任选被取代的 C_6 芳基连接，

其中如果两个 C_6 芳基均是苯环，那么在两个环之间可以存在键合于两个环连接的相邻处的氧桥；

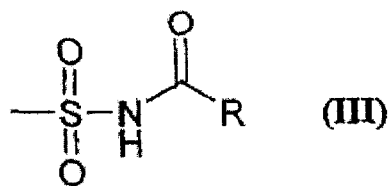
A 是单键或 C_{1-3} 亚烷基；且

R^5 是：(i) 羧基；

(ii) 式(II)基团：



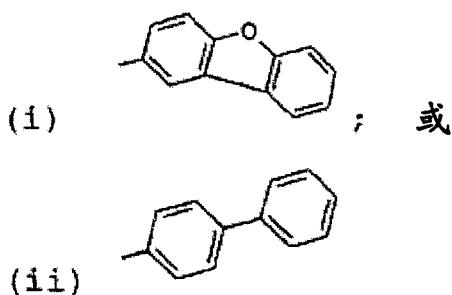
(iii) 式(III)基团：



其中 R 是任选被取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{5-20} 芳基或 $\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ ，其中 $\text{R}^{\text{N}3}$ 和 $\text{R}^{\text{N}4}$ 独立地选自任选被取代的 C_{1-4} 烷基；或

(iv) 四唑-5-基，

除外的是，若 R^2 是甲基，Y 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ，且 R^5 是羧基或其 C_{1-7} 烷基酯，则 R^3 不是：



本发明的第三方面提供了药物组合物，该组合物包含如第一方面所定义的式(I)化合物或其可药用盐以及可药用载体或稀释剂。

本发明的另一方面提供了式(I)化合物或其可药用盐在药品制备中的用途，该药品用于治疗被 EP_4 受体的拮抗作用所减轻的病症。

本发明的另一方面提供了治疗能够被 EP_4 受体的拮抗作用所减轻的病症的方法，该方法包含对需要治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐。

能够被 EP_4 受体的拮抗作用所减轻的病症如上所讨论，具体包括原发性头痛紊乱，最具体是偏头痛。

本发明还提供了体外或体内拮抗 EP_4 受体的方法，该方法包含使细胞与有效量的式(I)化合物接触。

在某些实施方案中，上述化合物在对抗其它三种 EP 受体、即 EP_1 、 EP_2 和 EP_3 的拮抗作用时是有选择性的。这种选择性允许本发明的化合物的作用靶向，在某些病症的治疗中可能具有益处。

定义

单齿基团(即具有一个共价连接点的基团)

烷基: 本文所用的术语“烷基”涉及从具有 1 至 7 个碳原子(另有指定除外)的烃化合物的碳原子上除去氢原子所得的一价部分,它可以是脂肪族的或脂环族的,并且可以是饱和或不饱和的。因而,术语“烷基”包括链烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基等小类,见下讨论。

在烷基的上下文中,前缀(例如 C_{1-4} 、 C_{1-7})表示碳原子数或碳原子数的范围。例如,本文所用的术语“ C_{1-4} 烷基”涉及具有 1 至 4 个碳原子的烷基。烷基的实例包括 C_{1-4} 烷基(“低级烷基”)和 C_{1-7} 烷基。注意,第一前缀可以因其它限制而异;例如,就不饱和烷基而言,第一前缀必须至少是 2;就环状烷基而言,第一前缀必须至少是 3;等等。

饱和烷基的实例包括但不限于甲基(C_1)、乙基(C_2)、丙基(C_3)、丁基(C_4)、戊基(C_5)、己基(C_6)和庚基(C_7)。

饱和直链烷基的实例包括但不限于甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、正丁基(C_4)、正戊基(戊基)(C_5)、正己基(C_6)和正庚基(C_7)。

饱和支链烷基的实例包括异丙基(C_3)、异丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、异戊基(C_5)和新戊基(C_5)。

链烯基: 本文所用的术语“链烯基”涉及具有一条或多条碳-碳双键的烷基。链烯基的实例包括 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-7} 链烯基。链烯基的实例包括但不限于乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$)、2-丙烯基(烯丙基, $-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯基(1-甲基乙烯基, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、丁烯基(C_4)、戊烯基(C_5)和己烯基(C_6)。

炔基: 本文所用的术语“炔基”涉及具有一条或多条碳-碳叁键的烷基。炔基的实例包括 C_{2-4} 炔基和 C_{2-7} 炔基。炔基的实例包括但不限于乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)和 2-丙炔基(炔丙基, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$)。

环烷基: 本文所用的术语“环烷基”涉及还是环状基团的烷基;即从碳环化合物的碳环的脂环环原子上除去氢原子所得的一价部分,该碳环可以是饱和或不饱和的,该部分具有 3 至 7 个碳原子(另有指定除外),

包括 3 至 7 个环原子。因而，术语“环烷基”包括环烯基和环炔基小类。优选每个环具有 3 至 7 个环原子。环烷基的实例包括 C₃₋₇ 环烷基。

环烷基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的那些：

饱和单环烃化合物：环丙烷(C₃)、环丁烷(C₄)、环戊烷(C₅)、环己烷(C₆)、环庚烷(C₇)、甲基环丙烷(C₄)、二甲基环丙烷(C₅)、甲基环丁烷(C₅)、二甲基环丁烷(C₆)、甲基环戊烷(C₆)、二甲基环戊烷(C₇)、甲基环己烷(C₇)；

不饱和单环烃化合物：环丙烯(C₃)、环丁烯(C₄)、环戊烯(C₅)、环己烯(C₆)、甲基环丙烯(C₄)、二甲基环丙烯(C₅)、甲基环丁烯(C₅)、二甲基环丁烯(C₆)、甲基环戊烯(C₆)、二甲基环戊烯(C₇)、甲基环己烯(C₇)。

杂环基：本文所用的术语“杂环基”涉及从杂环化合物的环原子上除去氢原子所得的一价部分，该部分具有 3 至 20 个环原子(另有指定除外)，其中 1 至 10 个是环杂原子。优选每个环具有 3 至 7 个环原子，其中 1 至 4 个是环杂原子。

在此处，前缀(例如 C₃₋₂₀、C₃₋₇、C₅₋₆ 等)表示环原子数或环原子数的范围，无论环原子是碳原子还是杂原子。例如，本文所用的术语“C₅₋₆ 杂环基”涉及具有 5 或 6 个环原子的杂环基。杂环基的实例包括 C₃₋₂₀ 杂环基、C₅₋₂₀ 杂环基、C₃₋₁₅ 杂环基、C₅₋₁₅ 杂环基、C₃₋₁₂ 杂环基、C₅₋₁₂ 杂环基、C₃₋₁₀ 杂环基、C₅₋₁₀ 杂环基、C₃₋₇ 杂环基、C₅₋₇ 杂环基和 C₅₋₆ 杂环基。

单环杂环基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的那些：

N₁：氮丙啶(C₃)、氮杂环丁烷(C₄)、吡咯烷(四氢吡咯)(C₅)、吡咯啉(例如 3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯啉)(C₅)、2H-吡咯或 3H-吡咯(异吡咯)(C₅)、哌啶(C₆)、二氢吡啶(C₆)、四氢吡啶(C₆)、氮杂革(C₇)；

O₁：环氧乙烷(C₃)、氧杂环丁烷(C₄)、氧杂环戊烷(四氢呋喃)(C₅)、氧杂环戊烯(二氢呋喃)(C₅)、氧杂环己烷(四氢吡喃)(C₆)、二氢吡喃(C₆)、吡喃(C₆)、氧杂革(C₇)；

S₁：硫杂环丙烷(C₃)、硫杂环丁烷(C₄)、硫杂环戊烷(四氢噻吩)(C₅)、硫杂环己烷(四氢噻喃)(C₆)、硫杂环庚烷(C₇)；

O₂：二氧戊环(C₅)、二噁烷(C₆)和二氧杂环庚烷(C₇)；

O₃: 三噁烷(C₆);

N₂: 咪唑烷(C₅)、吡唑烷(二氮杂环戊烷)(C₅)、咪唑啉(C₅)、吡唑啉(二氢吡唑)(C₅)、哌嗪(C₆);

N₁O₁: 四氢噁唑(C₅)、二氢噁唑(C₅)、四氢异噁唑(C₅)、二氢异噁唑(C₅)、吗啉(C₆)、四氢噁嗪(C₆)、二氢噁嗪(C₆)、噁嗪(C₆);

N₁S₁: 噻唑啉(C₅)、噻唑烷(C₅)、硫代吗啉(C₆);

N₂O₁: 噁二嗪(C₆);

O₁S₁: 氧硫杂环戊烷(C₅)和氧硫杂环己烷(噻噁烷)(C₆); 和

N₁O₁S₁: 噁噻嗪(C₆)。

芳基: 本文所用的术语“芳基”涉及从芳族化合物的芳族环原子上除去氢原子所得的一价部分, 该部分具有 3 至 20 个环原子(另有指定除外)。优选每个环具有 5 至 7 个环原子。

在此处, 前缀(例如 C₃₋₂₀、C₅₋₇、C₅₋₆ 等)表示环原子数或环原子数的范围, 无论环原子是碳原子还是杂原子。例如, 本文所用的术语“C₅₋₆ 芳基”涉及具有 5 或 6 个环原子的芳基。芳基的实例包括 C₃₋₂₀ 芳基、C₅₋₂₀ 芳基、C₅₋₁₅ 芳基、C₅₋₁₂ 芳基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₇ 芳基、C₅₋₆ 芳基、C₅ 芳基和 C₆ 芳基。

环原子可以均是碳原子, 如“碳芳基”。碳芳基的实例包括 C₃₋₂₀ 碳芳基、C₅₋₂₀ 碳芳基、C₅₋₁₅ 碳芳基、C₅₋₁₂ 碳芳基、C₅₋₁₀ 碳芳基、C₅₋₇ 碳芳基、C₅₋₆ 碳芳基、C₅ 碳芳基和 C₆ 碳芳基。

碳芳基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的那些: 苯(即苯基)(C₆)、萘(C₁₀)、蒽(C₁₀)、蒽(C₁₄)、菲(C₁₄)、并四苯(C₁₈)和芘(C₁₆)。

包含稠环且至少一个是芳族环的芳基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的基团: 二氢茛(例如 2,3-二氢-1H-茛)(C₉)、茛(C₉)、异茛(C₉)、四氢萘(1,2,3,4-四氢萘)(C₁₀)、二氢茈(C₁₂)、茛(C₁₃)、phenalene(C₁₃)、醋菲(C₁₅)和醋蒽(C₁₆)。

或者, 环原子可以包括一个或多个杂原子, 如在“杂芳基”中。杂芳基的实例包括 C₃₋₂₀ 杂芳基、C₅₋₂₀ 杂芳基、C₅₋₁₅ 杂芳基、C₅₋₁₂ 杂芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、C₅₋₇ 杂芳基、C₅₋₆ 杂芳基、C₅ 杂芳基和 C₆ 杂芳基。

单环杂芳基的实例包括但不限于从下列化合物衍生的那些:

- N₁: 吡咯 (C₅)、吡啶(吡嗪) (C₆);
 O₁: 呋喃(氧杂环戊烯) (C₅);
 S₁: 噻吩(硫杂环戊烯) (C₅);
 N₁O₁: 噁唑(C₅)、异噁唑(C₅)、异噁嗪(C₆);
 N₂O₁: 噁二唑(呋咱) (C₅);
 N₃O₁: 噁三唑(C₅);
 N₁S₁: 噻唑(C₅)、异噻唑(C₅);
 N₂: 咪唑(1,3-二唑) (C₅)、吡唑(1,2-二唑) (C₅)、哒嗪(1,2-二嗪) (C₆)、
 嘧啶(1,3-二嗪) (C₆)、吡嗪(1,4-二嗪) (C₆);
 N₃: 三唑(C₅)、三嗪(C₆); 和
 N₄: 四唑(C₅).

包含稠环的杂芳基的实例包括但不限于:

C₉ (具有 2 个稠环): 衍生自苯并呋喃(O₁)、异苯并呋喃(O₁)、吲哚(N₁)、
 异吲哚(N₁)、吲嗪(N₁)、二氢吲哚(N₁)、异二氢吲哚(N₁)、嘌呤(N₄) (例如
 腺嘌呤、鸟嘌呤)、苯并咪唑(N₂)、吲唑(N₂)、苯并噁唑(N₁O₁)、苯并异噁
 唑(N₁O₁)、苯并二氧杂环戊烯(O₂)、苯并呋咱(N₂O₁)、苯并三唑(N₃)、苯
 并噻吩(S₁)、苯并噻唑(N₁S₁)、苯并噻二唑(N₂S₁);

C₁₀ (具有 2 个稠环): 衍生自色烯(O₁)、异色烯(O₁)、苯并二氢吡喃(O₁)、
 异苯并二氢吡喃(O₁)、苯并二噁烷(O₂)、喹啉(N₁)、异喹啉(N₁)、喹嗪(N₁)、
 苯并噁嗪(N₁O₁)、苯并二嗪(N₂)、吡啶并吡啶(N₂)、喹喔啉(N₂)、喹唑啉
 (N₂)、噌啉(N₂)、酞嗪(N₂)、二氮杂萘(N₂)、蝶啶(N₄);

C₁₁ (具有 2 个稠环): 衍生自苯并二氮杂革(N₂);

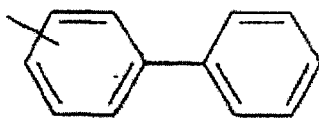
C₁₃ (具有 3 个稠环): 衍生自卟啉(N₁)、二苯并呋喃(O₁)、二苯并噻吩(S₁)、
 卟啉(N₂)、perimidine (N₂)、吡啶并吲哚(N₂); 和

C₁₄ (具有 3 个稠环): 衍生自吡啶(N₁)、咕吨(O₁)、噻吨(S₁)、oxanthrene
 (O₂)、氧硫杂蒽(O₁S₁)、吩嗪(N₂)、吩噁嗪(N₁O₁)、吩噻嗪(N₁S₁)、噻蒽
 (S₂)、菲啶(N₁)、菲咯啉(N₂)、吩嗪(N₂).

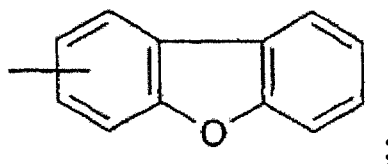
如果杂芳基或杂环基含有氮环原子, 那么该环原子在可能时可以处

于氧化状态，为 N-氧化物。

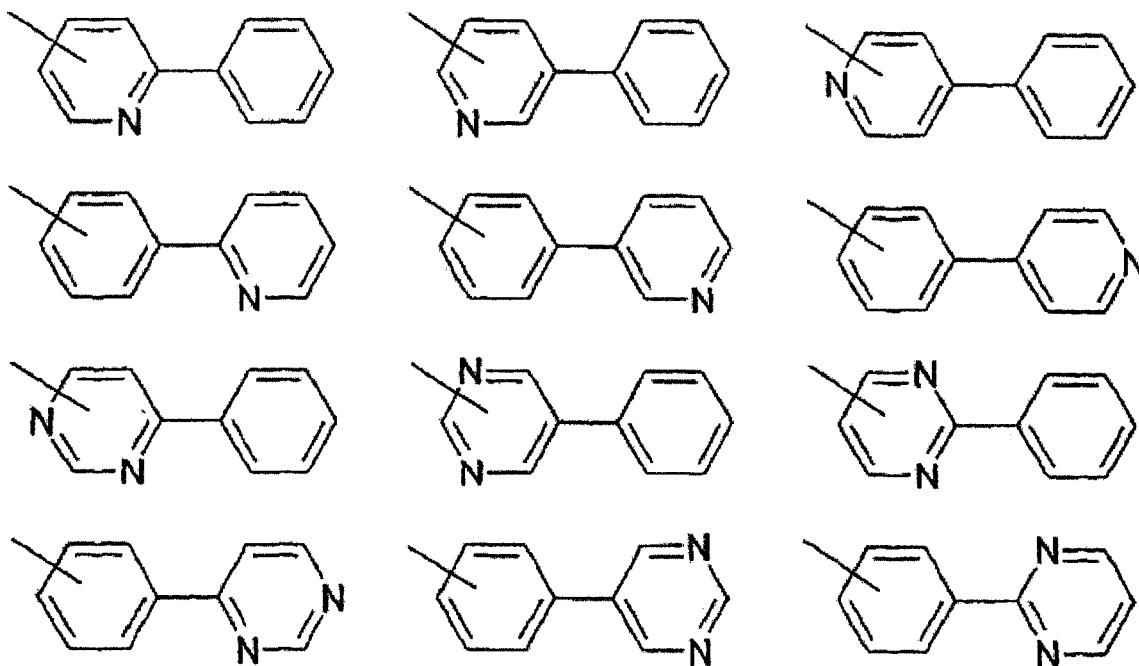
R^3 如上被定义为任选被取代的 C_6 芳基，该芳基与另一任选被取代的 C_6 芳基连接，其中如果两个 C_6 芳基均是苯环，那么在两个环之间可以存在键合于两个环连接的相邻处的氧桥。因而，如果两个 C_6 芳基均是苯环，那么 R^3 可以是任选被取代的联苯：



或任选被取代的二苯并呋喃：



如果一个 C_6 芳基是 C_6 杂芳基，那么 R^3 的实例包括但不限于(没有显示任选的取代)：



上述基团无论单独还是作为另一取代基的一部分，本身可以任选地被一个或多个基团取代，所述基团选自它们本身、下列额外的单齿取代基和亚烷氧基(alkoxylene)：

卤代：-F、-Cl、-Br 和 -I；

羟基: $-\text{OH}$;

醚: $-\text{OR}$, 其中 R 是醚取代基, 例如 C_{1-7} 烷基(还被称为 C_{1-7} 烷氧基, 见下讨论)、 C_{3-20} 杂环基(还被称为 C_{3-20} 杂环氧基)或 C_{5-20} 芳基(还被称为 C_{5-20} 芳氧基), 优选 C_{1-7} 烷基;

C_{1-7} 烷氧基: $-\text{OR}$, 其中 R 是 C_{1-7} 烷基。 C_{1-7} 烷氧基的实例包括但不限于 $-\text{Ome}$ (甲氧基)、 $-\text{Oet}$ (乙氧基)、 $-\text{O(nPr)}$ (正丙氧基)、 $-\text{O(iPr)}$ (异丙氧基)、 $-\text{O(nBu)}$ (正丁氧基)、 $-\text{O(sBu)}$ (仲丁氧基)、 $-\text{O(iBu)}$ (异丁氧基)和 $-\text{O(tBu)}$ (叔丁氧基);

氧代(酮基、-酮): $=\text{O}$;

硫酮(硫代酮): $=\text{S}$;

亚氨基(亚胺): $=\text{NR}$, 其中 R 是亚氨基取代基, 例如氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选氢或 C_{1-7} 烷基。亚氨基的实例包括但不限于 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NMe}$ 、 $=\text{NEt}$ 和 $=\text{NPh}$;

甲酰基(甲醛): $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;

酰基(酮基): $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, 其中 R 是酰基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基(还被称为 C_{1-7} 烷基酰基或 C_{1-7} 烷酰基)、 C_{3-20} 杂环基(还被称为 C_{3-20} 杂环基酰基)或 C_{5-20} 芳基(还被称为 C_{5-20} 芳基酰基), 优选 C_{1-7} 烷基。酰基的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ (乙酰基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (丙酰基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (叔丁酰基)和 $-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$ (苯甲酰基、苯酮);

羧基(羧酸): $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

硫代羧基(硫代羧酸): $-\text{C}(=\text{S})\text{SH}$;

硫羧基(硫羧酸): $-\text{C}(=\text{O})\text{SH}$;

硫羧基(硫羧酸): $-\text{C}(=\text{S})\text{OH}$;

亚胺酸: $-\text{C}(=\text{NH})\text{OH}$;

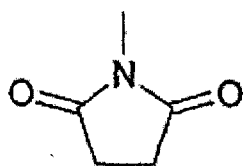
异羟肟酸: $-\text{C}(=\text{NOH})\text{OH}$;

酯(羧酸酯、羧酸的酯、氧羰基): $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, 其中 R 是酯取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选 C_{1-7} 烷基。酯基的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{Oph}$;

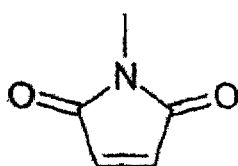
酰氧基(相反的酯): $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, 其中 R 是酰氧基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选 C_{1-7} 烷基。酰氧基的实例包括但不限于 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (乙酰氧基)、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$;

酰氨基(氨基甲酰基、氨甲酰基、氨基羰基、氨甲酰): $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, 其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基, 正如关于氨基所定义的。酰氨基的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 以及如下定义的酰氨基: 其中 R^1 和 R^2 与它们所附着的氮原子一起构成杂环结构, 例如哌啶子基羰基、吗啉代基羰基、硫代吗啉代基羰基和哌嗪子基羰基;

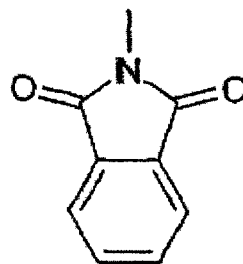
酰基酰氨基(酰基氨基): $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$, 其中 R^1 是酰胺取代基, 例如氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选氢或 C_{1-7} 烷基, R^2 是酰基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选氢或 C_{1-7} 烷基。酰基酰胺基团的实例包括但不限于 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ 。 R^1 和 R^2 可以一起构成环状结构, 如在例如琥珀酰亚氨基、马来酰亚氨基和邻苯二酰亚氨基中:



琥珀酰亚氨基



马来酰亚氨基



邻苯二酰亚氨基

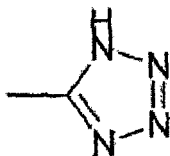
硫代酰氨基(硫代氨甲酰基): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$, 其中 R^1 和 R^2 独立地是氨基取代基, 正如关于氨基所定义的。硫代酰氨基的实例包括但不限于 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$;

脲基: $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$, 其中 R^2 和 R^3 独立地是氨基取代基, 正如关于氨基所定义的, R^1 是脲基取代基, 例如氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选氢或 C_{1-7} 烷基。脲基的实例包括但不限于 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{NHCONHEt}$ 、 $-\text{NHCONMe}_2$ 、 $-\text{NHCONEt}_2$ 、 $-\text{NMeCONH}_2$ 、 NMeCONHMe 、 $-\text{NMeCONHEt}$ 、 $-\text{NMeCONMe}_2$ 和

-NMeCONEt₂;

脒基: -NH-C(=NH)NH₂;

四唑基: 具有四个氮原子和一个碳原子的五元芳族环,



氨基: -NR¹R², 其中 R¹ 和 R² 独立地是氨基取代基, 例如氢、C₁₋₇ 烷基(还被称为 C₁₋₇ 烷基氨基或二-C₁₋₇ 烷基氨基)、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基, 优选 H 或 C₁₋₇ 烷基, 或者, 在“环状”氨基的情况下, R¹ 和 R² 与它们所附着的氮原子一起构成具有 4 至 8 个环原子的杂环。氨基可以是伯氨基(-NH₂)、仲氨基(-NHR¹)或叔氨基(-NHR¹R²), 在阳离子形式中, 可以是季铵(-⁺NR¹R²R³)。氨基的实例包括但不限于-NH₂、-NHCH₃、-NHC(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂ 和-NHPh。环状氨基的实例包括但不限于氮杂环丙烷子基(aziridino)、氮杂环丁烷子基(azetidino)、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代基和硫代吗啉代基;

脒(脒基): -C(=NR)NR₂, 其中每个 R 是脒取代基, 例如氢、C₁₋₇ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基, 优选 H 或 C₁₋₇ 烷基。脒基的实例包括但不限于-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NMe₂ 和-C(=NMe)NMe₂;

硝基: -NO₂;

亚硝基: -NO;

氰基(腈、甲腈): -CN;

氢硫基(硫醇、巯基): -SH;

硫醚(硫化物): -SR, 其中 R 是硫醚取代基, 例如 C₁₋₇ 烷基(还被称为 C₁₋₇ 烷硫基)、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基, 优选 C₁₋₇ 烷基。C₁₋₇ 烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃ 和-SCH₂CH₃;

二硫化物: -SS-R, 其中 R 是二硫化物取代基, 例如 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基, 优选 C₁₋₇ 烷基(还被称为 C₁₋₇ 烷基二硫化物)。C₁₋₇ 烷基二硫化物的实例包括但不限于-SSCH₃ 和-SSCH₂CH₃;

钼化物(亚硫酸基、亚砷): -S(=O)R, 其中 R 是钼化物取代基, 例如

C₁₋₇ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基，优选 C₁₋₇ 烷基。硫氧化物基团的实例包括但不限于-S(=O)CH₃ 和-S(=O)CH₂CH₃；

砷(磺酰基): -S(=O)₂R，其中 R 是砷取代基，例如 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基，优选 C₁₋₇ 烷基，包括例如氟化或全氟化 C₁₋₇ 烷基。砷基的实例包括但不限于-S(=O)₂CH₃ (甲磺酰基)、-S(=O)₂CH₃ (三氟甲磺酰基)、-S(=O)₂CH₂CH₃ (乙磺酰基)、-S(=O)₂C₄F₉(九氟丁磺酰基)、-S(=O)₂CH₂CH₃ (三氟乙磺酰基)、-S(=O)₂CH₂CH₂NH₂ (牛磺酰基)、-S(=O)₂Ph (苯磺酰基)、4-甲基苯磺酰基(甲苯磺酰基)、4-氯苯磺酰基(氯苯磺酰基)、4-溴苯磺酰基(溴苯磺酰基)、4-硝基苯磺酰基(硝苯磺酰基)、2-萘磺酰基(萘磺酰基)和 5-二甲氨基萘-1-磺酰基(丹磺酰基)；

亚磺酸(亚磺基): -S(=O)OH、-SO₂H；

磺酸(磺基): -S(=O)₂OH、-SO₃H；

亚磺酸酯(亚磺酸的酯): -S(=O)OR，其中 R 是亚磺酸酯取代基，例如 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基，优选 C₁₋₇ 烷基。亚磺酸酯基团的实例包括但不限于-S(=O)OCH₃ (甲氧基亚磺酰基；亚磺酸甲酯)和-S(=O)OCH₂CH₃ (乙氧基亚磺酰基；亚磺酸乙酯)；

亚磺酰氧基: -OS(=O)R，其中 R 是亚磺酰氧基取代基，例如 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基，优选 C₁₋₇ 烷基。亚磺酰氧基的实例包括但不限于-OS(=O)CH₃ 和-OS(=O)CH₂CH₃；

氨磺酰(氨磺酰基、亚磺酸酰胺、亚磺酰胺): -S(=O)NR¹R²，其中 R¹ 和 R² 独立地是氨基取代基，正如关于氨基所定义的。氨磺酰基的实例包括但不限于-S(=O)NH₂、-S(=O)NH(CH₃)、-S(=O)N(CH₃)₂、-S(=O)NH(CH₂CH₃)、-S(=O)N(CH₂CH₃)₂ 和-S(=O)NHPh；

亚磺酰氨基(sulfinamoyl、磺酸酰胺、磺酰胺): -S(=O)₂NR¹R²，其中 R¹ 和 R² 独立地是氨基取代基，正如关于氨基所定义的。亚磺酰氨基的实例包括但不限于-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(CH₃)、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-S(=O)₂NH(CH₂CH₃)、-S(=O)₂N(CH₂CH₃)₂ 和-S(=O)₂NHPh；

磺氨基: -NR¹S(=O)₂R，其中 R¹ 是氨基取代基，正如关于氨基所定义的，R 是磺氨基取代基，例如 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₂₀ 杂环基或 C₅₋₂₀ 芳基，

优选 C_{1-7} 烷基。磺氨基的实例包括但不限于 $-NHS(=O)_2CH_3$ 和 $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$;

亚磺氨基: $-NR^1S(=O)R$, 其中 R^1 是氨基取代基, 正如关于氨基所定义的, R 是亚磺氨基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选 C_{1-7} 烷基。亚磺氨基的实例包括但不限于 $-NHS(=O)CH_3$ 和 $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ 。

正如已经提到的, 上述基团可以被取代, 确切的实例包括但不限于 C_{3-20} 芳基- C_{1-7} 烷基, 这包括苄基(苯甲基、 $PhCH_2-$)、二苯甲基(Ph_2CH-)、三苯甲基(三苯基甲基、 Ph_3C-)、苯乙基(苯基乙基、 $Ph-CH_2CH_2-$)、苯乙烯基($Ph-CH=CH-$)和肉桂基($Ph-CH=CH-CH_2-$)。

双齿基团(即具有两个共价连接点的基团; 连接基团)

亚烷基: 本文所用的术语“ C_{1-3} 亚烷基”涉及从具有 1 至 3 个碳原子的直链烃化合物的两个不同碳原子上除去两个氢原子所得的双齿部分, 它可以是饱和或不饱和的。因而, 术语“亚烷基”包括亚烯基和亚炔基小类。

在此处, 前缀 C_{1-3} 表示碳原子数或碳原子数的范围。

饱和 C_{1-3} 亚烷基的实例包括 $-CH_2-$ (亚甲基)、 $-CH_2CH_2-$ (亚乙基)和 $-CH_2CH_2CH_2-$ (亚丙基)。

不饱和 C_{1-3} 亚烷基的实例(酌情可以称为“ C_{2-3} 亚烯基”或“ C_{2-3} 亚炔基”)包括 $-CH=CH-$ (亚乙烯基)、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 和 $-CH_2-C\equiv C-$ 。

C_{1-3} 亚烷基可以被任意上述单齿取代基取代。

亚烷氧基: 本文所用的术语“亚烷氧基”涉及式 $-O(CH_2)_nO-$ 的双齿基团, 其中 n 是 1 或 2。

包括其它形式

除非另有指定, 上面还包括熟知的这些取代基的离子、盐、溶剂化物和被保护形式。例如, 对羧酸($-COOH$)的称谓还包括阴离子(羧酸根)

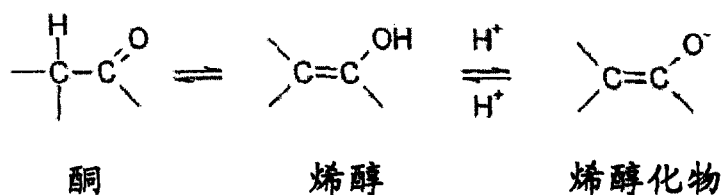
形式($-\text{COO}^-$)、其盐或溶剂化物以及常规被保护形式。类似地,对氨基的称谓包括质子化形式($-\text{N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$)、氨基的盐或溶剂化物(如盐酸盐)以及氨基的常规被保护形式。类似地,对羟基的称谓还包括阴离子形式($-\text{O}^-$)、其盐或溶剂化物以及羟基的常规被保护形式。

异构体、盐、溶剂化物和被保护形式

某些化合物可以存在一种或多种特定的几何、旋光、对映异构、非对映异构、差向异构、立体异构、互变异构、构象或端基异构形式,包括但不限于顺式-与反式-型; E-与 Z-型; c-、t-与 r-型; 内-与外-型; R-、S-与内消旋-型; D-与 L-型; d-与 l-型; (+)与(-)型; 酮基-、烯醇-与烯醇化物-型; 顺-与反-型; 顺错-与反错-型; α -与 β -型; 轴向与平伏型; 船-、椅-、扭曲-、信封-与半椅-型; 及其组合,以下统称为“异构体”(或“异构型”)。

注意,除了下面关于互变异构形式的讨论,特别要从本文所用的术语“异构体”中排除在外的是结构同分异构体(即在原子之间的连接而非仅仅是原子的空间位置上有差别的异构体)。例如,对甲氧基- OCH_3 的称谓不被解释为对其结构同分异构体羟甲基- CH_2OH 的称谓。类似地,对邻-氯苯基的称谓不被解释为对其结构同分异构体间-氯苯基的称谓。但是,对一类结构的称谓包括属于这种类别的结构同分异构形式(例如, C_{1-7} 烷基包括正丙基和异丙基; 丁基包括正-、异-、仲-与叔-丁基; 甲氧基苯基包括邻-、间-与对-甲氧基苯基)。

上述排除不涉及互变异构形式,例如酮基-、烯醇-和烯醇化物-形式,例如下述互变异构对: 酮/烯醇(以下进行解释)、亚胺/烯胺、酰胺/亚胺醇、脘/脘、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇(enethiol)、N-亚硝基/羟基偶氮(hydroxyazo)和硝基/酸式硝基。



注意,特别包括在术语“异构体”之内的是具有一个或多个同位素

取代基的化合物。例如，H 可以是任何同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H (D) 和 ^3H (T)；C 可以是任何同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；O 可以是任何同位素形式，包括 ^{16}O 和 ^{18}O ；等。

除非另外指出，对具体化合物的称谓包括所有的同分异构形式，包括(全部或部分)外消旋混合物和其它混合物。制备(例如不对称合成)和分离(例如分步结晶和色谱手段)该同分异构形式的方法是本领域已知的，或者易于通过采用本文教导的方法或已知方法按照抑制方式来获得。

除非另外指出，对具体化合物的称谓还包括它的离子、盐、溶剂化物和被保护形式，例如如上所讨论的。

可以方便地或者期望制备、纯化和/或处理活性化合物的相应的盐，例如可药用盐。可药用盐的实例在 Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977)中进行了讨论。

例如，如果化合物是阴离子的或者具有可以是阴离子的官能团(例如， $-\text{COOH}$ 可以是 $-\text{COO}^-$)，那么可以与适宜的阳离子生成盐。适宜的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子如 Na^+ 和 K^+ 、碱土金属阳离子、如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 以及其它阳离子，例如 Al^{3+} 。适宜的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即 NH_4^+)和取代的铵离子(例如 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。某些适宜的取代的铵离子的实例是从下列化合物衍生的那些：乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苄基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇，以及氨基酸，例如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的实例是 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

如果化合物是阳离子的或者具有可以是阳离子的官能团(例如， $-\text{NH}_2$ 可以是 $-\text{NH}_3^+$)，那么可以与适宜的阴离子生成盐。适宜的无机阴离子的实例包括但不限于从下列无机酸衍生的那些：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。适宜的有机阴离子的实例包括但不限于从下列有机酸衍生的那些：2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羧基马来酸、羧基苯甲酸、羧乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、

苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。适宜的聚合有机阴离子的实例包括但不限于从下列聚合酸衍生的那些：鞣酸、羧甲基纤维素。

可以方便地或者期望制备、纯化和/或处理活性化合物的相应的溶剂化物。术语“溶剂化物”在本文中在常规意义上用于表示溶质(例如活性化合物、活性化合物的盐)与溶剂的配合物。如果溶剂是水,那么溶剂化物可方便地称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

可以方便地或者期望制备、纯化和/或处理化学保护形式的活性化合物。术语“化学保护形式”以常规的化学意义用于本文,它涉及这样的化合物:其中一个或多个反应活性官能团被保护免于在指定条件下(例如 pH、温度、辐射、溶剂等)发生不需要的化学反应。在实践中,采用熟知的化学方法来可逆地使官能团在指定条件下无反应活性,否则它们将是反应活性的。在化学保护形式中,一个或多个反应活性官能团是被保护的形式或保护基团(已知还称为被掩蔽的或掩蔽基团或者被阻断的或阻断基团)。通过保护反应活性官能团,可以进行牵涉其它未被保护的反应活性官能团的反应,而不影响被保护的基团;保护基团通常可以在随后的步骤中除去,而基本不影响分子的其余部分。例如参见 Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 第 3 版; John Wiley and Sons, 1999)。

大量这类“保护”、“阻断”或“掩蔽”方法在有机合成中是普遍使用和熟知的。例如,可以衍生化具有两个在指定条件下是反应活性的不等反应活性官能团的化合物,使其中一个官能团“被保护”,因而在指定条件下无反应活性;如此被保护后,化合物可用作实际仅具有一个反应活性官能团的反应剂。待所需反应(牵涉其它官能团)完全后,使被保护的基团“去保护”,恢复其原来的官能度。

例如,羟基可以被保护为醚(-OR)或酯(-OC(=O)R),例如:叔丁基醚;苄基醚、二苄甲基(二苄基甲基)或三苄甲基(三苄基甲基)醚;三甲代甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰基酯(-OC(=O)CH₃, -OAc)。

例如，醛或酮基可以分别被保护为缩醛($R-CH(OR)_2$)或缩酮($R_2C(OR)_2$)，其中羰基($>C=O$)借助例如与伯醇的反应转化为二醚($>C(OR)_2$)。在酸的存在下使用大量过量的水，借助水解作用容易重新生成醛或酮基。

例如，氨基可以被保护为例如酰胺($-NRCO-R$)或尿烷($-NRCO-OR$)，例如：乙酰胺($-NHCO-CH_3$)；苄氧基酰胺($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, $-NH-Cbz$)；叔丁氧基酰胺($-NHCO-OC(CH_3)_3$, $-NH-Boc$)；2-联苯基-2-丙氧基酰胺($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, $-NH-Bpoc$)；9-芴基甲氧基酰胺($-NH-Fmoc$)；6-硝基苄基氧基酰胺($-NH-Nvoc$)；2-三甲代甲硅烷基乙氧基酰胺($-NH-Teoc$)；2,2,2-三氯乙氧基酰胺($-NH-Troc$)；烯丙氧基酰胺($-NH-Alloc$)；2-(苯磺酰氧基)乙氧基酰胺($-NH-Psec$)；或者在适宜的情况下(例如环胺)，为氮氧化物原子团($>N-O\cdot$)。

例如，羧酸基团可以被保护为酯，例如： C_{1-7} 烷基酯(例如甲酯、叔丁酯)； C_{1-7} 卤代烷基酯(例如 C_{1-7} 三卤烷基酯)；三 C_{1-7} 烷基甲硅烷基- C_{1-7} 烷基酯； C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷基酯(例如苄酯、硝基苄酯)；或酰胺，例如甲基酰胺。

例如，硫醇基团可以被保护为硫醚($-SR$)，例如：苄基硫醚；乙酰氨基甲基醚($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$)。

在治疗病症的上下文中，本文所用的术语“治疗”一般涉及治疗和疗法，无论人类还是动物(例如在兽医学应用中)的治疗和疗法，其中达到一定的所需治疗作用，例如抑制病症的进展，包括降低进展速率、停止进展速率、改善病症和治愈病症。还包括作为预防性措施的治疗(即预防)。

本文所用的术语“治疗有效量”涉及活性化合物或者包含活性化合物的材料、组合物或剂型在按照所需治疗方案给药时有效产生与合理的利益/风险比相称的、某些所需治疗作用的量。适宜的剂量范围通常为0.01至20mg/kg/天，优选为0.1至10mg/kg/天。

组合物和它们的给药

组合物可以被配制成用于任意适宜的给药途径和手段的形式。可药用载体或稀释剂包括在适于口服、直肠、经鼻、局部(包括口腔和舌下)、阴道或胃肠道外(包括皮下、肌内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)给药的制剂中使用的那些。制剂可以方便地以单位剂型给出,可以借助药学领域任意熟知的方法制备。这类方法包括将活性成分与构成一种或多种附属成分的载体结合的步骤。一般而言,制剂是这样制备的,将活性成分与液体载体或微细粉碎的固体载体或此二者均匀和紧密地结合,然后酌情使产物成形。

就固体组合物而言,可以使用常规的无毒固体载体,包括例如药用级别的甘露醇、乳糖、纤维素、纤维素衍生物、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。如上所定义的活性化合物可以使用例如聚亚烷基二醇、乙酰化甘油三酯等作为载体配制成栓剂。药学上可施用的液体组合物例如如下制备:将如上所定义的活性化合物和任选的药物助剂溶解、分散或其它方式加在载体中,例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等,由此形成溶液或混悬液。如果需要的话,所欲施用的药物组合物还可以含有少量的无毒辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂等,例如乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯等。制备这类剂型的实际方法是已知的,或者对本领域技术人员而言是显而易见的;例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版,出版: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000。无论如何,所欲施用的组合物或制剂含有有效减轻受试者症状的量的活性化合物。

可以制备含有 0.25 至 95% 活性成分的剂型或组合物,余量由无毒载体构成。

就口服给药而言,可药用的无毒组合物通过掺入任意常用的赋形剂而制成,例如药用级别的甘露醇、乳糖、纤维素、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。这类组合物采取溶液、混悬液、片剂、丸剂、胶囊剂、粉末、

缓释制剂等形式。这类组合物可以含有 1%-95%的活性成分，更优选 2-50%，最优选 5-8%。

胃肠道外给药一般以注射为特征，或者皮下、肌肉注射，或者静脉内注射。注射剂可以按常规方式制备成液体溶液或混悬液、适于在注射前溶解或悬浮在液体中的固体剂型或者乳剂。适宜的赋形剂例如有水、盐水、右旋糖、甘油、乙醇等。另外，如果需要的话，所欲施用的药物组合物还可以含有少量的无毒辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂等，例如乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、三乙醇胺乙酸钠等。

在这类胃肠道外组合物中含有的活性化合物的百分比高度依赖于其特有的属性以及化合物的活性和受试者的需要。但是，活性成分在溶液中的百分比为 0.1%至 10%是可用的，如果组合物是固体时还将更高，随后将稀释至上述百分比。优选组合物在溶液中包含 0.2-2%活性成分。

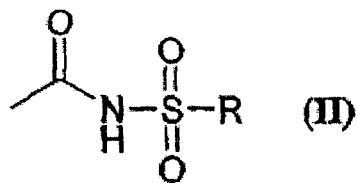
首字母缩略词

为方便起见，多数化学部分采用熟知的缩写表示，包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(nPr)、异丙基(iPr)、正丁基(nBu)、仲丁基(sBu)、异丁基(iBu)、叔丁基(tBu)、正己基(nHex)、环己基(cHex)、苯基(Ph)、联苯基(biPh)、苄基(Bn)、萘基(naph)、甲氧基(MeO)、乙氧基(EtO)、苯甲酰基(Bz)和乙酰基(Ac)。

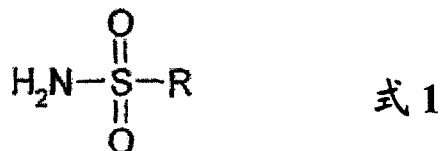
为方便起见，多数化合物采用熟知的缩写表示，包括但不限于甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(i-PrOH)、甲乙酮(MEK)、乙醚或二乙醚(Et₂O)、乙酸(AcOH)、二氯甲烷(亚甲基氯, DCM)、乙腈(ACN)、三氟乙酸(TFA)、二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)和二甲基亚砷(DMSO)。

通用合成方法

其中 R⁵ 是式(II)的本发明的化合物

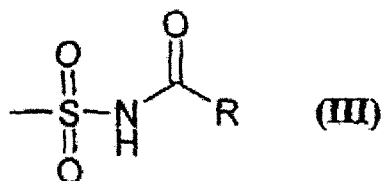


可以从其中 R^5 是羧基的类似的本发明的化合物与式 1 化合物的反应合成,

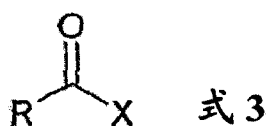
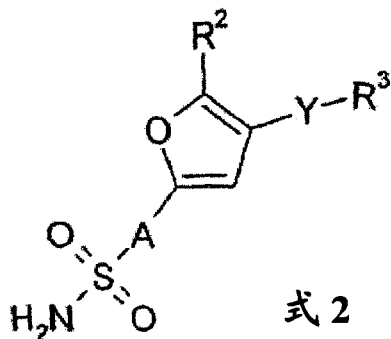


该反应在碱性条件下进行, 优选借助偶联剂, 例如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。

其中 R^5 是式(III)的本发明的化合物

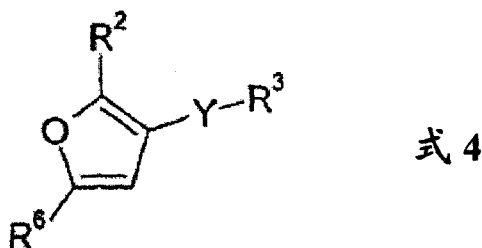


可以从式 2 化合物与式 3 化合物的反应合成,

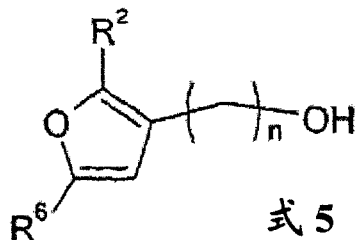


其中 X 是 OH 或卤代, 其中如果 X 是 OH, 那么碱性条件和偶联剂的使用是优选的。

式(I)和 2 化合物或者其中基团-A- R^5 以前体或被保护形式存在的化合物可以由式 4 化合物来代表:



其中 R^6 是 $-A-R^5$ 或者其前体或被保护形式。所用的保护基团可以是常规的, 或者该基团可以是与树脂键合的。如果 Y 是 $-(CH_2)_n-O-$ 或 $-(CH_2)_n-S-$, 那么这些化合物可以从式 5 化合物通过两种可能的途径之一来合成



在第一种途径中, 使式 6 化合物



其中 X' 是 S 或 O,

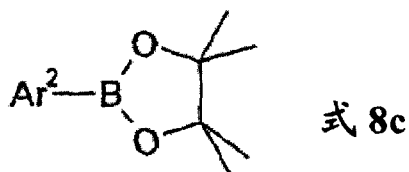
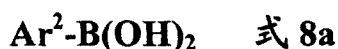
与式 5 化合物采用 Mitsunobu 反应偶联, 例如通过用三苯膦(Ph_3P)和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)处理。

第二种途径分两个阶段, 第一阶段是式 7a 化合物的 Mitsunobu 偶联



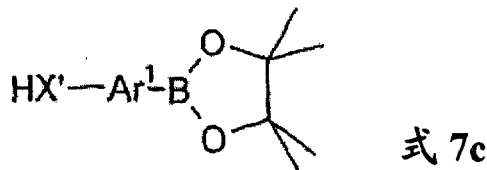
其中 Ar^1 是 R^3 的第一 C_6 芳基组分且 Hal 是 I 或 Br,

继之以式 8a 化合物(或式 8c 的等价酯)的 Suzuki 偶联,



其中 Ar^2 是 R^3 的第二 C_6 芳基组分。Suzuki 偶联可以使用例如[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)作为钯催化剂来实现。

这种途径还可以“颠倒”, 以便 Mitsunobu 偶联是式 7b 的硼酸(或优选式 7c 的等价酯)进行的偶联,



其中 Ar^1 是 R^3 的第一 C_6 芳基组分,

继之以式 8b 化合物的 Suzuki 偶联



其中 Ar^2 是 R^3 的第二 C_6 芳基组分且 Hal 是 I 或 Br 。

如果式 7b 或 7c 化合物不是容易获得的, 那么可以偶联式 7d 化合物

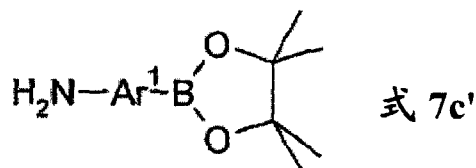
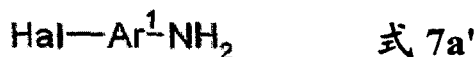


继之以将溴代基团转化为所需的硼酸或酯。

其中 Y 是 $\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-}$ 的式 4 化合物还可以从式 5 化合物合成。在一种方法中, 将式 5 醇氧化为对应的醛, 例如使用 Dess-Martin 试剂进行, 继之以与胺还原性偶联, 后者可以是式 6'



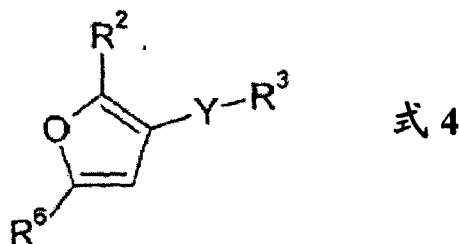
或式 7a'、7b' 或 7c'



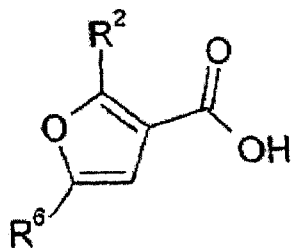
用于随后的 Suzuki 偶联。还原性偶联可以使用氰基硼氢化钠进行。

在另一种方法中, 将式 5 醇用卤化试剂转化为对应的卤化物, 例如用 4-甲基苯磺酰氯转化为氯化物, 继之以与胺偶联, 后者可以是式 6' 或者式 7a'、7b' 或 7c', 用于随后的 Suzuki 偶联。胺偶联在碘化钾或等价试剂的存在下进行。这种方法还可以用于偶联式 6、7a、7b 和 7d 的醇和硫醇, 其中 X' 是 O 或 S 。

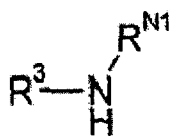
其中 Y 是 $\text{-C(=O)-NR}^{\text{N}1}\text{-}$ 的式 4 化合物



可以从式 9 化合物与式 10 胺在碱性条件下反应来合成, 优选借助于偶联剂,

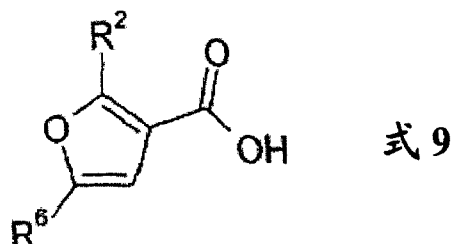


式 9



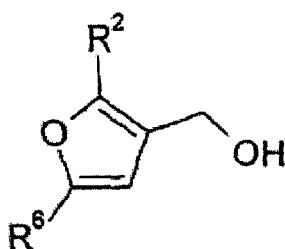
式 10

式 9 化合物



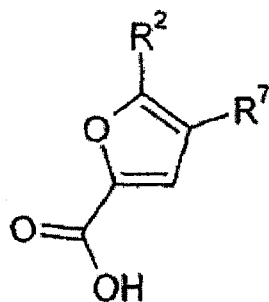
式 9

可以通过氧化、例如采用 Jones 试剂从式 11 化合物衍生得到,



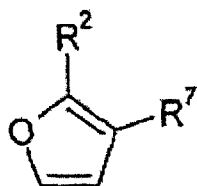
式 11

其中 A 是单键且 R⁵ 是羧基的式(I)化合物和其中基团-Y-R³以前体或被保护形式存在的化合物可以由式 12 化合物代表,



式 12

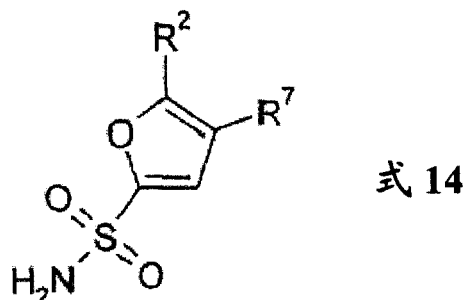
其中 R⁷ 是-Y-R³ 或者其前体或被保护形式。这些化合物可以从式 13 化合物通过在低温下用正丁基锂处理并继之以用二氧化碳处理来合成,



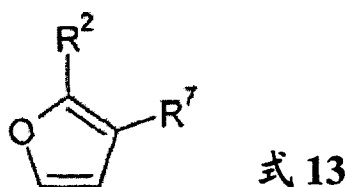
式 13

按相似的方式, 其中 A 是单键且 R⁵ 是羧基的式 2 化合物和其中基

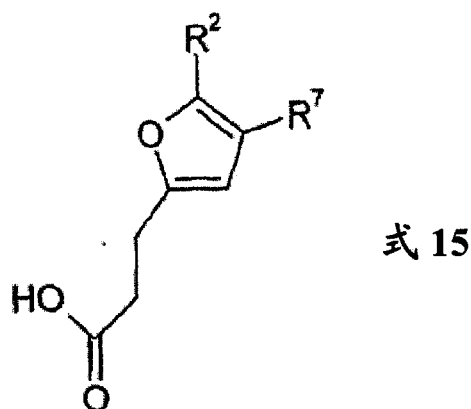
团-Y-R³以前体或被保护形式存在的化合物可以由式 14 化合物代表



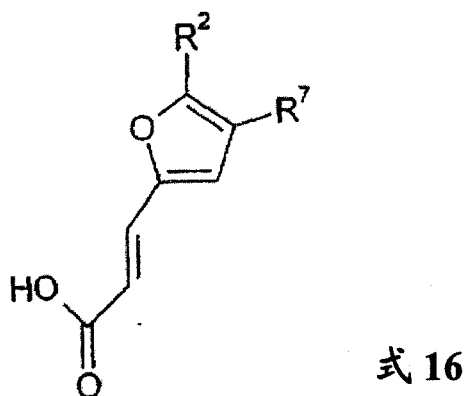
其中 R⁷ 是-Y-R³ 或者其前体或被保护形式。这些化合物可以从式 13 化合物在低温下用强碱和二硫化碳处理并继之以胺化来合成，



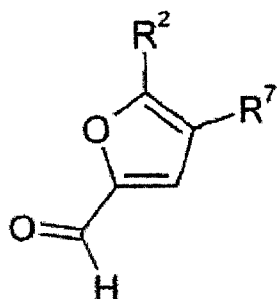
其中 A 是-C₂H₄-且 R⁵ 是羧基的式(I)化合物和其中基团-Y-R³ 以前体或被保护形式存在的化合物可以由式 15 化合物代表



其中 R⁷ 是-Y-R³ 或者其前体或被保护形式。这些化合物可以采用钌催化剂通过氢化从式 16 化合物来合成，

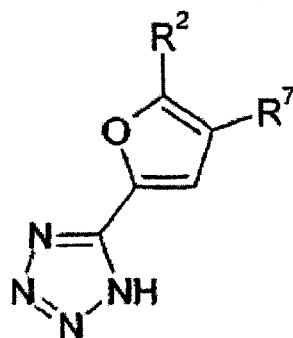


式 16 化合物可以从式 17 化合物通过采用例如膦酰乙酸三乙酯作为 Wittig 试剂进行乙酸酯的 Wittig 偶联并继之以在碱性条件下、例如在适宜溶剂如醇水溶液中的氢氧化锂的条件下水解来合成



式 17

式 17 化合物还可用于合成式 18 化合物



式 18

其中 R^2 和 R^7 如上定义。反应经由氰基中间体进行，后者如下得到：将式 17 化合物用羟胺处理，生成肟衍生物，在碱存在下将肟用例如氯化 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓脱水为氰基化合物。氰基中间体可通过在碱存在下用叠氮化钠处理而转化为式 18 化合物。

其中 Y 是 $-(CH_2)_n-S(=O)-$ 和 $-(CH_2)_n-S(=O)_2-$ 的化合物可以从其中 Y 是 $-(CH_2)_n-S-$ 的对应化合物与过酸如 3-氯苯甲过氧酸 (benzene-carboperoxoic acid) 的氧化作用得到。

其中 Y 是 $-(CH_2)_n-NR^{N1}-$ 的化合物可以从其中 Y 是 $-(CH_2)_n-NH-$ 的对应化合物通过在弱碱存在下用 $R^{N1}I$ 直接烷基化得到。

上述原料通常是商业上可得到的，或者利用已知方法是可合成的。例如，下列实施例 22A 描述合成 2-取代咪喃的方法。

上述某些反应步骤可以利用树脂进行，如实施例中所示。

优选

下列优选可以彼此组合，并且就本发明的每一方面而言可以不同。

R^2 优选选自 H 或任选被取代的 C_{1-3} 烷基，更优选 H、甲基、 CF_3 或异丙基，最优选 R^2 是甲基。

Y 优选为 $-(CH_2)_n-X-$ ，n 优选为 1。X 优选为 O、S 或 NH，且 NH 是最优选的。在某些实施方案中，Y 的优选选项是 $-CH_2-O-$ 。

如果 Y 是 $-C(=O)NR^{N2}-$ ，那么 R^{N2} 优选选自 H 和任选被取代的 C_{1-4} 烷基，特别是 Me。

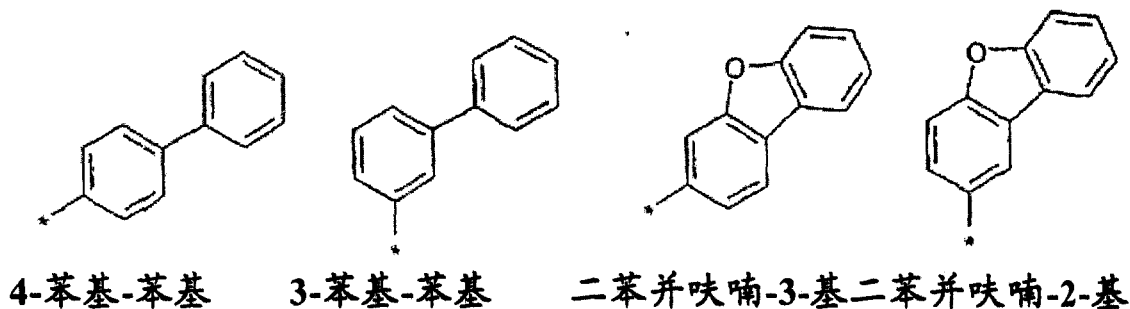
R^3 的 C_6 芳基优选独立地选自衍生自苯和杂芳基的那些，其中杂原子是氮。最优选的是衍生自苯、吡啶和 1,3-嘧啶的 C_6 芳基。进一步优选的是两个 C_6 芳基均衍生自苯，或者一个衍生自苯且另一个衍生自吡啶或 1,3-嘧啶，吡啶是优选的，尤其是作为离呋喃核最远的芳基时。

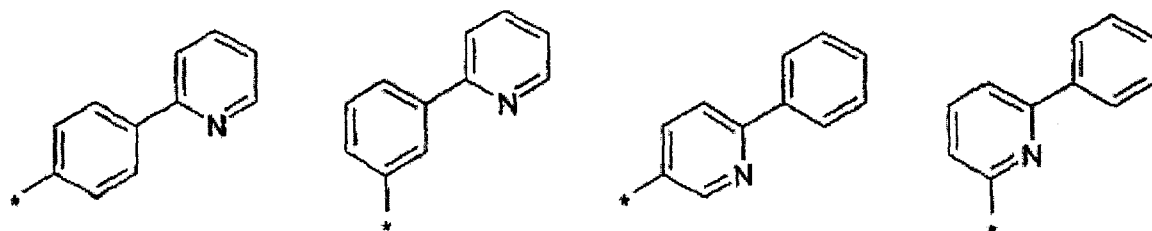
如果两个 C_6 芳基均衍生自苯，那么优选的是在两个环之间不存在键合于两个环连接的相邻处的氧桥，即， R^3 是任选被取代的联苯基而非任选被取代的二苯并呋喃基。

如果一个或多个 C_6 芳基衍生自吡啶，那么优选的是氮环原子与构成 R^3 基团的两个环之间的连接相邻。

如果一个或多个 C_6 芳基衍生自 1,3-嘧啶，那么优选的是构成 R^3 基团的两个环之间的连接位于两个氮原子之间。

进一步优选的是连接两个 C_6 芳基的单键位于与 Y 键合的环的 4-位。因而，4-苯基-苯基优选于 3-苯基-苯基；二苯并呋喃-3-基优选于二苯并呋喃-2-基；4-吡啶-2-基-苯基优选于 3-吡啶-2-基-苯基；且 6-苯基-吡啶-3-基优选于 6-苯基-吡啶-2-基：





4-吡啶-2-基-苯基 3-吡啶-2-基-苯基 6-苯基-吡啶-3-基 6-苯基-吡啶-2-基

R^3 的两个 C_6 芳基均是任选被取代的, 但是优选的是只有不与 Y 键合的 C_6 芳基是被取代的。

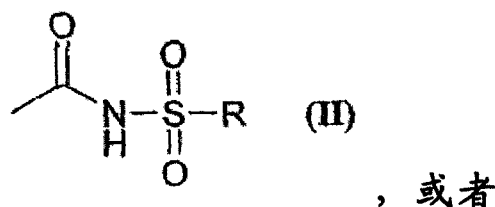
R^3 的 C_6 芳基上的优选取代基包括但不限于: 任选被取代的 C_{1-7} 烷基, 更优选甲基和取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$; C_{1-7} 烷氧基, 更优选 C_{1-4} 烷氧基, 例如 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OEt$ 、 $-OCHF_2$; C_{1-7} 硫醚基, 更优选 C_{1-4} 硫醚基, 例如 $-SMe$; 氨基, 任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代, 例如 $-NMe_2$; 卤代基团, 更优选 $-F$ 或 $-Cl$; 氰基; 亚烷氧基(alkoxylene), 更优选 $-O-CH_2-O-$; C_{1-4} 酰基, 更优选 $-C(=O)Me$ 。

不与 Y 键合的 C_6 芳基上取代基的优选位置是两个 C_6 芳基之间的键的对位, 间位是次优选的。因此, 如果 R^3 是 4-苯基-苯基, 那么取代基优选位于 4'-位。

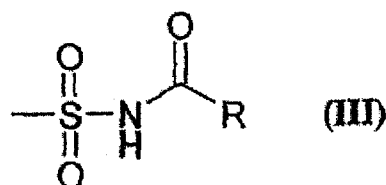
在本发明的某些实施方案中, A 优选是单键, 而在其它实施方案中, A 优选是 C_{1-3} 亚烷基。具体而言, 当 R^5 是羧基时, A 更优选是 C_{1-3} 亚烷基, 亚乙烯基是最优选的。

R^5 优选是:

(i) 式(II)基团:



(ii) 式(III)基团:



式(II)基团是更优选的。

当 R^2 是甲基且 Y 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 时, 上述 R^5 的优选是特别适用的。

若 R^5 是式(II)或(III), 则 R 优选选自任选被取代的 C_{5-20} 芳基和任选被取代的 C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷基, 其中 C_{1-7} 烷基更优选是甲基。在这些基团中, C_{5-20} 芳基优选是杂芳基, 本身优选具有单一的芳族环。这类基团可以优选被 C_{1-4} 烷基如甲基和羟基取代。因而, 优选的 R 基团包括但不限于苯基、苄基、3,5-二甲基-异噁唑-4-基、噻吩-2-基、5-甲基-吡啶基和 4-羟基-苯基。

如果式(II)或(III)中的 R 是 C_{1-7} 烷基, 则它更优选是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基或丙基。

特别优选的本发明的化合物包括:

4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(4);

N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(5);

N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-C-苯基-甲磺酰胺(6);

N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-甲磺酰胺(7);

丙烷-1-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(8);

3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(9);

噻吩-2-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(10);

5-甲基-吡啶基-2-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(11);

4-氯甲基-N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(三氟乙酸盐)(12);

4-羟基-N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(13);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(18);

N-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(19);
4-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(21);
N-[4-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺
(22);
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(24);
5-苯磺酰氨基羰基-2-甲基-呋喃-3-甲酸(4'-甲氧基-联苯-4-基)-酰胺(25);
4-(4'-氯-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(27);
4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(28);
[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-乙酸(31);
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-乙酸(32);
3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酸(37);
N-{3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酰基}-苯磺酰胺(38);
3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酸(39);
N-{3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酰基}-苯
磺酰胺(40);
3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙烯酸(42);
3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙烯酸(43);
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯甲酰胺(46);
4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯甲酰胺(49);
4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(50);
4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(53);
4-[6-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(56);
4-(4'-氟基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(57);
3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃
-2-羰基]-酰胺(59);
N-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺(60);
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸丁酰胺(61);
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯乙酰胺(62);
4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3,5-二甲基-异噁唑-4-羰基)-

酰胺(63);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(噻吩-2-羰基)-酰胺(64);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3-甲氧基-丙酰基)-酰胺(65);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-3-基-乙酰基)-酰胺(66);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-4-羰基)-酰胺(67);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-3-羰基)-酰胺(68);

4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3,5-二甲基-异噁唑-4-羰基)-酰胺(69);

4-[2-(联苯-4-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(72);

4-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(73);

4-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(74);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(77);

4-(二苯并呋喃-2-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(78);

4-(4'-氟基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(79);

4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(80);

4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(81);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-异丙基-呋喃-2-甲酸(85);

5-异丙基-4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(86);

4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-异丙基-呋喃-2-甲酸(87);

4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(90);

4-(联苯-3-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(91);

4-(二苯并呋喃-2-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(92);

4-(4'-氟基-联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(93);

4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(94);

4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(95);

4-(3',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(96);

4-(4'-乙氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(98);

4-(2'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(99);

- 4-(2',6'-二氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(100);
- 5-甲基-4-(2'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(102);
- 4-(3'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(104);
- 5-甲基-4-(2'-甲硫基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(105);
- 4-(3',4'-二甲氧基-联苯-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(108);
- 5-甲基-4-(3'-三氟甲基-联苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(109);
- 4-(4'-羟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(110);
- 5-甲基-4-(4'-甲硫基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(111);
- 4-(3'-羟基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(112);
- 4-(4'-二甲氨基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(113);
- 5-甲基-4-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(114);
- 5-甲基-4-(2'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(115);
- 4-(3'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(116);
- 4-(3'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(117);
- 4-(4'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(118);
- N-4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-二甲氨基磺酰胺(122);
- 4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(126);
- N-[4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(127);
- 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(129);
- N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(130);
- 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(131);
- N-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-苯磺酰胺(132);
- 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-酰胺(133);

- N-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-2-甲基-苯磺酰胺(134);
- N-{4-[4-(5-甲氧基-1-氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-苯磺酰胺(135);
- 5-甲基-4-(4-嘧啶-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(137);
- N-[5-甲基-4-(4-嘧啶-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(138);
- 4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(140);
- N-[4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(141);
- 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(142);
- 4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(144);
- N-[4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(145);
- 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(146);
- 5-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-1H-四唑(149);
- 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(153);
- N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺(154);
- N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(155);
- N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-亚硫酰基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺(156);
- N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-磺酰基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺(156a);
- 4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(160);
- N-[4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(161);
- N-[4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺(162);

N-(4-{[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氨基]-甲基}-5-甲基-咪唑-2-羰基)-2-甲基-苯磺酰胺(167);

4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-咪唑-2-甲酸(171);

N-{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-咪唑-2-羰基}-苯磺酰胺(172);

N-{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-咪唑-2-羰基}-2-甲基-苯磺酰胺(173);

3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-咪唑-2-羰基}-酰胺(174);

4-{[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基}-5-甲基-咪唑-2-甲酸(176); 和

N-(4-{[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基}-5-甲基-咪唑-2-羰基)-2-甲基-苯磺酰胺(177)。

通过将 EP₄ 的 Ki (见下)除以其它 EP 受体(即 EP₁、EP₂、EP₃)的 Ki (见下), 量化化合物相对于其它 EP 受体而言对 EP₄ 受体拮抗作用的选择性。所得比例优选是 10 或以上, 更优选是 100 或以上。

合成实施例

通用实验细节

所有反应均在惰性氮气氛围下进行。

若产物经快速色谱法纯化, 则所用固定相是色谱用硅胶 0.035 至 0.070mm(220 至 440 目) (例如 Fluka 硅胶 60)。施加~10psi 的氮压, 以加速柱的洗脱。薄层色谱法(TLC)在涂有含荧光指示剂(254nm)的硅胶(例如 Fluka 60778)的铝箔板上进行。

石油醚表示沸点为 40-60°C 的级分。

有机溶液经硫酸镁干燥, 另有指定除外。

PS-TsCl 表示聚苯乙烯清除剂树脂(负载 1.97mmol/g)-Argonaut Technologies (P/N 800277)。

制备型 HPLC 系统

制备型 HPLC 在 C18-反相柱(10×2.1cm i. d Genesis 柱, 粒径 7μm)上进行, 用乙腈(含有 0.1%三氟乙酸)和水(含有 0.1%三氟乙酸)的梯度洗脱, 流速 5ml/分钟。在 230nm 下进行 UV 检测, 另有规定除外。

LC/MS 系统

所用液相色谱质谱(LC/MS)系统如下。

LC/MS 系统 A:

质谱仪——带有电雾化源的 Platform LC, 在正负离子模式下操作。HP1100 系统, 在 2.0ml/分钟下运行, 其中分出 200μl/分钟用于 ESI 源, 配有在线 HP1100 DAD 检测和 SEDEX ELS 检测。

流动相——A)含有 0.1%甲酸的水

B)含有 0.1%甲酸的乙腈

梯度

时间(分钟)	流速(ml/分钟)	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.00	2.0	5	95
5.50	2.0	95	5

柱子——Luna 3u C18 (2) 30×4.6mm

LC/MS 系统 B:

质谱仪——带有电雾化源的 Platform II, 在负离子模式下操作。

HP1100 系统, 在 2.0ml/分钟下运行, 其中分出 200μl/分钟用于 ESI 光源, 配有在线 HP1100 DAD 检测和 SEDEX ELS 检测。

流动相——A)含有 0.1%二乙胺的水

B)乙腈

梯度

时间(分钟)	流速(ml/分钟)	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.00	2.0	5	95
4.50	2.0	5	95
5.00	2.0	95	5
20.00	2.0	95	5

柱子——XTerra MS C18 3.5 μ m 4.6 $\times$ 30mm

LC/MS 系统 C:

质谱仪——带有电雾化源的 Finnigan TSQ700，在负离子模式下操作。HP1050 系统，在 2.0ml/分钟下运行，其中分出 200 μ l/分钟用于 ESI 源，配有 254nm 在线 HP1050 单波长 UV 检测器。

流动相——A)含有 0.1%二乙胺的水

B)乙腈

梯度

时间(分钟)	流速(ml/分钟)	%A	%B
0.00	2.0	95	5
1.00	2.0	95	5
15.00	2.0	5	95
17.00	2.0	5	95
18.00	2.0	95	5
20.00	2.0	95	5

柱子——XTerra MS C18 3.5 μ m 4.6 $\times$ 30mm

LC/MS 系统 D:

质谱仪——带有电雾化源的 Finnigan TSQ700，在正或负离子模式下操作。HP1050 系统，在 2.0ml/分钟下运行，其中分出 200 μ l/分钟用于 ESI 源，配有 254nm 在线 HP1050 单波长 UV 检测器。

流动相——A)含有 0.1%甲酸的水

B)含有 0.1%甲酸的乙腈

梯度

时间(分钟)	流速(ml/分钟)	%A	%B
0.00	2.0	95	5
1.00	2.0	95	5
15.00	2.0	5	95
17.00	2.0	5	95
18.00	2.0	95	5
20.00	2.0	95	5

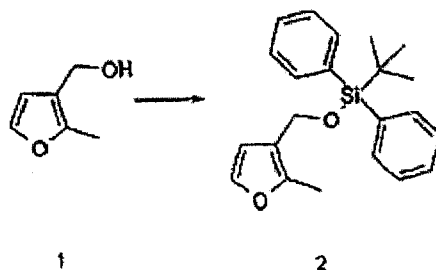
柱子——Higgins Clpius C18 5 μ m 100 $\times$ 3.0mm

¹H NMR 系统

¹H NMR 光谱在 Varian Unity Inova 400 上记录, 在 ¹H 为 400MHz 下操作。它配有 5mm 反向检测三倍共振探针, 供 ¹H 的检测。磁场由 9.4 Tesla Oxford 仪器超导磁体提供。主机是 Sun Microsystems SunBlade 1000 工作站。使用 D₆-二甲基亚砷作为溶剂, 另有规定除外。使用四甲基硅烷作为内标。偶合常数以 Hz 报导。

实施例 1: 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(4)、4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(50)、4-(二苯并呋喃-2-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(56)和 4-(4'-氟基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(57)的合成

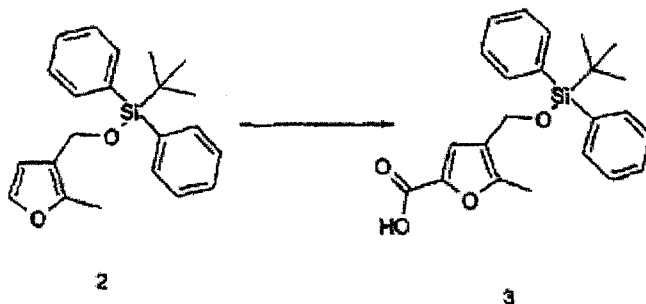
(a) 3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-2-甲基-呋喃(2)



将搅拌着的(2-甲基-3-呋喃-3-基)-甲醇(1) (31.87g)的 N,N-二甲基甲酰胺(250mL)溶液同时用叔丁基二苯基甲硅烷基氯(94g)和咪唑(24g)处理, 继续于室温搅拌 2 小时。将反应混合物用 1.0M 盐酸(500mL)处理, 用二乙醚萃取(3 $\times$ 500mL)。合并有机萃取液, 连续用 1.0M 盐酸(500mL)、

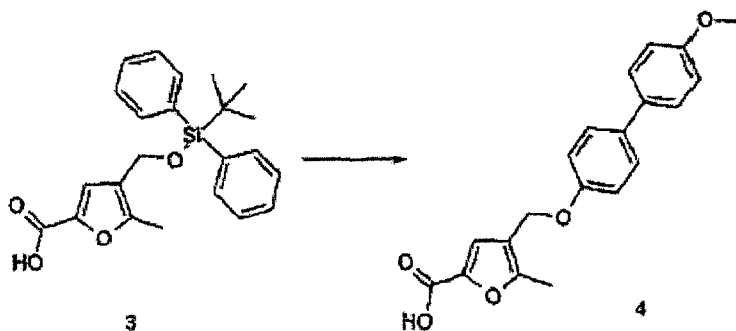
饱和碳酸氢钠(500mL)洗涤, 然后干燥, 真空浓缩。残余物经快速色谱法纯化, 用二乙醚在己烷中的混合物(1:9 至 9:1 体积比)洗脱, 得到化合物 2, 为澄清的油(67.6g)。

(b) 4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(3)



将 3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-2-甲基-呋喃(2) (30.0g)的四氢呋喃(75mL)溶液冷却至 -78°C , 同时搅拌, 历经 10 分钟用正丁基锂溶液(2.5M 己烷溶液, 71mL)逐滴处理。除去冷却浴达 0.5 小时, 然后放回冷却浴。加入大量过量的固体二氧化碳, 使混合物温热至环境温度。将反应混合物用 1.0M 盐酸酸化至 pH 2, 用二乙醚萃取(3×500mL)。合并萃取液, 连续用 1.0M 盐酸(500mL)、水(500mL)洗涤, 干燥, 真空浓缩。残余物经快速色谱法纯化, 用二乙醚在戊烷中的混合物(1:5 至 5:1 体积比)洗脱, 得到化合物 3, 为黄色的油(10.36g)。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.33$ 分钟, m/z (ES^-) = 393 ($\text{M}^- \text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$)。

(c) 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(4)



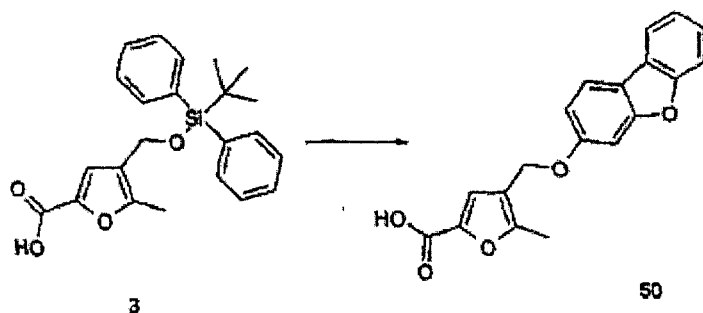
(i) 将 2-氯三苯甲基氯树脂(1g, 标称负载 1.3mmol/g)用二氯甲烷(20mL)溶胀。挤干后, 加入 4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(3) (0.512g)与二异丙基乙胺(0.91mL)的二氯甲烷(10mL)溶液, 将混合物在环境温度下振摇 16 小时。将树脂挤干, 依次用二氯甲

烷/三乙胺/甲醇(20:1:3 体积比) (3×25mL)、二氯甲烷(3×25mL)、N,N-二甲基甲酰胺(2×25mL)、二氯甲烷(6×25mL)和二乙醚(2×25mL)洗涤, 然后在 40°C 真空干燥。

(ii)将来自(i)的已负载树脂(2.47g)用四氢呋喃(15mL)溶胀, 然后用四丁基氟化铵(12.8mL 1M 四氢呋喃溶液)处理, 在室温下振摇 16 小时。将树脂挤干, 依次用四氢呋喃/水(1:1 体积比)、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二乙醚洗涤, 然后在 40°C 真空干燥。

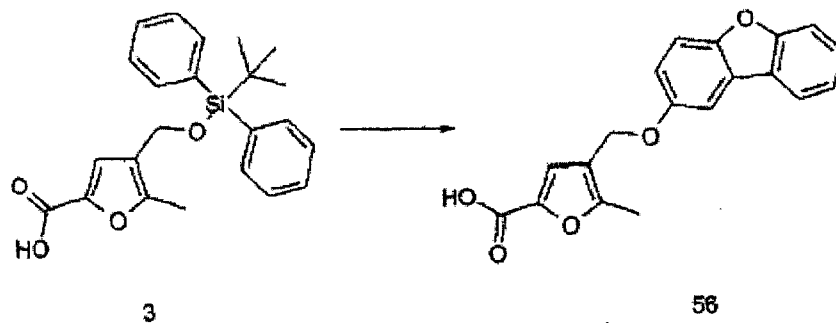
(iii)将来自(ii)的已负载树脂(2.83g)在四氢呋喃(15mL)中溶胀, 然后用 4-羟基-4'-甲氧基二苯基(2.93g)与三苯膦(3.48g)的四氢呋喃(20mL)溶液处理, 继之以加入偶氮二甲酸二异丙酯(2.96g)。将混合物在室温下振摇 16 小时。将树脂挤干, 依次用四氢呋喃/水(1:1 体积比)、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷洗涤, 然后在 45°C 真空干燥。将树脂用二氯甲烷/三氟乙酸(19:1 体积比) (20mL)处理 20 分钟, 从树脂中挤干溶液。重复该工艺。合并溶液, 真空浓缩, 使残余物从乙醇中重结晶, 得到化合物 4, 为白色固体(0.42g)。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.00$ 分钟, m/z (ES^-) = 337 ($M^- C_{23}H_{18}O_5$)。

(d) 4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(50)



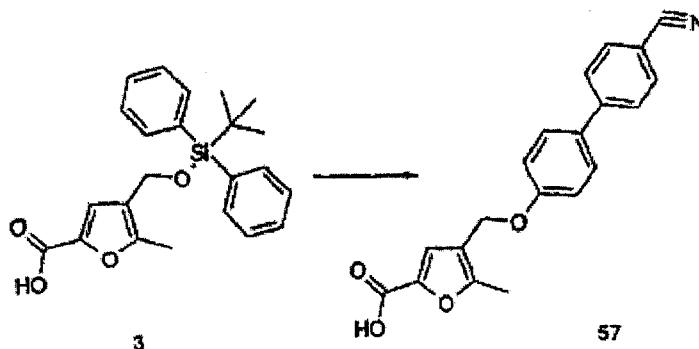
调整实施例 1 (c)的工艺, 制备化合物(50)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.79$ 分钟, m/z (ES^-) = 321 ($(M-H) C_{19}H_{14}O_5$)。

(e) 4-(二苯并呋喃-2-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2 甲酸(56)



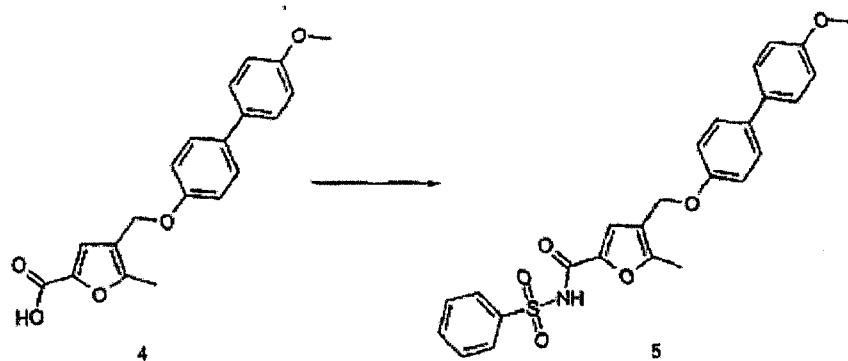
调整实施例 1 (c) 的工艺, 制备化合物(56)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.76$ 分钟, m/z (ES^-) = 321 ((M-H) $C_{19}H_{14}O_5$)。

(f) 4-(4'-氰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(57)



调整实施例 1 (c) 的工艺, 制备化合物(57)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.72$ 分钟, m/z (ES^-) = 332 ((M-H) $C_{20}H_{15}NO_4$)。

实施例 2A: N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(5)的合成

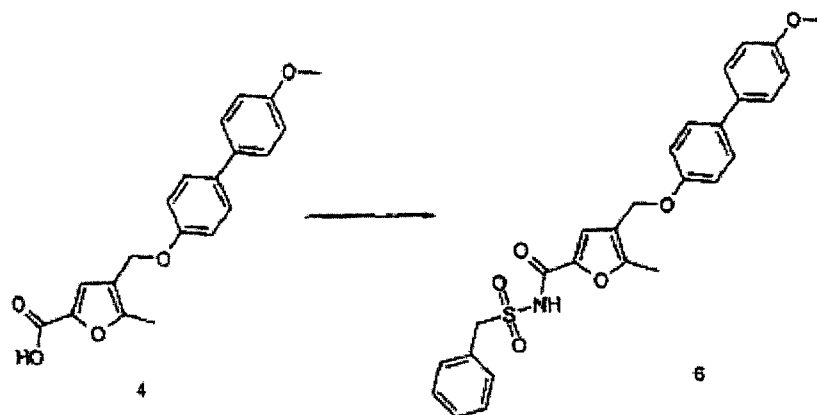


将搅拌着的 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(4) (250mg) 的二氯甲烷(50mL)溶液用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(142mg)、4-(N,N-二甲氨基)吡啶(2mg)和苯磺酰胺(232mg)处理。16 小时后, 真空浓缩反应混合物, 将残余物溶于乙酸乙酯(200mL)中,

连续用水(20mL)、1.0M 盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥,真空浓缩。粗产物经 HPLC 纯化,得到化合物 5,为白色固体(30mg)。LC/MS 系统 D: $R_t = 5.45$ 分钟, m/z (ES^-) = 476 (M^- $C_{26}H_{23}NO_6S$)。

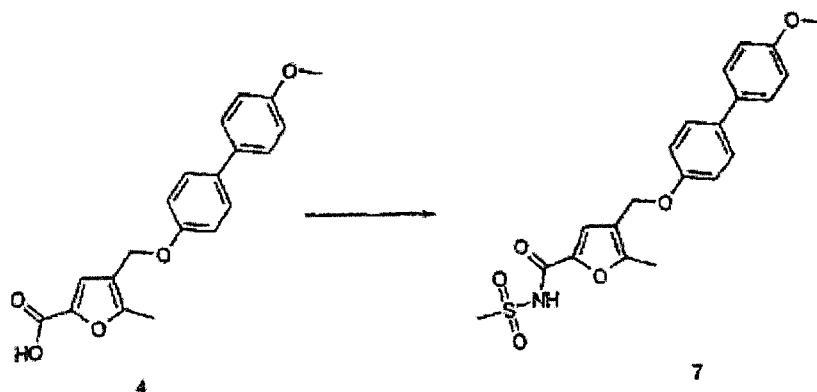
调整实施例 2A 的工艺,使用适宜的磺酰胺,制备实施例 2B 至 2G:

实施例 2B: N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-C-苯基-甲磺酰胺(6)



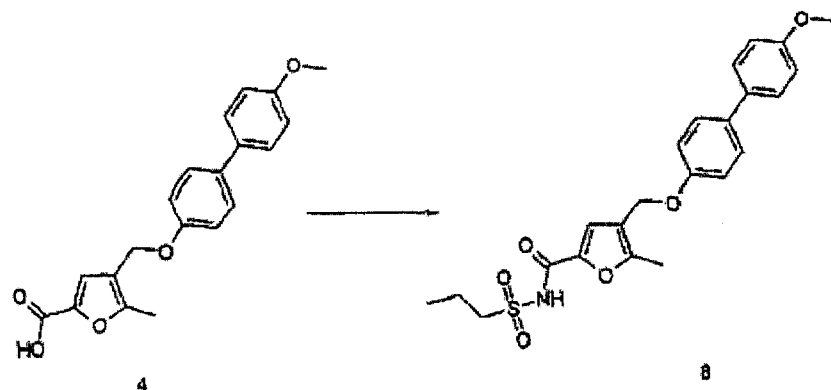
LC/MS 系统 C: $R_t = 5.37$ 分钟, m/z (ES^-) = 490 (M^- $C_{27}H_{25}NO_6S$)。

实施例 2C: N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-甲磺酰胺(7)



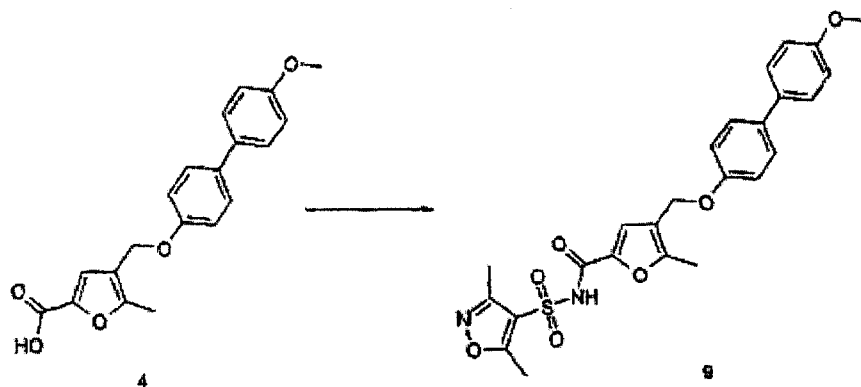
LC/MS 系统 C: $R_t = 4.50$ 分钟, m/z (ES^-) = 414 (M^- $C_{21}H_{21}NO_6S$)。

实施例 2D: 丙烷-1-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-酰胺(8)



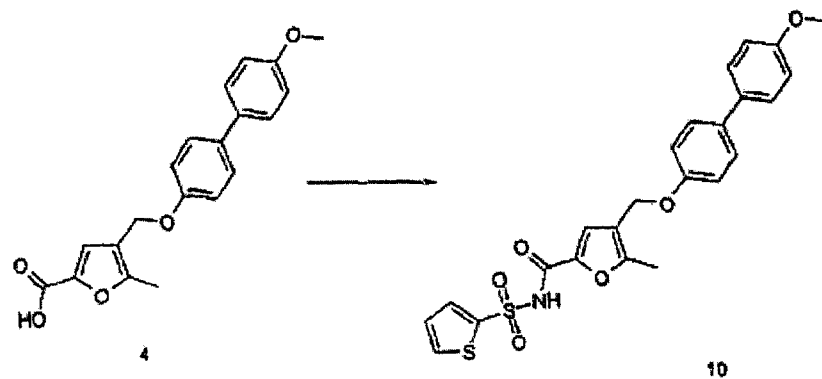
LC/MS 系统 C: $R_t = 4.78$ 分钟, m/z (ES^-) = 442 (M^- $C_{23}H_{25}NO_6S$).

实施例 2E: 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(9)



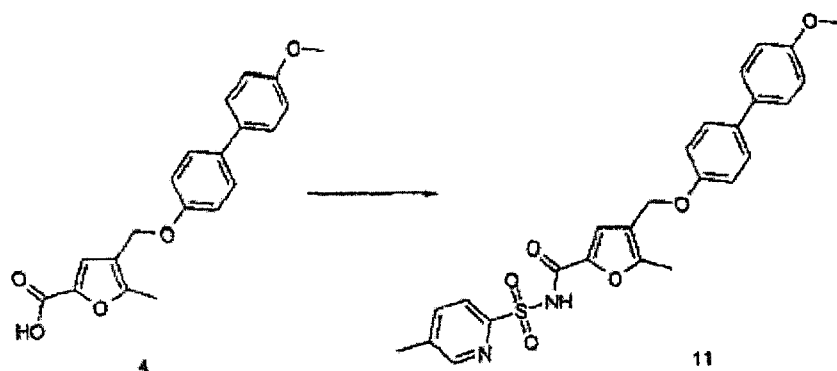
LC/MS 系统 C: $R_t = 4.91$ 分钟, m/z (ES^-) = 495 (M^- $C_{25}H_{24}N_2O_7S$).

实施例 2F: 噻吩-2-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(10)的合成



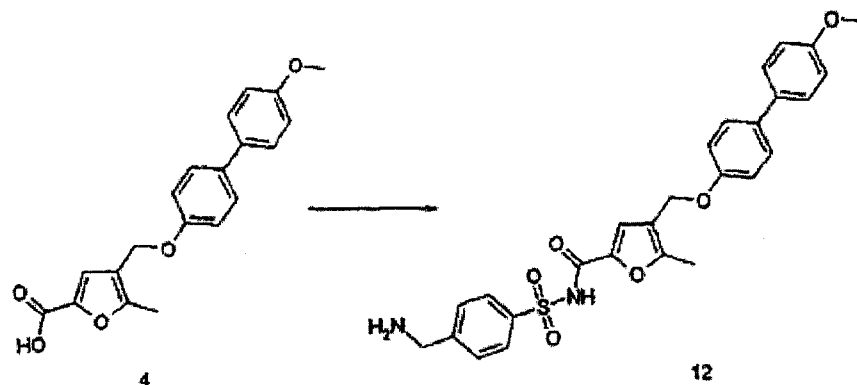
LC/MS 系统 C: $R_t = 4.94$ 分钟, m/z (ES^-) = 482 (M^- $C_{24}H_{21}NO_6S_2$).

实施例 2G: 5-甲基-吡啶基-2-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-酰胺(11)



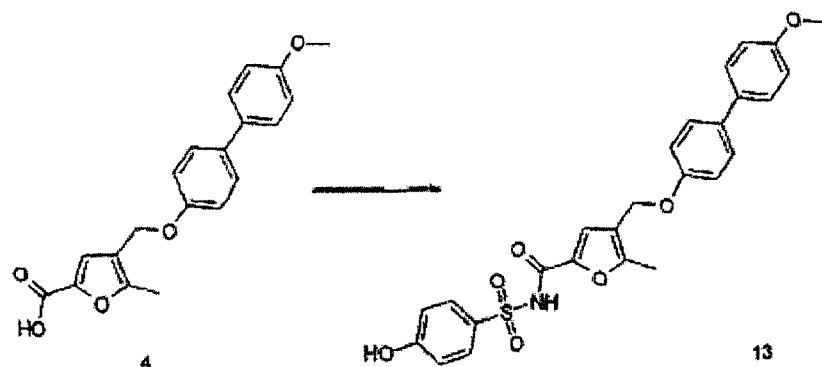
LC/MS 系统 D: $R_t = 10.09$ 分钟, m/z (ES^+) = 493 (MH^+ $C_{26}H_{24}NO_6S$).

实施例 2H: 4-氨基-N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺三氟乙酸盐(12)的合成



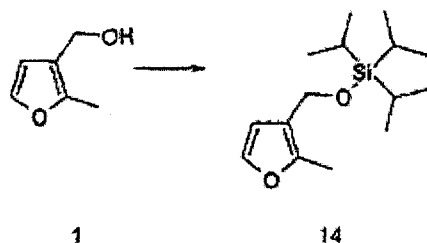
使 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(4) (50mg) 与(4-氨基磺酰基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(85mg)按照与实施例 2A 所述类似的方式反应。将中间体氨基甲酸叔丁酯用 1%三氟乙酸/二氯甲烷水解 24 小时, 然后真空浓缩, 得到化合物 12, 为白色固体(10mg)。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.67$ 分钟, m/z (ES^-) = 493 ($M-1$, $C_{27}H_{26}N_2O_6S$).

实施例 2I: 4-羟基-N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(13)的合成



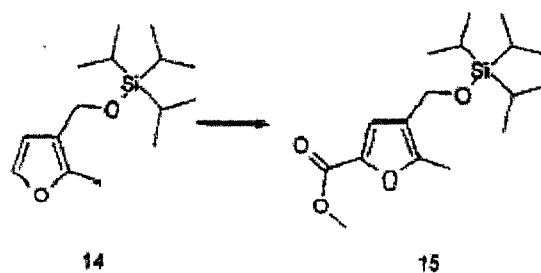
使 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(4) (50mg) 与乙酸 4-氯磺酰基-苯酯(64mg)按照与实施例 2A 所述类似的方式反应。将乙酸酯中间体用甲醇钠(80mg)在甲醇(10mL)与水(1mL)的混合物中水解 1 小时。真空浓缩溶液,然后在二氯甲烷(10mL)与水(10mL)之间分配。将有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥,过滤,真空浓缩。粗产物经制备型 HPLC 纯化(开始于 30% 乙腈,以每分钟 1% 的速率递增至 98% 乙腈),得到化合物 13,为白色固体(15mg)。LC/MS 系统 C: $R_t = 3.50$ 分钟, m/z (ES^-) = 492 ($M^- C_{26}H_{23}N_2O_7S$)。

实施例 3: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(18)的合成
(a) 三异丙基-(2-甲基-呋喃-3-基甲氧基)-硅烷(14)



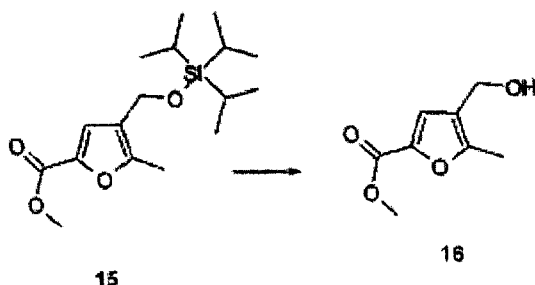
按照与实施例 1 所述类似的方式,从(2-甲基-呋喃-3-基)-甲醇(1) (24.22g)制备三异丙基-(2-甲基-呋喃-3-基甲氧基)-硅烷,得到化合物 14,为澄清的油(54.0g)。

(b) 5-甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(15)



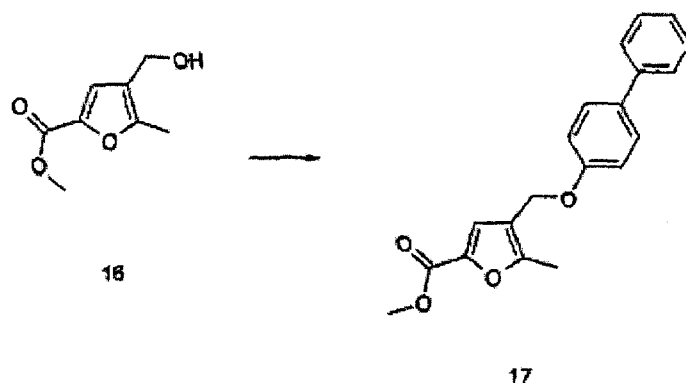
将三异丙基-(2-甲基-呋喃-3-基甲氧基)-硅烷(14) (10.0g)的四氢呋喃(300mL)溶液冷却至 -78°C , 同时搅拌, 用仲丁基锂(3.0M 环己烷溶液, 37mL)逐滴处理。1小时后, 将反应混合物历经10分钟用氯甲酸甲酯(5.2g)的四氢呋喃(30mL)溶液逐滴处理, 继续在 -78°C 下搅拌1小时。然后将反应混合物用饱和氯化铵溶液(300mL)处理, 温热至环境温度。分离两层, 将有机相用盐水(300mL)洗涤, 干燥, 真空浓缩。残余物经快速色谱法纯化, 用乙酸乙酯/戊烷(1:9 体积比)洗脱, 得到化合物 15, 为澄清的油。

(c) 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(16)



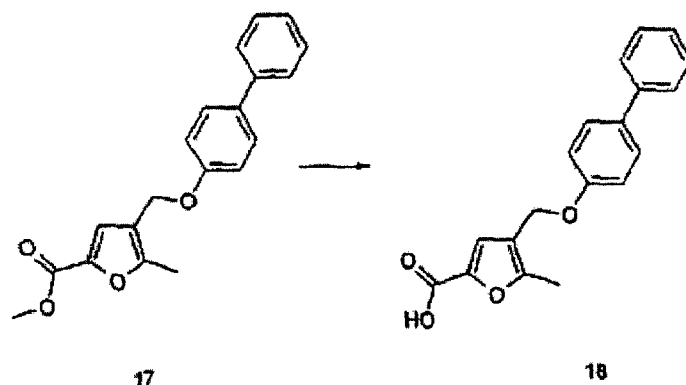
将搅拌着的 5-甲基-4 三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(15) (5.2g)的四氢呋喃(200mL)溶液用四丁基氟化铵(1.0M 四氢呋喃溶液, 3.2mL)处理, 继续搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物, 将残余物溶于乙酸乙酯(350mL)中, 用水(150mL)洗涤。水相用乙酸乙酯反萃取(2×100mL)。合并萃取液, 干燥, 真空浓缩, 残余物经快速色谱法纯化, 用乙酸乙酯/戊烷(1:1 体积比)洗脱, 得到化合物 16, 为黄色的油。

(d) 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(17)



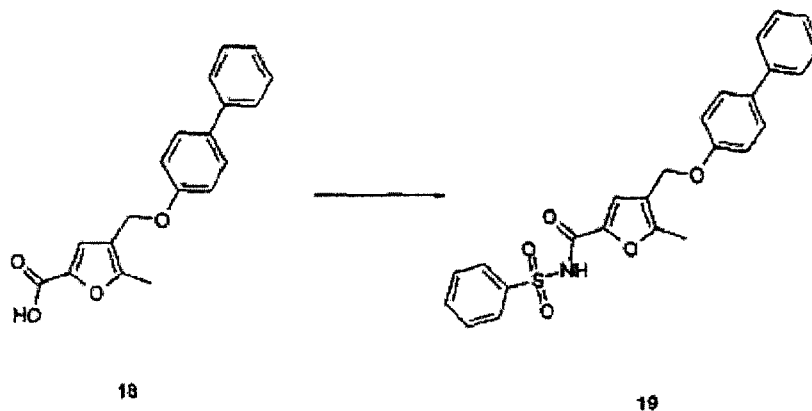
将 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(16) (1g)的无水四氢呋喃(20mL)溶液在氮气氛下冷却至 0°C, 加入 4-羟基联苯(3g)和三苯膦(4.61g), 将混合物用偶氮二甲酸二异丙酯(3.46mL)逐滴处理。将混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 然后除去冷却, 将混合物另外搅拌 3 小时。在真空中除去溶剂, 使残余物在乙酸乙酯(50mL)与水(100mL)之间分配。分离有机相, 干燥, 蒸发。残余物经快速色谱法纯化, 用戊烷/乙酸乙酯 9:1 体积比洗脱, 得到标题化合物与 4-羟基联苯的混合物(1.8g)。该产物进一步经快速色谱法纯化, 用二氯甲烷/甲醇 99:1 体积比洗脱, 得到化合物 17, 为白色固体(200mg)。LCMS 系统 A: $R_t = 4.2$ 分钟。

(e) 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(18)



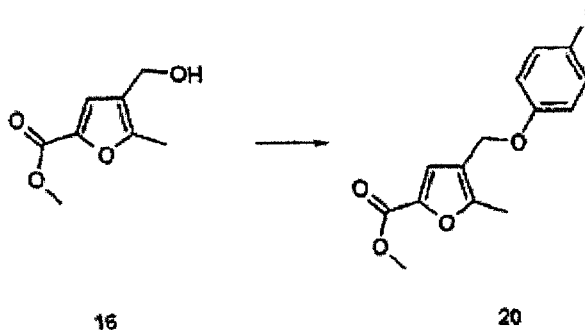
将 1M 氢氧化锂水溶液(18mL)加入到 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(17) (1g)的四氢呋喃/甲醇(2:1 体积比, 100mL)溶液中, 将混合物于室温搅拌 5 小时。在真空中除去溶剂, 将残余物溶于水(20mL)中, 溶液用稀盐酸水溶液酸化至 pH 6。将混合物蒸发至干, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 18, 为白色固体(210mg)。LC/MS 系统 B: $R_t = 4.80$ 分钟, $m/z = 307$ ((M-1), $C_{19}H_{16}O_4$)。

实施例 4: N-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(19)的合成



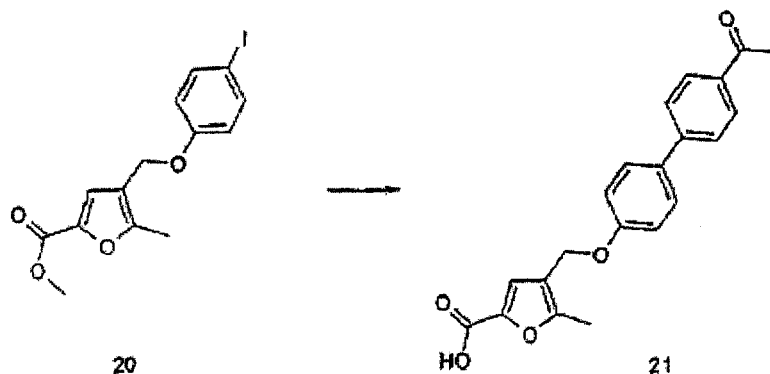
调整实施例 2A 的工艺, 制备化合物(19)。LC/MS 系统 D: $R_t = 9.18$ 分钟, $m/z (ES^-) = 446 (M^- C_{25}H_{21}NO_5S)$ 。

实施例 5: 4-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(21)的合成
(a) 4-(4-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(20)



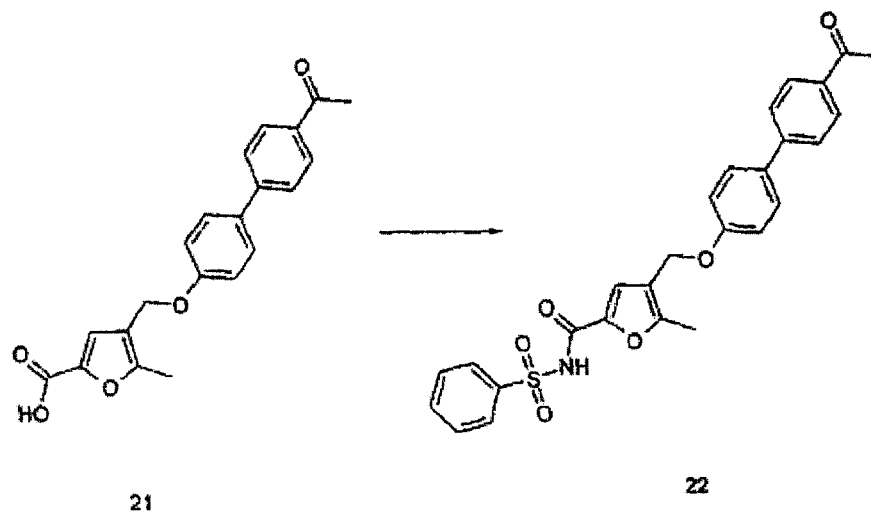
将 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(16) (1.14g)的四氢呋喃(15mL)溶液冷却至 0°C , 同时搅拌, 用 4-碘苯酚(4.6g)、三苯膦(5.5g)和偶氮二甲酸二异丙酯(4.2g)处理。10 分钟后, 除去冷却浴。3 小时后, 真空浓缩反应混合物, 溶于乙酸乙酯(100mL)中, 连续用水(100mL)、1.0M 氢氧化钠水溶液(100mL)洗涤, 干燥, 真空浓缩。残余物经快速色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1:4 体积比)洗脱, 得到化合物 20, 为白色固体 (1.58g)。

(b) 4-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(21)



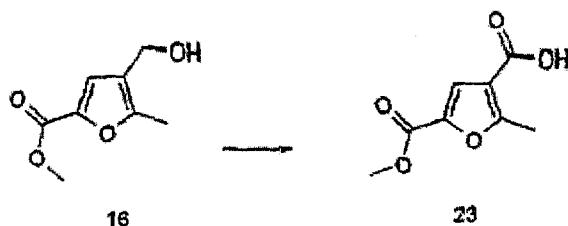
将搅拌着的 4-(4-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(20) (0.26g)、4-乙酰基苯基硼酸(0.15g)、N,N-二甲基甲酰胺(30mL)、乙酸钾(0.26g)与[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (40mg)的混合物在 90°C 下加热过夜。真空浓缩反应混合物, 溶于乙酸乙酯(30mL), 连续用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤, 干燥, 真空浓缩。将残余物溶于四氢呋喃/甲醇(2:1 体积比) (30mL)与 1.0M 氢氧化锂水溶液(6.78mL)的混合物中, 搅拌 16 小时。将反应混合物用 0.1M 盐酸酸化至 pH 2, 用乙酸乙酯萃取(3×25mL)。将萃取液干燥, 真空浓缩, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 21, 为白色固体(50mg)。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.18$ 分钟, m/z (ES^-) = 349 ($M^- C_{21}H_{18}O_5$)。

实施例 6: N-[4-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(22)的合成



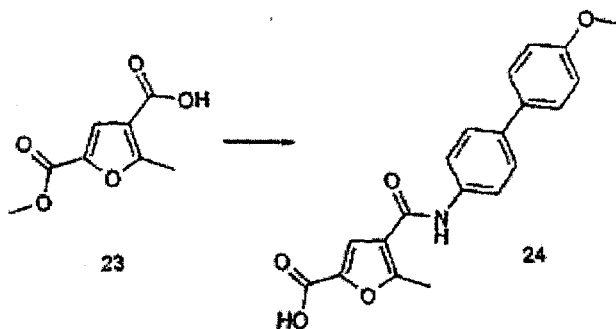
调整实施例 2A 的工艺, 制备化合物(22)。LC/MS 系统 D: $R_t = 9.87$ 分钟, m/z (ES^+) = 490 ($MH^+ C_{27}H_{23}NO_6S$)。

实施例 7: 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(24)的合成
(a) 5-甲基-呋喃-2,4-二甲酸-2-甲酯(23)



将 Jones 试剂(按照 Fieser and Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第 1 卷, 第 142 页, 1967 制备)滴加到 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(16) (100mg)的丙酮(10mL)溶液中, 直至出现橙色。恰好保持显色。继续另外搅拌 5 小时, 然后将反应混合物用二乙醚(20mL)稀释, 过滤。将滤液干燥, 真空浓缩, 得到化合物 23, 为米黄色固体。

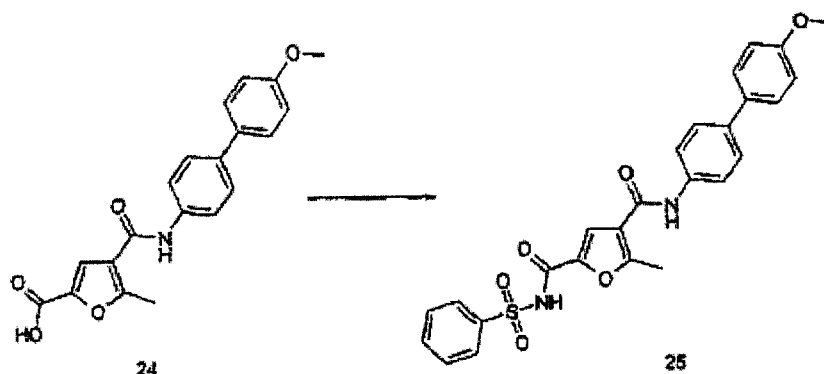
(b) 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(24)



向 5-甲基-呋喃-2,4-二甲酸-2-甲酯(23) (100mg)的 N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)溶液中加入 O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(228mg)、二异丙基乙胺(0.56mL)和 4'-甲氧基-联苯-4-基胺(120mg)。将所得溶液于室温搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释, 连续用水(2×20mL)、0.1M 盐酸(20mL)、水(20mL)、饱和碳酸氢钠(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将该溶液干燥, 真空浓缩。将残余物(170mg)溶于二氯甲烷(5mL)中, 用三乙胺(0.3mL)和清除剂树脂 PS-TsCl (0.6g)处理, 将混合物在室温下振摇 3 小时。将反应混合物过滤, 真空浓缩。将残余物溶于甲醇/四氢呋喃(1:3 体积比) (20mL)中, 用 1.0M 氢氧化锂水溶液(2.0mL)处理, 于室温搅拌 4 小时。小心加入 1.0M 盐酸(1.0mL), 调节反应混合物的 pH 在 pH 4 与 pH 5 之间, 在真空中部分

浓缩。然后使残余物在乙酸乙酯(2×25mL)与水(25mL)之间分配, 合并有机萃取液, 用盐水(35mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩, 得到化合物 24, 为米色固体(58mg)。LC/MS 系统 D: $R_t = 7.23$ 分钟, m/z (ES^+) = 351 ($\text{MH}^+ \text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$)。

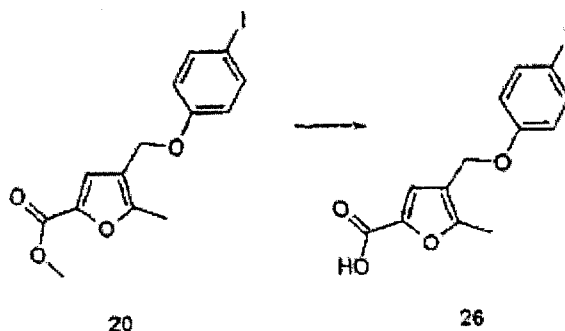
实施例 8: 5-苯磺酰氨基羰基-2-甲基-呋喃-3-甲酸(4'-甲氧基-联苯-4-基)-酰胺(25)的合成



按照与实施例 2A 所述类似的方式, 从 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氨基甲酰基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(24) (35mg)合成化合物(25), 得到标题化合物, 为白色固体(7mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.86$ 分钟, m/z (ES^-) = 489 ($\text{M}-1$, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$)。

实施例 9: 4-(4'-氯-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(27)和 4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(28)

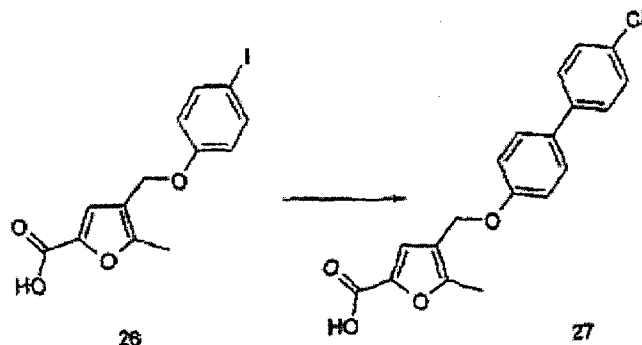
(a) 4-(4-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(26)



将搅拌着的 4-(4-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(20) (2.7g) 的四氢呋喃(25mL)溶液用氢氧化锂(1.5g)的水(2mL)溶液处理。3 小时

后,将反应混合物用水稀释,用 1.0M 盐酸酸化至 pH 2。滤出白色沉淀,在真空干燥。将固体用 0°C 的乙酸乙酯研制,然后过滤收集,得到化合物 26,为白色固体(1.83g)。LC/MS 系统 A: $R_t = 1.74$ 分钟。

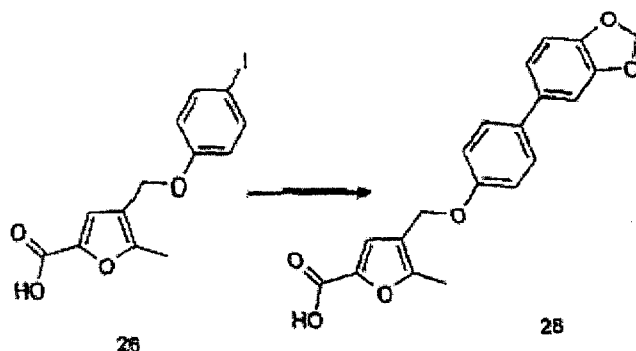
(b) 4-(4'-氯-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(27)



(i)将 2-氯三苯甲基氯树脂(2.55g, 标称负载 1.3mmol/g)用二氯甲烷(20mL)溶胀。挤干后,加入 4-(4-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(26)(1.18g)与二异丙基乙胺(2.3mL)的二氯甲烷(30mL)溶液,将混合物在室温下振摇 72 小时。将树脂挤干,依次用二氯甲烷/三乙胺/甲醇(20:1:3 体积比)(3×30mL)、二氯甲烷(6×30mL)、N,N-二甲基甲酰胺(2×25mL)、二氯甲烷(6×25mL)和二乙醚(2×25mL)洗涤,在 40°C 真空干燥。

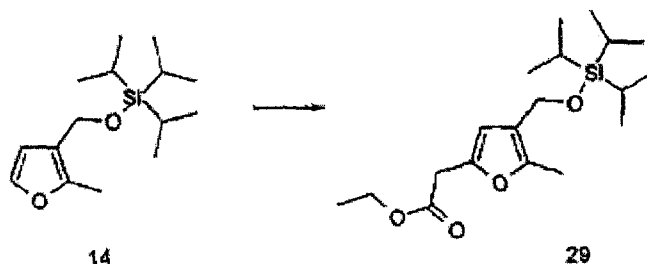
(ii)将搅拌着的来自(i)的树脂(0.38g)、4-氯苯基硼酸(0.30g)、[1,1'-双-(二苯膦基)-二茂铁]-二氯化钨(II)-二氯甲烷配合物(1:1)(30mg)、乙酸钾(0.20g)在 N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在 40°C 下加热 48 小时。将树脂挤干,然后依次用四氢呋喃/水(1:1 体积比)、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二乙醚洗涤,然后在 45°C 真空干燥。将树脂用二氯甲烷/三氟乙酸(19:1 体积比)(20mL)处理 20 分钟,从树脂中挤干溶液。重复该工艺。合并溶液,真空浓缩,树脂经 HPLC 纯化,得到化合物 27,为白色固体(43mg)。LC/MS 系统 D: $R_t = 8.83$ 分钟, m/z (ES^-) = 341 ($M^- C_{19}H_{15}ClO_4$)。

(c) 4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(28)



按照与上步(ii)所述类似的方式,从来自上步(b) (i)的树脂和 3,4-二甲氧基苯基硼酸合成化合物 28。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.60$ 分钟, m/z (ES^-) = 351 ($M^- C_{20}H_{16}O_6$)。

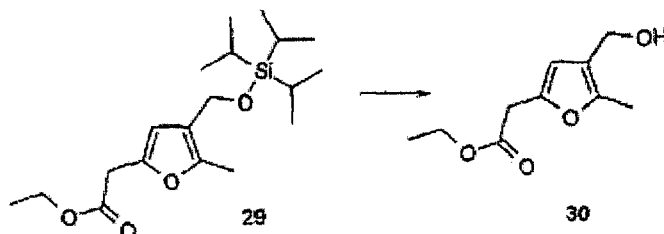
实施例 10: [4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-乙酸(31)和 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-乙酸(32)的合成
(a) (5-甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-基)-乙酸乙酯(29)



将三异丙基-(2-甲基-呋喃-3-基甲氧基)-硅烷(14) (5.0g)的四氢呋喃(15mL)溶液冷却至 $-78^{\circ}C$,同时搅拌。将该溶液用正丁基锂(2.5M 己烷溶液, 8.94mL)逐滴处理。将所得溶液温热至 $0^{\circ}C$,放置 30 分钟,然后加入干燥氯化锌(3.04g)的四氢呋喃(10mL)溶液,将所得溶液在室温下另外放置 1 小时。与此同时,在第二反应容器中加入四氢呋喃(10mL)、乙酰丙酮镍(II) (120mg)和三苯膦(122mg),冷却($-5^{\circ}C$)。向该混合物中加入溴乙酸乙酯(1.03mL),继之以加入前面制备的呋喃基氯化锌溶液。使所得反应混合物温热至室温,然后于室温另外搅拌 16 小时。加入饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭反应,用乙酸乙酯萃取($3 \times 150mL$)。合并有机萃取液,连续用水(200mL)和盐水(250mL)洗涤,干燥,过滤,真空浓缩。残余物经快速色谱法纯化,使用梯度洗脱(二乙醚/石油醚(40-60) 1:49 至

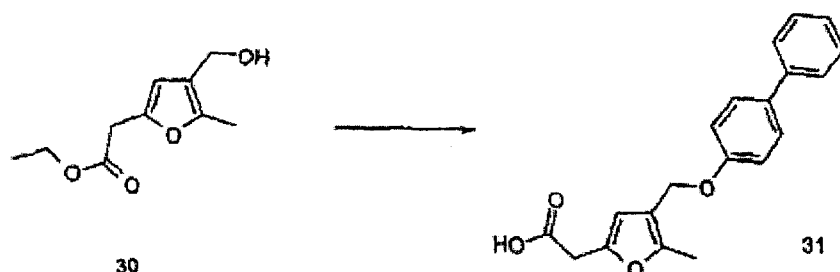
1:25 体积比), 得到化合物 29, 为澄清的油(1.44g)。LC/MS 系统 A: $R_t = 5.16$ 分钟。

(b) (4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-基)-乙酸乙酯(30)



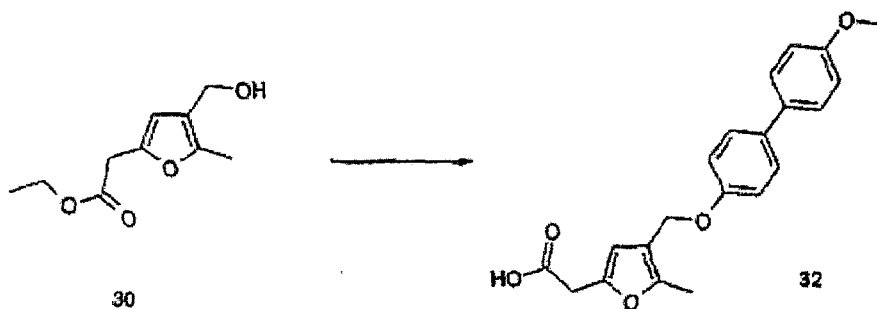
将(5-甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-基)-乙酸乙酯(29)(0.5g)的四氢呋喃(3.0mL)溶液冷却至 0°C , 同时搅拌, 在氩气下用四丁基氟化铵(1.0M 四氢呋喃溶液, 2.82mL)处理。30 分钟后, 将所得溶液真空浓缩, 在水(30mL)与乙酸乙酯(4×25mL)之间分配。合并有机萃取液, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 真空浓缩。残余物经快速色谱法纯化, 用二乙醚/石油醚(1:1 体积比)洗脱, 得到化合物 30, 为澄清的油(188mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.34$ 分钟。

(c) [4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-乙酸(31)



按照与实施例 3(d)和 3(e)所述方法类似的方式, 从化合物(30)制备化合物(31)。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.97$ 分钟, m/z (ES^-) = 321 ($\text{M}^- \text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$)。

(d) [4-(9'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-乙酸(32)

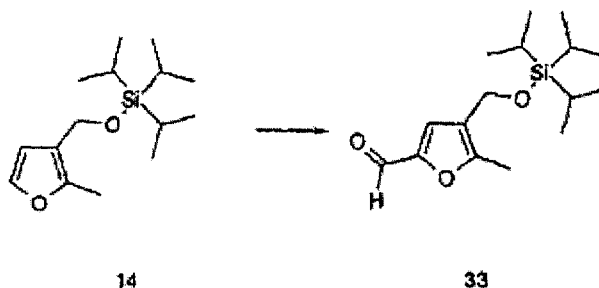


按照与实施例 3(d)和 3(e)所述方法类似的方式, 从化合物(30)制备化

合物(32)。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.94$ 分钟, m/z (ES^-) = 351 ($M^- C_{21}H_{20}O_5$)。

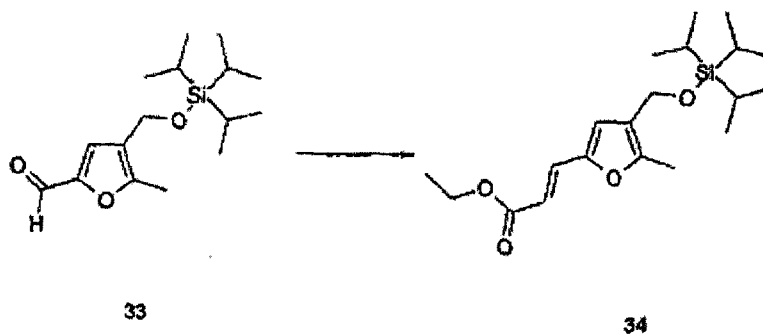
实施例 11: 3-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酸(37)和 N-{3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酰基}苯磺酰胺(38)的合成

(a) 5-甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-甲醛(33)



将三异丙基-(2-甲基-呋喃-3-基甲氧基)-硅烷(14) (10g)的四氢呋喃(250mL)溶液冷却至 $-78^{\circ}C$, 同时搅拌, 然后历经 10 分钟滴加仲丁基锂(1.3M 环己烷溶液, 37.25mL)。在 $-78^{\circ}C$ 下搅拌 45 分钟后, 除去冷却浴达 15 分钟, 然后重新引入。滴加 N,N-二甲基甲酰胺(14.4mL)的四氢呋喃(25mL)溶液, 将所得反应混合物在 $-78^{\circ}C$ 下另外搅拌 2 小时。使反应混合物温热至室温, 然后倒入饱和氯化铵溶液(150mL)中。该混合物用二乙醚萃取($2 \times 350mL$), 合并有机萃取液, 用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤, 干燥, 真空浓缩, 得到化合物 33, 为琥珀色油。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.86$ 分钟。

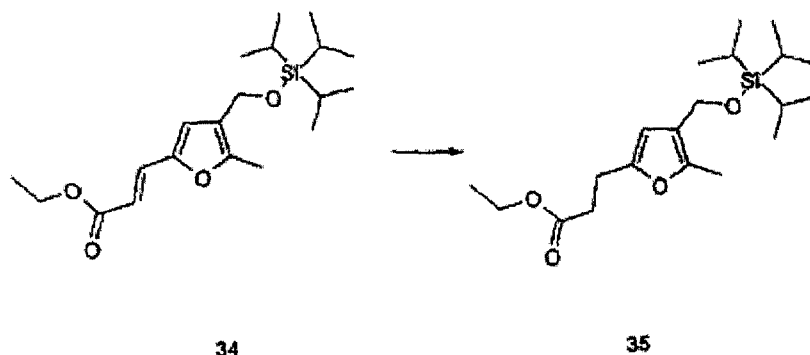
(b) 3-(5-甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-基)-丙烯酸乙酯(34)



将搅拌着的 5-甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-甲醛(33) (10.6g)的四氢呋喃(25mL)溶液用磷酰乙酸三乙酯(7.81mL)和氢氧化锂(1.65g)处理。将所得混合物搅拌 16 小时, 然后真空浓缩, 使残余物在

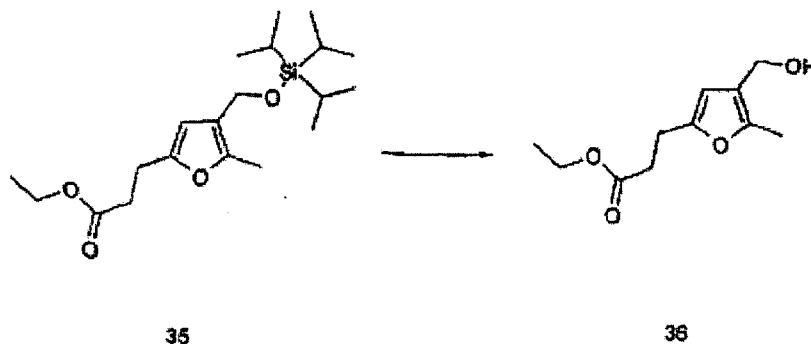
水(100mL)与二乙醚(3×100mL)之间分配。合并有机萃取液,进一步用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),真空浓缩。残余物经快速色谱法纯化,用二乙醚/石油醚(1:40 体积比)洗脱,得到化合物 34,为澄清黄色的油(10.56g)。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.59$ 分钟。

(c) 3-(5-甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-基)-丙酸乙酯(35)



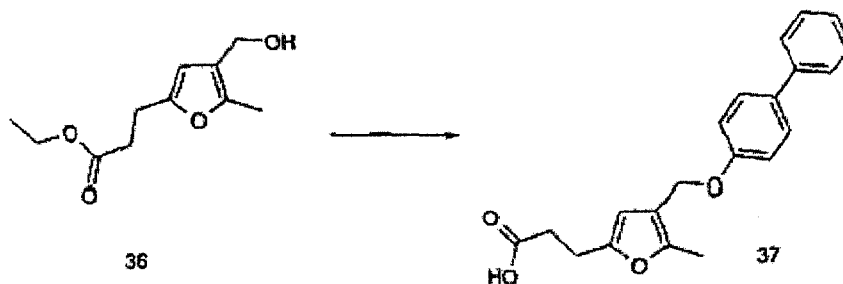
将 3-(5-甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-基)-丙烯酸乙酯(34) (1.0g)的乙酸乙酯(70mL)溶液用 5% w/w 披钨炭(350mg)处理,在 1 个大气压和室温下精确氢化 1.25 小时。将反应混合物通过助滤剂过滤,然后真空浓缩,得到化合物 35,为澄清的油(1.05g)。LC/MS 系统 A: $R_t = 5.52$ 分钟。

(d) 3-(4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-基)-丙酸乙酯(36)



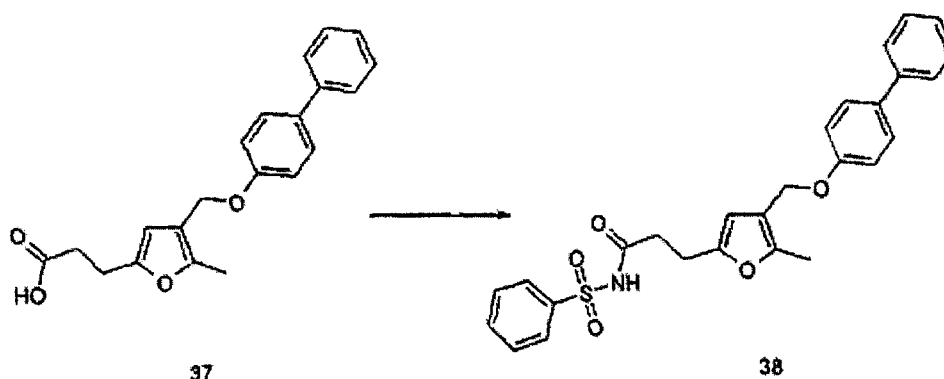
调整实施例 3(c)所述工艺,从化合物(35)制备化合物(36),为澄清的油。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.68$ 分钟。

(e) 3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酸(37)



向搅拌着的、冷却至 0°C 的四氢呋喃(2.5mL)溶液中, 将 3-(4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-基)-丙酸乙酯(36) (400mg)的四氢呋喃(2.5mL)溶液冷却至 0°C , 连续用三苯膦(542mg)、联苯-4-酚(353mg)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.41mL)处理。在 0°C 下搅拌 10 分钟后, 使反应混合物温热至室温, 然后另外搅拌 16 小时。将反应混合物真空浓缩, 然后重新溶于二氯甲烷(15mL)中, 用三乙胺(1.50mL)和清除剂树脂 PS-TsCl (2.5g)处理, 将混合物在室温下振摇 6 小时。反应混合物经快速色谱法纯化, 用二乙醚在石油醚($40-60^{\circ}\text{C}$)中的混合物(7:93 体积比)洗脱。将纯化产物(320mg)溶于甲醇/四氢呋喃(2:1 体积比) (18mL)中, 用 1.0M 氢氧化锂水溶液(9mL)处理, 于室温搅拌 6 小时。加入 1.0M 盐酸($\sim 5.0\text{mL}$), 调节反应混合物的 pH 在 pH 4 与 pH 5 之间, 然后用饱和氯化铵(100mL)处理, 用乙酸乙酯萃取($2 \times 100\text{mL}$)。合并有机萃取液, 进一步用盐水(35mL)洗涤, 然后干燥(硫酸钠), 真空浓缩。粗产物样品(50mg)经 HPLC 纯化, 得到化合物 37, 为白色固体(25mg)。LC/MS 系统 C: $R_t = 5.33$ 分钟, m/z (ES^-) = 335 ($\text{M}^- \text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4$)。

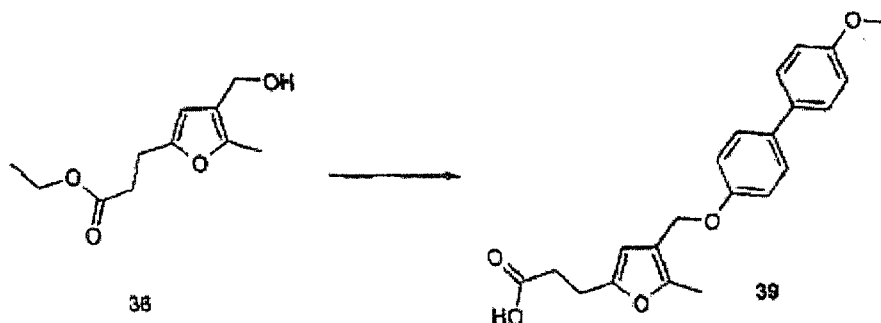
(f) *N*-{3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酰基}-苯磺酰胺(38)



借助实施例 2A 的工艺从化合物(37)制备化合物(38)。LC/MS 系统 C: $R_t = 5.82$ 分钟, m/z (ES^-) = 475 ($\text{M}^- \text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}$)。

实施例 12: 3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酸(39)和 N-{3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酰基}-苯磺酰胺(40)的合成

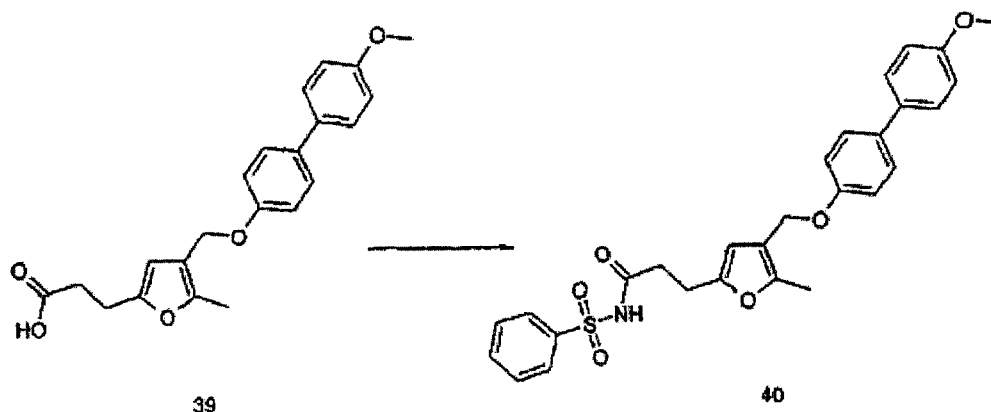
(a) 3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酸(39)



按照与实施例 11 (e)所述类似的方式,从化合物(36)制备化合物(39)。

LC/MS 系统 C: $R_t = 5.31$ 分钟, m/z (ES^-) = 365 (M^- $C_{22}H_{22}O_5$)。

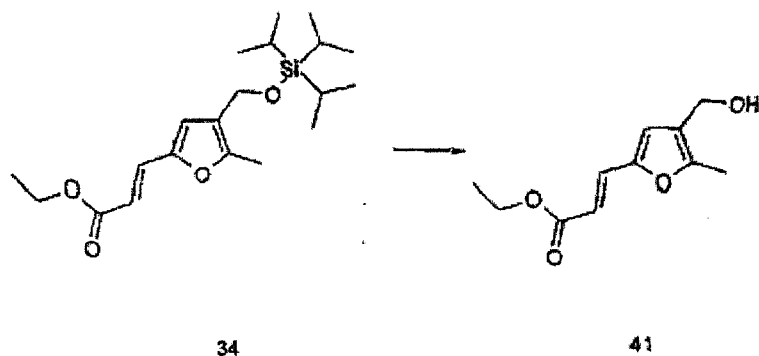
(b) N-{3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙酰基}-苯磺酰胺(40)



借助实施例 2A 的工艺,从化合物(39)制备化合物(40)。LC/MS 系统 C: $R_t = 5.78$ 分钟, m/z (ES^-) = 504 (M^- $C_{28}H_{27}NO_6S$)。

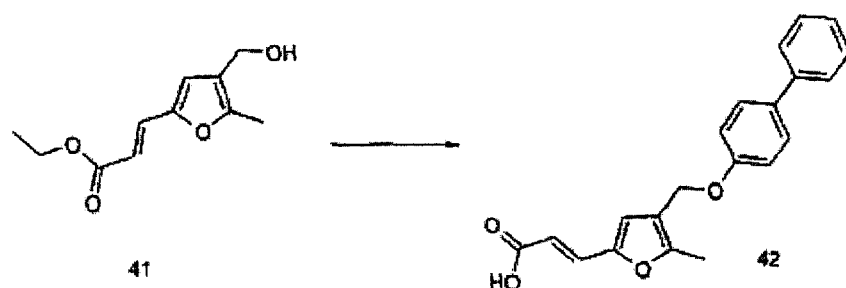
实施例 13: 3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙烯酸(42)和 3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙烯酸(43)的合成

(a) 3-(4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-基)-丙烯酸乙酯(41)



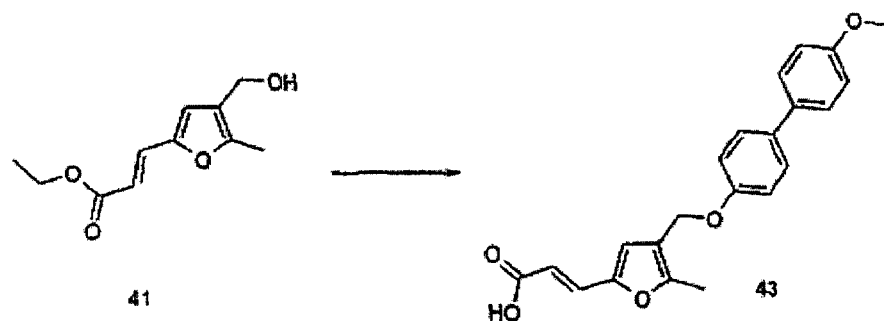
调整实施例 3(c)所述工艺,从化合物(34)制备化合物(41),为黄色的油。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.82$ 分钟。

(b) 3-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙烯酸(42)



调整实施例 11 (e)的工艺,从化合物(41)制备化合物(42)。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.91$ 分钟, m/z (ES^-) = 333 (M^- $C_{21}H_{18}O_4$)。

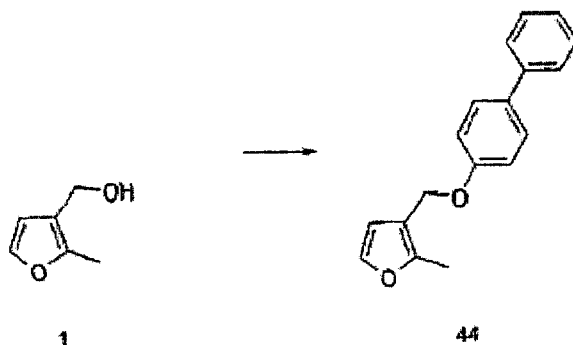
(c) 3-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-丙烯酸(43)



调整实施例 11 (e)的工艺,从化合物(41)制备化合物(43)。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.85$ 分钟, m/z (ES^-) = 363 (M^- $C_{22}H_{20}O_5$)。

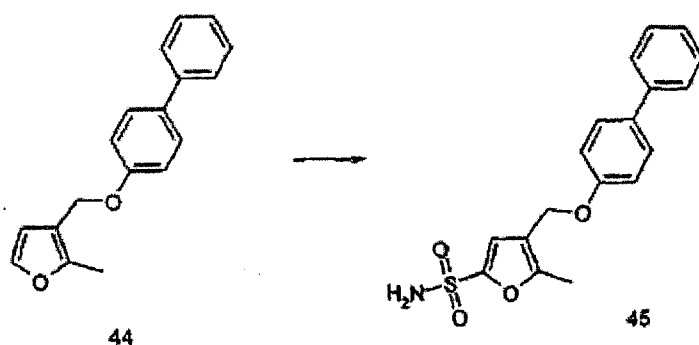
实施例 14A: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯甲酰胺(46)的合成

(a) 3-(联苯-4-基氧基甲基)-2-甲基-呋喃(44)



将(2-甲基-呋喃-3-基)-甲醇(1) (5.0g)的二乙醚(75mL)溶液冷却至0°C,同时搅拌,用三苯膦(12.85g)和联苯-4-酚(7.59g)处理。然后将所得溶液用偶氮二甲酸二异丙酯(9.75ml)逐滴处理。在0°C下搅拌10分钟后,使反应混合物温热至室温,然后另外搅拌3小时。然后将反应混合物过滤,真空浓缩。残余物经快速色谱法纯化,用二乙醚/石油醚(1:19 体积比)洗脱,得到化合物44,为白色固体(7.0g)。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.38$ 分钟。

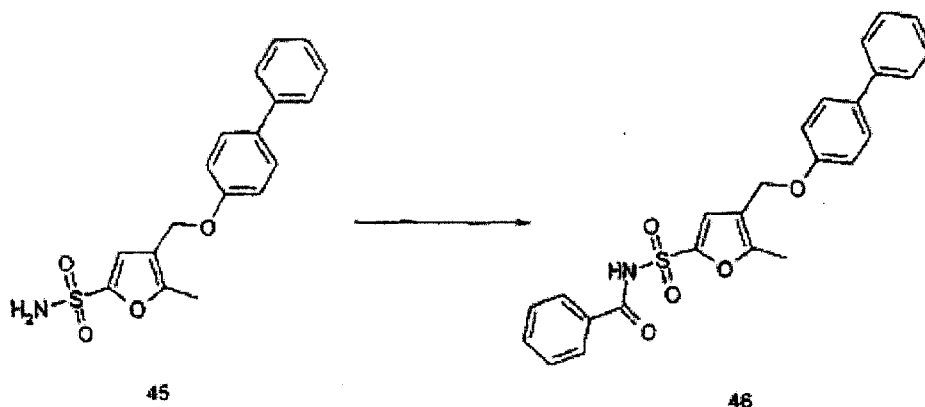
(b) 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酰胺(45)



将 3-(联苯-4-基氧基甲基)-2-甲基-呋喃(44) (5g)的四氢呋喃(30mL)溶液冷却至-78°C,同时搅拌,历经10分钟用丁基锂(2.5M 己烷溶液, 9.84mL)逐滴处理。在-78°C下搅拌45分钟后,除去冷却浴达15分钟,然后重新引入。然后使二氧化硫气体穿过反应混合物表面,直至反应物的pH在pH 6与pH 7之间。继续在-78°C下另外搅拌1.5小时,然后加入戊烷(50mL)。过滤收集所得沉淀,然后重新悬浮在水(75mL)中。将该混悬液冷却至0°C,用乙酸钠(3.88g)和羟胺-O-磺酸(2.67g)处理,于室温搅拌16小时。将反应混合物用水(300mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(3×250mL)。合并有机萃取液,连续用饱和碳酸氢钠(300mL)和盐水(300mL)洗涤,干燥,真空浓缩。该产物经快速色谱法纯化,用二乙醚/

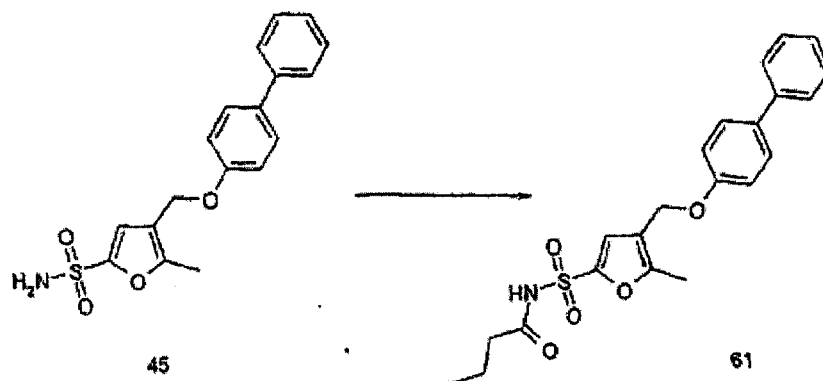
石油醚(2:3 体积比)洗脱, 得到米色固体(998mg)。该产物样品(100mg)进一步经 HPLC 纯化, 得到化合物 45, 为白色固体(55mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.70$ 分钟。

(c) 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-咪喃-2-磺酸苯甲酰胺(46)



向搅拌着的苯甲酸(61mg)在四氢咪喃(10mL)与 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)的混合物中的溶液中加入 4-(N,N-二甲氨基)吡啶(3.0mg)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(118mg)和 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-咪喃-2-磺酸酰胺(45) (206mg)。在室温下 16 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 然后在 0.1M 盐酸(30mL)与乙酸乙酯(3×30mL)之间分配。合并有机萃取液, 用盐水(25mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 真空浓缩。粗产物经 HPLC 纯化, 得到化合物 46, 为浅米色固体(17mg)。LC/MS 系统 C: $R_t = 5.69$ 分钟, m/z (ES^-) = 446 (M^- $C_{25}H_{21}NO_5S$)。

实施例 14B: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-咪喃-2-磺酸丁酰胺(61)

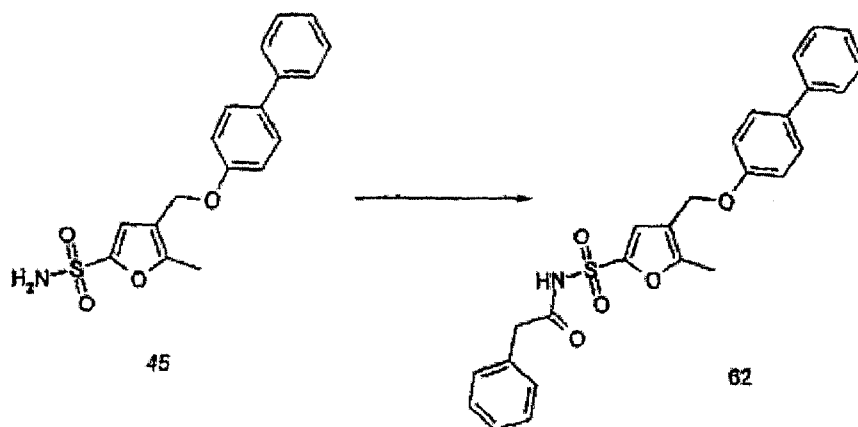


向搅拌着的 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-咪喃-2-磺酸酰胺(45) (50mg, 0.146mmol) 的二氯甲烷(5.0mL)溶液中加入三乙胺(26 μ L,

0.189mmol)、二甲基-吡啶-4-基-胺(1mg)和丁酰氯(19 μ L, 0.184mmol)。于室温搅拌 16 小时后, 真空浓缩反应混合物, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 61, 为灰白色固体(48mg)。LC/MS 系统 C: $R_t = 3.82$ 分钟, m/z (ES^-) = 412 ((M-H) $C_{22}H_{23}NO_5S$)。

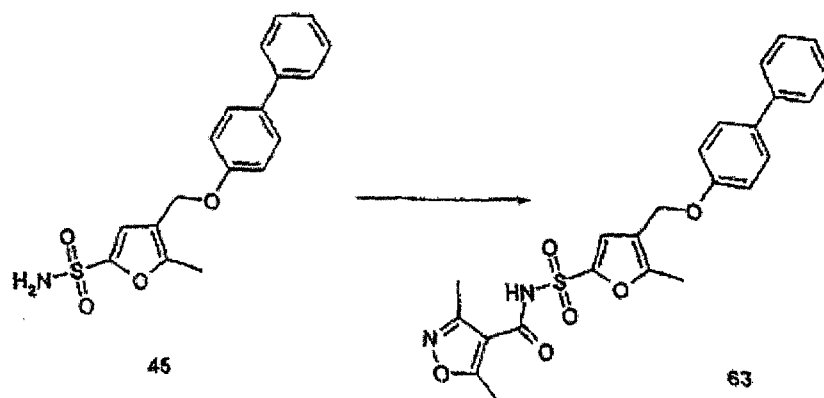
调整实施例 14B 的工艺, 制备实施例 14C 至 14E:

实施例 14C: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯乙酰胺(62)



LC/MS 系统 C: $R_t = 4.20$ 分钟, m/z (ES^-) = 460 ((M-H) $C_{26}H_{23}NO_5S$)。

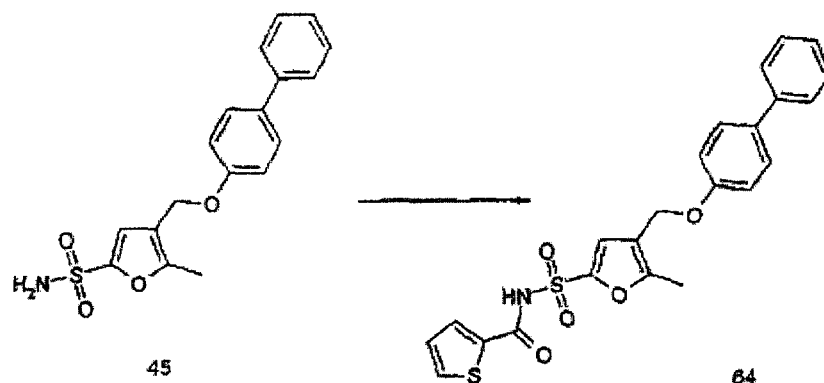
实施例 14D: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3,5-二甲基-异噁唑-4-羰基)-酰胺(63)



LC/MS 系统 C: $R_t = 3.98$ 分钟, m/z (ES^-) = 465 ((M-H) $C_{24}H_{22}N_2O_6S$)。

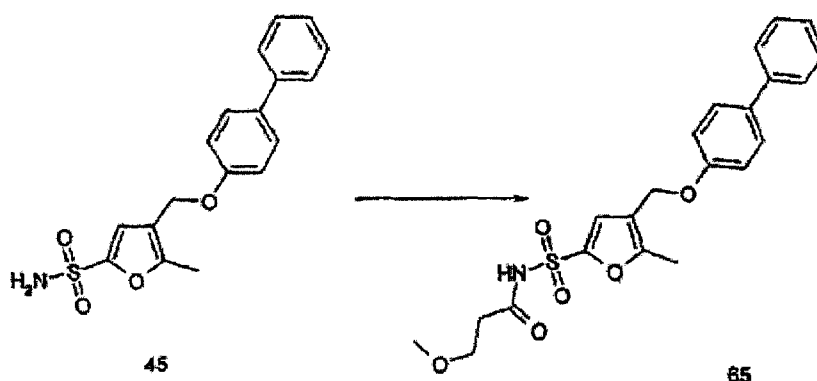
实施例 14E: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(噻吩-2-羰基)-

酰胺(64)



LC/MS 系统 C: $R_t = 4.06$ 分钟, m/z (ES^-) = 452 ((M-H) $C_{23}H_{19}NO_5S_2$).

实施例 14F: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3-甲氧基-丙酰基)-酰胺(65)的合成

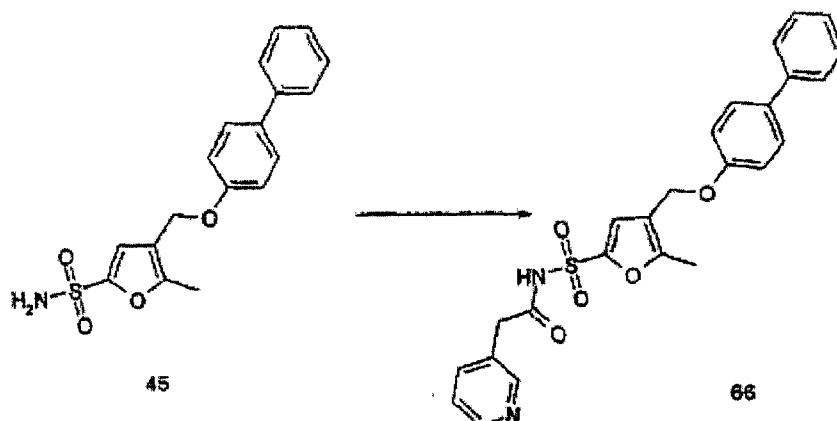


向搅拌着的 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸酰胺(45) (50mg, 0.146mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL)溶液中加入二异丙基乙胺(85 μ L, 0.480mmol), 然后加入 3-甲氧基丙酸(14 μ L, 0.146mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.0ml)溶液。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(61mg, 0.160mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.0ml)溶液, 将溶液于室温搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 65, 为白色固体(42mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.80$ 分钟, m/z (ES^-) = 428 ((M-H) $C_{22}H_{23}NO_6S$).

调整实施例 14F 的工艺, 制备实施例 14G 至 14I:

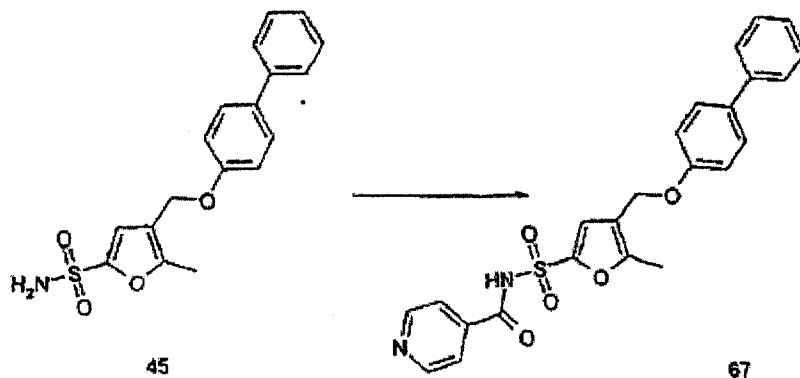
实施例 14G: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-3-基-乙酰

基)-酰胺(66)



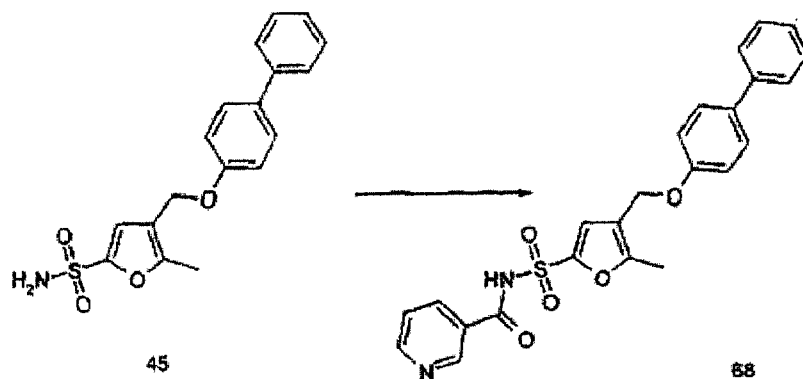
LC/MS 系统 D: $R_t = 5.64$ 分钟, m/z (ES^+) = 463 ((M+H) $C_{25}H_{22}N_2O_5S$).

实施例 14H: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-4-羰基)-酰胺(67)



LC/MS 系统 D: $R_t = 5.85$ 分钟, m/z (ES^+) = 449 ((M+H) $C_{24}H_{20}N_2O_5S$).

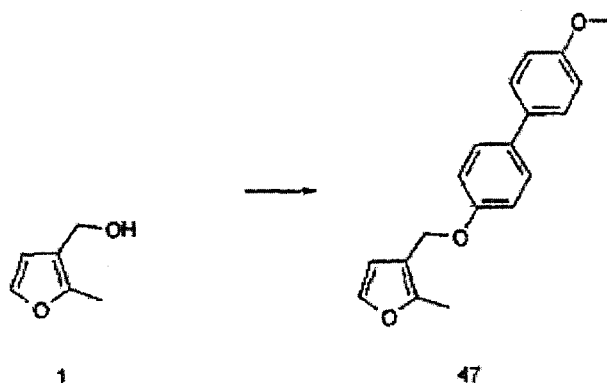
实施例 14I: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(吡啶-3-羰基)-酰胺(68)



LC/MS 系统 D: $R_t = 5.92$ 分钟, m/z (ES^+) = 449 ((M+H)
 $C_{24}H_{20}N_2O_5S$).

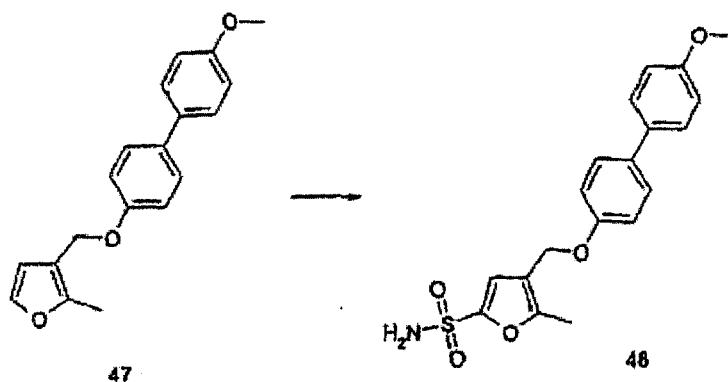
实施例 15: 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯甲酰胺(49)和 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3,5-二甲基-异噁唑-4 羧基)-酰胺(69)的合成

(a) 3-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-2-甲基-呋喃(47)



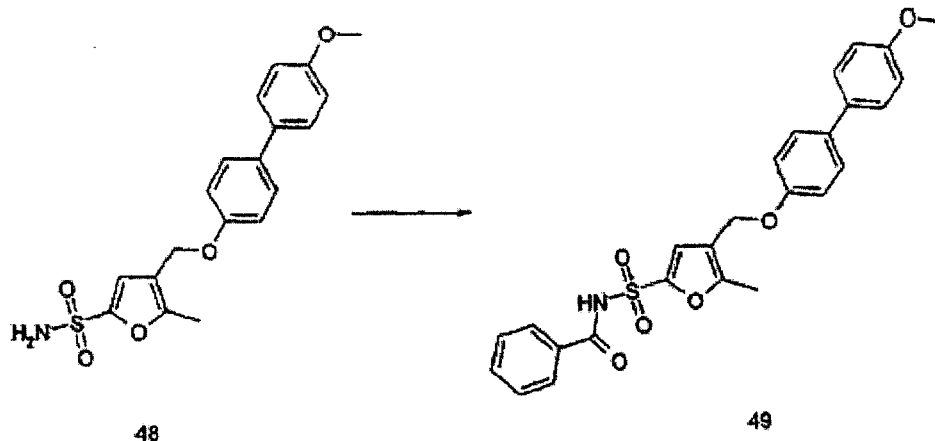
调整实施例 14A (a) 的工艺, 制备化合物 47. LC/MS 系统 A: $R_t = 4.58$ 分钟。

(b) 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸酰胺(48)



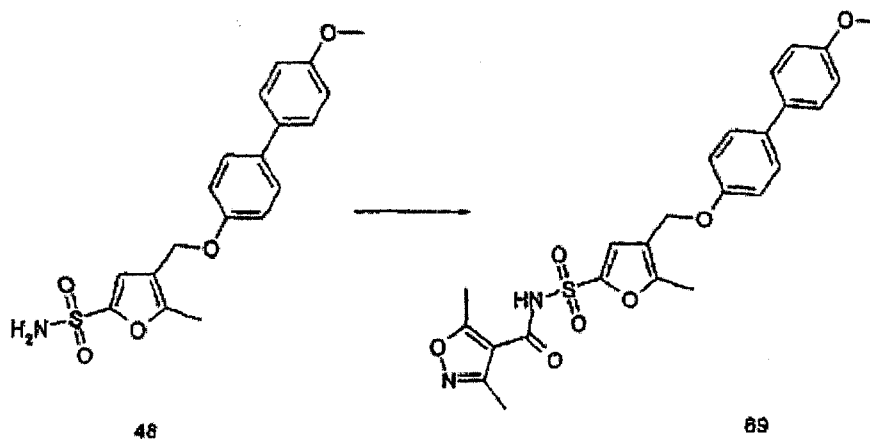
借助实施例 14A (b)的工艺, 从化合物(47)制备化合物(48)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.63$ 分钟。

(c) 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸苯甲酰胺(49)



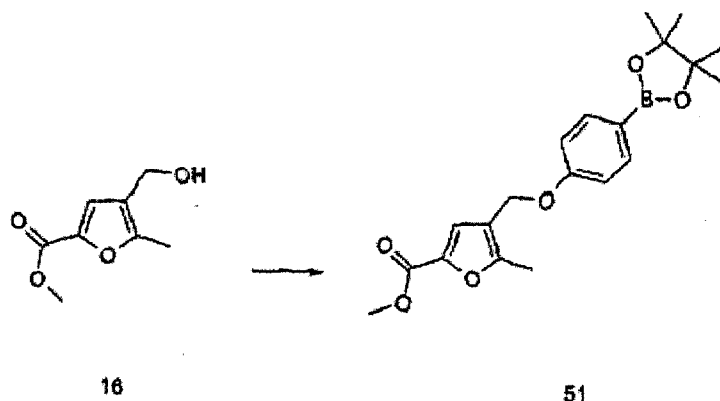
借助实施例 14B 的工艺, 从化合物(48)制备化合物(49)。LC/MS 系统 A: $R_t = 5.37$ 分钟, m/z (ES^-) = 476 (M^- $C_{26}H_{23}NO_6S$)。

(d) 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-磺酸(3,5-二甲基-异噁唑-4-羰基)-酰胺(69)



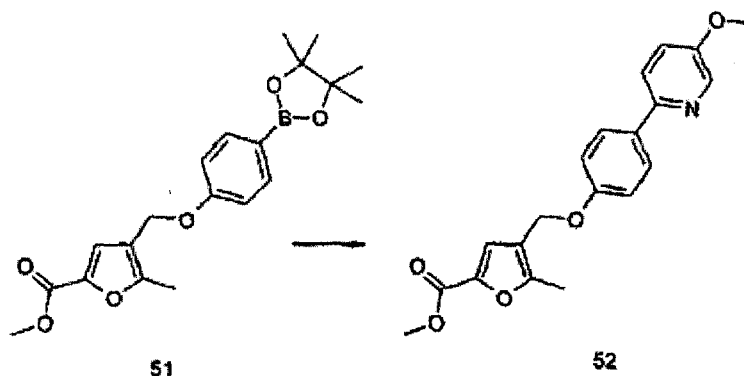
调整实施例 14B 的工艺, 从化合物(48)制备化合物(69)。LC/MS 系统 C: $R_t = 4.45$ 分钟, m/z (ES^-) = 495 ($(M-H)$ $C_{25}H_{24}N_2O_7S$)。

实施例 16: 4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(53)的合成



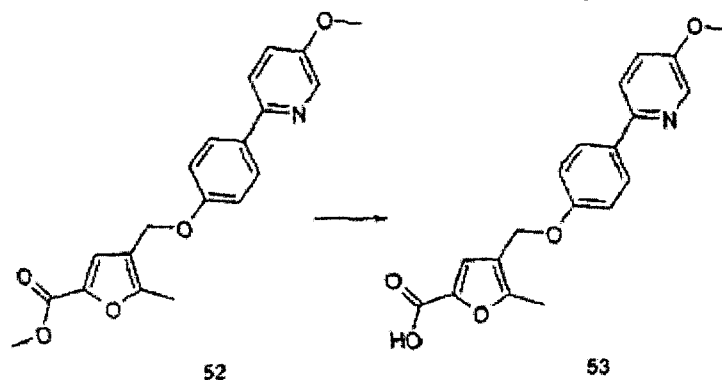
将 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(16) (0.5g)、4-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(1.9g)与三苯膦(2.3g)在无水四氢呋喃(20mL)中的混合物在氮气氛下冷却至 0°C。滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.8mL)，将混合物于室温搅拌 72 小时。真空浓缩后，使残余物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机相用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，真空浓缩。残余物用戊烷萃取，滗析戊烷相，浓缩，得到化合物 51，为油。无需进一步纯化即使用。

(b) 4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(52)



将 5-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基甲基]-呋喃-2-甲酸甲酯(51) (126mg)、2M 碳酸铯水溶液(0.6mL)与 2-碘-5-甲氧基吡啶(95mg)在 1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在氮气氛下用声波处理，以排除痕量氧。加入[1,1'-双-(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (8mg)，将混合物在 95°C 下加热 18 小时。冷却后，将混合物用 1M 盐水水溶液酸化至 pH 6，在乙酸乙酯与水之间分配。将有机相干燥(MgSO₄)，蒸发，得到化合物 52，为油(70mg)，直接用于下一步。LC/MS 系统 A: R_t = 3.23 分钟, m/z = 354 ((M+H) C₂₀H₁₉NO₅)。

(c) 4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(53)



方法 1

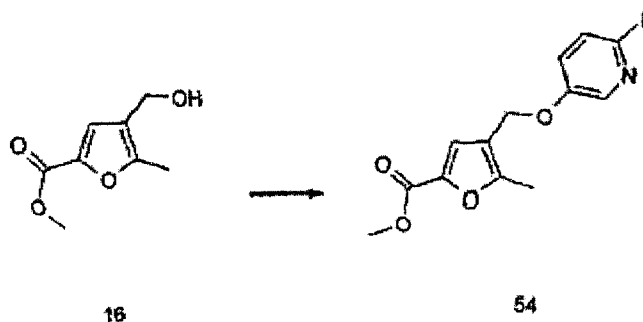
将 4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯 (52) (118mg, 0.33mmol) 的无水四氢呋喃(10ml)溶液用三甲基硅酸(trimethylsilanoate)钾(260mg, 2.0mmol)处理, 将混合物在氩气氛下搅拌 2 小时。蒸发溶剂后, 残余物经 HPLC 纯化(梯度: 含 0.1% 三氟乙酸的 18% 乙腈/82% 水至 98% 乙腈/2% 水, 速率 1%/分钟), 得到化合物 53 (60mg), 为白色固体。

方法 2

将 4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯 (52) (70mg) 与 1M 氢氧化锂水溶液(1mL)在四氢呋喃/甲醇(2:1 体积比) (12mL) 中的混合物于室温搅拌 16 小时。将反应混合物酸化至 pH 6 与 pH 7 之间, 在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4)。除去溶剂后, 残余物经 HPLC 纯化。得到化合物 53, 为固体 (2.5mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.90$ 分钟, m/z (ES^+) = 340 ((M+H) $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$)。

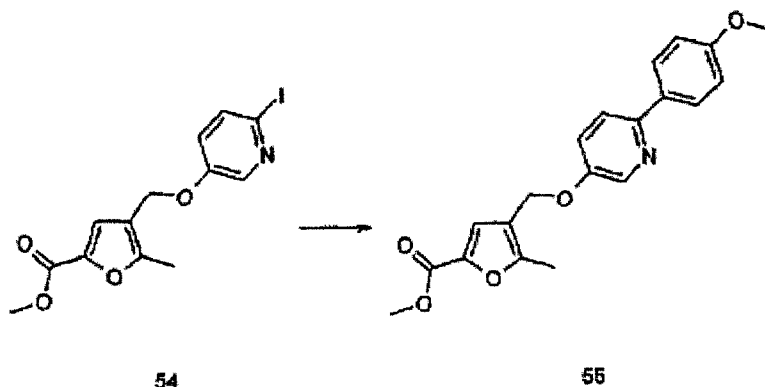
实施例 17: 4-[6-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(56)的合成

(a) 4-(6-碘-吡啶-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(54)



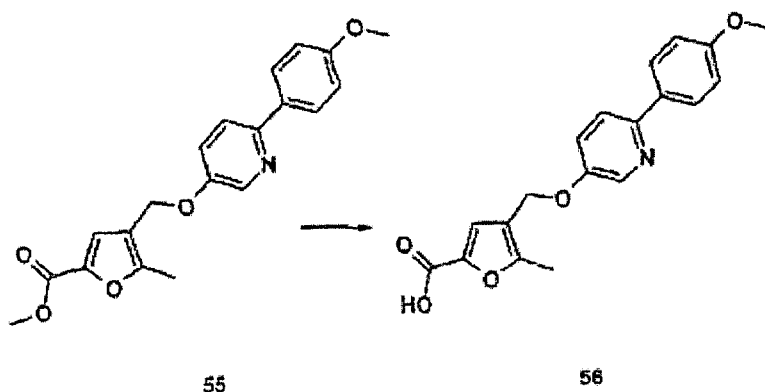
按照与实施例 5 (a)所述类似的方式,从化合物(16)和 2-碘-5-羟基吡啶制备化合物(54)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.52$ 分钟, $m/z = 374$ ((M+H) $C_{13}H_{12}INO_4$)。

(b) 4-[6-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-5-甲基呋喃-2-甲酸甲酯 (55)



调整实施例 5 (b)的工艺,从化合物(54)制备化合物(55)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.37$ 分钟, $m/z = 374$ ((M+H) $C_{20}H_{19}NO_5$)。

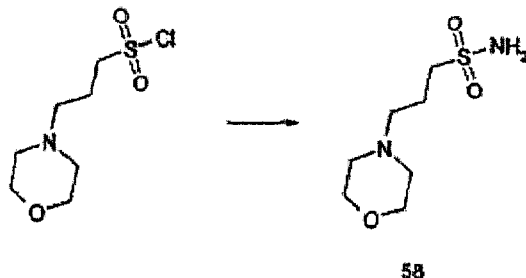
(c) 4-[6-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(56)



调整实施例 16 (c)的工艺,从化合物(55)制备化合物(56)。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.79$ 分钟, m/z (ES^+) = 340 ((M+H) $C_{19}H_{17}NO_5$)。

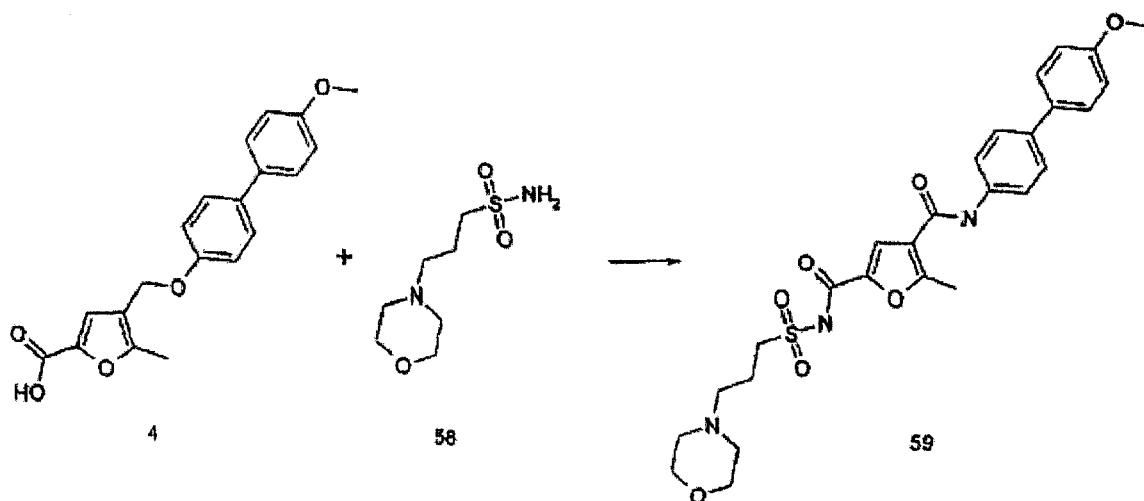
实施例 18: 3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-酰胺(59)的合成

(a) 3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酰胺(58)



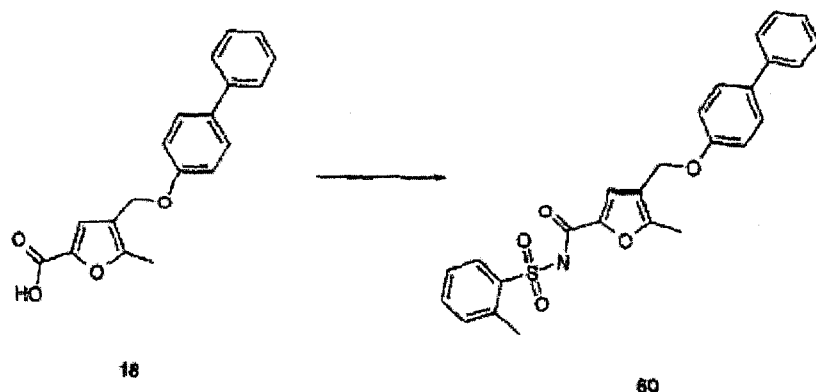
将二氯甲烷(40ml)用氨气饱和,同时冷却(干冰/丙酮),然后加入 3-吗啉-4-基丙烷-1-磺酰氯(279mg, 1.23mmol)。将混合物于室温搅拌 24 小时。将混合物过滤,蒸发滤液,将残余物在 40°C 真空干燥,得到化合物 58 (210mg),为胶状。LC/MS 系统 A: $R_t = 0.28$ 分钟, m/z (ES^+) = 209 ((M+H) $C_7H_{16}N_2O_3S$)。

(b) 3-吗啉-4-基-丙烷-1-磺酸[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-酰胺(59)



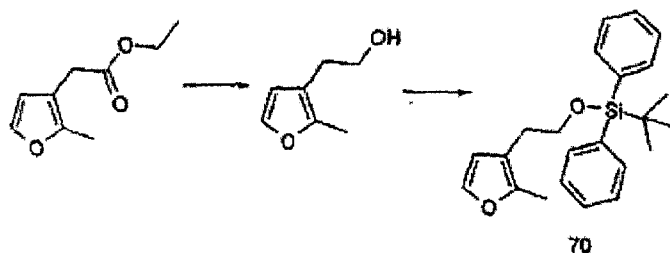
调整实施例 2A 的工艺,从化合物(4)和(58)制备化合物(59)。LC/MS 系统 D: $R_t = 4.97$ 分钟, m/z (ES^+) = 529 ((M+H) $C_{27}H_{32}N_2O_7S$)。

实施例 19: N-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-2-甲基-苯磺酰胺(60)的合成



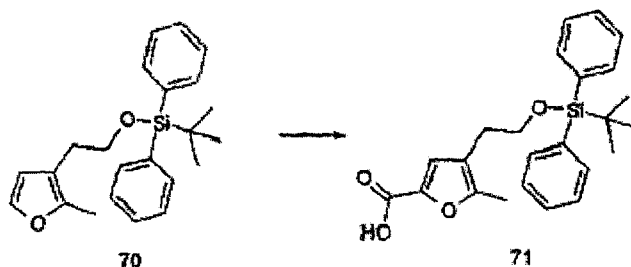
将搅拌着的 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(18) (50mg, 0.162mmol)、2-甲基-苯磺酰胺(42mg, 0.243mmol)与 4-(N,N-二甲氨基)-吡啶(2.5mg)在四氢呋喃(8mL)与乙腈(2mL)的混合物中的溶液用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(38mg, 0.194mmol)处理。将混合物在室温和氩气氛下搅拌 16 小时。将反应混合物真空浓缩, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 60 (20mg), 为白色固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 11.09$ 分钟, m/z (ES^+) = 462 ((M+H) $C_{26}H_{23}NO_5S$)。

实施例 20A: 4-[2-(联苯-4-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(72)的合成
(a)叔丁基-[2-(2-甲基-呋喃-3-基)-乙氧基]-二苯基-硅烷(70)

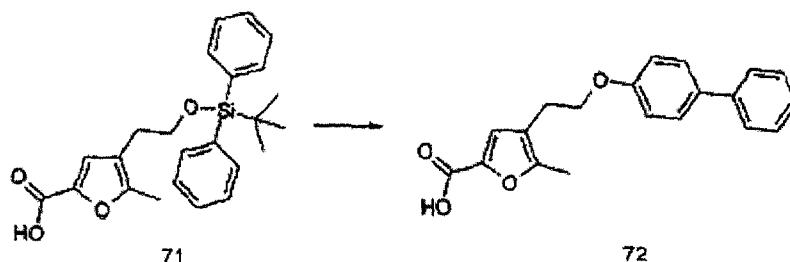


(i)将(2-甲基-呋喃-3-基)-乙酸乙酯(11.8g, 70.2mmol)的四氢呋喃(50ml)溶液在氩气氛下加入到搅拌着的氯化铝锂(2.66g, 70.2mmol)混悬液中, 同时冷却至 $0^{\circ}C$ 。当加入完成时, 将混合物于室温搅拌 3 小时, 然后加入过量丙酮使之淬灭。用 10% 盐酸水溶液酸化后, 混合物用二乙醚萃取三次。合并萃取液, 干燥, 蒸发, 得到粗的 2-(2-甲基-呋喃-3-基)-乙醇, 为黄色的油。

(ii)调整实施例 1 (a)的工艺, 从粗的 2-(2-甲基-呋喃-3-基)-乙醇(来自(i))制备化合物(70), 为淡黄色油。

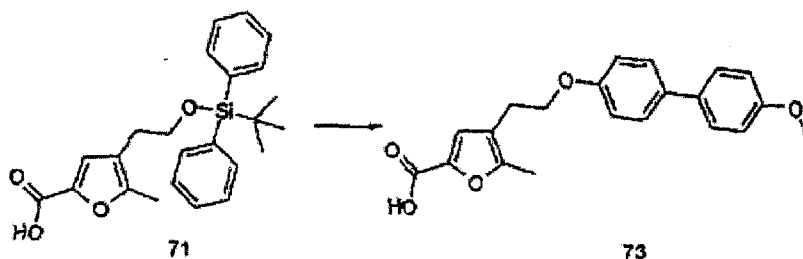
(b) 4-[2-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(71)

调整 1 (b)的工艺, 从化合物(70)制备化合物(71), 为淡黄色油。

(c) 4-[2-(联苯-4-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(72)

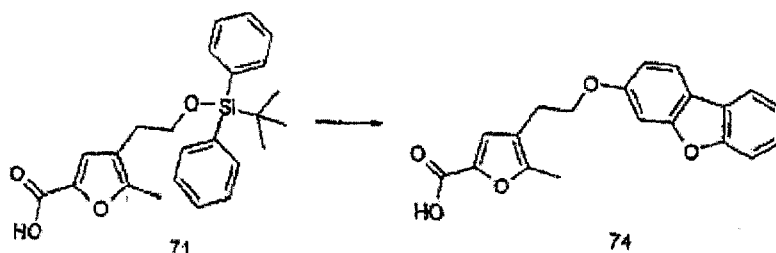
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(71)制备化合物(72)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.86$ 分钟, m/z (ES^-) = 321 ((M-H) $C_{20}H_{18}O_4$)。

实施例 20B: 4-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(73)的合成



按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(71)制备化合物(73)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.86$ 分钟, m/z (ES^-) = 351 ((M-H) $C_{21}H_{20}O_5$)。

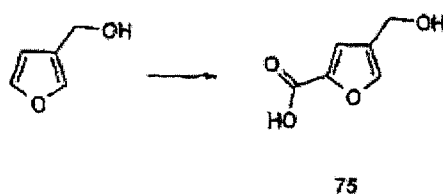
实施例 20C: 4-[2-(二苯并呋喃-3-基氧基)-乙基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(74)的合成



按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(71)制备化合物(74)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.86$ 分钟, m/z (ES^-) = 335 ((M-H) $C_{20}H_{16}O_5$)。

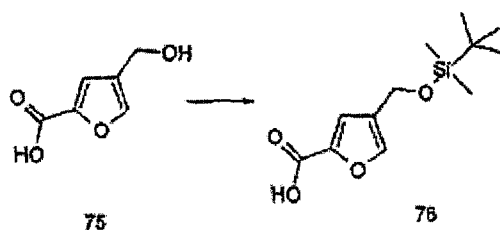
实施例 21A: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(77)的合成

(a) 4-羟甲基-呋喃-2-甲酸(75)



将呋喃-3-基-甲醇(1.6g, 16.5mmol)的无水四氢呋喃(25mL)溶液在氩气氛下冷却至 $-78^{\circ}C$, 用正丁基锂(9.2mL, 23mmol, 2.5M 己烷溶液)逐滴处理。1 小时后, 加入仲丁基锂(14.0mL, 18.2mmol, 1.3M 己烷溶液)。在 $-78^{\circ}C$ 下另外搅拌 4 小时后, 加入大量过量的固体二氧化碳, 淬灭混合物。使混合物温热至室温, 加入到乙酸乙酯与 1M 盐酸水溶液的混合物(60mL)中。分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥, 蒸发。将残余物溶于二氯甲烷, 放置后有奶油色固体沉淀出来。收集沉淀, 干燥, 得到化合物 75, 为奶油色固体(0.4g)。

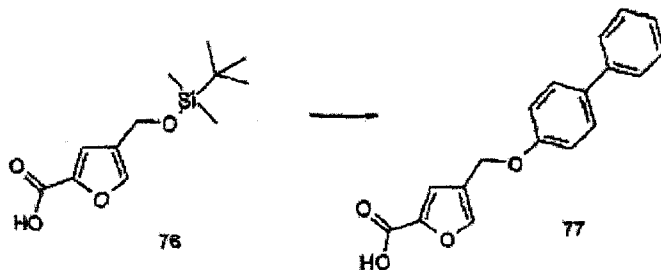
(b) 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(76)



将 4-羟甲基-呋喃-2-甲酸(75) (1.4g, 9.85mmol)、叔丁基-氯-二甲基-硅烷(3.2g, 21mmol)与咪唑(2.14g, 31.5mmol)在无水 DMF (35mL)中的混合物于室温搅拌 24 小时。加入过量甲醇(~3mL), 将混合物另外搅拌 3 小时。在乙酸乙酯与水之间分配后, 将水相用 2M 盐酸水溶液酸化至 pH

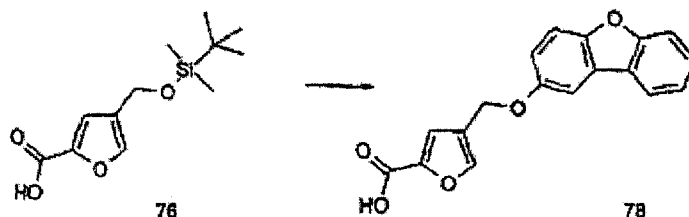
= 1, 用乙酸乙酯反萃取。合并乙酸乙酯相, 用水洗涤, 干燥(MgSO_4), 蒸发溶剂, 得到化合物 76, 为白色固体(2.4g)。

(c) 4-(联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(77)



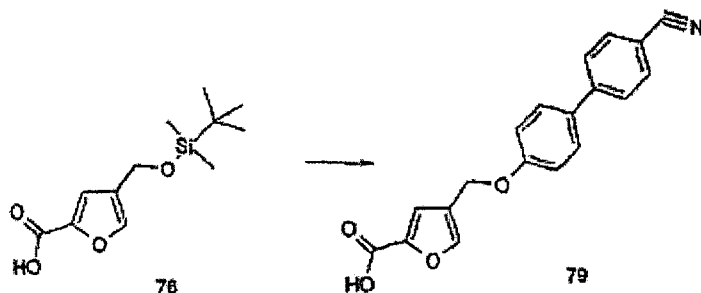
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(76)制备化合物(77)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.72$ 分钟, m/z (ES^-) = 293 ($\text{M-H C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$)。

实施例 21B: 4-(二苯并呋喃-2-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(78)的合成



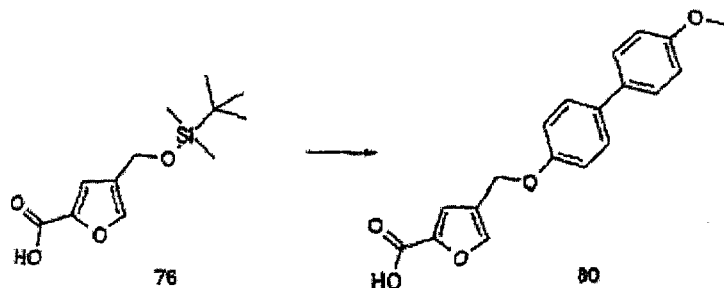
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(76)制备化合物(78)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.72$ 分钟, m/z (ES^-) = 307 ($\text{M-H C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_5$)。

实施例 21C: 4-(4'-氰基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(79)的合成



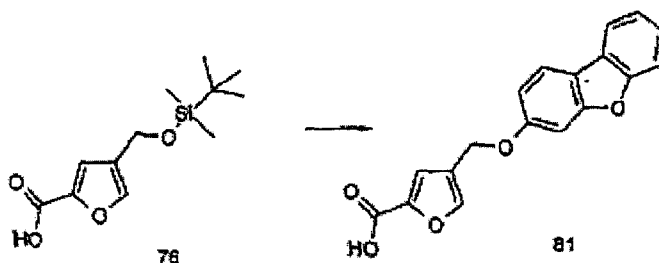
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(76)制备化合物(79)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.65$ 分钟, m/z (ES^-) = 318 ($\text{M-H C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$)。

实施例 21D: 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(80)的合成



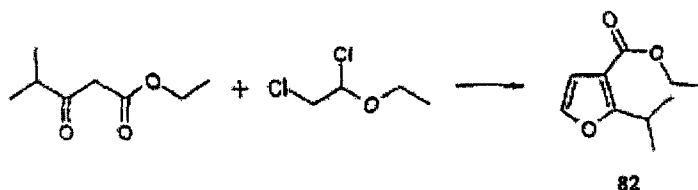
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(76)制备化合物(80)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.72$ 分钟, m/z (ES^-) = 323 ($M-H$ $C_{19}H_{16}O_5$)。

实施例 21E: 4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(81)的合成



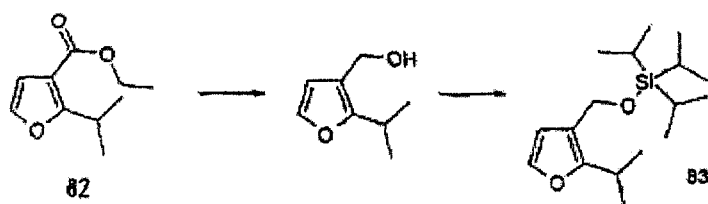
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(76)制备化合物(81)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.75$ 分钟, m/z (ES^-) = 307 ($M-H$ $C_{18}H_{12}O_5$)。

实施例 22A: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-异丙基-呋喃-2-甲酸(85)的合成
(a) 2-异丙基-呋喃-3-甲酸乙酯(82)



将冰冷却的氢氧化钠(1.9g)的水(25mL)溶液在 40 分钟内加入到搅拌着的 4-甲基-3-氧代-戊酸乙酯(3g, 18.96mmol)与 1,2-二氯-1-乙氧基-乙烷(3.3g, 35.19mmol)的二乙醚(15mL)溶液中, 同时用冰浴冷却。当加入完成时, 将混合物迅速搅拌 1 小时, 然后分离醚层, 用水洗涤, 干燥。蒸发溶剂, 得到黄色的油, 经快速色谱法纯化, 使用从纯戊烷到戊烷/二乙醚 9:1 v/v 的梯度洗脱, 得到化合物 82, 为油(2.4g)。

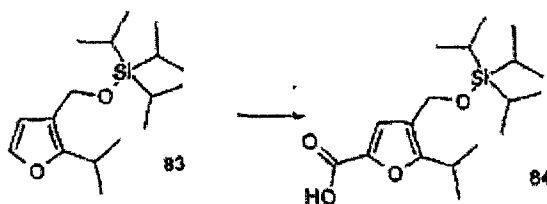
(b) 三-异丙基-(2-异丙基-呋喃-3-基甲氧基)-硅烷(83)



(i)在氮气氛围下,将 2-异丙基-呋喃-3-甲酸乙酯(82) (4.0g, 21.95mmol) 的四氢呋喃(70mL)溶液在 0.5 小时内用氢化铝锂(0.7g, 18.4mmol)逐批处理。当加入完成时,将混合物于室温搅拌 18 小时,然后加入过量丙酮(1mL)、然后加入水(1mL)使之淬灭。用乙酸乙酯(150mL)稀释后,过滤除去灰色沉淀。蒸发滤液,将残余物溶于二乙醚,干燥。蒸发溶剂,得到(2-异丙基-呋喃-3-基)-甲醇。该产物立即用于下一步。

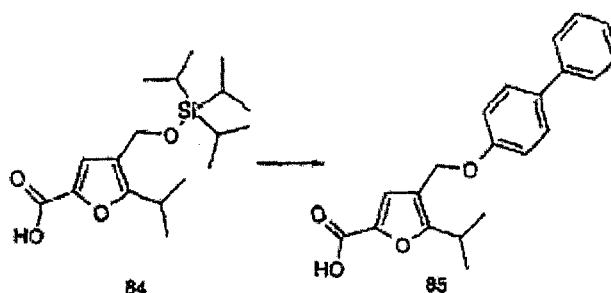
(ii)将来自(i)的(2-异丙基-呋喃-3-基)-甲醇的无水二氯甲烷(120mL)溶液用氯-三-异丙基-硅烷(5.2g, 27.0mmol)和咪唑(3.0g, 44.0mmol)处理,将混合物于室温搅拌过夜。将反应混合物依次用 2M 盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。干燥后,蒸发溶剂,得到无色的油,在 125°C 减压(10 毫巴)下加热。得到残余物,是化合物 83,为淡黄色油。

(c) 5-异丙基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-甲酸(84)



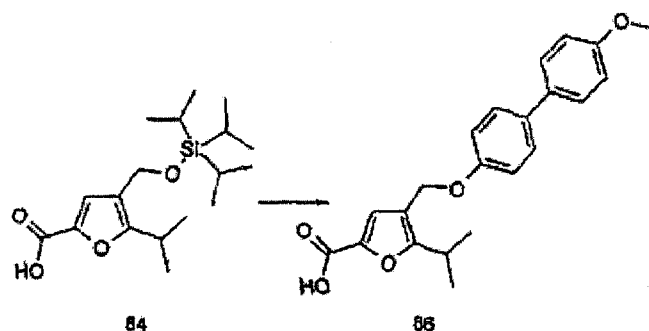
调整实施例 1 (b)的工艺,从化合物(83)制备化合物(84),为奶油色固体。

(d) 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-异丙基-呋喃-2-甲酸(85)



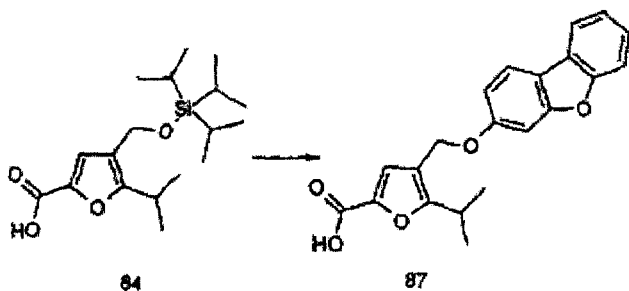
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(84)制备化合物(85)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.93$ 分钟, m/z (ES^-) = 335 ($M-H$ $C_{21}H_{20}O_4$)。

实施例 22B: 5-异丙基-4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(86)的合成



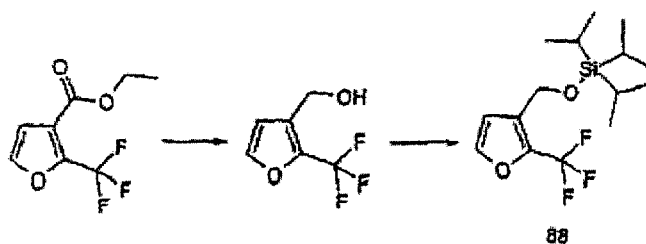
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(84)制备化合物(86)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.93$ 分钟, m/z (ES^-) = 365 ($M-H$ $C_{22}H_{22}O_5$)。

实施例 22C: 4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-异丙基-呋喃-2-甲酸(87)的合成



按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(84)制备化合物(87)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.93$ 分钟, m/z (ES^-) = 349 ($M-H$ $C_{21}H_{18}O_5$)。

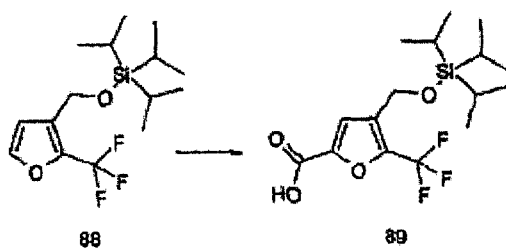
实施例 23A: 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(90)的合成
(a) 三-异丙基-(2-三氟甲基-呋喃-3-基甲氧基)-硅烷(88)



(i)在氮气氛下,将 2-三氟甲基-呋喃-3-甲酸乙酯(2.2g, 10.5mmol)的四氢呋喃(150mL)溶液在 0.5 小时内用氢化铝锂(0.55g, 14.5mmol)逐批处理。当加入完成时,将混合物于室温搅拌 18 小时,然后加入过量丙酮(1mL)、然后加入水(1mL)使之淬灭。用乙酸乙酯(200mL)稀释后,过滤除去灰色沉淀。将滤液干燥,蒸发溶剂,得到(2-三氟甲基-呋喃-3-基)-甲醇,为无色的油。该产物立即用于下一步。

(ii)将来自(i)的(2-三氟甲基-呋喃-3-基)-甲醇的无水二氯甲烷(180mL)溶液用氯-三-异丙基-硅烷(2.6g, 13.4mmol)和咪唑(1.45g, 21.3mmol)处理,将混合物于室温搅拌过夜。另外加入等分试样的氯-三-异丙基-硅烷(0.9g, 4.64mmol)和咪唑(0.5g, 7.34mmol),将混合物搅拌 3 小时。将反应混合物用水稀释,分离有机相,依次用 0.1M 盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。干燥后,蒸发溶剂,得到无色的油。将油在减压(0.05torr)下、在 Kugelrohr 仪器中蒸馏,收集在 $125\pm 20^{\circ}\text{C}$ 的烘箱温度下沸腾的部分,得到化合物 88,为无色的油。

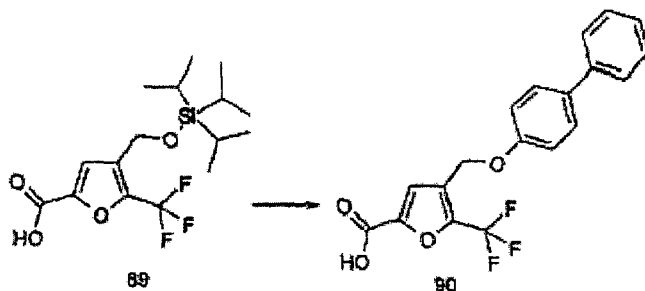
(b) 5-三氟甲基-4-三异丙基甲硅烷氧基甲基-呋喃-2-甲酸(89)



将搅拌着的三-异丙基-(2-三氟甲基-呋喃-3-基甲氧基)-硅烷(88)(2.0g, 6.24mmol)的四氢呋喃(70mL)溶液在氩下冷却至 -78°C ,用仲丁基锂(2.2mL, 2.86mmol, 1.3M 环己烷溶液)处理。在 -78°C 下 1 小时后,加入预先已用四氢呋喃洗涤的过量固体二氧化碳,使混合物温热至室温。将混合物用稀盐酸水溶液酸化至 $\text{pH} = 4$,用乙酸乙酯萃取若干次。合并

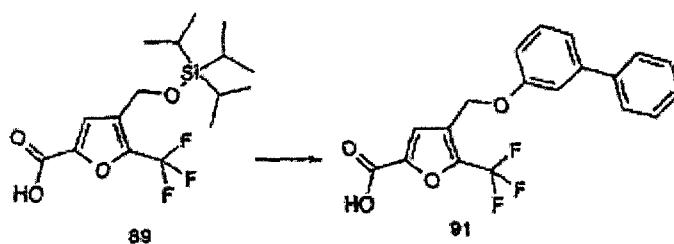
萃取液,干燥(MgSO₄),除去溶剂,得到化合物(89),为灰白色固体(1.2g).

(c) 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(90)



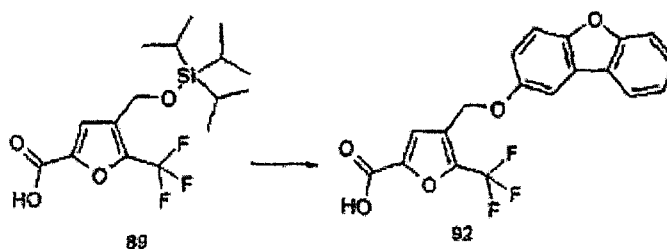
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式,从化合物(89)制备化合物(90).产物经 HPLC 纯化.LC/MS 系统 B: $R_t = 1.97$ 分钟, m/z (ES^-) = 361 ($M-H$ C₁₉H₁₃F₃O₄).

实施例 23B: 4-(联苯-3-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(91)的合成



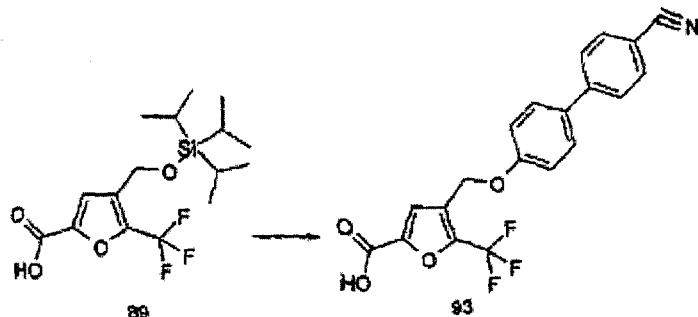
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式,从化合物(89)制备化合物(91).产物经 HPLC 纯化.LC/MS 系统 B: $R_t = 1.97$ 分钟, m/z (ES^-) = 361 ($M-H$ C₁₉H₁₃F₃O₄).

实施例 23C: 4-(二苯并呋喃-2-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(92)的合成



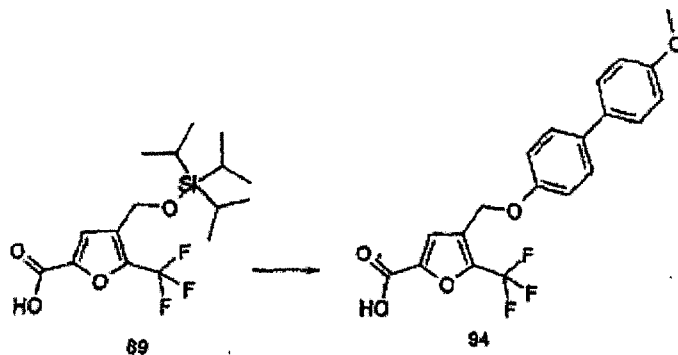
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式,从化合物(89)制备化合物(92).产物经 HPLC 纯化.LC/MS 系统 B: $R_t = 1.97$ 分钟, m/z (ES^-) = 375 ($M-H$ C₁₉H₁₁F₃O₅).

实施例 23D: 4-(4'-氰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(93)的合成



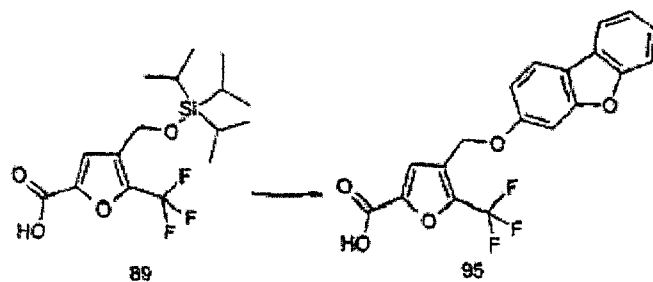
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(89)制备化合物(93)。产物经 HPLC 纯化。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.89$ 分钟, m/z (ES^-) = 386 ($M-H$ $C_{20}H_{12}F_3NO_4$)。

实施例 23E: 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(94)的合成



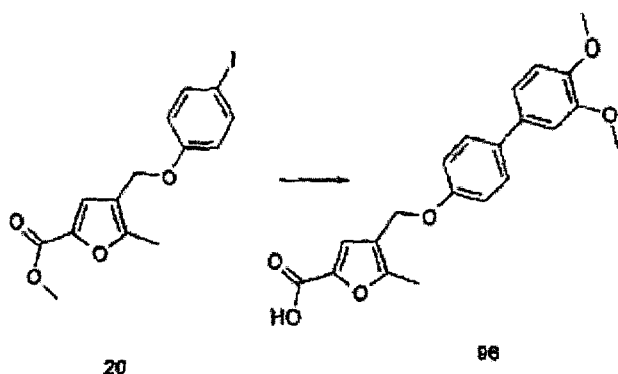
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(89)制备化合物(94)。产物经 HPLC 纯化。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.97$ 分钟, m/z (ES^-) = 391 ($M-H$ $C_{20}H_{15}F_3O_5$)。

实施例 23F: 4-(二苯并呋喃-3-基氧基甲基)-5-三氟甲基-呋喃-2-甲酸(95)的合成



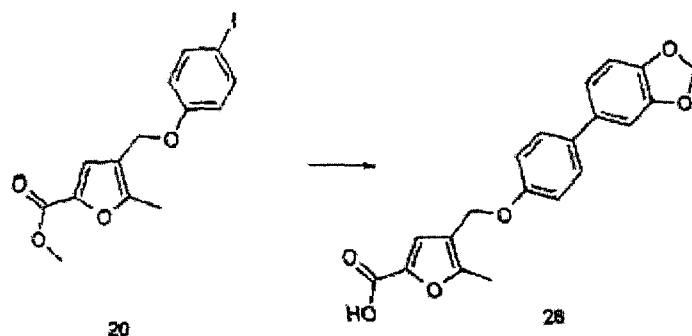
按照与实施例 1 (c)所述方法类似的方式, 从化合物(89)制备化合物(95)。产物经 HPLC 纯化。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.97$ 分钟, m/z (ES^-) = 375 ($M-H$ $C_{19}H_{11}F_3O_5$)。

实施例 24A: 4-(3',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(96)的合成



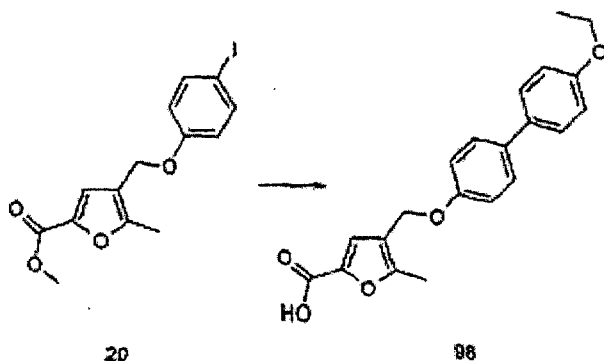
将搅拌着的 4-(4-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(20) (0.025g, 0.067mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)-硼酸(0.017g, 0.093mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(3mL)、乙酸钾(0.026g)与[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (4mg)的混合物在室温和氩气氛下搅拌 24 小时。将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将萃取液用水洗涤, 干燥, 真空浓缩。将残余物溶于四氢呋喃/甲醇(2:1 体积比) (2.5mL) 与 1.0M 氢氧化锂水溶液(0.5mL)的混合物, 搅拌 16 小时。将反应混合物用 1M 盐酸酸化至 $pH = 6$, 用乙酸乙酯萃取(3×25mL)。将萃取液干燥, 真空浓缩, 残余物经 HPLC 纯化(梯度: 含有 0.1%三氟乙酸的 30%乙腈/70%水至 70%乙腈/30%水, 速率 1%/分钟), 得到化合物 96, 为固体(15mg)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.65$ 分钟, m/z (ES^-) = 367 ($M-H$ $C_{21}H_{20}O_6$)。

实施例 24B: 4-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(28)的替代合成



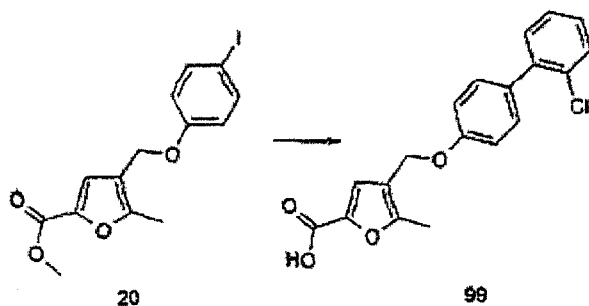
调整实施例 24A 的工艺,从化合物(20)和(3,4-亚甲二氧基苯基)-硼酸制备化合物(28)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.76$ 分钟, m/z (ES^-) = 351 (M-H $C_{20}H_{16}O_6$)。

实施例 24C: 4-(4'-乙氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(98)



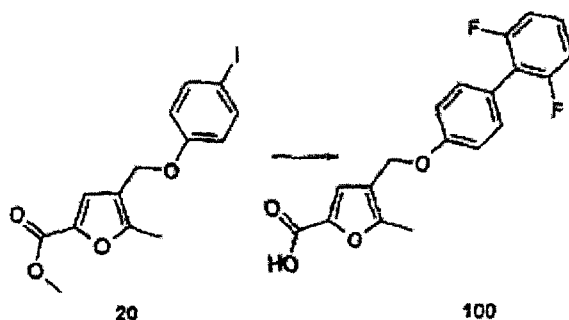
调整实施例 24A 的工艺,从化合物(20)和(4-乙氧基苯基)-硼酸制备化合物(98)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.86$ 分钟, m/z (ES^-) = 351 (M-H $C_{21}H_{20}O_5$)。

实施例 25A: 4-(2'-氯-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(99)的合成



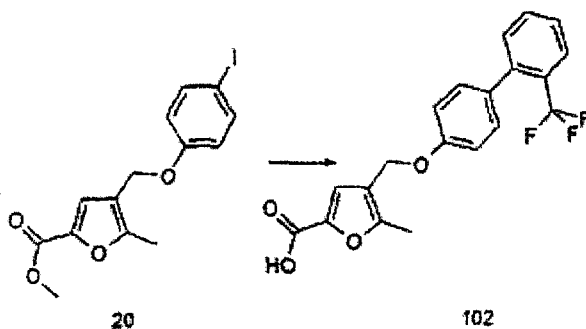
调整实施例 5 (b)的工艺, 从化合物(20)和(2-氯苯基)-硼酸制备化合物(99)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.86$ 分钟, m/z (ES^-) = 341 和 343 (M-H $C_{19}H_{15}ClO_4$)。

实施例 25B: 4-(2',6'-二氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(100)的合成



调整实施例 5 (b)的工艺, 从化合物(20)和(2,6-二氟苯基)-硼酸制备化合物(100)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.83$ 分钟, m/z (ES^-) = 343 (M-H $C_{19}H_{14}F_2O_4$)。

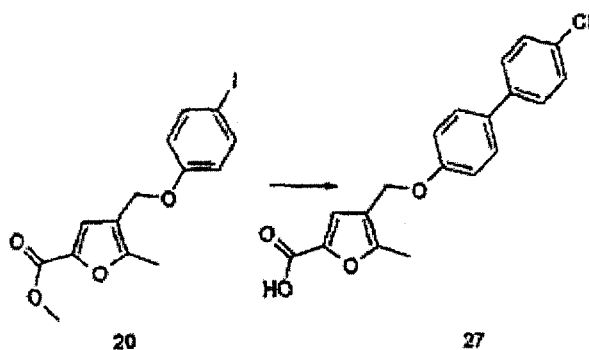
实施例 25C: 5-甲基-4-(2'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(102)的合成



调整实施例 5 (b)的工艺, 从化合物(20)和(2-三氟甲基苯基)-硼酸制

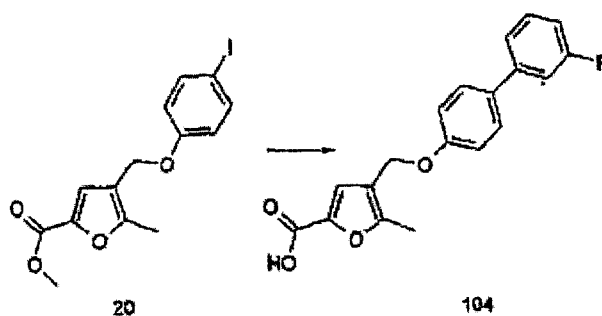
备化合物(102)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.93$ 分钟, m/z (ES^-) = 375 ($M-H$ $C_{20}H_{15}F_3O_4$)。

实施例 25D: 4-(4'-氯-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(27)的替代合成



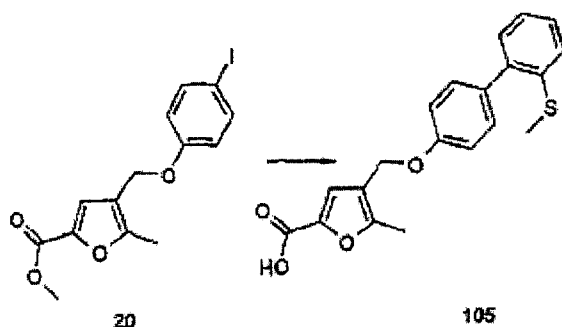
调整实施例 5 (b)的工艺, 从化合物(20)和(4-氯苯基)-硼酸制备化合物(27)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.93$ 分钟, m/z (ES^-) = 341 和 343 ($M-H$ $C_{19}H_{15}ClO_4$)。

实施例 25E: 4-(3'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(104)的合成



调整实施例 5 (b)的工艺, 从化合物(20)和(3-氟苯基)-硼酸制备化合物(104)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.83$ 分钟, m/z (ES^-) = 325 ($M-H$ $C_{19}H_{15}FO_4$)。

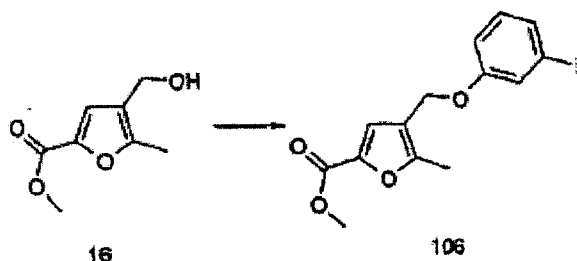
实施例 25F: 5-甲基-4-(2'-甲硫基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(105)的合成



调整实施例 5 (b)的工艺, 从化合物(20)和(2-甲硫基苯基)-硼酸制备化合物(105)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.86$ 分钟, m/z (ES^-) = 353 ($M-H$ $C_{20}H_{18}O_4S$)。

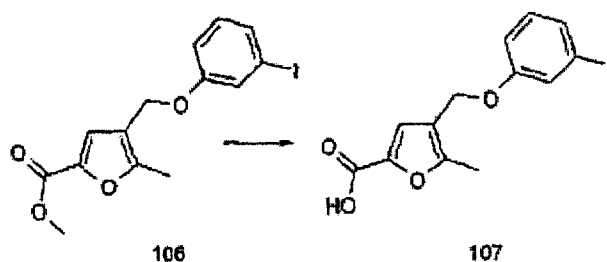
实施例 26A: 4-(3',4'-二甲氧基-联苯-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(108)的合成

(a) 4-(3-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(106)



将 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(16) (1.85g, 10.9mmol)、3-碘苯酚(3.6g, 16.35mmol)、三苯膦(4.3g, 16.35mmol)在四氢呋喃(15mL)中的混合物冷却至 $0^{\circ}C$ 。加入偶氮二甲酸二异丙酯(3.3g, 16.35mmol), 使混合物温热至室温, 然后搅拌 72 小时。蒸发四氢呋喃, 残余物经快速色谱法纯化, 使用己烷/乙酸乙酯 7:3 v/v 作为洗脱剂, 得到化合物 106 (2.8g)。直接用于步骤(b)。

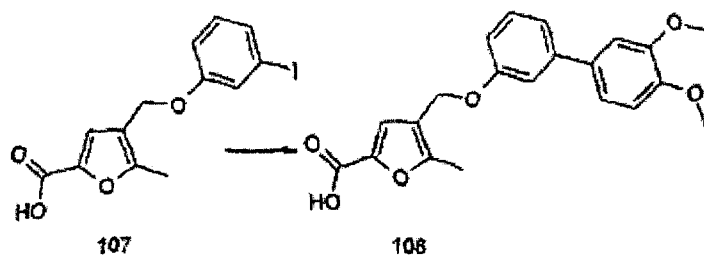
(b) 4-(3-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(107)



将 4-(3-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(106) (2.7g,

7.25mmol)与氢氧化锂(1.5g, 36.25mmol)在含有水(2mL)的四氢呋喃(25mL)中的混合物于室温搅拌3小时。蒸发四氢呋喃,将残余物用水稀释,混合物用1M盐酸水溶液酸化至pH=1。收集沉淀,用水洗涤,在70°C真空干燥,得到化合物107(1.76g),为白色固体。LC/MS系统B: $R_t = 3.51$ 分钟, m/z (ES^-) = 357 ($M-H$ $C_{13}H_{11}IO_4$)。

(c) 4-(3',4'-二甲氧基-联苯-3-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(108)

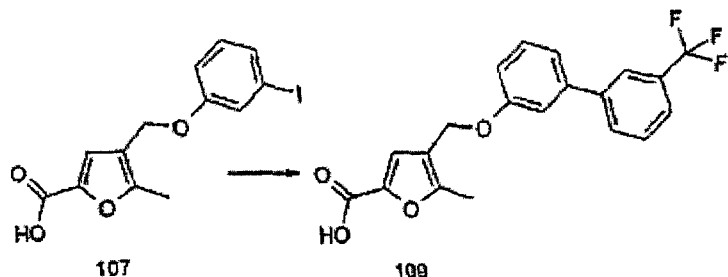


(i)将2-氯三苯甲基氯树脂(2.5g, 标称负载 1.3mmol/g)用二氯甲烷(120mL)溶胀。挤干后,加入4-(3-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(107) (1.16g, 3.24mmol)与二异丙基乙胺(2.25mL, 12.96mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液,将混合物在环境温度下振摇72小时。将树脂挤干,依次用二氯甲烷/三乙胺/甲醇(20:1:3 体积比) (3×30mL)、二氯甲烷(4×30mL)、N,N-二甲基甲酰胺(4×30mL)、二氯甲烷(6×30mL)和二乙醚(3×30mL)洗涤,然后在40°C真空干燥。

(ii)将来自(i)的已负载树脂(110mg)用(3,4-二甲氧基苯基)-硼酸(119.7mg, 0.65mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钡(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (10.6mg)与乙酸钾(0.064g, 0.65mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物处理,将混合物在100°C下搅拌24小时。将树脂挤干,依次用四氢呋喃/水(1:1 v/v) (2×5mL)、四氢呋喃(2×5mL)、N,N-二甲基甲酰胺(3×5mL)、二氯甲烷(6×5mL)和二乙醚(2×5mL)洗涤,然后在45°C真空干燥。

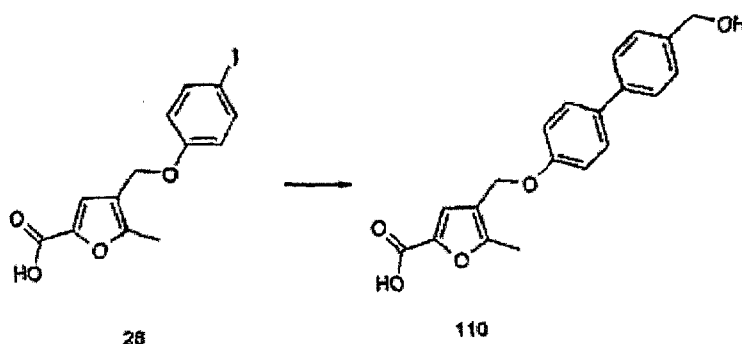
将树脂用二氯甲烷/三氟乙酸(19:1 体积比) (3mL)处理30分钟,从树脂中挤干溶液。重复该工艺。合并溶液,真空浓缩,树脂经HPLC纯化(梯度:含有0.1%三氟乙酸的30%乙腈/70%水至90%乙腈/10%水,速率1%/分钟),得到化合物108(24.9mg),为固体。LC/MS系统B: $R_t = 1.69$ 分钟, m/z (ES^-) = 367 ($M-H$ $C_{21}H_{20}O_6$)。

实施例 26B: 5-甲基-4-(3'-三氟甲基-联苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(109)的合成



调整实施例 26A (c)的工艺, 从化合物(107)和(3-三氟甲基-苯基)-硼酸制备化合物(109)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.97$ 分钟, m/z (ES^-) = 375 ($M-H$ $C_{20}H_{15}F_3O_4$)。

实施例 27A: 4-(4'-羟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(110)的合成



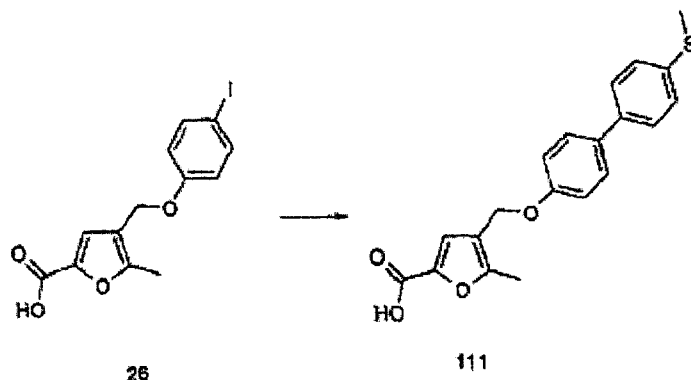
(i) 将 2-氯三苯甲基氯树脂(3.9g, 标称负载 1.3mmol/g)用二氯甲烷(40mL)溶胀。挤干后, 加入 4-(4-碘-苯氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(26)(1.78g, 3.3mmol)与二异丙基乙胺(2.3mL)的二氯甲烷(30mL)溶液, 将混合物在室温下振摇 72 小时。将树脂挤干, 依次用二氯甲烷/三乙胺/甲醇(20:1:3 体积比) (3×30mL)、二氯甲烷(6×30mL)、N,N-二甲基甲酰胺(2×25mL)、二氯甲烷(6×25mL)和二乙醚(2×25mL)洗涤, 然后在 40°C 真空干燥。

(ii) 将来自(i)的已负载树脂(110mg)用(4-羟甲基-苯基)-硼酸(98.3mg, 0.65mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钨(II)-二氯甲烷配合物(1:1)(10.6mg)与碳酸铯(0.212g, 0.65mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混

合物处理, 将混合物在 40°C 氮气氛下搅拌 72 小时。将树脂挤干, 依次用四氢呋喃/水(1:1 v/v) (2×5mL)、四氢呋喃(2×5mL)、N,N-二甲基甲酰胺(3×5mL)、二氯甲烷(6×5mL)和二乙醚(2×5mL)洗涤, 然后在 45°C 真空干燥。

将树脂用二氯甲烷/三氟乙酸(19:1 体积比) (3mL)处理 30 分钟, 从树脂中挤干溶液。重复该工艺。合并溶液, 真空浓缩, 树脂经 HPLC 纯化(梯度: 含有 0.1%三氟乙酸的 30%乙腈/70%水至 90%乙腈/10%水, 速率 1%/分钟), 得到化合物 110 (18.3mg), 为固体。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.48$ 分钟, m/z (ES^-) = 337 ($M-H$ $C_{20}H_{18}O_5$)。

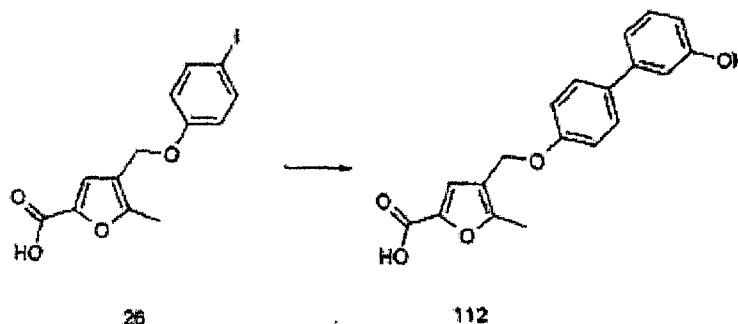
实施例 27B: 5-甲基-4-(4'-甲硫基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(111)



将已负载树脂(110mg) (来自实施例 27A, (i))用(4-甲硫基-苯基)-硼酸(109mg, 0.65mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (10.6mg)与乙酸钾(0.064g, 0.65mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物处理, 将混合物在 40°C 下搅拌 60 小时。将树脂挤干, 依次用四氢呋喃/水(1:1 v/v) (2×5mL)、四氢呋喃(2×5mL)、N,N-二甲基甲酰胺(3×5mL)、二氯甲烷(6×5mL)和二乙醚(2×5mL)洗涤, 然后在 45°C 真空干燥。

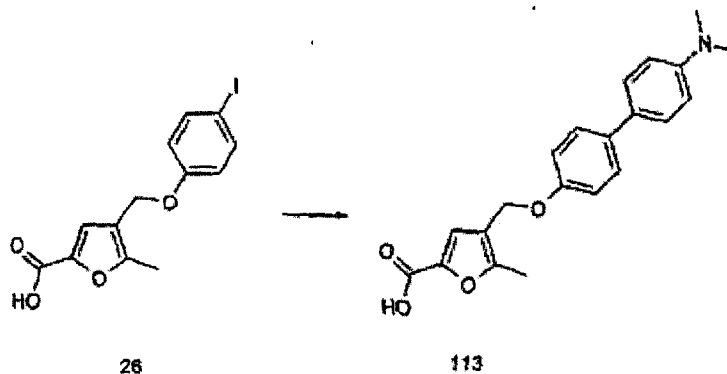
将树脂用二氯甲烷/三氟乙酸(19:1 体积比) (3mL)处理 30 分钟, 从树脂中挤干溶液。重复该工艺。合并溶液, 真空浓缩, 树脂经 HPLC 纯化(梯度: 含有 0.1%三氟乙酸的 30%乙腈/70%水至 90%乙腈/10%水, 速率 1%/分钟), 得到化合物 111 (5.0mg), 为固体。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.90$ 分钟, m/z (ES^-) = 353 ($M-H$ $C_{20}H_{18}O_4S$)。

实施例 27C: 4-(3'-羟基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(112)的合成



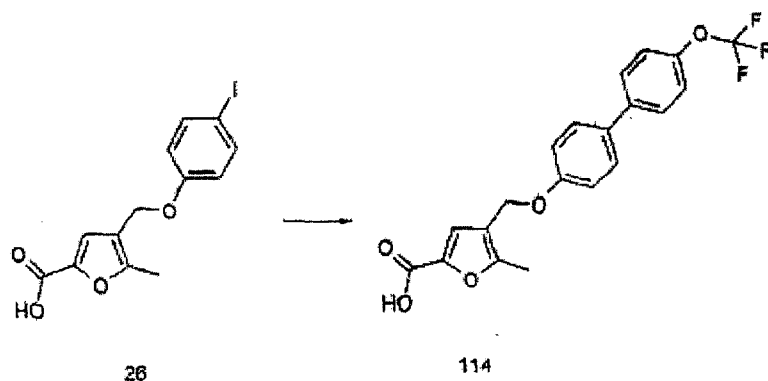
调整实施例 27A 的工艺, 从化合物(26)和(3-羟基-苯基)-硼酸制备化合物(112)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.23$ 分钟, m/z (ES^-) = 323 ($M-H$ $C_{19}H_{16}O_5$)。

实施例 27D: 4-(4'-二甲氨基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(113)的合成



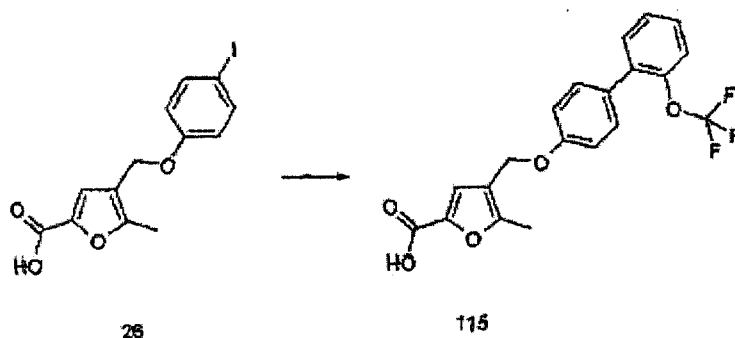
调整实施例 27B 的工艺, 从化合物(26)和(4-二甲氨基-苯基)-硼酸制备化合物(113)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.83$ 分钟, m/z (ES^-) = 350 ($M-H$ $C_{21}H_{21}NO_4$)。

实施例 27E: 5-甲基-4-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(114)的合成



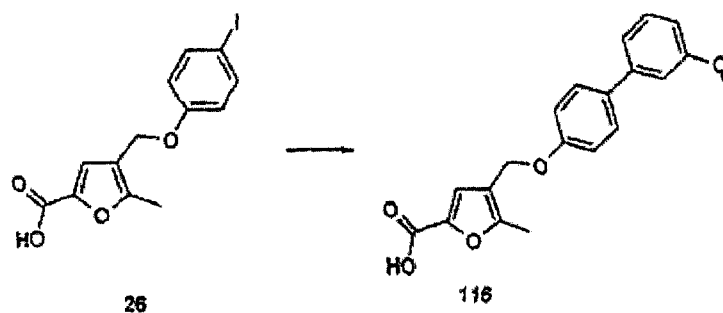
调整实施例 27B 的工艺, 从化合物(26)和(4-三氟甲氧基-苯基)-硼酸制备化合物(114). LC/MS 系统 C: $R_t = 11.01$ 分钟, m/z (ES^-) = 391 (M-H $C_{20}H_{15}F_3O_5$).

实施例 27F: 5-甲基-4-(2'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(115)的合成



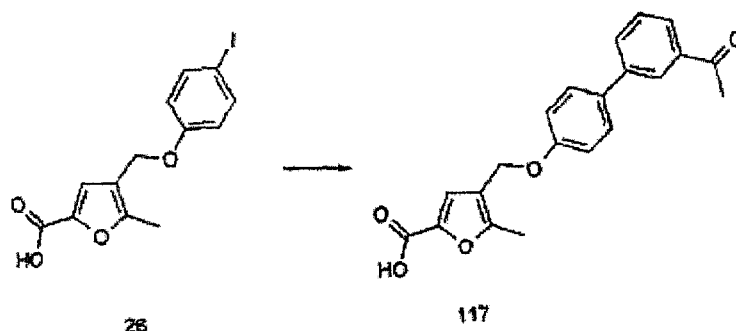
调整实施例 27B 的工艺, 从化合物(26)和(2-三氟甲氧基-苯基)-硼酸制备化合物(115). LC/MS 系统 B: $R_t = 1.97$ 分钟, m/z (ES^-) = 391 (M-H $C_{20}H_{15}F_3O_5$).

实施例 27G: 4-(3'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(116)的合成



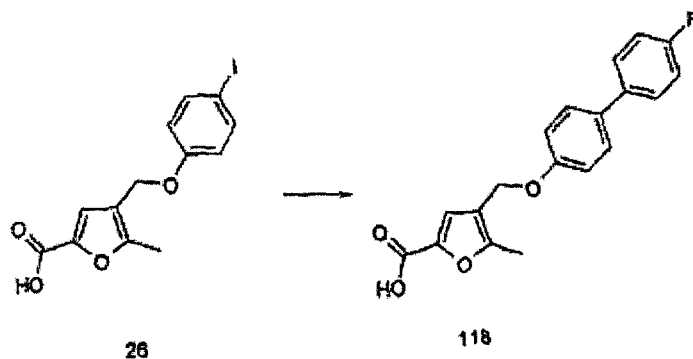
调整实施例 27B 的工艺, 从化合物(26)和(3-甲氧基-苯基)-硼酸制备化合物(116)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.79$ 分钟, m/z (ES^-) = 337 (M-H $C_{20}H_{18}O_5$)。

实施例 27H: 4-(3'-乙酰基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(117)的合成



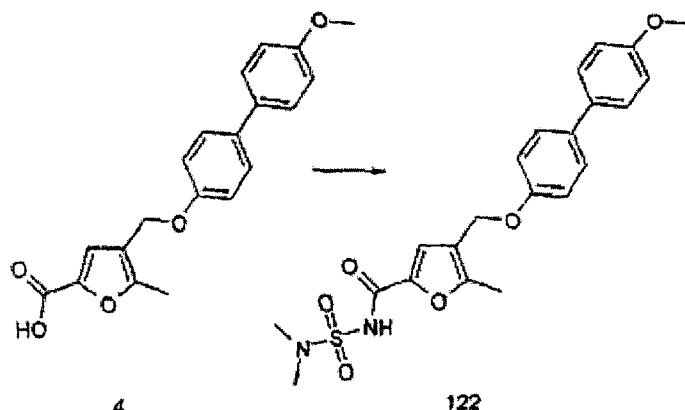
调整实施例 27B 的工艺, 从化合物(26)和(3-乙酰基-苯基)-硼酸制备化合物(117)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.69$ 分钟, m/z (ES^-) = 349 (M-H $C_{21}H_{18}O_5$)。

实施例 27I: 4-(4'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(118)的合成



调整实施例 27B 的工艺, 从化合物(26)和(4-氟-苯基)-硼酸制备化合物(118)。LC/MS 系统 B: $R_t = 1.79$ 分钟, m/z (ES^-) = 325 (M-H $C_{19}H_{15}FO_4$)。

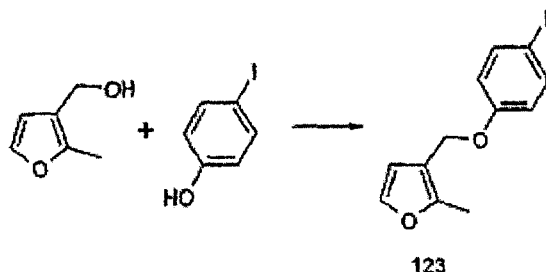
实施例 28: N-[4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-二甲氨基-磺酰胺(122)的合成



将 N,N-二甲基磺酰胺(73mg, 0.59mmol)、1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(31mg, 0.162mmol)和二甲基-吡啶-4-基-胺(1mg)加入到搅拌着的 4-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(4) (50mg, 0.148mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中。将混合物在氩气氛下搅拌 18 小时。蒸发溶剂后,使残余物在二氯甲烷与水之间分配。分离水相,用二氯甲烷萃取。合并萃取液,用 1M 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂,得到粗产物,经 HPLC 纯化(梯度:含有 0.1%三氟乙酸的 30%乙腈/70%水至 98%乙腈/2%水,速率 1%/分钟),得到化合物 122 (23.5mg),为白色固体。LC/MS 系统 C: R_t = 3.67 分钟, m/z (ES⁻) = 443 (M-H C₂₂H₂₄N₂O₆S)。

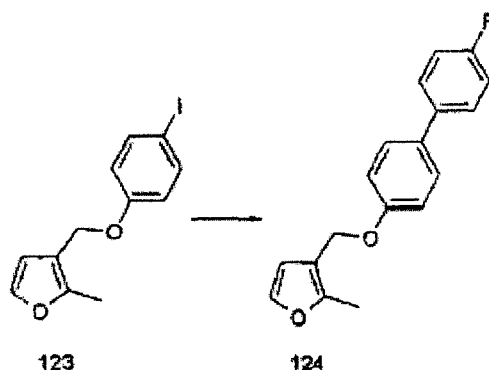
实施例 29: 4-(4'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(118)的替代合成

(a) 3-(4-碘-苯氧基甲基)-2-甲基-呋喃(123)



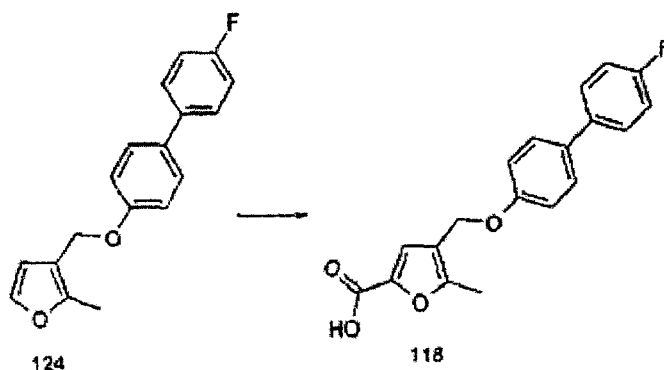
按照与实施例 14 (a)所述类似的方式从(2-甲基-呋喃-3-基)-甲醇和 4-碘-苯酚制备 3-(4-碘-苯氧基甲基)-2-甲基-呋喃。

(b) 3-(4'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-2-甲基-呋喃(124)



将(4-氟-苯基)-硼酸(300mg, 2.1mmol)、3-(4-碘苯氧基甲基)-2-甲基-呋喃(123) (500mg, 1.6mmol)与乙酸钾(0.6g)在 N,N-二甲基甲酰胺(70mL)中的混合物脱气, 用[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (90mg)处理, 将混合物在 95°C 氩气氛下搅拌 12 小时。真空浓缩混合物, 在水(100mL)与二乙醚(200mL)之间分配。水相用二乙醚反萃取, 合并醚相, 干燥, 蒸发。残余物经快速色谱法纯化, 使用二乙醚作为洗脱剂, 得到化合物 124 (200mg), 为固体。该产物直接使用。

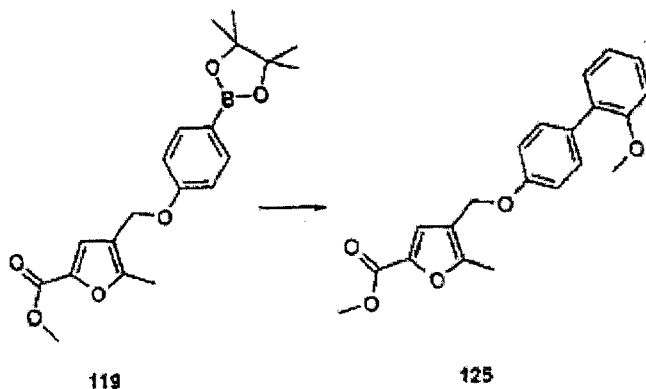
(c) 4-(4'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(118)



将 3-(4'-氟-联苯-4-基氧基甲基)-2-甲基-呋喃(124) (200mg, 0.71mmol)的无水四氢呋喃(15mL)溶液冷却至-70°C, 在氩气氛下搅拌。将混合物用仲丁基锂(0.6mL, 1.3M 环己烷溶液)逐滴处理, 在-70°C 下搅拌 1 小时。加入过量固体二氧化碳淬灭反应, 温热至室温。将混合物用水稀释, 用二乙醚洗涤, 水相用稀盐酸水溶液酸化至 pH = 6。将混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液干燥(MgSO₄), 在真空中除去溶剂, 得到黄色的油。该油经 HPLC 纯化, 得到化合物 118 (15mg), 为固体。LC/MS 系统 A: R_t = 3.71 分钟, m/z (ES⁻) = 325 (M-H C₁₉H₁₅FO₄)。

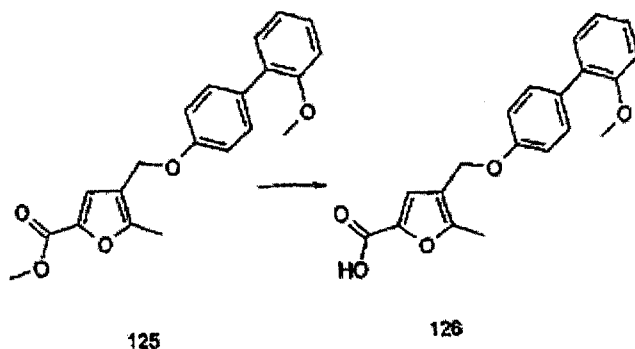
实施例 30: 4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(126)和 N-[4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(127)的合成

(a) 4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(125)



在氩气氛下, 将脱气的 5-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基甲基]-呋喃-2-甲酸甲酯(119) (200mg, 0.54mmol)、1-溴-2-甲氧基-苯(80 μ L, 0.65mmol)、2M 碳酸铯水溶液(1.0mL)与[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (44mg)在 1,4-二噁烷(30mL)中的混合物在 95°C 下加热 18 小时。冷却后, 浓缩混合物, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用盐水洗涤, 干燥。蒸发溶剂后, 残余物经快速色谱法纯化, 使用环己烷/乙酸乙酯 9:1 v/v 作为洗脱剂, 得到化合物 125 (40mg), 为油。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.14$ 分钟, m/z (ES^+) = 353 弱 ($M+H$ $C_{21}H_{20}O_5$)。

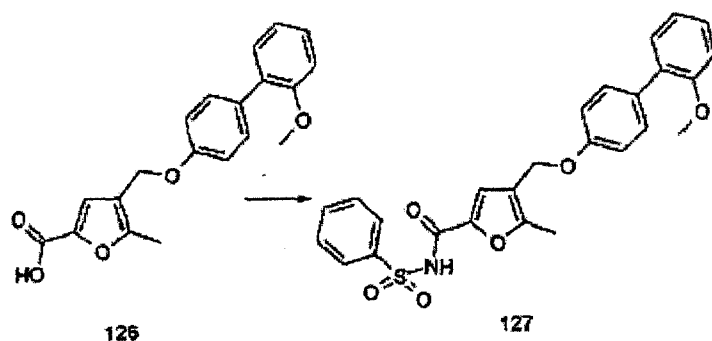
(b) 4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(126)



将 4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(125) (40mg, 0.11mmol)的无水四氢呋喃(25mL)溶液用三甲基硅酸钾(73mg, 0.56mmol)处理, 将混合物在氩气氛下搅拌 16 小时。蒸发溶剂后, 将残

余物用 0.1M 盐酸水溶液酸化至 pH = 2, 混合物用乙酸乙酯萃取。将萃取液干燥, 蒸发, 在 40°C 高真空下对残余物加压, 得到化合物 126 (29mg), 为灰白色固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 8.30$ 分钟, m/z (ES^+) = 339 ($M+H$ $C_{20}H_{18}O_5$)。

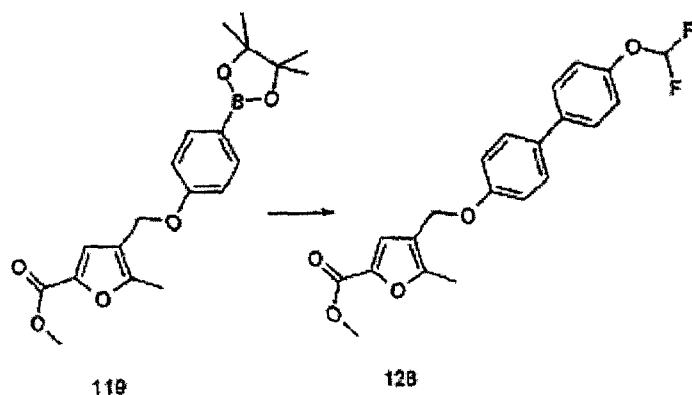
(c) *N*-[4-(2'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺 (127)



调整实施例 2A 的工艺, 从化合物(126)制备化合物(127)。LC/MS 系统 D: $R_t = 9.17$ 分钟, m/z (ES^+) = 478 ($M+H$ $C_{26}H_{23}NO_6S$)。

实施例 31: 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸 (129)、*N*-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(130)和 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-酰胺(131)的合成

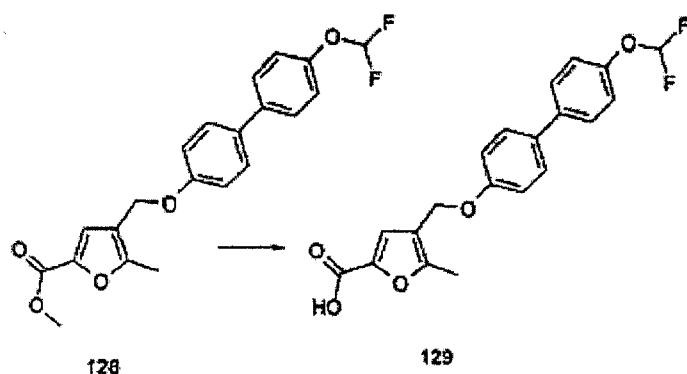
(a) 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(128)



在氩气氛下, 将脱气的 5-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基甲基]-呋喃-2-甲酸甲酯(119) (200mg, 0.54mmol)、4-二氟甲氧基-1-碘-苯(175mg, 0.65mmol)、2M 碳酸铯水溶液(0.81mL)

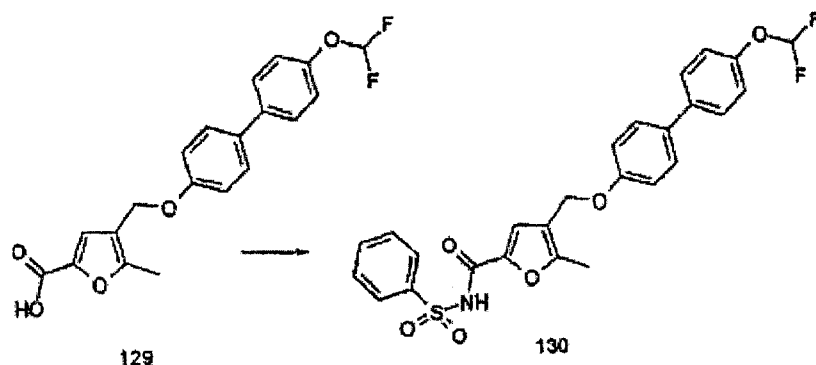
与[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钨(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (20mg) 在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在80°C下加热20小时。另外加入等分试样的4-二氟甲氧基-1-碘-苯(87.5mg, 0.027mmol)和[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钨(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (10mg), 继续在80°C下加热4小时。冷却后, 浓缩混合物, 将残余物溶于二氯甲烷, 用水和盐水洗涤, 干燥。蒸发溶剂, 残余物经快速色谱法纯化, 使用汽油(40-60°)/二乙醚9:1 v/v作为洗脱剂, 得到化合物128 (120mg), 为蜡状。LC/MS系统A: $R_t = 4.14$ 分钟。

(b) 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(129)



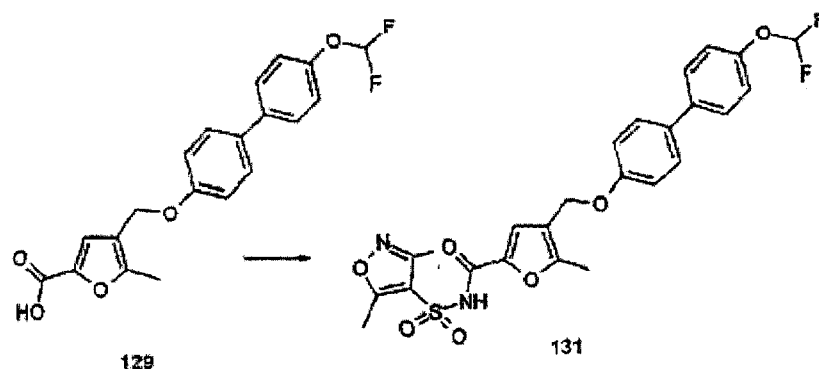
调整实施例30(b)的工艺, 从化合物(128)制备化合物(129)。LC/MS系统C: $R_t = 8.53$ 分钟, m/z (ES^-) = 373 ($M-H$ $C_{20}H_{16}F_2O_5$)。

(c) N-(4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基)-苯磺酰胺(130)



调整实施例2A的工艺, 从化合物(129)制备化合物(130)。LC/MS系统C: $R_t = 9.50$ 分钟, m/z (ES^-) = 512 ($M-H$ $C_{26}H_{21}F_2NO_6S$)。

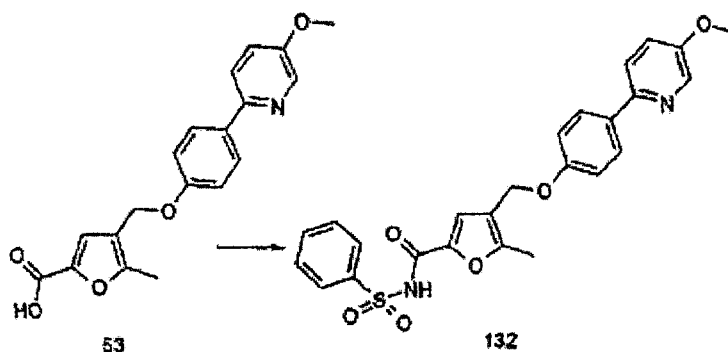
(d) 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-酰胺(131)



调整实施例 2A 的工艺, 从化合物(129)制备化合物(131)。LC/MS 系统 C: $R_t = 9.47$ 分钟, m/z (ES^-) = 531 ($M-H$ $C_{25}H_{22}F_2N_2O_7S$)。

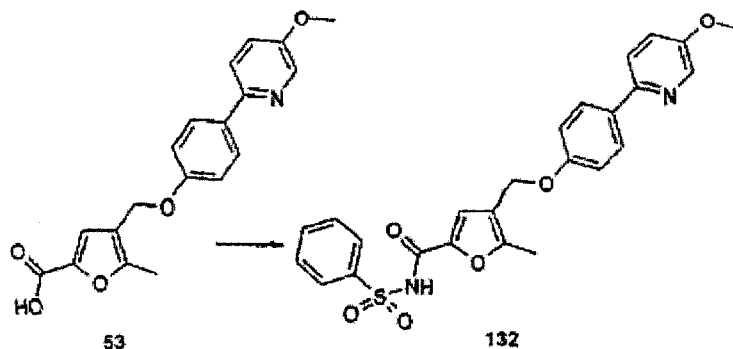
实施例 32: N-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-苯磺酰胺(132)、3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-酰胺(133)、N-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-2-甲基-苯磺酰胺(134)和 N-{4-[4-(5-甲氧基-1-氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-苯磺酰胺(135)的合成

(a) N-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-苯磺酰胺(132)



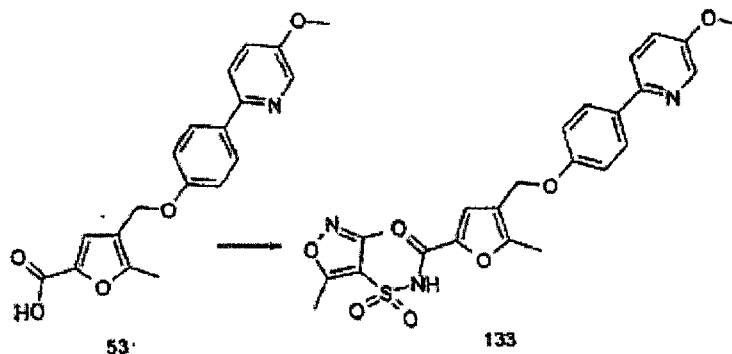
调整实施例 2A 的工艺, 从化合物(53)制备化合物(132)。LC/MS 系统 D: $R_t = 7.10$ 分钟, m/z (ES^+) = 479 ($M+H$ $C_{25}H_{22}N_2O_6S$)。

(b) 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-酰胺(133)



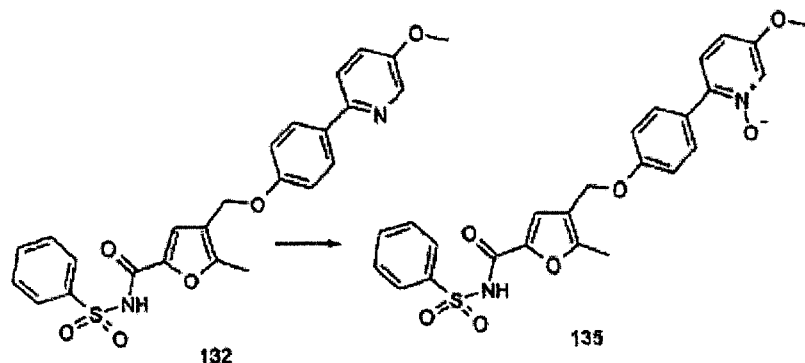
调整实施例 2A 的工艺, 从化合物(53)制备化合物(133)。LC/MS 系统 D: $R_t = 7.83$ 分钟, m/z (ES^+) = 498 ($M+H$ $C_{24}H_{23}N_3O_7S$)。

(c) *N*-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-2-甲基-苯磺酰胺(134)



调整实施例 2A 的工艺, 从化合物(53)制备化合物(134)。LC/MS 系统 D: $R_t = 8.43$ 分钟, m/z (ES^+) = 493 ($M+H$ $C_{26}H_{24}N_2O_6S$)。

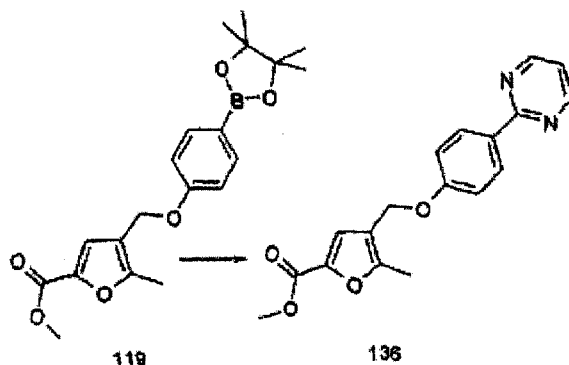
(d) *N*-{4-[4-(5-甲氧基-1-氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-苯磺酰胺(135)



将 *N*-{4-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-苯磺酰胺(132) (25mg, 0.042mmol)在甲醇(0.5mL)与氯仿(1mL)混合物中的溶液用 3-氯-苯甲过氧酸(10.6mg 72% wt.%过酸)的氯仿(1.5mL)溶液

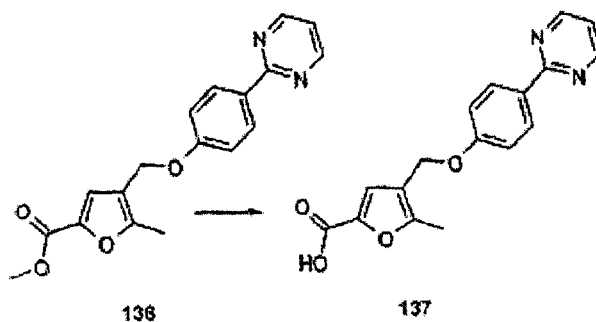
逐滴处理。于室温搅拌 21 小时后, 另外加入等份试样的 3-氯-苯甲过氧酸(8.0mg 72% wt.%过酸)的氯仿(1mL)溶液, 将混合物搅拌 6 小时。加入另一份等分试样的 3-氯-苯甲过氧酸(8.0mg 72% wt.%过酸)的氯仿(1mL)溶液, 继续搅拌 21 小时。蒸发混合物, 残余物经 HPLC 纯化(梯度: 含有 0.1%三氟乙酸的 25%乙腈/75%水至 98%乙腈/2%水, 速率 1%/分钟), 得到化合物 135 (6mg), 为固体。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.03$ 分钟, m/z (ES^+) = 495 ($M+H$ $C_{25}H_{22}N_2O_7S$)。

实施例 33: 5-甲基-4-(4-嘧啶-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(137)和 N-[5-甲基-4-(4-嘧啶-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(138)的合成
(a) 5-甲基-4-(4-嘧啶-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-甲酸甲酯(136)



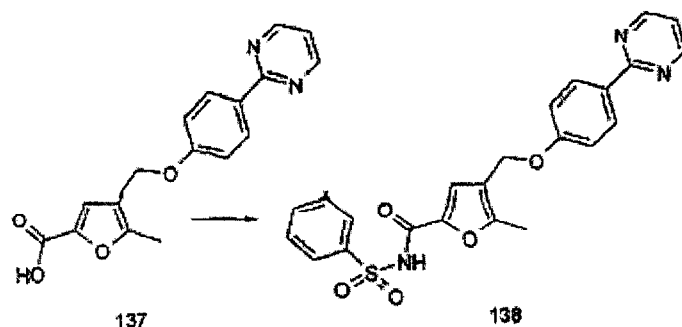
调整实施例 30 (a)的工艺, 从化合物(119)和 2-溴嘧啶制备化合物(136)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.43$ 分钟, m/z (ES^+) = 325 ($M+H$ $C_{18}H_{16}N_2O_4$)。

(b) 5-甲基-4-(4-嘧啶-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-甲酸(137)



调整实施例 30 (b)的工艺, 从化合物(136)制备化合物(137)。LC/MS 系统 D: $R_t = 6.21$ 分钟, m/z (ES^+) = 311 ($M+H$ $C_{17}H_{14}N_2O_4$)。

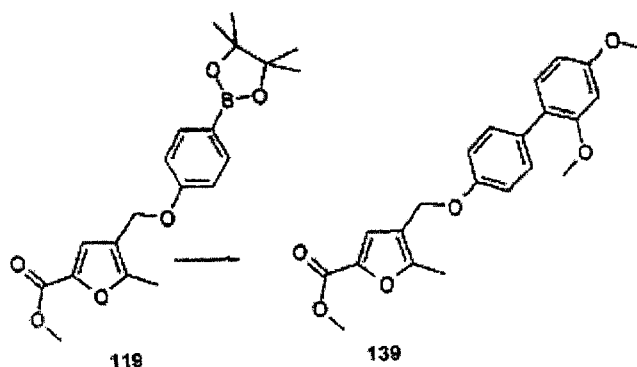
(c) N-[5-甲基-4-(4-嘧啶-2-基-苯氧基甲基)-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(138)



调整实施例 2A 的工艺, 从化合物(137)制备化合物(138)。LC/MS 系统 D: $R_t = 7.50$ 分钟, m/z (ES^+) = 450 ($M+H$ $C_{23}H_{19}N_3O_5S$)。

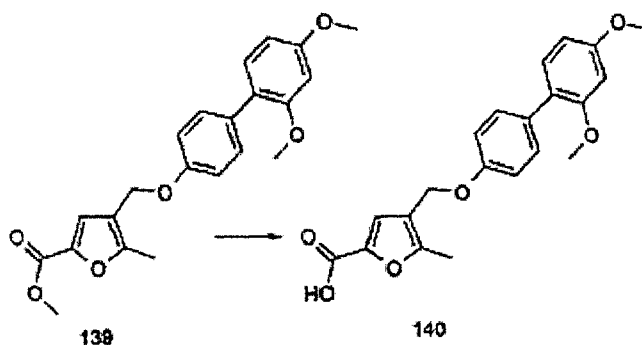
实施例 34: 4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(140)、N-[4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(141)和 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(142)的合成

(a) 4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(139)



调整实施例 31 (a)的工艺, 从化合物(119)和 1-溴-2,4-二甲氧基-苯制备化合物(139)。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.09$ 分钟。

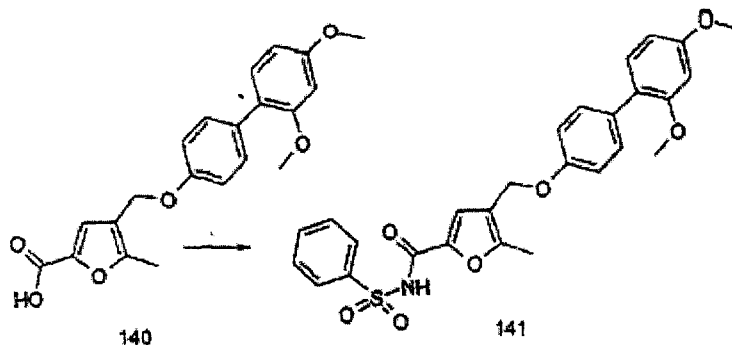
(b) 4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(140)



调整实施例 31 (b)的工艺, 从化合物(139)制备化合物(140)。LC/MS

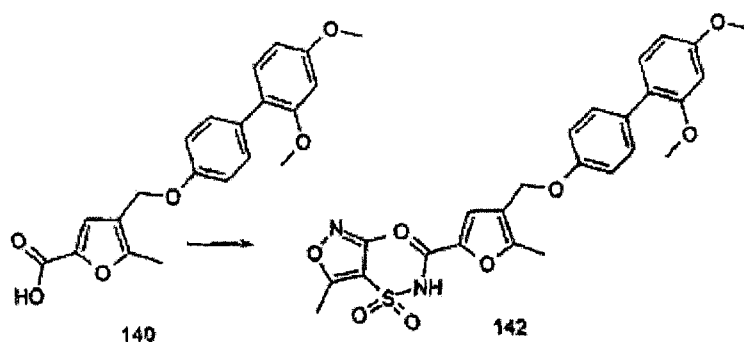
系统 D: $R_t = 8.20$ 分钟, m/z (ES^+) = 369 ($M+H$ $C_{21}H_{20}O_6$).

(c) *N*-[4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(141)



将搅拌着的 4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(140) (50mg, 0.136mmol)、苯磺酰胺(32mg, 0.204mmol)与 4-(*N,N*-二甲氨基)-吡啶(5mg)在四氢呋喃(8mL)与乙腈(2mL)的混合物中的溶液用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(32mg, 0.163mmol)处理。将混合物在室温和氩气氛下搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 141 (24mg), 为白色固体。LC/MS 系统 C: $R_t = 8.99$ 分钟, m/z (ES^-) = 506 ($M-H$ $C_{27}H_{25}NO_7S$).

(d) 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-酰胺(142)

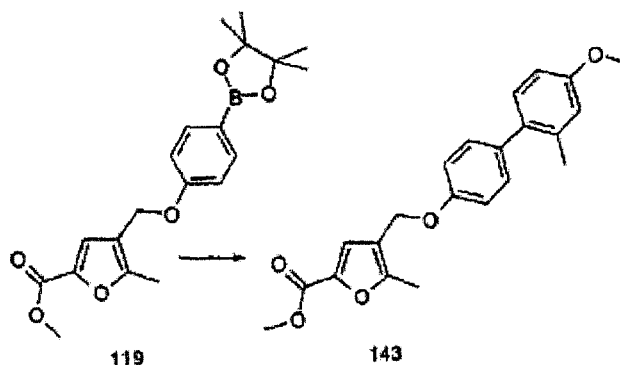


调整实施例 34 (c)的工艺, 从化合物(140)和 3,5-二甲基-异噁唑-磺酸酰胺制备化合物(142)。LC/MS 系统 C: $R_t = 9.13$ 分钟, m/z (ES^-) = 525 ($M-H$ $C_{26}H_{26}N_2O_8S$).

实施例 35: 4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(144)、*N*-[4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-

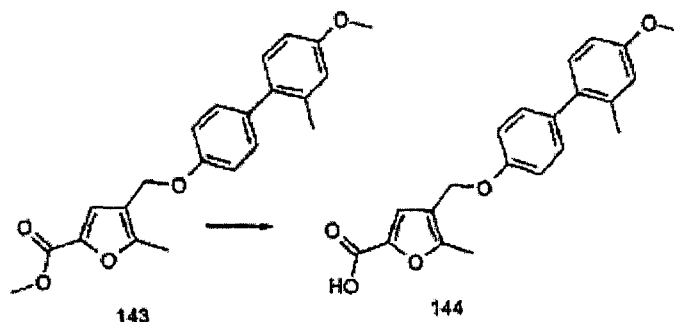
基]-苯磺酰胺(145)和 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-酰胺(146)的合成

(a) 4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(143)



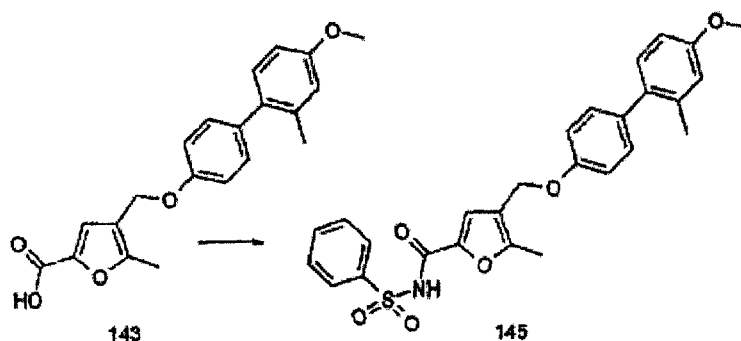
调整实施例 31 (a)的工艺, 从化合物(119)和 1-溴-4-甲氧基-2-甲基-苯制备化合物(143)。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.24$ 分钟。

(b) 4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(144)



调整实施例 31 (b)的工艺, 从化合物(143)制备化合物(144)。LC/MS 系统 D: $R_t = 8.48$ 分钟, $m/z (ES^+) = 353 (M+H C_{21}H_{20}O_5)$ 。

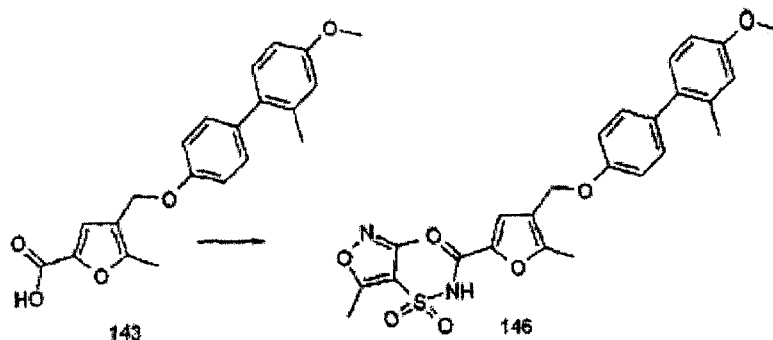
(c) N-[4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(145)



调整实施例 34 (c)的工艺, 从化合物(143)制备化合物(145)。LC/MS

系统 C: $R_t = 9.40$ 分钟, m/z (ES^-) = 490 ($M-H$ $C_{27}H_{25}NO_6S$).

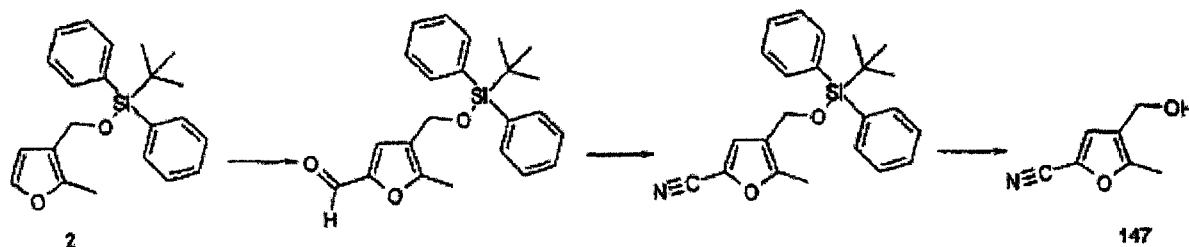
(d) 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸[4-(4'-甲氧基-2'-甲基-联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-酰胺(146)



调整实施例 34 (c) 的工艺, 从化合物(143)和 3,5-二甲基-异噁唑-磺酸酰胺制备化合物(146)。LC/MS 系统 D: $R_t = 11.29$ 分钟, m/z (ES^-) = 509 ($M-H$ $C_{26}H_{26}N_2O_7S$).

实施例 36: 5-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-1H-四唑(149)的合成

(a) 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲腈(147)



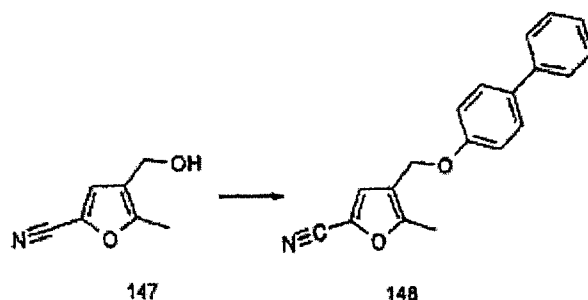
(i) 在氩气氛下, 将仲丁基锂(1.3M 环己烷溶液, 57.1mL, 74.2mmol) 在 10 分钟内滴加到搅拌着的 4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-5-甲基-呋喃(参照实施例 2A) (20.0g, 57.1mmol) 溶液中, 同时冷却至 $-78^{\circ}C$ 。另外搅拌 45 分钟后, 除去冷却浴达 15 分钟, 然后将反应物重新冷却至 $-78^{\circ}C$ 。在 5 分钟内加入二甲基甲酰胺(10mL)的四氢呋喃(40mL)溶液, 将反应混合物在 $-78^{\circ}C$ 下搅拌 2 小时, 然后温热至室温。加入饱和氯化铵水溶液(200mL)淬灭反应。加入二乙醚(500mL), 分离有机相, 水相用二乙醚(500mL)萃取。合并萃取液, 用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$)。蒸发溶剂, 得到 4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-5-

甲基-呋喃-2-甲醛(20.4g)。

(ii)将盐酸羟胺(1.11g, 16.0mmol)和三乙胺(2.22mL)加入到来自(i)的4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲醛(6.3g, 16.0mmol)的二氯甲烷(125mL)溶液中, 将混合物于室温搅拌 17 小时。冷却至 0°C 后, 加入 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓氯化物(2.81g, 16.6mmol)和三乙胺(4.6mL), 将黄色混悬液于室温搅拌 24 小时。将混合物用水稀释, 用二氯甲烷萃取。合并萃取液, 用 5% 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 最后干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂, 残余物经快速色谱法纯化(二氧化硅, 环己烷/二乙醚 99:1 v/v 作为洗脱剂), 得到 4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲腈, 为粘性的油(3.75g)。

(iii)将来自(ii)的 4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲腈(3.75g)的四氢呋喃(100mL)溶液在氩气氛下冷却至 0°C, 用 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(22mL)处理。使混合物温热至室温, 搅拌 16 小时。除去挥发物, 使残余物在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机相, 水相用更多的乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯萃取液, 用 1M 盐酸水溶液和盐水洗涤, 干燥。蒸发溶剂, 粗的橙色油经快速色谱法纯化(二氧化硅, 用含 0% 至 40% 乙酸乙酯的环己烷梯度洗脱), 得到化合物 147, 为淡黄色油(1.3g)。

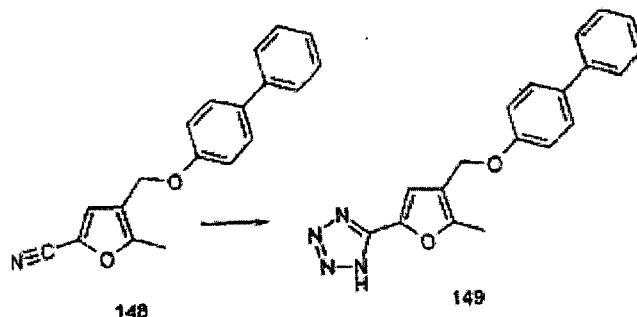
(b) 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲腈(148)



将偶氮二甲酸二异丙酯(1.84g, 10.6mmol)加入到 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲腈(147) (1.32g, 9.6mmol)、联苯-4-酚(1.63g, 9.6mmol)与三苯膦(4.3g, 16.35mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中, 同时在氩气氛下搅拌和冷却至 0°C。5 分钟后, 除去冷却, 将混合物于室温搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 使残余物在乙酸乙酯与水之间分配。将乙酸乙酯相用盐水洗涤, 干

燥。蒸发溶剂后,残余物经快速色谱法纯化(二氧化硅,用含5%至10%乙酸乙酯的环己烷梯度洗脱),得到化合物148,为白色固体(2.2g)。IR (粉末) CN st. 2225cm^{-1} 。

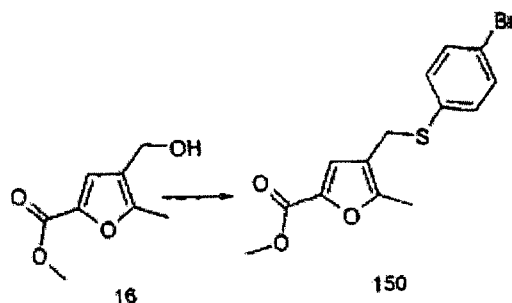
(c) 5-[4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-基]-1H-四唑(149)



将 4-(联苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲腈(148) (100mg, 0.35mmol)、叠氮化钠(27mg, 0.415mmol)与碳酸钾(62mg, 0.45mmol)在二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在 90°C 下加热 96 小时,然后在 120°C 下加热 24 小时。蒸发混合物,残余物经 HPLC 纯化,得到化合物 149,为白色固体(64mg)。LC/MS 系统 D: $R_t = 9.53$ 分钟, m/z (ES^+) = 333 ($\text{M}+\text{H}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$)。

实施例 37: 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(153)、N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-2-甲基-苯磺酰胺(154)、N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(155)和 N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-亚硫酰基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-2-甲基-苯磺酰胺(156)的合成

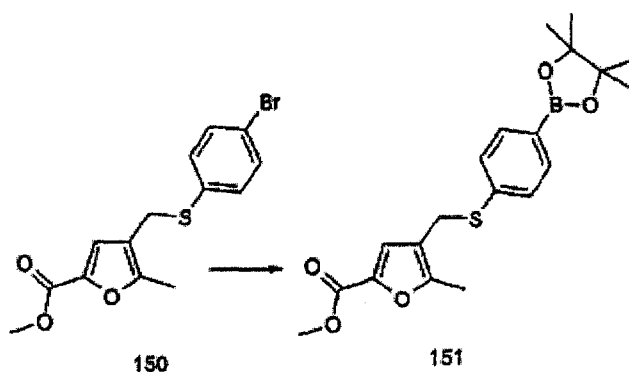
(a) 4-(4-溴-苯硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(150)



将偶氮二甲酸二异丙酯(1.27g, 6.3mmol)加入到三苯膦(1.65g, 6.3mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中,同时搅拌和在冰/水浴中冷却。加

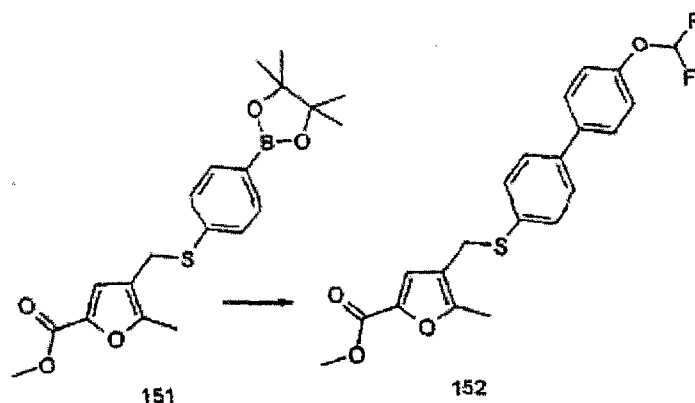
入 4-羟甲基-5-甲基呋喃-2-甲酸甲酯(16) (536mg, 3.15mmol)与 4-溴-苯硫酚(584mg, 3.09mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液, 将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后于室温搅拌 72 小时。蒸发溶剂, 残余物用庚烷、然后二乙醚萃取。合并萃取液, 蒸发, 得到黄色的油, 将其经快速色谱法纯化, 使用庚烷/乙酸乙酯 9:1 v/v 作为洗脱剂。得到化合物 150 (600mg), 为白色固体。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.12$ 分钟。

(b) 5-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯硫基甲基]-呋喃-2-甲酸甲酯(151)



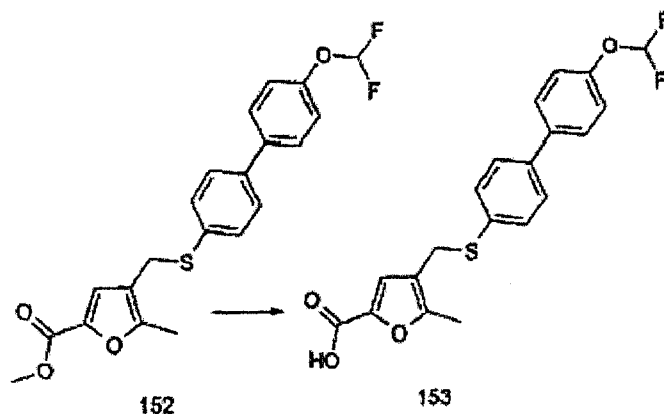
将 [1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (30mg)和 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷(2.34mL 1M 四氢呋喃溶液)加入到脱气的 4-(4-溴-苯硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(150) (400mg, 1.17mmol)的 1,4-二噁烷(120mL)溶液中。将混合物在 100°C 氮气氛围下加热 20 小时, 冷却, 蒸发。使残余物在乙酸乙酯与水之间分配, 将有机相用盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$)。蒸发溶剂后, 残余物经快速色谱法纯化, 使用庚烷/乙酸乙酯 9:1 v/v 作为洗脱剂, 得到化合物 151 (212mg), 为无色的油。

(c) 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(152)



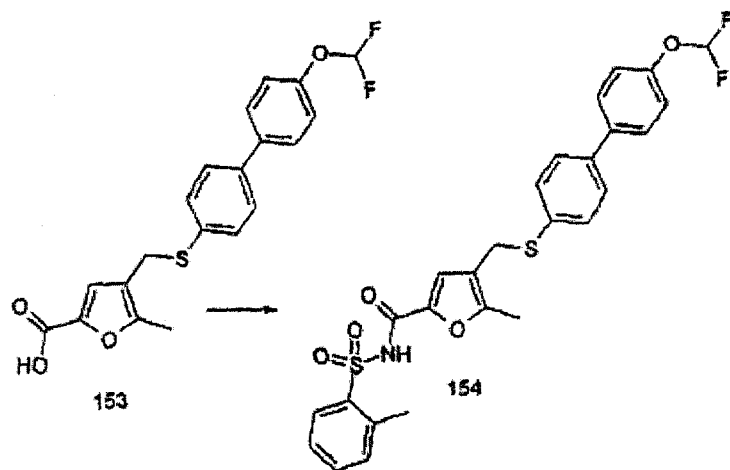
将[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (12.8mg)加入到脱气的 5-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯硫基甲基]-呋喃-2-甲酸甲酯(151) (200mg, 0.516mmol)、1-二氟甲氧基-4-碘-苯(153mg, 0.568mmol)与 2M 碳酸铯水溶液(4.12mL)在 1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中。将混合物置于氩气氛下,在 100°C 下加热 20 小时。冷却后,浓缩混合物,使残余物在乙酸乙酯与水之间分配,混合物用 1M 盐酸水溶液调节至 pH = 2。将有机相用盐水洗涤,干燥。蒸发溶剂后,残余物经快速色谱法纯化,使用庚烷/乙酸乙酯 9:1 v/v 作为洗脱剂,得到化合物 152 (126mg),为白色固体。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.17$ 分钟。

(d) 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(153)



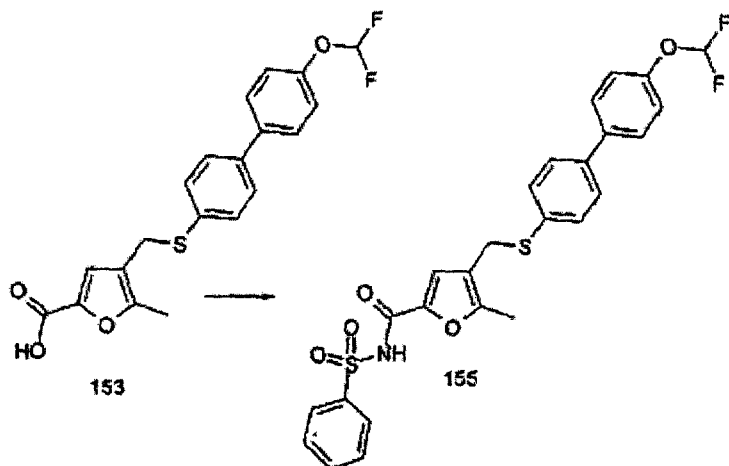
调整实施例 30 (b)的工艺,从化合物(152)制备化合物(153),为白色固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 10.34$ 分钟, m/z (ES⁻) = 389 (M-H C₂₀H₁₆F₂O₄S)。

(e) N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-2-甲基-苯磺酰胺(154)



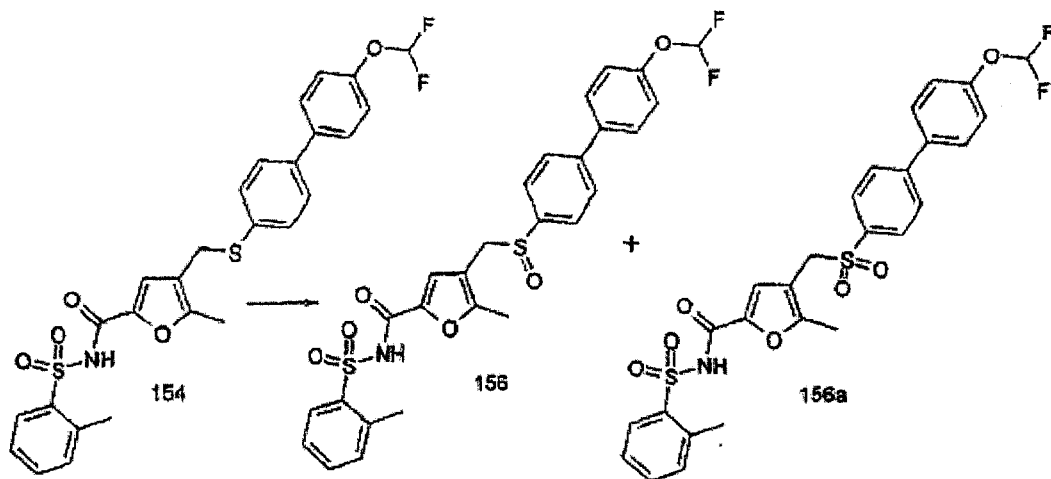
调整实施例 34 (c) 的工艺, 从化合物(153)和 2-甲基-苯磺酰胺制备化合物(154)。LC/MS 系统 D: $R_t = 11.61$ 分钟, m/z (ES^+) = 544 ($M+H$ $C_{27}H_{23}F_2NO_5S_2$)。

(f) *N*-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(155)



调整实施例 2A 的工艺, 从化合物(153)制备化合物(155)。LC/MS 系统 D: $R_t = 11.44$ 分钟, m/z (ES^+) = 530 ($M+H$ $C_{26}H_{21}F_2NO_5S_2$)。

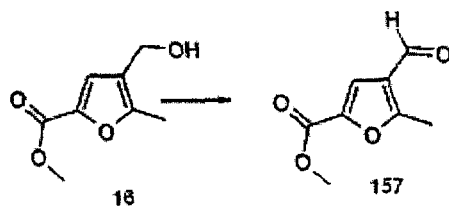
(g) *N*-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-亚磺酰基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-2-甲基-苯磺酰胺(156)和 *N*-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-磺酰基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-2-甲基-苯磺酰胺(156a)



将 3-氯-苯甲过氧酸(22mg 72% wt.过酸)的氯仿(3mL)溶液加入到 N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基硫基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺(154) (50mg, 0.092mmol)在甲醇(1mL)与氯仿(2mL)的混合物中的溶液中。搅拌 2 小时后,蒸发溶剂,残余物经 HPLC 纯化(梯度:含有 0.1%三氟乙酸的 45%乙腈/55%水至 98%乙腈/2%水,速率 1%/分钟),得到化合物 156 (42mg),为白色固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 9.61$ 分钟, m/z (ES^-) = 558 ($M-H$ $C_{27}H_{23}F_2NO_6S_2$)。

还得到 N-[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基磺酰基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺(156a) (8mg),为白色固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 10.24$ 分钟, m/z (ES^-) = 574 ($M-H$ $C_{27}H_{23}F_2NO_7S_2$)。

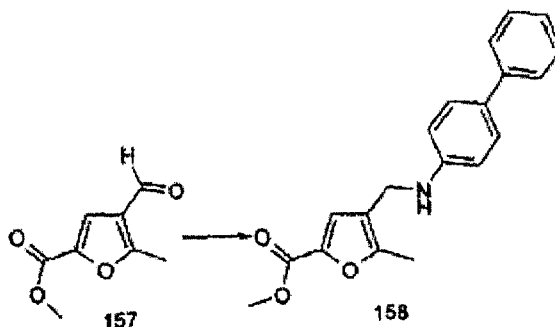
实施例 38: 4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(160)、N-[4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-苯磺酰胺(161)和 N-[4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-2-甲基-苯磺酰胺(162)的合成
(a) 4-甲酰基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(157)



将乙酸 1,1-二乙酰氧基-3-氧代-1 λ^5 -碘-2-氧杂-二氢茚-1-基酯 (Dess-Martin 试剂) (549mg, 1.293mmol)的无水二氯甲烷溶液加入到 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(16) (200mg, 1.176mmol)的无水二氯甲

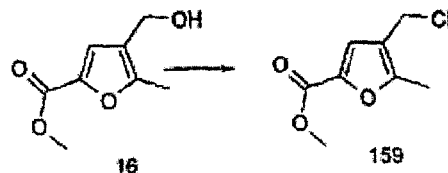
烷(9mL)溶液中,同时在氩气氛下冷却至 0°C。搅拌 20 分钟后,将混合物用二乙醚(40mL)稀释,倒入含有硫代硫酸钠五水合物(4g)的饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)中,剧烈搅拌 5 分钟。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)、水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥。除去溶剂后,残余物经快速色谱法纯化,使用汽油/二乙醚 4:1 v/v 作为洗脱剂,得到化合物 157 (140mg),为白色固体。

(b) 4-(联苯-4-基氨基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(158)



将联苯-4-基胺(150mg, 0.883mmol)与 4-甲酰基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(157) (135mg, 0.803mmol)的甲醇(2.0mL)溶液经过分子筛(3Å 型)搅拌 1 小时。加入氰基硼氢化钠(55mg, 0.883mmol),将混合物于室温搅拌 18 小时。浓缩混合物,在乙酸乙酯(25mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)之间分配。水相用乙酸乙酯反萃取(2×25mL),合并萃取液,用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)。除去溶剂后,残余物经快速色谱法纯化,使用汽油/二乙醚 9:1 v/v 至 4:1 v/v 梯度洗脱,得到化合物 158 (75mg)。

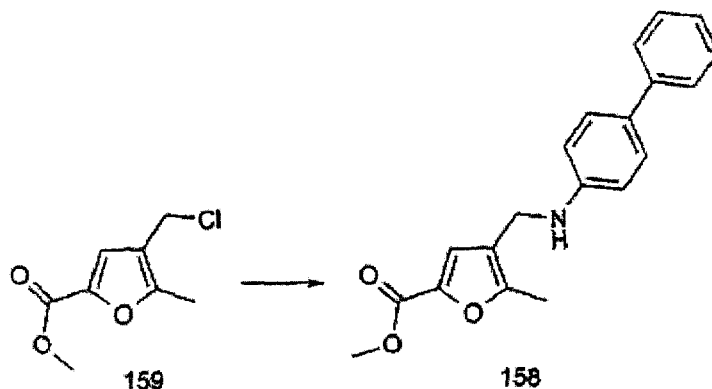
(c) 4-氯甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(159)



在 0°C 氩气氛下,将三乙胺(196μL, 1.41mmol)、继之以 4-甲基-苯磺酰氯(247mg, 1.293mmol)加入到搅拌着的 4-羟甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(16) (200mg, 1.176mmol)的无水二氯甲烷溶液中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟,然后温热至室温,另外搅拌 4 小时。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)。除去溶剂后,残余物经快速色谱法纯化,使用汽油/二乙醚 19:1 v/v 作为洗脱

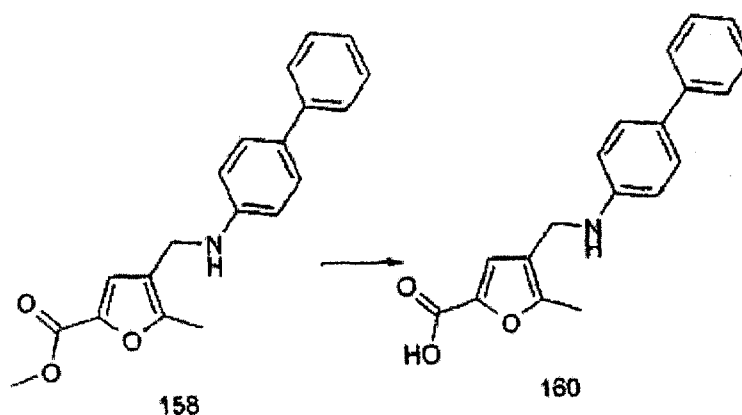
剂, 得到化合物 159 (75mg), 为白色固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 6.34$ 分钟, m/z (ES^+) = 189 ($M+H$ $C_8H_9ClO_3$).

(d) 4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(158)



将碘化钾(32mg)和联苯-4-基胺(74mg, 0.438mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液加入到 4-氯甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(159) (75mg, 0.398mmol) 与碳酸钾(83mg)的四氢呋喃(1mL)溶液中。将混合物在室温和氩气氛下搅拌 16 小时, 然后避光回流 16 小时。冷却后, 浓缩混合物, 残余物经快速色谱法纯化, 使用汽油/二乙醚 9:1 v/v 至 4:1 v/v 梯度洗脱, 得到化合物 158 (91mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.93$ 分钟, m/z (ES^+) = 322 ($M+H$ $C_{20}H_{19}NO_3$).

(e) 4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(160)

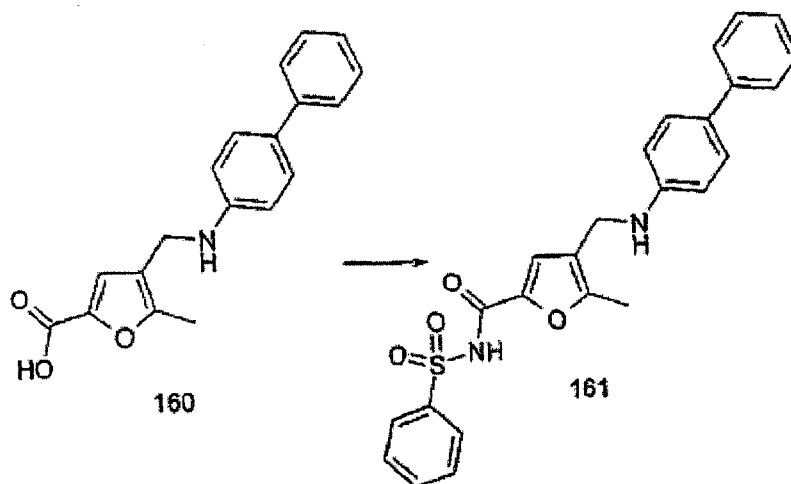


将 4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(158) (91mg, 0.283mmol) 的无水四氢呋喃(5mL)溶液用三甲基硅酸钾(182mg, 1.42mmol)处理, 将混合物在氩气氛下搅拌 3 小时。蒸发溶剂后, 残余物经 HPLC 纯化(梯度: 含有 0.1%三氟乙酸的 15%乙腈/85%水至 55%

乙腈/45%水, 速率 1%/分钟), 得到化合物 160 (35mg), 为白色固体。

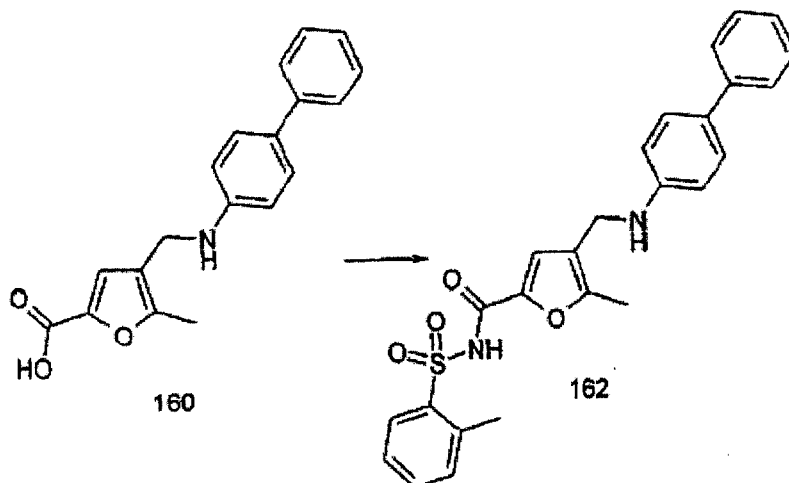
LC/MS 系统 D: $R_t = 7.64$ 分钟, m/z (ES^+) = 308 ($M+H$ $C_{19}H_{17}NO_3$).

(f) *N*-[4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-苯磺酰胺(161)



将搅拌着的 4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(160) (15mg, 0.036mmol)、苯磺酰胺(17mg, 0.107mmol)与 4-(*N,N*-二甲氨基)-吡啶(1mg)在四氢呋喃(3mL)与乙腈(0.5mL)的混合物中的溶液用三乙胺(5.5 μ L, 0.039mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(10.5mg, 0.053mmol)处理。将混合物在室温和氩气氛下搅拌 19 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 161 (8mg), 为白色固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 8.84$ 分钟, m/z (ES^+) = 447 ($M+H$ $C_{25}H_{22}N_2O_4S$).

(g) *N*-[4-(联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧基]-2-甲基-苯磺酰胺(162)

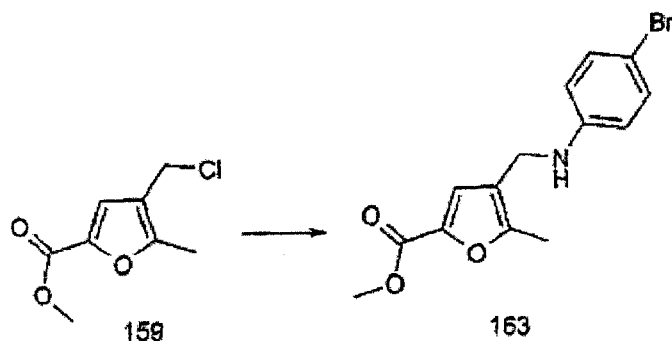


调整实施例 38 (f)的工艺, 从化合物(160)和 2-甲基-苯磺酰胺制备化

合物(162)。LC/MS 系统 D: $R_t = 10.39$ 分钟, m/z (ES^+) = 461 ($M+H$ $C_{26}H_{24}N_2O_4S$)。

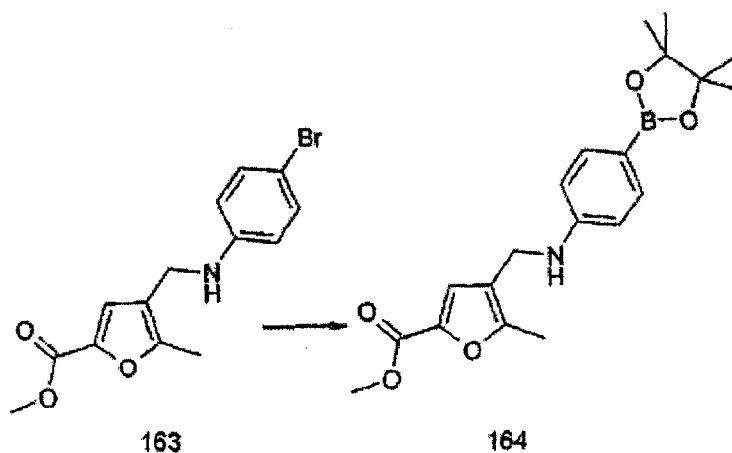
实施例 39: N-(4-{[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氨基]-甲基}-5-甲基-呋喃-2-羧基)-2-甲基-苯磺酰胺(167)的合成

(a) 4-[(4-溴-苯氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(163)



将 4-氯甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(159) (0.5g, 2.65mmol)、4-溴苯胺(2.28g, 13.25mmol)与碳酸钾(0.55g, 3.98mmol)在四氢呋喃(25mL)中的混合物在轻微回流下搅拌 72 小时。蒸发混合物, 得到黄色残余物, 经 HPLC 纯化, 得到化合物 163, 为三氟乙酸盐(840mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 3.82$ 分钟, m/z (ES^+) = 324/326 ($M+H$ $C_{14}H_{14}BrNO_3$)。

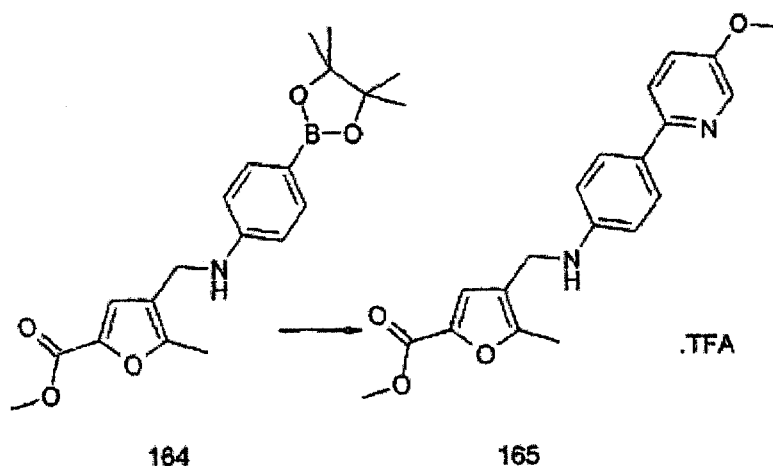
(b) 5-甲基-4-{[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氨基]-甲基}-呋喃-2-甲酸甲酯(164)



将 4-[(4-溴-苯氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(163) (280mg, 0.864mmol)、[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1) (21mg)、4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷(240mg,

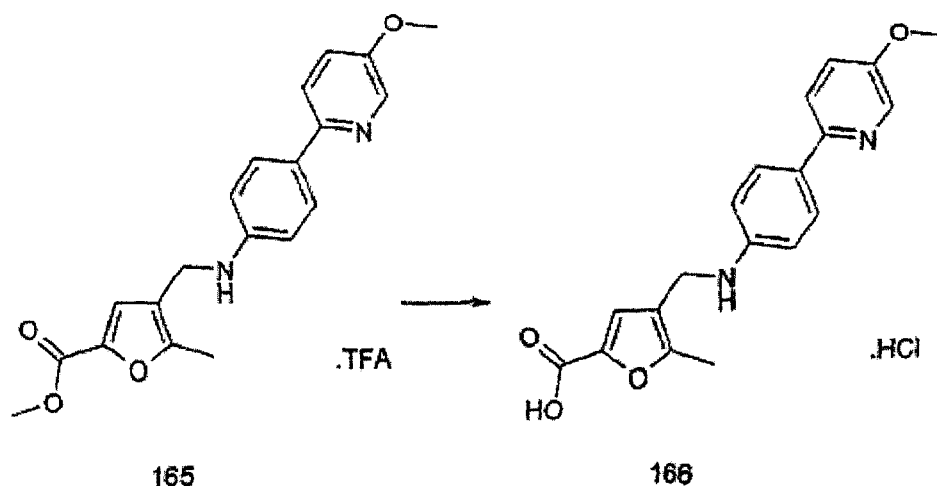
0.950mmol)与乙酸钾(250mg, 2.59mmol)在二甲基亚砜(6mL)中的混合物脱气, 置于氩气氛下。将混合物在 80°C 下加热 5 小时, 冷却, 加入甲苯(100mL)。将混合物用水(50mL)洗涤, 加入碳酸氢钠直至 pH = 9。弃去水相, 过滤甲苯层。蒸发溶剂后, 残余物经快速色谱法纯化(二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯 4:1 v/v 作为洗脱剂), 得到化合物 164, 为油, 直接用于下一步。

(c) 4-{{4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氨基}-甲基}-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯三氟乙酸盐(165)



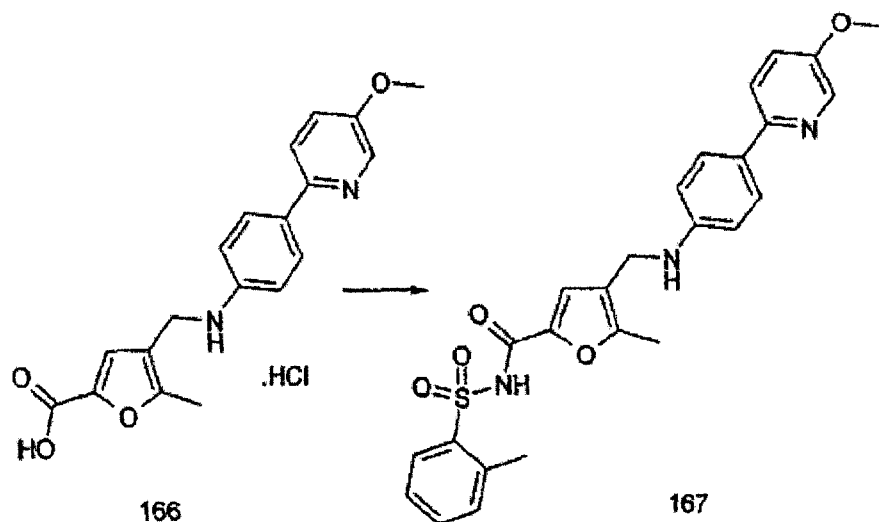
在氩气氛下, 将 5-甲基-4-{{4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氨基}-甲基}-呋喃-2-甲酸甲酯(164) (130mg, 0.525mmol)加入到脱气的 2-溴-5-甲氧基-吡啶(99mg, 0.350mmol)、双-(二亚苄基-丙酮)-钯(0) (6mg)与三苯膦(11mg)在甲苯/二甲基甲酰胺 1:1 v/v (5mL)中的混合物中。加入碳酸钾水溶液(0.23mL 3M 溶液), 将混合物在 100°C 下加热 16 小时。浓缩反应混合物, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 165 (38mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.55$ 分钟, m/z (ES^+) = 353 ($M+H$ $C_{20}H_{20}N_2O_4$)。

(d) 4-{{4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氨基}-甲基}-5-甲基-呋喃-2-甲酸盐(166)



将 4-[[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯三氟乙酸盐(165) (38mg, 0.082mmol)的四氢呋喃(4mL)溶液用三甲基硅酸钾(63mg, 0.049mmol)处理, 将混合物于室温搅拌 16 小时。将混合物蒸发至干, 在高真空下加压, 以除去硅烷醇挥发物。残余物经 HPLC 纯化, 得到残余物, 将其溶于 1M 盐酸水溶液。蒸发溶液, 得到化合物 166, 为固体(30mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.22$ 分钟, m/z (ES^+) = 339 ($M+H$ $C_{19}H_{18}N_2O_4$)和 m/z (ES^-) = 337 ($M-H$ $C_{26}H_{25}N_3O_5S$)。

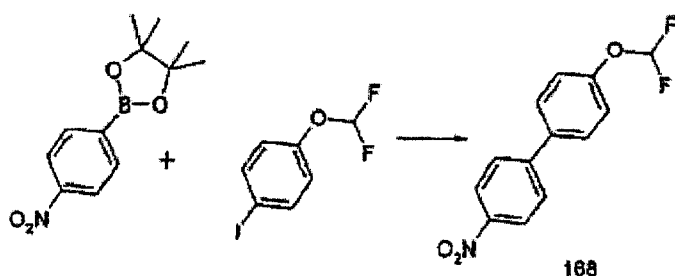
(e) *N*-(4-[[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基)-2-甲基-苯磺酰胺(167)



将 4-[[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-苯氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸盐(166) (30mg, 0.08mmol)的四氢呋喃(5mL)混悬液用甲苯-2-磺酰胺(41mg, 0.24mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(34mg,

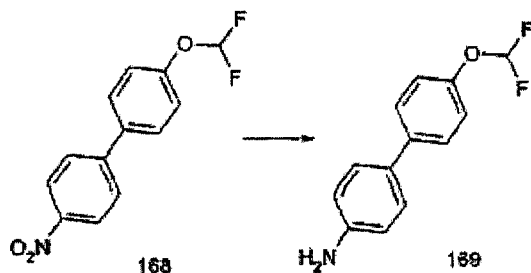
0.176mmol)和 4-(N,N-二甲氨基)-吡啶(10mg, 0.08mmol)处理, 将混合物于室温搅拌 16 小时。加入三乙胺(24.3mg, 0.24mmol), 将混合物另外搅拌 18 小时。浓缩反应混合物, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 167, 为黄色玻璃状物(1.1mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.72$ 分钟, m/z (ES^+) = 492 ($M+H$ $C_{26}H_{25}N_3O_5S$)和 m/z (ES^-) = 490 ($M-H$ $C_{26}H_{25}N_3O_5S$)。

实施例 40: 4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(171)、N-{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-苯磺酰胺(172)、N-{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-2-甲基-苯磺酰胺(173)和 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羰基}-酰胺(174)的合成
(a) 4-二氟甲氧基-4-硝基-联苯(168)



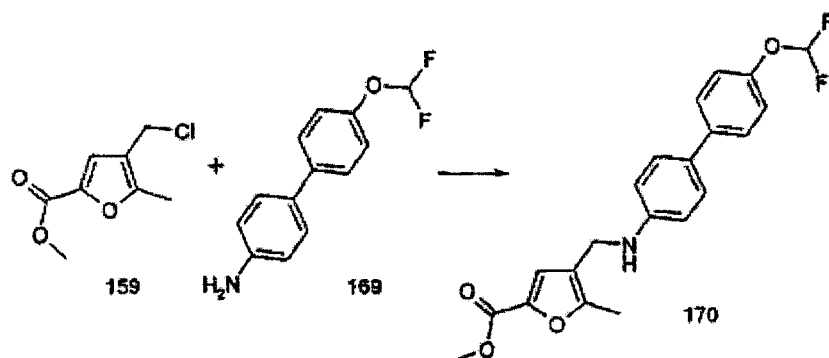
将[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷配合物(1:1)(250mg)加入到脱气的 4,4,5,5-四甲基-2-(4-硝基-苯基)-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷(1.67g, 6.70mmol)、1-二氟甲氧基-4-碘-苯(2.17g, 8.04mmol)与 2M 碳酸铯水溶液(10.05mL)在 1,4-二噁烷(120mL)中的混合物中。将混合物置于氩气氛下, 在 80°C 下加热 20 小时。冷却后, 浓缩混合物, 使残余物在二氯甲烷(2×200mL)与水(100mL)之间分配。合并萃取液, 用盐水(150mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$)。蒸发溶剂后, 残余物经快速色谱法纯化, 使用汽油(60-80°)/二乙醚 19:1 v/v 作为洗脱剂, 得到化合物 168 (1.15g), 为米色固体。

(b) 4'-二氟甲氧基-联苯-4-基胺(169)



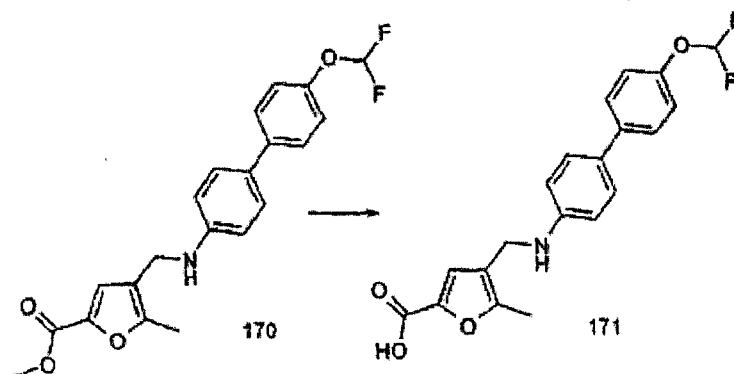
采用充氢气囊，将 4-二氟甲氧基-4-硝基-联苯(168) (1.1g, 4.15mmol) 的乙酸乙酯(100mL)溶液经 10% 披钨炭催化剂(250mg)氢化。20 小时后，将混合物通过硅藻土垫过滤，滤垫用乙酸乙酯冲洗。合并滤液和冲洗液，蒸发，得到化合物 169 (855mg)，为固体。LC/MS 系统 A: $R_t = 2.87$ 分钟, m/z (ES^+) = 236 ($M+H$)和 277 ($M+H$ 乙腈加合物) $C_{13}H_{11}F_2NO$ 。

(c) 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基甲基)-5-甲基-咪喃-2-甲酸甲酯(170)



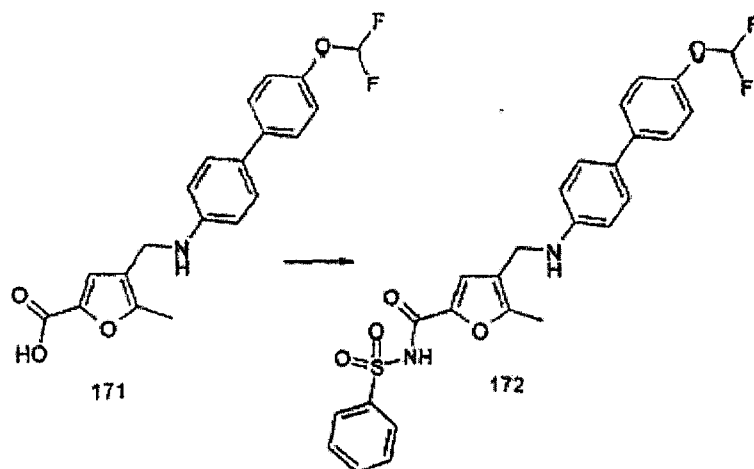
调整实施例 38 (d)的工艺, 从化合物(159)和(169)制备化合物(170) (420mg)。LC/MS 系统 A: $R_t = 4.00$ 分钟, m/z (ES^+) = 388 ($M+H$)和 429 ($M+H$ 乙腈加合物) $C_{21}H_{19}F_2NO_3$ 。

(d) 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氧甲基)-5-甲基-咪喃-2-甲酸(171)



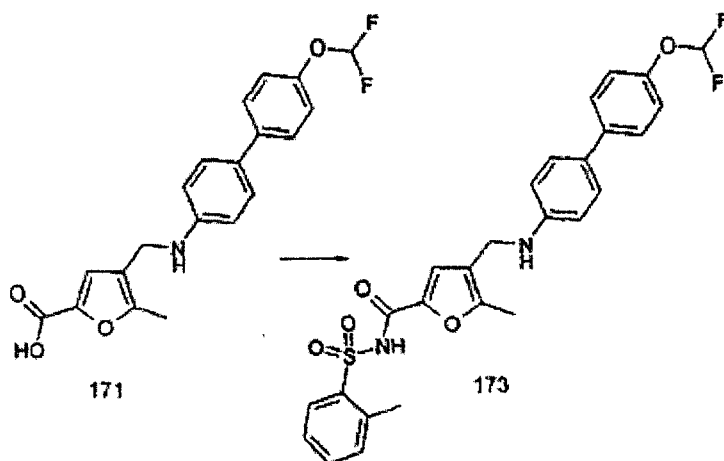
调整实施例 38 (e) 的工艺, 从化合物(170)制备化合物(171)。LC/MS 系统 D: $R_t = 9.07$ 分钟, m/z (ES^+) = 374 ($M+H$ $C_{20}H_{17}F_2NO$)。

(e) *N*-{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-苯磺酰胺(172)



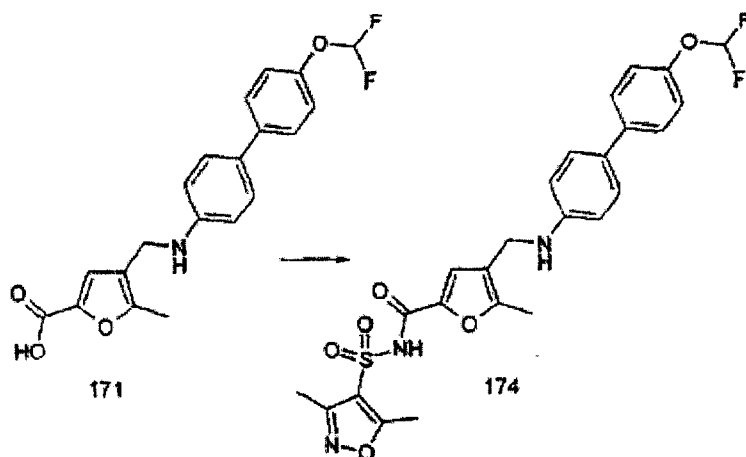
调整实施例 38 (f)的工艺, 从化合物(171)和苯磺酰胺制备化合物(172)。LC/MS 系统 D: $R_t = 10.38$ 分钟, m/z (ES^+) = 513 ($M+H$ $C_{26}H_{22}F_2N_2O_5S$)。

(f) *N*-{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-2-甲基-苯磺酰胺(173)



调整实施例 38 (f)的工艺, 从化合物(171)和 2-甲基-苯磺酰胺制备化合物(173)。LC/MS 系统 D: $R_t = 10.63$ 分钟, m/z (ES^+) = 527 ($M+H$ $C_{27}H_{24}F_2N_2O_5S$)。

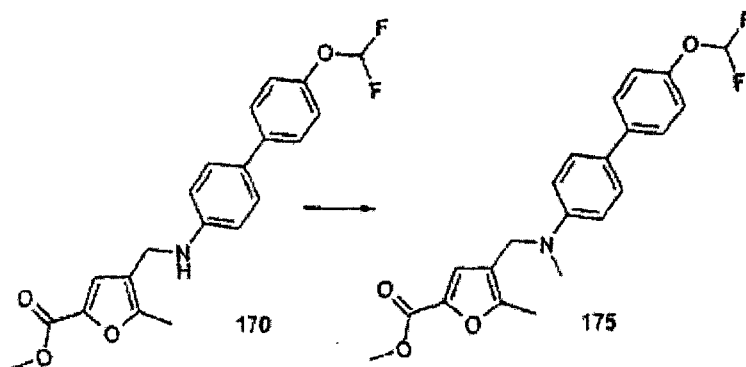
(d) 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酸{4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基氨基)-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基}-酰胺(174)



将二异丙基乙胺(60 μ L, 0.339mmol)和 4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基-氨基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸(171) (50mg, 0.103mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液加入到搅拌着的 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰胺(55mg, 0.308mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液中。加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(46mg, 0.124mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液, 将混合物于室温搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 174 (2mg), 为固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 10.35$ 分钟, m/z (ES^+) = 532 ($M+H$ $C_{25}H_{23}F_2N_3O_6S$)。

实施例 41: 4-[[[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(176)和 N-(4-[[[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基)-2-甲基-苯磺酰胺(177)的合成

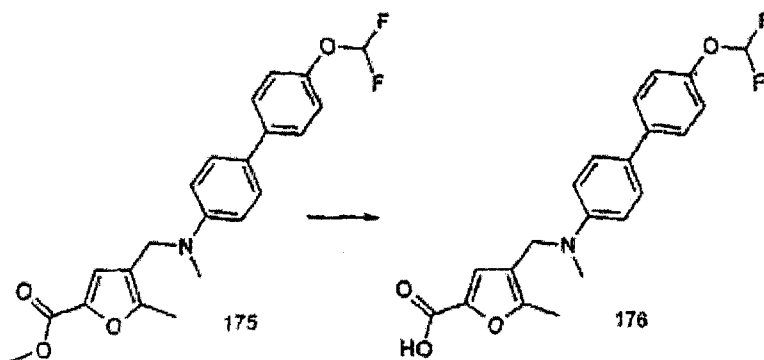
(a) 4-[[[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(175)



将碘代甲烷(91mg, 0.64mmol)和碳酸钾(88mg, 0.64mmol)加入到

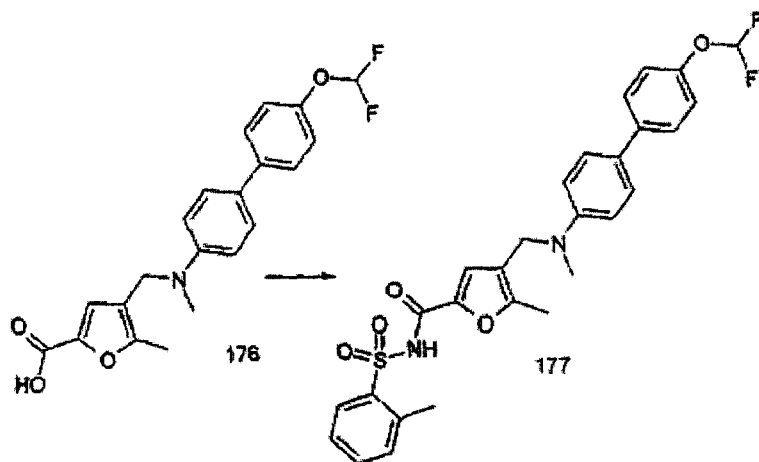
4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基-氨基-甲基)-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(170) (62mg, 0.16mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中, 将混合物在室温和氩气氛下搅拌 36 小时。然后将混合物在 35°C 下加热 21 小时。使混合物在二氯甲烷与水之间分配, 分离有机相, 干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂后, 残余物经快速色谱法纯化, 使用环己烷/乙酸乙酯 99:1 v/v 作为洗脱剂, 得到化合物 175 (41mg), 为褐色的油。直接用于步骤(b)。

(b) 4-[[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸(176)



将 4-[[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(175) (30mg, 0.07mmol)的无水四氢呋喃(20mL)溶液用三甲基硅酸钾(19mg, 0.15mmol)处理, 将混合物在氩气氛下搅拌 30 小时。加入三氟乙酸直至 pH = 2。蒸发溶剂后, 残余物经 HPLC 纯化, 得到化合物 176 (4.8mg), 为白色固体。LC/MS 系统 D: R_t = 9.42 分钟, m/z (ES⁺) = 388 (M+H C₂₁H₁₉F₂NO₄)。

(c) N-[4-[[4-(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基]-5-甲基-呋喃-2-羧基]-2-甲基-苯磺酰胺(177)



将搅拌着的 4-[(4'-二氟甲氧基-联苯-4-基)-甲基-氨基]-甲基-5-甲基-呋喃-2-甲酸 (176) (21mg, 0.054mmol)、2-甲基-苯磺酰胺 (19mg, 0.108mmol) 与 4-(N,N-二甲氨基)-吡啶 (1mg) 在二氯甲烷 (8mL) 与乙腈 (2mL) 的混合物中的溶液用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (11.4mg, 0.060mmol) 处理。将混合物在室温和氩气氛下搅拌 18 小时。真空浓缩反应混合物，残余物经 HPLC 纯化，得到化合物 177 (2.9mg)，为固体。LC/MS 系统 D: $R_t = 11.21$ 分钟， m/z (ES^+) = 541 ($M+H$ $C_{28}H_{26}F_2N_2O_5S$)。

实施例 42: 生物学结果

对人 EP 受体的结合能力

由用人 EP 受体 cDNA 稳定转染的细胞制备膜。简而言之，培养细胞至汇合，从培养瓶中刮取，离心 (800g, 8 分钟, 4°C)。将细胞用冰冷的匀化缓冲液 (pH 7.4) 洗涤两次，该缓冲液含有 10mM Tris-HCl、1mM EDTA-2Na、250mM 蔗糖、1mM PMSF 和 0.3mM 吡咯美辛，匀化并如前重新离心。将上清液贮存在冰上，将沉淀重新匀化并重新自旋。汇集上清液，在 40000g 下于 4°C 离心 10 分钟。将所得膜沉淀贮存在 -80°C 下备用。

就测定而言，将表达人 EP₄、EP₃、EP₂ 或 EP₁ 受体的膜在 Millipore (MHVBN45) 板中培养，该板含有测定缓冲液、放射标记的 [³H] PGE₂ 和 0.1 至 10000nM 浓度的化合物。在适宜温度下培育适宜时间，以达到平衡。在 10μM PGE₂ 的存在下测定非特异性结合。使用适宜的洗涤缓冲

液,借助真空歧管过滤分离已结合的和游离的放射性标记,借助闪烁计数测定已结合的放射性标记。每种缓冲液的成分包括在下表 1 中。

利用 Cheng-Prusoff 方程,由导致 50%放射性配体置换的浓度(IC_{50})计算每种化合物对每种受体的亲和力或 pK_i :

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{\text{放射性配体浓度}}{\text{放射性配体 KD}} \right)}$$

这种方法按照 Kenakin, T. P.的“药物-受体相互作用的药理学分析”(Pharmacologic analysis of drug receptor interaction, Raven 出版社,纽约,第 2 版)中所述进行。

表 1

受体		EP ₁	EP ₂	EP ₃	EP ₄
蛋白质/孔		6.5μg	8μg	5μg	5μg
最终 [³ H-PGE ₂]		3.6nM	3nM	2.5nM	1nM
缓冲液	测定	10mM MES pH6.0; 10mM MgCl ₂ ; 1mM EDTA, 3uM 吲哚美辛	10mM MES pH6.0; 10mM MgCl ₂ ; 1mM EDTA	10mM MES pH6.0; 10mM MgCl ₂ ; 1mM EDTA, 100uM GTP-γ-S	10mM MES pH6.0; 10mM MgCl ₂ ; 1mM EDTA, 3uM 吲哚美辛
	洗涤	10mM MES pH6.0; 10mM MgCl ₂	10mM MES pH6.0; 10mM MgCl ₂ ;	10mM MES pH6.0; 10mM MgCl ₂ ;	10mM MES pH6.0; 10mM EDTA;

结果以 pK_i 值表示,见下表 2。

表 2

Compound	EP ₄	EP ₁	EP ₂	EP ₃
4	>6.5	-	<5	<5
5	>7.5	-	<5.5	<5
6	>8	-	<5	<5
7	>6.5	-	<5	<5
8	>8	-	<5	<5
9	>8	-	<5	<5
10	>8	-	<5.5	<5
11	>7.5	-	<5	<5
12	>7	-	<5	<5
13	>8	-	<5	<5
19	>6.5	-	<5	<5
21	>6.5	-	<5	<5
22	>8	-	<5	<5
24	>6.5	<5	<5	<5
25	>6.5	-	<5	<5
27	>6	-	<5.5	<5
28	>6	-	<5	<5
37	>6.5	-	<5	<5
38	>6	-	<5.5	<5
39	>7	-	<5	<5
40	>7	-	<5	<5
42	>7	-	<5	<5
43	>7	-	<5	<5
46	>7	-	<5	<5
49	>8	<5	<5	<5
50	>5.5	-	<5.5	<5
53	>5.5	-	<5	<5
56	>5.5	-	<4.5	<5
57	>5	-	<5	<5
59	>5.5	-	<5	<5

60	>8	<5	<5	<5
61	>6	-	<5	<5
62	>7	-	<5	<5
63	>6.5	-	<5	<5
64	>7	-	<5	<5
67	>6	-	<5	<5
68	>6	-	<5	<5
69	>7	-	-	-
72	>5	-	<5	<5
73	>5.5	-	<5	<5
74	>5.5	-	<5	<5
77	>5.5	-	<5	<5
78	>5	-	<5.5	<5
79	>5.5	-	<5	<5
80	>6.5	-	<5	<5
81	>5.5	-	<5.5	<5
85	>5.5	-	<5	<5
86	>6	-	<5	<5
87	>5.5	-	<5	<5
90	>5.5	-	<5	<5
91	>5.5	-	<5	<5
92	>5.5	-	<5	<5
93	>5.5	-	<5	<5
94	>6.5	-	<5	<5
95	>5.5	-	<5.5	<5
96	>5.5	-	<5	<5
98	>6.5	-	<5	<5
99	>6	-	<5.5	<5
100	>5.5	-	<5	<5
102	>5.5	-	<5.5	<5
104	>6	-	<5.5	<5
105	>5.5	-	<5	<5
108	>5.5	-	<5	<5

109	>5.5	-	<5	<5
110	>5.5	-	<5	<5
111	>5.5	-	<5	<5
112	>5.5	-	<5	<5
113	>5	-	<5	<5
114	>5.5	-	<5	<5
115	>5	-	<5	<5
116	>6	-	<5	<5
117	>5.5	-	<5	<5
118	>6	-	<5	<5
122	>7	-	<5	<5
126	>5.5	-	<5	<5
127	>7	-	<5	<5
129	>7.5	-	<5	<5
130	>8	-	<5.5	<5
131	>8.5	-	<5.5	<5
132	>7.5	-	<5	<5
133	>7.5	-	<5	<5
134	>7.5	-	<5	<5
135	>5	-	<5	<5
137	>5	-	<5	<5
138	>5.5	-	<5	<5
140	>5.5	-	<5	<5
141	>6.5	-	<5	<5
142	>7	-	<5	<5
144	>6	-	<5	<5
145	>7.5	-	<5	<5
146	>7.5	-	<5	<5
149	>7	-	<5	<5
153	>6	-	<5	<5
154	>7.5	-	<5.5	<6
155	>6	-	<5.5	<5.5
156	>5	-	<5	<5

156a	>5	-	<5	<5
160	>5.5	-	<5	<5
161	>7.5	-	<5	<5
162	>8.0	-	<5	<5
167	>6.5	-	<5	<5
171	>6.5	-	<5	<5
172	>8	-	<5	<5
173	>8	-	<5.5	<5
174	>8	-	<5	<5
176	>6.5	-	<5	<5
177	>7.5	-	<5	<5