(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111433202 A
(43)申请公布日 2020.07.17

(21)申请号 201880058056.9

(22)申请日 2018.09.06

(30)优先权数据
17189652.5 2017.09.06 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/073993 2018.09.06

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/048541 EN 2019.03.14

(71)申请人 埃慕尼克股份公司
地址 德国普拉内格-马丁斯里德

(72)发明人 雅各布·费尔丁 赫拉·科霍夫
曼弗雷德·格洛佩尔
罗尔夫·安德烈亚斯·穆勒
丹尼尔·维特 卡琳·切夫雷尔
米尔科·扎贾 斯特凡·塔斯勒

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 金海霞 刘慧

(51)Int.Cl.
C07D 413/04(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 5/14(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)

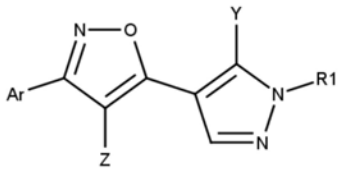
权利要求书14页 说明书147页

(54)发明名称

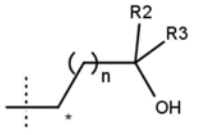
作为IL-17和IFN-γ抑制剂用于治疗自体免疫疾病和慢性炎症的1-(4-(异噁唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇衍生物和相关化合物

(57)摘要

本发明涉及通式(I)的化合物及其可药用盐和溶剂化物,其中Ar、Z和Y如本文中所描述,并且R1是下述结构(式(II))的基团,其中n是0或1;R2是H、氘或甲基;R3是甲基、三氟甲基、乙基或与R2合在一起形成环丙基,或者R3形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥,所述通式(I)的化合物及其可药用盐和溶剂化物适用于治疗自体免疫疾病和慢性炎症。



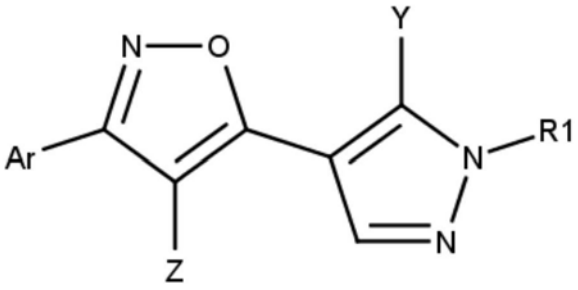
(I)



(II)

CN 111433202 A

1.一种式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物，



式(I)

其中

Ar选自苯基和杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立选择的取代基R^{Ar}取代；

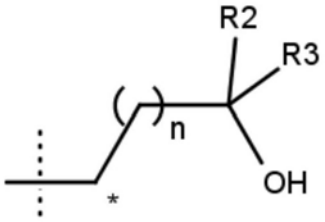
R^{Ar}选自卤素、-OH、-CN、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、单或二烷基氨基-烷基、单或二-烷基氨基-烷氧基、-COOR’、-CONHR’、-CO-R’、-SO_2NHR’、-NH-CO-R’、-NO_2、-NH-SO_2-R’、-SO_2-R’、苯甲氧基、-CO-杂环基、-CO-环烷基、-CONH-环烷基、-CONH-杂环基、-O-烷基-杂环基、-O-烷基-环烷基、(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-C_{1-4}-烷氧基、氨基、芳烷基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基，其中每个所述烷氧基、芳烷基、烷基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基任选地被一个或多个独立地选自烷基、卤代烷基、卤素和OH的取代基取代，并且其中R’独立地选自独立地表示H、OH、烷基和卤代烷基；

Z选自H、卤素、-CO-R^Z、-CH_2-O-R^Z、-CO-CH_2-R^Z、-CO-CH_2-O-R^Z、-$COOR^Z$、-NHCO-R^Z、-CO-NHR^Z、-N(R^Z)$_2$、-CN、-NHCOOR^Z、-SO_2-R^Z、-SO_2NHR^Z、-烷基-O-R^Z、-烷基-O-烷基-O-R^Z、氨基、烷基、苯基、杂芳基、杂环基和环烷基，其中每个所述烷基、苯基、杂芳基、杂环基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、-COO-烷基、OH和环烷基的取代基取代；

R^Z选自H、卤素、-OH、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂环基、苯基和杂芳基，

Y是H、卤素、卤代烷基、烷基或烷基酯；

R1是下述结构的基团：



其中

n是0或1；并且

R2和R3是甲基或合在一起形成环丙基，并且

X是H或甲基；

或者R2是甲基，R3形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥，并且X是H或甲基；

或者R2和R3是甲基或合在一起形成环丙基，并且

X形成通往标记为*的碳原子的亚乙基桥。

2.根据权利要求1所述的式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中

Ar选自苯基、环烷基、杂环基和杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立选择的取代基

R^{Ar}取代；

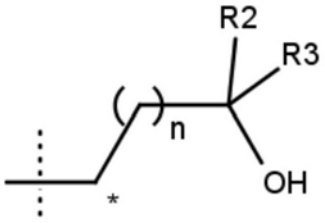
R^{Ar}选自卤素、-OH、-CN、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、单或二烷基氨基-烷基、单或二-烷基氨基-烷氧基、-COOR'、-CONHR'、-CO-R'、-SO_2NHR'、-NH-CO-R'、-NO_2、-NH-SO_2-R'、-SO_2-R'、苯甲氧基、-CO-杂环基、-CO-环烷基、-CONH-环烷基、-CONH-杂环基、-O-烷基-杂环基、-O-烷基-环烷基、(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-C_{1-4}-烷氧基、氨基、芳烷基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基，其中每个所述烷氧基、芳烷基、烷基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基任选地被一个或多个独立地选自烷基、卤代烷基、卤素和OH的取代基取代，并且其中R'独立地选自独立地表示H、OH、烷基和卤代烷基；

Z选自H、卤素、-CO-R^Z、-CH_2-O-R^Z、-CO-CH_2-R^Z、-CO-CH_2-O-R^Z、-$COOR^Z$、-NHCO-R^Z、-CO-NHR^Z、-N(R^Z)$_2$、-CN、-$NHCO_2R^Z$、-SO_2-R^Z、-SO_2NHR^Z、-烷基-O-R^Z、-烷基-O-烷基-O-R^Z、氨基、烷基、苯基、杂芳基、杂环基和环烷基，其中每个所述烷基、苯基、杂芳基、杂环基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、-COO-烷基、OH和环烷基的取代基取代；

R^Z选自H、卤素、-OH、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂环基、苯基和杂芳基，

Y是H、卤素、卤代烷基、烷基或烷基酯；

R1是下述结构的基团：



其中

n是0或1；

R2是H、氘或甲基；

R3是甲基、三氟甲基、乙基或者与R2合在一起形成环丙基；

或者

n是1，R2是H、氘或甲基，并且R3形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥。

3.根据权利要求1或2所述的式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中

Ar选自苯基和5或6元杂芳基，其各自任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代；

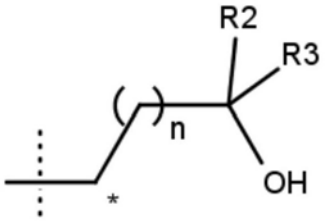
R^{Ar}选自卤素、OH、CN、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-卤代烷基、-NH_2、乙酰胺基、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和(单或二-C_{1-4}-烷基-氨基)-C_{1-4}-烷氧基，更特别地选自卤素、C_{1-4}-烷氧基和(单或二-C_{1-4}-烷基-氨基)-C_{1-4}-烷氧基、苯甲氧基、其中一个R^N是H并且另一个R^N是C_{1-3}-烷基、C_3-4环烷基或者两个R^N与它们所连接的N合在一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷或吗啉环的-CO-N(R^N)$_2$、其中一个R^N是H并且另一个R^N是异丙基或环丁基或者两个R^N与它们所连接的N合在一起形成吡咯烷、吗啉、1,1-二氧代硫代吗啉、4-甲基-哌嗪或2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷环的-$CONR^N$；

Z选自H、卤素、-CO-C_{1-4}-烷基、-CO-CH_2-C_{1-4}-烷氧基、-CO-CH_2-O-C_{3-5}-环烷基、-CO-杂环基、-CH_2-OH、-CH_2-O-C_{1-4}-烷基、-CH_2-O-C_{3-5}-环烷基、-NH_2、-NH-COO-C_{1-4}烷基、-CN、-COO-C_{1-4}烷基、-CONH-C_{1-4}烷基、-CONH-芳基烷基、-CONH-环烷基、-CON(C_{1-4}烷基)$_2$、-CON(C_{1-4}烷基)-

O-C_{1-4}烷基、-CO-CH_2-环烷基、COO-杂环基、-COO-环烷基、环烷基甲基、烯基-1-酮、烷氧基烷基、-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-4}-烷基、环烷基甲基-烯基-1-醇、杂芳基、苯基或杂环基，其中所述苯基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、-COO-烷基、OH和环烷基的取代基取代；

Y选自H、烷基、卤代烷基和烷基酯；

R1是下述结构的基团：



其中

n是0；

R2是H、氘或甲基；

R3是甲基、三氟甲基、乙基或者与R2合在一起形成环丙基；

或者

n是1；

R2是H、氘或甲基；

R3是甲基或三氟甲基或形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥。

4.根据权利要求1至3任一项所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中

Ar选自苯基和吡啶基，其各自任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代；

R^{Ar}选自卤素、OH、-O-C_{1-3}-烷基、-O-C_{1-3}-卤代烷基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-卤代烷基、(单或二甲基氨基)-C_{1-3}-烷基和(单或二甲基氨基)-C_{1-2}-烷氧基；

Z选自COO-C_{1-3}-烷基、-CO-CH_2-O-C_{1-2}-烷基、5或6元杂芳基、苯基、-COO-C_{3-6}-环烷基、-COO-C_{3-6}-杂环基、-CON-C_{3-6}-环烷基、-CON-C_{3-6}-杂环基、-CO-CH_2-C_{3-6}-环烷基、-CH_2-O-C_{3-6}-环烷基、-CO-C_{1-4}-烷基、-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基、-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基和-C(OH)(C_{1-4}-烷基)(CH_2-C_{3-6}-环烷基)，其中所述杂芳基、苯基、杂环基、环烷基和烷基任选地被一个或多个独立地选自甲基、卤素、CF_3、OMe和OH的取代基取代；

Y选自CF_3和Me；

R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基-环丁基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、3-羟基-环丁基、2-羟基-3,3,3-三氟丙基、2-羟基-2-氘代-丙基和1-羟基-环丙基甲基。

5.根据权利要求1至4任一项所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中

Ar选自任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代的苯基；

R^{Ar}选自卤素、-O-C_{1-3}-烷基、-O-C_{1-3}-卤代烷基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-卤代烷基和(二甲基氨基)-C_{1-2}-烷氧基；

Z选自H、COO-C_{1-3}-烷基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃、四氢呋喃、环丙氧基甲基、环己氧基甲基、环戊氧基甲基、-COO-环丙基、-COO-环丁基、-COO-环戊基、-COO-环己基、戊-4-烯-1-酮、羟基甲基、甲氧

基甲基、乙氧基甲基、异丙氧基甲基、环丁氧基甲基、甲氧基乙基、乙酰基、甲氧基乙酰基、-CO-CH_2-环丁基、-CO-CH_2-环丙基、-CO-CH_2-环戊基、-CO-CH_2-环己基、-COO-氧杂环丁烷、1-环丙基甲基-戊-4-烯-1-醇、-甲氧基-乙氧基-甲基、-CONH-环丙基、-CONH-环丁基、-CONH-环戊基和-CONH-环己基，其中所述嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻吩基、四氢呋喃和呋喃任选地被一个或多个独立地选自甲基、卤素、CF_3、OMe和OH的取代基取代；

Y选自CF_3和Me；

R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基-环丁基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、3-羟基-环丁基、2-羟基-3,3,3-三氟丙基、2-羟基-2-氘代-丙基和1-羟基-环丙基甲基。

6.根据权利要求1至5任一项所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中

Ar是任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代的苯基；

R^{Ar}选自Cl、-OMe、F和2-(二甲基氨基)-乙氧基；

Z选自-COOMe、-COOEt、嘧啶-2-基、噻唑-2-基、环丙氧基甲基、-COO-环丙基、-COO-环丁基、戊-4-烯-1-酮、嘧啶-4-基、甲氧基甲基、吡嗪-2-基、-CO-CH_2-环丁基、COO-氧杂环丁烷、5-甲基-异噁唑-2-基、1-环丙基甲基-戊-4-烯-1-醇、-CONH-环戊基；

Y选自CF_3和Me；

R1选自3-羟基-3-甲基丁基、3-羟基-3-甲基-环丁基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、3-羟基-环丁基、2-羟基-3,3,3-三氟丙基、2-羟基-2-氘代-丙基和1-羟基-环丙基甲基。

7.根据权利要求1至6任一项所述的化合物，其中所述化合物选自：

1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

1-({4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}甲基)环丙-1-醇

4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

(2S)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丁-2-醇(消旋体)

3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1,1,1-三氟丙-2-醇(消旋体)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,

2-噁唑-4-甲酸乙酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1S,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(anti)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(消旋体)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(消旋体)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[(1S,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(anti)

3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(syn)

3-(2-氯苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1S,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(anti)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡

唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(syn)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

3-(2-氯苯基)-5-{1-[(1S,3S)-3-羟基-3-(甲氧基甲基)环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(syn)

1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}(2-^{2}H)丙-2-醇(消旋体)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[2-羟基(2-^{2}H)丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(消旋体)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[2-羟基(2-^{2}H)丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(消旋体)

1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮

1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮

1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-2-环丁基乙-1-酮

1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]戊-4-烯-1-酮

2-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-1-环丙基己-5-烯-2-醇(消旋体)

1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-2-甲氧基乙-1-酮

1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]-2-甲氧基乙-1-酮

3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环戊基-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酰胺

3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环丙基-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酰胺

3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环丁基-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酰胺

3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环戊基-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酰胺

3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环丙基-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-

基}-1,2-噁唑-4-甲酰胺

3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环丁基-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酰胺

3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯

3-(2-氯苯基)-5-{1-[(1S,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti)

3-(2-氯苯基)-5-{1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1S,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn)

3-(2-氯苯基)-5-{1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯(syn)

3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn)

3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[(1S,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸环丁基酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn)

3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[(1S,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti)

1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-

1-基}-2-甲基丙-2-醇

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

(2S)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1S,3R)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(anti)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1S,3R)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(anti)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(2S)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(乙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1S,3R)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡

唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(anti)

4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1S,3R)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(anti)

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(2S)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-[(氧杂环丁烷-3-基氧基)甲基]-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丁氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

(1R,3S)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(syn)

5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(2-羟基吡啶-3-基)-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}(2-2H)丙-2-醇(消旋体)

(2S)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(氧杂环戊烷-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-

基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1S,3R)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(anti)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(2R)-1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲

基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

(2R)-1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-{4-[3-(2,6-二氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

4-(4-{3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇

2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚

(1R,3S)-3-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn)

3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-{1-[(1R,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn)

3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-

基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[2-(2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯氧基)乙基]-1λ6-硫代吗啉-1,1-二酮

4-(4-{3-[2-氯-3-(2-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基}乙氧基)苯基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[3-(2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯氧基)丙基]-1λ6-硫代吗啉-1,1-二酮

4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

(1R,3S)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1R,3S)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(syn)

(1S,3R)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(anti)

(1S,3R)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁

唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(anti)

(2R)-1-(4-{3-[2-氯-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

2-氯-N-环丁基-3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)苯甲酰胺

2-氯-N-乙基-3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)苯甲酰胺

2-氯-3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-N-(丙-2-基)苯甲酰胺

(2R)-1-(4-{3-[3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-氯苯基]-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

2-氯-N-环丙基-3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)苯甲酰胺

(2R)-1-(4-{3-[2-氯-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

N-环丙基-3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺

3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基-N-(丙-2-基)苯甲酰胺

(2R)-1-(4-{3-[3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-甲氧基苯基]-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

N-环丁基-3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺

N-乙基-3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺

N-环丁基-3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)苯甲酰胺

3-(5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-N-(丙-2-基)苯甲酰胺。

8.根据权利要求1至7任一项所述的化合物,其用作药物。

9.根据权利要求1至7任一项所述的化合物,其用于治疗选自银屑病、银屑病性关节炎、自体免疫性甲状腺炎、格雷夫氏病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、强直性脊柱炎、I型糖尿病、多发性硬化症、乳糜泻、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、白塞病、特应性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、椎间盘突出、痤疮、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、AIH(自体免疫性肝炎)、PBC(外周胆汁性胆管炎)、PSC(原发性硬化性胆管炎)、肥胖症、狼疮性肾炎、自体免疫性甲状腺障碍包括格雷夫氏病和桥本氏病、自体免疫性葡萄膜炎、结肠炎、IMQ银屑病、幼年特发性关节炎、重症肌无力、系统性硬化症、糖尿病和骨关节炎

的疾病或医学病症。

10.权利要求1至7任一项中所定义的式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物在制造用于治疗白介素-17(IL-17)和/或干扰素-γ(INF-γ)的抑制在其中有益的疾病或医学病症的药物中的用途。

11.根据权利要求10所述的用途,其中所述疾病或医学病症选自银屑病、银屑病性关节炎、自体免疫性甲状腺炎、格雷夫氏病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、强直性脊柱炎、I型糖尿病、多发性硬化症、乳糜泻、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、白塞病、特应性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、椎间盘突出、痤疮、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、AIH(自体免疫性肝炎)、PBC(外周胆汁性胆管炎)、PSC(原发性硬化性胆管炎)、肥胖症、狼疮性肾炎、自体免疫性甲状腺障碍包括格雷夫氏病和桥本氏病、自体免疫性葡萄膜炎、结肠炎、IMQ银屑病、幼年特发性关节炎、重症肌无力、系统性硬化症、糖尿病和骨关节炎。

作为IL-17和IFN-γ抑制剂用于治疗自体免疫疾病和慢性炎症的1-(4-(异噁唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇衍生物和相关化合物

背景技术

[0001] IL-17家族的细胞因子已与自体免疫疾病的发病机理相关联，并通常为自体免疫和慢性炎症的病理症状承担责任。IL-17的过表达是自体免疫和慢性炎性疾病如类风湿性关节炎、银屑病和银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、炎性肠病、多发性硬化症、血管炎和动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮以及肺障碍、哮喘和慢性阻塞性肺病的标志(综述在Miossec和Kolls,Nature Reviews Drug Discovery,2012 [1]中)。

[0002] IL-17细胞因子家族包含6个成员，其中IL-17A和IL-17F被表征得最为充分。IL-17A和IL-17F作为同二聚体以及异二聚体存在(IL-17AA、IL-17AF、IL-17FF)。IL-17A和IL-17F显然与炎症相关，而其他IL-17家族成员的作用研究得较少(概述在Reynold等，Cytokine Growth Factor Rev.,2010 [2]中)。

[0003] IL-17的分泌主要由被称为Th17细胞的特定亚型的辅助性T细胞引起。在细胞因子IL-1β、TGFβ和IL-6存在下诱导原初CD4+T细胞分化成Th17细胞，而IL-23维持TH17细胞存活。对IL-17的转录和从Th17细胞的分泌来说重要的转录因子是RORγt和STAT3。IL-17本身在表达IL17R的细胞如内皮细胞、上皮细胞或成纤维细胞、巨噬细胞和树突状细胞、软骨细胞和成骨细胞中诱导效应分子的产生。那些效应分子是促炎性细胞因子(IL-6、TNF-α和IL-1b)、趋化因子(如CXCL1、CXCL2、CXCL5、CCL2、CCL7和CCL20)、生长因子(G-CSF、GM-CSF)和一氧化氮、前列腺素E2和基质金属蛋白酶。由这些效应分子引发，发生中性粒细胞浸润、组织损伤和慢性炎症(概述在Miossec和Kolls,Nature Reviews Drug Discovery,2012 [1]中)。

[0004] 在认识到IL-17在自体免疫性炎症中的重要性之前，源自于Th1细胞的IFN-γ被认为是驱动自体免疫性障碍的重要细胞因子。IFN-γ的转录和从Th1效应细胞的分泌受到转录因子T-bet和STAT4调节。作为Th1免疫的效应细胞因子，IFN-γ是巨噬细胞活化的关键调节物。同时，INF-γ信号转导产生其他细胞因子和炎性因子来维持炎症、维持Th1应答并抑制调节性T细胞、Th2细胞和Th17细胞的分化(概述在Pollard等，Discov.Med.,2014 [3]和Green等，J.Biol.Chem.,2017 [4]中)。

[0005] 最近，描述了杂合体Th1/Th17细胞的存在。这些细胞在体外可以被与IL-1相配合的IL-23和IL-6诱导，并分泌IL-17和IFN-γ。已证实这些双重生产细胞具有显著的促炎性性质，并参与IBD、EAE和1型糖尿病的发病机理(Buonocore等，Nature，2010 [5];Ghoreschi等，Nature，2010 [6];Marwaha等，Clin Immunol，2014 [7];Ramesh等，J.Exp.Med.2014[8])。

[0006] 因此，靶向并抑制IL-17和IFN-γ两者的化合物注定用于治疗自体免疫障碍。

[0007] 在使用例如针对IL-17A的单克隆抗体(sekukinumab、ixekizumab、ABT-122、CNTO 6785、CJM112、COVA322、ALX-0761、bimekizumab、SCH-900117)和/或针对IL-17受体IL-17RA的单克隆抗体(AMG827、brodalumab)的临床试验中已证明了在自体免疫疾病中单独阻断IL-17信号转导作为治疗性治疗的有效性。正在临床开发的通过针对IL-23的p19亚基而靶向IL-17-Th17途径的其他抗体是tildrakizumab、guselkumab、AMG139、BI655066和

LY3074828(概述在Bartlett和Million,Nature Reviews Drug Discovery 2015[9]中)。对于类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎、葡萄膜炎、强直性脊柱炎和脊柱关节炎的治疗,已报道了正面结果。其他正在调查的自体免疫疾病是克罗恩病、哮喘和多发性硬化症。

[0008] 另一方面,在自体免疫疾病中使用IFN-γ特异性单克隆抗体AMG811单独地阻断IFN-γ信号转导,在用于系统性和盘状红斑狼疮的临床试验中进行了调查,迄今为止没有显著的临床益处(Werth等,Arthritis 2017 [10])。

[0009] 1.Miossec,P.&Kolls,J.K.在慢性炎症中靶向IL-17和TH17细胞(Targeting IL-17and TH17 cells in chronic inflammation),Nat.Rev.Drug Discov.11,763-776(2012).

[0010] 2.Reynolds,J.M.,Angkasekwinai,P.&Dong,C.IL-17家族成员细胞因子:调节和在先天性免疫中的功能(IL-17 family member cytokines:regulation,and function in innate immunity),Cytokine Growth Factor Rev.21,413-423(2010).

[0011] 3.Pollard,K.M.,Cauvi,D.M.,Toomey,C..,Morris,K.V.&Kono,D.H.干扰素-γ和系统性自体免疫(Interferon-γand Systemic Autoimmunity),Discov.Med.16,123-131(2013).

[0012] 4.Green,D.S.,Young,H.A.&Valencia,J.C.II型干扰素γ信号转导和自体免疫的当前展望(Current prospects of type II interferon gamma signaling and autoimmunity),J.Biol.Chem.jbc.R116.774745(2017).doi:10.1074/jbc.R116.774745

[0013] 5.Buonocore,S.等,先天性淋巴样细胞驱动IL-23依赖性先天性肠道疾病(Innate lymphoid cells drive IL-23 dependent innate intestinal pathology),Nature 464,1371-1375(2010).

[0014] 6.Ghoreschi,K.等,在不存在TGF-β信号转导的情况下致病性Th17细胞的产生(Generation of Pathogenic Th17 Cells in the Absence of TGF-βSignaling),Nature 467,967-971(2010).

[0015] 7.Marwaha,A.K.,Tan,S.&Dutz,J.P.靶向IL-17/IFN-γ轴作为用于1型糖尿病的潜在的新临床疗法(Targeting the IL-17/IFN-γaxis as a potential new clinical therapy for type 1 diabetes),Clin.Immunol.Orlando Fla 154,84-89(2014).

[0016] 8.Ramesh,R.等,促炎性人类Th17细胞选择性地表达P-糖蛋白并且对糖皮质激素不应(Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids),J.Exp.Med.211,89-104(2014).

[0017] 9.Bartlett,H.S.&Million,R.P.靶向L-17-TH17途径(Targeting the IL-17-TH17 pathway),Nat.Rev.Drug Discov.14,11-12(2015).

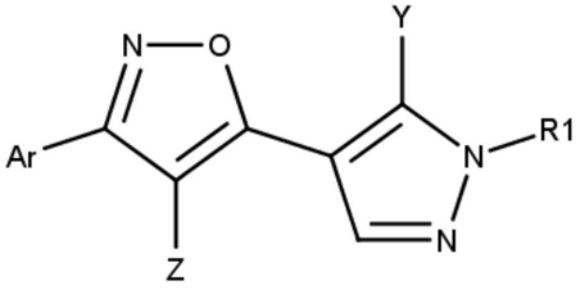
[0018] 10.Werth,V.P.等,简要报告:人类抗干扰素-γ抗体AMG 811在患有盘状红斑狼疮的患者中的药效学、安全性和临床功效(Brief Report:Pharmacodynamics,Safety,and Clinical Efficacy of AMG 811,a Human Anti-Interferon-γAntibody,in Patients With Discoid Lupus Erythematosus),Arthritis Rheumatol.Hoboken NJ 69,1028-1034(2017).

[0019] WO 2012/101261 A1和WO 2012/101263 A1描述了具有本发明的化合物的核心结构,但特别是对于基团R1来说具有不同取代模式的化合物。

[0020] 发明详述

[0021] 在某些实施方式中，本发明涉及下述项目中所描述的式(I)的化合物：

[0022] 1.一种式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物，

[0023] 

式(I)

[0024] 其中

[0025] Ar选自苯基和杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立选择的取代基R^{Ar}取代；

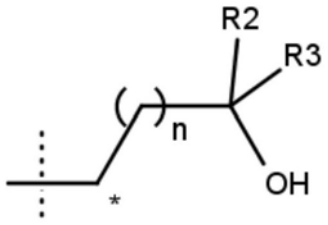
[0026] R^{Ar}选自卤素、-OH、-CN、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、单或二烷基氨基-烷基、单或二-烷基氨基-烷氧基、-COOR’、-CONHR’、-CO-R’、-SO_2NHR’、-NH-CO-R’、-NO_2、-NH-SO_2-R’、-SO_2-R’、苯甲氧基、-CO-杂环基、-CO-环烷基、-CONH-环烷基、-CONH-杂环基、-O-烷基-杂环基、-O-烷基-环烷基、(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-C_{1-4}-烷氧基、氨基、芳烷基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基，其中每个所述烷氧基、芳烷基、烷基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基任选地被一个或多个独立地选自烷基、卤代烷基、卤素和OH的取代基取代，并且其中R’独立地选自独立地表示H、OH、烷基和卤代烷基；

[0027] Z选自H、卤素、-CO-R^Z、-CH_2-O-R^Z、-CO-CH_2-R^Z、-CO-CH_2-O-R^Z、-$COOR^Z$、-NHCO-R^Z、-CO-NHR^Z、-N(R^Z)$_2$、-CN、-$NHCOOR^Z$、-SO_2-R^Z、-SO_2NHR^Z、-烷基-O-R^Z、-烷基-O-烷基-O-R^Z、氨基、烷基、苯基、杂芳基、杂环基和环烷基，其中每个所述烷基、苯基、杂芳基、杂环基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、-COO-烷基、OH和环烷基的取代基取代；

[0028] R^Z选自H、卤素、-OH、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂环基、苯基和杂芳基，

[0029] Y是H、卤素、卤代烷基、烷基或烷基酯；

[0030] R1是下述结构的基团：

[0031] 

[0032] 其中

[0033] n是0或1；

[0034] R2是H、氘或甲基；

[0035] R3是甲基、三氟甲基、乙基或者与R2合在一起形成环丙基，或者R3形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥。

[0036] 2.根据项目1所述的式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中

[0037] Ar选自苯基、环烷基、杂环基和杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立选择的取

代基R^{Ar}取代；

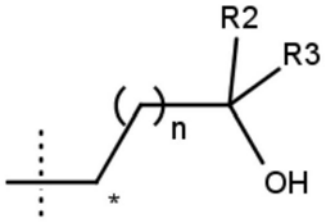
[0038] R^{Ar}选自卤素、-OH、-CN、烷氧基、卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、单或二烷基氨基-烷基、单或二-烷基氨基-烷氧基、-COOR'、-CONHR'、-CO-R'、-SO_2NHR'、-NH-CO-R'、-NO_2、-NH-SO_2-R'、-SO_2-R'、苯甲氧基、-CO-杂环基、-CO-环烷基、-CONH-环烷基、-CONH-杂环基、-O-烷基-杂环基、-O-烷基-环烷基、(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-C_{1-4}-烷氧基、氨基、芳烷基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基，其中每个所述烷氧基、芳烷基、烷基、环烷基、杂环基、苯基和杂芳基任选地被一个或多个独立地选自烷基、卤代烷基、卤素和OH的取代基取代，并且其中R'独立地选自独立地表示H、OH、烷基和卤代烷基；

[0039] Z选自H、卤素、-CO-R^Z、-CH_2-O-R^Z、-CO-CH_2-R^Z、-CO-CH_2-O-R^Z、-$COOR^Z$、-NHCO-R^Z、-CO-NHR^Z、-N(R^Z)$_2$、-CN、-$NHCO_2R^Z$、-SO_2-R^Z、-SO_2NHR^Z、-烷基-O-R^Z、-烷基-O-烷基-O-R^Z、氨基、烷基、苯基、杂芳基、杂环基和环烷基，其中每个所述烷基、苯基、杂芳基、杂环基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、-COO-烷基、OH和环烷基的取代基取代；

[0040] R^Z选自H、卤素、-OH、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂环基、苯基和杂芳基，

[0041] Y是H、卤素、卤代烷基、烷基或烷基酯；

[0042] R1是下述结构的基团：

[0043] 

[0044] 其中

[0045] n是0或1；

[0046] R2是H、氘或甲基；

[0047] R3是甲基、三氟甲基、乙基或者与R2合在一起形成环丙基；

[0048] 或者

[0049] n是1，R2是H、氘或甲基，并且R3形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥。

[0050] 3.根据项目1或2所述的式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中

[0051] Ar选自苯基和5或6元杂芳基，其各自任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代；

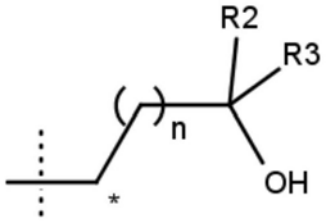
[0052] R^{Ar}选自卤素、OH、CN、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-卤代烷基、-NH_2、乙酰胺基、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和(单或二-C_{1-4}-烷基-氨基)-C_{1-4}-烷氧基，更特别地选自卤素、C_{1-4}-烷氧基和(单或二-C_{1-4}-烷基-氨基)-C_{1-4}-烷氧基、苯甲氧基、其中一个R^N是H并且另一个R^N是C_{1-3}-烷基、C_{3-4}环烷基或者两个R^N与它们所连接的N合在一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷或吗啉环的-CO-N(R^N)$_2$、其中一个R^N是H并且另一个R^N是异丙基或环丁基或者两个R^N与它们所连接的N合在一起形成吡咯烷、吗啉、1,1-二氧代硫代吗啉、4-甲基-哌嗪或2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷环的-$CONR^N$；

[0053] Z选自H、卤素、-CO-C_{1-4}-烷基、-CO-CH_2-C_{1-4}-烷氧基、-CO-CH_2-O-C_{3-5}-环烷基、-CO-杂环基、-CH_2-OH、-CH_2-O-C_{1-4}-烷基、-CH_2-O-C_{3-5}-环烷基、-NH_2、-NH-COO-C_{1-4}烷基、-CN、-COO-C_{1-4}烷基、-CONH-C_{1-4}烷基、-CONH-芳基烷基、-CONH-环烷基、-CON(C_{1-4}烷基)$_2$、-CON(C_{1-4}

烷基)-O-C_{1-4}烷基、-CO-CH_2-环烷基、COO-杂环基、-COO-环烷基、环烷基甲基、烯基-1-酮、烷氧基烷基、-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-4}-烷基、环烷基甲基-烯基-1-醇、杂芳基、苯基或杂环基,其中所述苯基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、-COO-烷基、OH和环烷基的取代基取代;

[0054] Y选自H、烷基、卤代烷基和烷基酯;

[0055] R1是下述结构的基团:

[0056] 

[0057] 其中

[0058] n是0;

[0059] R2是H、氘或甲基;

[0060] R3是甲基、三氟甲基、乙基或者与R2合在一起形成环丙基;

[0061] 或者

[0062] n是1;

[0063] R2是H、氘或甲基;

[0064] R3是甲基或三氟甲基或形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥。

[0065] 4.根据项目1至3任一项所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物,其中

[0066] Ar选自苯基和吡啶基,其各自任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代;

[0067] R^{Ar}选自卤素、OH、-O-C_{1-3}-烷基、-O-C_{1-3}-卤代烷基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-卤代烷基、(单或二甲基氨基)-C_{1-3}-烷基和(单或二甲基氨基)-C_{1-2}-烷氧基;

[0068] Z选自H、-COO-C_{1-3}-烷基、-CO-C_{1-2}-烷基、-CO-CH_2-C_{1-3}-烷氧基、-CO-CH_2-O-C_{3-4}-环烷基、5或6元杂芳基、苯基、-COO-C_{3-6}-环烷基、-COO-C_{3-6}-杂环基、-CON-C_{3-6}-环烷基、-CON-C_{3-6}-杂环基、-CO-CH_2-C_{3-6}-环烷基、-CH_2-O-C_{3-6}-环烷基、-CO-C_{1-4}-烷基、-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基、-CH_2-OH、-CH_2-O-C_{1-3}-烷基、-CH_2-O-环丁基、-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基和-C(OH)(C_{1-4}-烷基)(CH_2-C_{3-6}-环烷基),其中所述杂芳基、苯基、杂环基、环烷基和烷基任选地被一个或多个独立地选自甲基、卤素、CF_3、OMe和OH的取代基取代;

[0069] Y选自CF_3和Me;

[0070] R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基-环丁基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、3-羟基-环丁基、2-羟基-3,3,3-三氟丙基、2-羟基-2-氘代-丙基和1-羟基-环丙基甲基。

[0071] 5.根据项目1至4任一项所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物,其中

[0072] Ar选自任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代的苯基;

[0073] R^{Ar}选自卤素、-O-C_{1-3}-烷基、-O-C_{1-3}-卤代烷基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-卤代烷基和(二甲基氨基)-C_{1-2}-烷氧基;

[0074] Z选自H、COO-C_{1-3}-烷基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃、四氢呋喃、环丙氧基甲基、环己氧基甲基、环戊氧

基甲基、-COO-环丙基、-COO-环丁基、-COO-环戊基、-COO-环己基、戊-4-烯-1-酮、羟基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、异丙氧基甲基、环丁氧基甲基、甲氧基乙基、乙酰基、甲氧基乙酰基、-CO-CH_2-环丁基、-CO-CH_2-环丙基、-CO-CH_2-环戊基、-CO-CH_2-环己基、-COO-氧杂环丁烷、1-环丙基甲基-戊-4-烯-1-醇、-甲氧基-乙氧基-甲基、-CONH-环丙基、-CONH-环丁基、-CONH-环戊基和-CONH-环己基，其中所述嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻吩基、四氢呋喃和呋喃任选地被一个或多个独立地选自甲基、卤素、CF_3、OMe和OH的取代基取代；

[0075] Y选自CF_3和Me；

[0076] R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基-环丁基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、3-羟基-环丁基、2-羟基-3,3,3-三氟丙基、2-羟基-2-氘代-丙基和1-羟基-环丙基甲基。

[0077] 6.根据项目1至5任一项所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物，其中

[0078] Ar是任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代的苯基；

[0079] R^{Ar}选自Cl、-OMe、F和2-(二甲基氨基)-乙氧基；

[0080] Z选自H、-乙酰基、-COOMe、-COOEt、-CO-CH_2-OMe、嘧啶-2-基、吡嗪-2-基、噻唑-2-基、环丙氧基甲基、-COO-环丙基、-COO-环丁基、戊-4-烯-1-酮、嘧啶-4-基、2-四氢呋喃基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、异丙氧基甲基、环丁氧基甲基、3-氧杂环丁烷基氧基甲基、羟基甲基、吡嗪-2-基、-CO-CH_2-环丁基、-COO-氧杂环丁烷、5-甲基-异噁唑-2-基、1-环丙基甲基-戊-4-烯-1-醇、2-甲氧基-乙氧基甲基、-CONH-环丙基、-CONH-环丁基和-CONH-环戊基；

[0081] Y选自CF_3和Me；

[0082] R1选自3-羟基-3-甲基丁基、3-羟基-3-甲基-环丁基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、3-羟基-环丁基、2-羟基-3,3,3-三氟丙基、2-羟基-2-氘代-丙基和1-羟基-环丙基甲基。

[0083] 7.根据项目1至6任一项所述的化合物，其中所述化合物选自在本文实施例部分中所列出的实例。

[0084] 8.根据项目1至7任一项所述的化合物，其用作药物。

[0085] 9.根据项目1至7任一项所述的化合物，其用于治疗选自银屑病、银屑病性关节炎、自体免疫性甲状腺炎、格雷夫氏病(Grave's disease)、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、强直性脊柱炎、I型糖尿病、多发性硬化症、乳糜泻、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、白塞病(Behcet disease)、特应性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、椎间盘突出、痤疮、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、AIH(自体免疫性肝炎)、PBC(外周胆汁性胆管炎)、PSC(原发性硬化性胆管炎)、肥胖症、狼疮性肾炎、自体免疫性甲状腺障碍包括格雷夫氏病和桥本氏病、自体免疫性葡萄膜炎、结肠炎、IMQ银屑病、幼年特发性关节炎、重症肌无力、系统性硬化症、糖尿病和骨关节炎的疾病或医学病症。

[0086] 10.项目1至7任一项中所定义的式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物在制造用于治疗白介素-17(IL-17)和/或干扰素-γ(INF-γ)的抑制在其中有益的疾病或医学病症的药物中的用途。

[0087] 11.根据项目10所述的用途，其中所述疾病或医学病症选自银屑病、银屑病性关节炎、自体免疫性甲状腺炎、格雷夫氏病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、强直性脊柱炎、I型糖尿病、多发性硬化症、乳糜泻、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、

白塞病、特应性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、椎间盘突出、痤疮、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、AIH(自体免疫性肝炎)、PBC(外周胆汁性胆管炎)、PSC(原发性硬化性胆管炎)、肥胖症、狼疮性肾炎、自体免疫性甲状腺障碍包括格雷夫氏病和桥本氏病、自体免疫性葡萄膜炎、结肠炎、IMQ银屑病、幼年特发性关节炎、重症肌无力、系统性硬化症、糖尿病和骨关节炎。

[0088] 在特定实施方式中，当在本文中使用时，杂芳基表示含有至少一个独立地选自O、N或S的杂原子的5或6元杂环基团。该杂环基团任选地稠合到另一个芳香族或含有至少一个独立地选自O、N或S的杂原子的杂芳族5或6元环。例如，该基团可以选自噻二唑、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,5-噁二唑-3-基、苯并噁唑-2-基、苯并噁唑-4-基、苯并噁唑-5-基、苯并异噁唑-3-基、苯并异噁唑-4-基、苯并异噁唑-5-基、1,2,5-噁二唑-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、苯并异噻唑-3-基、苯并异噻唑-4-基、苯并异噻唑-5-基、1,2,5-噻二唑-3-基、1-咪唑基、2-咪唑基、1,2,5-噻二唑-4-基、4-咪唑基、苯并咪唑-4-基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡喃基、3-吡喃基、4-吡喃基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-吡嗪基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-2-基、1H-四唑-3-基、四唑基、吖啶基、吩嗪基、咔唑基、吩噁嗪基、中氮茚、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基、1-异吲哚基、3-异吲哚基、4-异吲哚基、5-异吲哚基、6-异吲哚基、7-异吲哚基、2-吲哚啉基、3-吲哚啉基、4-吲哚啉基、5-吲哚啉基、6-吲哚啉基、7-吲哚啉基、苯并[b]呋喃基、苯并呋呫、苯并硫代呋呫、苯并三唑-1-基、苯并三唑-4-基、苯并三唑-5-基、苯并三唑-6-基、苯并三唑-7-基、苯并三嗪、苯并[b]噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基或四氢异喹啉基、嘌呤、酞嗪、蝶啶、硫代四氮茚、硫代三氮茚、异噻唑并吡嗪、6-嘧啶基、2,4-二甲氧基-6-嘧啶基、苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑基、苯并咪唑-4-基、苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基、苯并咪唑-7-基、四唑、四氢-噻吩并[3,4-d]咪唑-2-酮、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、异噻唑并嘧啶、吡唑并三嗪、吡唑并嘧啶、咪唑并哒嗪、咪唑并嘧啶、咪唑并吡啶、咪唑并三嗪、三唑并三嗪、三唑并吡啶、三唑并吡嗪、三唑并嘧啶或三唑并哒嗪基团。特定的杂芳基是嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、噻唑-2-基、吡嗪-2-基和异噁唑-2-基。

[0089] 在特定实施方式中，当在本文中使用时，杂环基表示含有至少一个独立地选自O、N和S的杂原子的3至8元、更特别是3至6元杂环非芳香族基团，其中所述杂环基任选地稠合到另一个非芳香族环烷基或杂环基环；所述杂环基残基特别地选自氧杂环丁烷基、吗啉-4-基、哌嗪基、异噁唑烷-2-基、1-烷基哌嗪-4-基、吡咯烷基、吡咯烷并、哌啶基、哌啶并、哌嗪基、哌嗪并、吗啉基、吗啉并、硫代吗啉基、硫代吗啉并、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、四氢吡喃基和吡喃基。特别的杂环基是四氢吡喃和氧杂环丁烷。

[0090] 为了保持定义尽可能短，当在本文中使用时，“烷基”和“烷”(例如在烷氧基中)应该被理解为涵盖了直链和支链烷基、烯基和炔基，更特别是烷基和烯基，甚至更特别是烷

基。如果没有另外陈述，则在特定实施方式中它们是C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基或C_2-C_6-炔基，更特别是C_1-C_5-烷基、C_2-C_5-烯基或C_2-C_5炔基，甚至更特别是C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基或C_2-C_4炔基。所述烷基可以例如选自-CH_3、-C_2H_5、-CH=CH_2、-C≡CH、-C_3H_7、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2-CH=CH_2、-$C(CH_3)$=CH_2、-CH=CH-CH_3、-C≡C-CH_3、-CH_2-C≡CH、-C_4H_9、-CH_2-$CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)$-C_2H_5、-$C(CH_3)_3$、-C_5H_{11}、-C_6H_{13}、-C_2H_4-CH=CH_2、-CH=CH-C_2H_5、-CH=$C(CH_3)_2$、-CH_2-CH=CH-CH_3、-CH=CH-CH=CH_2、-C_2H_4-C≡CH、-C≡C-C_2H_5、-CH_2-C≡C-CH_3、-C≡C-CH=CH_2、-CH=CH-C≡CH、-C≡C-C≡CH、-C_2H_4-$CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)$-C_3H_7、-CH_2-$CH(CH_3)$-C_2H_5、-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_2$-C_2H_5、-CH_2-$C(CH_3)_3$、-C_3H_6-CH=CH_2、-CH=CH-C_3H_7、-C_2H_4-CH=CH-CH_3、-CH_2-CH=CH-C_2H_5、-CH_2-CH=CH-CH=CH_2、-CH=CH-CH=CH-CH_3、-CH=CH-CH_2-CH=CH_2、-$C(CH_3)$=CH-CH=CH_2、-CH=$C(CH_3)$-CH=CH_2、-CH=CH-$C(CH_3)$=CH_2、-CH_2-CH=$C(CH_3)_2$、$C(CH_3)$=$C(CH_3)_2$、-C_3H_6-C≡CH、-C≡C-C_3H_7、-C_2H_4-C≡C-CH_3、-CH_2-C≡C-C_2H_5、-CH_2-C≡C-CH=CH_2、-CH_2-CH=CH-C≡CH、-CH_2-C≡C-C≡CH、-C≡C-CH=CH-CH_3、-CH=CH-C≡C-CH_3、-C≡C-C≡C-CH_3、-C≡C-CH_2-CH=CH_2、-CH=CH-CH_2-C≡CH、-C≡C-CH_2-C≡CH、-$C(CH_3)$=CH-CH=CH_2、-CH=$C(CH_3)$-CH=CH_2、-CH=CH-$C(CH_3)$=CH_2、-$C(CH_3)$=CH-C≡CH、-CH=$C(CH_3)$-C≡CH、-C≡C-$C(CH_3)$=CH_2、-C_3H_6-$CH(CH_3)_2$、-C_2H_4-$CH(CH_3)$-C_2H_5、-$CH(CH_3)$-C_4H_9、-CH_2-$CH(CH_3)$-C_3H_7、-$CH(CH_3)$-CH_2-$CH(CH_3)_2$、-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$-C_2H_5、-CH_2-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$、-CH_2-$C(CH_3)_2$-C_2H_5、-$C(CH_3)_2$-C_3H_7、-$C(CH_3)_2$-$CH(CH_3)_2$、-C_2H_4-$C(CH_3)_3$、-$CH(CH_3)$-$C(CH_3)_3$、-C_4H_8-CH=CH_2、-CH=CH-C_4H_9、-C_3H_6-CH=CH-CH_3、-CH_2-CH=CH-C_3H_7、-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5、-CH_2-$C(CH_3)$=$C(CH_3)_2$、-C_2H_4-CH=$C(CH_3)_2$、-C_4H_8-C≡CH、-C≡C-C_4H_9、-C_3H_6-C≡C-CH_3、-CH_2-C≡C-C_3H_7和-C_2H_4-C≡C-C_2H_5。特别的烷基是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、丁烯基和戊烯基。

[0091] 在特定实施方式中，当在本文中使用时，芳基烷基表示被至少一个本文中所定义的芳基取代的直链或支链C_1-C_6-烷基。示例性的芳基烷基包括苯甲基、苯基乙基、4-羟基苯甲基、3-氟苯甲基、2-氟苯基乙基等。

[0092] 在特定实施方式中，当在本文中使用时，环烷基表示含有3至8个碳原子、特别地4至8个碳原子、更特别地3至6个碳原子、甚至更特别地3至5个碳原子的非芳香族环系统。

[0093] 在特定实施方式中，当在本文中使用时，烷氧基表示O-烷基，所述烷基如上所定义。更特别地，所述烷氧基是甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基或戊氧基，甚至更特别是甲氧基。

[0094] 在特定实施方式中，当在本文中使用时，卤代烷基表示其中一个或多个、特别地超过一半、更特别地所有的氢原子被卤素原子代替的烷基。所述卤代烷基是例如-$C(R^{10})_3$、-$CR^{10}(R^{10'})_2$、-$CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$、-$C_2(R^{10})_5$、-CH_2-$C(R^{10})_3$、-$C(R^{10'})_2$-$CH(R^{10'})_2$、-CH_2-$CR^{10}(R^{10'})_2$、-CH_2-$CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$、-$C_3(R^{10})_7$或-C_2H_4-$C(R^{10})_3$，其中R^{10}、$R^{10'}$、$R^{10''}$特别地独立地表示F、Cl、Br或I，更特别是F。更特别地，卤代烷基是CF_3。

[0095] 在特定实施方式中，当在本文中使用时，卤代烷氧基表示-O-卤代烷基。

[0096] 在特定实施方式中，当在本文中使用时，卤素表示氟、氯、溴或碘，特别是氯或氟。

[0097] 除非另有陈述，否则术语“包括”等应该被理解为意味着包括但不限于。

[0098] 除非另有陈述，否则本文中所陈述的任选被取代的组分可以在任何化学上可能的位置处被取代。

[0099] 在本发明的特定实施方式中，Ar选自任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代的苯基和

5或6元杂芳基，更特别是吡啶基，所述R^{Ar}独立地选自卤素、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-卤代烷基、-NH_2、乙酰胺基、-COO-C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基和(单或二-C_{1-4}-烷基-氨基)-C_{1-4}-烷氧基，更特别地选自卤素、C_{1-4}-烷氧基、苯甲氧基、羟基、4-6元杂环基-羰基、C_{1-4}-烷基氨基羰基、C_{3-4}-环烷基氨基羰基、5-6元杂环基-C_{1-4}-烷氧基、(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-C_{1-4}-烷氧基和(单或二-C_{1-4}-烷基-氨基)-C_{1-4}-烷氧基；

[0100] 在其他特定实施方式中，Ar选自任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代的苯基和吡啶基，所述R^{Ar}独立地选自卤素、C_{1-4}-烷氧基和(单或二-C_{1-4}-烷基-氨基)-C_{1-4}-烷氧基；

[0101] 在其他特定实施方式中，Ar是任选地被一个或多个取代基R^{Ar}取代的苯基，所述R^{Ar}独立地选自卤素、C_{1-4}-烷氧基和(单或二-C_{1-4}-烷基-氨基)-C_{1-4}-烷氧基；

[0102] 在其他特定实施方式中，Ar选自苯基、2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氯-6-甲氧基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3-氟吡啶-4-基、3,5-二氯吡啶-4-基、3-氯-5-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-氯-3-(N-吗啉并羰基)苯基、2-氯-3-(N-氮杂环丁烷基羰基)苯基、2-氯-3-(N-氮杂环丁烷基羰基)苯基、2-氯-3-(N-吡咯烷基羰基)苯基、2-氯-3-(乙基氨基)羰基-苯基、2-氯-3-(异丙基氨基)羰基-苯基、2-氯-3-(环丙基氨基)羰基-苯基、2-氯-3-(环丁基氨基)羰基-苯基、2-甲氧基-3-(乙基氨基)羰基-苯基、2-甲氧基-3-(异丙基氨基)羰基-苯基、2-甲氧基-3-(环丙基氨基)羰基-苯基、2-甲氧基-3-(N-氮杂环丁烷基羰基)-苯基、3-(环丁基氨基)羰基-苯基、3-(异丙基氨基)羰基-苯基、2-氯-3-甲氧基苯基、2-氯-3-羟基苯基、2-氯-3-苯甲氧基苯基、2-氯-3-(2-(N-吗啉基)乙氧基)苯基、2-氯-3-(2-(N-1,1-二氧代硫代吗啉基)乙氧基)苯基、2-氯-3-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙氧基)苯基、2-氯-3-(2-(N-吡咯烷基)乙氧基)苯基、2-氯-3-(2-(N-4-甲基哌嗪基)乙氧基)苯基、2-氯-3-(2-(二乙基氨基)-乙氧基)苯基和2-氯-3-(2-(二甲基氨基)-乙氧基)-苯基；

[0103] 在其他特定实施方式中，Ar选自2-氯-6-氟苯基、2-氯苯基、2-氯-3-甲氧基苯基和2-氯-3-(2-(二甲基氨基)-乙氧基)-苯基；

[0104] 在其他特定实施方式中，Ar选自苯基、2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氯-6-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3-氟吡啶-4-基、3,5-二氯吡啶-4-基、3-氯-5-氟吡啶-4-基和2-氯-3-(2-(二甲基氨基)-乙氧基)-苯基；

[0105] 在其他特定实施方式中，Ar选自苯基、2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氯-6-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3-氟吡啶-4-基、3,5-二氯吡啶-4-基、3-氯-5-氟吡啶-4-基和2-氯-3-甲氧基-苯基；

[0106] 在其他特定实施方式中，Ar选自苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3-氟吡啶-4-基、3,5-二氯吡啶-4-基、3-氯-5-氟吡啶-4-基和2-氯-3-甲氧基-苯基；

[0107] 在其他特定实施方式中，Ar选自2-氯-6-氟苯基、2-氯苯基和2-氯-3-甲氧基-苯基。

[0108] 在本发明的特定实施方式中，Z选自H、卤素、-CO-杂环基、-CO-烷基、-CO-烷氧基烷基、-NH_2、-NH-COO-C_{1-4}烷基、-CN、-COO-C_{1-4}烷基、-CONH-C_{1-4}烷基、-CONH-芳基烷基、-CONH-环烷基、-CON(C_{1-4}烷基)$_2$、-CON(C_{1-4}烷基)-O-C_{1-4}烷基、-CO-CH_2-环烷基、COO-杂环基、-COO-

环烷基、环烷基甲基、羟基甲基、-烷基-O-烷氧基烷基、烯基-1-酮、烷氧基烷基、环烷基甲基-烯基-1-醇、杂芳基、苯基或杂环基，其中所述苯基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、-COO-烷基、OH和环烷基的取代基取代；

[0109] 在本发明的其他特定实施方式中，Z选自氢、溴、-COMe、-CO-CH_2-OMe、乙氧基甲基、异丙氧基甲基、环丁氧基甲基、2-甲氧基-乙氧基甲基、羟基甲基、四氢呋喃基、-CONH-环丙基、-CONH-环丁基、-CO-吗啉-4-基、-CO-哌啶-4-基、-COOH、-$CONH_2$、-$CONHNH_2$、-CONHNH-CO-甲基、-CONH-(2,4,6-三甲氧基苯基)甲基、-CONHN＝异丙基、-NH-CO-甲基、-NH-CO-三氟甲基、-NH-COH、-CO-(N-甲基-哌嗪-4-基)、-CO-(4-[氯苯甲基]-哌嗪-1-基)、-CO-吡咯烷基、-CO-异噁唑啉基、-NH_2、-NH-COO-甲基、-CN、-COO-C_{1-3}烷基、-CONH-甲基、-CONH-(三氟甲基取代的苯甲基)、-CONH-环己基、-CON(甲基)$_2$、-CON(甲基)-O-甲基、-COOMe、-COOEt、环丙氧基甲基、-COO-环丙基、-COO-环丁基、戊-4-烯-1-酮、甲氧基甲基、-CO-CH_2-环丁基、COO-氧杂环丁烷、5-甲基-异噁唑-2-基、1-环丙基甲基-戊-4-烯-1-醇、-CONH-环戊基、苯基、四唑基、噻唑基、嘧啶基、噁二唑基、噁唑基、噻二唑基、吡嗪基、呋喃基和噻吩基，其中所述苯基、四唑基、噻唑基、嘧啶基、噁二唑基、噁唑基、噻二唑基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基任选地被一个或多个独立地选自卤素、甲基、OMe、CF_3、-COOMe和-COOEt的取代基取代；

[0110] 在本发明的其他特定实施方式中，Z选自H、-COO-C_{1-3}-烷基、-CO-C_{1-2}-烷基、-CO-C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}-烷基、包含一个或两个独立地选自N、S和O的杂原子的5或6元杂芳基、-CH_2-O-V，其中V选自H、C_{1-4}-烷基、C_{3-5}-环烷基和C_{1-2}烷氧基-C_{1-2}-烷基、-COO-C_{3-6}-环烷基、C_{3-6}-烯基-1-酮、吡嗪基、-CO-CH_2-C_{3-5}-环烷基、COO-(3至5元杂环基)、甲基-异噁唑基、1-环丙基甲基-C_{3-6}-烯基-1-醇、-CONH-C_{5-6}-杂环基和-CONH-C_{3-6}-环烷基；

[0111] 在本发明的其他特定实施方式中，Z选自H、-COOMe、-COOEt、-COMe、-CO-CH_2-OMe、嘧啶-2-基、噻唑-2-基、环丙氧基甲基、-COO-环丙基、-COO-环丁基、戊-4-烯-1-酮、嘧啶-4-基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、异丙氧基甲基、环丁氧基甲基、2-甲氧基-乙氧基甲基、羟基甲基、吡嗪-2-基、-CO-CH_2-环丁基、-COO-氧杂环丁烷、5-甲基-异噁唑-2-基、四氢呋喃基、1-环丙基甲基-戊-4-烯-1-醇、-CONH-环丙基、-CONH-环丁基和-CONH-环戊基；

[0112] 在本发明的其他特定实施方式中，Z选自-COOMe、-COOEt、嘧啶-2-基、噻唑-2-基、嘧啶-4-基、甲氧基甲基和5-甲基-异噁唑-2-基。

[0113] 在本发明的特定实施方式中，Y选自H、烷基、卤代烷基和烷基酯；

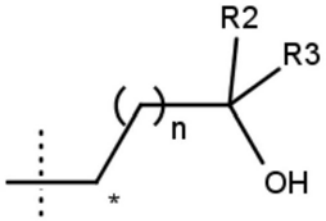
[0114] 在其他特定实施方式中，Y选自H、五氟乙基、三氟甲基、甲基和甲氧基羰基；

[0115] 在其他特定实施方式中，Y选自H、三氟甲基、甲基和甲氧基羰基；

[0116] 在其他特定实施方式中，Y选自三氟甲基和甲基。

[0117] 在本发明的特定实施方式中，R'独立地选自H、OH、Me、Et、iPr、iBu和CF_3，更特别地选自H、OH、Me、Et和CF_3。

[0118] 在本发明的特定实施方式中，R1是下述结构的基团：

[0119] 

[0120] 其中

[0121] n是0或1；

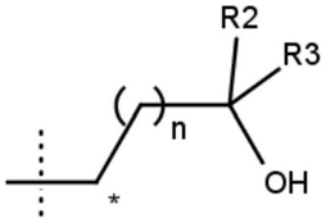
[0122] R2是H、氘或甲基；

[0123] R3是甲基、三氟甲基、乙基或者与R2合在一起形成环丙基；

[0124] 或者

[0125] n是1，R2是H、氘或甲基，并且R3形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥；

[0126] 在本发明的其他特定实施方式中，R1是下述结构的基团：

[0127] 

[0128] 其中

[0129] n是0；

[0130] R2是H、氘或甲基；

[0131] R3是甲基、三氟甲基、乙基或者与R2合在一起形成环丙基；

[0132] 或者

[0133] n是1；

[0134] R2是H、氘或甲基；

[0135] R3是甲基或三氟甲基或形成通往标记为*的碳原子的亚甲基桥；

[0136] 在本发明的其他特定实施方式中，R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基-环丁基、2-羟基丙基、2-羟基丁基、3-羟基-环丁基、2-羟基-3,3,3-三氟丙基、2-羟基-2-氘代-丙基和1-羟基-环丙基甲基；

[0137] 在本发明的其他特定实施方式中，R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟基丙基、3-羟基-3-甲基-环丁基、3-羟基-环丁基和1-羟基-环丙基甲基；

[0138] 在本发明的其他特定实施方式中，R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟基丙基和1-羟基-环丙基甲基；

[0139] 在本发明的其他特定实施方式中，R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基和2-羟基丙基；

[0140] 在本发明的其他特定实施方式中，R1是3-羟基-3-甲基-环丁基或3-羟基-环丁基；

[0141] 在本发明的其他特定实施方式中，R1选自3-羟基-3-甲基丁基、2-羟基-2-甲基丙基和3-羟基-3-甲基-环丁基；

[0142] 在本发明的其他更特定实施方式中，R1是3-羟基-3-甲基-环丁基；

[0143] 在本发明的其他更特定实施方式中，R1是3-羟基-3-甲基丁基。

[0144] 本发明的特定化合物是本发明的下述实施例的化合物，更特别是下述实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、

108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166和167的化合物，更特别是下述实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、22、23、24、25、27、29、30、31、32、33、35、36、37、44、46、47、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、66、67、68、69、72、74、76、77、78、79、81、82、83、84、85、86、87、89、90、91、92、93、95、96、97、98、99、100、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、115、117、118、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、154、155、157、158、159、160和162的化合物，甚至更特别是下述实施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、22、23、25、27、31、32、33、49、50、51、53、55、56、58、59、61、62、66、67、69、72、76、77、78、79、82、83、85、86、87、89、90、91、92、97、98、99、100、102、103、104、106、107、111、112、118、121、122、123、124、125、127、128、130、131、132、133、134、135、138、139、141、143、148、150和160的化合物，甚至更特别是下述实施例3、4、6、7、10、11、12、14、15、16、27、32、49、61、82、89、92、97、98、102、103、112、121、123、128、130和132的化合物。

[0145] 显然，关于本文中描述的残基Ar、R^{Ar}、Z、R^{Z}、Y、R和R'的相应的实施方式可以相互组合，以得到其他更多特定实施方式。这些组合的一些实例是本文中描述的特定组合，但不将本发明限于这些组合。

[0146] 根据专业知识，本发明的化合物以及它们的盐当例如以结晶形式分离时，可能含有不同量的溶剂。因此，在本发明的范围之内包括所述式(I)的化合物的所有溶剂化物、特别是所有水合物，以及式(I)的化合物的盐的所有溶剂化物、特别是所有水合物。

[0147] 本发明还涉及治疗本文中描述的疾病或医学病症的方法，所述疾病或医学病症特别是白介素-17(IL-17A)、白介素17F(IL-17F)、白介素-22(IL-22)和/或干扰素-γ(INF-γ)的抑制在其中有益的疾病或医学病症，更特别是选自银屑病、银屑病性关节炎、自体免疫性甲状腺炎、格雷夫氏病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、强直性脊柱炎、I型糖尿病、多发性硬化症、乳糜泻、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、白塞病、特应性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、椎间盘突出、痤疮、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、AIH(自体免疫性肝炎)、PBC(外周胆汁性胆管炎)、PSC(原发性硬化性胆管炎)、肥胖症、狼疮性肾炎、糖尿病和骨关节炎的疾病或医学病症，所述方法包括向需要的对象给药有效量的本文中所描述的式(I)的化合物。类似地，本发明还涉及与上述相同的方法，其涵盖了本文中描述的其他实施方式，特别是用于本文中所描述的医学治疗的医学用途和化合物。

[0148] 本发明还涉及包含根据本发明所述的化合物的药物组合物、试剂盒和套装试剂盒。

[0149] 本发明还涉及根据本发明所述的化合物用于生产药物组合物的用途，所述药物组合物用于治疗和/或预防本文中所提到的疾病、障碍、病患和/或病症。

[0150] 本发明还涉及本文中描述的方法和医学用途，其涵盖本文中所描述的药物组合物。

[0151] 本文中所描述的药物组合物包含一种或多种根据本发明所述的化合物和可药用

载体或稀释剂。

[0152] 此外，本发明涉及一种制成品，其包含包装材料和包含在所述包装材料中的药剂，其中所述药剂对本文中所描述的医学病症有治疗效果，并且其中所述包装材料包含指示所述药剂可用于预防或治疗所述医学病症的标签或包装说明书，并且其中所述药剂包含一种或多种根据本发明所述的式(I)的化合物。所述包装材料、标签和包装说明书在其他方面雷同或类似于通常被视为用于具有相关用途的药物的标准的包装材料、标签和包装说明书。

[0153] 根据本发明所述的药物组合物通过本领域技术人员已知并熟悉的方法来制备。作为药物组合物，本发明的化合物(＝活性化合物)被原样使用，或者特别是与适合的制药辅助剂和/或赋形剂相组合，以例如片剂、包衣片剂、胶囊、囊片、栓剂、贴片(例如作为TTS)、乳液、悬液、凝胶或溶液的形式使用，活性化合物含量有利地在0.1至95％之间，并且其中通过所述辅助剂和/或赋形剂的适当选择，可以获得极好地适合于所述活性化合物和/或所需的起效时间的药物给药形式(例如延迟释放形式或肠溶形式)。

[0154] 凭借专业知识，本领域技术人员熟悉适合于所需药物剂型、制剂或组合物的辅助剂、介质、赋形剂、稀释剂、载体或佐剂。除了溶剂之外，还可以使用凝胶形成剂、软膏基料和其他活性化合物赋形剂，例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、防腐剂、增溶剂、着色剂、络合剂或渗透促进剂。

[0155] 取决于待治疗或预防的具体疾病，通常被给药用于治疗或预防该疾病的其他治疗活性剂可以任选地与根据本发明所述的化合物共同给药。当在本文中使用时，通常被给药用于治疗或预防特定疾病的其他治疗剂已知适合于所治疗的疾病。

[0156] 在本发明的另一方面，根据本发明所述的化合物或所述式(I)的化合物的盐或溶剂化物，可以与通常用于治疗本文中所描述的医学病症的标准治疗剂相组合。

[0157] 根据专业知识，本领域技术人员了解所述共同给药的其他治疗剂的每日总剂量和给药形式。所述每日总剂量可以在广阔范围内变化。在本发明的实践中并且取决于上文提到的用途的详情、特征和目的，根据本发明所述的化合物可以在组合疗法中，与一种或多种标准治疗剂、特别是本领域中已知的化疗或靶特异性抗癌剂例如上文所提到的药剂分开、依次、同时或按时间顺序交错地给药(例如作为合并的单元剂型，作为分开的单元剂型或相邻的分立的单元剂型，作为固定或非固定组合，作为套装试剂盒或作为混合物)。

[0158] 因此，本发明的另一方面是一种组合或药物组合物，其包含作为第一活性剂的根据本发明所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物，作为第二活性剂的本领域中已知用于本文所描述的医学病症的标准治疗剂，和任选的可药用载体、稀释剂和/或赋形剂，用于在疗法中以任何顺序依次、分开、同时或按时间顺序交错地使用，以例如在患者中治疗、预防或改善本文中所描述的医学病症。

[0159] 在这种情况下，本发明还涉及一种组合，其包含作为第一活性成分的至少一种根据本发明所述的化合物，和作为第二活性成分的至少一种本领域中已知用于本文所描述的医学病症的标准治疗剂，用于在疗法中，例如在本文中提到的那些疾病的疗法中分开、依次、同时或按时间顺序交错地使用。

[0160] 根据本发明，术语“组合”可以作为固定组合、非固定组合或套装试剂盒存在。“固定组合”被定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分一起存在于一个单元剂型或单个实体中的组合。“固定组合”的一个实例是其中所述第一活性成分和所述第二活性成分

存在于用于同时给药的混合物中，例如存在于制剂中的药物组合物。“固定组合”的另一个实例是其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于一个单元中但不是混合物中的药物组合。

[0161] “套装试剂盒”被定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于超过一个单元中的组合。“套装试剂盒”的一个实例是其中所述第一活性成分和所述第二活性成分分开地存在的组合。所述套装试剂盒的组分可以分开、依次、同时或按时间顺序交错地给药。

[0162] 根据本发明所述的组合或套装试剂盒的所述第一和第二活性成分可以被提供为分开的制剂(即彼此独立)，其随后被带到一起用于在组合疗法中同时、依次、分开或按时间顺序交错地使用;或作为组合包装的分开的组分一起包装或存在，用于在组合疗法中同时、依次、分开或按时间顺序交错地使用。

[0163] 根据本发明所述的组合或套装试剂盒的所述第一和第二活性成分的药物制剂的类型可以是相似的，即两种成分被配制在分开的片剂或胶囊中，或者可以是不同的，即适合于不同的给药形式，例如一种活性成分被配制成片剂或胶囊，另一种活性成分被配制成用于例如静脉内给药。

[0164] 根据本发明所述的组合、组合物或试剂盒的所述第一和第二活性成分的量合在一起可以包含用于治疗、预防或改善本文中所描述的医学病症的治疗有效量。

[0165] 本发明的另一方面是一种用于在需要治疗的患者中共同治疗本文中所描述的医学病症的方法，所述方法包括向所述患者分开、依次、同时、固定或非固定地给药治疗有效且可耐受量的一种或多种根据本发明所述的化合物和治疗有效且可耐受量的一种或多种本领域中已知用于本文中所述描述的医学病症的治疗剂。

[0166] 以通用或特定形式指称或请求保护所述式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物在制造用于治疗疾病或医学病症的药物中的用途，同样指称治疗所述疾病或医学病症的相应方法，所述方法包括向需要的对象给药治疗有效且可耐受量的式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物;用于治疗所述疾病或医学病症的包含式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物的组合物;用于所述疾病或医学病症的治疗的式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物，反之亦然。

[0167] 为了生产所述药物组合物，具体来说将本发明的化合物(＝活性化合物)与适合的药物辅助剂混合并进一步加工，以给出适合的药物制剂。适合的药物制剂是例如粉剂、乳液、悬液、喷剂、油、软膏、脂质软膏、霜剂、糊剂、凝胶或溶液。根据本发明所述的药物组合物通过本身已知的方法来制备。

[0168] 所述活性化合物的剂量按照常规的数量级执行。因此，局部施用形式(例如软膏)含有浓度为例如0.1-99％的所述活性化合物。在全身性疗法(p.o.)的情况下常规剂量通常在每天0.3至30mg/kg之间，在(i.v.)的情况下通常在0.3至30mg/kg/h之间。最佳给药方案和给药持续时间、特别是在每种情况下必需的活性化合物的最佳剂量和给药方式的选择，可以由专业技术人员在其专业知识的基础上确定。

[0169] 本发明的化合物类别可用于开发适合于治疗自体免疫疾病和慢性炎症，或者更通常来说适合于治疗白介素-17(IL-17)和/或干扰素-γ(INF-γ)的抑制在其中有益的疾病的药物。

[0170] 本发明的化合物也可用于治疗与炎性细胞因子相关或由炎性细胞因子介导的疾病，例如银屑病、银屑病性关节炎、自体免疫性甲状腺炎、格雷夫氏病、类风湿性关节炎、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、强直性脊柱炎、I型糖尿病、多发性硬化症、乳糜泻、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、白塞病、特应性皮炎、扁平苔癣、干燥综合征、椎间盘突出、痤疮、移植物抗宿主反应、宿主抗移植物反应、AIH(自体免疫性肝炎)、PBC(外周胆汁性胆管炎)、PSC(原发性硬化性胆管炎)、肥胖症、狼疮性肾炎、糖尿病和骨关节炎。

[0171] 已出人意料地发现，本文中详述的具有R1基团的化合物显示出高的细胞因子诱导，同时具有有利的水溶性和/或微粒体稳定性。下面的实施例部分示出了进一步的细节。

实施例

[0172] a)合成

[0173] 当在本文中使用时，术语“室温”或“r.t.”通常是指约25℃；“aq”是指水性；“prep.”是指制备型；“TLC”是指薄层层析；“quant.”是指定量的。具有立体中心的未具体指明立体化学的化合物作为立体异构体的混合物获得。为完整性起见，在下面的合成图式中在每种情况下指示的残基“R”是指通用的占位基团，特别是包括可以在每个图式后的具体实施例中看到的特定基团及其类似物，并且“R”的含义在不同的合成图式以及每个图式中的不同位置之间可能不同。

[0174] 使用的分析装置

[0175] 分析型LC/ESI-MS:Waters 2700自动进样器。Waters 1525多溶剂递送系统。5μL进样环。柱，Phenomenex Onyx Monolythic C18 50x2mm，带有不锈钢2μm预过滤器。洗脱剂A，H_2O+0.1％HCOOH;洗脱剂B，MeCN。梯度，3.80min内5％B至100％B，然后等度0.20min，然后在0.07min内返回到5％B，然后等度0.23min;流速，0.6ml/min或1.2ml/min。

[0176] 带有电喷雾源的Waters Micromass ZQ 4000单四极杆质谱仪。MS方法，MS4_15minPM-80-800-35V;正/负离子模式扫描，m/z在0.5s内80-800;毛细管电压，3.50kV;锥电压，50V;倍增器电压，650V;源区和脱溶剂气体温度，分别为120℃和300℃。Waters 2487双λ吸光度检测器，设置到254nm。软件，Waters Masslynx V 4.0。

[0177] 带有电喷雾源的Waters Micromass LCZ Platform 4000单四极杆质谱仪。MS方法，MS4_15minPM-80-800-35V;正/负离子模式扫描，m/z在1s内80-800;毛细管电压，4.0kV;锥电压，30V;倍增器电压，900V;源区和脱溶剂气体温度，分别为120℃和300℃。Waters 996光电二极管阵列检测器，设置在200至400nm。软件，Waters Masslynx V4.0。

[0178] 在实施例中给出的$[M+H]^+$的值是在相应化合物的相应LC/MS色谱图中发现的m/z值。发现这些值都在与所述化合物质子化后计算的精确质量相比+/-0.3单位的可容许限度之内。

[0179] 制备型薄层层析(制备型TLC):Merck PLC板，硅胶60F_{254}，0.5mm、1.0mm或2.0mm。

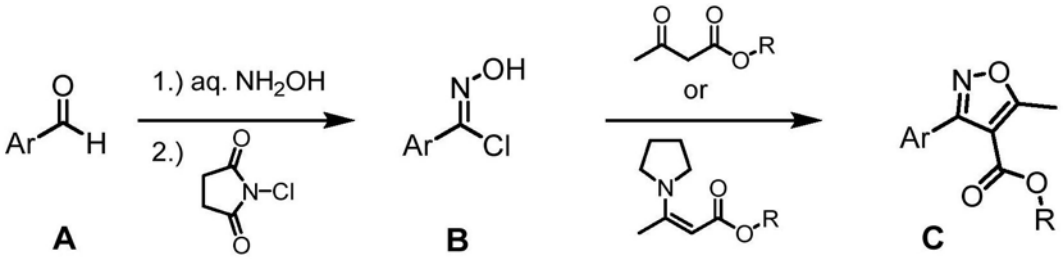
[0180] 柱层析:Acros硅胶60A，0.035-0.070mm。

[0181] 制备型HPLC-MS:I)Waters 2767自动进样器，带有分析型泵头(100μL)的Waters 600多溶剂递送系统;Waters 600控制器;带有制备型泵头(500μL)的Waters 2525二元梯度模块。柱上稀释:溶剂1，MeCN:H_2O 70:30(v/v);溶剂2，MeCN:MeOH:DMF 80:15:5(v/v/v);流速，5mL/min。带有10mL注射器和10mL进样环的自动进样器2767。柱6位阀Flom 401，使用

Waters X-Terra RP18,5μm,19x150mm并带有X-Terra RP18保护柱5μm,19x10mm,在20mL/min的流速下使用;Waters SunFire Prep OBD 5μm,30x50mm并带有SunFire RP18保护柱5μm,19x10mm,在25mL/min的流速下使用;Waters Atlantis Prep T3 OBD 5μm,30x50mm并带有Atlantis保护柱,在50mL/min的流速下使用;Waters X-Bridge Prep OBD 5μm,19x150mm并带有X-Bridge RP18保护柱5μm,19x10mm,在20mL/min的流速下使用;Waters Atlantis Prep T3 OBD 5μm,19x50mm并带有Atlantis保护柱,在25mL/min的流速下使用;以及YMC-Actus Hydrosphere C18 5μm,20x50mm并带有Actus保护柱,在20mL/min的流速下使用。洗脱剂A,含有0.1%(v/v)HCO_2H的H_2O或含有0.1%(v/v)NEt_3的H_2O;洗脱剂B,MeCN。各自适应于样品的不同线性梯度。进样体积9mL,取决于样品。补充溶剂,MeOH-MeCN-H_2O-HCO_2H 80:15:4.95:0.05(v/v/v/v)。补充泵,Waters Reagent Manager,流速为0.5mL/min。带有电喷雾源的Waters ZQ单四极杆质谱仪。正或负离子模式扫描,m/z在1s内105-950;毛细管电压,3.6kV;锥电压,45V;倍增器电压,700V;探头和脱溶剂气体温度,分别为120℃和250℃。具有质量或UV触发的分部收集功能的Waters分部收集器2767。Waters 2487双λ吸光度检测器,设置到254nm。软件,Waters Masslynx V 4.0SP4。

[0182] ^1H NMR波谱在室温下,在Bruker Supraleitendes Fourier NMR Spektrometer(超导傅里叶NMR波谱仪),Avance™ 300MHz上记录。化学位移δ以ppm为单位报告。某些信号的多重性(单峰、双重峰、三重峰、四重峰、多重峰)用相应的缩写(分别为s、d、t、q、m)指示。"br s"指示宽的单峰,"mC"指示集中的多重峰。溶剂残留信号被用作内标:δ($CDCl_3$)=7.26,δ(d6-DMSO)=2.50,δ(CD_3OD)=3.31,δ(d6-丙酮)=2.05。

[0183] 用于制备5-甲基异噁唑-4-甲酸烷基酯的通用程序

[0184] 

[0185] 在0℃下向醛(规模:60mmol)A在乙醇(0.5mL/mmol)和水(0.5mL/mmol)中的搅拌的混合物添加羟胺(1.3eq.,50wt%水溶液)。将所述混合物在室温搅拌24h,随后在减压下去除所有挥发物。将得到的粗品肟转移到DMF(1mL/mmol)中,并用NCS(1.0eq.)在室温下处理24h。

[0186] 如果需要,反应的起始可以通过只添加0.15eq.NCS,然后将无水氯化氢鼓泡通入DMF溶液直至反应温度升高至35℃来更好地控制;然后分部添加NCS(0.85eq.)。

[0187] 将所述反应混合物在DCM与水之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出粗品异羟肟酰氯B。

[0188] 也合成了下述异羟肟酰氯B,用于"环加成反应"部分内的转化,它们是实施例97至129和相关构件的合成的一部分:

[0189] -2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;LC/MS$[M+H]^+$的结果:208.1;

[0190] -2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;LC/MS$[M+H]^+$的结果:190.1;

[0191] -2,6-二氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯:这种芳香族取代模式在用2.0NCS代

替用于产生2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯的1.0eq.处理时从N-[(2-氯-3-甲氧基苯基)甲基亚基]羟胺产生);LC/MS[M+H]$^+$的结果:253.9;

[0192] ^{1}H NMR($CDCl_3$):3.92(3H,s,CH_3),6.97(1H,d,CH),7.32(1H,d,CH),8.39(1H,s,OH)。

[0193] -2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;LC/MS[M+H]$^+$的结果:220.0;

[0194] -2-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯

[0195] -3-(苯甲氧基)-2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;LC/MS[M+H]$^+$的结果:295.9;

[0196] -2-氯-3-(氯(羟基亚胺基)甲基)苯甲酸甲酯

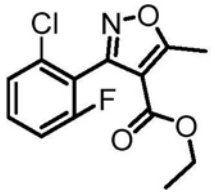
[0197] -3-(氯(羟基亚胺基)甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[0198] -3-(氯(羟基亚胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0199] 根据这个程序,使用如下所述的另外的合成步骤合成了下述构件C:

[0200] 3-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸(Z)-乙基酯:向吡咯烷(6mmol)缓慢添加3-氧代丁酸乙酯(1.0eq.)(注意:高度放热),给出黄色悬液。添加甲苯(5mL/mmol)以使用Dean Stark分水器去除从缩合反应产生的H_2O。将所述混合物在回流下加热5h得到溶液,随后通过蒸馏(8mbar,150℃)将其分级,得到作为黄色油状物的产物(4.2mmol,70%)。

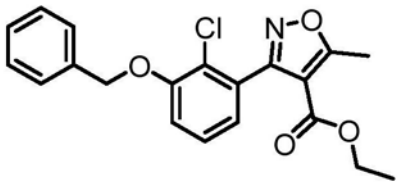
[0201] ^{1}H NMR($CDCl_3$):1.24(3H,t,CH_3),1.92(4H,m,CH_2),2.45(3H,s,CH_3),3.28(4H,m,CH_2),4.08(2H,q,CH_2),4.46(1H,s,CH)。

[0202] 

[0203] 3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸乙酯

[0204] 在0℃下向(Z)-2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯(65mmol)在DMF中的溶液(2mL/mmol)逐滴添加3-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸(Z)-乙基酯的溶液(1.05eq.,在EtOH中,0.3mL/mmol)。在室温搅拌1h后,在2h内逐滴添加三乙胺(1.1eq.,在EtOH中,0.1mL/mmol)。将混合物在室温搅拌24h。将得到的混合物过滤,并将滤液在CH_2Cl_2与水之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩。将粗产物在10mbar和160℃下蒸馏。获得作为橙色油状物的产物(80%)。

[0205] ^{1}H NMR($CDCl_3$):1.07(3H,t,CH_3),2.79(3H,s,CH_3),4.14(2H,q,CH_2),7.09(1H,td,CH-arom.),7.29(1H,d,CH-arom.),7.39(1H,m,CH-arom.)。

[0206] 

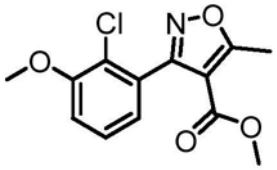
[0207] 3-(3-苯甲氧基-2-氯-苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸乙酯

[0208] 在0℃下向(Z)-3-(苯甲氧基)-2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯(60mmol)在DMF中的溶液(1mL/mmol)逐滴添加3-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸(Z)-乙基酯的溶液(1.05eq.,在EtOH中,0.3mL/mmol)。在室温搅拌1h后,在2h内逐滴添加三乙胺(1.1eq.,在EtOH中,0.1mL/

mmol)。将混合物在室温搅拌24h。在减压下去除所有挥发物。将粗产物在2mbar和175-185℃下蒸馏。获得作为油状黄色固体的产物(94%)。

[0209] LC/MS[M+H]$^+$的结果:372.0;

[0210] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):0.98(3H,t,CH$_3$),4.06(2H,q,CH$_2$),4.57(3H,s,CH$_3$),5.07(2H,s,CH$_2$),6.80(1H,d,CH-arom.),7.30(7H,m,CH-arom.)。

[0211] 

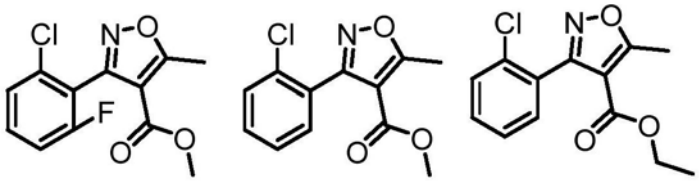
[0212] 3-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸甲酯

[0213] 将(Z)-2-氯-N-羟基-3-甲氧基苯-1-碳酰亚胺氯(17mmol)溶解在DMF(2mL/mmol)中,并添加乙酰乙酸甲酯(2.0eq.),然后添加三乙胺(5.0eq.)。将混合物在室温搅拌24h,然后在CH$_2$Cl$_2$与水之间分配。将合并的有机层在MgSO$_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚到石油醚/乙酸乙酯80:20),得到浅棕色固体(75%)。

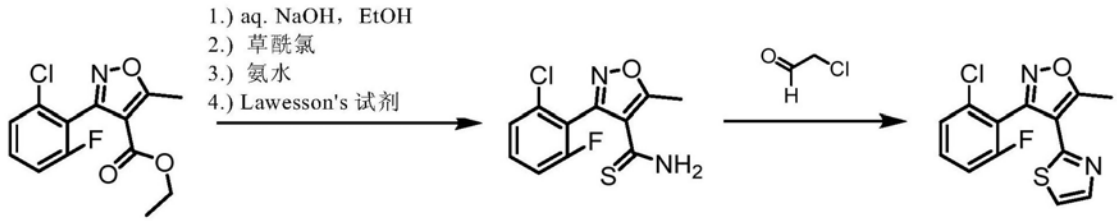
[0214] LC/MS[M+H]$^+$的结果:282.00;

[0215] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ2.75(3H,s,CH$_3$),3.69(3H,s,OCH$_3$),3.94(3H,s,OCH$_3$),7.01(1H,dd,CH-arom.),7.05(1H,dd,CH-arom.),7.31(1H,dd,CH-arom.)。

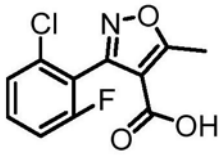
[0216] 3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸甲酯购自Apollo Scientific(PC9397)。3-(2-氯苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸甲酯和3-(2-氯苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸乙酯购自ABCR(分别为AB158164和AB334755)。

[0217] 

[0218] 3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基-4-(噻唑-2-基)异噁唑的制备

[0219] 

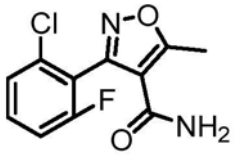
[0220] 将28.4g(100mmol)3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸乙酯的溶液溶解在40mL乙醇中,添加40mL aq.NaOH(4.0M)。将所述混合物加热至60℃24h。在减压下蒸发掉部分甲醇,并通过添加aq.HCl(4.0M)将剩余的溶液酸化。形成沉淀,将其过滤出来,用H$_2$O洗涤并在真空中干燥,得到25.2g(99%)作为灰白色固体的粗品3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸。

[0221] 

[0222] LC/MS[M+H]$^+$的结果:255.9;

[0223] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ2.79(3H,s,CH$_3$),7.09(1H,dt,CH-arom.),7.30(1H,dd,CH-arom.),7.47-7.34(1H,m,CH-arom.)。

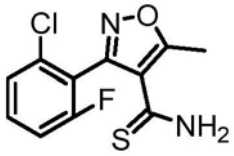
[0224] 向25.2g(99mmol)粗品3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸在CH_2Cl_2(300mL)中的浅米色悬液添加催化量的DMF(约0.1mL),然后逐滴添加草酰氯(5.0eq.),得到橙色-红色溶液。将反应混合物回流1h,然后在减压下去除所有挥发物。将粗品材料3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-羰基氯直接转移到Et_2O(250mL)中并冷却至0℃。添加10%aq.Na_2CO_3(250mL),将得到的两相混合物剧烈搅拌,同时缓慢添加氨水溶液(50mL;NH_3在水中的35wt%溶液)。将反应混合物在0℃搅拌10min,然后在r.t.搅拌3h。将两相分离,将有机相用H_2O和5%aq.HCl洗涤,在$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩,得到作为米色固体的粗品3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺(22.7g,90%)。

[0225] 

[0226] LC/MS[M+H]$^+$的结果:254.9;

[0227] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ2.79(3H,s,CH$_3$),5.40(2H,br,NH$_2$),7.18(1H,t,CH-arom.),7.38(1H,d,CH-arom.),7.55-7.42(1H,m,CH-arom.)。

[0228] 向12.7g(50mmol)粗品3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺在150mL二噁烷(Sure/Seal)中的溶液添加1.0eq.Lawesson's试剂。将所述混合物在回流下搅拌4h。在冷却至r.t.后,过滤掉沉淀物,并将滤液在减压下浓缩。将油状残留物通过柱层析进行纯化(硅胶;洗脱剂:100%CH_2Cl_2),得到11.0g(81%)作为黄色固体的3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-硫代甲酰胺。

[0229] 

[0230] LC/MS[M+H]$^+$的结果:270.9;

[0231] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ2.84(3H,s,CH$_3$),6.50(1H,br,NH),7.17(1H,td,CH-arom.),7.30(1H,br,NH),7.36(1H,dt,CH-arom.),7.51-7.40(1H,m,CH-arom.).

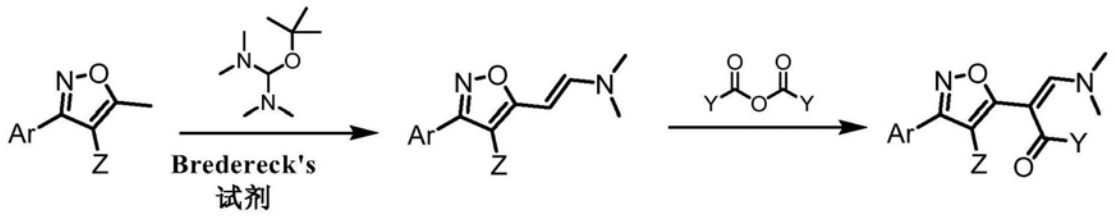
[0232] 向10.8g(40mmol)3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-硫代甲酰胺在乙醇中的黄色悬液添加氯乙醛溶液(10eq.;50wt%,在H_2O中),并将反应混合物在回流下搅拌24h。在减压下去除所有挥发物。将残留物溶解在EtOAc中并用水洗涤3次。将有机相在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:100%CH_2Cl_2)。获得作为黄色油状物的标题化合物3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基-4-(噻唑-2-基)异噁唑(8.37g,71%)。

[0233] 

[0234] LC/MS[M+H]$^+$的结果:294.9;

[0235] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ2.89(3H,s,CH$_3$),7.15(1H,td,CH-arom.),7.19(1H,d,CH-arom),7.35(1H,dt,CH-arom.),7.52-7.42(1H,m,CH-arom.),7.80(1H,d CH-arom.)。

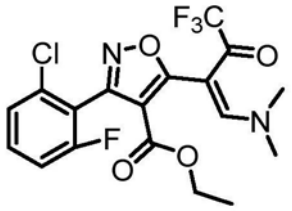
[0236] 制备5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑和5-(1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑的通用程序

[0237] 

[0238] 步骤1:向3-芳基-5-甲基异噁唑(10mmol)在无水甲苯中的溶液(Sure/Seal;2mL/mmol)添加叔丁氧基-双(二甲基氨基)甲烷(Bredereck's试剂:2.5eq.)。将所述反应混合物在回流下加热5h,然后冷却至室温,在减压下浓缩,并在CH$_2$Cl$_2$与水之间分配。将合并的有机层在MgSO$_4$上干燥,在减压下去除挥发物,给出粗品烯胺中间体。

[0239] 步骤2a,Y=CF$_3$:将步骤1的粗品烯胺中间体(10mmol)溶解在CH$_2$Cl$_2$(3mL/mmol)中并冷却至0℃。在这个温度下逐滴添加三氟乙酸酐(2.0eq.),然后添加三乙胺(1.0eq.)。允许所述反应混合物在3h内升温至室温,接下来在CH$_2$Cl$_2$与水之间分配。将合并的有机层用饱和aq.NaHCO$_3$洗涤并在MgSO$_4$上干燥。将粗产物在硅胶上通过快速层析进行纯化(洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$至CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5)。

[0240] 步骤2b,Y=Me:将步骤1的粗品烯胺中间体(10mmol)溶解在THF(Sure/Seal;3mL/mmol)中,并添加乙酰氯(2.5eq.)和二异丙基乙基胺(3.0eq.)。将反应混合物在回流下加热18h。转化通过TLC进行监测,为了驱动转化完成可能需要另外的乙酰氯。在冷却至室温后,将混合物在CH$_2$Cl$_2$与水之间分配。将合并的有机层用饱和aq.NaHCO$_3$洗涤并在MgSO$_4$上干燥。将粗产物在硅胶上通过快速层析进行纯化(洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$至CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5)。

[0241] 

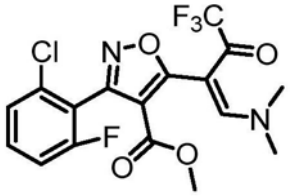
[0242] (Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(步骤1+2a)

[0243] 灰白色粉末,两步后得率48%。

[0244] LC/MS[M+H]$^+$的结果:434.8;

[0245] ^{1}H NMR(DMSO):δ0.84(3H,t,CH$_3$),2.52(3H,s,CH$_3$),3.29(H,s,CH$_3$),3.92(2H,q,CH$_2$),7.32(1H,t,CH-arom.),7.42(1H,d,CH-arom.),7.54(7H,m,CH-arom.),8.00(1H,s,

CH)。

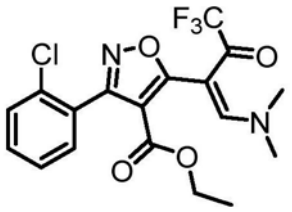
[0246] 

[0247] (Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(步骤1+2a)

[0248] 浅黄色粉末,两步后得率53%。

[0249] LC/MS[M+H]$^+$的结果:420.8;

[0250] ^{1}H NMR(DMSO):δ3.63(3H,s,CH_3),3.40(3H,s,CH_3),3.57(3H,s,CH_3),7.44(1H,t,CH-arom.),7.53(1H,d,CH-arom.),7.65(7H,m,CH-arom.),8.12(1H,s,CH)。

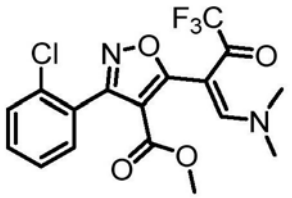
[0251] 

[0252] (Z)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(步骤1+2a)

[0253] 黄色固体,两步后得率46%。

[0254] LC/MS[M+H]$^+$的结果:416.7;

[0255] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.38(3H,t,CH_3),2.75(6H,s,2x CH_3),4.12(2H,q,CH_2),7.45(5H,t,CH-arom.)。

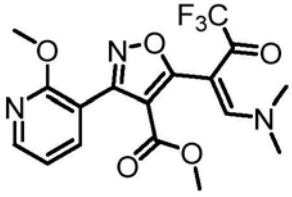
[0256] 

[0257] (Z)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(步骤1+2a)

[0258] 浅黄色粉末,两步后得率42%。

[0259] LC/MS[M+H]$^+$的结果:403.1;

[0260] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ3.72(3H,s,CH_3),3.34(3H,s,CH_3),3.63(3H,s,CH_3),7.44(4H,m,CH-arom.),7.95(1H,s,CH)。

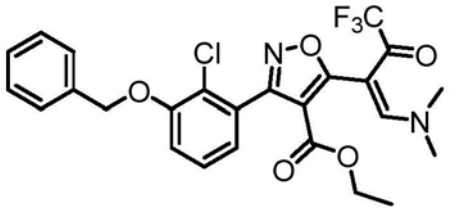
[0261] 

[0262] (Z)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)异噁唑-4-甲酸甲酯

[0263] 从构件2-甲氧基吡啶-3-甲醛(30mmol)开始，遵照上述通用反应程序的步骤1+2a，得到作为浅黄色粉末的标题化合物，5步后得率为16％。

[0264] LC/MS[M+H]$^+$的结果：399.9；

[0265] ^{1}H NMR(DMSO)：δ3.64(3H,s,CH_3)，3.41(3H,s,CH_3)，3.59(3H,s,CH_3)，3.82(3H,s,CH_3)，7.15(1H,dd,CH-arom.)，7.92(1H,dd,CH-arom.)，8.09(1H,s,CH)，8.34(1H,dd,CH-arom.)。

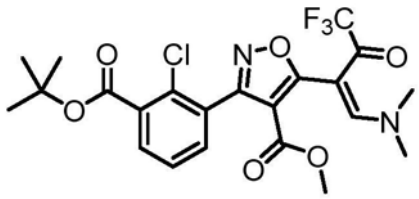
[0266] 

[0267] (Z)-3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(步骤1+2a)

[0268] 浅褐色油状物，两步后得率38％。

[0269] LC/MS[M+H]$^+$的结果：523.1；

[0270] ^{1}H NMR(DMSO)：δ1.02(3H,t,CH_3)，2.73(3H,d,N-CH_3)，3.34(3H,d,N-CH_3)，4.09(2H,q,CH_2)，5.21(2H,s,CH_2)，7.12(2H,m,CH-arom.)7.39(6H,m,CH-arom.)，7.97(1H,s,CH)。

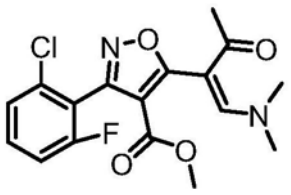
[0271] 

[0272] (Z)-3-(3-(叔丁氧基羰基)-2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯

[0273] 将2-氯-3-甲酰基苯甲酸(25mmol)溶解在THF(75mL)中，并添加二碳酸二叔丁酯(2.0eq.)和N,N-二甲基氨基吡啶(0.2eq.)。将混合物在室温搅拌18h。将所述混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将合并的有机层用饱和aq.$NaHCO_3$和盐水洗涤，在$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩。在硅胶上快速层析(洗脱剂：石油醚到石油醚/乙酸乙酯80:20)，得到2-氯-3-甲酰基苯甲酸叔丁酯(87％)。从该构件开始，遵照上述通用反应程序的步骤1+2a，得到作为灰白色粉末的标题化合物，5步后得率为27％。

[0274] LC/MS[M+H]$^+$的结果：523.1；

[0275] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ1.61(9H,s,t-Bu)，3.73(3H,s,CH_3)，3.35(3H,s,CH_3)，3.63(3H,s,CH_3)，7.43(1H,t,CH-arom.)，7.59(1H,dd,CH-arom.)，7.81(1H,dd,CH-arom.)，7.96(1H,s,CH)。

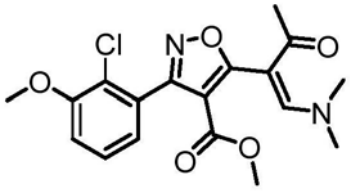
[0276] 

[0277] (Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(步骤1+2b)

[0278] 橙色固体,两步后得率52%。

[0279] LC/MS[M+H]$^+$的结果:367.1;

[0280] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ2.04(3H,s,CH_3),2.63(3H,d,N-CH_3),3.21(3H,d,N-CH_3),3.64(3H,s,CH_3),7.13(1H,t,CH-arom.),7.31(1H,d,CH-arom.),7.41(1H,m,CH-arom.),7.87(1H,s,CH)。

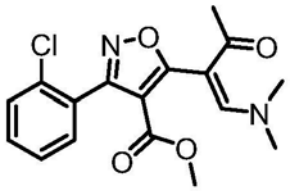
[0281] 

[0282] (Z)-3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(步骤1+2b)

[0283] 浅棕色油状物,两步后得率63%。

[0284] LC/MS[M+H]$^+$的结果:379.0;

[0285] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ2.45(3H,s,CH_3),2.67(3H,d,N-CH_3),3.17(3H,d,N-CH_3),3.63(3H,s,CH_3),3.94(3H,s,CH_3),7.09(2H,m,CH-arom.),7.35(1H,t,CH-arom.),7.41(1H,m,CH-arom.),7.85(1H,s,CH)。

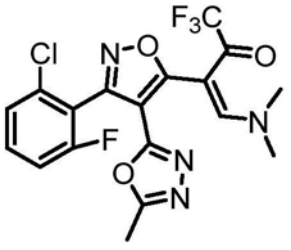
[0286] 

[0287] (Z)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(步骤1+2b)

[0288] 米黄色-棕色固体,两步后得率40%。

[0289] LC/MS[M+H]$^+$的结果:349.3;

[0290] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ2.05(3H,s,CH_3),2.70(3H,d,N-CH_3),3.17(3H,d,N-CH_3),3.63(3H,s,CH_3),7.44(4H,m,CH-arom.),7.87(1H,s,CH)。

[0291] 

[0292] (Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮

[0293] 将3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸甲酯(50mmol)的溶液溶解在20mL乙醇中,并添加20mL aq.NaOH(4.0M)。将所述混合物加热至60℃24h。在减压下部分蒸发掉乙

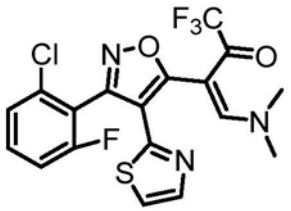
醇，并通过添加aq.HCl(4.0M)将剩余的溶液酸化。形成沉淀，将其过滤出来，用H_2O洗涤并在真空中干燥，定量地得到作为灰白色固体的粗品3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酸。

[0294] 将所述羧酸(10mmol)在30mL $SOCl_2$中的溶液回流3h。在真空中完全去除挥发物。将残留物溶解在二噁烷(Sure/Seal;100mL)中，并逐滴添加到N_2H_4*H_2O(20eq.)在50mL二噁烷中的搅拌的混合物。将混合物在室温搅拌2h，接下来在乙酸乙酯与水之间分配。将合并的有机层用水和盐水洗涤，在$MgSO_4$上干燥。蒸发至干，得到粗品肼，接下来将其在约1.85mmol(约500mg)样品中，在10mL乙酸酐存在下，在微波辐射下在140℃加热6h。将多个微波反应的合并的混合物用二氯甲烷稀释并用水洗涤，在硫酸钠上干燥，过滤，并在减压下浓缩。在硅胶上的柱层析(洗脱剂:CH_2Cl_2到CH_2Cl_2/MeOH 98:2)给出作为浅黄色油状物的2-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基-1,2-噁唑-4-基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑，三步后得率为38％。

[0295] 从这种构件(3mmol)开始，通过上述通用反应步骤1+2a，得到作为黄色粉末的标题化合物，两步后得率为44％。

[0296] LC/MS$[M+H]^+$的结果:349.3;

[0297] ^1H NMR($CDCl_3$):δ2.39(3H,s,CH_3),2.73(3H,d,N-CH_3),3.36(3H,d,N-CH_3),7.14(1H,t,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),7.45(1H,m,CH-arom.),8.04(1H,s,CH)。

[0298] 

[0299] (Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(步骤1+2a)

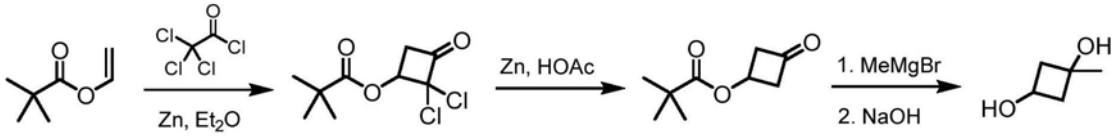
[0300] 橙色粉末，两步后得率25％。

[0301] LC/MS$[M+H]^+$的结果:445.7;

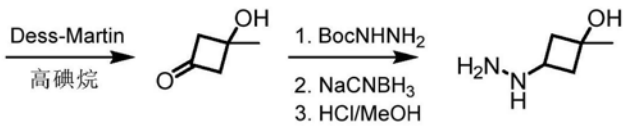
[0302] ^1H NMR($CDCl_3$):δ2.65(3H,d,N-CH_3),3.25(3H,d,N-CH_3),7.06(1H,t,CH-arom.),7.15(1H,d,CH-arom.),7.25(1H,d,CH-arom.),7.38(1H,m,CH-arom.),7.60(1H,d,CH-arom.),8.01(1H,s,CH)。

[0303] 3-肼基-环丁醇的合成

[0304] 3-肼基-1-甲基环丁-1-醇



[0305]



[0306] -新戊酸2,2-二氯-3-氧代环丁基酯

[0307] 向冷却至15℃的新戊酸乙烯酯(40.0g,0.321mol)和Zn粉(41.2g,0.634mol)在

Et_2O(300mL)中的搅拌的溶液缓慢地(在2h内)逐滴添加2,2,2-三氯乙酰氯(73.2g,0.407mol)在Et_2O(150mL)中的溶液。将所述反应混合物在室温下继续搅拌4h,然后通过硅藻土垫过滤。将滤液用水(400mL)和盐水(400mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯30:1),提供作为无色固体的所需化合物(59.2g,得率:79%)。

[0308] -新戊酸3-氧代环丁基酯

[0309] 向冷却至15℃的Zn粉(80.8g,1.24mol)在AcOH(300mL)中的搅拌的悬液缓慢地(在0.5h内)逐滴添加新戊酸2,2-二氯-3-氧代环丁基酯(59.0g,0.248mol)在AcOH(100mL)中的溶液。将所述反应混合物在室温下继续搅拌1h,然后通过硅藻土垫过滤。将滤液用甲基叔丁基醚(1.5L)稀释,用盐水(400mL x 4)和饱和aq.$NaHCO_3$(400mL x 4)轮流洗涤直至pH约为8,在无水Na_2SO_4上干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯25:1),提供作为油状物的所需化合物(29.0g,得率:59%)。

[0310] -新戊酸3-羟基-3-甲基环丁基酯

[0311] 向冷却至0℃的MeMgBr(118mL,0.353mol,3M,在Et_2O中)在无水THF(80mL)中的搅拌的悬液缓慢地(在0.5h内)逐滴添加新戊酸3-氧代环丁基酯(40.0g,0.235mol)在THF(100mL)中的溶液。将所述反应混合物在室温下继续搅拌1.5h。将反应混合物倾倒在冷的饱和aq.NH_4Cl(300mL)中。将有机相用盐水(200mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯2:1),提供作为粘性油状物的所需化合物(26.0g,得率:60%)。

[0312] -1-甲基环丁-1,3-二醇

[0313] 向室温下的新戊酸3-羟基-3-甲基环丁基酯(3.30g,0.0177mol)在MeOH(30mL)中的搅拌的溶液添加NaOH(3.18g,0.0775mol)在水(30mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌18h,然后在减压下浓缩以去除大部分MeOH。用1M aq.HCl将残留物调整到pH=4,并用CH_2Cl_2洗涤(30mL x 2)。将水性相在减压下在55℃浓缩。将残留物与EtOH(20mL x 2)进行共沸蒸馏。添加CH_2Cl_2/EtOH 10:1(30mL)溶液和$NaHCO_3$固体(2g)。将得到的混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩,提供作为浅黄色油状物的所需化合物(1.40g,得率:77%)。

[0314] -3-羟基-3-甲基环丁酮

[0315] 向室温下的1-甲基环丁-1,3-二醇(11.6g,0.114mol)在CH_2Cl_2(200mL)和THF(30mL)中的搅拌的溶液添加Dess-Martin高碘烷(53.0g,0.125mol)。将所述反应混合物在室温下搅拌18h,然后通过硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩,提供作为浅黄色油状物的粗品所需化合物(11.4g)。该粗品产物不需进一步纯化用于下一步骤中。

[0316] -2-(3-羟基-3-甲基环丁基)肼甲酸叔丁酯

[0317] 向室温下的3-羟基-3-甲基环丁酮(11.4g粗品,0.114mol)在MeOH(200mL)中的搅拌的溶液添加$BocNHNH_2$(18.1g,0.137mol)和AcOH(0.5mL)。将所述反应混合物在室温下搅拌3h,然后在室温下添加$NaBH_3CN$(14.4g,0.228mol)。将所述反应混合物在室温下搅拌2h,然后冷却至80℃18h。将所述反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物用EtOAc(200mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)轮流洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 100:1至40:1),提供作为粘性油状物的所需化合物(12.0g,得率:40%)。

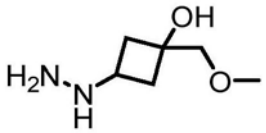
[0318] -3-肼基-1-甲基环丁醇盐酸盐

[0319] 将2-(3-羟基-3-甲基环丁基)肼甲酸叔丁酯(350mg,1.62mmol)在HCl/MeOH(3M;4mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将所述反应混合物在减压下浓缩,提供作为粘性油状物的所需化合物(275mg,得率:100%)。

[0320] LC/MS[M+H]$^+$的结果:116.9;

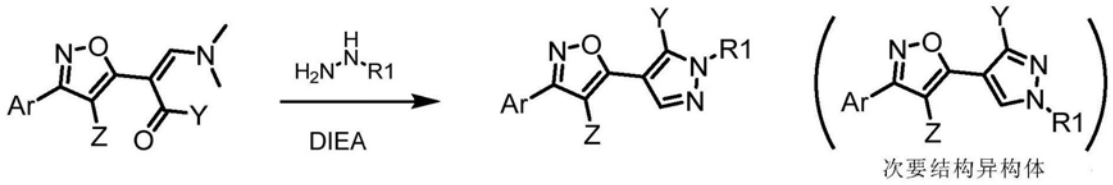
[0321] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.23(3H,d,CH_3),2.09(4H,m,CH_2),3.68(1H,m,CH),3.91(2H,s,NH_2)。

[0322] 3-肼基-1-(甲氧基甲基)环丁-1-醇

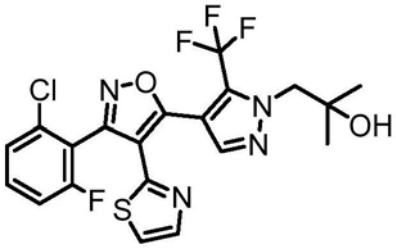
[0323] 

[0324] 这种肼基-环丁醇的合成类似于3-肼基-1-甲基环丁-1-醇,只是将使用MeMgBr的反应步骤替换为使用THF中的甲氧基甲基氯化镁(30℃,18h)。

[0325] 制备3-芳基-5-(1,5-二取代的-1H-吡唑-4-基)异噁唑的通用程序

[0326] 

[0327] 向2-酰基-1-(二甲基氨基)-乙烯在无水乙醇中的溶液(4mL/mmol)添加相应的肼衍生物(1.3eq.)和N,N-二异丙基乙基胺(如果肼作为游离碱使用的话1.3eq.,如果肼作为盐酸盐使用的话3.0eq.)。取决于通过LCMS监测的转化,将反应混合物在60℃加热2至18h。在一些情况下,为了驱动转化完成,需要加热至高达78℃。将混合物在CH_2Cl_2与饱和aq.NH_4Cl之间分配,将有机层在$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩。使用制备型TLC(pTLC)在硅胶上分离产物。

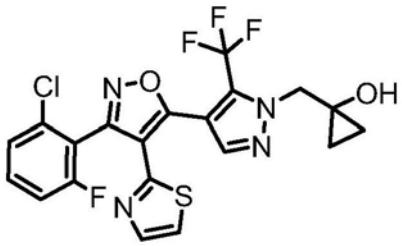
[0328] 

[0329] 实施例1:1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[0330] 标题化合物从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(2.2mmol)和1-肼基-2-甲基丙-2-醇作为微黄色固体合成(53%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0331] LC/MS[M+H]$^+$的结果:486.8;

[0332] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.26(6H,s,2xCH_3),4.26(1H,s,OH),4.32(2H,s,CH_2),7.17(1H,td,CH-arom.),7.21(1H,d,CH-arom.),7.36(1H,dt,CH-arom.),7.54-7.44(1H,m,CH-arom.),7.69(1H,d,CH-arom.),8.11(1H,s,CH-arom.)。

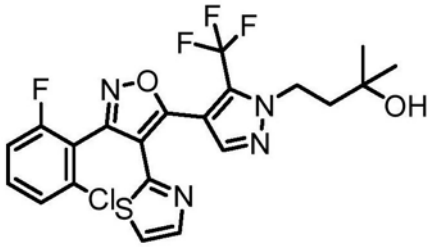
[0333] 

[0334] 实施例2:1-((4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙醇

[0335] 标题化合物从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(0.22mmol)和1-(肼基甲基)环丙醇作为橙色油状物合成(27%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0336] LC/MS[M+H]$^+$的结果:484.6;

[0337] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.81-0.74(2H,m,CH_2),1.05-0.97(2H,m,CH_2),4.21-4.00(1H,m,OH),4.42(2H,s,CH_2),7.16(1H,td,CH-arom.),7.22(1H,d,CH-arom.),7.35(1H,dt,CH-arom.),7.53-7.43(1H,m,CH-arom.),7.71(1H,d CH-arom.),8.12(1H,s,CH-arom.)。

[0338] 

[0339] 实施例3:4-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇

[0340] 标题化合物从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(0.57mmol)和4-肼基-2-甲基丁-2-醇作为微黄色油状物合成(2%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 98:2)。

[0341] LC/MS[M+H]$^+$的结果:501.2;

[0342] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.33(6H,s,2xCH_3),2.14(2H,dt,CH_2),4.54(2H,dt,CH2),7.16(1H,td,CH-arom.),7.21(1H,d,CH-arom.),7.35(1H,dt,CH-arom.),7.52-7.43(1H,m,CH-arom.),7.71(1H,d,CH-arom.),8.03(1H,s,CH-arom.)。

[0343] 

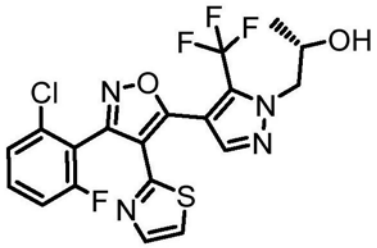
[0344] 实施例4:(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

[0345] 标题化合物从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(0.14mmol)和(R)-1-肼基丙-2-醇作为微黄色油状物

合成(23%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0346] LC/MS[M+H]$^+$的结果:472.8;

[0347] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.37(1H,d,OH),4.25(1H,dd,CH),4.48-4.32(2H,m,2xCH),7.16(1H,td,CH-arom.),7.22(1H,d,CH-arom.),7.36(1H,d,CH-arom.),7.54-7.44(1H,m,CH-arom.),7.71(1H,d,CH-arom.),8.09(1H,s,CH-arom.)。

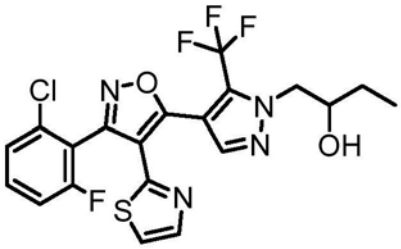
[0348] 

[0349] 实施例5:(2S)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

[0350] 标题化合物从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(0.14mmol)和(S)-1-肼基丙-2-醇作为微黄色油状物合成(33%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0351] LC/MS[M+H]$^+$的结果:472.8;

[0352] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.37(1H,d,OH),4.25(1H,dd,CH),4.47-4.32(2H,m,2xCH),7.17(1H,td,CH-arom.),7.22(1H,d,CH-arom.),7.36(1H,d,CH-arom.),7.54-7.44(1H,m,CH-arom.),7.71(1H,d,CH-arom.),8.09(1H,s,CH-arom.)。

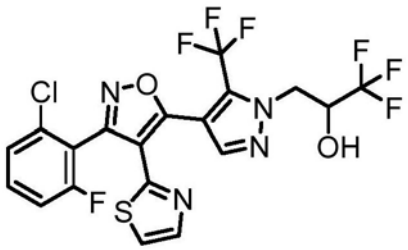
[0353] 

[0354] 实施例6:1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丁-2-醇(消旋体)

[0355] 标题化合物从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(0.60mmol)和1-肼基-2-丁醇作为黄色固体合成(7%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0356] LC/MS[M+H]$^+$的结果:486.8;

[0357] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.06(3H,t,CH_3),1.69-1.55(2H,m,CH_2),3.32(1H,br,OH),4.18-4.07(1H,m,CH),4.25(1H,dd,CH),4.41(1H,dd,CH),7.16(1H,td,CH-arom.),7.22(1H,d,CH-arom.),7.35(1H,dt,CH-arom.),7.54-7.42(1H,m,CH-arom.),7.71(1H,d,CH-arom.),8.09(1H,s,CH-arom.)、

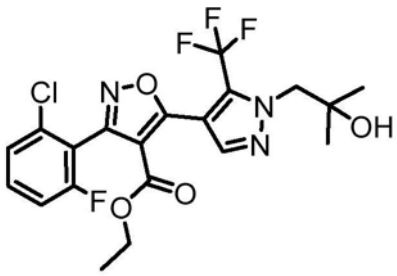
[0358] 

[0359] 实施例7:3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1,1,1-三氟丙-2-醇(消旋体)

[0360] 标题化合物从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(0.50mmol)和1,1,1-三氟-3-肼基丙-2-醇(消旋体)作为黄色固体合成(38%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5;在吡唑处的结构异构体的混合物60:40,参见上文的反应图式)。

[0361] LC/MS[M+H]$^+$的结果:527.20;

[0362] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ4.15(1H,br,OH),4.39(1H,dd,CH),4.71-4.49(2H,m,CH_2),7.17(1H,t,CH-arom.),7.23(1H,d,CH-arom.),7.36(1H,d,CH-arom.),7.55-7.45(1H,m,CH-arom.),7.71(1H,d,CH-arom.),8.14(1H,s,CH-arom.)。

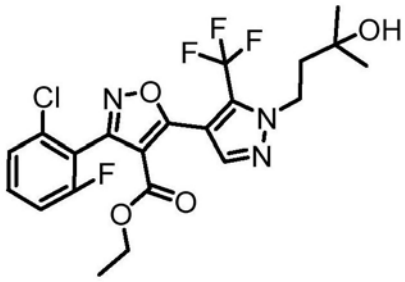
[0363] 

[0364] 实施例8:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸乙酯

[0365] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(1.1mmol)和1-肼基-2-甲基丙-2-醇作为无色粉末合成(21%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:石油醚/CH_2Cl_2/MeOH 9:4:1)。

[0366] LC/MS[M+H]$^+$的结果:475.70;

[0367] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.00(3H,t,CH_3),1.26(6H,s,2x CH_3),4.10(2H,q,CH_2),4.31(2H,s,CH_2),7.11(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom),7.43(1H,m,CH-arom.),8.04(1H,s,CH-arom)。

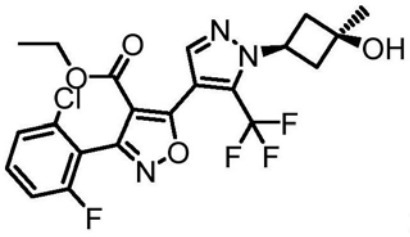
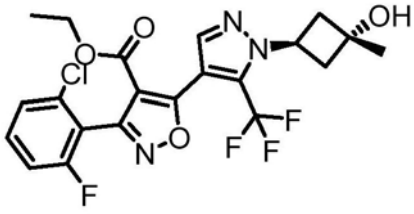
[0368] 

[0369] 实施例9:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

[0370] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(2.3mmol)和4-肼基-2-甲基丁-2-醇作为黄色油状物合成(45%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5)。

[0371] LC/MS$[M+H]^+$的结果:490.30;

[0372] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.99(3H,t,CH_3),1.33(3H,s,CH_3),1.64(1H,br,OH),2.15(2H,m,CH_2),4.09(2H,q,CH_2),4.53(2H,m,CH_2),7.13(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,d,CH-arom),7.41(1H,m,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom)。

[0373]  和 

[0374] 实施例10和11:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯,syn-和anti-构型

[0375] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(0.17mmol)和3-肼基-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)合成(pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 98:2);

[0376] 实施例10:syn-非对映异构体(3%)

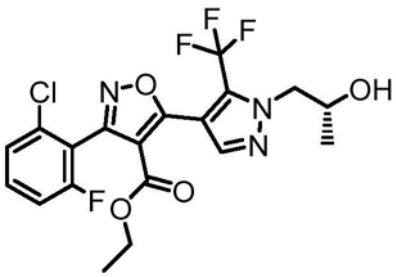
[0377] LC/MS$[M+H]^+$的结果:488.20;

[0378] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.99(3H,t,CH_3),1.49(3H,s,CH_3),2.80(4H,m,CH_2),4.09(2H,q,CH_2),4.72(1H,m,CH),7.13(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),7.42(1H,m,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom)。

[0379] 实施例11:anti-非对映异构体(5%)

[0380] LC/MS$[M+H]^+$的结果:488.20;

[0381] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.99(3H,t,CH_3),1.49(3H,s,CH_3),2.65(2H,m,CH_2),2.83(2H,m,CH_2),4.09(2H,q,CH_2),5.26(1H,m,CH),7.13(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,d,CH-arom.),7.42(1H,m,CH-arom.),7.96(1H,s,CH-arom)。

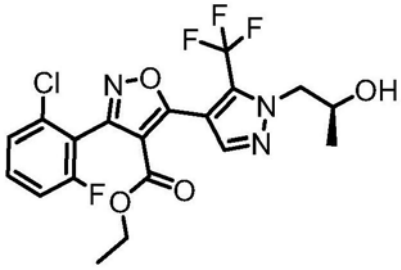
[0382] 

[0383] 实施例12:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

[0384] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(0.5mmol)和(R)-1-肼基丙-2-醇作为黄色油状物合成(39%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0385] LC/MS[M+H]$^+$的结果:461.70;

[0386] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ0.99(3H,t,CH$_3$),1.31(3H,d,CH$_3$),3.33(1H,br,OH),4.09(2H,q,CH$_2$),4.24(1H,dd,CH),4.36(2H,dd,CH$_2$),7.13(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,d,CH-arom),7.42(1H,m,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom)。

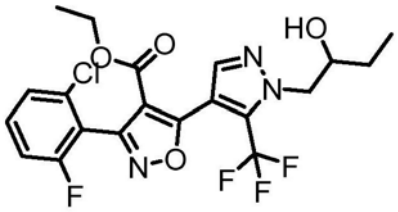
[0387] 

[0388] 实施例13:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-((2S)-2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

[0389] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(0.5mmol)和(S)-1-肼基丙-2-醇作为黄色油状物合成(31%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0390] LC/MS[M+H]$^+$的结果:461.70;

[0391] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.00(3H,t,CH$_3$),1.32(3H,d,CH$_3$),3.30(1H,s,OH),4.10(2H,q,CH$_2$),4.25(1H,dd,CH),4.37(2H,dd,CH$_2$),7.14(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom),7.43(1H,m,CH-arom.),8.02(1H,s,CH-arom)。

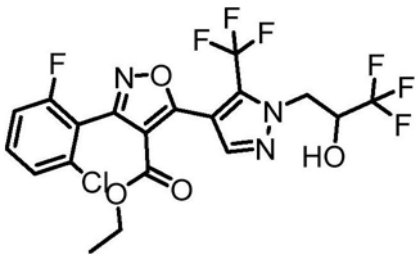
[0392] 

[0393] 实施例14:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(消旋体)

[0394] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(0.23mmol)和1-肼基-2-丁醇作为黄色油状物合成(26%;pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5并再次pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5)。

[0395] LC/MS[M+H]$^+$的结果:475.8;

[0396] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ0.99(3H,t,CH$_3$),1.06(3H,t,CH$_3$),1.61(2H,quint.,CH$_2$),3.15(1H,d,OH),4.09(2H,q,CH$_2$),4.25(1H,dd,CH$_2$),4.40(1H,dd,CH$_2$),7.13(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,d,CH-arom.),7.42(1H,m,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom)。

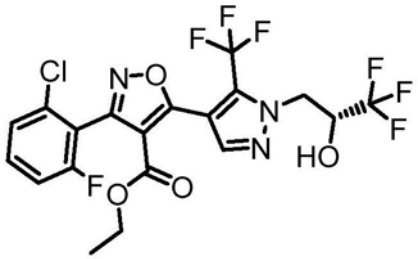
[0397] 

[0398] 实施例15:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(消旋体)

[0399] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(0.52mmol)和1,1,1-三氟-3-肼基丙-2-醇(消旋体)作为无色油状物合成(35%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:2;在吡唑处的结构异构体的混合物95:5,参见上文的反应图式)。

[0400] LC/MS$[M+H]^+$的结果:515.8;

[0401] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.99(3H,t,CH_3),4.08(3H,m,CH_2,CH),4.62(2H,m,CH_2),7.13(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom),7.43(1H,m,CH-arom.),8.05(1H,s,CH-arom)。

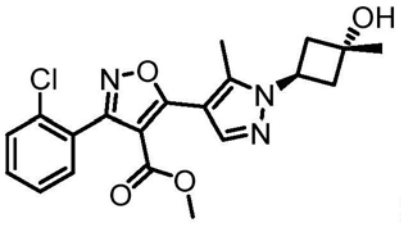
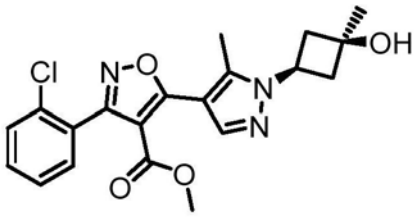
[0402] 

[0403] 实施例16:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

[0404] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(0.14mmol)和(R)-1,1,1-三氟-3-肼基丙-2-醇作为无色油状物合成(15%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0405] LC/MS$[M+H]^+$的结果:516.2;

[0406] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.99(3H,t,CH_3),3.96(1H,d,OH),4.09(2H,q,CH_2),4.62(3H,m,CH_2,CH),7.13(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom),7.43(1H,m,CH-arom.),8.06(1H,s,CH-arom)。

[0407]  和 

[0408] 实施例17和18:3-(2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(anti-和syn-构型)

[0409] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯苯基)-5-[1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(0.60mmol)和3-肼基-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)作为橙色油状物合成(pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5);

[0410] 实施例17:环丁醇系统内的anti-构型,21%得率;

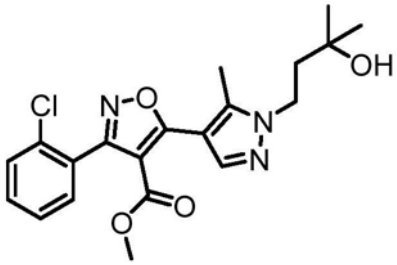
[0411] LC/MS$[M+H]^+$的结果:402.30;

[0412] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1,55(3H,s,CH_3),2,57(3H,s,CH_3),2.59(2H,m,CH_2),2.81(2H,m,CH_2),3.66(3H,s,O-CH_3),5.04(1H,m,CH),7.35(4H,m,CH-arom.),8.31(1H,s,CH-arom)。

[0413] 实施例18:环丁醇系统内的syn-构型,11%得率;

[0414] LC/MS[M+H]$^+$的结果:402.3;

[0415] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.47(3H,s,CH$_3$),2.57(3H,s,CH$_3$),2.82-2.70(4H,m,2xCH$_2$),2.87(1H,br,OH),3.65(3H,s,CH$_3$),4.54(1H,quint,CH),7.53-7.33(4H,m,4xCH-arom.),8.37(1H,s,CH-arom.)。

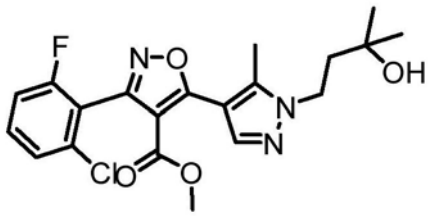
[0416] 

[0417] 实施例19:3-(2-氯苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

[0418] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯苯基)-5-[1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(0.86mmol)和4-肼基-2-甲基丁-2-醇作为黄色油状物合成(31%;pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5并再次pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5)。

[0419] LC/MS[M+H]$^+$的结果:404.0;

[0420] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.30(6H,s,2x CH$_3$),2.05(2H,s,CH$_2$),2.62(3H,s,CH$_3$),3.65(3H,s,CH$_3$),4.32(2H,m,CH$_2$),7.34(4H,m,CH-arom.),8.30(1H,s,CH-arom)。

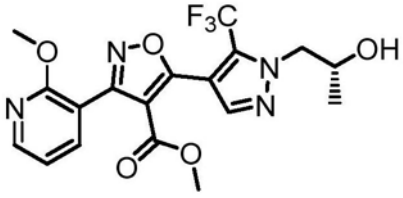
[0421] 

[0422] 实施例20:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

[0423] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(0.79mmol)和4-肼基-2-甲基丁-2-醇作为黄色油状物合成(29%;pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 98:2和pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5)。

[0424] LC/MS[M+H]$^+$的结果:422.00;

[0425] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.31(6H,s,2x CH$_3$),2.05(2H,t,CH$_2$),2.64(3H,s,CH$_3$),3.65(3H,s,CH$_3$),4.32(2H,m,CH$_2$),7.12(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,d,CH-arom),7.41(1H,m,CH-arom.),8.33(1H,s,CH-arom)。

[0426] 

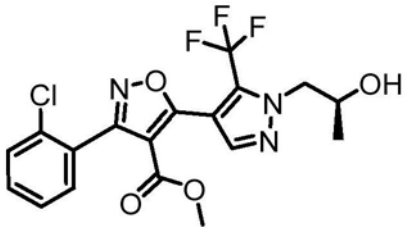
[0427] 实施例21:(R)-5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)异噁唑-4-甲酸甲酯

[0428] 标题化合物从(Z)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)-3-

(2-甲氧基吡啶-3-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(0.55mmol)和(R)-1-肼基丙-2-醇合成(30%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0429] LC/MS[M+H]$^+$的结果:426.8;

[0430] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.31(3H,d,CH_3),3.66(3H,s,CH_3),3.93(3H,s,CH_3),4.31(3H,m,CH,CH_2),7.01(1H,dd,CH-arom.),7.83(1H,dd,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.30(1H,dd,CH-arom)。

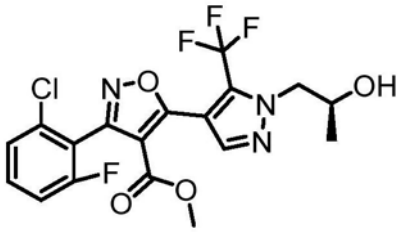
[0431] 

[0432] 实施例22:(S)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯

[0433] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(1.0mmol)和(S)-1-肼基丙-2-醇合成(49%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0434] LC/MS[M+H]$^+$的结果:429.8;

[0435] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.64(3H,s,OCH_3),4.24(1H,dd,CH),4.48-4.31(2H,m,CH_2),7.56-7.34(4H,m,4xCH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.)。

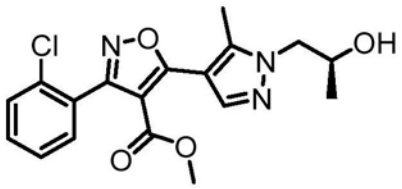
[0436] 

[0437] 实施例23:(S)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯

[0438] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(0.83mmol)和(S)-1-肼基丙-2-醇合成(27%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:2)。

[0439] LC/MS[M+H]$^+$的结果:448.2;

[0440] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.64(3H,s,OCH_3),4.25(1H,dd,OCH_2),4.48-4.32(2H,m,CH_2),7.14(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,dt,CH-arom.),7.48-7.38(1H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

[0441] 

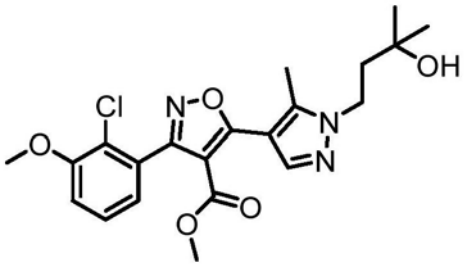
[0442] 实施例24:(S)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(2-羟基丙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)异噁

唑-4-甲酸甲酯

[0443] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯苯基)-5-[1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(1.0mmol)和(S)-1-肼基丙-2-醇合成(32%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0444] LC/MS[M+H]$^+$的结果:376.3;

[0445] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(3H,d,CH_3),2.61(3H,s,CH_3),3.65(3H,s,OCH_3),4.58-3.82(3H,m,CH和CH_2),7.55-7.33(4H,m,4xCH-arom.),8.38(1H,s,CH-arom.)。

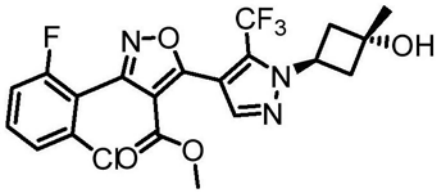
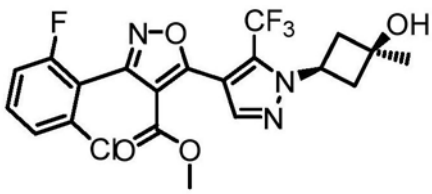
[0446] 

[0447] 实施例25:3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

[0448] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-[1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(1.1mmol)和4-肼基-2-甲基丁-2-醇作为橙色油状物合成(33%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5并再次pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0449] LC/MS[M+H]$^+$的结果:434.0;

[0450] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(6H,s,2x CH_3),2.04(2H,m,CH_2),2.62(3H,s,CH_3),3.65(3H,s,CH_3),3.95(4H,s,OH,CH_3),4.31(2H,m,CH_2),7.07(2H,m,CH-arom.),7.33(1H,t,CH-arom.),8.28(1H,s,CH-arom.)。

[0451]  和 

[0452] 实施例26和27:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(anti-和syn-构型)

[0453] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(0.24mmol)和3-肼基-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)合成(pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5)。

[0454] 实施例26:在环丁醇系统内的anti-构型,18%得率;

[0455] LC/MS[M+H]$^+$的结果:473.80;

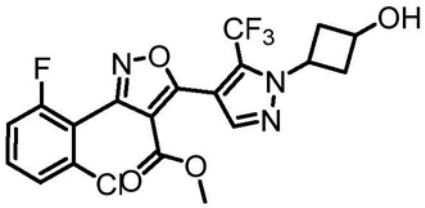
[0456] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.56(3H,s,CH_3),2.75-2.49(2H,m,CH_2),2.95-2.75(2H,m,CH_2),3.63(3H,s,OCH_3),5.26(1H,quint,CH),7.13(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),7.47-7.37(1H,m,CH-arom.),7.94(1H,s,CH-arom.)。

[0457] 实施例27:在环丁醇系统内的syn-构型,18%得率;

[0458] LC/MS[M+H]$^+$的结果:473.8;

[0459] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.50(3H,s,CH_3),2.95-2.71(4H,m,2xCH_2),3.63(3H,s,OCH_3),

4.71(1H,quint,CH),7.14(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),7.48-7.38(1H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

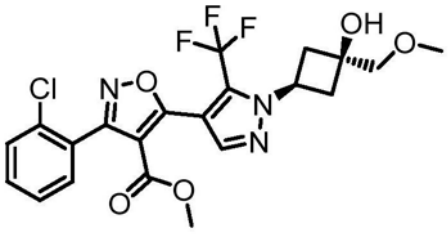
[0460] 

[0461] 实施例28:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(3-羟基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯

[0462] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(0.24mmol)和3-肼基环丁-1-醇(syn/anti混合物)合成(46%,作为环丁醇系统内syn-和anti-构型的混合物;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0463] LC/MS[M+H]$^+$的结果:459.8;

[0464] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ2.86-2.69(2H,m,CH_2),3.10-2.93(2H,m,CH_2),3.63(3H,s,CH_3),4.26(1H,quint,CH),4.62(1H,quint,CH),7.13(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),7.47-7.37(1H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

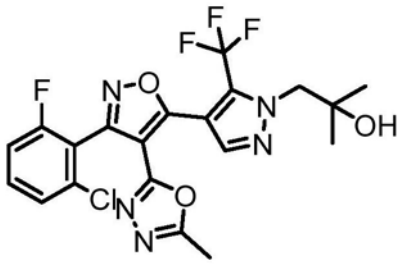
[0465] 

[0466] 实施例29:3-(2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-(甲氧基甲基)环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(syn-构型)

[0467] 标题化合物从(Z)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(0.30mmol)和3-肼基-1-(甲氧基甲基)环丁-1-醇(syn/anti混合物)以34%的得率合成。得到的产物中的syn-和anti-构型在这个阶段是不可分离的,因此使用叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯、N,N-二异丙基乙基胺在CH_2Cl_2中将羟基进行甲硅烷化(参见下文描述的通用甲硅烷化程序),随后通过pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯4:1和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5成功地分离异构体。去甲硅烷化使用MeOH中的HCl(室温,2h)来实现,从所述异构体的混合物以50%的得率给出具有syn-构型的标题化合物以及16%的anti-异构体(通过添加aq.NaOH(1M)将pH调整到8左右),并将混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5)。

[0468] LC/MS[M+H]$^+$的结果:486.20;

[0469] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ2.09(1H,br,OH),2.86(4H,m,CH_2),3.49(5H,s,CH_2/CH_3),3.63(3H,s,O-CH_3),4.67(1H,m,CH),7.44(4H,m,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom)。

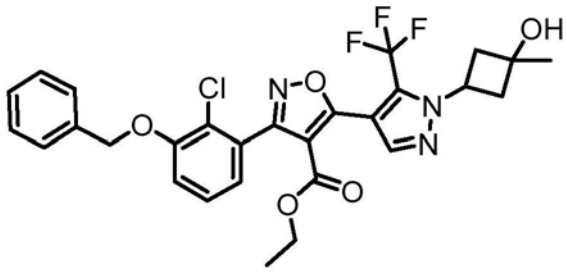
[0470] 

[0471] 实施例30:1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[0472] 标题化合物从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(0.18mmol)和1-肼基-2-甲基丙-2-醇作为浅黄色油状物合成(4%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯4:1和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0473] LC/MS[M+H]$^+$的结果:485.70;

[0474] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.27(6H,s,2x CH_3),2.39(3H,s,CH_3),4.34(2H,s,CH_2),7.16(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,dt,CH-arom),7.47(1H,m,CH-arom.),8.15(1H,s,CH-arom)。

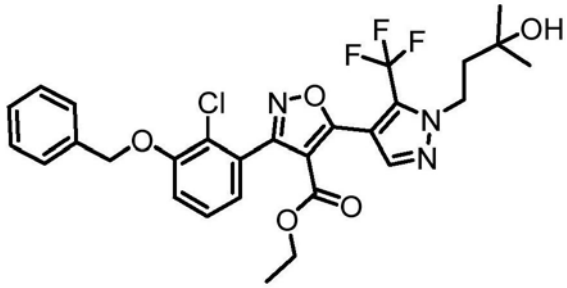
[0475] 

[0476] 3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸乙酯

[0477] 标题化合物(syn/anti混合物)从(Z)-3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(3.3mmol)和3-肼基-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)作为黄色油状物合成(34%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯4:1和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0478] LC/MS[M+H]$^+$的结果:576.3;

[0479] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.27(3H,t,CH_3),2.04(3H,s,CH_3),2.77(4H,m,2x CH_2),4.08(1H,m,CH),4.13(2H,q,CH_2),5.23(2H,s,CH_2),7.10(2H,d,CH-arom.),7.35(4H,m,CH-arom.),7.47(2H,d,CH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom.)。

[0480] 

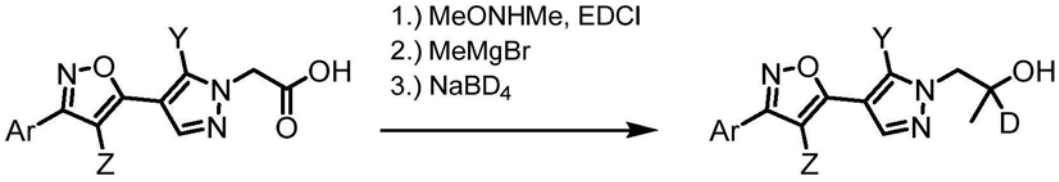
[0481] 3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸乙酯

[0482] 标题化合物从(Z)-3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(6.6mmol)和4-肼基-2-甲基丁-2-醇作为黄色油状物合成(84%;在硅胶上的柱层析,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 98:2)。

[0483] LC/MS[M+H]$^+$的结果:578.3;

[0484] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0,99(3H,t,CH_3),1.33(6H,s,2x CH_3),2.14(2H,m,CH_2),3.38(2H,s,CH2),3.56(1H,m,CH),3.65(1H,m,CH),4.07(2H,q,CH_2),7.07(2H,dd,CH-arom.),7.40(6H,m,CH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom.)。

[0485] 氘化的醇的合成

[0486] 

[0487] 相应的乙酸衍生物按照上文为吡唑形成描述的通用程序,使用2-肼基乙酸来合成。将反应混合物仅仅在CH_2Cl_2与饱和aq.NH_4Cl之间分配,将有机层在$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩,并将产物作为粗品材料用于后续步骤。

[0488] -2-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酸从(Z)-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(噻唑-2-基)异噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮合成;

[0489] LC/MS[M+H]$^+$的结果:472.7;

[0490] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ3.15(1H,s,COOH),5.15(2H,s,CH_2),7.16(1H,t,CH-arom.),7.24(1H,d,CH-arom.),7.35(1H,d,CH-arom.),7.48(1H,m,CH-arom.),7.75 7.48(1H,d,CH-arom.),8.13(1H,s,CH-arom.)。

[0491] -2-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(乙氧基羰基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}乙酸从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯合成;

[0492] LC/MS[M+H]$^+$的结果:461.7;

[0493] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.98(3H,t,CH_3),4,06(2H,q,CH_2),4.97(2H,s,CH_2),7.09(1H,t,CH-arom.),7.29(1H,d,CH-arom.),7.39(1H,m,CH-arom.),8.03(1H,s,CH-arom.)。

[0494] -2-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基羰基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}乙酸从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯合成;

[0495] 将粗品乙酸衍生物(1.0mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.0eq.)、1-羟基苯并三唑(1.0eq.)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI;1.2eq.)溶解在无水DMF(Sure/Seal,4mL/mmol)中。添加N-甲基吗啉(10eq.),并将反应在室温下搅拌18h。

[0496] 在减压下去除DMF并添加柠檬酸的aq.5%溶液。将所述混合物用CH_2Cl_2萃取,将合并的有机相用水洗涤,在$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩:

[0497] -2-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺;在硅胶上的制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3),橙色油状物,两步后得率14%;

[0498] LC/MS[M+H]$^+$的结果:515.8;

[0499] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ3.26(3H,s,CH_3),3.81(3H,s,CH_3),5.34(2H,s,CH_2),7.14(1H,m,CH-arom.),7.23(1H,dd,CH-arom.),7.34(1H,m,CH-arom.),7.47(1H,m,CH-arom.),7.73(1H,d,CH-arom.),8.20(1H,s,CH-arom.)。

[0500] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-{[甲氧基(甲基)氨甲酰基]甲基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯;硅胶上的制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3),橙色油状物,两步后得率38%;

[0501] LC/MS[M+H]$^+$的结果:504.7;

[0502] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.04(3H,t,CH_3),3.24(3H,s,CH_3),3.79(3H,s,CH_3),4.10(2H,q,CH_2),5.33(2H,s,CH_2),7.12(1H,t,CH-arom.),7.31(1H,d,CH-arom.),7.41(1H,m,CH-arom.),8.13(1H,s,CH-arom.)。

[0503] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-{[甲氧基(甲基)氨甲酰基]甲基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯;粗品材料原样用于下一步骤。

[0504] 将相应的Weinreb酰胺在0℃下溶解在THF(Sure/Seal;4mL/mmol)中。缓慢添加甲基溴化镁(5.0eq.;3.2M,在2-甲基-THF中),并将混合物在0℃搅拌1h,然后在室温下继续搅拌5h。将所述混合物用水淬灭,并在CH_2Cl_2与水之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出粗品甲基酮:

[0505] -1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-酮,70%得率(粗品);

[0506] LC/MS[M+H]$^+$的结果:470.8。

[0507] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-氧代丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯;硅胶上的制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:2和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),12%得率;

[0508] LC/MS[M+H]$^+$的结果:459.70;

[0509] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.03(3H,t,CH_3),3.23(3H,s,CH_3),4.12(2H,q,CH_2),5.18(2H,s,CH_2),7.13(1H,t,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),7.43(1H,m,CH-arom.),8.12(1H,s,CH-arom.)。

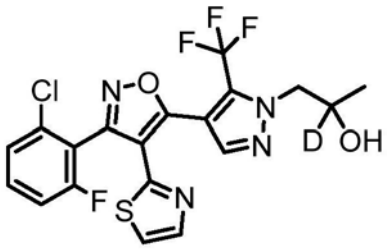
[0510] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-氧代丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯;硅胶上的制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:2),三步后得率8%;

[0511] LC/MS[M+H]$^+$的结果:445.7;

[0512] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.23(3H,s,CH_3),3.65(3H,s,CH_3),5.18(2H,s,CH_2),7.14(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),7.43(1H,m,CH-arom.),8.07(1H,s,CH-arom.)。

[0513] 将相应的甲基酮溶解在THF(10mL/mmol)中并冷却至0℃。添加$NaBD_4$(1.1eq.),并将所述混合物在0℃搅拌1h。

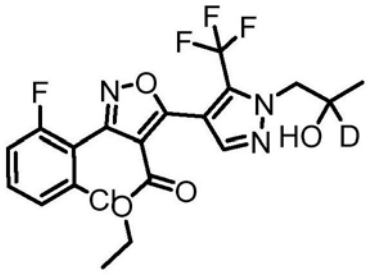
[0514] 将所述混合物用水淬灭,并在CH_2Cl_2与水之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。α-氘化的醇在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5):

[0515] 

[0516] 实施例31:1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}(2-2H)丙-2-醇(消旋体)以28%的得率被分离。

[0517] LC/MS[M+H]$^+$的结果473.8:

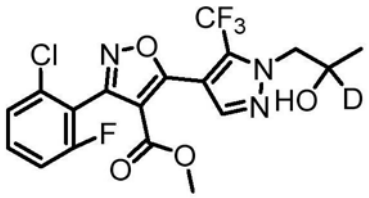
[0518] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.31(3H,s,CH_3),4.25(1H,s,CH),4.38(1H,d,CH),7.17(1H,t,CH-arom.),7.22(1H,d,CH-arom.),7.36(1H,d,CH-arom.),7.54-7.44(1H,m,CH-arom.),7.71(1H,d,CH-arom.),8.09(1H,s,CH-arom.)。

[0519] 

[0520] 实施例32:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[2-羟基(2-2H)丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(消旋体)作为浅黄色油状物以10%的得率被分离。

[0521] LC/MS[M+H]$^+$的结果:462.7;

[0522] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.99(3H,t,CH_3),1.31(3H,s,CH_3),3.25(1H,s,OH),4.09(2H,q,CH_2),4.30(2H,dd,CH_2),7.13(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom),7.43(1H,m,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom)。

[0523] 

[0524] 实施例33:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[2-羟基(2-2H)丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(消旋体)以24%的得率被分离。

[0525] LC/MS[M+H]$^+$的结果:448.80;

[0526] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.31(3H,s,CH_3),3.64(3H,s,OCH_3),4.31(2H,q,CH_2),7.14(1H,td,CH-arom.),7.33(1H,dt,CH-arom.),7.48-7.38(1H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

[0527] 4-酰基异噁唑的合成

[0528] 

[0529] 将酯实施例8或实施例12(0.25mmol)溶解在2mL乙醇中,并添加2mL aq.NaOH(2.0M)。将所述混合物加热至60℃1h,然后通过添加aq.HCl(1.0M)进行酸化。将得到的悬液在CH_2Cl_2与水之间分配,将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,并在减压下去除溶剂,给出粗品羧酸:

[0530] -作为灰白色固体的3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-4-甲酸,94%得率;

[0531] LC/MS[M+H]+的结果:447.8;

[0532] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.22(6H,s,2xCH_3),4.30(2H,s,CH_2),7.12(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,dt,CH-arom.),7.47-7.37(1H,m,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.)。

[0533] -作为灰白色固体的3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸,75%得率;

[0534] LC/MS[M+H]+的结果:433.9;

[0535] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(3H,d,CH_3),4.24(1H,dd,CH),4.47-4.28(2H,m,CH_2),7.12(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,dt,CH-arom.),7.47-7.36(1H,m,CH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom.)。

[0536] 将粗品乙酸衍生物(1.0mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.2eq.)、1-羟基苯并三唑(1.1eq.)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI;1.2eq.)溶解在无水DMF(Sure/Seal,4mL/mmol)中。添加N-甲基吗啉(5eq.),并将所述反应在室温下搅拌18h。

[0537] 将所述混合物倾倒在冰水中并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相用水洗涤,在$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩:

[0538] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-甲氧基-N-甲基-1,2-噁唑-4-甲酰胺;pTLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),作为浅黄色固体,68%得率;

[0539] LC/MS[M+H]+的结果:491.3;

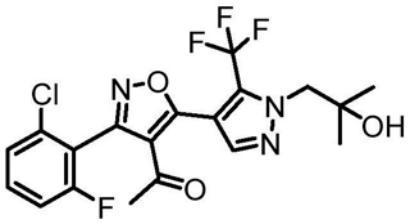
[0540] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.23(6H,s,2xCH_3),3.11(3H,s,NCH_3),3.38(3H,s,OCH_3),4.13(1H,s,OH),4.29(2H,s,CH_2),7.12(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,dt,CH-arom.),7.45-7.35(1H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

[0541] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-N-甲氧基-N-甲基-1,2-噁唑-4-甲酰胺,作为橙色油状物的粗品材料,95%得率;

[0542] LC/MS[M+H]+的结果:476.8;

[0543] 将相应的Weinreb酰胺在0℃下溶解在THF(Sure/Seal;5mL/mmol)中。缓慢添加甲基溴化镁(5.0eq.;3.2M,在2-甲基-THF中),并将所述混合物在0℃搅拌1.5h。如果LCMS指示不完全转化,则将混合物在室温继续搅拌5h。如果需要,在0℃下再次添加另外的MeMgBr(3eq.),并将所述混合物在室温下继续保持18h。

[0544] 将所述混合物用水淬灭并在CH_2Cl_2与水之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。

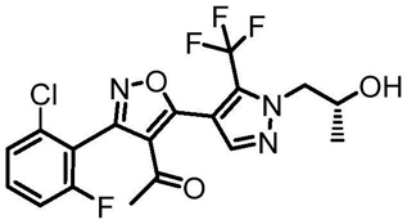
[0545] 

[0546] 实施例34:1-(3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2-噁唑-4-基)乙酮

[0547] 所述标题化合物通过制备型TLC在硅胶上(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5)作为暗黄色油状物以8%的得率被分离。

[0548] LC/MS$[M+H]^+$的结果:490.7;

[0549] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.25(6H,s,CH_3),2.06(3H,s,CH_3),4.12(1H,s,OH),4.32(2H,s,CH_2),7.18(1H,td,CH-arom.),7.37(1H,d,CH-arom),7.47(1H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom)。

[0550] 

[0551] 实施例35:1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮

[0552] 所述标题化合物通过制备型TLC在硅胶上(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)作为黄色油状物以10%的得率被分离。

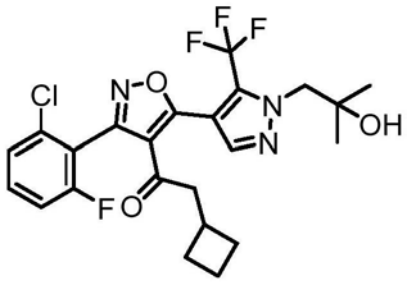
[0553] LC/MS$[M+H]^+$的结果:431.8;

[0554] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),2.06(3H,s,CH_3),3.22(1H,s,CH),4.26(1H,dd,CH_2),4.37(3H,dd,OH,CH_2),7.18(1H,td,CH-arom.),7.37(1H,d,CH-arom),7.47(1H,m,CH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom)。

[0555] 实施例36、37和38:

[0556] 格里纳德试剂的制备:向镁(1.25eq.)在Et_2O(5mL)中的悬液添加(溴甲基)环丁烷或环丙基甲基溴(10mmol)。在格里纳德反应完成后,将溶液与剩余的镁分开并原样进一步使用(4ml在Et_2O中的相应格里纳德试剂)。

[0557] 将3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-甲氧基-N-甲基异噁唑-4-甲酰胺(0.25mmol)溶解在THF中,并将所述反应混合物冷却至0℃。在0℃下在5h时间段内逐滴添加格里纳德溶液(4mL,如上所述)。在添加后将所述混合物在0℃搅拌1h(在环丁烷-格里纳德的情况下)或4h并缓慢升温至室温(在环丙基甲基-格里纳德的情况下)。通过添加水和1M HCl水溶液将反应淬灭,并用CH_2Cl_2萃取。将有机层合并,在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 98:2)。

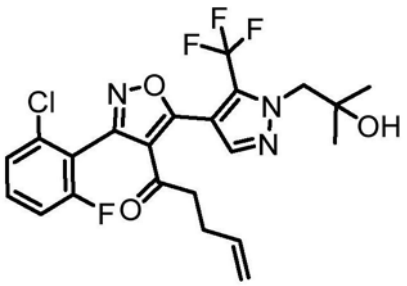
[0558] 

[0559] 实施例36:1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-2-环丁基乙-1-酮

[0560] 所述标题化合物作为无色油状物获得(33%得率)。

[0561] LC/MS[M+H]$^+$的结果:500.3;

[0562] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.25(6H,s,2x CH_3),1.42(2H,m,CH_2),1.80(2H,m,CH_2),1.98(2H,m,CH_2),2.39(2H,d,CH_2),2.58(1H,m,CH),4.13)1H,s,OH),4.32(2H,s,CH_2),7.17(1H,td,CH-arom.),7.36(1H,dt,CH-arom),7.47(1H,m,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom)。

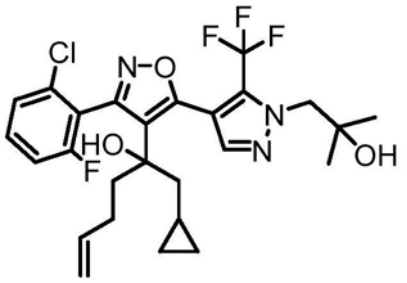
[0563] 

[0564] 实施例37:1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]戊-4-烯-1-酮

[0565] 观察到所述环丙基甲基单元的重排以给出丁烯基取代基。将得到的粗产物通过制备型HPLC/MS进一步纯化,给出作为无色油状物的标题化合物(9%得率)。

[0566] LC/MS[M-H_2O+H]$^+$的结果:468.3;

[0567] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.25(6H,s,2xCH_3),2.89-2.17(2H,m,CH_2),2.42-2.33(2H,m,CH_2),4.11(1H,s,OH),4.32(2H,s,CH_2),4.91-4.77(2H,m,CH_2),5.70-5.52(1H,m,CH),7.18(1H,td,CH-arom.),7.37(1H,d,CH-arom.),7.54-7.42(1H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

[0568] 

[0569] 实施例38:2-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-1-环丙基己-5-烯-2-醇(消旋体)

[0570] 如果所述环丙基甲基-格里纳德的添加在室温下进行并且所述混合物的搅拌在该温度下继续3h,则观察到格里纳德试剂向所述Weinreb酰胺的第二次加成,其不以与第一个

环丙基甲基相似的方式重排(参见实施例37)。化合物纯化使用制备型HPLC/MS来实现,以给出作为浅黄色油状物的标题化合物(14%得率)。

[0571] LC/MS[M+H]$^+$的结果:542.2;

[0572] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.09-0.91(1H,m,CH-非对映异构的),1.24-1.09(1H,m,CH-非对映异构的),1.26(6H,s,2xCH_3),1.45-1.30(1H,m,CH-非对映异构的),1.71-1.58(1H,m,CH-非对映异构的),1.93-1.80(2H,m,CH_2),3.11-2.99(1H,m,CH),4.11(1H,s,CH),4.31(2H,s,CH_2),4.68(1H,d,CH),4.90-4.86(1H,m,CH),4.96-4.90(1H,m,CH),5.01(1H,dd,CH),5.76-5.44(2H,m,2xCH),7.18(1H,td,CH-arom.),7.37(1H,dt,CH-arom.),7.54-7.42(1H,m,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.)。

[0573] 实施例39和40:

[0574] 向1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮或1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮(0.3mmol)在乙腈(1mL)中的溶液添加NBS(1.02eq.)和对甲苯磺酸(1.0eq.),并将所述混合物在50℃搅拌18h。如果转化不完全,添加另外的NBS(1.02eq.)和对甲苯磺酸(1.0eq.),并在50℃继续搅拌5h。在减压下蒸发溶剂,并添加饱和aq.$NaHCO_3$。将所述混合物用CH_2Cl_2萃取,将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。以95%左右的得率获得作为浅褐色油状物的粗品溴乙酰基衍生物。

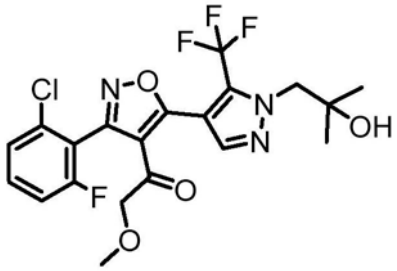
[0575] -2-溴-1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮

[0576] LC/MS[M+H]$^+$的结果:523.6。

[0577] -2-溴-1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮

[0578] LC/MS[M+H]$^+$的结果:509.6。

[0579] 将所述粗品溴乙酰基衍生物转移到甲醇(2mL)和BF_3*Et_2O(1.1eq.)中,并添加Ag_2CO_3(1.1eq.)。将所述混合物在50℃搅拌18h,然后将它在CH_2Cl_2与饱和aq.NH_4Cl之间分配。将合并的有机层在硫酸钠上干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯2:1)。

[0580] 

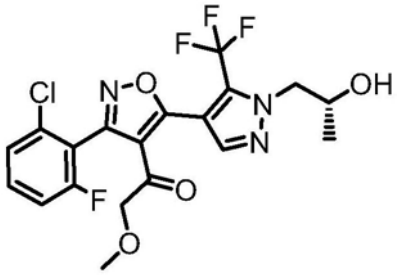
[0581] 实施例39:1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-2-甲氧基乙-1-酮

[0582] 标题化合物作为微黄色油状物获得(10%)。

[0583] LC/MS[M+H]$^+$的结果:475.8;

[0584] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.52(6H,s,2x CH_3),3.15(3H,s,CH_3),3.89(2H,s,CH_2),4.10(1H,s,OH),4.32(2H,s,CH_2),7.19(1H,td,CH-arom.),7.38(1H,dt,CH-arom),7.48(1H,m,CH-

arom.),8.02(1H,s,CH-arom)。

[0585] 

[0586] 实施例40:1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]-2-甲氧基乙-1-酮

[0587] 标题化合物作为浅褐色油状物获得(12%)。

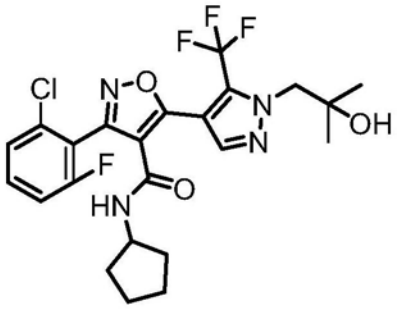
[0588] LC/MS[M+H]$^+$的结果:461.7;

[0589] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.15(3H,s,CH_3),1.80(2H,m,CH_2),4.25(1H,dd,CH_2),4.37(2H,dd,OH,CH_2),7.18(1H,td,CH-arom.),7.37(1H,dt,CH-arom),7.47(1H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom)。

[0590] 异噁唑-4-甲酰胺的合成

[0591] 

[0592] 将3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸或3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸(0.15mmol)、相应的胺(1.8eq.)、1-羟基苯并三唑(1.5eq.)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI;1.7eq.)溶解在1mL无水DMF中。添加N-甲基吗啉(10.eq.),并将混合物在室温搅拌18h。将所述混合物在饱和aq.NH_4Cl溶液与CH_2Cl_2之间分配,将合并的有机层用水和盐水洗涤,在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。产物纯化通过制备型TLC在硅胶上实现。

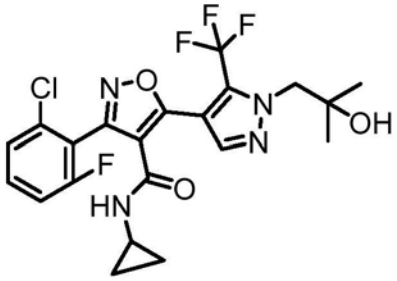
[0593] 

[0594] 实施例41:3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环戊基-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酰胺

[0595] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸和环戊胺以42%的得率作为微黄色固体合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0596] LC/MS[M+H]$^+$的结果:514.8;

[0597] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.13(2H,m,CH$_2$),1.25(6H,s,2x CH$_3$),1.37(2H,m,CH$_2$),1.50(2H,m,CH$_2$),1.82(2H,m,CH$_2$),4.18(2H,m,CH$_2$),4.30(2H,s,CH$_2$),5.24(1H,s,OH),7.21(1H,td,CH-arom.),7.40(1H,dt,CH-arom),7.51(1H,m,CH-arom.),8.11(1H,s,CH-arom)。

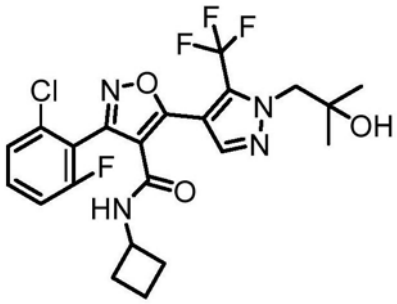
[0598] 

[0599] 实施例42:3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环丙基-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酰胺

[0600] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸和环丙胺以23%的得率作为浅绿色油状物获得(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:2)。

[0601] LC/MS[M+H]$^+$的结果:486.9;

[0602] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ0.22(2H,m,CH$_2$),0.69(2H,m,CH$_2$),1.24(6H,s,2x CH$_3$),2.64(1H,m,CH),4.13(1H,s,CH),4.30(2H,s,CH$_2$),5.42(1H,s,OH),7.19(1H,td,CH-arom.),7.38(1H,d,CH-arom),7.49(1H,m,CH-arom.),8.10(1H,s,CH-arom)。

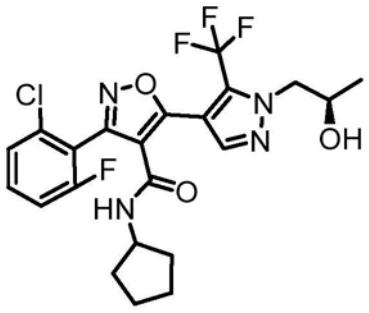
[0603] 

[0604] 实施例43:3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环丁基-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酰胺

[0605] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸和环丁胺以13%的得率作为浅灰色油状物合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:2)。

[0606] LC/MS[M+H]$^+$的结果:500.9;

[0607] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.24(6H,s,2x CH$_3$),1.58(4H,m,2x CH$_2$),2.23(2H,m,CH$_2$),4.30(2H,s,CH$_2$),4.32(1H,m,CH),5.41(1H,s,OH),7.21(1H,td,CH-arom.),7.41(1H,d,CH-arom),7.51(1H,m,CH-arom.),8.08(1H,s,CH-arom)。

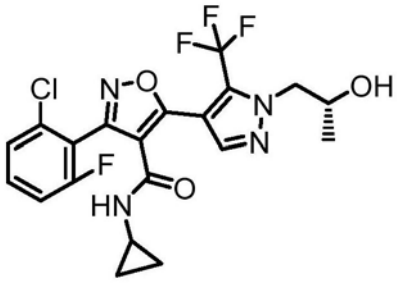
[0608] 

[0609] 实施例44:3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环戊基-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酰胺

[0610] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸和环戊胺以12%的得率作为橙色油状物合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0611] LC/MS[M+H]$^+$的结果:500.8;

[0612] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.20-1.05(3H,s,3x CH-非对映异构的),1.32(3H,d,CH_3),1.42-1.34(2H,m,2x CH-非对映异构的),1.91-1.74(3H,m,3x CH-非对映异构的),4.21-4.13(1H,m,CH),4.29-4.22(1H,m,CH),4.44-4.30(2H,m,CH_2),5.25(1H,br,OH),7.21(1H,td,CH-arom.),7.40(1H,dt,CH-arom.),7.56-7.46(1H,m,CH-arom.),8.08(1H,s,CH-arom.)。

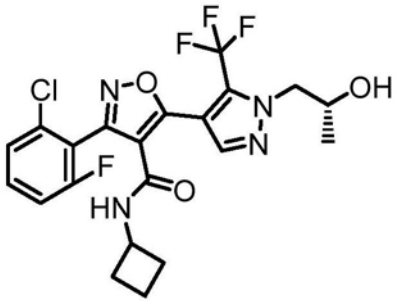
[0613] 

[0614] 实施例45:3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环丙基-5-(1-((2R)-2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酰胺

[0615] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸和环丙胺以27%的得率作为浅绿色固体合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:2)。

[0616] LC/MS[M+H]$^+$的结果:472.8;

[0617] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.24(2H,m,CH_2),0.68(2H,m,CH_2),1.31(3H,d,CH_3),2.63(1H,m,CH),3.34(1H,s,CH),4.23(1H,dd,CH),4.35(2H,m,CH,OH),5.46(1H,s,NH),7.18(1H,t,CH-arom.),7.37(1H,d,CH-arom),7.48(1H,m,CH-arom.),8.05(1H,s,CH-arom)。

[0618] 

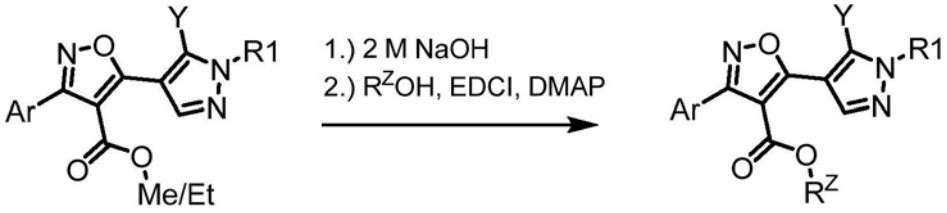
[0619] 实施例46:3-(2-氯-6-氟苯基)-N-环丁基-5-(1-((2R)-2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酰胺

[0620] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸和环丁胺以41%的得率作为微黄色固体合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:2)。

[0621] LC/MS[M+H]$^+$的结果:486.9;

[0622] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(3H,d,CH_3),1.56(4H,m,CH_2),2.22(2H,m,CH_2),3,35(1H,s,CH),4.28(4H,m,CH_2,OH),5.45(1H,s,NH),7.20(1H,t,CH-arom.),7.39(1H,d,CH-arom),7.50(1H,m,CH-arom.),8.04(1H,s,CH-arom)。

[0623] 异噁唑-4-甲酸酯的合成

[0624] 

[0625] 从相应的甲基或乙基酯(0.3mmol)开始,根据上文在4-酰基异噁唑的合成(那里描述从实施例8或实施例12开始)中描述的通用程序,通过皂化产生相应的羧酸:

[0626] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸,参见上文。

[0627] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸,参见上文。

[0628] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸,从实施例13作为灰白色固体合成,81%得率;

[0629] LC/MS[M+H]$^+$的结果:434.2;

[0630] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(3H,d,CH_3),4.24(1H,dd,CH),4.46-4.31(2H,m,CH_2),7.12(1H,td,CH-arom.),7.32(1H,dt,CH-arom.),7.48-7.36(1H,m,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.)。

[0631] -3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸,从实施例17/18(在这个阶段syn/anti混合物未分离)作为浅褐色油状物合成,52%得率;

[0632] LC/MS[M+H]$^+$的结果:388.2;

[0633] -3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸,从实施例24作为浅褐色油状物合成,64%得率;

[0634] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸(syn/anti混合物),作为灰白色固体,83%得率;

[0635] LC/MS[M+H]$^+$的结果:406.2;

[0636] 所需的酯3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯如上所述从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(0.80mmol)和3-肼基-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti

混合物)，作为灰白色固体(54％粗品)，作为环丁醇单元内的syn/anti构型的混合物合成。

[0637] LC/MS[M+H]$^+$的结果：420.2；

[0638] -3-(2-氯苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸(syn/anti混合物)，作为微黄色固体，96％得率；

[0639] LC/MS[M+H]$^+$的结果442.2；

[0640] 所需的酯3-(2-氯苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯如上所述从(Z)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(1.0mmol)和3-肼基-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)，作为浅黄色油状物(11％；pTLC，洗脱剂：CH_2Cl_2/MeOH 95:5和pTLC，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯1:1)，作为环丁醇单元内的syn/anti构型的混合物合成。

[0641] LC/MS[M+H]$^+$的结果：470.2；

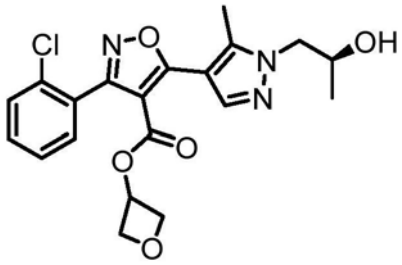
[0642] -3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸(syn/anti混合物)，作为橙色油状物，78％得率；

[0643] LC/MS[M+H]$^+$的结果460.1；

[0644] 所需的酯3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯如上所述从(Z)-3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(0.35mmol)和3-肼基-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)，作为浅棕色油状物(65％粗品)，作为环丁醇单元内的syn/anti构型的混合物合成。

[0645] LC/MS[M+H]$^+$的结果：488.2；

[0646] 在室温下向相应的羧酸(0.05mmol)和相应的醇(3.0eq.)在CH_2Cl_2(4mL)中的混合物添加EDCI(1.5eq.)和DMAP(0.2eq.)。将所述反应混合物在室温搅拌18h。在减压下去除所有挥发物。将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂：PE/EtOAc 1:1)。

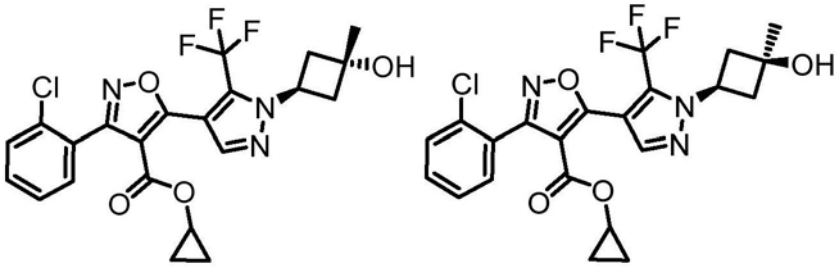
[0647] 

[0648] 实施例47：3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯

[0649] 标题化合物从3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸和氧杂环丁烷-3-醇以24％的得率作为灰白色固体合成(pTLC，洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0650] LC/MS[M+H]$^+$的结果：418.2；

[0651] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ1.30(3H,d,CH_3)，2.63(3H,s,CH_3)，3.37(1H,d,CH_2)，4.01(1H,dd,CH)，4.15(1H,dd,CH_2)4.28-4.19(2H,m,CH_2)，4.33(1H,br,OH)，4.74(2H,t,CH_2)，5.51-5.40(m,1H,CH)，7.56-7.35(4H,m,4xCH-arom.)，8.41(1H,s,CH-arom.)。

[0652] 

[0653] 实施例48和49:3-(2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti-和syn-构型)

[0654] 标题化合物从3-(2-氯苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸(syn/anti混合物)和环丙醇作为浅黄色油状物合成;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3。

[0655] 实施例48:3-(2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti-构型),39%得率;

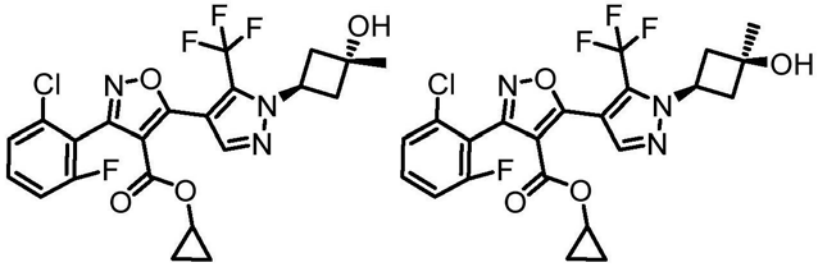
[0656] LC/MS$[M+H]^+$的结果482.2;

[0657] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.34(2H,m,CH_2),0.58(2H,m,CH_2),1.56(3H,s,CH_3),2.64(2H,m,CH_2),2.84(2H,m,CH_2),4.11(1H,m,CH),5.26(1H,quint.,CH),7.38(1H,m,CH-arom.),7.46(3H,m,CH-arom),7.97(1H,s,CH-arom)。

[0658] 实施例49:3-(2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn-构型),25%得率。

[0659] LC/MS$[M+H]^+$的结果:482.2;

[0660] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.34(2H,m,CH_2),0.58(2H,m,CH_2),1.49(3H,s,CH_3),2.80(4H,m,2x CH_2),4.12(1H,m,CH),4.72(1H,quint.,CH),5.42(1H,s,OH),7.99(1H,m,CH-arom.),7.46(3H,m,CH-arom),8.01(1H,s,CH-arom).

[0661] 

[0662] 实施例50和51:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti-和syn-构型)

[0663] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸(syn/anti混合物)和环丙醇作为微黄色油状物合成;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3并再次pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3。

[0664] 实施例50:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti-构型),1%得率;

[0665] LC/MS$[M+H]^+$的结果:500.2;

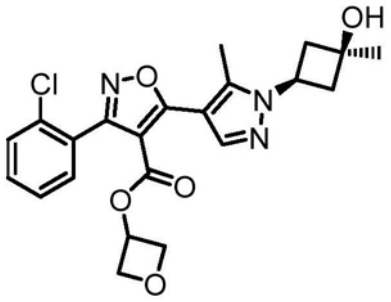
[0666] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.32(2H,m,CH_2),0.58(2H,m,CH_2),1.58(3H,s,CH_3),2.65(2H,m,CH_2),2.83(2H,m,CH_2),4.12(1H,m,CH),5.26(1H,quint.,CH),7.12(1H,t,CH-arom.),7.31

(1H,d,CH-arom.),7.42(1H,m,CH-arom),7.96(1H,s,CH-arom)。

[0667] 实施例51:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn-构型),1%得率。

[0668] LC/MS[M+H]$^+$的结果:500.2;

[0669] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.32(2H,m,CH_2),0.59(2H,m,CH_2),1.56(3H,s,CH_3),2.82(4H,m,2x CH_2),4.13(1H,m,CH),4,71(1H,quint.,CH),7.13(1H,t,CH-arom.),7.32(1H,d,CH-arom.),7.43(1H,m,CH-arom),8.00(1H,s,CH-arom)。

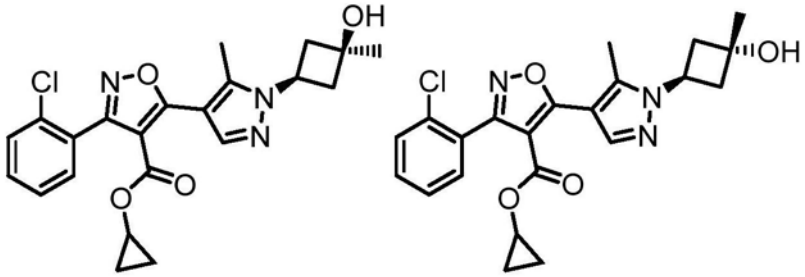
[0670] 

[0671] 实施例52:3-(2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯(syn-构型)

[0672] 标题化合物从3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸(syn-构型,从实施例18的皂化得到)和氧杂环丁烷-3-醇以7%的得率作为浅黄色油状物合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0673] LC/MS[M+H]$^+$的结果:444.3;

[0674] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.47(3H,s,CH_3),2.59(3H,s,CH_3),2.79-2.69(4H,m,CH_2),3.64(1H,br,OH),4.24(2H,t,CH_2),4.55(1H,quint,CH),4.74(2H,t,CH_2),5.45(1H,quint,CH),7.55-7.36(4H,m,4xCH-arom.),8.42(1H,s,CH-arom.)。

[0675] 

[0676] 实施例53和54:3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn-和anti-构型)

[0677] 标题化合物从3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸(syn/anti混合物)和环丙醇作为无色油状物合成;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3并再次pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3。

[0678] 实施例53:3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn-构型),2%得率;

[0679] LC/MS[M+H]$^+$的结果:428.3;

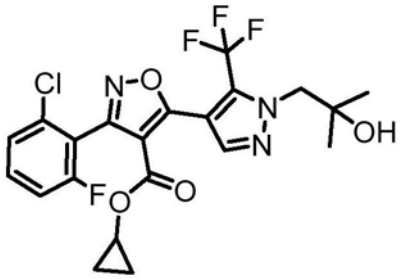
[0680] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.33(2H,m,CH_2),0.58(2H,m,CH_2),1.47(3H,s,CH_3),2.58(3H,s,CH_3),2.74(4H,m,2x CH_2),4.15(1H,m,CH),4.55(1H,quint.,CH),7.41(4H,m,CH-arom.),

8.43(1H,s,CH-arom)。

[0681] 实施例54:3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti-构型),3%得率。

[0682] LC/MS[M+H]$^+$的结果:428.3;

[0683] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.33(2H,m,CH_2),0.58(2H,m,CH_2),1.55(3H,s,CH_3),2.58(5H,m,CH_3,CH_2),2.80(2H,m,CH_2),4.15(1H,m,CH),5.04(1H,quint.,CH),7.41(4H,m,CH-arom.),8.38(1H,s,CH-arom)。

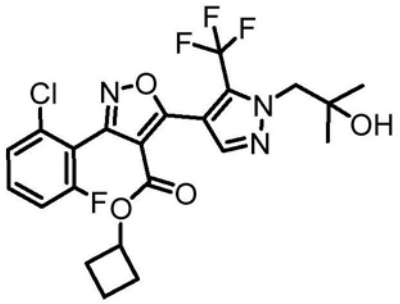
[0684] 

[0685] 实施例55:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯

[0686] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸和环丙醇以33%的得率作为浅黄色固体合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0687] LC/MS[M+H]$^+$的结果:487.8;

[0688] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.33(2H,m,CH_2),0.60(2H,m,CH_2),1.25(6H,s,2x CH_3),4.13(1H,m,CH),4.18(1H,s,OH),4.31(2H,s,CH_2),7.13(1H,t,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),7.47(1H,m,CH-arom),8.05(1H,s,CH-arom)。

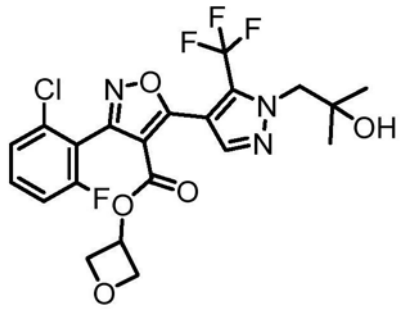
[0689] 

[0690] 实施例56:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸环丁基酯

[0691] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸和环丁醇以47%的得率作为浅黄色油状物合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0692] LC/MS[M+H]$^+$的结果:501.8;

[0693] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.25(6H,s,2x CH_3),1.55(2H,m,CH_2),1.69(2H,m,CH_2),2.19(2H,m,CH_2),4.21(1H,s,OH),4.31(2H,s,CH_2),4.97(1H,m,CH),7.15(1H,t,CH-arom.),7.35(1H,d,CH-arom.),7.45(1H,m,CH-arom),8.06(1H,s,CH-arom)。

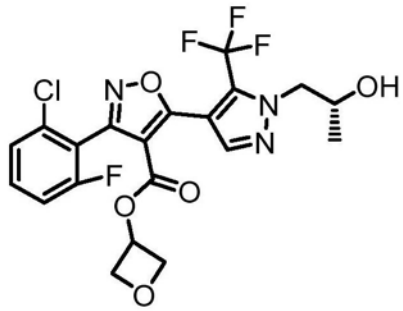
[0694] 

[0695] 实施例57:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯

[0696] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸和氧杂环丁烷-3-醇以38%的得率作为无色固体合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0697] LC/MS[M+H]$^+$的结果:504.0;

[0698] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.26(6H,s,2xCH_3),4.11(1H,br,OH),4.29-4.21(2H,m,CH_2),4.31(2H,s,CH_2),4.80-4.70(2H,m,CH_2),5.49-5.38(1H,m,CH),7.17(1H,td,CH-arom.),7.37(1H,dt,CH-arom.),7.52-7.42(1H,m,CH-arom.),8.05(1H,s,CH-arom.)。

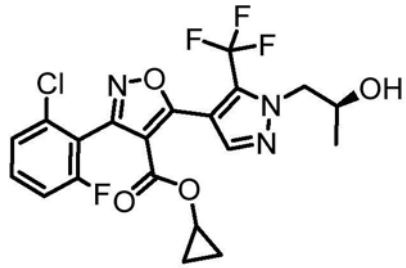
[0699] 

[0700] 实施例58:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯

[0701] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸和氧杂环丁烷-3-醇以21%的得率作为无色固体合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0702] LC/MS[M+H]$^+$的结果:490.2;

[0703] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.20(1H,br,OH),4.32-4.19(3H,m,CH和CH_2),4.47-4.32(2H,m,CH_2),4.75(2H,t,CH_2),5.49-5.39(1H,m,CH),7.17(1H,td,CH-arom.),7.37(1H,td,CH-arom.),7.52-7.42(1H,m,CH-arom.),8.03(1H,s,CH-arom.)。

[0704] 

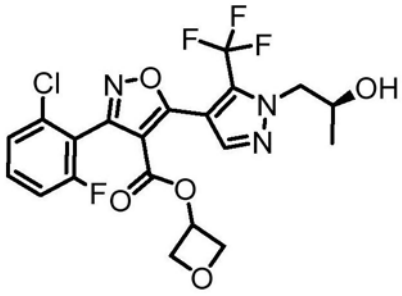
[0705] 实施例59:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡

唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯

[0706] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸和环丙醇以30％的得率作为浅黄色油状物合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0707] LC/MS[M+H]$^+$的结果:474.2;

[0708] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.32(2H,m,CH_2),0.59(2H,m,CH_2),1.32(3H,d,CH_3),3.26(1H,s,OH),4.13(1H,quint.,CH),4.25(1H,dd,CH),4.37(2H,m,2x CH),7.13(1H,t,CH-arom.),7.32(1H,d,CH-arom.),7.44(1H,m,CH-arom),8.03(1H,s,CH-arom)。

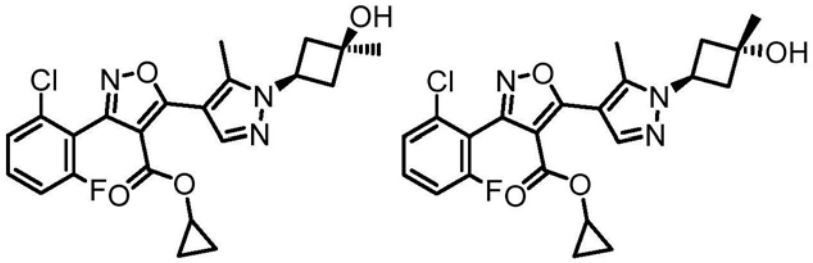
[0709] 

[0710] 实施例60:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯

[0711] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸和氧杂环丁烷-3-醇以29％的得率作为浅黄色固体合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)。

[0712] LC/MS[M+H]$^+$的结果:490.2;

[0713] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.21(1H,br,OH),4.31-4.20(3H,m,CH和CH_2),4.47-4.31(2H,m,CH_2),4.75(2H,t,CH_2),5.50-5.38(1H,m,CH),7.17(1H,td,CH-arom.),7.37(1H,dt,CH-arom.),7.52-7.42(1H,m,CH-arom.),8.03(1H,s,CH-arom.)。

[0714] 

[0715] 实施例61和62:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn-和anti-构型)

[0716] 标题化合物从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸(syn/anti混合物)和环丙醇作为微黄色油状物合成;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3并再次pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3。

[0717] 实施例61:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(syn-构型),7％得率;

[0718] LC/MS[M+H]$^+$的结果:446.3;

[0719] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.29(2H,m,CH_2),0.58(2H,m,CH_2),1.53(3H,s,CH_3),2.58(4H,,m,CH,CH_3),2.77(3H,m,CH,CH_2),4.16(1H,m,CH),5.03(1H,quint.,CH),7.10(1H,t,CH-

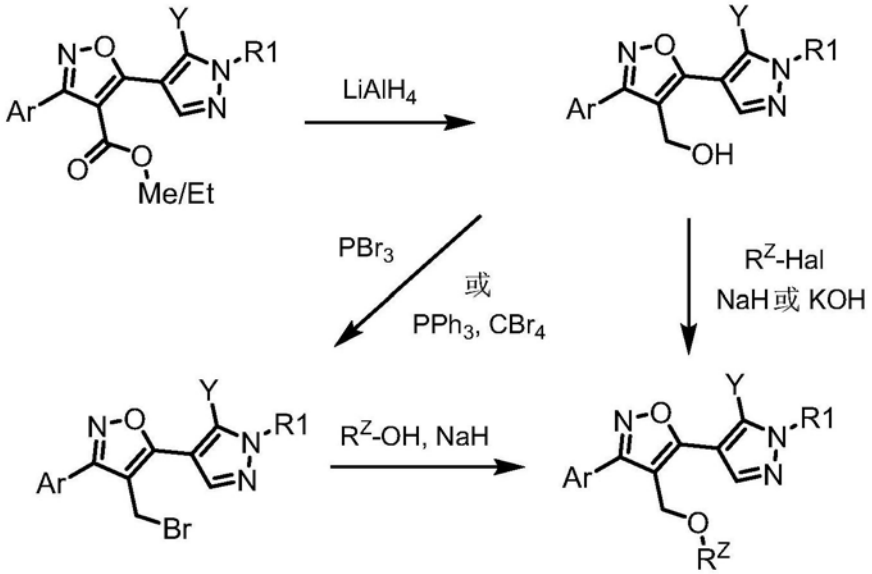
arom.),7.30(1H,d,CH-arom.),7.40(1H,m,CH-arom),8.41(1H,s,CH-arom)。

[0720] 实施例62:3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯(anti-构型),14%得率。

[0721] LC/MS[M+H]$^+$的结果:446.3;

[0722] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.30(2H,m,CH_2),0.58(2H,m,CH_2),1.47(3H,s,CH_3),2.59(3H,s,CH_3),2.74(4H,m,2x CH_2),3.63(1H,s,OH),4.16(1H,m,CH),4.55(1H,quint.,CH),7.12(1H,t,CH-arom.),7.31(1H,d,CH-arom.),7.39(1H,m,CH-arom),8.48(1H,s,CH-arom)。

[0723] 4-烷氧基甲基异噁唑的合成

[0724] 

[0725] 使用$LiAlH_4$的还原步骤

[0726] 将相应的异噁唑-4-甲酸的甲基或乙基酯溶解在无水THF(Sure/Seal;4mL/mmol)中,并将溶液冷却至0℃。缓慢添加$LiAlH_4$(1M,在THF中;1.5eq.),并将混合物在0℃搅拌1.5h。然后将所述混合物用Rochelle's盐淬灭,并将得到的混合物用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩以给出粗品材料,其被直接用于随后的步骤。

[0727] -(2S)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇,从实施例13(0.4mmol)作为橙色固体合成(80%)。

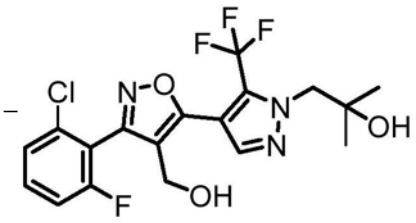
[0728] LC/MS[M+H]$^+$的结果:419.7;

[0729] -4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇,从实施例9(1.0mmol)作为浅黄色油状物合成(87%)。

[0730] LC/MS[M+H]$^+$的结果:448.2;

[0731] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2xCH_3),2.18-2.08(2H,m,CH_2),3.79-3.71(1H,m,OH),4.08(1H,dq,OH),4.40(2H,s,CH_2),4.58-4.48(2H,m,CH_2),7.15(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,dt,CH-arom.),7.48-7.39(1H,m,CH-arom.),7.92(1H,s,CH-arom.)。

[0732] -3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物),从实施例10/11(0.6mmol)作为syn/anti混合物(对于该合成来说,syn-和anti-异构体在酯的水平上不被分离)合成(定量)。

[0733] -

[0734] 实施例63:1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇,从实施例8(0.3mmol)作为微黄色固体合成(pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1;24%)。

[0735] LC/MS[M+H]$^+$的结果:433.8;

[0736] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.24(6H,s,2x CH_3),1.67(1H,s,OH),4.16(1H,s,OH),4.31(2H,s,CH_2),4.41(2H,d,CH_2),7.16(1H,td,CH-arom.),7.36(1H,td,CH-arom.),7.44(1H,m,CH-arom),8.01(1H,s,CH-arom)。

[0737] -(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇,从实施例12(0.55mmol)作为橙色固体合成(75%)。

[0738] LC/MS[M+H]$^+$的结果:419.7;

[0739] -3-(2-氯苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯如上所述从(Z)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(二甲基氨基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁-1-烯-2-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(1.2mmol)和4-肼基-2-甲基丁-2-醇作为黄色油状物合成(33%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0740] LC/MS[M+H]$^+$的结果:440.3;

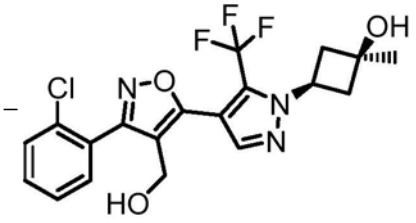
[0741] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2xCH_3),2.20-2.10(2H,m,CH_2),3.63(3H,s,OCH_3),4.58-4.48(2H,m,CH_2),7.59-7.33(4H,m,4xCH-arom.),7.95(1H,s,CH-arom.)。

[0742] 从这种酯(0.4mmol),按照标准程序定量合成了4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇。

[0743] LC/MS[M+H]$^+$的结果:430.3;

[0744] -(2S)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇,从实施例22(1.5mmol)合成(90%)。

[0745] -3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物),从3-(2-氯苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(0.8mmol)(syn/anti混合物;如上所述合成)合成(63%)。

[0746] -

[0747] 实施例64:3-(4-(3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[0748] 从syn-和anti-异构体的混合物,通过制备型TLC分离syn-异构体(洗脱剂石油醚/

乙酸乙酯1:1)。

[0749] LC/MS[M+H]$^+$的结果:427.9;

[0750] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.49(3H,s,CH$_3$),2.94-2.68(4H,m,2xCH$_2$),3.49(1H,s,OH),4.45(2H,s,CH$_2$),4.73(1H,quint,CH),7.63-7.34(4H,m,4xCH-arom),7.99(1H,s,CH-arom.)。

[0751] -4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇,从实施例19(0.4mmol)作为黄色固体合成(84%)。

[0752] LC/MS[M+H]$^+$的结果:376.0;

[0753] -3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物),从实施例17/18(1.1mmol)作为syn/anti混合物(对于该合成来说,syn-和anti-异构体在酯的水平上不被分离)合成(定量)。

[0754] LC/MS[M+H]$^+$的结果:374.3;

[0755] -4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇,从实施例20(2.0mmol)作为微黄色固体合成(94%)。

[0756] LC/MS[M+H]$^+$的结果:394.1;

[0757] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.30(6H,s,2xCH$_3$),2.08-2.00(2H,m,CH$_2$),2.65(3H,s,CH$_3$),4.36-4.28(2H,m,CH$_2$),4.45(2H,d,CH$_2$),7.16(1H,td,CH-arom.),7.36(1H,dt,CH-arom.),7.49-7.39(1H,m,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.)。

[0758] -3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物),从3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯(1.1mmol)(syn/anti混合物;如上所述合成)作为微黄色固体合成(89%)。

[0759] LC/MS[M+H]$^+$的结果:392.2;

[0760] -3-(4-{3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物),从3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸乙酯(0.9mmol)(syn/anti混合物)作为橙色-棕色固体合成(定量)。

[0761] LC/MS[M+H]$^+$的结果:534.3;

[0762] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.55(3H,s,CH$_3$),2.94-2.55(4H,m,2xCH$_2$),3.83-3.68(1H,m,CH),4.44(2H,s,OCH$_2$),5.22(2H,s,OCH$_2$),7.19-7.09(2H,m,2xCH-arom.),7.54-7.30(6H,m,6xCH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.)。

[0763] -4-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇,从3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸乙酯作为棕色油状物合成(91%)。

[0764] LC/MS[M+H]$^+$的结果:536.1;

[0765] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.33(6H,s,2x CH$_3$),1.86(4H,m,2x CH$_2$),3.75(2H,s,CH$_2$),5.23(2H,d,CH$_2$),7.12(1H,m,CH-arom.),7.41(6H,m,CH-arom.),7.95(1H,s,CH-arom.)。

[0766] 羟基甲基-异噁唑转化成溴甲基-异噁唑通过两种方法来实现:

[0767] A)将相应的羟基甲基-异噁唑在0℃下溶解在二乙醚、THF或CH$_2$Cl$_2$(3mL/mmol)中,并缓慢添加溶解在二乙醚(3mL/mmol)中的三溴化磷(0.5eq.)。将所述混合物在0℃搅拌10-

30min。将混合物用$NaHCO_3$(5%)处理并用CH_2Cl_2萃取两次。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥并在真空中去除溶剂,以给出粗品材料,将其原样用于其他步骤中。

[0768] B)将相应的羟基甲基-异噁唑和PPh_3(1.5eq.)溶解在无水THF(Sure/Seal;4mL/mmol)中并冷却至0℃。添加CBr_4(1.5eq.),将所述混合物在0℃搅拌15min,然后在室温搅拌2h。将所述混合物用水淬灭,并将得到的混合物用CH_2Cl_2萃取两次。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,并在真空中去除溶剂,以给出粗品材料。为了去除主体$OPPh_3$材料,将所述固体材料用Et_2O处理,超声处理,离心并倾析;或者将材料通过制备型TLC在硅胶上进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5)。

[0769] -4-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇从4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(0.25mmol)按照方法A(Et_2O,10min)作为黄色固体合成(93%)。

[0770] LC/MS$[M+H]^+$的结果:510.1;

[0771] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2x CH_3),2.12(2H,m,CH_2),4.15(2H,s,CH_2),4.53(2H,m,CH_2),7.17(1H,t,CH-arom.),7.37(1H,d,CH-arom.),7.44(1H,m,CH-arom.),7.92(1H,s,CH-arom.)。

[0772] -4-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇从4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(0.40mmol)按照方法A(CH_2Cl_2,30min)作为橙色油状物合成(60%;pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0773] LC/MS$[M+H]^+$的结果:492.2;

[0774] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2x CH_3),2.13(2H,m,CH_2),4.23(2H,s,CH_2),4.55(2H,m,CH_2),7.45(1H,m,CH-arom.),7.54(2H,m,CH-arom.),7.65(1H,m,CH-arom.),7.92(1H,s,CH-arom.)。

[0775] -4-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇从4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(0.25mmol)按照方法A(THF,20min)作为黄色固体合成(84%);观察到甲基丁醇单元中部分另外的羟基-溴交换(5-[1-(3-溴-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑)。

[0776] LC/MS$[M-H_2O+H]^+$的结果:419.9(标题化合物);

[0777] LC/MS$[M+H]^+$的结果:499.8(M+(另外的OH-Br交换);

[0778] -4-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇从4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(2.0mmol)按照方法B作为微黄色油状物合成(95%)。

[0779] LC/MS$[M-H_2O+H]^+$的结果:437.9;

[0780] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2x CH_3),2.05(2H,m,CH_2),2.63(3H,s,CH_3),4.29(2H,s,CH_2),4.33(2H,m,CH_2),7.17(1H,t,CH-arom.),7.36(1H,d,CH-arom.),7.45(1H,m,CH-arom.),7.95(1H,s,CH-arom.)。

[0781] -3-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)从3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(0.4mmol;syn/anti混合物)按照方法B作为微黄色固体合成(89%)。

[0782] LC/MS[M+H]$^+$的结果:454.1;

[0783] -3-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)从3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(0.15mmol;syn/anti混合物)按照方法B合成(定量)。

[0784] LC/MS[M+H]$^+$的结果:436.2;

[0785] -(2R)-1-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇从(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(0.3mmol)按照方法B合成(87%)。

[0786] -(2S)-1-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇从(2S)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇(0.35mmol)按照方法B合成(55%)。

[0787] -3-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)从3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(0.3mmol;syn/anti混合物)按照方法B(92%)合成。

[0788] -3-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)从3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(0.35mmol;syn/anti混合物)按照方法B合成(77%)。

[0789] -3-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(溴甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)从3-(4-{3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(1.0mmol)按照方法A(Et_2O,10min)作为黄色油状物合成(定量)。

[0790] LC/MS[M+H]$^+$的结果:596.2;

[0791] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.51(3H,s,CH_3),2.78(4H,m,2x CH_2),4.24(2H,s,CH_2),4.73(1H,m,CH),5.23(2H,s,CH_2),7.15(2H,d,CH-arom.),7.39(6H,d,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.)。

[0792] -4-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(溴甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇从4-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇(2.5mmol)按照方法A(CH_2Cl_2,15min)作为黄色固体合成(94%)。

[0793] LC/MS[M+H]$^+$-H_2O的结果:580.0;

[0794] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.34(6H,s,2x CH_3),1.94(4H,m,2x CH_2),3.45(2H,s,CH_2),5.23

(2H,s,CH_2),7.15(2H,m,CH-arom.),7.39(6H,m,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

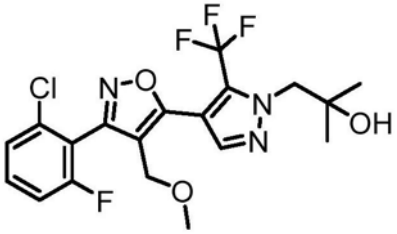
[0795] 4-烷氧基甲基异噁唑的最终产生;可选方法:

[0796] A)向相应的4-羟基甲基异噁唑在2-甲基四氢呋喃(5ml/mmol)中的搅拌的溶液添加氢氧化钾(粉末,4.0eq.),并将得到的悬液在室温搅拌10min。然后添加碘代甲烷(4.0eq.),并将混合物在室温搅拌18h。将所述混合物在水与CH_2Cl_2之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。纯化通过制备型TLC在硅胶上实现。

[0797] B)将氢化钠(1.1eq.)悬浮在THF(Sure/Seal;2mL/mmol)中并冷却至0℃。将相应的4-羟基甲基异噁唑溶解在THF(Sure/Seal;2mL/mmol)中,冷却至0℃并添加到NaH悬液。将所述混合物在0℃搅拌10min并在室温搅拌0.5h。添加烷基溴(2.0eq.)并在r.t.继续搅拌18h。通过添加水将反应淬灭,将混合物在水与CH_2Cl_2之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。纯化通过制备型TLC在硅胶上实现。

[0798] C)在0℃下,将NaH(1.5eq.)溶解在THF(2mL/mmol)中并添加环丙醇。将混合物在0℃搅拌20min。将相应的4-溴甲基异噁唑溶解在DMF(2mL/mmol)中并添加到所述NaH悬液。将所述混合物在0℃搅拌1h,升温至室温并在该温度下搅拌18h。添加水,并将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥并在减压下浓缩。产物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5)。

[0799] D)向相应的4-溴甲基异噁唑在THF(4ml/mmol)中的搅拌的溶液添加相应的醇(3.0eq.)、KOtBu(3.0eq.)和18-冠-6醚(1.0eq.)。将混合物在室温搅拌18h。将所述混合物在水与CH_2Cl_2之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。纯化通过制备型TLC在硅胶上实现。

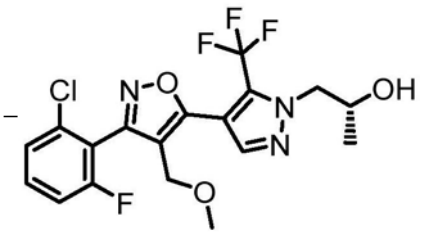
[0800] –

[0801] 实施例65:1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[0802] 方法A,从1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(0.1mmol)作为微黄色油状物合成(30%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯2:1)。

[0803] LC/MS$[M+H]^+$的结果:447.8;

[0804] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.23(6H,s,2x CH_3),3.14(3H,s,CH_3),4.18(1H,s,OH),4.19(2H,s,CH_2),4.31(2H,s,CH_2),7.15(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,td,CH-arom.),7.43(1H,m,CH-arom),7.94(1H,s,CH-arom)。

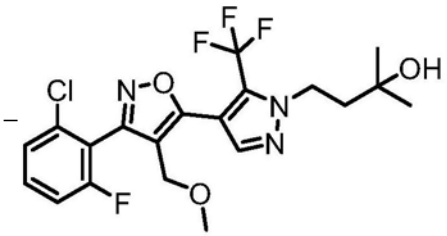
[0805] 

[0806] 实施例66:(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

[0807] 方法A,从(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(0.4mmol)作为微黄色油状物合成(5%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯4:1)。

[0808] LC/MS[M+H]$^+$的结果:433.8;

[0809] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.31(3H,d,CH_3),3.15(3H,s,CH_3),3.27(1H,m,CH),4.19(2H,s,CH_2),4.27(1H,m,CH),4.37(2H,m,OH,CH),7.15(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,td,CH-arom.),7.43(1H,m,CH-arom),7.91(1H,s,CH-arom)。

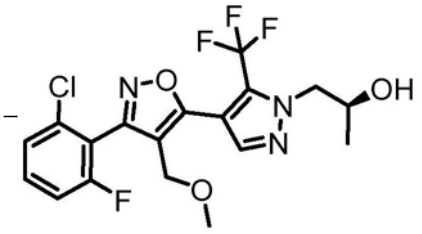
[0810] 

[0811] 实施例67:4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[0812] 方法A,从4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(1.5mmol)作为浅黄色油状物合成(29%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:2和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0813] LC/MS[M+H]$^+$的结果:462.3;

[0814] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.33(6H,s,2x CH_3),2,13(2H,m,CH_2),3,13(3H,s,CH_3),4.19(2H,s,CH_2),4.53(2H,m,CH_2),7.14(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,d,CH-arom.),7.42(1H,m,CH-arom),7.85(1H,s,CH-arom)。

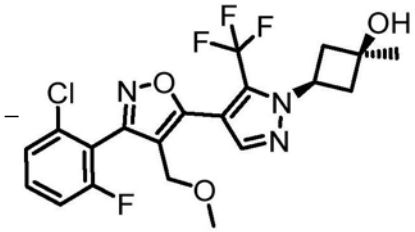
[0815] 

[0816] 实施例68:(2S)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

[0817] 方法A,从(2S)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(0.3mmol)作为微黄色油状物合成(6%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0818] LC/MS[M+H]$^+$的结果:433.8;

[0819] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.32(3H,d,CH$_3$),3.15(3H,s,CH$_3$),3.27(1H,m,CH),4.20(2H,s,CH$_2$),4.26(1H,m,CH),4.37(2H,m,OH,CH),7.15(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,td,CH-arom.),7.43(1H,m,CH-arom),7.92(1H,s,CH-arom)。

[0820] 

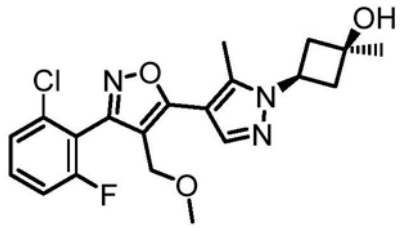
[0821] 实施例69:3-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[0822] 方法A,从3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.5mmol)合成(17%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5;仅仅分离syn-非对映异构体)。

[0823] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.50(3H,s,CH$_3$),2.95-2.71(4H,m,2xCH$_2$),3.14(3H,s,OCH$_3$),4.19(2H,s,CH$_2$),4.72(1H,quint,CH),7.15(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,d,CH-arom.),7.49-7.38(1H,m,CH-arom.),7.91(1H,s,CH-arom.)。

[0824] -实施例70和71:3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)和3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(anti-构型)

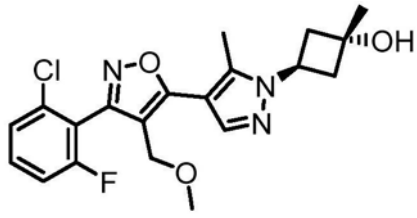
[0825] 方法A,从3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.3mmol)合成(pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5并再次pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5);

[0826] 

[0827] 实施例70:(syn-构型),10%得率;

[0828] LC/MS[M+H]$^+$的结果:406.3;

[0829] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.52(3H,s,CH$_3$),2,59(3H,s,CH$_3$),2.64(4H,m,2x CH$_2$),3,17(3H,s,CH$_3$),4.20(2H,s,CH$_2$),4.95(1H,m,CH),7.14(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,d,CH-arom.),7.43(1H,m,CH-arom),7.88(1H,s,CH-arom)。

[0830] 

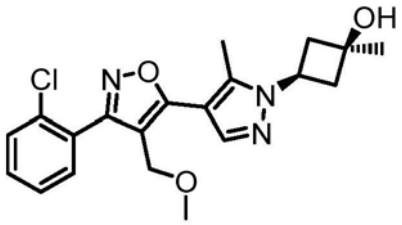
[0831] 实施例71:(anti-构型),18%得率;

[0832] LC/MS[M+H]$^+$的结果:406.3;

[0833] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.54(3H,s,CH$_3$),2,59(5H,m,CH$_2$,CH$_3$),2.76(2H,m,CH$_2$),3,20(3H,s,CH$_3$),4.24(2H,s,CH$_2$),5.03(1H,m,CH),7.14(1H,td,CH-arom.),7.34(1H,d,CH-arom.),7.42(1H,m,CH-arom),7.90(1H,s,CH-arom)。

[0834] -实施例72和73:3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)和3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(anti-构型)

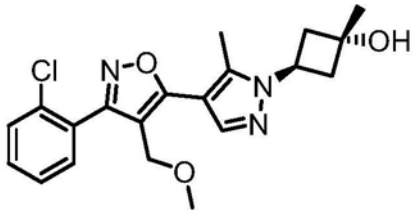
[0835] 方法A,从3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.3mmol)合成(pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5并再次pTLC,洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5)。

[0836] 

[0837] 实施例72:(syn-构型),4%得率;

[0838] LC/MS[M+H]$^+$的结果:388.3;

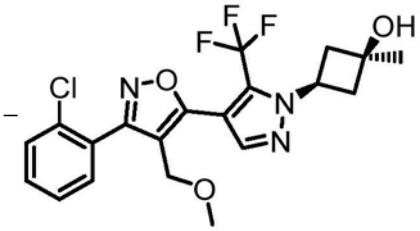
[0839] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.48(3H,s,CH$_3$),2.59(3H,s,CH$_3$),2.72(4H,m,2x CH$_2$),3.25(3H,s,CH$_3$),4.24(2H,s,CH$_2$),4.53(1H,quint.,CH),7.45(4H,m,CH-arom.),7.92(1H,s,CH-arom)。

[0840] 

[0841] 实施例73:(anti-构型),4%得率;

[0842] LC/MS[M+H]$^+$的结果:388.3;

[0843] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.53(3H,s,CH$_3$),2.58(5H,m,CH$_2$,CH$_3$),2.77(2H,m,CH$_2$),3.25(3H,s,CH$_3$),4.24(2H,s,CH$_2$),5.03(1H,quint.,CH),7.45(4H,m,CH-arom.),7.89(1H,s,CH-arom)。

[0844] - 

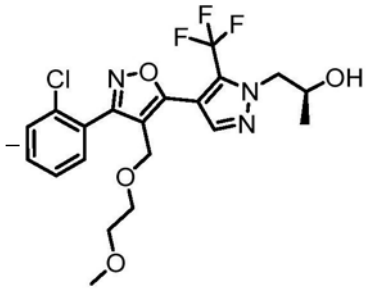
[0845] 实施例74:3-(4-(3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[0846] 方法A,从3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.5mmol)合成(14%;pTLC,洗脱剂:

石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5;仅仅分离syn-非对映异构体)。

[0847] LC/MS[M+H]$^+$的结构:441.9;

[0848] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.49(3H,s,CH_3),2.90-2.72(4H,m,2xCH_2),3.17(3H,s,OCH_3),4.20(2H,s,OCH_2),4.81(1H,m,CH),5.04(1H,br,OH),7.57-7.35(4H,m,4xCH-arom.),7.90(1H,s,CH-arom.)。

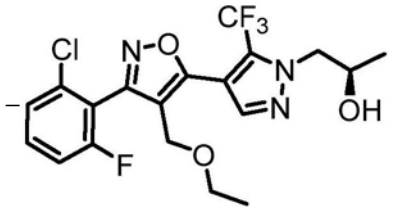
[0849] 

[0850] 实施例75:(2S)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

[0851] 方法B,从(2S)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇(0.2mmol)和2-溴乙基甲基醚合成(57%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[0852] LC/MS[M+H]$^+$的结果:459.8;

[0853] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.26(3H,s,OCH_3),3.48-3.32(5H,m,2xCH_2和CH),4.24(1H,dd,CH),4.47-4.30(4H,m,2xCH_2),7.48-7.34(2H,m,2xCH-arom.),7.57-7.49(2H,m,2xCH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom.)。

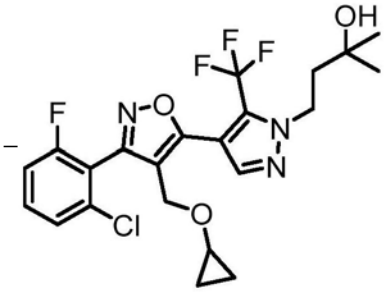
[0854] 

[0855] 实施例76:(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(乙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

[0856] 方法B,从(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(0.5mmol)和乙基溴合成(46%;pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1和pTLC,洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5)。

[0857] LC/MS[M+H]$^+$的结果:447.8;

[0858] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.99(3H,t,CH_3),1.32(3H,d,CH_3),3.28(2H,q,CH_2),4.31-4.18(3H,m,CH和CH^2),4.45-4.31(2H,m,CH_2),7.14(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,d,CH-arom.),7.48-7.38(1H,m,CH-arom.),7.93(1H,s,CH-arom.)。

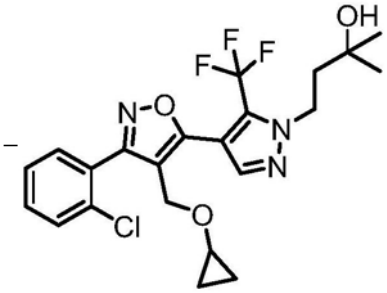
[0859] 

[0860] 实施例77:4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[0861] 方法C,从4-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(0.25mmol)和环丙醇作为浅黄色油状物合成(11%)。

[0862] LC/MS[M+H]$^+$的结果:488.30;

[0863] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.28(3H,s,CH_3),1.33(6H,s,2x CH_3),2.14(2H,m,CH_2),3.12(1H,m,CH),4.27(2H,s,CH_2),4.53(2H,m,CH_2),7.14(1H,td,CH-arom.),7.34(1H,t,CH-arom.),7.43(1H,m,CH-arom),7.85(1H,s,CH-arom.)。

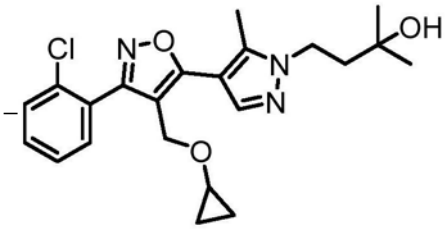
[0864] 

[0865] 实施例78:4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[0866] 方法C,从4-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(0.25mmol)和环丙醇作为无色油状物合成(28%)。

[0867] LC/MS[M+H]$^+$的结果:470.30;

[0868] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.30(4H,m,2x CH_2),1.33(6H,s,2x CH_3),2.13(2H,m,CH_2),3.12(1H,m,CH),4.29(2H,s,CH_2),4.53(2H,m,CH_2),7.44(5H,m,CH-arom.),7.84(1H,s,CH-arom.)。

[0869] 

[0870] 实施例79:4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

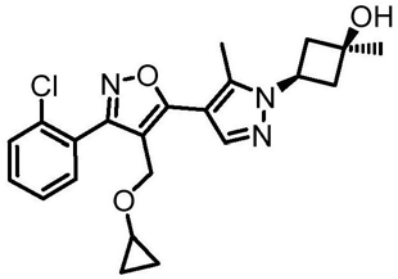
[0871] 方法C,从4-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(0.25mmol)和环丙醇合成(6%)。

[0872] LC/MS[M+H]$^+$的结果:416.0;

[0873] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ0.34(2H,m,CH$_2$),0.41(2H,m,CH$_2$),1.27(6H,s,2x CH$_3$),2.03(2H,m,CH$_2$),2.61(3H,s,CH$_3$),3.18(1H,m,CH),4.32(2H,m,CH$_2$),4.34(2H,s,CH$_2$),7.43(3H,m,CH-arom.),7.53(1H,d,CH-arom.),7.87(1H,s,CH-arom)。

[0874] -实施例80和81:3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇,syn-和anti-构型

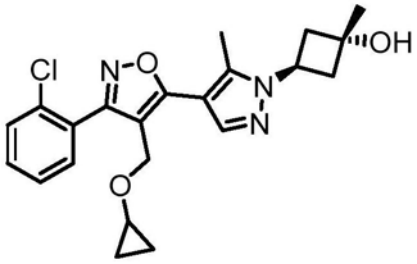
[0875] 方法C,从3-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.2mmol)和环丙醇合成;

[0876] 

[0877] 实施例80:(syn-构型),2%得率;

[0878] LC/MS[M+H]$^+$的结果:414.3;

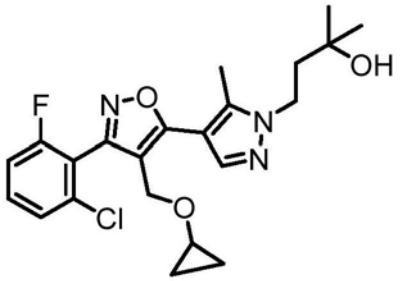
[0879] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ0.33(2H,m,CH$_2$),0.40(2H,m,CH$_2$),1.47(3H,s,CH$_3$),2.57(3H,s,CH$_3$),2.63(2H,m,CH$_2$),2.75(2H,m,CH$_2$),3.16(1H,m,CH),3.76(1H,m,CH),4.31(2H,s,CH$_2$),7.44(4H,m,CH-arom.),7.85(1H,s,CH-arom)。

[0880] 

[0881] 实施例81:(anti-构型),4%得率。

[0882] LC/MS[M+H]$^+$的结果:414.3;

[0883] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ0.34(2H,m,CH$_2$),0.42(2H,m,CH$_2$),1.57(3H,s,CH$_3$),2.58(5H,m,CH$_2$,CH$_3$),2.77(2H,m,CH$_2$),3.18(1H,m,CH),4.33(2H,s,CH$_2$),5.03(1H,m,CH),7.45(4H,m,CH-arom.),7.89(1H,s,CH-arom)。

[0884] - 

[0885] 实施例82:4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

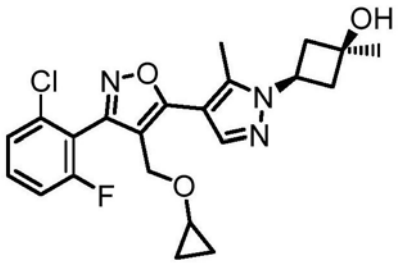
[0886] 方法C,从4-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇(0.3mmol)和环丙醇作为微黄色油状物合成(19%)。

[0887] LC/MS[M+H]$^+$的结果:434.1;

[0888] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.41-0.26(4H,m,2xCH_2),1.30(6H,s,2xCH_3),2.04(2H,t,CH_2),2.63(3H,s,CH_3),3.23-3.14(1H,m,CH),4.35-4.27(4H,m,2xCH_2),7.14(1H,td,CH-arom.),7.34(1H,d,CH-arom.),7.48-7.38(1H,m,CH-arom.),7.89(1H,s,CH-arom.)。

[0889] -实施例83和84:3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇,syn-和anti-构型

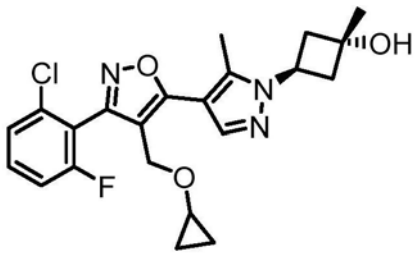
[0890] 方法C,从3-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.4mmol)和环丙醇作为无色油状物合成(另外的pTLC,洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1);

[0891] 

[0892] 实施例83:(syn-构型),15%得率;

[0893] LC/MS[M+H]$^+$的结果:432.3;

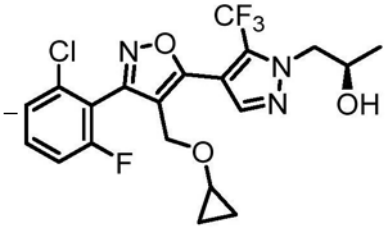
[0894] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.30(2H,m,CH_2),0.36(2H,m,CH_2),1.47(3H,s,CH_3),1.76(1H,s,OH),2,58(3H,s,CH_3),2.72(2H,m,CH_2),2.74(2H,m,CH_2),3.18(1H,m,CH),4.33(2H,s,CH_2),4.53(1H,quint.,CH),7.14(1H,td,CH-arom.),7.34(1H,d,CH-arom.),7.42(1H,m,CH-arom),7.95(1H,s,CH-arom)。

[0895] 

[0896] 实施例84:(anti-构型),16%得率;

[0897] LC/MS[M+H]$^+$的结果:432.3;

[0898] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.31(2H,m,CH_2),0.36(2H,m,CH_2),1.53(3H,s,CH_3),1.68(1H,s,OH),2,57(5H,m,CH_3,CH_2),2.75(2H,m,CH_2),3.18(1H,m,CH),4.32(2H,s,CH_2),5.03(1H,quint.,CH),7.13(1H,td,CH-arom.),7.34(1H,d,CH-arom.),7.42(1H,m,CH-arom),7.91(1H,s,CH-arom)。

[0899] 

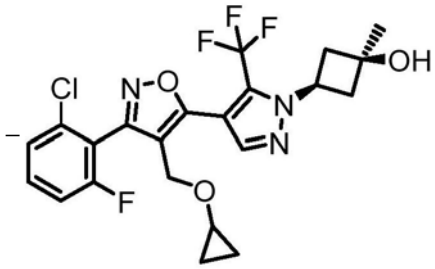
[0900] 实施例85:(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-

(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

[0901] 方法C,从(2R)-1-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇(0.3mmol)和环丙醇合成(9%)。

[0902] LC/MS[M+H]$^+$的结果:459.8;

[0903] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.94-0.80(4H,m,2xCH_2),1.32(3H,d,CH_3),3.19-3.07(1H,m,CH),4.25(1H,dd,CH),4.27(2H,s,OCH_2),4.45-4.32(2H,m,CH_2),7.15(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,dt,CH-arom.),7.49-7.39(1H,m,CH-arom.),7.92(1H,s,CH-arom.)。

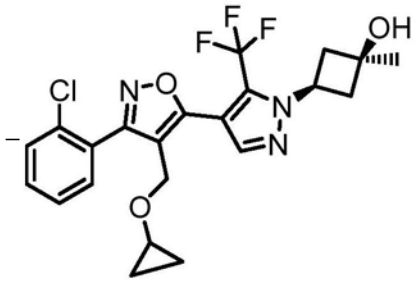
[0904] 

[0905] 实施例86:3-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[0906] 方法C,从3-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.2mmol)和环丙醇合成(52%;仅仅分离syn-非对映异构体)。

[0907] LC/MS[M+H]$^+$的结果:486.0;

[0908] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.27(4H,d,2xCH_2),1.50(3H,s,CH_3),2.91-2.71(4H,m,2xCH_2),3.16-3.08(1H,m,CH),4.26(2H,s,OCH_2),4.81-4.65(1H,m,CH),7.14(1H,td,CH-arom.),7.34(1H,dt,CH-arom.),7.48-7.38(1H,m,CH-arom.),7.91(1H,s,CH-arom.)。

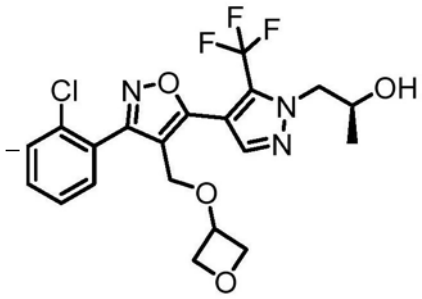
[0909] 

[0910] 实施例87:3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[0911] 方法C,从3-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.25mmol)和环丙醇合成(26%;仅仅分离syn-非对映异构体)。

[0912] LC/MS[M+H]$^+$的结果:467.9;

[0913] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.35-0.25(4H,m,2xCH_2),1.50(3H,s,CH_3),2.91(4H,br,2xCH_2),3.17-3.07(1H,m,CH),4.29(2H,s,OCH_2),4.72(1H,quint,CH),7.56-7.34(4H,m,4xCH-arom.),7.89(1H,s,CH-arom.)。

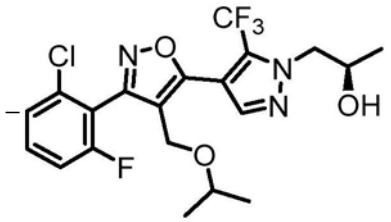
[0914] 

[0915] 实施例88：(S)-1-(4-(3-(2-氯苯基)-4-((氧杂环丁烷-3-基氧基)甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

[0916] 方法C，从(2S)-1-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇(0.25mmol)和氧杂环丁烷-3-醇合成(11％)。

[0917] LC/MS[M+H]$^+$的结果：458.3；

[0918] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ1.32(3H,d,CH_3)，4.21(2H,s,OCH_2)，4.46-4.23(6H,m,2xCH_2和2xCH)，4.59-4.51(2H,m,CH_2)，7.58-7.37(4H,m,4xCH-arom.)，7.91(1H,s,CH-arom.)。

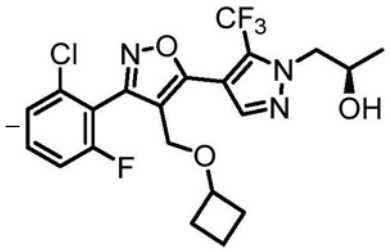
[0919] 

[0920] 实施例89：(2R)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

[0921] 方法D，从(2R)-1-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇(0.25mmol)和异丙醇合成(21％)。

[0922] LC/MS[M+H]$^+$的结果：462.1；

[0923] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ0.92(6H,d,2xCH_3)，1.32(3H,d,CH_3)，3.28(1H,br,OH)，3.40(1H,sept,CH)，4.29-4.19(3H,m,CH和CH_2)，4.45-4.31(2H,m,CH_2)，7.14(1H,td,CH-arom.)，7.34(1H,d,CH-arom.)，7.47-7.38(1H,m,CH-arom.)，7.93(1H,s,CH-arom.)。

[0924] 

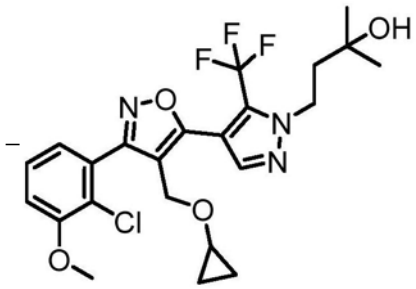
[0925] 实施例90：(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丁氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

[0926] 方法C，从(2R)-1-{4-[4-(溴甲基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇(0.25mmol)和环丁醇合成(17％)。

[0927] LC/MS[M+H]$^+$的结果：474.1；

[0928] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ1.31(3H,d,CH_3)，1.74-1.55(4H,m,2xCH_2)，2.02-1.88(2H,m,CH_2)，3.27(1H,br,OH)，3.75(1H,quint,CH)，4.14(2H,s,CH)，4.25(1H,d,CH)，4.45-4.31

(2H,m,CH_2),7.15(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,d,CH-arom.),7.49-7.39(1H,m,CH-arom.),7.94(1H,s,CH-arom.)。

[0929] 

[0930] 实施例91:4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[0931] 1.)4-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇

[0932] 方法C,从4-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(溴甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇(1.0mmol)和环丙醇作为无色油状物合成(20%)。

[0933] LC/MS[M+H]$^+$的结果:576.5;

[0934] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.38-0.20(4H,m,2xCH_2),1.32(6H,s,2xCH_3),2.19(2H,m,CH_2),3.14-3.06(1H,m,OH),4.58-4.47(2H,m,CH_2),5.22(2H,s,OCH_2),5.23(2H,s,OCH_2),7.10(1H,td,CH-arom.),7.52-7.28(6H,m,6xCH-arom.),7.84(1H,s,CH-arom.)。

[0935] 2.)2-氯-3-[4-(环丙氧基甲基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-3-基]苯酚

[0936] 将4-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇(0.2mmol)溶解在iPrOH/乙酸乙酯(1:1;1mL)中并添加Pd/C(10%;0.3eq.)。将气氛用氢气代替并将混合物在室温搅拌18h。将所述混合物在硅藻土上过滤,将滤饼用乙酸乙酯洗涤,并将滤液在减压下浓缩,给出粗品材料(黄色油状物;90%),其被原样用于下一步。

[0937] LC/MS[M+H]$^+$的结果:486.3;

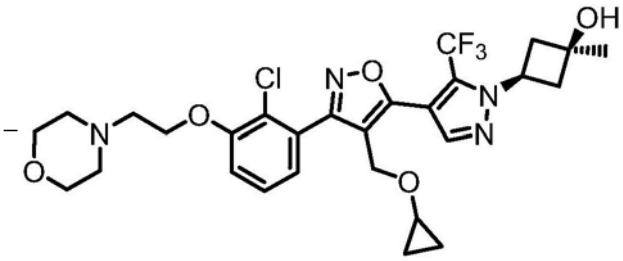
[0938] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.38-0.24(4H,m,2xCH2),1.32(6H,s,2xCH_3),2.18-2.08(2H,m,CH_2),3.18-3.06(1H,m,CH),4.26(2H,s,OCH_2),4.58-4.45(2H,m,CH_2),7.20-6.97(2H,m,2xCH-arom.),7.84(1H,s,CH-arom.)。

[0939] 3.)将NaH(1.4eq.)悬浮在THF(Sure/Seal;2mL/mmol)中,并将所述溶液冷却至0℃。向所述混合物逐滴添加2-氯-3-[4-(环丙氧基甲基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-3-基]苯酚(0.6mmol)在THF中的溶液(Sure/Seal;4mL/mmol)。将所述混合物在0℃搅拌15min,然后添加MeI(3.3eq.)。允许所述混合物升温至室温,并在该温度下搅拌18h。添加水并将混合物用CH_2Cl_2和乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。标题化合物在硅胶上通过制备型TLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 98:2和石油醚/乙酸乙酯3:2)作为黄色油状物获得(16%得率)。

[0940] LC/MS[M+H]$^+$的结果:500,40

[0941] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.30(4H,m,2x CH_2),1.32(6H,s,2x CH_3),2.13(2H,m,CH_2),3.11(1H,m,CH),3.96(3H,s,CH_3),4.29(2H,s,CH_2),4.53(2H,m,CH_2),7.07(2H,m,CH-arom.),

7.34(1H,t,CH-arom.),7.84(1H,s,CH-arom.)。

[0942] 

[0943] 实施例92:3-(4-(3-(2-氯-3-(2-吗啉并乙氧基)苯基)-4-(环丙氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[0944] 1.)3-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)

[0945] 方法C,从3-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(溴甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.30mmol)和环丙醇作为无色油状物合成(28%)。

[0946] LC/MS[M+H]$^+$的结果:574.3;

[0947] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.58-0.24(4H,m,2xCH2),1.49(3H,s,CH_3),2.92-2.68(4H,m,2xCH_2),3.17-3.05(1H,m,CH),4.29(2H,s,OCH_2),4.80-4.64(1H,m,CH),5.24(2H,s,OCH_2),7.13-7.07(1H,m,CH-arom.),7.44-7.28(5H,m,5xCH-arom.),7.52-7.46(1H,m,CH-arom.),7.90(1H,s,CH-arom.)。

[0948] 2.)2-氯-3-(4-(环丙氧基甲基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-3-基)苯酚(syn/anti混合物)

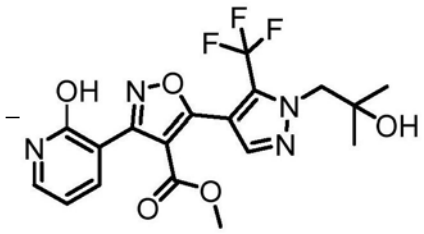
[0949] O-去苯甲基化按照为实施例91步骤2描述的程序来实现;从3-(4-(3-(3-(苯甲氧基)-2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn/anti混合物)(0.09mmol)开始(反应时间1h)。粗品材料以52%的得率作为无色油状物获得。

[0950] LC/MS[M+H]$^+$的结果:484.3;

[0951] 3.)将2-氯-3-(4-(环丙氧基甲基)-5-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-3-基)苯酚(syn/anti混合物)(0.045mmol)和K_2CO_3(3.0eq.)悬浮在无水DMF(Sure/Seal;1mL)中。添加N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(1.2eq.),并将所述混合物在50℃搅拌2.5h。将所述混合物在水与CH_2Cl_2之间分配,将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,并在减压下浓缩。标题化合物在硅胶上从制备型TLC分离(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)(14%得率)。

[0952] LC/MS[M+H]$^+$的结果:597.3;

[0953] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.30(4H,m,2x CH_2),2.64(4H,m,2x CH_2),2.80(4H,m,2x CH_2),2.89(2H,t,CH_2),3.10(1H,m,CH),3.73(4H,m,2x CH_2),4.24(2H,t,CH_2),4.27(2H,s,CH_2),4.72(1H,m,CH),7.08(2H,m,CH-arom.),7.31(1H,t,CH-arom.),7.89(1H,s,CH-arom)。

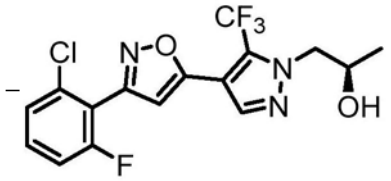
[0954] 

[0955] 实施例93:5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(2-羟基吡啶-3-基)-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

[0956] 将5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(类似于实施例21,使用1-肼基-2-甲基丙-2-醇代替(R)-1-肼基丙-2-醇来合成;0.025mmol)和碘化钠(3.0eq.)一起在乙腈(0.150mL)中搅拌。向该溶液逐滴添加一氯三甲基硅烷(3.0eq.)。将混合物在室温搅拌2h,然后用乙酸乙酯稀释。将有机相用水和饱和aq.$NaHCO_3$洗涤,在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为浅黄色油状物的标题化合物(82%)。

[0957] LC/MS[M+H]$^+$的结果:433.8;

[0958] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.24(6H,s,2x CH_3),3.67(3H,s,CH_3),4.30(2H,s,CH_2),6.43(1H,td,CH-arom.),7.48(1H,dd,CH-arom.),7.85(1H,dd,CH-arom),8.06(1H,s,CH-arom)。

[0959] 

[0960] 实施例94:(2R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

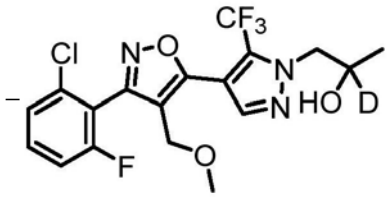
[0961] 1.将3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2R)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(实施例12)的醇组成部分的羟基按照下面描述的"通用O-甲硅烷化"的方法A进行TBS保护;

[0962] 2.将噁唑-4-甲酸乙酯基团按照如上文"4-酰基异噁唑的合成"中第一步所描述的程序进行皂化;

[0963] 3.得到的噁唑-4-甲酸的脱羧按照Adv.Synth.Catal.2013,355,790(表3,第15条),使用催化性Cu(I)氧化物和TMEDA在NMP中在140℃下进行,同时去除甲硅烷基保护基团,在通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1)后以15%的得率给出标题化合物。

[0964] LC/MS[M+H]$^+$的结果:389.8;

[0965] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.31(3H,d,CH_3),4.24(1H,dd,CH),4.44-4.31(2H,m,CH_2),6.62(1H,s,CH-arom.),7.14(1H,td,CH-arom.),7.46-7.31(2H,m,2xCH-arom.),8.04(1H,s,CH-arom.)。

[0966] 

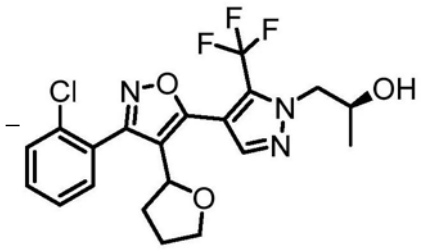
[0967] 实施例95:1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}(2-2H)丙-2-醇(消旋体)

[0968] 向实施例66(0.25mmol)在CH_2Cl_2(1.5mL)中的搅拌的溶液添加Dess-Martin高碘烷(3.5eq.)。将所述反应混合物在室温搅拌18h。通过添加aq.$Na_2S_2O_3$将反应混合物淬灭,并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层用饱和aq.$NaHCO_3$和盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-酮(41%)。

[0969] 将该丙酮溶解在THF(10mL/mmol)中并冷却至0℃。添加$NaBD_4$(1.1eq.)并将混合物在0℃搅拌1h。将所述混合物用水淬灭,并在CH_2Cl_2与水之间分配。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。标题化合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),并以65%的得率分离。

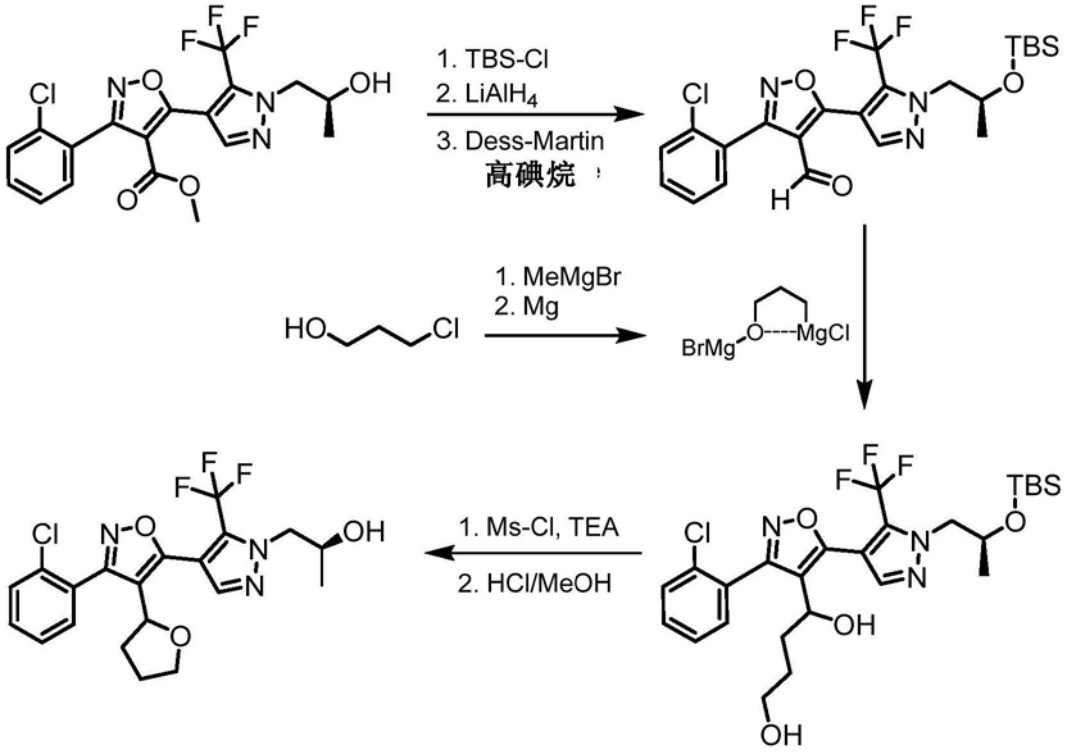
[0970] LC/MS$[M+H]^+$的结果:435.1;

[0971] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.31(3H,s,CH_3),3.14(3H,s,OCH_3),3.24(1H,s,OH),4.19(2H,s,CH_2),4.31(2H,q,CH_2),7.15(1H,td,CH-arom.),7.35(1H,d,CH-arom.),7.49-7.38(1H,m,CH-arom.),7.91(1H,s,CH-arom.)。

[0972] 

[0973] 实施例96:(2S)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(氧杂环戊烷-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇(作为非对映异构体的混合物)

[0974]

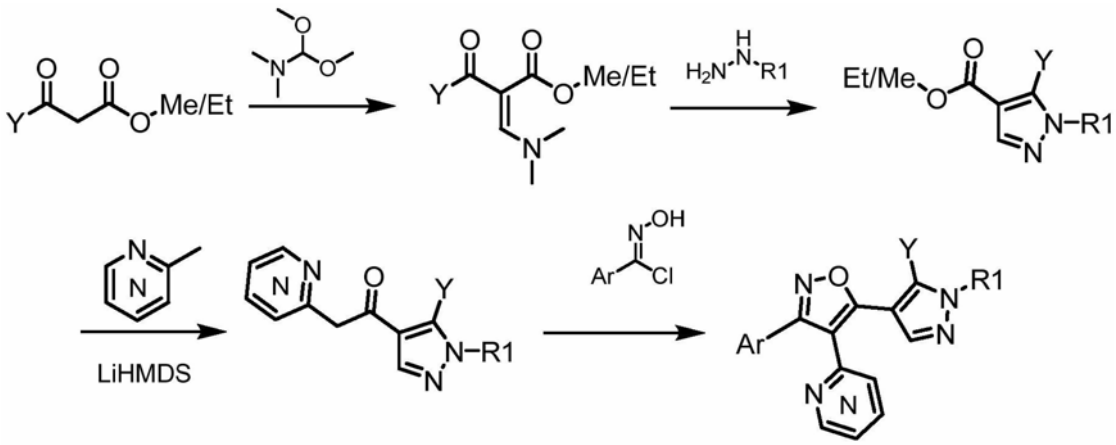


[0975] 从(2S)-3-(2-氯苯基)-5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(实施例22)开始,将醇基团用叔丁基二甲基甲硅烷基保护(参考下文"通用O-甲硅化程序"方法A),将异噁唑-4-甲酸甲酯用$LiAlH_4$还原(参考如上文在"4-烷氧基甲基异噁唑的合成"中描述的第一步的通用程序)并用Dess-Martin高碘烷氧化,以给出相应的异噁唑-4-甲醛(64%;参考上文为实施例95描述的第一步)。格里纳德试剂在0℃下在THF中从3-氯丙-1-醇和MeMgBr(1.0eq.,1M,在THF中)制备,然后添加Mg(2.0eq.)和1,2-二溴乙烷(0.1eq.),并在回流下搅拌20min。在冷却至室温后,将溶液与剩余的镁分开,并直接添加到THF中的(2S)-5-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氯苯基)异噁唑-4-甲醛,以60%的得率给出1-(5-(1-((2S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氯苯基)异噁唑-4-基)丁-1,4-二醇。所述丁-1,4-二醇单元环化成相应的四氢呋喃环,使用THF和三乙胺中的甲磺酰氯在回流下以31%的得率实现。最后使用HCl/MeOH(3.0M)的O-去保护(在下文描述为"环加成反应"中的步骤2),以31%的得率给出作为非对映异构体的混合物的标题化合物。

[0976] LC/MS$[M+H]^+$的结果:442.3;

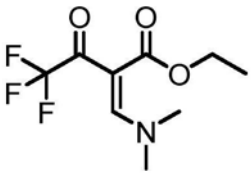
[0977] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.31(3H,d,CH_3),1.69-1.39(4H,m,2xCH_2),3.66-3.47(2H,m,CH_2),4.22(1H,dd,OCH_2),4.44-4.29(2H,m,CH_2),4.65(1H,t,CH),7.55-7.32(4H,m,4xCH-arom.),7.83(1H,s,CH-arom.)。

[0978] 吡唑基-异噁唑的可选途径

[0979] 

[0980] 2-(二甲基氨基)亚甲基)-氧代丁酸酯的合成

[0981] A)2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯

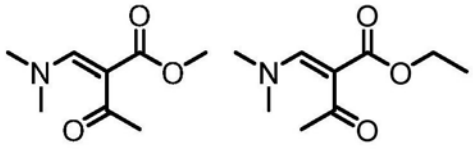
[0982] 

[0983] 在0℃下向4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(18.5g,77.3mmol)在甲苯(30.0mL)中的溶液添加(二甲氧基甲基)二甲基胺(9.21g,77.3mmol)。将反应在室温搅拌约3h,直至4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯被完全消耗。在减压下去除甲苯。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化,给出2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(15g,得率:81%)。

[0984] LC/MS[M+H]$^+$的结果:240.0;

[0985] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(3H,t,CH_3),2.90(3H,br,NCH_3),3.32(3H,br,NCH_3),4.22(2H,q,OCH_2),7.68(1H,s,CH)。

[0986] B)2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁酸甲酯或2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯

[0987] 

[0988] 将乙酰乙酸甲酯或乙酯(20mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(3.0eq.)中,通过微波辐射将所述混合物加热至80℃3h。将反应混合物在减压下浓缩,将粗品材料(棕色油状物)转移到小体积乙酸乙酯中并通过添加石油醚进行结晶,给出作为棕色固体的产物(53-62%)。

[0989] 甲酯:

[0990] LC/MS[M+H]$^+$的结果:172.0;

[0991] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ2.32(3H,s,CH_3),3.04(6H,br,2xNCH_3),3.75(3H,s,CH_3),7.70(1H,s,CH)。

[0992] 乙酯:

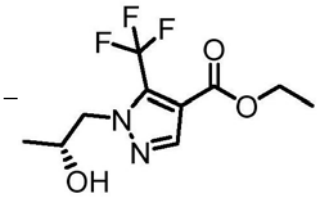
[0993] LC/MS[M+H]$^+$的结果:186.0;

[0994] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,t,CH_3),2.32(3H,s,CH_3),3.03(6H,br,2xNCH_3),4.23

(2H,q,OCH_2),7.66(1H,s,CH)。

[0995] 从2-(二甲基氨基)亚甲基)-氧代丁酸酯形成吡唑构件

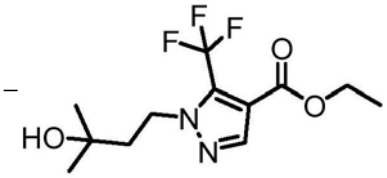
[0996] 向2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯或2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁酸甲酯或乙酯(10.0mmol)在EtOH中的溶液(5mL/mmol)添加N,N-二异丙基乙基胺(3.0eq.)和相应的肼基-醇(通常作为盐酸盐;1.1eq.)。将所述反应在室温搅拌18h。将混合物在水与乙酸乙酯之间分配,将合并的有机层用盐水洗涤,在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0997] -

[0998] 使用2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯和(R)-1-肼基丙-2-醇盐酸盐:将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出(R)-1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(82%得率);

[0999] LC/MS$[M+H]^+$的结果:267.0;

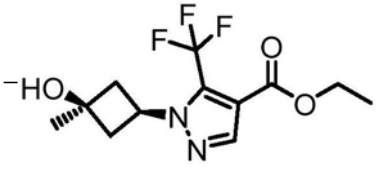
[1000] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.27(3H,d,CH_3),1.36(3H,t,CH_3),3.00(1H,d,OH),4.31-4.17(2H,m,CH_2),4.34(2H,q,CH_2),7.98(1H,s,CH-arom.)。

[1001] -

[1002] 使用2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯和4-肼基-2-甲基丁-2-醇:获得作为橙色油状物的粗品1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(79%);

[1003] LC/MS$[M+H]^+$的结果:295.3;

[1004] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.29(6H,s,2xCH_3),1.35(3H,t,CH_3),2.09-1.97(2H,m,CH_2),4.32(2H,q,OCH_2),4.55-4.46(2H,m,CH_2),7.93(1H,s,CH-arom.)。

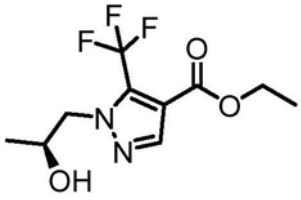
[1005] -

[1006] 使用2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯和3-肼基-1-甲基环丁醇(syn/anti混合物):将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯5:1),给出作为黄色油状物的1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(syn/anti混合物)(9%得率);

[1007] LC/MS$[M+H]^+$的结果:293.3;

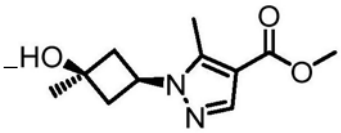
[1008] ^1H NMR($CDCl_3$,非对映异构体的混合物=异构体1和2):δ1.34(6H,t,$CH_{3异构体1+2}$),1.46(3H,s,$CH_{3异构体2}$),1.50(3H,s,$CH_{3异构体1}$),2.88-2.55(8H,m,$CH_{2异构体e1+2}$),4.31(2H,t,

$CH_{2异构体2}$),4.32(2H,t,$CH_{2异构体1}$),4.75-4.65(1H,m,$CH_{异构体2}$),5.28-5.17(1H,m,$CH_{异构体1}$),7.93(1H,s,吡唑-$H_{异构体2}$),7.97(1H,s,吡唑-$H_{异构体1}$)。

[1009] 

[1010] 使用2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯和(S)-1-肼基丙-2-醇:以35%的得率获得粗品(S)-1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯;

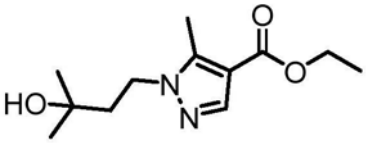
[1011] LC/MS$[M+H]^+$的结果:267.0;

[1012] 

[1013] 使用2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁酸甲酯和3-肼基-1-甲基环丁醇(syn/anti混合物):将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1),给出1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(syn-构型)(39%;第二级分以相近的量得到anti-非对映异构体)。

[1014] LC/MS$[M+H]^+$的结果:225.1;

[1015] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.52(3H,s,CH_3),2.53(3H,s,CH_3),2.56(4H,m,2x CH_2),2.82(3H,s,CH_3),4.46(1H,m,CH),7.91(1H,s,CH-arom.)。

[1016] 

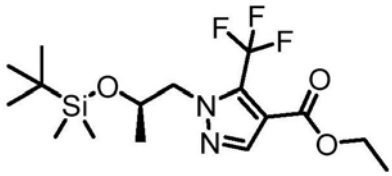
[1017] 使用2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯和4-肼基-2-甲基丁-2-醇:将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1),给出作为浅红色油状物的1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(92%)。

[1018] LC/MS$[M+H]^+$的结果:241.1;

[1019] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.27(6H,s,2xCH_3),3.90(3H,t,CH_3),2.02-1.93(2H,m,CH_2),2.55(3H,s,CH_3),4.34-4.17(4H,m,2xCH_2),7.84(1H,s,CH-arom.)。

[1020] 通用O-甲硅烷化程序:

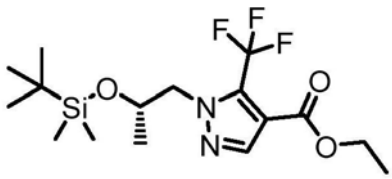
[1021] A)向1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯4(2.67g,10.0mmol)(R或S构型)在CH_2Cl_2(20.0mL)中的溶液在0℃下添加咪唑(1.02g,15.0mmol)、DMAP(122mg,1.0mmol),然后添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.95g,13.0mmol,在CH_2Cl_2中,5.0mL)。将得到的溶液在室温搅拌18h。将所述反应用饱和aq.$NaHCO_3$淬灭并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相用0.1M aq.HCl洗涤,在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化。

[1022] 1. 

[1023] 从(R)-醇开始,给出(R)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(84%)。

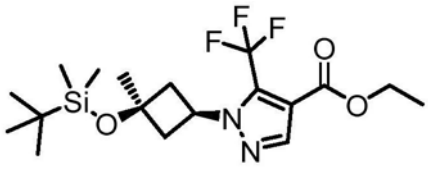
[1024] LC/MS[M+H]$^+$的结果:381.1;

[1025] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ-0.21(3H,s,CH_3),-0.03(3H,s,CH_3),0.80(9H,s,3xCH_3),1.19(3H,d,CH_3),1.35(3H,t,CH_3),4.40-4.25(4H,m,CH_2和OCH_2),7.94(1H,s,CH-arom.)。

[1026] 2. 

[1027] 从(S)-醇开始,给出(S)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(55%)。

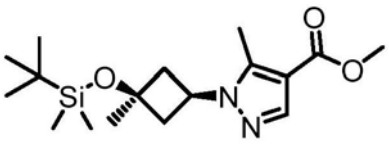
[1028] B)在0℃下向1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(syn/anti混合物)或1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(syn-构型)(3.0mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(3.0eq.)在CH_2Cl_2(5mL/mmol)中的搅拌的混合物缓慢添加叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1.5eq.)。将反应混合物在室温搅拌3h,然后用水稀释并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,在无水$MgSO_4$上干燥,过滤并浓缩。

[1029] - 

[1030] 使用1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(syn-构型):将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯50:1至20:1),给出作为棕色油状物的1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯;syn-和anti-非对映异构体的分离可以在这个水平上实现;合并得率为84%。

[1031] ^{1}H NMR($CDCl_3$,非对映异构体1):δ-0.01(6H,s,2x CH_3),0.77(9H,s,tBu),1.13(3H,t,CH_3),1.34(3H,s,CH_3),2.53(4H,m,CH_2),4.19(2H,q,CH_2),5.03(1H,m,CH),7.82(1H,s,CH-arom.)

[1032] ^{1}H NMR($CDCl_3$,非对映异构体2):δ-0.02(6H,s,2x CH_3),0.79(9H,s,tBu),1.13(3H,t,CH_3),1.34(3H,s,CH_3),2.53(4H,m,CH_2),4.19(2H,q,CH_2),5.03(1H,m,CH),7.80(1H,s,CH-arom.)

[1033] - 

[1034] 使用1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(syn-构型):将残

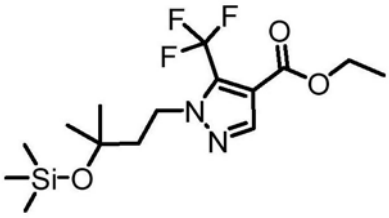
留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯8:1),给出1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(syn-构型)(38%)。

[1035] LC/MS[M+H]$^+$的结果:339.1;

[1036] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.11(6H,2,2xCH_3),0.89(9H,s,3xCH_3),1.46(3H,s,CH_3),2.50(3H,s,CH_3),2.59-2.51(2H,m,CH_2),2.90-2.76(2H,m,CH_2),3.81(3H,s,OCH_3),4.33-4.17(1H,m,CH),7.86(1H,s,CH-arom.)。

[1037] C)将1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯或1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(4mmol)转移到双(三甲基甲硅烷基)胺(10mL)中,并添加一氯三甲基硅烷(1.0eq.)。将混合物在室温搅拌18h。将所述混合物用CH_2Cl_2稀释并用水和饱和aq.NH_4Cl洗涤。将有机相在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[1038] –

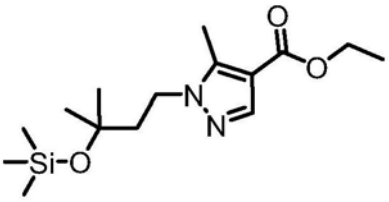


[1039] 使用1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯:将粗产物在硅胶上通过制备型TLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)并再次通过pTLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯4:1)进行纯化,给出作为橙色油状物的1-(3-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(75%)。

[1040] LC/MS[M+H]$^+$的结果:367.3;

[1041] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.13(9H,s,3xCH_3),1.29(6H,s,2xCH_3),1.35(3H,t,CH_3),2.02-1.92(2H,m,CH_2),4.32(2H,q,OCH_2),4.50-4.40(2H,m,CH_2),7.92(1H,s,CH-arom.)。

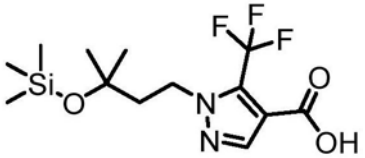
[1042] –



[1043] 使用1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯:如果反应未达到完全,则可以添加另一当量的一氯三甲基硅烷并在回流下继续搅拌。粗品材料5-甲基-1-(3-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)丁基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯作为浅黄色油状物获得(88%),并原样用于下一反应步骤中。

[1044] LC/MS[M+H]$^+$的结果:313.1;

[1045] –



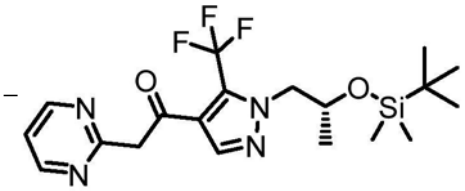
[1046] 使用1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(1.1mmol;其从1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯,在THF中使用4N aq.NaOH通过皂化获得(室温,18h),在用6N aq.HCl酸化并用CH_2Cl_2萃取后作为棕色油状物以48%的得率分离):将混合物在密封管中,在60℃搅拌18h,然后添加更多一氯三甲基硅烷,继续搅拌一

天，直至转化完成；粗产物1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(84%)原样用于下一步骤中。

[1047] LC/MS[M+H]$^+$的结果：339.0；

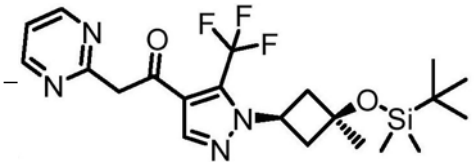
[1048] 吡唑-4-甲酸烷基酯与杂芳基-甲基阴离子的缩合

[1049] 在N_2气氛下，在-10℃下向2-甲基嘧啶/2-甲基吡嗪/4-甲基嘧啶(1.2eq.)在THF中的溶液(1mL/mmol)添加LiHMDS(1.0M，在THF中；2.2eq.)。将所述混合物在该温度下搅拌30min，并添加相应的吡唑-4-甲酸烷基酯(1.0eq.，在THF中，1mL/mmol)，将混合物在室温搅拌2-18h(在进度控制的基础上)。将反应用冰水淬灭，并将得到的混合物用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，在$MgSO_4$上干燥，过滤并真空浓缩。

[1050] –

[1051] 使用(R)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(10mmol)和2-甲基嘧啶：将残留物在硅胶上通过层析进行纯化，给出(R)-1-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(得率：77%)；

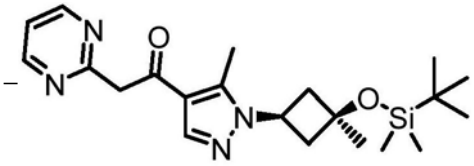
[1052] LC/MS[M+H]$^+$的结果：429.0。

[1053] –

[1054] 使用1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)(0.3mmol)和2-甲基嘧啶：将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯3:1)，给出作为黄色油状物的1-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙酮(syn-构型)(46%)。

[1055] LC/MS[M+H]$^+$的结果：455.1；

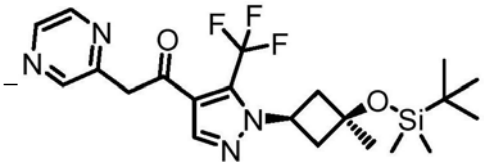
[1056] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ-0.01(6H,s,2x CH_3)，0.80(9H,s,tBu)，1.35(3H,s,CH_3)，2.53(4H,m,CH_2)，4.38(2H,s,CH_2)，5.02(1H,m,CH)，6.89(1H,t,CH-arom.)，7.65(1H,d,CH-arom.)，7.82(1H,s,CH-arom.)，8.60(1H,d,CH-arom.)。

[1057] –

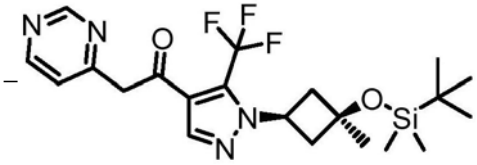
[1058] 使用1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(syn-构型)(1.6mmol)和2-甲基嘧啶：将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯1:2)，给出作为无色固体的1-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(syn-构型)

(17%)。

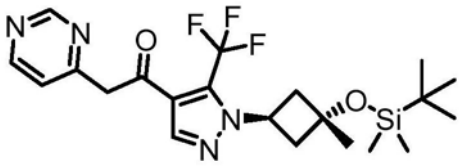
[1059] LC/MS[M+H]$^+$的结果:401.1。

[1060] 

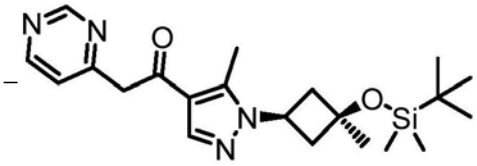
[1061] 使用1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)(0.3mmol)和2-甲基吡嗪:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(吡嗪-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(48%)。

[1062] 

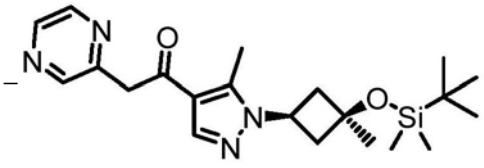
[1063] 使用1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)(0.3mmol)和4-甲基嘧啶:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(syn-构型)(63%)。

[1064] 

[1065] 相应的anti-非对映异构体照此从相应的anti-构件获得。

[1066] 

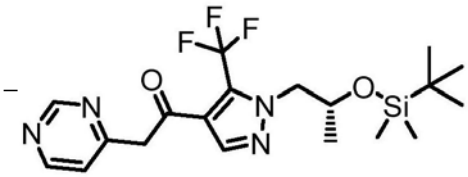
[1067] 使用1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(syn-构型)(0.3mmol)和4-甲基嘧啶:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(syn-构型)(76%)。

[1068] 

[1069] 使用1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(syn-构型)(0.3mmol)和2-甲基吡嗪:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环

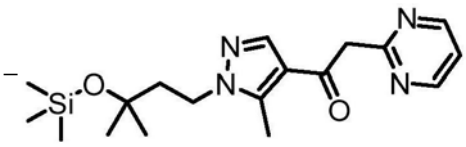
丁基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(吡嗪-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(79%)。

[1070] –



[1071] 使用(R)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.3mmol)和4-甲基嘧啶:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出1-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(74%)。

[1072] –

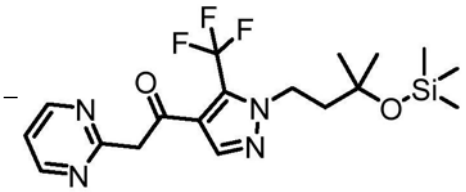


[1073] 使用5-甲基-1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.9mmol)和2-甲基嘧啶:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1),给出作为微黄色油状物的1-(5-甲基-1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(31%)。

[1074] LC/MS[M+H]$^+$的结果:361.1;

[1075] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.11(9H,s,3xCH_3),1.26(6H,2,2xCH_3),1.95-1.80(2H,m,CH_2),2.55(3H,s,CH_3),4.24-4.09(2H,m,CH_2),4.43(2H,s,CH_2),7.16(1H,t,CH-arom.),7.90(1H,s,CH-arom.),8.70(2H,d,2xCH-arom.)。

[1076] –

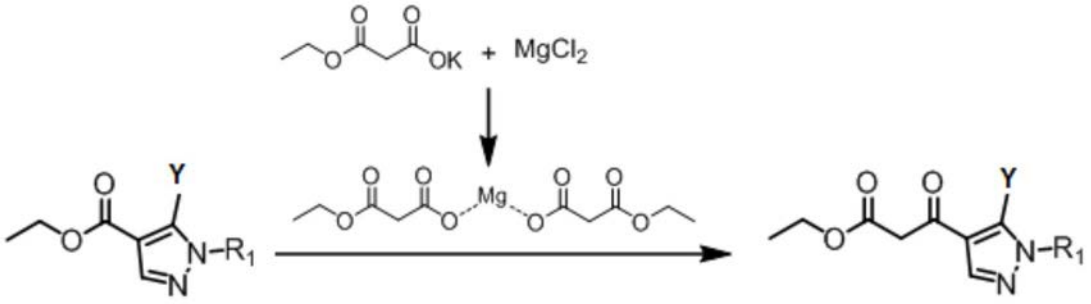


[1077] 使用1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.33mmol)和2-甲基嘧啶:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1),给出作为橙色油状物的粗品1-(1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(定量)。

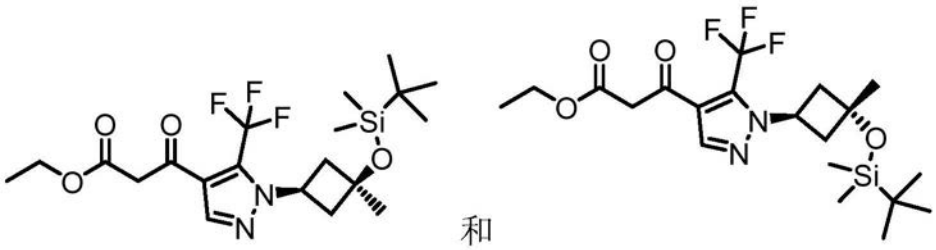
[1078] LC/MS[M+H]$^+$的结果:415.4;

[1079] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.14(9H,s,3xCH_3),1.31(6H,s,2xCH_3),2.09-1.93(2H,m,CH_2),4.47-4.39(2H,m,CH_2),4.49(2H,s,CH_2),7.00(1H,t,CH-arom.),7.76(1H,s,CH-arom.),8.71(2H,d,2xCH-arom.)。

[1080] 3-(吡唑-4-基)-3-氧代丙酸酯的合成



[1081]



和

[1082] syn-和anti-构型的3-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯从1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(syn/anti混合物)合成。

[1083] 1.)向1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(syn/anti混合物)(1.84mmol)在THF(3mL)中的溶液添加aq.NaOH(1M,4mL),并将混合物在室温搅拌72h。将混合物倾倒在5%aq.柠檬酸中,将其用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥并浓缩至干。在这个阶段非对映异构体的分离是不可能的,因此将粗品棕色油状物1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(94%)用于进一步转化。

[1084] LC/MS$[M+H]^+$的结果:379.1;

[1085] 2.)将粗品1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(1.73mmol)和1,1'-羰基二咪唑(1.5eq.;CDI)在THF(Sure/Seal,7mL)中的溶液在室温搅拌18h,以形成活化的羧酸衍生物。添加1-[(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)氧基]镁3-乙基丙二酸盐(1.2eq.,合成如下文所述),并将溶液在55℃搅拌2h。将所述混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将水性层用乙酸乙酯萃取,将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥并浓缩至干。纯化和非对映异构体分离在硅胶上通过柱层析来实现(洗脱剂:石油醚/CH_2Cl_2/乙酸乙酯8:2:1)。获得作为黄色油状物的3-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯的syn-和anti-异构体(在环丁醇单元内的相对构型)(各自29-36%)。

[1086] syn-构型:

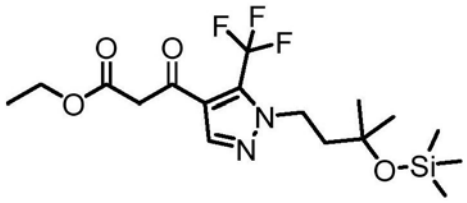
[1087] LC/MS$[M+H]^+$的结果:449.4;

[1088] ^{1}H-NMR(syn-酮基-异构体)($CDCl_3$,J[Hz]):δ=7.92(s,1H吡唑-H),4.62-4.48(m,1H,CH),4.20(q,2H,3J=7.1,OCH_2CH_3),3.80(s,2H,CH_2),2.92-2.86(m,2H,CH_2),2.61-2.54(m,2H,CH_2),1.45(s,3H,CH_3),1.26(t,3H,3J=7.1,OCH_2CH_3),0.89(s,9H,$C(CH_3)_3$),0.11(s,6H,CH_3)。

[1089] anti-构型：

[1090] LC/MS[M+H]$^+$的结果:449.3;

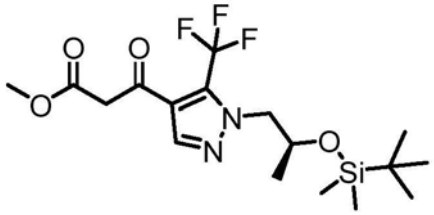
[1091] ^{1}H-NMR(anti-酮基-异构体)($CDCl_3$,J[Hz]):δ＝7.90(s,1H吡唑-H),5.21-5.08(m,1H,CH),4.20(q,2H,3J＝7.1,OCH_2CH_3),3.80(s,2H,CH_2),2.75-2.56(m,4H,CH_2),1.46(s,3H,CH_3),1.26(t,3H,3J＝7.1,OCH_2CH_3),0.91(s,9H,$C(CH_3)_3$),0.12(s,6H,CH_3)。

[1092] 

[1093] 3-(1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯

[1094] 将粗品1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(0.96mmol;合成描述在上文"通用O-甲硅烷化程序"章节中)用CDI和1-[(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)氧基]镁3-乙基丙二酸盐按照上文描述的程序进行处理,给出作为橙色油状物的标题化合物(粗品。定量;发生部分O-去甲硅烷化)。

[1095] LC/MS[M+H]$^+$的结果409.1。

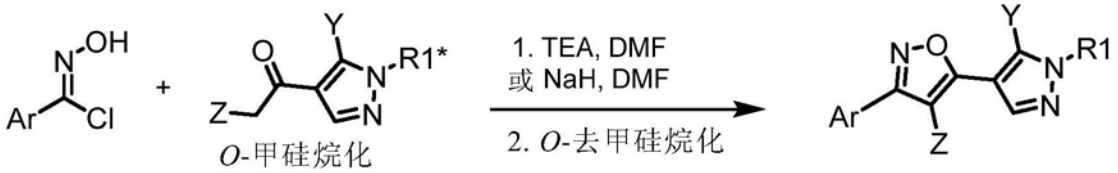
[1096] 

[1097] 3-{1-[(2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-3-氧代丙酸甲酯

[1098] 首先将(S)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.8mmol)皂化以给出酸,接下来将其用CDI和1-[(3-甲氧基-3-氧代丙酰基)氧基]镁3-甲基丙二酸盐按照上文描述的程序进行处理,给出粗品标题化合物(定量)。

[1099] 按照J.Am.Soc.Chem.2011,133,326合成1-[(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)氧基]镁3-乙基丙二酸盐:向2.00g(11.8mmol)丙二酸单乙酯钾盐在10ml水中的溶液添加1.19mg(5.88mmol)$MgCl_2x6H_2O$,并将所述溶液在室温搅拌30min。添加60ml iPrOH以沉淀氯化钾。将悬液在室温搅拌1h,然后过滤并用iPrOH洗涤(2x 5mL)。将滤液蒸发至干,得到作为白色固体的1-[(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)氧基]镁3-乙基丙二酸盐(2.00g)。照此合成1-[(3-甲氧基-3-氧代丙酰基)氧基]镁3-甲基丙二酸盐。

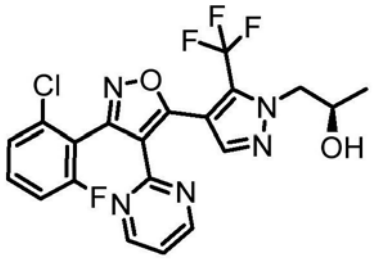
[1100] 环加成反应

[1101] 

[1102] 步骤1:向相应的吡唑-4-基-2-(杂芳基)乙-1-酮或3-(吡唑-4-基)-3-氧代丙酸烷

基酯(1.0eq.)和三乙胺(TEA;4.0eq.)在DMF(Sure/Seal;5mL/mmol)中的搅拌的溶液添加适合地取代的N-羟基苯甲酰亚胺氯(3.0eq.)。将所述混合物在指定温度下搅拌18h。将反应倾倒在水中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在减压下浓缩。在如下文为每种产物具体描述的纯化后,进行O-去甲硅烷化。

[1103] 步骤2:将纯化的甲硅烷基保护的产物(1.0eq.)在HCl/MeOH(3.0M;15mL/mmol)中的溶液在室温搅拌3h。通过添加aq.NaOH(1.0M)将pH调整到8左右,并将所述混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在减压下浓缩。

[1104] 

[1105] 实施例97:(R)-1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

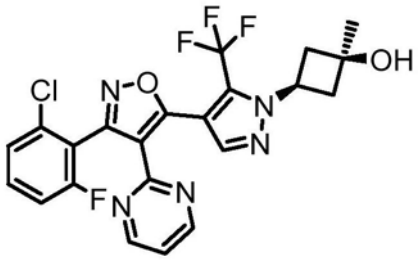
[1106] 步骤1:(R)-1-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(4.0mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在室温下进行;将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯6:1),给出作为黄色油状物的(R)-5-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)异噁唑(24%);

[1107] LC/MS$[M+H]^+$的结果:582.0;

[1108] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯2:1),给出标题化合物(54%)。

[1109] LC/MS$[M+H]^+$的结果:467.7;

[1110] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),4.24(1H,dd,CH),4.52-4.32(2H,m,CH_2),7.05(1H,t,CH-arom.),7.10(1H,td,CH-arom.),7.29(1H,t,CH-arom.),7.44-7.34(1H,m,CH-arom.),8.03(1H,s,CH-arom.),8.48(2H,d,2xCH-arom.)。

[1111] 

[1112] 实施例98:3-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁醇(syn-构型)

[1113] 步骤1:1-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙酮(syn-构型)(0.11mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出作为黄色油状物的5-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-

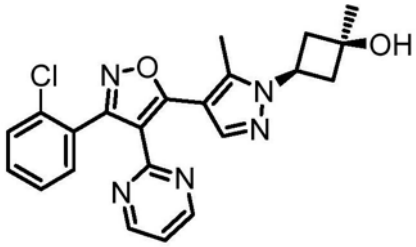
甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)异噁唑(syn-构型)(75%);

[1114] LC/MS[M+H]$^+$的结果:608;

[1115] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1),给出作为无色固体的标题化合物(12%)。

[1116] LC/MS[M+H]$^+$的结果:494.2;

[1117] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.58(3H,s,CH_3),2.94-2.68(4H,m,2xCH_2),4.78-4.65(1H,m,CH),7.04(1H,t,CH-arom.),7.10(1H,td,CH-arom.),7.31-7.28(1H,m,CH-arom.),7.44-7.32(1H,m,CH-arom.),7.61(1H,s,CH-arom.),8.47(1H,s,CH-arom.),8.49(1H,s,CH-arom.)。

[1118] 

[1119] 实施例99:3-(4-(3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)异噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1120] 可选步骤1:

[1121] 在0℃下向1-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.09mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加NaH(5.0eq.)。撤除冰浴,并将混合物在室温搅拌20min。然后添加2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯(3.0eq.),并将混合物在60℃搅拌3h。将反应用饱和aq.NH_4Cl淬灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥并浓缩。将残留物通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯2:1),给出5-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)异噁唑(syn-构型)(41%);

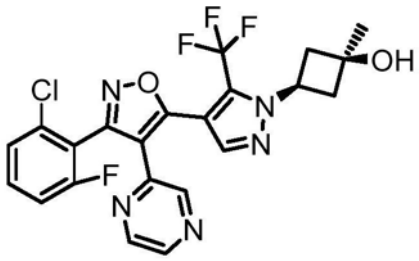
[1122] LC/MS[M+H]$^+$的结果:536.5;

[1123] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ-0.08(6H,s,2x CH_3),0.88(9H,s,tBu),1.45(3H,s,CH_3),2.52(2H,m,CH_2),2.56(3H,s,CH_3),2.78(2H,m,CH_2),4.25(1H,m,CH),7.37(4H,m,CH-arom.),7.86(1H,s,CH-arom.),8.60(1H,d,CH-arom.),8.78(1H,d,CH-arom.),8.82(1H,d,CH-arom.)。

[1124] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出作为无色固体的标题化合物(32%)。

[1125] LC/MS[M+H]$^+$的结果:422.3;

[1126] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.47(3H,s,CH_3),2.55(3H,s,CH_3),2.79-2.66(4H,m,2xCH_2),4.55(1H,quint,CH),7.11(1H,t,CH-arom.),7.43-7.32(3H,m,3xCH-arom.),7.64-7.57(1H,m,CH-arom.),8.18(1H,s,CH-arom.),8.62(2H,d,2xCH)。

[1127] 

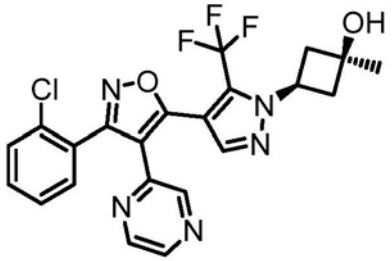
[1128] 实施例100:3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1129] 步骤1:1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(吡嗪-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.11mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出2-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]吡嗪(syn-构型)(75%);

[1130] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(49%)。

[1131] LC/MS[M+H]$^+$的结果:494,3;

[1132] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.48(3H,s,CH_3),2.94-2.67(4H,m,2xCH_2),4.68(1H,quint,CH),7.12(1H,td,CH-arom.),7.30(1H,d,CH-arom.),7.49-7.36(1H,m,CH-arom.),7.94(1H,s,CH-arom.),8.26(1H,br,CH-arom.),8.49-8.34(2H,m,2xCH-arom.)。

[1133] 

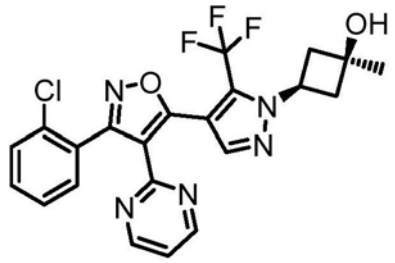
[1134] 实施例101:3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1135] 步骤1:1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(吡嗪-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.22mmol)和2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出2-[3-(2-氯苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]吡嗪(syn-构型)(20%);

[1136] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(15%)。

[1137] LC/MS[M+H]$^+$的结果:476.2;

[1138] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.44(3H,s,CH_3),2.81-2.64(4H,m,2xCH_2),4.63(1H,quint,CH),7.54-7.45(1H,m,CH-arom.),7.66-7.54(2H,m,2xCH-arom.),7.70(1H,s,CH-arom.),7.98(1H,d,CH-arom.),8.50(1H,s,CH-arom.),9.10(1H,s,CH-arom.)。

[1139] 

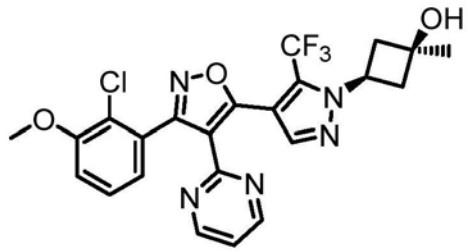
[1140] 实施例102:3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1141] 步骤1:1-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙酮(syn-构型)(0.33mmol)和2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出2-[3-(2-氯苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]嘧啶(syn-构型)(27%);

[1142] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(8%)。

[1143] LC/MS[M+H]$^+$的结果:476,2;

[1144] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.48(3H,s,CH_3),2.92-2.70(4H,m,CH_2),4.70(1H,quint,CH),7.08(1H,t,CH-arom.),7.45-7.34(3H,m,3xCH-arom.),7.67-7.58(1H,m,CH-arom.),8.08(1H,s,CH-arom.),8.54(2H,d,2xCH-arom.)。

[1145] 

[1146] 实施例103:3-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1147] 步骤1:1-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙酮(syn-构型)(0.38mmol)和2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应在65℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3并再次4:1),给出作为橙色油状物的2-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]嘧啶(syn-构型)(14%);

[1148] LC/MS[M+H]$^+$的结果:620.1;

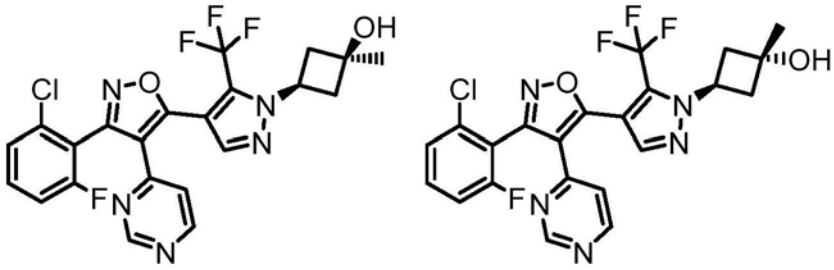
[1149] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.13(6H,s,2xCH_3),0.91(9H,s,3xCH_3),1.27(3H,s,CH_3),2.69-2.51(2H,m,CH_2),2.84-2.70(2H,m,CH_2),3.89(3H,s,OCH_3),7.42-7.01(4H,m,4xCH-arom.),8.03(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

[1150] 可选步骤2:将纯化的甲硅烷基保护的产物(1.0eq.,0.06mmol)在THF(Sure/Seal,0.5mL)中的溶液用四丁基氟化铵(1M,在THF中;1.1eq.)在室温下处理2h。在减压下去除溶

剂,从硅胶上的制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:2并再次3:2)获得作为浅黄色油状物的标题产物(16%)。

[1151] LC/MS[M+H]$^+$的结果:506.0;

[1152] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.48(3H,s,CH_3),2.91-2.70(4H,m,2xCH_2),3.91(3H,s,OCH_3),4.70(1H,quint,CH),7.10-7.03(2H,m,2xCH-arom.),7.26-7.22(1H,m,CH-arom.),7.37(1H,t,CH-arom.),8.08(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

[1153] 

[1154] 实施例104和105:3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇,syn-构型和anti-构型

[1155] 步骤1:1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(分别地syn-和anti-构型)(各自0.17mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在60℃下进行;粗品4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]嘧啶(分别地syn-和anti-构型)(定量)被直接用于步骤2中;

[1156] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物:

[1157] 实施例104,syn-构型(9%)

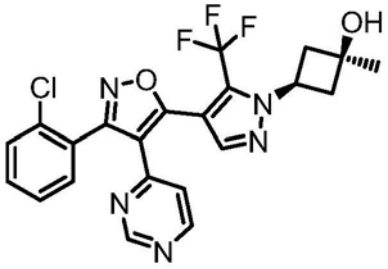
[1158] LC/MS[M+H]$^+$的结果:493.9;

[1159] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.50(3H,s,CH_3),2.97-2.71(4H,m,2xCH_2),4.70(1H,quint,CH),6.92(1H,d,CH-arom.),7.15(1H,td,CH-arom.),7.34(1H,d,CH-arom.),7.52-7.41(1H,m,CH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom.),8.56(1H,br,CH-arom.),9.04(1H,s,CH-arom.)。

[1160] 实施例105,anti-构型(11%)

[1161] LC/MS[M+H]$^+$的结果:494.0;

[1162] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.56(3H,s,CH_3),2.74-2.60(2H,m,CH_2),2.91-2.80(2H,m,CH_2),5.25(1H,quint,CH),6.98(1H,d,CH-arom.),7.16(1H,t,CH-arom.),7.34(1H,d,CH-arom.),7.53-7.42(1H,m,CH-arom.),7.94(1H,s,CH-arom.),8.56(1H,d,CH-arom.),9.04(1H,s,CH-arom.)。

[1163] 

[1164] 实施例106:3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲

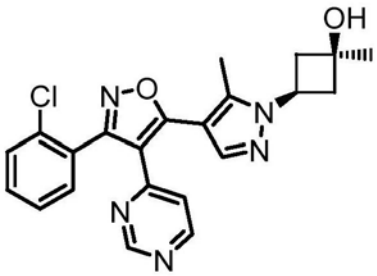
基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1165] 步骤1:1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.18mmol)和2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出4-[3-(2-氯苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]嘧啶(syn-构型)(48%);

[1166] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(20%)。

[1167] LC/MS[M+H]$^+$的结果:476.2;

[1168] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.50(3H,s,CH_3),2.97-2.72(4H,m,2xCH_2),4.70(1H,quint,CH),6.97-6.81(1H,m,CH-arom.),7.56-7.40(3H,m,3xCH-arom.),7.60(1H,d,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.),8.54(1H,br,CH-arom.),9.07(1H,s,CH-arom.)。

[1169] 

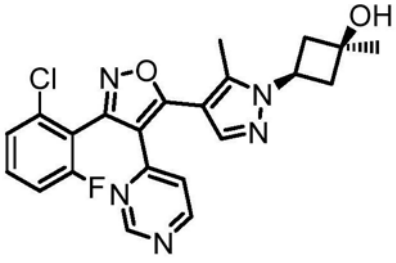
[1170] 实施例107:3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1171] 步骤1:1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.13mmol)和2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出4-[3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]嘧啶(syn-构型)(60%);

[1172] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(25%)。

[1173] LC/MS[M+H]$^+$的结果:422,3;

[1174] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.47(3H,s,CH_3),2.49(3H,s,CH_3),2.80-2.65(4H,m,CH_2),3.51(1H,br,OH),4.51(1H,quint,CH),6.95(1H,dd,CH-arom.),7.49-7.36(3H,m,3xCH-arom.),7.60-7.49(1H,m,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.),8.54(1H,d,CH-arom.),9.16(1H,d,CH-arom.)。

[1175] 

[1176] 实施例108:3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲

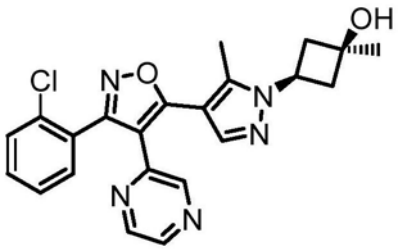
基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1177] 步骤1:1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.12mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]嘧啶(syn-构型)(72%);

[1178] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(13%)。

[1179] LC/MS[M+H]$^+$的结果:440,3;

[1180] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.47(3H,s,CH_3),2.49(3H,s,CH_3),2.81-2.66(4H,m,CH_2),3.46(1H,br,OH),4.52(1H,quint,CH),7.05(1H,dd,CH-arom.),7.11(1H,td,CH-arom.),7.30(1H,dt,CH-arom.),7.47-7.37(1H,m,CH),7.93(1H,s,CH-arom.),8.57(1H,d,CH-arom.),9.12(1H,d,CH-arom.)。

[1181] 

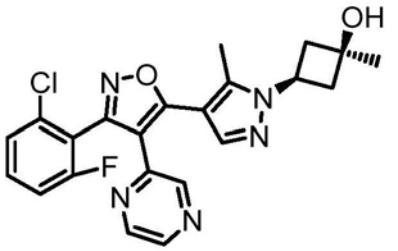
[1182] 实施例109:3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1183] 步骤1:1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(吡嗪-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.47mmol)和2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出2-[3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]吡嗪(syn-构型)(25%);

[1184] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(32%)。

[1185] LC/MS[M+H]$^+$的结果:422,3;

[1186] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.46(3H,s,CH_3),2.49(3H,s,CH_3),2.81-2.61(4H,m,CH_2),3.51(1H,br,OH),4.50(1H,quint,CH),7.45-7.33(3H,m,3xCH-arom.),7.62-7.51(1H,m,CH-arom.),7.81(1H,d,CH-arom.),8.28(1H,s,CH-arom.),8.43(1H,d,CH-arom.),8.55(1H,t,CH-arom.)。

[1187] 

[1188] 实施例110:3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲

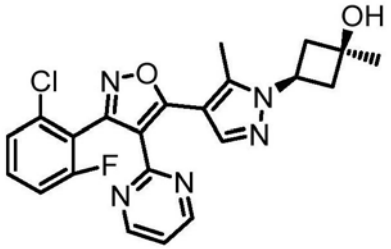
基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1189] 步骤1:1-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(吡嗪-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.15mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出2-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]吡嗪(syn-构型)(19%);

[1190] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(13%)。

[1191] LC/MS[M+H]$^+$的结果:440,3;

[1192] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.46(3H,s,CH_3),2.51(3H,s,CH_3),2.82-2.68(4H,m,CH_2),4.52(1H,quint,CH),7.10(1H,td,CH-arom.),7.30-7.27(1H,m,CH-arom.),7.45-7.34(1H,m,CH-arom.),7.88(1H,s,CH-arom.),8.36(1H,s,CH-arom.),8.44(1H,s,CH-arom.),8.55(1H,s,CH-arom.)。

[1193] 

[1194] 实施例111:3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

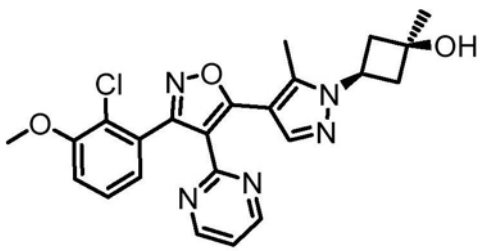
[1195] 步骤1:1-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.15mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在50℃下进行;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出2-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]嘧啶(syn-构型)(36%);

[1196] LC/MS[M+H]$^+$的结果:554.2;

[1197] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(21%)。

[1198] LC/MS[M+H]$^+$的结果:440,3;

[1199] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.47(3H,s,CH_3),2.62(3H,s,CH_3),3.01-2.70(4H,m,CH_2),4.58(1H,quint,CH),7.16-7.04(2H,m,2xCH-arom.),7.32-7.20(1H,m,CH-arom.),7.43-7.32(1H,m,CH-arom.),8.47(1H,br,CH-arom.),8.59(2H,d,2xCH-arom.)。

[1200] 

[1201] 实施例112:3-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-

甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

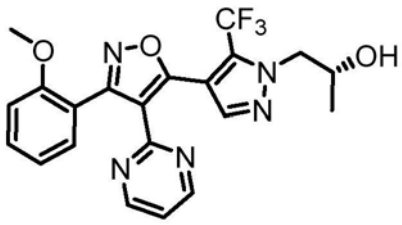
[1202] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基环丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(syn-构型)(0.25mmol)和2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;2-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-{5-甲基-1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]嘧啶(syn-构型)(36%)不需在硅胶上通过层析进行纯化,作为粗品材料用于下一步骤中;

[1203] LC/MS[M+H]$^+$的结果:566.5。

[1204] 如为实施例103所描述的可选步骤2(使用TBAF的O-去甲硅烷化):将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 100:10:1并再次用洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯4:1),给出标题化合物(17%)。

[1205] LC/MS[M+H]$^+$的结果:452.4;

[1206] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.45(3H,s,CH_3),2.52(3H,s,CH_3),2.72(4H,d,2xCH_2),3.89(3H,s,OCH_3),4.50(1H,quint,CH),7.03(1H,dd,CH-arom.),7.08(1H,t,CH-arom.),7.22(1H,dd,CH-arom.),7.34(1H,t,CH-arom.),8.11(1H,s,CH-arom.),8.59(2H,d,CH-arom.)。

[1207] 

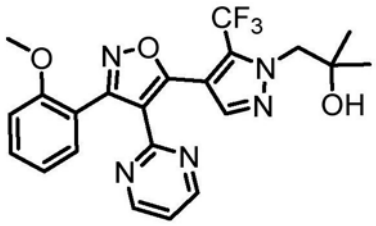
[1208] 实施例113:(2R)-1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

[1209] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):(R)-1-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(1.0mmol)和2-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出2-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-3-(2-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-4-基)嘧啶(34%);

[1210] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(86%)。

[1211] LC/MS[M+H]$^+$的结果:445,9;

[1212] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(3H,d,CH_3),3.29(3H,s,OCH_3),4.19(1H,dd,CH),4.46-4.26(2H,m,CH_2),6.81(1H,d,CH-arom.),7.15-7.05(2H,m,2xCH-arom.),7.43(1H,td,CH-arom.),7.69(1H,dd,CH-arom.),8.05(1H,s,CH-arom.),8.60(2H,d,2xCH-arom.)。

[1213] 

[1214] 实施例114:1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟

甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

[1215] 向实施例113(0.25mmol)在CH_2Cl_2(1.5mL)中的搅拌的溶液添加Dess-Martin高碘烷(3.5eq.)。将反应混合物在室温下搅拌18h。通过添加aq.$Na_2S_2O_3$将反应混合物淬灭,并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层用饱和aq.$NaHCO_3$和盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出作为无色固体的1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-酮(61%)。

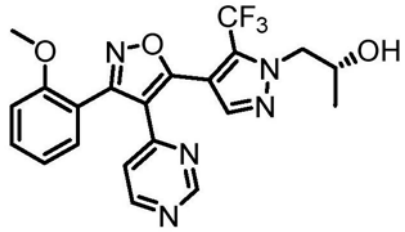
[1216] LC/MS[M+H]$^+$的结果:443.8;

[1217] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ2.18(3H,s,CH_3),3.29(3H,s,OCH_3),5.11(2H,s,CH_2),6.81(1H,d,CH-arom.),7.14-7.09(2H,m,2xCH-arom.),7.48-7.39(1H,m,CH-arom.),7.69(1H,dd,CH-arom.),8.12(1H,s,CH-arom.),8.61(2H,d,2xCH-arom.)。

[1218] 在N_2下,在0℃下向该丙酮衍生物(0.15mmol)在THF(3mL)中的溶液逐滴添加MeMgBr(1M,在THF中;10eq.)。将反应混合物在室温下搅拌18h。通过添加饱和aq.NH_4Cl将反应淬灭并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯5:1),给出作为无色固体的标题化合物(10%)。

[1219] LC/MS[M+H]$^+$的结果:459.8;

[1220] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.23(6H,d,2xCH_3),3.30(3H,s,OCH_3),4.26(2H,s,CH_2),6.82(1H,d,CH-arom.),7.15-7.05(2H,m,2xCH-arom.),7.44(1H,td,CH-arom.),7.68(1H,dd,CH-arom.),8.06(1H,s,CH-arom.),8.58(2H,d,2xCH-arom.)。

[1221] 

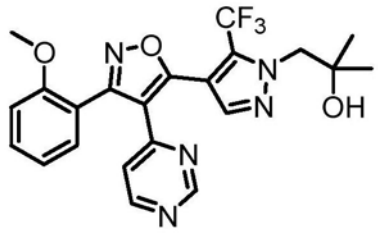
[1222] 实施例115:(2R)-1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

[1223] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):(R)-1-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(1.6mmol)和2-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出4-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-3-(2-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-4-基)嘧啶(55%);

[1224] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(88%)。

[1225] LC/MS[M+H]$^+$的结果:446.0;

[1226] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(3H,d,CH_3),3.38(3H,s,OCH_3),4.21(1H,dd,CH),4.45-4.27(2H,m,CH_2),6.89(1H,d,CH-arom.),6.95(1H,d,CH-arom.),7.13(1H,td,CH-arom.),7.50(1H,td,CH-arom.),7.62(1H,dd,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.),8.53(1H,br,CH-arom.),9.10(1H,s,CH-arom.)。

[1227] 

[1228] 实施例116:1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

[1229] 按照为实施例114描述的程序,将2-丙醇衍生物实施例115(0.25mmol)转变成相应的丙酮,然后转变成相应的2-甲基-2-丙醇。以83%的得率实现向1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-酮的氧化;

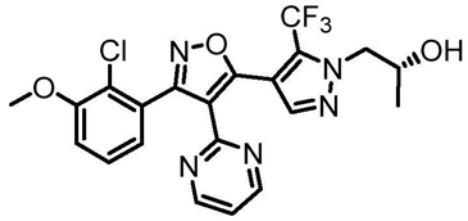
[1230] LC/MS[M+H]$^+$的结果:443.8;

[1231] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.26(6H,s,2*CH_3),2.24(3H,s,CH_3),2.95(1H,s,OH),3.42(3H,s,CH_3),5.17(2H,s,CH_2),6.92(1H,d,CH-arom.),7.08(1H,d,CH-arom.),7.15(1H,t,CH-arom.),7.53(1H,t,CH-arom.),7.63(1H,d,CH-arom.),8.03(1H,s,CH-arom.),8.55(1H,d,CH-arom.),9.14(1H,s,CH-arom.);

[1232] 格里纳德处理以10%的得率提供标题化合物。

[1233] LC/MS[M+H]$^+$的结果:459.9;

[1234] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.24(6H,s,2xCH_3),3.42(3H,s,OCH_3),4.28(2H,s,CH_2),6.92(1H,d,CH-arom.),7.01(1H,d,CH-arom.),7.15(1H,td,CH-arom.),7.53(1H,td,CH-arom.),7.62(1H,dd,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.55(1H,d,CH-arom.),9.08(1H,s,CH-arom.)。

[1235] 

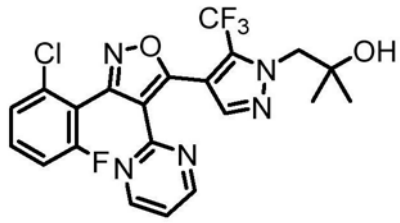
[1236] 实施例117:(2R)-1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

[1237] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):(R)-1-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(3.0mmol)和2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出2-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-4-基)嘧啶(83%);

[1238] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(77%)。

[1239] LC/MS[M+H]$^+$的结果:479.8;

[1240] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(3H,d,CH_3),3.85(3H,s,OCH_3),4.21(1H,dd,CH),4.44-4.27(2H,m,CH_2),6.97-6.89(2H,m,2xCH-arom.),7.09(1H,t,CH-arom.),7.57-7.52(1H,m,CH-arom.),8.04(1H,s,CH-arom.),8.55(1H,s,CH-arom.)。

[1241] 

[1242] 实施例118:1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

[1243] 按照为实施例114描述的程序,将2-丙醇衍生物实施例97(1.6mmol)转变成相应的丙酮,然后转变成相应的2-甲基-2-丙醇。以67%的得率实现向1-(4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-酮的氧化;

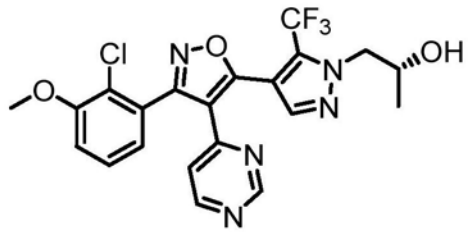
[1244] LC/MS[M+H]$^+$的结果:465.7;

[1245] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ2.20(3H,s,CH_3),5.14(2H,s,CH_2),7.15-7.02(2H,m,CH-arom.),7.31-7.27(1H,m,CH-arom.),7.45-7.33(1H,m,CH-arom.),8.12(1H,s,CH-arom.),8.49(2H,d,2xCH-arom.)。

[1246] 格里纳德处理以50%的得率提供标题化合物。

[1247] LC/MS[M+H]$^+$的结果:481.8;

[1248] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.25(6H,s,2xCH_3),4.30(2H,s,CH_2),7.09-7.00(1H,m,CH-arom.),7.15-7.09(1H,m,CH-arom.),7.31-7.24(1H,m,CH-arom.),7.44-7.34(1H,m,CH-arom.),8.04(1H,br,CH-arom.),8.48-8.42(2H,m,2xCH-arom.)。

[1249] 

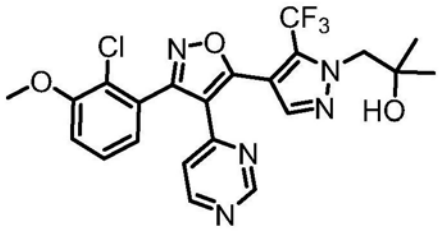
[1250] 实施例119:(2R)-1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇

[1251] 步骤1:(R)-1-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(2.0mmol)和2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;使用THF代替DMF;所述反应在50℃下进行;粗品4-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-4-基)嘧啶(定量)被直接用于O-去甲硅烷化;

[1252] 步骤2,通用环加成程序:将步骤2后的混合物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:5),给出标题化合物(83%)。

[1253] LC/MS[M+H]$^+$的结果:479.8;

[1254] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.88(3H,s,OCH_3),4.23(1H,dd,CH),4.49-4.29(2H,m,CH_2),6.86(1H,d,CH-arom.),7.04-6.93(2H,m,CH-arom.),7.49(1H,d,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.),8.52(1H,br,CH-arom.),9.06(1H,s,CH-arom.)。

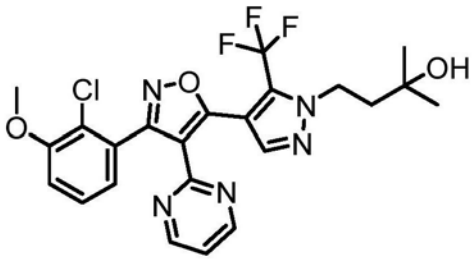
[1255] 

[1256] 实施例120:1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇

[1257] 按照为实施例114描述的程序,将2-丙醇衍生物实施例119(0.25mmol)转变成相应的丙酮,然后转变成相应的2-甲基-2-丙醇。以76%的得率实现向1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-酮的氧化,格里纳德处理以16%的得率提供标题化合物。

[1258] LC/MS[M+H]$^+$的结果:494.2;

[1259] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.25(6H,s,2xCH_3),3.88(3H,s,OCH_3),4.29(2H,s,CH_2),6.85(1H,d,CH-arom.),7.03-6.95(2H,m,2xCH-arom.),7.49(1H,d,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.52(1H,d,CH-arom.),9.02(1H,s,CH-arom.)。

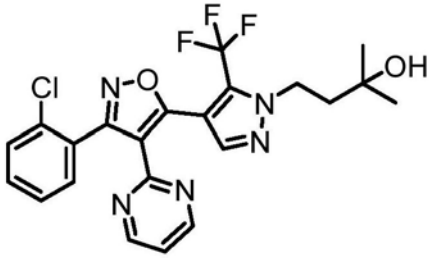
[1260] 

[1261] 实施例121:4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[1262] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(0.6mmol)和2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:20h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:1),给出作为黄色油状物的标题化合物(11%)。

[1263] LC/MS[M+H]$^+$的结果:508.3;

[1264] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.31(6H,s,2xCH_3),2.19-2.10(2H,m,CH_2),3.91(3H,s,OCH_3),4.56-4.44(2H,m,CH_2),7.09-7.02(2H,m,2xCH-arom.),7.37(1H,t,CH-arom.),8.02(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

[1265] 

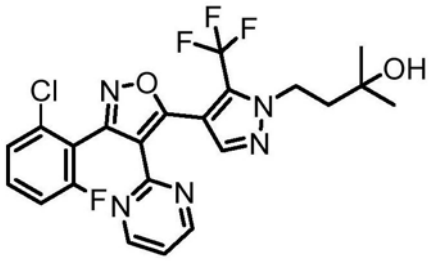
[1266] 实施例122:4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲

基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[1267] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(0.41mmol)和2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:20h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5并再次使用洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1),给出作为浅黄色油状物的标题化合物(9%)。

[1268] LC/MS[M+H]$^+$的结果:478.4;

[1269] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2xCH_3),2.18-2.09(2H,m,CH_2),4.55-4.46(2H,m,CH_2),7.07(1H,t,CH-arom.),7.43-7.36(3H,m,3xCH-arom.),7.66-7.59(1H,m,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

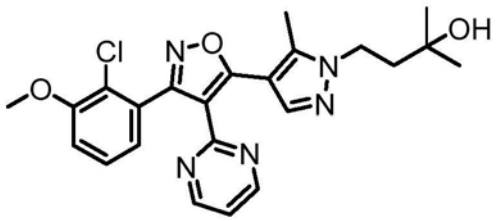
[1270] 

[1271] 实施例123:4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[1272] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(0.41mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:18h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5并再次使用洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),给出作为无色油状物的标题化合物(27%)。

[1273] LC/MS[M+H]$^+$的结果:496.0;

[1274] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.33(6H,s,2xCH_3),2.21-2.11(2H,m,CH_2),4.57-4.47(2H,m,CH_2),7.04(1H,t,CH-arom.),7.10(1H,td,CH-arom.),7.30-7.26(1H,m,CH-arom.),7.44-7.33(1H,m,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.),8.48(2H,d,2xCH-arom.)。

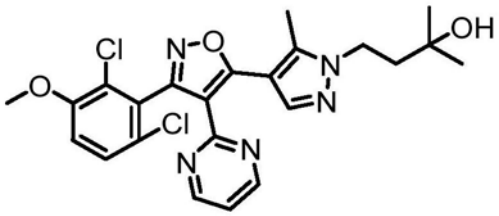
[1275] 

[1276] 实施例124:4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[1277] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(5-甲基-1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(0.16mmol)和2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:3h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),给出作为微黄色固体的标题化合物(24%)。

[1278] LC/MS[M+H]$^+$的结果:454.0;

[1279] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.28(6H,s,2xCH$_3$),2.07-1.98(2H,m,CH$_2$),2.56(3H,s,CH$_3$),3.89(3H,s,OCH$_3$),4.34-4.22(2H,m,CH$_2$),7.03(1H,dd,CH-arom.),7.08(1H,t,CH-arom.),7.22(1H,dd,CH-arom.),7.34(1H,t,CH-arom.),8.08(1H,s,CH-arom.),8.59(2H,d,2xCH-arom.)。

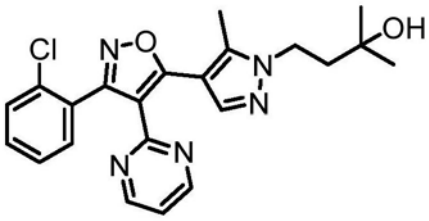
[1280] 

[1281] 实施例125:4-{4-[3-(2,6-二氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[1282] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(5-甲基-1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(0.04mmol)和2,6-二氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:3h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5),给出作为微红色油状物的标题化合物(15%)。

[1283] LC/MS[M+H]$^+$的结果:488.0;

[1284] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.30(6H,s,2xCH$_3$),2.08-2.00(2H,m,CH$_2$),2.62(3H,s,CH$_3$),3.93(3H,s,OCH$_3$),4.37-4.24(2H,m,CH$_2$),6.96(1H,d,CH-arom.),7.04(1H,t,CH-arom.),7.33(1H,d,CH-arom.),8.25(1H,s,CH-arom.),8.55(2H,d,2xCH-arom.)。

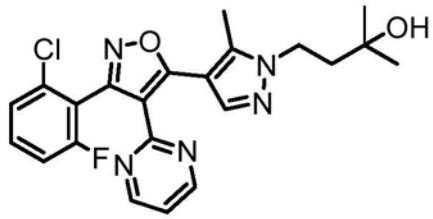
[1285] 

[1286] 实施例126:4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[1287] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(5-甲基-1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(0.1mmol)和2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:1.5h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH 95:5并再次洗脱剂:CH$_2$Cl$_2$/MeOH95:5),给出标题化合物(12%)。

[1288] LC/MS[M+H]$^+$的结果:424.0;

[1289] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.30(6H,s,2xCH$_3$),2.08-2.00(2H,m,CH$_2$),2.58(3H,s,CH$_3$),4.33-4.26(2H,m,CH$_2$),7.10(1H,t,2xCH-arom.),7.42-7.31(3H,m,3xCH-arom.),7.65-7.56(1H,m,CH-arom.),8.11(1H,s,CH-arom.),8.60(2H,d,2xCH-arom.)。

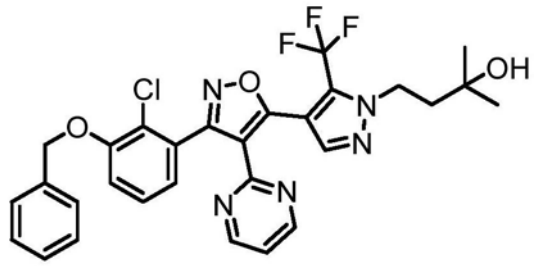
[1290] 

[1291] 实施例127:4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇

[1292] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(5-甲基-1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(0.1mmol)和2-氯-6-氟-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:1.5h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),给出作为橙色油状物的标题化合物(30%)。

[1293] LC/MS[M+H]$^+$的结果:442.0;

[1294] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.30(6H,s,2xCH_3),2.04(2H,t,CH_2),2.60(3H,s,CH_3),4.30(2H,t,CH_2),7.14-7.02(2H,m,2xCH-arom.),7.25-7.19(1H,m,CH-arom.),7.41-7.30(1H,m,CH-arom.),8.22(1H,s,CH-arom.),8.56(2H,d,2xCH-arom.)。

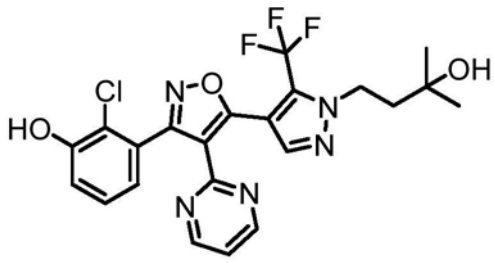
[1295] 

[1296] 实施例128:4-(4-{3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇

[1297] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(2.5mmol)和3-(苯甲氧基)-2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:3h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),给出作为橙色油状物的标题化合物(12%)。

[1298] LC/MS[M+H]$^+$的结果:584.1;

[1299] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.25(6H,s,2xCH_3),2.15-2.02(2H,m,CH_2),4.51-4.38(2H,m,CH_2),5.11(2H,s,OCH_2),7.07-6.97(2H,m,2xCH-arom.),7.42-7.16(7H,m,7xCH-arom.),7.96(1H,s,CH-arom.),8.45(2H,d,2xCH-arom.)。

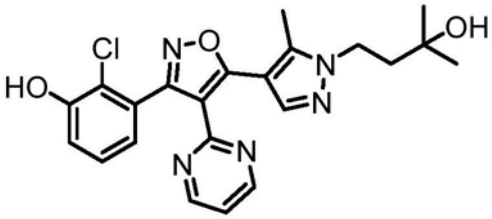
[1300] 

[1301] 实施例129:2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚

[1302] 将苯甲氧基衍生物实施例128(0.9mmol)溶解在异丙醇/乙酸乙酯(1:1;6mL)中并添加Pd/C(10%;0.3eq.)。将烧瓶内的气氛用氢气代替,并将混合物在室温搅拌18h。在硅藻土上过滤掉Pd/C,将滤液在减压下然后在真空中浓缩至干,给出作为浅棕色固体的标题化合物(83%)。

[1303] LC/MS[M+H]$^+$的结果:494.0;

[1304] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.66(6H,s,2xCH_3),2.54-2.44(2H,m,CH_2),4.90-4.81(2H,m,CH_2),7.41(1H,t,CH-arom.),7.55-7.45(2H,m,2xCH-arom.),7.64(1H,q,CH-arom.),8.40-8.32(2H,m,CH-arom.和OH),8.87(2H,d,2xCH-arom.)。

[1305] 

[1306] 2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚

[1307] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):1-(5-甲基-1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-1H-吡唑-4-基)-2-(嘧啶-2-基)乙-1-酮(0.75mmol)和3-(苯甲氧基)-2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:1.5h,反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),以22%的得率给出4-(4-{3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇;

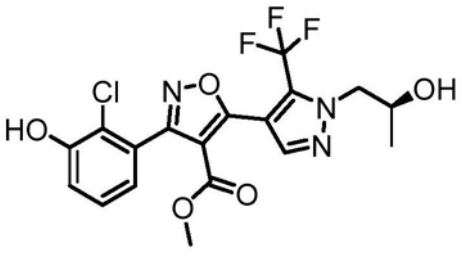
[1308] LC/MS[M+H]$^+$:530.1;

[1309] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.46(6H,s,2x CH_3),2.21(2H,m,CH_2),2.74(3H,s,CH_3),4.46(2H,m,CH_2),5.33(2H,s,CH_2),7.23(1H,d,CH-arom.),7.38-7.62(8H,m,CH-arom.),8.27(1H,s,CH-arom.),8.76(2H,d,CH-arom.)。

[1310] 按照为实施例129描述的流程将苯甲氧基衍生物O-去苯甲基化,提供作为浅黄色固体的标题化合物(粗品96%)。

[1311] LC/MS[M+H]$^+$的结果:440.0;

[1312] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.29(6H,s,2x CH_3),2.35(2H,m,CH_2),2.58(3H,s,CH_3),4.28(2H,m,CH_2),5.33(2H,s,CH_2),7.06-7.17(4H,m,CH-arom.),8.09(1H,s,CH-arom.),8.62(2H,d,CH-arom.)。

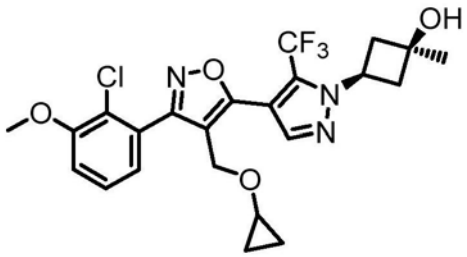
[1313] 

[1314] (S)-3-(2-氯-3-羟基苯基)-5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯

[1315] 如为实施例99所描述的可选步骤1(与NaH反应):3-{1-[(2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-3-氧代丙酸甲酯(1.5mmol)和3-(苯甲氧基)-2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应时间:1.5h;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),以27%的得率给出3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-5-{1-[(2S)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯。

[1316] 按照为实施例129描述的流程将苯甲氧基衍生物O-去苯甲基化,提供作为浅黄色固体的标题化合物(粗品96%)。

[1317] 按照上文在实施例103中描述的可选步骤2(使用TBAF),通过最后的O-去甲硅烷化合成了标题化合物(15%):将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[1318] 

[1319] 实施例130:3-(4-(3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(环丙氧基甲基)异噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1320] 步骤1:3-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(syn-构型)(0.25mmol)和2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;反应在65℃下进行;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯9:1),给出3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)(72%);

[1321] LC/MS$[M+H]^+$的结果:614.2;

[1322] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.13(6H,s,2xCH_3),0.91(9H,s,3xCH_3),0.99(3H,t,CH_3),1.26(3H,s,CH_3),2.68-2.54(2H,m,CH_2),3.03-2.91(2H,m,CH_2),3.95(3H,s,OCH_3),4.08(2H,q,OCH_2),4.56(1H,quint,CH),7.14-7.05(2H,m,2xCH-arom.),7.34(1H,t,CH-arom.),7.96(1H,s,CH-arom.)。

[1323] 步骤2:按照上文描述的用于合成4-烷氧基甲基异噁唑的通用程序,实现乙基酯基团向环丙氧基甲基单元的转化:

[1324] -3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)(0.18mmol)的$LiAlH_4$还原给出作为浅黄色油状物的[5-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-4-基]甲醇(syn-构型)(定量)。

[1325] LC/MS[M+H]$^+$的结果:572.1;

[1326] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.13(6H,s,2x CH_3),0.92(9H,s,tBu),1.48(3H,s,CH_3),1.72(1H,s,OH),1.85(2H,m,CH_2),3.88(2H,s,CH_2),3.96(3H,s,CH_3),4.42(2H,s,CH_2),4.56(1H,s,CH),7.09(2H,m,CH-arom.),7.36(1H,t,CH-arom.),8.94(1H,s,CH-arom.)。

[1327] -按照方法A合成溴甲基-异噁唑(Et_2O,20min),给出作为黄色油状物的4-(溴甲基)-5-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-1,2-噁唑(syn-构型)(定量)。

[1328] LC/MS[M+H]$^+$的结果:634.0;

[1329] -按照方法C合成4-环丙氧基甲基-异噁唑(使用环丙醇),给出作为浅黄色油状物的5-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑(syn-构型)(35%)。

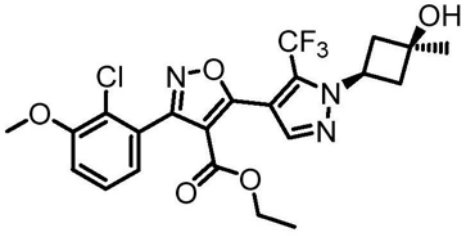
[1330] LC/MS[M+H]$^+$的结果:612.2;

[1331] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.13(6H,s,2xCH_3),0.35-0.24(4H,m,2xCH_2),0.91(9H,s,3xCH_3),1.48(3H,s,CH_3),2.68-2.56(2H,m,CH_2),3.03-2.88(2H,m,CH_2),3.16-3.05(1H,m,CH),3.97(3H,s,OCH_3),4.28(2H,s,OCH_2),4.57(1H,quint,CH),7.39-6.82(3H,m,3xCH-arom.),7.86(1H,s,CH-arom.)。

[1332] 步骤3:按照上文在实施例103中描述的可选步骤2(使用TBAF),通过最终的O-去甲硅烷化合成标题化合物:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5并再次用洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯4:1),给出作为橙色油状物的标题化合物(12%)。

[1333] LC/MS[M+H]$^+$的结果:498.0;

[1334] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.30(4H,m,2x CH_2),1.50(3H,s,CH3),2.80(4H,m,2x CH_2),3.11(1H,m,CH),3.97(3H,s,CH_3),4.27(2H,s,CH_2),4.72(1H,quint.,CH),7.08(2H,d,CH-arom.),7.34(1H,t,CH-arom.),7.89(1H,s,CH-arom.)。

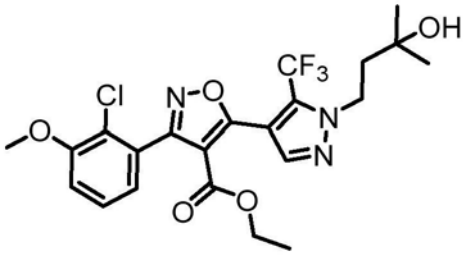
[1335] 

[1336] 实施例131:3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-{1-[3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)

[1337] 将实施例130的步骤1后的中间体3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)按照上文在实施例103中描述的可选步骤2(使用TBAF)进行O-去甲硅烷化:将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),给出作为橙色油状物的标题化合物(72%)。

[1338] LC/MS[M+H]$^+$的结果:500.0;

[1339] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.99(3H,t,CH_3),1.49(3H,s,CH_3),2.81(4H,m,2x CH_2),2.95(3H,s,CH_3),4.08(2H,q,CH_2),4.72(1H,m,CH),7.09(2H,m,CH-arom.),7.35(1H,t,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom)。

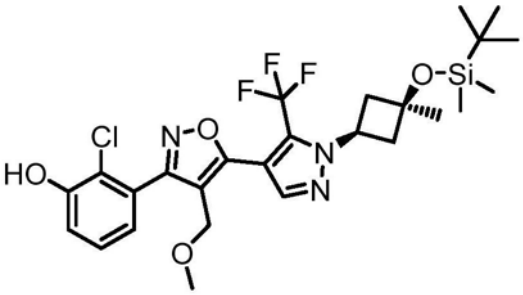
[1340] 

[1341] 实施例132:3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯

[1342] 步骤1:3-(1-{3-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(0.80mmol)和2-氯-3-甲氧基-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在65℃下进行;反应条件导致同时的O-去甲硅烷化;将残留物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5),给出作为橙色油状物的标题化合物(19%);

[1343] LC/MS[M+H]$^+$的结果:502.0;

[1344] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.00(3H,t,CH_3),1.32(6H,s,2x CH3),2.14(2H,m,CH_2),3.95(3H,s,CH_3),4.08(2H,q,CH_2),4.52(2H,m,CH_2),7.09(2H,m,CH-arom.),7.34(1H,t,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.)。

[1345] 

[1346] 用于实施例150和151的合成的构件:

[1347] 2-氯-3-[4-(甲氧基甲基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-3-基]苯酚(syn-构型)

[1348] 步骤1:3-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(syn-构型)(0.18mmol)和3-(苯甲氧基)-2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在65℃下进行;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 100:1),给出作为无色油状物的3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)(64%);

[1349] LC/MS[M+H]$^+$的结果:690.4;

[1350] ^{1}H-NMR($CDCl_3$,J[Hz]):δ=7.97(s,1H吡唑-H),7.49-7.29(m,6H,苯甲基-H),7.11(d,2H,^{3}J=7.9,苯甲基-H),5.22(s,2H,CH_2),4.62-4.51(m,1H,CH),4.08(q,2H,^{3}J=7.1,OCH_2CH_3),3.01-2.94(m,2H,CH_2),2.64-2.58(m,2H,CH_2),1.48(s,3H,CH_3),0.98(t,3H,^{3}J=7.1,OCH_2CH_3),0.92(s,9H,$C(CH_3)_3$),0.13(s,6H,CH_3)。

[1351] 步骤2:按照上文描述的用于合成4-烷氧基甲基异噁唑的通用程序,实现乙基酯基团向甲氧基甲基单元的转化:

[1352] -3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲

基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)(0.12mmol)的$LiAlH_4$还原给出作为无色油状物的{3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基}甲醇(syn-构型)(83%)。

[1353] LC/MS[M+H]$^+$的结果:648.4;

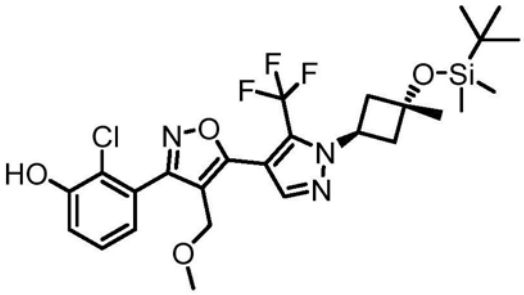
[1354] -按照方法A(MeI)合成甲氧基甲基-异噁唑,给出作为无色油状物的3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-4-(甲氧基甲基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑(syn-构型)(32%)

[1355] LC/MS[M+H]$^+$的结果:662.5;

[1356] ^{1}H-NMR(CDCl3,J[Hz]):δ=7.88(s,1H吡唑-H),7.50-7.32(m,6H,苯甲基-H),7.11(d,2H,^{3}J=8.0,苯甲基-H),5.22(s,2H,CH_2),4.63-4.52(m,1H,CH),4.21(s,2H,CH_2),3.15(s,3H,OCH_3),3.00-2.93(m,2H,CH_2),2.65-2.59(m,2H,CH_2),1.49(s,3H,CH_3),0.92(s,9H,$C(CH_3)_3$),0.14(s,6H,CH_3)。

[1357] 步骤3:标题化合物按照为实施例129描述的流程通过最后的O-去苯甲基化来合成,在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3)后提供作为无色油状物的标题化合物(51%);

[1358] LC/MS[M+H]$^+$的结果:572.1。

[1359] 

[1360] 用于实施例152和153的合成的构件:

[1361] 2-氯-3-[4-(甲氧基甲基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-3-基]苯酚(anti-构型)

[1362] 步骤1:3-(1-{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(anti-构型)(0.28mmol)和3-(苯甲氧基)-2-氯-N-羟基苯甲酰亚胺氯;所述反应在60℃下进行;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 100:1),给出作为无色油状物的3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(anti-构型)(83%);

[1363] LC/MS[M+H]$^+$的结果:690.4;

[1364] ^{1}H-NMR($CDCl_3$,J[Hz]):δ=7.96(s,1H吡唑-H),7.49-7.29(m,6H,苯甲基-H),7.11(d,2H,^{3}J=8.2,苯甲基-H),5.22-5.17(m,3H,CH,CH_2),4.08(q,2H,^{3}J=7.1,OCH_2CH_3),2.81-2.74(m,2H,CH_2),2.68-2.61(m,2H,CH_2),1.52(s,3H,C H_3),0.99(t,3H,^{3}J=7.1,OCH_2CH_3),0.93(s,9H,$C(CH_3)_3$),0.14(s,6H,CH_3)。

[1365] 步骤2:按照上文描述的用于合成4-烷氧基甲基异噁唑的通用程序,实现乙基酯基

团向甲氧基甲基单元的转化：

[1366] -3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯(syn-构型)(0.23mmol)的$LiAlH_4$还原给出作为微灰色油状物的{3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基}甲醇(anti-构型)(73％)。

[1367] LC/MS$[M+H]^+$的结果:648.4;

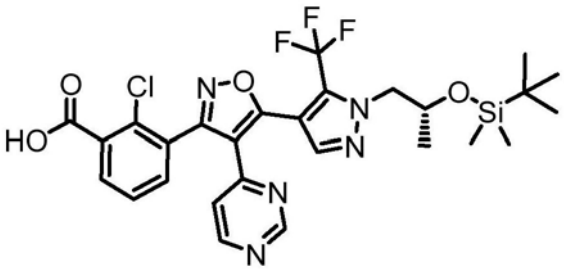
[1368] -按照方法A(MeI)合成甲氧基甲基-异噁唑,给出作为无色油状物的3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-4-(甲氧基甲基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑(anti-构型)(37％)

[1369] LC/MS$[M+H]^+$的结果:662.3;

[1370] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.14(6H,s,2xCH_3),0.93(9H,s,3xCH_3),1.51(3H,s,CH_3),2.84-2.53(4H,m,2xCH_2),3.15(3H,s,OCH_3),4.20(2H,s,OCH_2),5.22(2H,s,OCH_2),7.18-7.07(2H,d,2xCH-arom.),7.55-7.28(6H,6xCH-arom.),7.87(1H,s,CH-arom.)。

[1371] 步骤3:标题化合物按照为实施例129描述的流程通过最后的O-去苯甲基化来合成,在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯7:3)后提供作为无色油状物的标题化合物(56％)。

[1372] LC/MS$[M+H]^+$的结果:572.4。

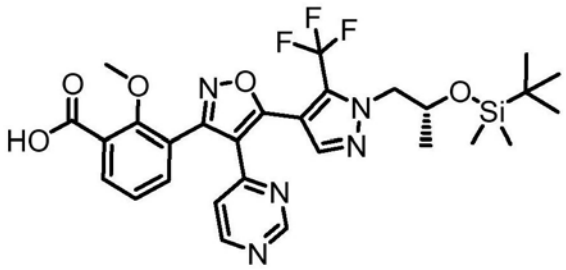
[1373] 

[1374] 用于实施例154至160的合成的构件：

[1375] 3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸

[1376] 步骤1:1-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(1.0mmol)和2-氯-3-(氯(羟基亚胺基)甲基)苯甲酸甲酯;所述反应在60℃下进行;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 100:1),给出3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸甲酯(43％);

[1377] 步骤2:将酯基团在乙醇(8mL/mmol)和aq.NaOH(2.0M;8mL/mmol)中并加热至60℃ 1h.进行皂化,然后通过添加aq.HCl(1.0M)进行酸化。将得到的悬液在CH_2Cl_2与水之间分配,将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,在减压下去除溶剂,给出粗品羧酸,其被原样用于进一步转化。

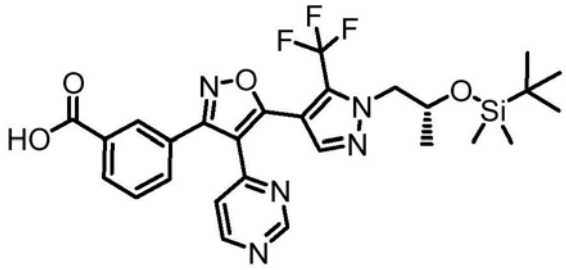
[1378] 

[1379] 用于实施例161至165的合成的构件：

[1380] 3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸

[1381] 步骤1:1-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(1.0mmol)和3-(氯(羟基亚胺基)甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯;所述反应在60℃下进行;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 100:1),给出3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(37%);

[1382] 步骤2:将酯基团在乙醇(8mL/mmol)和aq.NaOH(2.0M;8mL/mmol)中并加热至60℃ 1h.进行皂化,然后通过添加aq.HCl(1.0M)进行酸化。将得到的悬液在CH_2Cl_2与水之间分配,将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,在减压下去除溶剂,给出粗品羧酸,其被原样用于进一步转化。

[1383] 

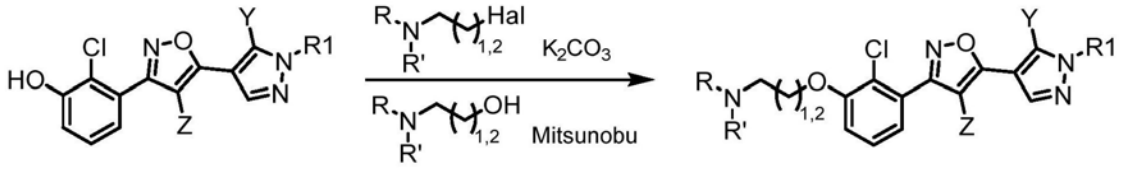
[1384] 用于实施例166和167的合成的构件：

[1385] 3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-苯甲酸

[1386] 步骤1:1-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-2-(嘧啶-4-基)乙-1-酮(1.0mmol)和3-(氯(羟基亚胺基)甲基)苯甲酸甲酯;所述反应在60℃下进行;将残留物在硅胶上通过快速柱层析进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 100:1),给出3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-苯甲酸甲酯(41%);

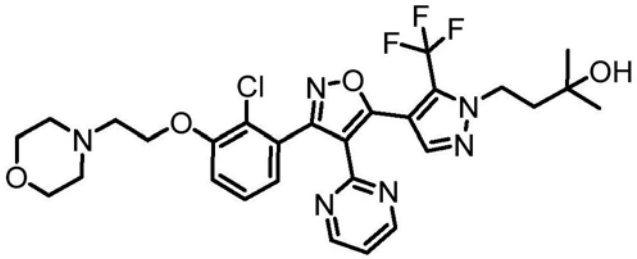
[1387] 步骤2:将酯基团在乙醇(8mL/mmol)和aq.NaOH(2.0M;8mL/mmol)中并加热至60℃ 1h进行皂化,然后通过添加aq.HCl(1.0M)进行酸化。将得到的悬液在CH_2Cl_2与水之间分配,将合并的有机层在$MgSO_4$上干燥,在减压下去除溶剂,给出粗品羧酸,其被原样用于进一步转化。

[1388] 用于苯酚基团的氨基烷基化的通用程序

[1389] 

[1390] A)将相应的苯酚衍生物(1.0eq.)溶解在DMF(15mL/mmol)中并添加K_2CO_3(3.5eq.),然后添加相应的氨基烷基卤化物(2.0eq.)。将混合物在指定的温度下搅拌18h,然后用CH_2Cl_2稀释并用水和盐水萃取。将有机相在$MgSO_4$上干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)。

[1391] B)Mitsunobu反应:将相应的苯酚衍生物(1.0eq.)、PPh_3(1.5eq.)和相应的醇(1.5eq.)溶解在THF(15mL/mmol)中,并将混合物冷却至0℃。添加二异丙基偶氮二甲酸(DIAD;1.5eq.),并将混合物在0℃搅拌30min并在室温下搅拌指定的时间,然后用CH_2Cl_2稀释并用水和盐水萃取。将有机相在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物在硅胶上通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH95:5)。

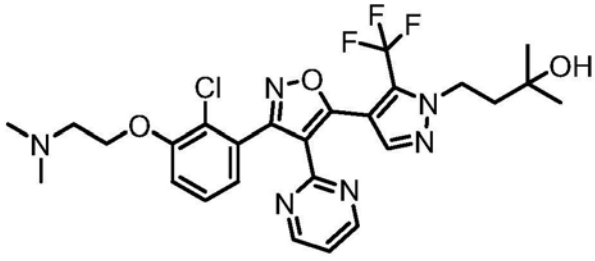
[1392] 

[1393] 实施例133:4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1394] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.09mmol)和N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐,反应温度50℃,给出作为橙色油状物的标题化合物(14%)。

[1395] LC/MS$[M+H]^+$的结果:607.5;

[1396] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2xCH_3),2.19-2.09(2H,m,CH_2),2.68-2.57(4H,m,2xCH_2),2.90-2.79(2H,m,CH_2),3.78-3.65(4H,m,2xCH_2),4.24-4.16(2H,m,CH_2),4.56-4.44(2H,m,CH_2),7.09-7.03(2H,m,2xCH-arom.),7.25-7.21(1H,m,CH-arom.),7.34(1H,t,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

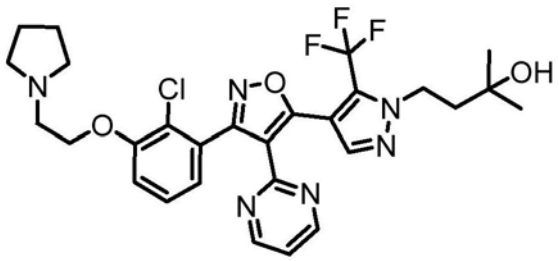
[1397] 

[1398] 实施例134:4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1399] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.09mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙基胺,反应温度50℃,给出作为微棕色油状物的标题化合物(8%)。

[1400] LC/MS[M+H]$^+$的结果:565.5;

[1401] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.32(6H,s,2xCH$_3$),2.19-2.09(2H,m,CH$_2$),2.37(6H,s,2xCH$_3$),2.82(2H,t,CH$_2$),4.18(2H,t,CH$_2$),4.56-4.45(2H,m,CH$_2$),7.09-7.03(2H,m,2xCH-arom.),7.25-7.21(1H,m,CH-arom.),7.34(1H,t,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

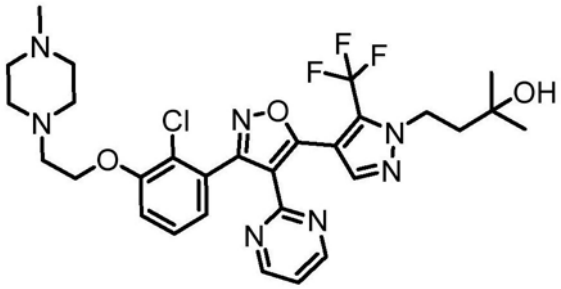
[1402] 

[1403] 实施例135:4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1404] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.09mmol)和1-(2-氯乙基)吡咯烷,反应温度50℃,给出作为微棕色油状物的标题化合物(5%)。

[1405] LC/MS[M+H]$^+$的结果:591.5;

[1406] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.32(6H,s,2xCH$_3$),1.96-1.88(6H,m,3xCH$_2$),2.18-2.10(2H,m,CH$_2$),3.01-2.89(2H,m,CH$_2$),3.22-3.12(2H,m,CH$_2$),4.39-4.29(2H,m,CH$_2$),4.54-4.46(2H,m,CH$_2$),7.09-7.03(2H,m,2xCH-arom.),7.25-7.21(1H,m,CH-arom.),7.35(1H,t,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

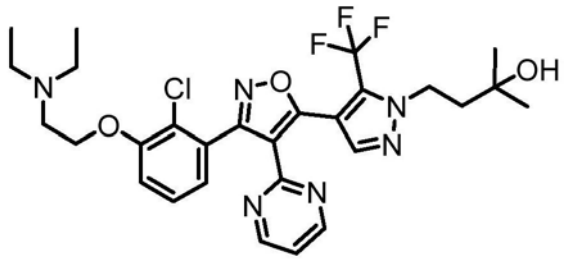
[1407] 

[1408] 实施例136:4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1409] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.09mmol)和1-(2-氯乙基)-4-甲基哌嗪,反应温度100℃,给出作为微棕色油状物的标题化合物(6%)。

[1410] LC/MS[M+H]$^+$的结果:620.5;

[1411] ^{1}H NMR(CDCl$_3$):δ1.31(6H,s,2xCH$_3$),2.19-2.08(2H,m,CH$_2$),2.31(3H,s,CH$_3$),2.55-2.45(4H,m,2xCH$_2$),2.70-2.64(4H,m,2xCH$_2$),2.85(2H,t,CH$_2$),4.18(2H,t,CH$_2$),4.55-4.46(2H,m,CH$_2$),7.09-7.03(2H,m,2xCH-arom.),7.25-7.21(1H,m,CH-arom.),7.33(1H,t,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.51(2H,d,2xCH-arom.)。

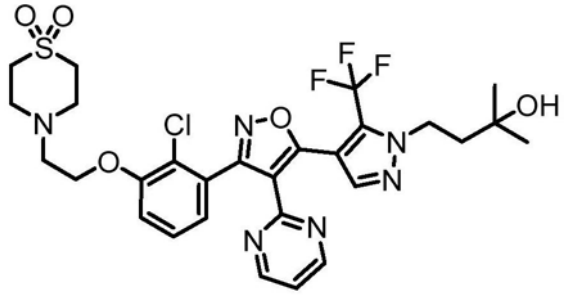
[1412] 

[1413] 实施例137:4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1414] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.09mmol)和2-氯-N,N-二乙基乙基胺,反应温度50℃,给出作为橙色油状物的标题化合物(13%)。

[1415] LC/MS[M+H]$^+$的结果:593.5;

[1416] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.38-1.29(12H,m,4xCH_3),2.19-2.08(2H,m,CH_2),3.20-3.07(4H,m,2xCH_2),3.41-3.33(2H,m,CH_2),4.59-4.46(4H,m,2xCH_2),7.11-7.04(2H,m,2xCH-arom.),7.26-7.21(1H,m,CH-arom.),7.36(1H,t,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.),8.53(2H,d,2xCH-arom.)。

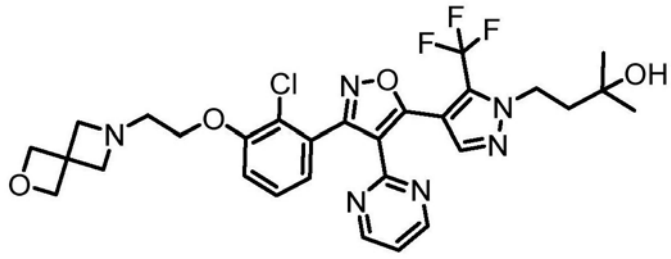
[1417] 

[1418] 实施例138:4-[2-(2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯氧基)乙基]-硫代吗啉-1,1-二酮

[1419] 在方法B中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.06mmol)和4-(2-羟基乙基)硫代吗啉-1,1-二酮(18h);通过第二次制备型TLC(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯3:7)进行另外的纯化,得到作为微灰色油状物的标题化合物(6%)。

[1420] LC/MS[M+H]$^+$的结果:655.4;

[1421] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2xCH_3),2.19-2.10(2H,m,CH_2),3.11-2.99(6H,m,3xCH_2),3.27-3.15(4H,m,2xCH_2),4.23-4.14(2H,m,CH_2),4.56-4.45(2H,m,CH_2),7.11-7.00(2H,m,2xCH-arom.),7.29-7.26(1H,m,CH-arom.),7.36(1H,t,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.53(2H,d,2xCH-arom.)。

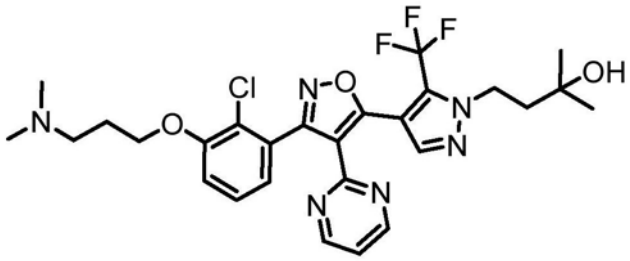
[1422] 

[1423] 实施例139:4-(4-{3-[2-氯-3-(2-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基}乙氧基)苯基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇

[1424] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.08mmol)和6-(2-氯乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷,反应温度70℃,给出作为微棕色油状物的标题化合物(15%)。

[1425] LC/MS[M+H]$^+$的结果:619.5;

[1426] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2xCH_3),2.18-2.11(2H,m,CH_2),2.83(2H,t,CH_2),3.52(4H,s,2xCH_2),4.06(2H,t,CH_2),4.55-4.47(2H,m,CH_2),4.71(4H,s,2xCH_2),7.00(1H,dd,CH-arom.),7.07(1H,t,CH-arom.),7.23(1H,dd,CH-arom.),7.33(1H,t,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

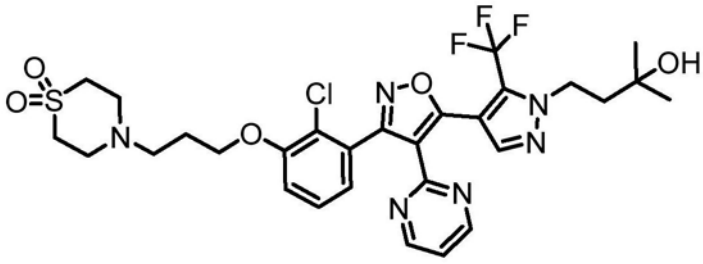
[1427] 

[1428] 实施例140:4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1429] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.2mmol)和3-二甲基氨基-1-丙基氯,反应温度60℃,给出作为黄色油状物的标题化合物(49%)。

[1430] LC/MS[M+H]$^+$的结果:578.9;

[1431] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.31(6H,s,2xCH_3),2.07-1.95(2H,m,CH_2),2.18-2.08(2H,m,CH_2),2.27(6H,s,2xCH_3),2.51(2H,t,CH_2),4.11(2H,t,CH_2),4.56-4.44(2H,m,CH_2),7.10-7.02(2H,m,2xCH-arom.),7.22(1H,dd,CH-arom.),7.33(1H,t,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

[1432] 

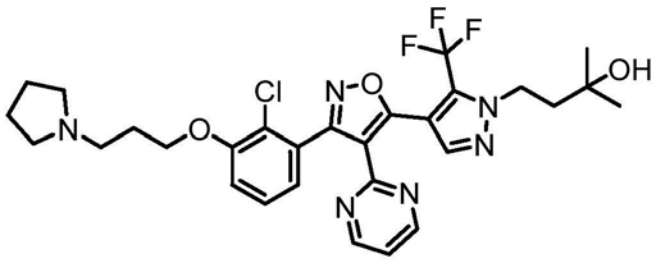
[1433] 实施例141:4-[3-(2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯氧基)丙基]-硫代吗啉-1,1-二酮

[1434] 在方法B中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.06mmol)和4-(3-羟基丙基)硫代吗啉-1,1-二酮(2h);获得作为黄色固体的标题化合物(6%)。

[1435] LC/MS[M+H]$^+$的结果:669,2

[1436] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(6H,s,2xCH_3),2.02-1.94(2H,m,CH_2),2.18-2.10(2H,m,

CH_2),2.72(2H,t,CH_2),3.05-2.98(8H,m,4xCH_2),4.12(2H,t,CH_2),4.54-4.47(2H,m,CH_2),7.10-7.02(2H,m,2xCH-arom.),7.26-7.21(1H,m,CH-arom.),7.35(1H,t,CH-arom.),8.01(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

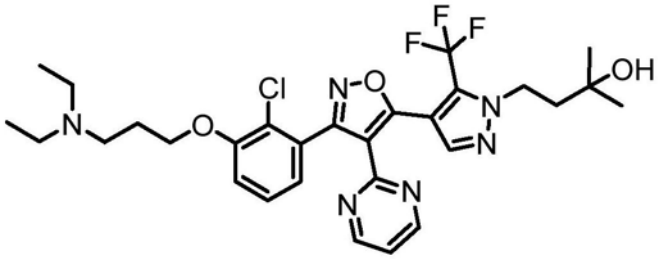
[1437] 

[1438] 实施例142:4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1439] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.2mmol)和1-(3-氯丙基)吡咯烷,反应温度60℃,第二次制备型TLC(洗脱剂:$CHCl_3$/MeOH/aq.NH_3 80:9:1),给出作为黄色油状物的标题化合物(9%)。

[1440] LC/MS$[M+H]^+$的结果:605.1;

[1441] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.33(6H,s,2xCH_3),2.12-2.05(4H,m,2xCH_2),2.21-2.12(2H,m,CH_2),2.47-2.33(2H,m,CH_2),3.30-3.09(6H,m,3xCH_2),4.30-4.11(2H,m,CH_2),4.58-4.46(2H,m,CH_2),7.10-6.96(3H,m,3xCH-arom.),7.34(1H,d,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.),8.47(2H,d,2xCH-arom.)。

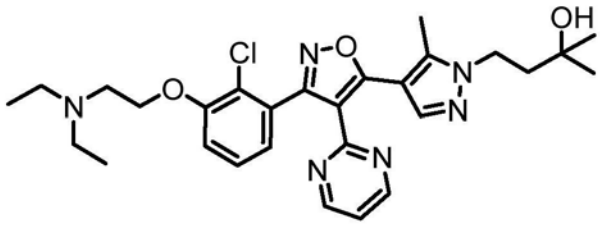
[1442] 

[1443] 实施例143:4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1444] 在方法B中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(实施例129)(0.2mmol)和3-二乙基氨基-1-丙醇(1.5h);获得作为黄色固体的标题化合物(22%)。

[1445] LC/MS$[M+H]^+$的结果:607.2;

[1446] ^1H NMR($CDCl_3$):δ1.09(6H,t,2xCH_3),1.31(6H,s,2xCH_3),2.09-2.00(2H,m,CH_2),2.19-2.09(2H,m,CH_2),2.72-2.60(2H,m,CH_2),2.84-2.72(2H,m,CH_2),4.12(2H,t,CH_2),4.56-4.45(2H,m,CH_2),7.09-7.02(2H,m,2xCH-arom.),7.23(1H,dd,CH-arom.),7.33(1H,t,CH-arom.),8.00(1H,s,CH-arom.),8.52(2H,d,2xCH-arom.)。

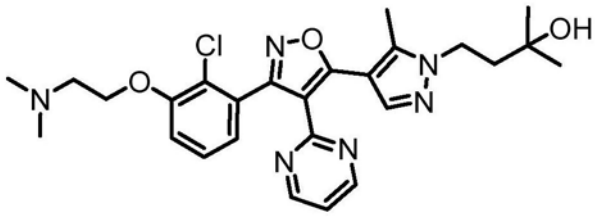
[1447] 

[1448] 实施例144:4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1449] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(0.08mmol)和2-氯-N,N-二乙基乙基胺,反应温度50℃,以21%的得率给出标题化合物。

[1450] LC/MS[M+H]$^+$的结果:539.1;

[1451] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.08(6H,t,2xCH_3),1.28(6H,s,2xCH_3),2.08-1.97(2H,m,CH_2),2.56(3H,s,CH_3),2.70(4H,q,2xCH_2),2.96(2H,t,CH_2),4.17(2H,t,CH_2),4.34-4.24(2H,m,CH_2),7.03(1H,dd,CH-arom.),7.08(1H,t,CH-arom.),7.20(1H,dd,CH-arom.),7.31(1H,t,CH-arom.),8.08(1H,s,CH-arom.),8.60(2H,d,2xCH-arom.).

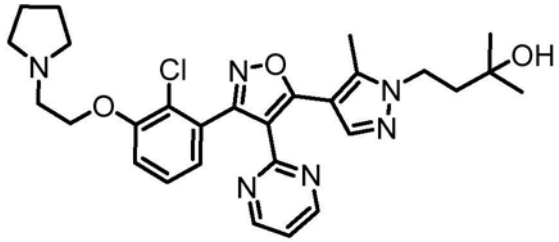
[1452] 

[1453] 实施例145:4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1454] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(0.16mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙基胺,反应温度50℃,给出作为浅黄色油状物的标题化合物(11%)。

[1455] LC/MS[M+H]$^+$的结果:511.1;

[1456] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.29(6H,s,2xCH_3),2.08-1.98(2H,m,CH_2),2.37(6H,s,2xCH_3),2.57(3H,s,CH_3),2.81(2H,t,CH_2),4.16(2H,t,CH_2),4.33-4.24(2H,m,CH_2),7.12-7.00(2H,m,2xCH-arom.),7.22(1H,dd,CH-arom.),7.32(1H,t,CH-arom.),8.07(1H,s,CH-arom.),8.60(2H,d,2xCH-arom.)。

[1457] 

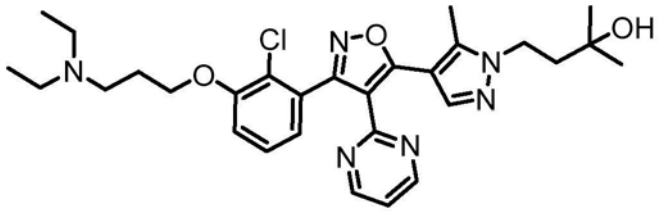
[1458] 实施例146:4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1459] 在方法A中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(0.16mmol)和1-(2-氯乙基)吡咯烷,反应温度50℃,在

第二次制备型TLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH9:1)后给出作为浅黄色油状物的标题化合物(8%)。

[1460] LC/MS[M+H]$^+$的结果:537.1;

[1461] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.29(6H,s,2xCH_3),1.86-1.76(4H,m,2xCH_2),2.07-1.99(2H,m,CH_2),2.57(3H,s,CH_3),2.75-2.66(4H,m,2xCH_2),2.98(2H,t,CH_2),4.21(2H,t,CH_2),4.33-4.25(2H,m,CH_2),7.04(1H,dd,CH-arom.),7.08(1H,t,CH-arom.),7.21(1H,dd,CH-arom.),7.32(1H,t,CH-arom.),8.08(1H,s,CH-arom.),8.60(2H,d,2xCH-arom.)。

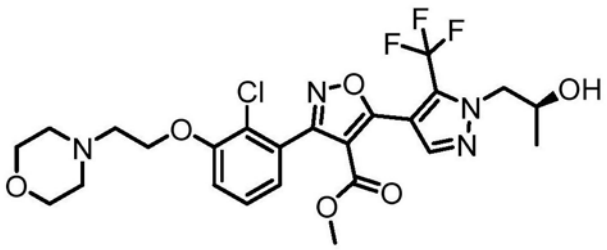
[1462] 

[1463] 实施例147:4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇

[1464] 在方法B中使用2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚(0.08mmol)和3-二乙基氨基-1-丙醇(1.5h);获得作为浅黄色油状物的标题化合物(22%)。

[1465] LC/MS[M+H]$^+$的结果:553.2;

[1466] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.13(6H,t,2xCH_3),1.29(6H,s,2xCH_3),2.07-1.98(2H,m,CH_2),2.16-2.07(2H,m,CH_2),2.57(3H,s,CH_3),2.73(4H,q,2xCH_2),2.82(2H,t,CH_2),4.11(2H,t,CH_2),4.32-4.23(2H,m,CH_2),7.02(1H,dd,2xCH-arom.),7.09(1H,t,CH-arom.),7.20(1H,dd,CH-arom.),7.31(1H,t,CH-arom.),8.08(1H,s,CH-arom.),8.60(2H,d,2xCH-arom.)。

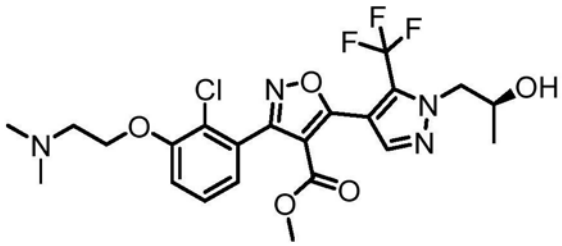
[1467] 

[1468] 实施例148:3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

[1469] 在方法A中使用(S)-3-(2-氯-3-羟基苯基)-5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(0.06mmol)和N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐,反应温度50℃,给出标题化合物(24%)。

[1470] LC/MS[M+H]$^+$的结果:559.3;

[1471] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),2.69(4H,br,2xCH_2),2.93(2H,t,CH_2),3.63(3H,s,OCH_3),3.76(4H,t,2xCH_2),4.30-4.19(3H,m,CH和CH_2),4.46-4.30(2H,m,CH_2),7.14-7.06(2H,m,2xCH-arom.),7.33(1H,t,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

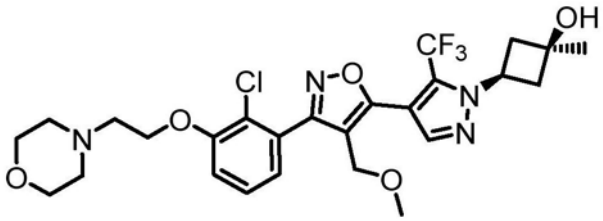
[1472] 

[1473] 实施例149:3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-5-{1-[(2S)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯

[1474] 在方法A中使用(S)-3-(2-氯-3-羟基苯基)-5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)异噁唑-4-甲酸甲酯(0.06mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙基胺,反应温度50℃,给出标题化合物(19%)。

[1475] LC/MS[M+H]$^+$的结果:517.3;

[1476] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),2.92(6H,s,2xCH_3),3.48(2H,t,CH_2),3.63(3H,s,OCH_3),4.24(1H,dd,CH),4.47-4.31(2H,m,CH_2),4.60(2H,t,CH_2),7.19-7.11(2H,m,2xCH-arom.),7.38(1H,t,CH-arom.),7.99(1H,s,CH-arom.)。

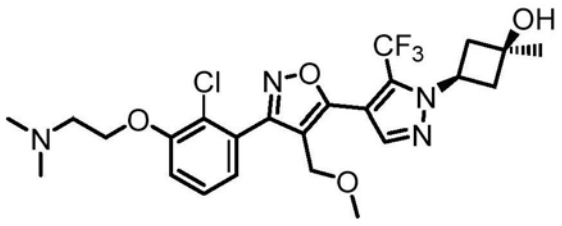
[1477] 

[1478] 实施例150:3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1479] 在方法A中使用2-氯-3-[4-(甲氧基甲基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-3-基]苯酚(syn-构型)(0.03mmol)和N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐,反应温度50℃;在标准的整理后,将粗品材料转移到THF(0.5mL)中并用TBAF(1M,在THF中;1.1eq.)在室温处理2h。在减压下去除溶剂,并从制备型TLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH/aq.NH_3 100:10:1)分离作为浅黄色油状物的标题化合物(56%)。

[1480] LC/MS[M+H]$^+$的结果:571.4;

[1481] ^{1}H-NMR($CDCl_3$,J[Hz]):δ=7.90(s,1H吡唑-H),7.35-7.29(m,1H,苯甲基-H),7.11-7.06(m,2H,苯甲基-H),4.77-4.67(m,1H,CH),4.25-4.19(m,4H,CH2,RCH_2OCH_3),3.75-3.72(m,4H,吗啉并-H),3.15(s,3H,RCH_2OCH_3),2.91-2.72(m,6H,3x CH_2),2.66-2.63(m,4H,吗啉并-H),1.49(s,3H CH_3)。

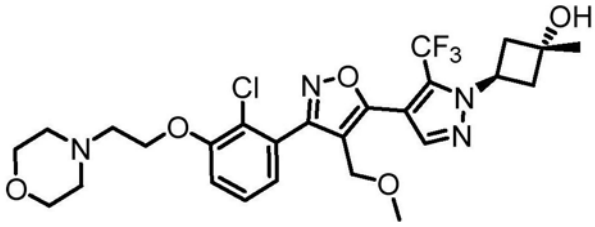
[1482] 

[1483] 实施例151:3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(syn-构型)

[1484] 在方法A中使用2-氯-3-[4-(甲氧基甲基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-3-基]苯酚(syn-构型)(0.03mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙基胺,反应温度45℃;在标准的整理后,将粗品材料转移到THF(0.5mL)中并用TBAF(1M,在THF中;1.1eq.)在室温处理3.5h。在减压下去除溶剂,并从制备型TLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH/aq.NH_3 100:10:1)分离作为无色油状物的标题化合物(48%)。

[1485] LC/MS[M+H]$^+$的结果:529.50;

[1486] ^{1}H-NMR($CDCl_3$,J[Hz]):δ=7.91(s,1H吡唑-H),7.35-7.29(m,1H,苯甲基-H),7.11-7.06(m,2H,苯甲基-H),4.77-4.67(m,1H,CH),4.22-4.18(m,4H,CH2,RCH_2OCH_3),3.15(s,3H,RCH_2OCH_3),2.88-2.72(m,6H,3x CH_2),2.39(s,6H,N(CH_3)$_2$),1.49(s,3H CH_3)。

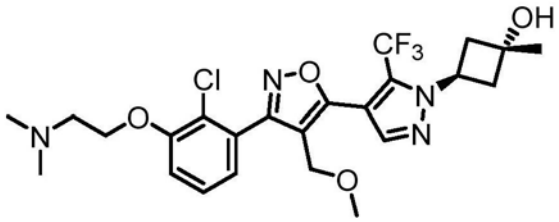
[1487] 

[1488] 实施例152:3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(anti-构型)

[1489] 在方法A中使用2-氯-3-[4-(甲氧基甲基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-3-基]苯酚(anti-构型)(0.02mmol)和N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐,反应温度50℃;在标准的整理后,将粗品材料转移到THF(0.5mL)中并用TBAF(1M,在THF中;1.1eq.)在室温处理4.5h。在减压下去除溶剂,并从制备型TLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH/aq.NH_3 100:10:1)分离作为浅黄色油状物的标题化合物(60%)。

[1490] LC/MS[M+H]$^+$的结果:571.3;

[1491] ^{1}H-NMR($CDCl_3$,J[Hz]):δ=7.87(s,1H吡唑-H),7.35-7.29(m,1H,苯甲基-H),7.12-7.06(m,2H,苯甲基-H),5.32-5.21(m,1H,CH),4.25-4.19(m,4H,CH2,RCH_2OCH_3),3.75-3.72(m,4H,吗啉并-H),3.15(s,3H,RCH_2OCH_3),2.91-2.80(m,4H,2x CH_2),2.68-2.61(m,6H,CH2,吗啉并-H),1.55(s,3H CH_3)。

[1492] 

[1493] 实施例153:3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇(anti-构型)

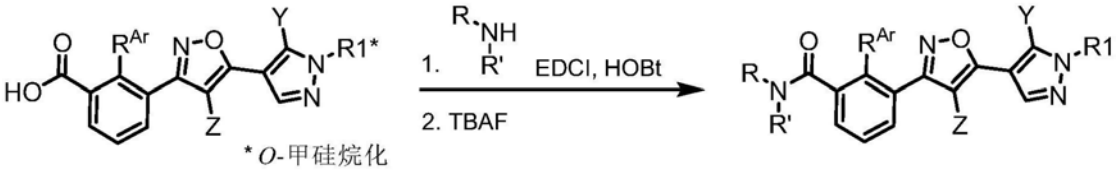
[1494] 在方法A中使用2-氯-3-[4-(甲氧基甲基)-5-{1-[3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-3-基]苯酚(anti-构型)(0.03mmol)和2-氯-N,N-二甲基乙基胺,反应温度50℃;在标准的整理后,将粗品材料转移到THF(0.5mL)中并用TBAF(1M,在THF中;1.1eq.)在室温处理3.5h。在减压下去除溶剂,并从

制备型TLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH/aq.NH_3 100:10:1)分离作为浅黄色油状物的标题化合物(87%)。

[1495] LC/MS[M+H]$^+$的结果:529.30;

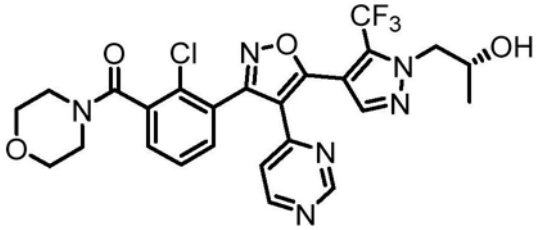
[1496] ^{1}H-NMR($CDCl_3$,J[Hz]):δ=7.87(s,1H吡唑-H),7.35-7.29(m,1H,苯甲基-H),7.11-7.06(m,2H,苯甲基-H),5.31-5.21(m,1H,CH),4.23-4.19(m,4H,CH2,RCH_2OCH_3),3.15(s,3H,RCH_2OCH_3),2.87-2.80(m,2H,CH_2),2.68-2.60(m,2H,CH_2),2.40(s,6H,$N(CH_3)_2$),1.55(s,3H,CH_3)。

[1497] 用于合成异噁唑-3-基-苯甲酰胺的通用程序

[1498] 

[1499] 将3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸(实施例154至160)、3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸(实施例161至165)或3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-苯甲酸(实施例166和167)(0.15mmol)、相应的胺(1.8eq.)、1-羟基苯并三唑(1.5eq.)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI;1.7eq.)溶解在1mL无水DMF中。添加N-甲基吗啉(10.eq.),并将所述混合物在室温下搅拌18h。将混合物在饱和aq.NH_4Cl溶液与CH_2Cl_2之间分配,将合并的有机层用水和盐水洗涤并在$MgSO_4$上干燥,过滤,并在减压下浓缩。产物纯化在硅胶上通过制备型TLC来实现(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯1:1;如果需要,第二次制备型TLC,稀释剂:CH_2Cl_2/MeOH 98:2)。

[1500] 苯甲酰胺的最后的O-去甲硅烷化在THF(0.5mL)中使用TBAF(1M,在THF中,1.1eq.)在室温下3.5h来实现。在减压下去除溶剂,并从制备型TLC(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH 95:5)分离标题化合物。

[1501] 

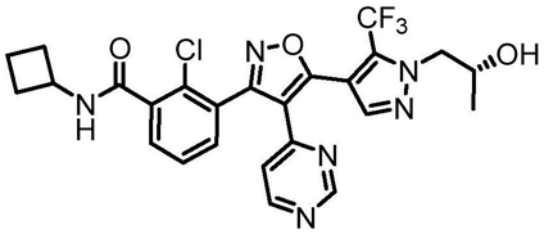
[1502] 实施例154:(R)-(2-氯-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)苯基)(吗啉并)甲酮

[1503] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸和吗啉,在两步后以23%的得率合成。

[1504] LC/MS[M+H]$^+$的结果:562.9;

[1505] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),3.19(2H,t,CH_2),3.58(2H,t,CH_2),3.91-3.66(4H,m,2xCH_2),4.23(1H,dd,CH),4.47-4.30(2H,m,CH_2),6.90(1H,br,CH-arom.),7.57-7.45

(2H,m,2xCH-arom.),7.64(1H,dd,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.),8.55(1H,br,CH-arom.),9.06(1H,br,CH-arom.)。

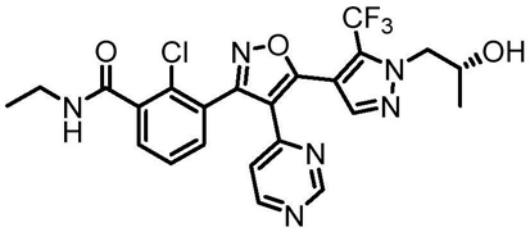
[1506] 

[1507] 实施例155:(R)-2-氯-N-环丁基-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)苯甲酰胺

[1508] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸和环丁胺,在两步后以14%的得率合成。

[1509] LC/MS[M+H]$^+$的结果:546.9;

[1510] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),2.60-1.70(6H,m,3xCH_2),4.24(1H,dd,CH),4.50-4.31(2H,m,CH_2),4.58(1H,quint,CH),6.19(1H,br,NH),6.94(1H,s,CH-arom.),7.50(1H,t,CH-arom.),7.61(1H,d,CH-arom.),7.78(1H,d,CH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom.),8.61(1H,br,CH-arom.),9.07(1H,s,CH-arom.)。

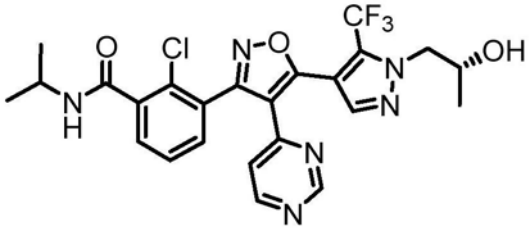
[1511] 

[1512] 实施例156:(R)-2-氯-N-乙基-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)苯甲酰胺

[1513] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸和乙胺(2M,在THF中),在两步后以8%的得率合成。

[1514] LC/MS[M+H]$^+$的结果:520.9;

[1515] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.25(3H,q,CH_3),1.32(3H,d,CH_3),3.56-3.42(2H,m,CH_2),4.24(1H,dd,CH),4.48-4.31(2H,m,CH_2),6.00(1H,br,N-H),6.91(1H,br,CH-arom.),7.51(1H,t,CH-arom.),7.61(1H,d,CH-arom.),7.78(1H,d,CH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom.),8.60(1H,br,CH-arom.),9.06(1H,s,CH-arom.)。

[1516] 

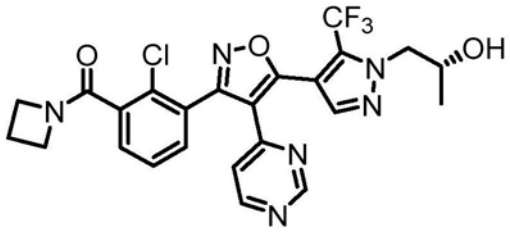
[1517] 实施例157:(R)-2-氯-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-

(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)-N-异丙基苯甲酰胺

[1518] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸和异丙胺,在两步后以12%的得率合成。

[1519] LC/MS[M+H]$^+$的结果:534.9;

[1520] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.26(6H,d,2xCH_3),1.32(3H,d,CH_3),4.48-4.18(4H,m,2xCH和CH_2),5.84(1H,d,N-H),6.96(1H,s,CH-arom.),7.50(1H,t,CH-arom.),7.60(1H,d,CH-arom.),7.76(1H,d,CH-arom.),7.98(1H,s,CH-arom.),8.62(1H,br,CH-arom.),9.07(1H,s,CH-arom.)。

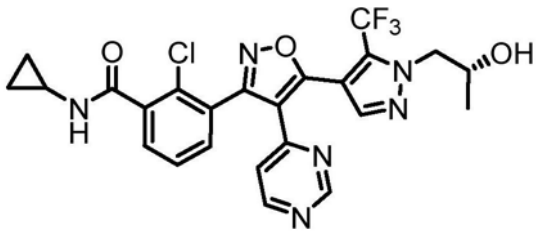
[1521] 

[1522] 实施例158:(R)-(氮杂环丁烷-1-基)(2-氯-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)苯基)甲酮

[1523] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸和氮杂环丁烷,在两步后以19%的得率合成。

[1524] LC/MS[M+H]$^+$的结果:532.9;

[1525] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),2.43-2.24(2H,m,CH_2),4.00-3.83(2H,m,CH_2),4.49-4.14(5H,m,CH和2xCH_2),7.03(1H,d,CH-arom.),7.59-7.47(2H,m,2xCH-arom.),7.63(1H,dd,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.),8.63(1H,br,CH-arom.),9.08(1H,s,CH-arom.)。

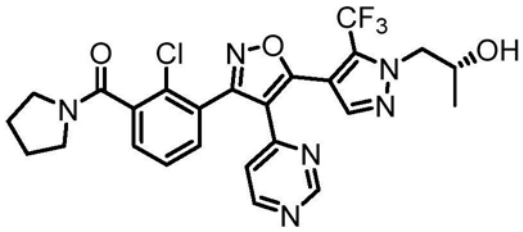
[1526] 

[1527] 实施例159:(R)-2-氯-N-环丙基-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)苯甲酰胺

[1528] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸和环丙胺,在两步后以6%的得率合成。

[1529] LC/MS[M+H]$^+$的结果:532.9;

[1530] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.68(2H,m,CH_2),0.91-0.85(2H,m,CH_2),1.32(3H,d,CH_3),2.98-2.84(1H,m,CH),4.46-4.18(3H,m,CH和CH_2),6.17(1H,br,NH),6.91(1H,br,CH-arom.),7.56-7.46(1H,m,CH-arom.),7.64-7.57(1H,m,CH-arom.),7.77(1H,dd,CH-arom.),7.97(1H,s,CH-arom.),8.60(1H,br,CH-arom.),9.06(1H,s,CH-arom.)。

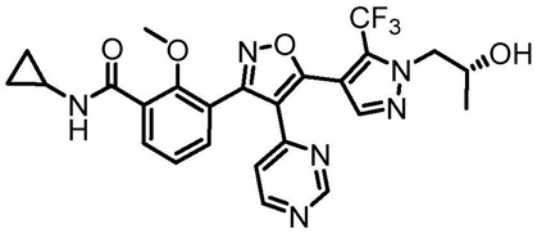
[1531] 

[1532] 实施例160：(R)-(2-氯-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[1533] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-氯苯甲酸和吡咯烷，在两步后以23％的得率合成。

[1534] LC/MS[M+H]$^+$的结果：547.0；

[1535] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ1.31(3H,d,CH_3),2.02-1.81(4H,m,2xCH_2),3.13(2H,t,CH_2),3.62(2H,t,CH_2),4.23(1H,dd,CH),4.46-4.29(2H,m,CH_2),6.90(1H,d,CH-arom.),7.55-7.44(2H,m,2xCH-arom.),7.65-7.55(1H,m,CH-arom.),7.96(1H,s,CH-arom.),8.56(1H,br,CH-arom.),9.03(1H,s,CH-arom.)。

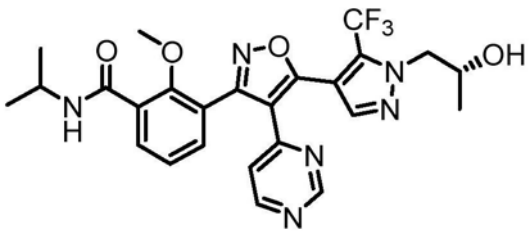
[1536] 

[1537] 实施例161：(R)-N-环丙基-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[1538] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸和环丙胺，在两步后以9％的得率合成。

[1539] LC/MS[M+H]$^+$的结果：529.0；

[1540] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ0.61-0.49(2H,m,CH_2),0.94-0.80(2H,m,CH_2),1.33(3H,d,CH_3),3.06-2.78(1H,m,CH),3.53(3H,s,OCH_3),4.25(1H,dd,CH),4.48-4.32(2H,m,CH_2),7.08(1H,d,CH-arom.),7.50-7.36(2H,m,2xCH-arom.),7.67(1H,dd,CH-arom.),7.94(1H,s,CH-arom.),8.29(1H,dd,CH-arom.),8.66(1H,d,CH-arom.),9.14(1H,s,CH-arom.)。

[1541] 

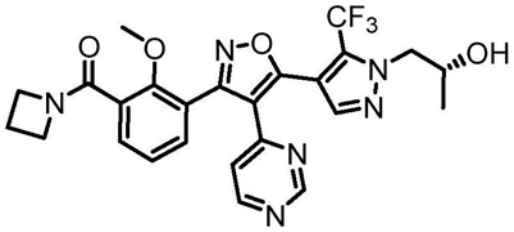
[1542] 实施例162：(R)-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)-N-异丙基-2-甲氧基苯甲酰胺

[1543] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-

吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸和异丙胺,在两步后以18%的得率合成。

[1544] LC/MS[M+H]$^+$的结果:531.0;

[1545] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.22(6H,d,2xCH_3),1.33(3H,d,CH_3),3.57(3H,s,OCH_3),4.48-4.17(4H,m,2xCH和CH_2),7.08(1H,br,NH),7.21-7.11(1H,m,CH-arom.),7.42(1H,t,CH-arom.),7.64(1H,dd,CH-arom.),7.95(1H,s,CH-arom.),8.27(1H,dd,CH-arom.),8.64(1H,s,CH-arom.),9.14(1H,s,CH-arom.)。

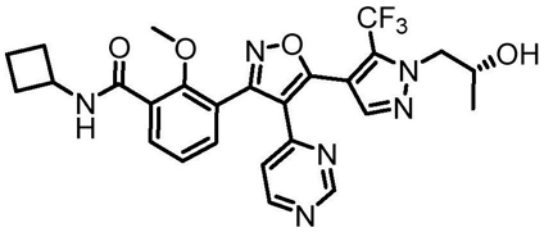
[1546] 

[1547] 实施例163:(R)-(氮杂环丁烷-1-基)(3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯基)甲酮

[1548] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸和氮杂环丁烷,在两步后以15%的得率合成。

[1549] LC/MS[M+H]$^+$的结果:529.0;

[1550] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.33(3H,d,CH_3),2.40-2.19(2H,m,CH_2),3.51(3H,s,OCH_3),4.18-3.70(4H,m,2xCH_2),4.48-4.18(3H,m,CH和CH_2),7.14(1H,d,CH-arom.),7.33(1H,t,CH-arom.),7.58(1H,dd,CH-arom.),7.66(1H,dd,CH-arom.),7.95(1H,s,CH-arom.),8.63(1H,br,CH-arom.),9.13(1H,s,CH-arom.)。

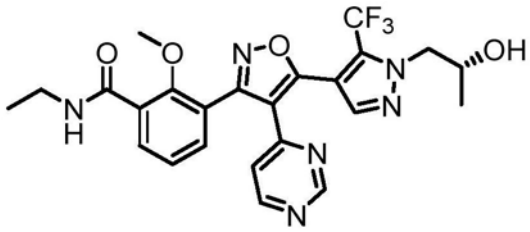
[1551] 

[1552] 实施例164:(R)-N-环丁基-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[1553] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸和环丁胺,在两步后以11%的得率合成。

[1554] LC/MS[M+H]$^+$的结果:543.0;

[1555] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.32(3H,d,CH_3),1.92-1.68(4H,m,2xCH_2),2.47-2.26(2H,m,CH_2),3.58(3H,s,OCH_3),4.24(1H,dd,CH),4.46-4.30(2H,m,CH_2),4.64-4.49(1H,m,CH_2),6.93(1H,br,NH),7.38(1H,t,CH-arom.),7.51(1H,d,CH-arom.),7.62(1H,dd,CH-arom.),7.95(1H,s,CH-arom.),8.24(1H,dd,CH-arom.),8.58(1H,br,CH-arom.),9.10(1H,s,CH-arom.)。

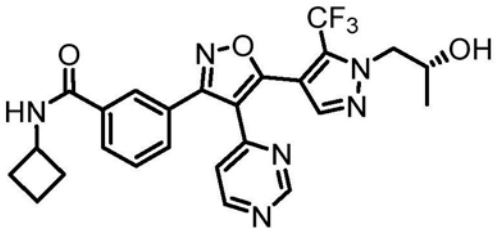
[1556] 

[1557] 实施例165：(R)-N-乙基-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[1558] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸和乙胺(2M,在THF中),在两步后以4%的得率合成。

[1559] LC/MS[M+H]$^+$的结果：517.0；

[1560] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ1.18(3H,t,CH_3),1.32(3H,d,CH_3),3.52-3.38(2H,m,CH_2),3.55(3H,s,OCH_3),4.24(1H,dd,CH),4.47-4.30(2H,m,CH_2),6.90(1H,br,NH),7.47-7.30(2H,m,2xCH-arom.),7.64(1H,dd,CH-arom.),7.94(1H,s,CH-arom.),8.26(1H,dd,CH-arom.),8.56(1H,br,CH-arom.),9.08(1H,s,CH-arom.)。

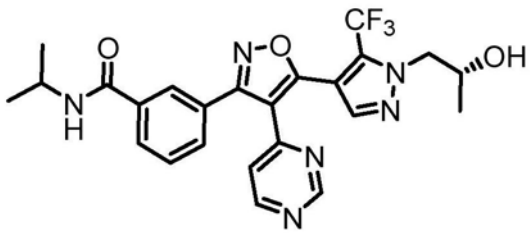
[1561] 

[1562] 实施例166：(R)-N-环丁基-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)苯甲酰胺

[1563] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-苯甲酸和环丁胺,在两步后以16%的得率合成。

[1564] LC/MS[M+H]$^+$的结果：513.0；

[1565] ^{1}H NMR($CDCl_3$)：δ1.31(3H,d,CH_3),1.88-1.71(2H,m,CH_2),2.07-1.88(2H,m,CH_2),2.54-2.36(2H,m,CH_2),3.22(1H,d,CH),4.22(1H,dd,CH),4.47-4.29(2H,m,CH_2),4.68-4.49(1H,m,CH),6.23(1H,d,N-H),6.97(1H,dd,CH-arom.),7.60-7.43(2H,m,2xCH-arom.),8.02-7.88(3H,m,3xCH-arom.),8.59(1H,d,CH-arom.),9.18(1H,d,CH-arom.)。

[1566] 

[1567] 实施例167：(R)-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑-3-基)-N-异丙基苯甲酰胺

[1568] 从3-(5-{1-[(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基]-5-(三氟甲基)-1H-

吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-苯甲酸和异丙胺,在两步后以8%的得率合成。

[1569] LC/MS[M+H]$^+$的结果:501.0;

[1570] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.27(6H,d,2xCH_3),1.31(3H,d,CH_3),3.22(1H,br,OH),4.58-4.07(4H,m,2xCH和CH_2),5.91(1H,d,N-H),6.97(1H,dd,CH-arom.),7.57-7.45(2H,m,2xCH-arom.),7.99-7.88(3H,m,3xCH-arom.),8.59(1H,d,CH-arom.),9.18(1H,d,CH-arom.)。

[1571] b)生物学测试

[1572] 细胞因子测定法:用PHA刺激的人类PBMC的增殖和细胞因子生产的分析

[1573] 来自于健康人类供体的外周血单核细胞(PBMC)使用Accuspin™ System-Histopaque-1077(Sigma),按照制造商推荐的流程来纯化。然后将纯化的PBMC用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤两次,并重悬浮在增补有10%透析过的热失活胎牛血清、1.5mM L-谷氨酰胺、100U青霉素/ml和100mg链霉素/ml的RPMI1640培养基中(均来自于PAN Biotech,Aidenbach,Germany)。为了刺激,将PBMC以1 x 10^5个细胞/孔的密度接种,用2μg/ml植物血凝素(PHA,Sigma)活化,并与测试化合物温育48小时。然后使用Luminex BioPlex系统,按照制造商的说明书(BioRad,Munich,Germany)确定培养上清液中的IL-17A、IL-17F和INF-γ。对于筛选来说,化合物以10、1、0.1和0.01μM的浓度使用。为了确定IC_{50},将化合物通过半对数法滴定。

[1574] 细胞增殖使用来自于Roche(Mannheim,Germany)的基于BrdU的细胞增殖ELISA,按照制造商的说明书来分析。

[1575] 上述培养上清液中的细胞因子使用下述方法来确定:IL-17A使用来自于eBioscience(Frankfurt,Germany)的人类同二聚体IL-17A ELISA Ready Set Go试剂盒来测量;IL-17F使用来自于Hölzel DiagnosticaGmBH(Köln,Germany)的人类IL-17F ELI-Pair来测量;IFN-γ使用来自于BD Bioscience(Heidelberg,Germany)的OptEIA人类IFN-g ELISA来测量,所有测量均按照制造商的说明书。

[1576] c)水溶性

[1577] 水溶性在50mM磷酸盐缓冲液中测试(测试了pH 4.0、6.0、7.4和9.0,下述值是使用pH 7.4获得的),并使用HPLC/DAD系统,使用梯度程序(参见下文)和反相系统来确定。为了实现这一点,将样品(最终体积500μl,200μM化合物浓度)在DMSO终浓度为1%的水性磷酸盐缓冲液(pH 4.0、6.0、7.4和9.0)中,在1400rpm的连续振摇(Thermomixer,Eppendorf)下在23℃温育24小时。为了从所述溶液分离未溶解的化合物,将所述样品离心(在23℃下30min 18000g)。将上清液通过装备有UV检测器的HPLC测量,并根据标准曲线的信号来计算浓度。标准曲线通过将每种化合物的储用溶液(c=0.1mg/ml;通过向914μl MeCN添加10μl的在DMSO中的20mM化合物而被接受)在一定量的MeCN中稀释来制备,以覆盖0.1至200μg/ml的范围。稀释的实例在下表中给出。

[1578]

浓度[μg/ml]	储用溶液[μl]	溶剂MeCN[μl]
0.1	1	999
0.5	5	995
1	10	990
2	20	980

5	50	950
10	100	900

[1579] 使用了下述设备:

[1580] HPLC/PDA:Dionex Rapid Separation LC-System UltiMate 3000

[1581] HPLC-泵:HPG-3400 no 8007268

[1582] 自动进样器:WPS-3000SL no 8007769

[1583] 柱温箱:TCC-3200 no 8006790

[1584] 检测器:PDA-3000 no 08011269

[1585] 柱:取决于测试化合物

[1586] 软件:Chromeleon 6.80 SP3 Build 2345(128616)no 36452

[1587] Excel 2000/2007

[1588] 玻璃器皿:巴氏移液管

[1589] 小瓶:带有垫片的玻璃小瓶(2mL)(Dionex)

[1590] 分析天平:Sartorius LE225D-OCE(精度:0.01mg)

[1591] 杂项:Rainin GPS移液管头,Rainin pipet lite,Minishaker

[1592] HPLC-参数:

[1593] 流动相A:取决于测试化合物,例如含有0.1%甲酸的水

[1594] 流动相B:取决于测试化合物,例如乙腈

[1595] 进样体积:5μl

[1596] 柱温:取决于测试化合物,例如30℃

[1597] 自动进样器温度:环境温度

[1598] 进样环:25μl

[1599] PDA检测波长:取决于测试化合物,数据采集频率5Hz

[1600] 层析停止时间:取决于测试化合物,例如3.4min

[1601] 程序HPLC:取决于测试化合物

[1602] 作为实例,将下述梯度用于测量特定化合物:

[1603]

时间[min]	A[%]	B[%]	流速[ml/min]
0.0	80	20	1.7
0.4	80	20	1.7
2.2	5	95	1.7
2.7	5	95	1.7
2.8	80	20	1.7
3.4	80	20	1.7

[1604] d)微粒体稳定性

[1605] 本发明的化合物的代谢稳定性通过与人类肝微粒体温育,随后通过HPLC-MS/MS确定相应化合物(“母体化合物”)的残留量来确定。

[1606] 为了实现这一点,在1000μl的最终反应体积中,将每种化合物以1μM的最终浓度与0.5mg/ml人类肝微粒体(50位供体的HLM合并物,20mg/ml,BD Gentest,#452156,LotNr 88114)在0.1M pH 7.4的磷酸钾缓冲液中温育,所述缓冲液根据制造商的说明书含有采取

NADPH再生系统(Promega,#V9510)形式的辅因子。每个样品中DMSO的最终浓度为0.4%。所述温育在37℃下,在振摇条件(Thermomixer,1400rpm)下进行最长60min的不同时间长度。为了终止反应,对于每个时间点来说取出200μl反应液并添加200μl冰冷的乙腈。然后将样品离心(4℃,14000*g,15min)。使用HPLC-MS/MS分析上清液中残留母体化合物的浓度并扫描代谢物。通过使用为每种化合物优化的MS方法,确定化合物特异性信号曲线下的峰面积。在60min的测定时间内峰面积的变化类似于以T0的%为单位的剩余母体化合物。通过这些点设定平衡线。然后可以在斜率的基础上计算半衰期以及清除率。

[1607] 设备:Waters XevoTM TQ MS,Agilent 1200HPLC,CTC-PAL自动进样器(温度8℃)

[1608] 表1本发明的示例性的式(I)的化合物包括下述化合物:

[1609]

Ex.	名称	IL-17A抑制	IL-17F抑制	IFN-γ抑制	水溶性	$t_{1/2}$ hLM
1	1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇	++	++	+++	+++	+++
2	1-({4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}甲基)环丙-1-醇	+++	++	+++	++	+
3	4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	+++	n.t.	+++
4	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑	+++	+++	+++	n.t.	+

[1610]

	-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇					
5	(2*S*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+++	++	+++	n.t.	++
6	1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丁-2-醇（消旋体）	+++	+++	+++	n.t.	+
7	3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1,1,1-三氟丙-2-醇（消旋体）	+++	+++	+++	n.t.	+
8	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯	+++	++	+++	++	+++
9	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯	+++	+++	+++	++	++
10	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯（*syn*）	+++	+++	+++	++	+++
11	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1*S*,3*R*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯（*anti*）	+++	+++	+++	n.t.	n.t.

[1611]

12	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯	+++	+++	+++	+++	+
13	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯	+++	+++	+++	+++	++
14	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯（消旋体）	+++	+++	+++	++	+
15	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯（消旋体）	+++	+++	+++	++	0
16	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯	+++	+++	+++	n.t.	0
17	3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[(1*S*,3*R*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯（*anti*）	+	+	+	n.t.	n.t.
18	3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯（*syn*）	++	+++	+++	n.t.	+++
19	3-(2-氯苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	+++	++	+++	n.t.	+++
20	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基	+++	+++	+++	+++	+++

[1612]

	-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯					
21	5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-3-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	+	+	+	n.t.	n.t.
22	3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	++	++	+++	n.t.	n.t.
23	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	++	++	+++	n.t.	+
24	3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	+	++	++	n.t.	n.t.
25	3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	+++	+++	+++	n.t.	+++
26	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1*S*,3*R*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯（*anti*）	+	+	+	+	++
27	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯（*syn*）	+++	+++	+++	++	++
28	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(3-羟基环丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑	+	+	+	n.t.	n.t.

[1613]

	-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯					
29	3-(2-氯苯基)-5-{1-[(1*S*,3*S*)-3-羟基-3-(甲氧基甲基)环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯（*syn*）	+	+	++	n.t.	n.t.
30	1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇	++	+	+	n.t.	n.t.
31	1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(1,3-噻唑-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}(2-^{2}H)丙-2-醇（消旋体）	+++	+++	+++	0	++
32	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[2-羟基(2-^{2}H)丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯（消旋体）	+++	+++	+++	+++	++
33	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[2-羟基(2-^{2}H)丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯（消旋体）	+++	+++	+++	+++	+++
34	1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮	+	+	+	n.t.	n.t.
35	1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]乙-1-酮	++	++	++	+++	++
36	1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟	+	++	++	n.t.	n.t.

[1614]

	基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-2-环丁基乙-1-酮					
37	1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]戊-4-烯-1-酮	++	++	++	n.t.	n.t.
38	2-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-1-环丙基己-5-烯-2-醇（消旋体）	+	0	0	n.t.	n.t.
39	1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-基]-2-甲氧基乙-1-酮	+	0	+	n.t.	n.t.
40	1-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-基]-2-甲氧基乙-1-酮	+	+	+	n.t.	n.t.
41	3-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-环戊基-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酰胺	0	0	0	n.t.	n.t.
42	3-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-环丙基-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酰胺	0	0	0	n.t.	n.t.
43	3-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-环丁基	+	+	+	n.t.	n.t.

[1615]

	-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酰胺					
44	3-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-环戊基-5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酰胺	++	+	++	+++	0
45	3-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-环丙基-5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酰胺	+	+	+	n.t.	n.t.
46	3-(2-氯-6-氟苯基)-*N*-环丁基-5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酰胺	+	++	++	n.t.	n.t.
47	3-(2-氯苯基)-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯	++	++	++	n.t.	n.t.
48	3-(2-氯苯基)-5-{1-[(1*S*,3*R*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯（*anti*）	+	+	+	n.t.	n.t.
49	3-(2-氯苯基)-5-{1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯（*syn*）	+++	+++	+++	+	+++
50	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1*S*,3*R*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑	++	+++	+++	n.t.	n.t.

[1616]

	-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯（*anti*）					
51	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯（*syn*）	++	+++	+++	++	++
52	3-(2-氯苯基)-5-{1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-甲基-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯（*syn*）	++	++	++	n.t.	n.t.
53	3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯（*syn*）	+++	+++	+++	n.t.	+++
54	3-(2-氯苯基)-5-{5-甲基-1-[(1*S*,3*R*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯（*anti*）	+	+	++	n.t.	n.t.
55	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯	+++	+++	+++	n.t.	++
56	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸环丁基酯	+++	+++	+++	+	0
57	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂	+	++	++	n.t.	n.t.

[1617]

	环丁烷-3-基酯					
58	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯	++	+++	+++	n.t.	++
59	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯	+++	+++	+++	+++	+
60	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸氧杂环丁烷-3-基酯	++	++	++	+++	+
61	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯（*syn*）	+++	+++	+++	n.t.	++
62	3-(2-氯-6-氟苯基)-5-{5-甲基-1-[(1*S*,3*R*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸环丙基酯（*anti*）	+++	+++	+++	n.t.	n.t.
63	1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇	0	0	0	n.t.	n.t.
64	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(羟基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	0	0	+	n.t.	n.t.
65	1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧	+	+	+	+++	n.t.

[1618]

	基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇					
66	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	++	++	+++	+++	n.t.
67	4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	++	++	+++	+++	+++
68	(2*S*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+	+	++	n.t.	n.t.
69	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	++	++	+++	n.t.	+++
70	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）		+	+	n.t.	n.t.
71	(1*S*,3*R*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*anti*）		+	+	n.t.	n.t.
72	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇	++	++	+++	n.t.	n.t.

[1619]

	（*syn*）					
73	(1*S*,3*R*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*anti*）	+	+	+	n.t.	n.t.
74	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	++	++	++	n.t.	n.t.
75	(2*S*)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+	+	+	n.t.	n.t.
76	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(乙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	++	++	+++	+++	+
77	4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	+++	++	+++
78	4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	++	+++	+++	+++	++
79	4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	++	++	+++	n.t.	n.t.
80	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲				n.t.	n.t.

[1620]

	基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）					
81	(1*S*,3*R*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*anti*）	+	+	++	n.t.	n.t.
82	4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	+++	+++	+++
83	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	+	++
84	(1*S*,3*R*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*anti*）	++	++	++	n.t.	n.t.
85	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+++	+++	+++	n.t.	+
86	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	n.t.	+++
87	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	++	+++	+++	+++	+++
88	(2*S*)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-[(氧杂	0	+	+	n.t.	n.t.

[1621]

	环丁烷-3-基氧基)甲基]-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇					
89	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-[(丙-2-基氧基)甲基]-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+++	+++	+++	+++	0
90	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(环丁氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+++	+++	+++	+++	0
91	4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	+++	n.t.	n.t.
92	(1*R*,3*S*)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	n.t.	0
93	5-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-(2-羟基吡啶-3-基)-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	+	++	++	n.t.	n.t.
94	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	0	0	+	n.t.	n.t.
95	1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}(2-2H)丙-2-	++	++	++	+++	+++

[1622]

	醇（消旋体）					
96	(2*S*)-1-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(氧杂环戊烷-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+	+	++	n.t.	n.t.
97	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+++	+++	+++	n.t.	++
98	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	n.t.	+++
99	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	++	+++	+++	+++	+++
100	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	++	+++	+++	n.t.	+++
101	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+	0	0	+	+++
102	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	+++	+++
103	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基	+++	+++	+++	n.t.	+++

[1623]

	苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）					
104	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	+	+++
105	(1*S*,3*R*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*anti*）	+	++	++	n.t.	n.t.
106	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	+++	+++
107	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	++	++	+++	n.t.	n.t.
108	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	++	++	++	n.t.	n.t.
109	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+	+	++	n.t.	n.t.
110	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(吡嗪-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲	++	++	++	+++	+++

[1624]

	基环丁-1-醇（*syn*）					
111	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	+++	+++
112	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	+++	+++
113	(2*R*)-1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+	++	+	n.t.	n.t.
114	1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇	0	0	+	n.t.	n.t.
115	(2*R*)-1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+	+	++	n.t.	n.t.
116	1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇	0	0	+	n.t.	n.t.
117	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+	+	++	n.t.	n.t.
118	1-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶	+++	+++	+++	n.t.	+++

[1625]

	-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇					
119	(2*R*)-1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}丙-2-醇	+	+	++	n.t.	n.t.
120	1-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丙-2-醇	+	0	+	n.t.	n.t.
121	4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	+++	++	+++	n.t.	+++
122	4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	+++	n.t.	n.t.
123	4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	+++	+++	+++
124	4-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	+++	n.t.	+++
125	4-{4-[3-(2,6-二氯-3-甲氧基苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲	++	+++	+++	n.t.	+++

[1626]

	基丁-2-醇					
126	4-{4-[3-(2-氯苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	++	++	++	+++	+++
127	4-{4-[3-(2-氯-6-氟苯基)-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]-5-甲基-1H-吡唑-1-基}-2-甲基丁-2-醇	++	++	+++	n.t.	+++
128	4-(4-{3-[3-(苯甲氧基)-2-氯苯基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	0	0	0
129	2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯酚	++	++	+	n.t.	n.t.
130	(1*R*,3*S*)-3-{4-[3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-4-(环丙氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基}-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	++	++
131	3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-{1-[(1*R*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯（*syn*）	+++	+++	+++	+++	+++
132	3-(2-氯-3-甲氧基苯基)-5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,2-噁唑-4-甲酸乙酯	+++	+++	+++	++	++
133	4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁	+++	+++	+++	n.t.	0

[1627]

	唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇					
134	4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	+++	++	++	n.t.	+++
135	4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	++	++	+++	n.t.	++
136	4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	++	++	++	n.t.	n.t.
137	4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	++	++	++	n.t.	+
138	4-[2-(2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯氧基)乙基]-1λ6-硫代吗啉-1,1-二酮	+++	+++	++	n.t.	0
139	4-(4-{3-[2-氯-3-(2-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基}乙氧基)苯基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	++	n.t.	+
140	4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二甲基氨基)	++	++	++	n.t.	n.t.

[1628]

	丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇					
141	4-[3-(2-氯-3-{5-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基}苯氧基)丙基]-1λ6-硫代吗啉-1,1-二酮	+++	+++	+++	n.t.	0
142	4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	++	++	++	n.t.	n.t.
143	4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	+++	+++	+++	n.t.	n.t.
144	4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	+	+	++	+++	n.t.
145	4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	+	+	++	n.t.	+++
146	4-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇	++	+	++	n.t.	+++
147	4-[4-(3-{2-氯-3-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-4-(嘧啶-2-基)-1,2-	+	+	++	+++	+++

[1629]

	噁唑-5-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丁-2-醇					
148	3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	+++	+++	+++	n.t.	0
149	3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-5-{1-[(2*S*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2-噁唑-4-甲酸甲酯	++	+	++	n.t.	n.t.
150	(1*R*,3*S*)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	+++	+++	+++	n.t.	0
151	(1*R*,3*S*)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇（*syn*）	++	++	++	n.t.	+++
152	(1*S*,3*R*)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇（*anti*）	++	++	++	n.t.	0
153	(1*S*,3*R*)-3-[4-(3-{2-氯-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-4-(甲氧基甲基)-1,2-噁唑-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基环丁-1-醇（*anti*）	0	+	+	n.t.	+++

[1630]

154	(2*R*)-1-(4-{3-[2-氯-3-(吗啉-4-羰基)苯基]-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	+	0	++	n.t.	n.t.
155	2-氯-*N*-环丁基-3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)苯甲酰胺	++	++	++	n.t.	n.t.
156	2-氯-*N*-乙基-3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)苯甲酰胺	0	0	+	n.t.	n.t.
157	2-氯-3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-*N*-(丙-2-基)苯甲酰胺	+	+	++	n.t.	n.t.
158	(2*R*)-1-(4-{3-[3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-氯苯基]-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	++	++	++	n.t.	n.t.
159	2-氯-*N*-环丙基-3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)苯甲酰胺	+	+	++	n.t.	n.t.
160	(2*R*)-1-(4-{3-[2-氯-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基]-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	+++	+++	+++	+++	+
161	*N*-环丙基-3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-	0	0	+	n.t.	n.t.

[1631]

	基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺					
162	3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基-*N*-(丙-2-基)苯甲酰胺	+	0	++	n.t.	n.t.
163	(2*R*)-1-(4-{3-[3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-甲氧基苯基]-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-5-基}-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	0	0	+	n.t.	n.t.
164	*N*-环丁基-3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺	+	+	+	n.t.	n.t.
165	*N*-乙基-3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺	+	0	+	n.t.	n.t.
166	*N*-环丁基-3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)苯甲酰胺	+	0	+	n.t.	n.t.
167	3-(5-{1-[(2*R*)-2-羟基丙基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基}-4-(嘧啶-4-基)-1,2-噁唑-3-基)-*N*-(丙-2-基)苯甲酰胺	0	0	+	n.t.	n.t.

[1632] 细胞因子的IC_{50}值使用本文中所描述的细胞因子测定法来确定：

[1633] +++:<50nM;++:50nM至<500nM;+:500nM至<5μM;0:≥5μM。

[1634] 水溶性的值使用本文中描述的方法来确定：

[1635] 0:<1μM;+:1-2.99μM;++:3-9.99μM;+++:>10μM;n.t.:未测试

[1636] 微粒体稳定性的$t_{1/2}$值使用本文中描述的方法来确定：

[1637] 0:2-9.99min;+:10-39.99min;++:40-100min;+++:>100min;

[1638] n.t.:未测试。