



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101896452 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 31

(21) 申请号 200880120899. 3

C07C 59/56 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 10. 17

C07C 59/88 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07C 255/57 (2006. 01)

60/981, 209 2007. 10. 19 US

C07D 213/61 (2006. 01)

A61K 31/192 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 25/28 (2006. 01)

2010. 06. 13

(56) 对比文件

(86) PCT申请的申请数据

EP 1650183 A1, 2006. 04. 26, 权利要求 1, 4, 9.

PCT/US2008/080241 2008. 10. 17

(87) PCT申请的公布数据

WO 2006/008558 A1, 2006. 01. 26, 说明书第 10-11 页, 权利要求 5.

W02009/052334 EN 2009. 04. 23

EP 1650183 A1, 2006. 04. 26, 权利要求 1, 4, 9.

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

WO 2006/008558 A1, 2006. 01. 26, 说明书第 10-11 页, 权利要求 5.

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 C · Y · 候

审查员 郝小燕

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 马崇德 刘健

(51) Int. Cl.

C07C 57/42 (2006. 01)

C07C 57/58 (2006. 01)

C07C 57/60 (2006. 01)

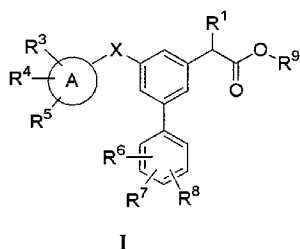
权利要求书9页 说明书53页

(54) 发明名称

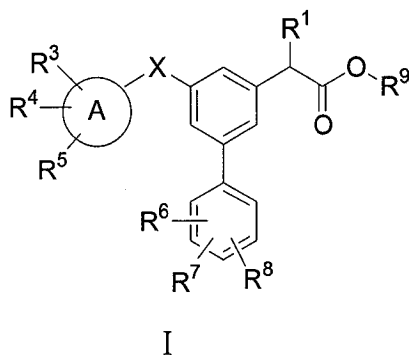
连接有碳的 γ -分泌酶调节剂

(57) 摘要

本发明涉及如下所示的式(I)化合物, 其中说明书中提供了 A、X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和 R⁹的定义。式(I)化合物可用于治疗与 γ -分泌酶活性相关的疾病, 包括阿尔茨海默病。



1. 化合物,所述化合物由以下通式 (I) 表示:



其中 A 为苯基、吡啶基或联苯基;

X 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 或 CHOH ;

R^1 是异 $-\text{C}_4\text{H}_7$;

R^3 为 H、 CF_3 、F、Cl、 OCH_3 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基或 CN;

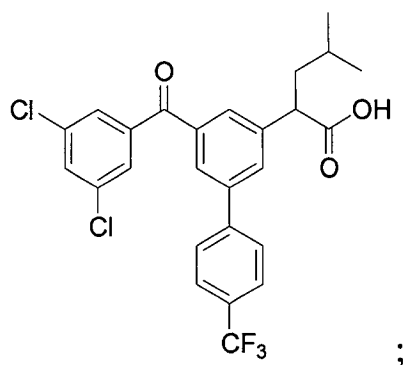
R^4 和 R^5 是 CF_3 、H、F 或 Cl;

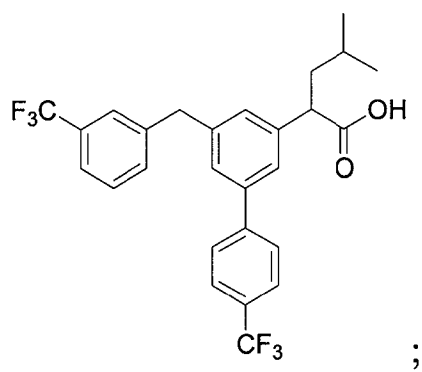
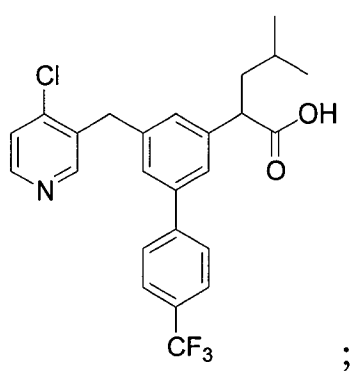
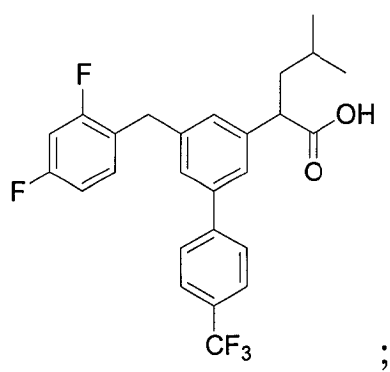
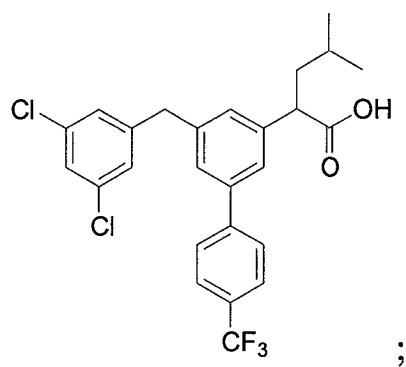
R^6 是 CF_3 ;

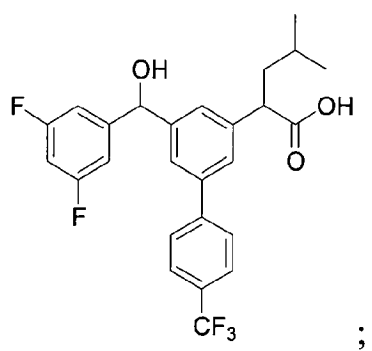
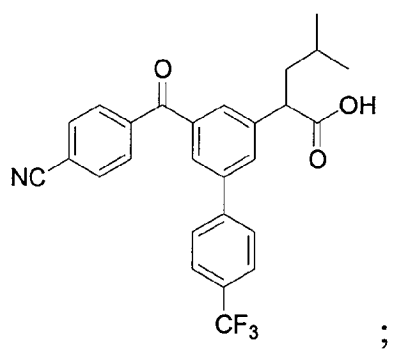
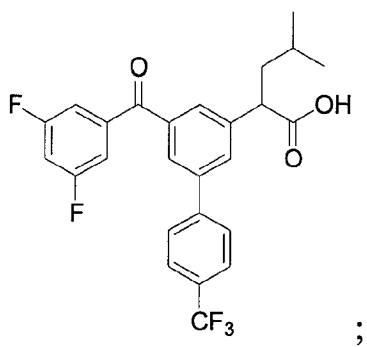
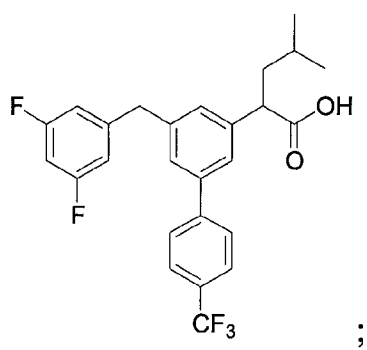
R^7 和 R^8 是 H;

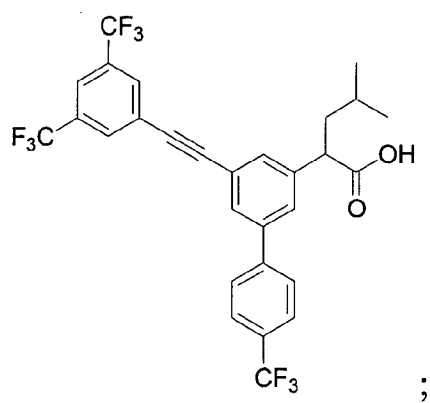
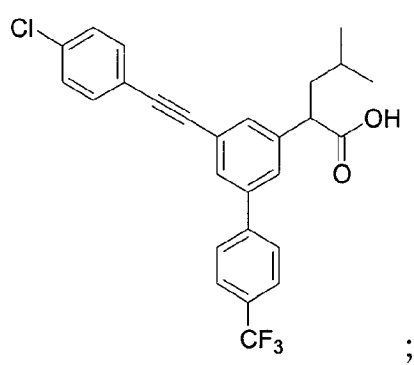
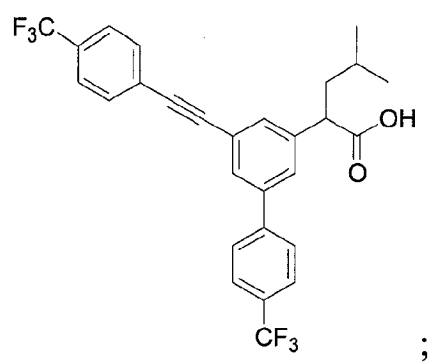
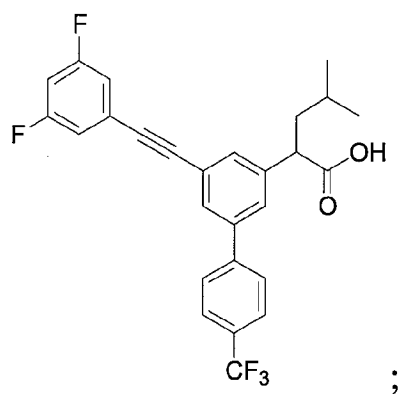
R^9 是 H, 及其可药用的盐。

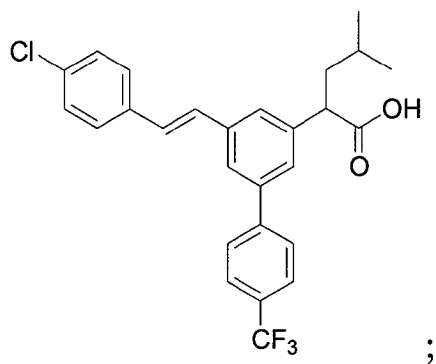
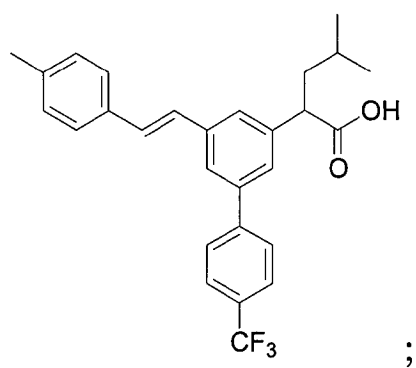
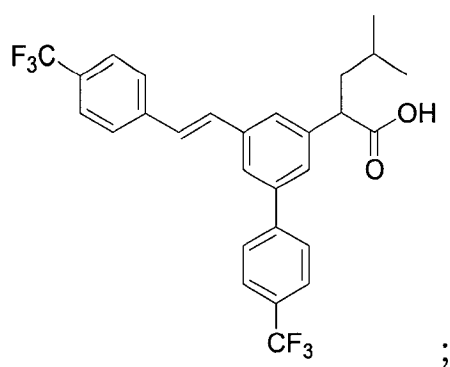
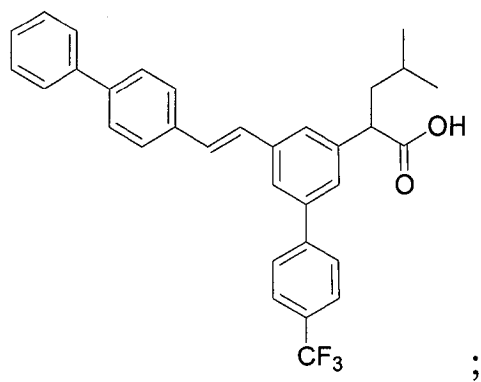
2. 化合物,所述化合物选自:

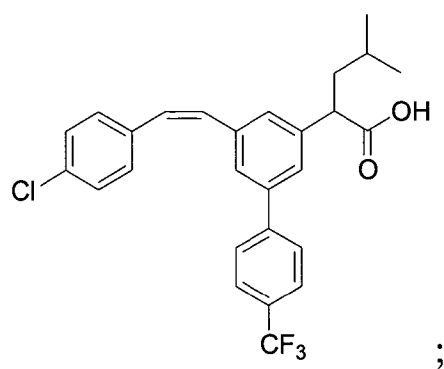
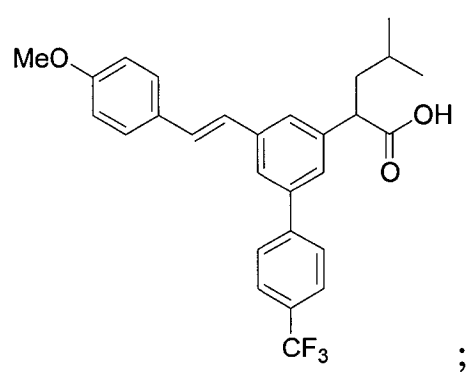
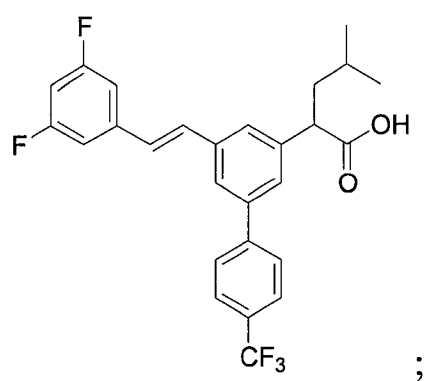
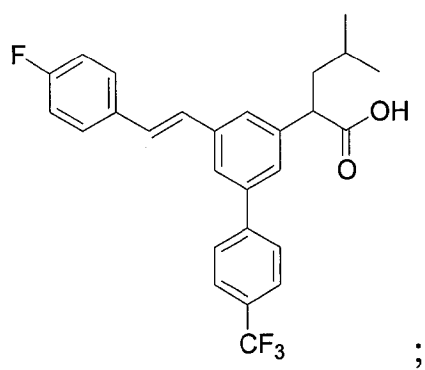


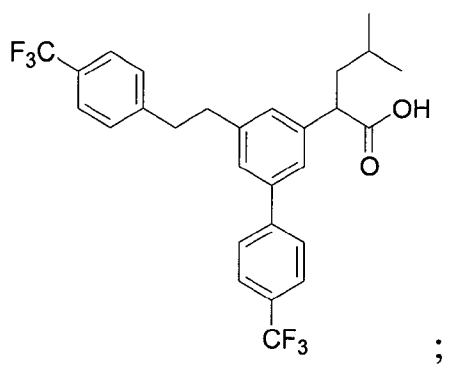
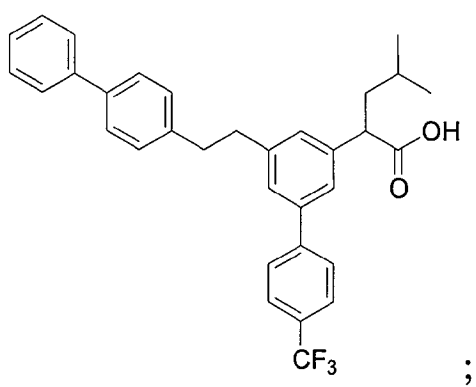
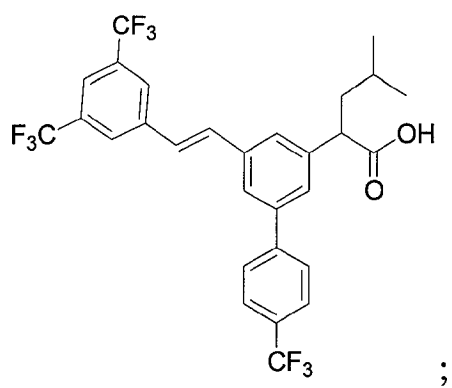
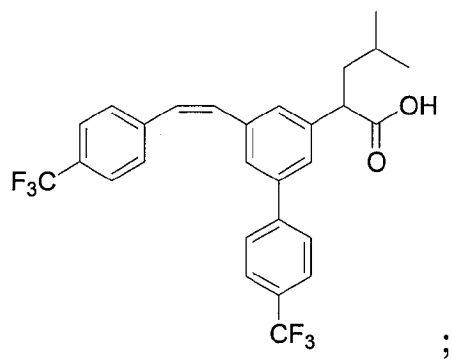


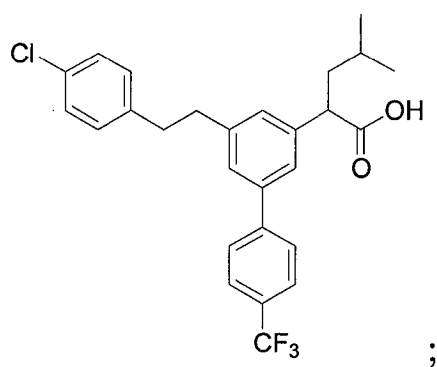




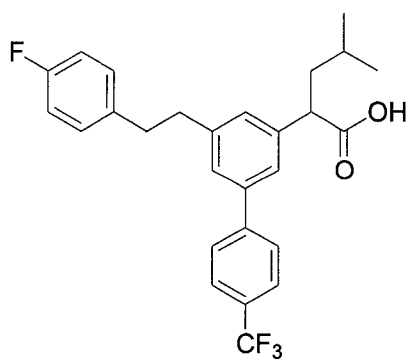




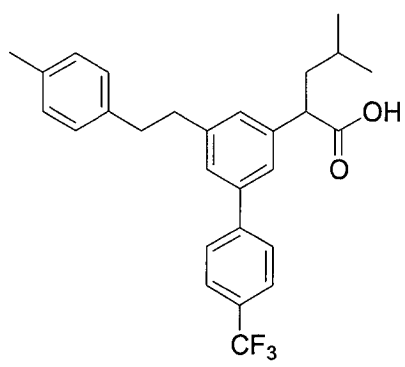




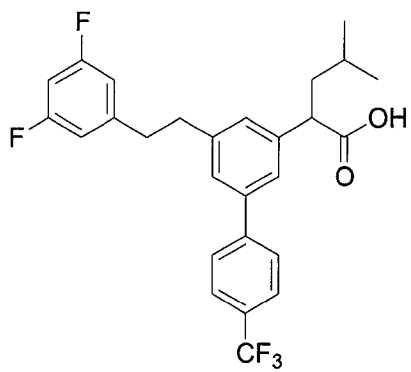
;



;



;



;

及其可药用的盐。

3. 药物组合物,所述药物组合物包含与惰性载体相混合的根据权利要求 1 至 2 中任一

项所述的化合物。

4. 治疗有效量的权利要求 1 至 2 中任一项所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物以调节 γ -分泌酶的药物中的用途。

5. 治疗有效量的权利要求 1 至 2 中任一项所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物中与 A β 42 产生量提高相关的疾病的药物中的用途。

6. 根据权利要求 5 所述的用途,其中所述疾病为阿尔茨海默病。

连接有碳的 γ -分泌酶调节剂

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于 2007 年 10 月 19 日提交的美国临时申请系列号 60/981,209 的优先权。藉此将上述相关美国专利申请的全部公开内容以引用方式并入本文以用于各种目的。

技术领域

[0003] 本发明涉及由以下通式 I 表示的化合物的用途,说明书中提供了 A、X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 的定义。式 I 的化合物可用于治疗与 γ -分泌酶活性相关的疾病,包括阿尔茨海默病。

[0004] 发明背景

[0005] 阿尔茨海默病 (AD) 是一种进行性神经退化性疾病,特征为丧失记忆、认知能力和行为稳定性。AD 困扰着 6% -10% 的 65 岁以上人群,以及高达 50% 的 85 岁以上人群。AD 是导致痴呆的首要原因,也是继心血管疾病与癌症之后导致死亡的第三大原因。目前还没有针对 AD 的有效疗法。在美国与 AD 相关的总费用净额每年超过 1000 亿美元。

[0006] AD 的病因并不单一,不过已将其与某些危险因素相关联,包括 (1) 年龄, (2) 家族史, (3) 以及头部创伤;其他因子包括环境毒素和低教育水平。边缘和大脑皮层中的特定神经病理学病变包括由过度磷酸化的 tau 蛋白组成的细胞内神经元纤维缠结,以及 β 淀粉样肽的原纤维聚集体的细胞外沉积 (淀粉样斑块)。淀粉样斑块的主要组分是不同长度的 β 淀粉样肽 (A-beta、Abeta 或 A β)。据信其变体 A β 1-42 肽 (Abeta-42) 为形成淀粉样斑块的主要病原体。另一个变体为 A β 1-40 肽 (Abeta-40)。 β 淀粉样肽是前体蛋白、 β 淀粉样前体蛋白 (beta-APP 或 APP) 的蛋白酶解产物。

[0007] 已将家族性早发型常染色体显性形式的 AD 与 β -淀粉样前体蛋白 (β -APP 或 APP) 和早老蛋白 1 和 2 中的错义突变关联起来。在一些患者体内,已将晚发型 AD 与载脂蛋白 E (ApoE) 基因的特定等位基因相关联;最近,发现 α 2-巨球蛋白的突变可能与至少 30% 的 AD 人群相关。尽管存在此异质性,但所有形式的 AD 均显示出相似的病理学表现。遗传分析已经为 AD 的合理治疗方法给出了最好线索。所有目前已经发现的突变都会影响称为 Abeta 肽 (A β) (尤其是 A β 42) 的淀粉样蛋白生成肽的定量或定性产出,并且这些突变为 AD 的“淀粉样级联假说” (Tanzi and Bertram, 2005, Cell 120, 545 (Tanzi 与 Bertram, 细胞杂志, 2005 年, 第 120 卷第 545 页)) 提供了有力的支持。A β 肽的产生与 AD 病理学之间可能存在的关联凸显出需要更好地了解 A β 的产生机制,并且强烈证明了需要在调节 A β 含量方面的治疗方法。

[0008] A β 肽的释放由至少两种蛋白酶解活性进行调节,这两种蛋白酶解活性是指 β -分泌酶和 γ -分泌酶,分别在 A β 肽的 N 端 (Met-Asp 键) 和 C 端 (残基 37-42) 进行切割。在分泌途径中,有证据表明 β -分泌酶首先进行切割,导致分泌 s-APP β (s β),而保留 11kDa 的膜结合的羧基端片段 (CTF)。据信后者在被 γ -分泌酶切割后产生 A β 肽。对于在特定蛋白质 (早老蛋白) 中携带某些突变的患者,较长的同种型 A β 42 的含量呈选择

性增加。已将这些突变与早发型家族性阿尔茨海默病相关联。因此,许多研究者认为 A β 42 是阿尔茨海默病发病的罪魁祸首。现已清楚, γ -分泌酶活性不应归于一种特定蛋白,而是事实上与一群不同的蛋白相关。

[0009] γ -分泌酶活性存在于多蛋白复合物内,该多蛋白复合物包含至少四种组分:早老蛋白(PS)异型二聚体、nicastrin、aph-1 与 pen-2。PS 异型二聚体由前体蛋白的内切蛋白酶解所产生的氨基和羧基末端 PS 片段组成。催化部位的两个天冬氨酸盐在此异型二聚体的界面处。最近有人提出 nicastrin 起到 γ -分泌酶底物受体的作用。 γ -分泌酶的其他成员的功能还未知,但是它们均为活性所必需(Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3):175-181(Steiner, 当代阿尔茨海默病研究, 2004 年, 第 1 卷第 3 期, 第 175-181 页))。

[0010] 因此,虽然第二切割步骤的分子机制至今仍不明了,但 γ -分泌酶复合体已成为寻找阿尔茨海默病治疗化合物的过程中的主要靶标之一。已提出多种靶向阿尔茨海默病中的 γ -分泌酶的策略,包括直接靶向催化部位,开发 γ -分泌酶活性的底物特异性抑制剂和调节剂(Marjaux et al., 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 1, 1-6(Marjaux 等人, 今日药物开发: 治疗策略, 2004 年, 第 1 卷第 1-6 页))。因此,有多种以分泌酶作为靶标的化合物已得到描述(Lamer, 2004. Secretases as therapeutics targets in Alzheimer's disease: patents 2000-2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420(Larner, 作为阿尔茨海默病中的治疗靶标的分泌酶: 专利 2000-2004, 治疗术专利专家评论, 2004 年, 第 14 卷第 1403-1420 页))。

[0011] 事实上,此发现最近得到了生物化学研究的支持,研究显示了某些非甾体抗炎药(NSAID)对 γ -分泌酶的作用(Weggen et al(2001)Nature 414, 6860, 212 and WO 01/78721 and US 2002/0128319; Morihara et al(2002)J Neurochem. 83, 1009; Eriksen(2003)J. Clin. Invest. 112, 440(Weggen 等人, 自然杂志, 2001 年, 第 414 卷第 6860 期第 212 页以及 WO 01/78721 与美国专利 2002/0128319; Morihara 等人, 神经化学杂志, 2002 年, 第 83 卷第 1009 页; Eriksen, 临床检查杂志, 2003 年, 第 112 卷第 440 页))。使用 NSAID 预防或治疗 AD 的潜在局限性是它们具有对环氧合酶(Cox)的抑制活性(此活性可以导致不良副作用)以及低中枢神经系统(CNS)渗透性(Peretto et al., 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720(Peretto 等人, 药物化学杂志, 2005 年, 第 48 卷第 5705-5720 页))。

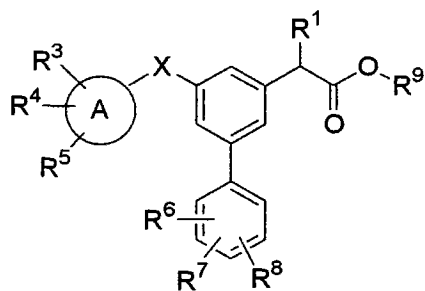
[0012] 因此,强烈需要能调节 γ -分泌酶活性,从而为阿尔茨海默病的治疗开辟新途径的新型化合物。

[0013] 本发明的目的是提供这样的化合物。

发明内容

[0014] 本发明包括由以下通式(I)表示的化合物

[0015]



I

[0016] 其中 A 为苯基、吡啶基或联苯基；

[0017] X 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 或 CHOH ；

[0018] R^1 选自 H、F、烷基、烯基，其中烷基选自 CH_3 、 C_2H_5 、异 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、正 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、异 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、正 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、仲 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、叔 $-\text{C}_4\text{H}_9$ ，其中烯基选自 C_2H_3 、异 $-\text{C}_3\text{H}_5$ 、正 $-\text{C}_3\text{H}_5$ 、正 $-\text{C}_4\text{H}_7$ 、异 $-\text{C}_4\text{H}_7$ 、仲 $-\text{C}_4\text{H}_7$ ；其中所述烷基与烯基任选地被一个、两个或三个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 CF_3 的取代基取代；

[0019] R^3 为 H、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、 OCH_3 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基或 CN；

[0020] R^6 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})\text{S}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{SC}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{OC}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 C_1-C_4- 烷基以及 C_1-C_4- 烷氧基；其中所述烷基与烷氧基任选地被一个、两个或三个选自 F、Cl、Br 和 I 的取代基取代；

[0021] R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 独立地选自 CF_3 、H、F、Cl、 OCH_3 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基和 CN；

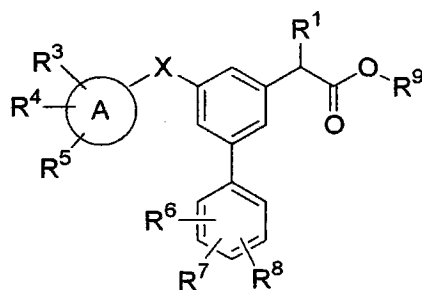
[0022] R^9 选自 H、烷基、烯基，其中烷基选自 CH_3 、 C_2H_5 、异 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、正 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、异 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、正 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、仲 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、叔 $-\text{C}_4\text{H}_9$ ，其中烯基选自 C_2H_3 、异 $-\text{C}_3\text{H}_5$ 、正 $-\text{C}_3\text{H}_5$ 、正 $-\text{C}_4\text{H}_7$ 、异 $-\text{C}_4\text{H}_7$ 、仲 $-\text{C}_4\text{H}_7$ ；其中所述烷基与烯基任选地被一个、两个或三个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 CF_3 的取代基取代；

[0023] 及其溶剂化物、水合物、酯和可药用的盐。

具体实施方式

[0024] 本发明包括由以下通式 (I) 表示的化合物

[0025]



I

[0026] 其中 A 为苯基、吡啶基或联苯基；

[0027] X 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 或 CHOH ；

[0028] R^1 选自 H、F、烷基、烯基, 其中烷基选自 CH_3 、 C_2H_5 、异- C_3H_7 、正- C_3H_7 、异- C_4H_9 、正- C_4H_9 、仲- C_4H_9 、叔- C_4H_9 , 其中烯基选自 C_2H_3 、异- C_3H_5 、正- C_3H_5 、正- C_4H_7 、异- C_4H_7 、仲- C_4H_7 ; 其中所述烷基与烯基任选地被一个、两个或三个独立地选自 F、Cl、Br、I 和 CF_3 的取代基取代;

[0029] R^3 为 H、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、 OCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基或 CN;

[0030] R^6 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $C(O)N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $S(O)_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $SO_2N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $S(O)N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})S(O)_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})S(O)C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $S(O)_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})S(O)_2N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $SC_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})C(O)C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})C(O)N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})C(O)OC_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $OC(O)N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $C(O)C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 C_1-C_4- 烷基、以及 C_1-C_4- 烷氧基; 其中所述烷基与烷氧基任选地被一个、两个或三个选自 F、Cl、Br 和 I 的取代基取代;

[0031] R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 独立地选自 CF_3 、H、F、Cl、 OCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基和 CN;

[0032] R^9 选自 H、烷基、烯基, 其中烷基选自 CH_3 、 C_2H_5 、异- C_3H_7 、正- C_3H_7 、异- C_4H_9 、正- C_4H_9 、仲- C_4H_9 、叔- C_4H_9 , 其中烯基选自 C_2H_3 、异- C_3H_5 、正- C_3H_5 、正- C_4H_7 、异- C_4H_7 、仲- C_4H_7 ; 其中所述烷基与烯基任选地被一个、两个或三个独立地选自 F、Cl、Br、I 与 CF_3 的取代基取代;

[0033] 及其溶剂化物、水合物、酯和可药用的盐。

[0034] 在本发明的另一个实施例中,

[0035] A 为苯基、吡啶基或联苯基;

[0036] X 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $C(O)$ 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 或 $CHOH$;

[0037] R^1 选自 H、F、烷基和烯基, 其中烷基选自 CH_3 、 C_2H_5 、异- C_3H_7 、正- C_3H_7 、异- C_4H_9 、正- C_4H_9 、仲- C_4H_9 和叔- C_4H_9 , 其中烯基选自 C_2H_3 、异- C_3H_5 、正- C_3H_5 、正- C_4H_7 、异- C_4H_7 和仲- C_4H_7 ;

[0038] R^3 为 H、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、 OCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基或 CN;

[0039] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自 CF_3 、H、F、Cl、 OCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基和 CN;

[0040] R^9 选自 H、 CH_3 、 C_2H_5 、异- C_3H_7 、正- C_3H_7 、异- C_4H_9 、正- C_4H_9 、仲- C_4H_9 和叔- C_4H_9 ;

[0041] 及其溶剂化物、水合物、酯和可药用的盐。

[0042] 在本发明的另一个实施例中,

[0043] A 为苯基、吡啶基或联苯基;

[0044] X 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $C(O)$ 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 或 $CHOH$;

[0045] R^1 选自 H、F、烷基和烯基, 其中烷基选自 CH_3 、 C_2H_5 、异- C_3H_7 、正- C_3H_7 、异- C_4H_9 、正- C_4H_9 、仲- C_4H_9 和叔- C_4H_9 , 其中烯基选自 C_2H_3 、异- C_3H_5 、正- C_3H_5 、正- C_4H_7 、异- C_4H_7 和仲- C_4H_7 ;

[0046] R^3 为 H、 CF_3 、F、Cl、 OCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基或 CN;

[0047] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为 H、 CF_3 、Cl 和 F;

[0048] R^9 选自 H、 CH_3 、 C_2H_5 、异- C_3H_7 、正- C_3H_7 、异- C_4H_9 、正- C_4H_9 、仲- C_4H_9 和叔- C_4H_9 ;

[0049] 及其溶剂化物、水合物、酯和可药用的盐。

[0050] 在本发明的另一个实施例中,

[0051] A 为苯基、吡啶基或联苯基;

[0052] X 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $C(O)$ 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 或 $CHOH$;

[0053] R^1 选自 H、F、烷基和烯基, 其中烷基选自 CH_3 、 C_2H_5 、异 $-C_3H_7$ 、正 $-C_3H_7$ 、异 $-C_4H_9$ 、正 $-C_4H_9$ 、仲 $-C_4H_9$ 和叔 $-C_4H_9$, 其中烯基选自 C_2H_3 、异 $-C_3H_5$ 、正 $-C_3H_5$ 、正 $-C_4H_7$ 、异 $-C_4H_7$ 和仲 $-C_4H_7$;

[0054] R^3 为 H、 CF_3 、F、Cl、 OCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基或 CN;

[0055] R^9 为 H;

[0056] 及其溶剂化物、水合物、酯和可药用的盐。

[0057] 在本发明的另一个实施例中,

[0058] A 为苯基、吡啶基或联苯基;

[0059] X 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $C(O)$ 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 或 $CHOH$;

[0060] R^1 为 $CH_2CH(CH_3)_2$;

[0061] R^3 为 H、 CF_3 、F、Cl、 OCH_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基或 CN;

[0062] R^4 和 R^5 为 CF_3 、Cl、F 或 H;

[0063] R^6 为 CF_3 ;

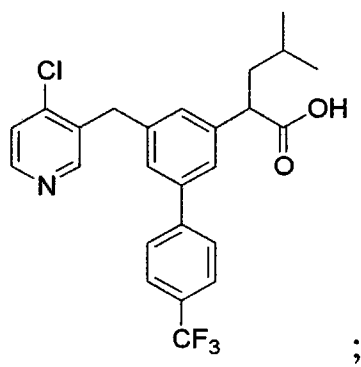
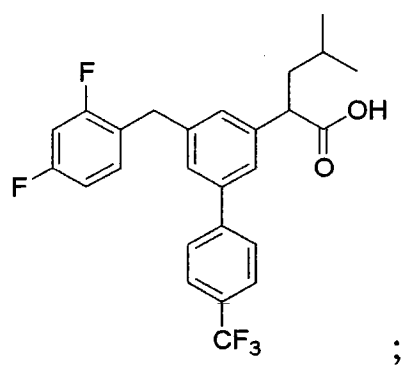
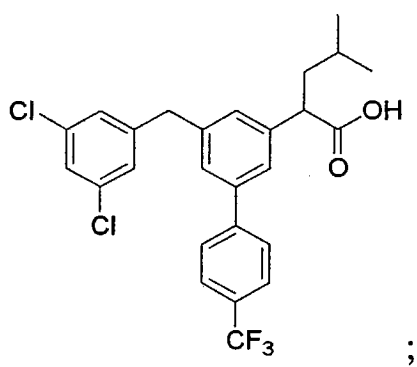
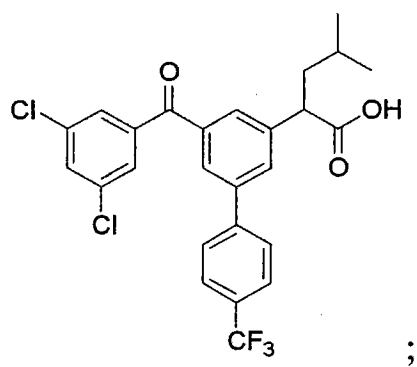
[0064] R^7 和 R^8 为 H;

[0065] R^9 为 H;

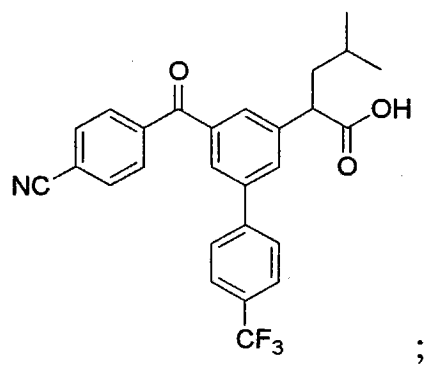
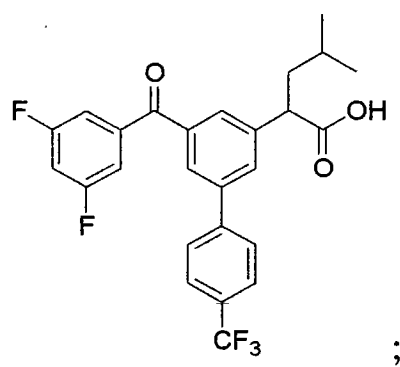
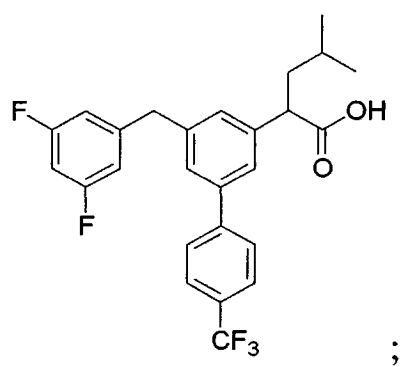
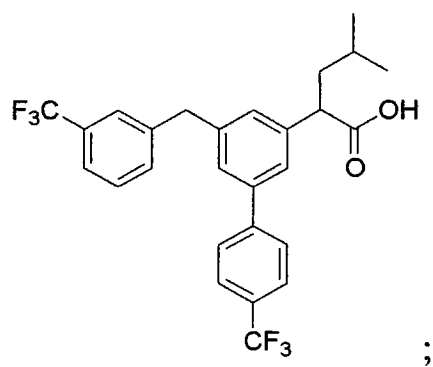
[0066] 及其溶剂化物、水合物、酯和可药用的盐。

[0067] 6. 一种化合物, 选自:

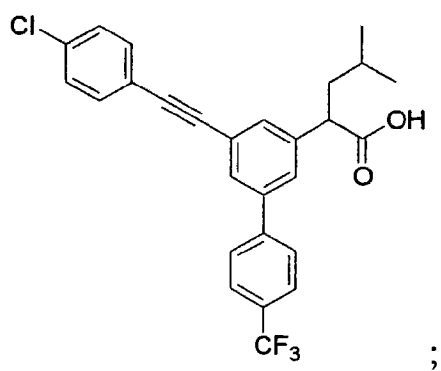
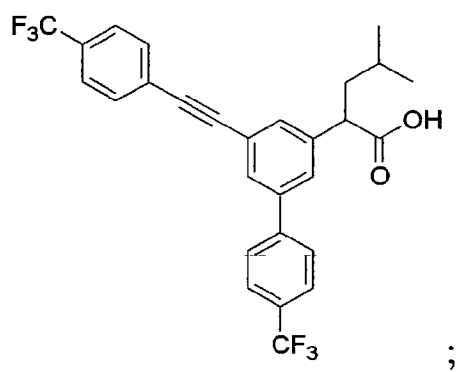
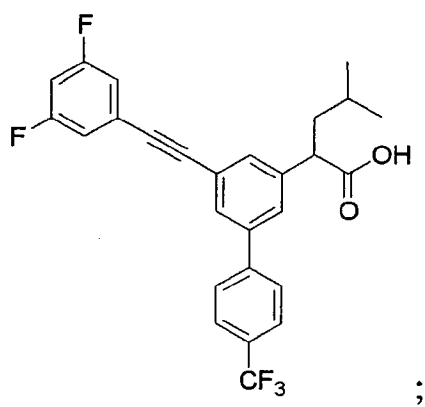
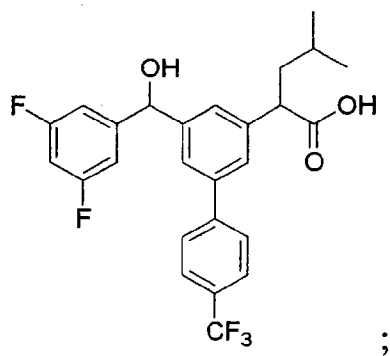
[0068]



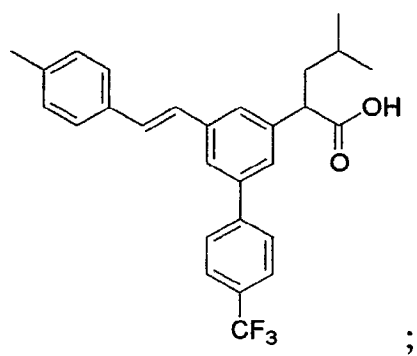
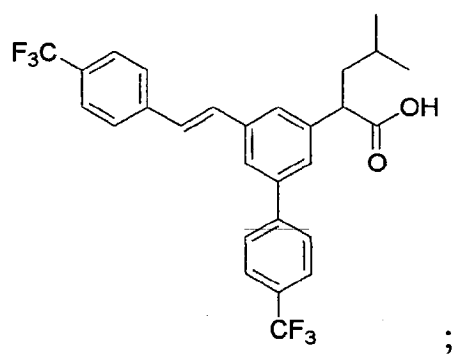
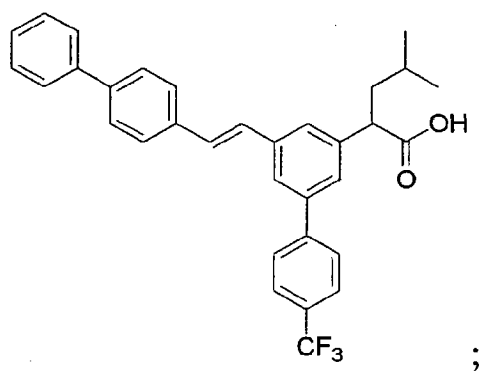
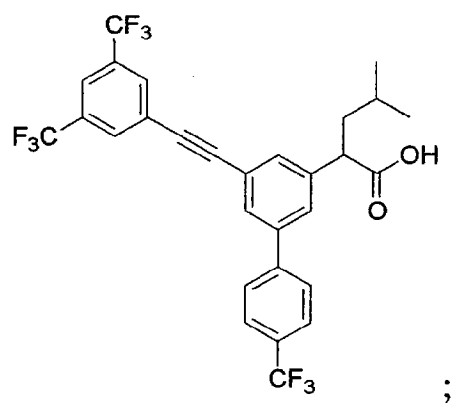
[0069]



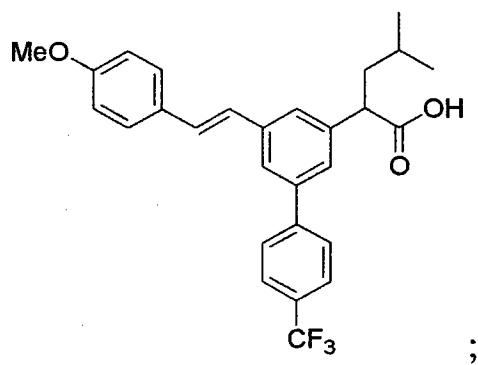
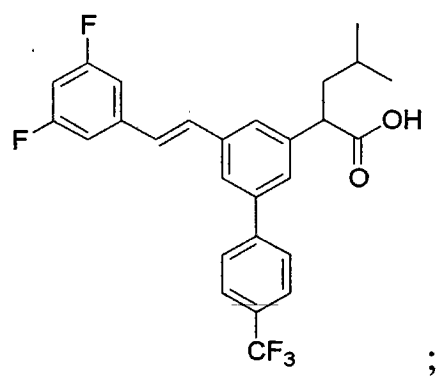
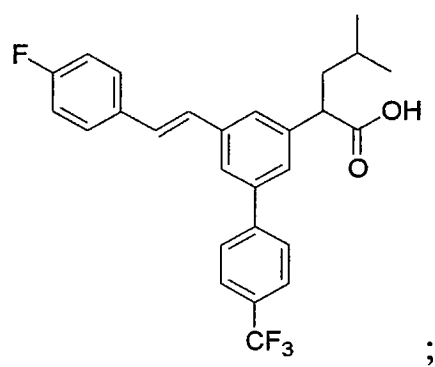
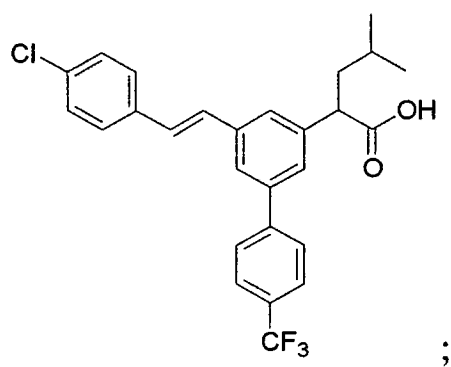
[0070]



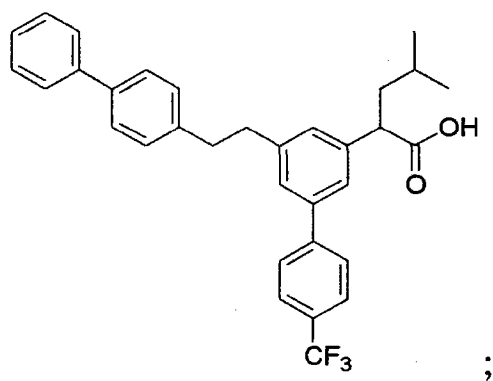
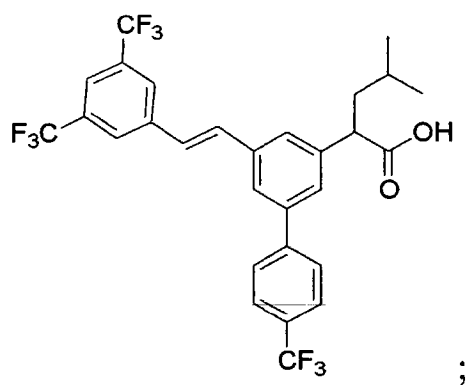
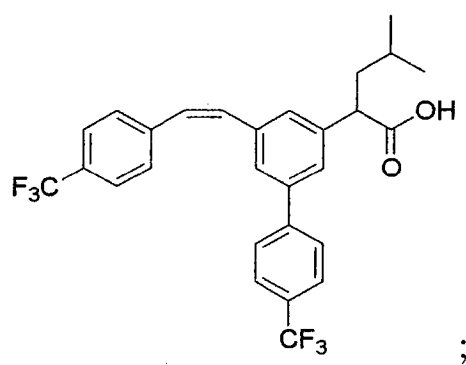
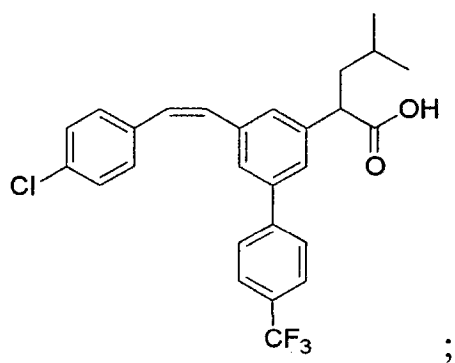
[0071]



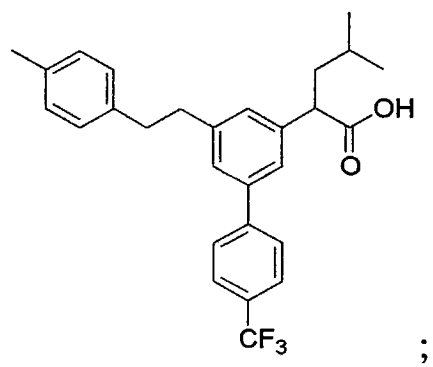
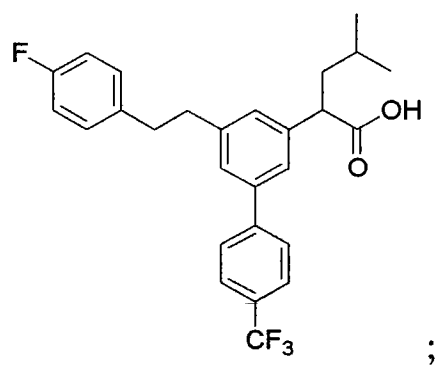
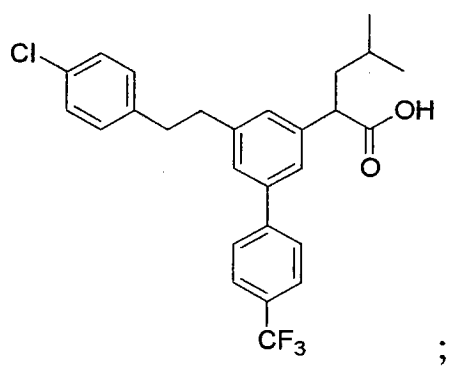
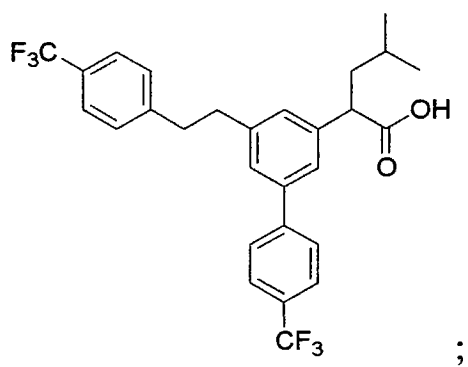
[0072]



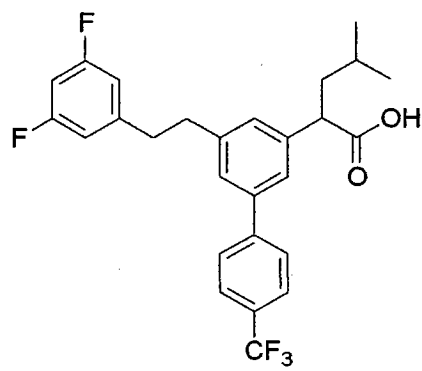
[0073]



[0074]



[0075]



[0076] 及其溶剂化物、水合物、酯和可药用的盐。

[0077] 在另一个实施例中，本发明涉及以上实例或式 I 中所述的用作药物的化合物。

[0078] 在另一个实施例中，本发明涉及以上实例或式 I 所述的化合物用于制备调节 γ -分泌酶的药物的用途。

[0079] 在另一个实施例中，本发明涉及以上实例或式 I 所述的化合物用于制备治疗与 $A\beta$ 42 产生量升高相关的疾病的药物的用途。

[0080] 在另一个实施例中，本发明涉及以上实例或式 I 所述的化合物用于制备治疗阿尔茨海默病的药物的用途。

[0081] 在另一个实施例中，本发明涉及一种治疗哺乳动物以调节 γ -分泌酶的方法，其中所述方法包括将治疗有效量的式 I 化合物给予该哺乳动物。

[0082] 在另一个实施例中，本发明涉及一种治疗哺乳动物中与 $A\beta$ 42 产生量升高相关的疾病的方法，其中所述方法包括将治疗有效量的式 I 化合物给予该哺乳动物。

[0083] 本领域技术人员将认识到式 I 的化合物可以在其结构中具有一个或多个不对称碳原子。意图本发明将化合物的单一对映体形式、外消旋混合物以及存在对映体过量的对映体混合物包括在其范围内。

[0084] 本发明的一些化合物和 / 或它们的盐或酯将以不同的立体异构形式存在。所有这些形式均是本发明的主题。

[0085] 以下所描述的为本文所包括的本发明化合物的示例性盐。以下所指定的不同的盐的列表并不意味着是完整的和限制性的。

[0086] 含有一个或多个酸性基团的本发明化合物可按照本发明例如可作为它们的碱金属盐、碱土金属盐或铵盐来使用。此类盐的更确切例子包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或者与氨或有机胺（例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸）形成的盐。

[0087] 术语“药用的”是指已被诸如 EMEA（欧洲）和 / 或 FDA（美国）的监管机构和 / 或任何其他国家监管机构批准用于动物、优选地用于人类。

[0088] 本发明化合物各自的盐可以用常规方法获得，这些方法为本领域技术人员所知，例如通过使这些化合物与有机碱或无机碱在溶剂或分散剂中接触获得，或与其他盐进行阳离子交换获得。

[0089] 此外，本发明包括本发明化合物的所有这样的盐，它们由于生理相容性低而并不正好适合在药物中使用，但它们可以用作（例如）化学反应的中间体或制备可药用的盐的中间体，或者它们可能适于以任何适当的方式（例如任何合适的体外测定法）研究本发明化合物的 γ -分泌酶调节活性。

[0090] 应认为本发明包括前体药物,即比起效药物的递送性能和治疗价值更优异的起效药物的衍生物。前体药物在体内通过酶学或化学过程转化为活性药物。

[0091] 本发明还包括本发明化合物的所有溶剂化物。

[0092] 本发明还包括本发明化合物的衍生物/前体药物(包括其盐),这些衍生物/前体药物(包括其盐)包含生理上可耐受的基团和可切割基团,并且在动物中,优选地在哺乳动物中,最优选地在人类中被代谢为本发明化合物。

[0093] 本发明还包括本发明化合物的代谢物。

[0094] 术语“代谢物”是指在细胞或生物体中,优选地在哺乳动物体内,所有衍生自任何本发明化合物的分子。

[0095] 优选地,术语“代谢物”涉及与在生理条件下在任何此类细胞或生物体中存在的任何分子不同的分子。

[0096] 通过使用各种适当的方法,本发明化合物的代谢物的结构对于本领域任何技术人员都将是显而易见的。

[0097] 本发明还涉及用作药物的本发明化合物。这样的化合物如上所定义,并且符合药物的定义。下文针对本发明的用途(例如制剂、应用和组合)所描述的实施例也适用于本发明的这个方面。

[0098] 具体地讲,本发明化合物适用于阿尔茨海默病的治疗。

[0099] 有关所述用途的详细内容在下文中进一步公开。

[0100] 此类化合物可以用于 γ -分泌酶活性的调节。

[0101] 本文所用的术语“ γ -分泌酶活性的调节”是指对 γ -分泌酶复合体对 APP 的加工所产生的作用。优选地,它是指这样一种作用:APP 加工的总速率保持基本上如没有应用所述化合物时的总速率,但加工产物的相对数量被改变,更优选地以 A β 42 肽的产生量减少的方式改变。例如,可以产生不同的 A β 种类(例如 A β -38 或较短氨基酸序列的其他 A β 肽种类,而不是 A β -42)或产物的相对数量不同(例如, A β -40 与 A β -42 的比率改变,优选地升高)。

[0102] γ -分泌酶活性可以(例如)通过检测 APP 剪切进行测定,例如通过测定生成的 A β 肽种类的含量,最重要的是 A β -42 的含量(参见下文的实例部分)。

[0103] 之前已证明 γ -分泌酶复合体也参与 Notch 蛋白的加工。Notch 是一种信号蛋白,其在发育过程中起着决定性的作用(例如 Schweisguth F(2004)Curr. Biol. Notch 是一种信号蛋白,其在发育过程中起着决定性的作用(例如 14, R129(Schweisguth F,当代生物学,2004 年,第 14 卷,R129)中所综述)。

[0104] 对于所述化合物在治疗中调节 γ -分泌酶活性的用途而言,似乎尤其有利的是不干扰 γ -分泌酶活性的 Notch 加工活性,以避免产生可能的不良副作用。

[0105] 因此,优选不影响 γ -分泌酶复合体的 Notch 加工活性的化合物。

[0106] 在本发明的涵义内,“对 Notch 加工活性的影响”包括 Notch 加工活性受抑制或活化达某个系数。

[0107] 如果在 30 μ M 的浓度下进行的各自的试验中,所述系数小于 20,优选地小于 10,更优选地小于 5,最优选地小于 2,则将化合物定义为对 Notch 加工活性没有影响,如 Shimizu et al (2000)Mol. Cell. Biol, 20 :6913(Shimizu 等人,分子与细胞生物学,2000 年,第 20 卷

第 6913 页) 中所述。

[0108] 此种 γ -分泌酶调节可以(例如)在诸如哺乳动物的动物中进行。示例性哺乳动物为小鼠、大鼠、豚鼠、猴子、狗和猫。该调节也可以在人类中进行。在本发明的具体实施例中,所述调节在体外或细胞培养物中进行。如本领域技术人员所知,有几种体外测定法和细胞培养物测定法可供使用。

[0109] 可用于通过蛋白印迹分析测定细胞系或转基因动物中 C 端 APP 片段的产生的示例性测定法包括(但不限于)Yan et al., 1999, Nature 402, 533-537 (Yan 等人, 自然杂志, 1999 年, 第 402 卷第 533-537 页) 中所描述的那些方法。

[0110] 体外 γ -分泌酶测定法的例子在 WO-03/008635 中有所描述。在此测定法中,使适当的肽底物与 γ -分泌酶制剂接触,然后测定对底物的切割能力。

[0111] γ -分泌酶切割的各种产物(A β 肽)的浓度可以通过本领域技术人员所知的各种方法进行测定。此类方法的例子包括通过质谱法对肽进行测定或通过抗体进行检测。

[0112] 可用于表征培养细胞介质和生物流体中可溶性 A β 肽谱的示例性检测分析法包括(但不限于)Wang et al., 1996, J. Biol. Chem. 271, 31894-31902 (Wang 等人, 生物化学杂志, 1996 年, 第 271 卷第 31894-31902 页) 中描述的测定法。此测定法融合使用了以特异性抗体进行 A β 肽的免疫沉淀和以基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱进行肽的检测和定量。

[0113] 可用于通过 ELISA 法测定 A β -40 肽和 A β -42 肽的产量的示例性检测分析法包括(但不限于)Vassar et al., 1999, Science 286, 735-741 (Vassar 等人, 科学杂志, 1999 年, 第 286 卷第 735-741 页) 中所描述的那些方法。更多信息公开于(例如)N. Ida et al. (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908 (N. Ida 等人, 生物化学杂志, 1996 年, 第 271 卷第 22908 页) 和 M. Jensen et al. (2000) Mol. Med. 6, 291 (M. Jensen 等人, 分子医学, 2000 年, 第 6 卷第 291 页)。适当的抗体可得自(例如)The Genetics Company, Inc. (瑞士)。基于抗体的试剂盒还可得自 Innogenetics (比利时)。

[0114] 可以在此类测定法中使用的细胞包括内源性表达 γ -分泌酶复合体的细胞以及瞬时或稳定表达 γ -分泌酶复合体的一些或所有相互作用因子(interactor)的转染细胞。适用于此类测定法的许多可用细胞系是技术人员已知的。神经元起源或神经胶质起源的细胞和细胞系尤其适用。此外,还可以使用大脑细胞和组织、及其匀浆和膜制品(Xia et al., 1998, Biochemistry 37, 16465-16471 (Xia 等人, 生物化学, 1998 年, 第 37 卷第 16465-16471 页))。

[0115] 可以进行此类测定法来(例如)研究本发明化合物在不同实验条件和配置下的作用。

[0116] 此外,此类测定法还可以作为对 γ -分泌酶复合体的功能研究的一部分来进行。

[0117] 例如,可以在某些细胞系中表达动物(优选为哺乳动物,更优选为人类)的 γ -分泌酶复合体的一种或多种相互作用因子(为野生型形式或带有某些突变和/或修饰),随后便可研究本发明化合物的作用。

[0118] 所使用的相互作用因子的突变形式可以是在某些动物(优选为哺乳动物,更优选为人类)中已经描述过的突变形式,也可以是在所述动物中以前还未描述过的突变形式。

[0119] γ -分泌酶复合体的相互作用因子的修饰包括所述相互作用因子的任何生理学修

饰以及在生物系统中被描述为蛋白质的修饰的其他修饰。

[0120] 此类修饰的例子包括（但不限于）糖基化、磷酸化、异戊二烯化、十四烷基化和法尼基化。

[0121] 此外，本发明化合物可以用于制备调节 γ -分泌酶活性的药物。

[0122] 可以通过不同的方式调节 γ -分泌酶的活性，即导致产生各种 A β 肽的不同谱图。

[0123] 各自的剂量、给药途径、剂型等在下文进一步公开。

[0124] 本发明还涉及式 I 的化合物用于治疗与 A β 42 产生量升高相关的疾病的用途。伴有 A β 肽产生量升高并沉积于大脑的疾病通常为阿尔茨海默病（AD）、大脑淀粉样血管病、多发梗死性痴呆、拳击员痴呆或唐氏综合症，优选地为 AD。

[0125] 本文所用的术语“治疗”意指所有这样的过程，其中可以是减缓、中断、阻止或遏止疾病的发展，但并不一定表示所有症状的完全消除。

[0126] 本文所用的术语“A β 42 产生量提高”是指这样一种状况：由于 APP 加工的总体提高，使 A β 42 肽的产率升高，或者优选地是指这样一种状况：由于与野生型 APP 和非病态情况相比，APP 加工谱发生改变，使 A β 42 肽的产量提高。

[0127] 如上文所概述，此类提高的 A β 42 含量是发展或罹患阿尔茨海默病的患者的标志。

[0128] 本发明的化合物或一部分化合物的一个优点可在于它们的中枢神经系统渗透性增强。

[0129] 此外，本发明涉及药物组合物，该药物组合物包含与惰性载体相混合的式 I 化合物。

[0130] 可将衍生自式 I 化合物的 γ -分泌酶调节剂配制为药物组合物，该组合物包含与惰性载体形成混合物的式 I 化合物，其中所述惰性载体为药用载体。

[0131] 术语“载体”是指据以给予该化合物的稀释剂、助剂、赋形剂或介质此类药物载体可以是无菌的液体，例如水和油，包括那些来源于石油、动物、植物的油或合成的油，包括（但不限于）花生油、大豆油、矿物油和芝麻油等等。当药物组合物为口服时，水是优选的载体。当药物组合物为静脉内给予时，盐水和右旋糖水溶液是优选的载体。盐水溶液和右旋糖水溶液以及甘油溶液优选用作注射溶液的液体载体。适当的药用赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水和乙醇等等。如果需要，组合物也可以包含微量的润湿剂或乳化剂、或 pH 缓冲剂。这些组合物可以呈现溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、缓释制剂等剂型。组合物可以用传统的粘合剂和载体（如甘油三酯）配制成栓剂。口服制剂可以包括标准的载体，例如药物级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适当的药物载体的例子在 E. W. Martin 所著的“Remington's Pharmaceutical Sciences”（《Remington 的药物科学》）中有所描述。此类组合物将包含治疗有效量的化合物（优选地以纯化的形式）并共混适量的载体，以给患者提供适当的给药形式。制剂应与给药方式相适应。

[0132] 本发明化合物及其可药用的盐（任选地与其他药用活性化合物组合）适用于治疗或预防阿尔茨海默病或其症状。此类另外的化合物包括认知增强药，例如乙酰胆碱酯酶抑制剂（例如多奈哌齐、他克林、加兰他敏、利伐司替明）、NMDA 拮抗剂（例如美金刚）、磷酸

二酯酶 (PDE4) 抑制剂 (例如西洛司特 (Ariflo)) 或本领域技术人员已知的适于治疗或预防阿尔茨海默病的任何其他药物。此类化合物还包括降胆固醇药, 例如他汀类药物 (例如辛伐他汀)。这些化合物可以单独作为药物、互相混合作为药物或者以药物制剂的形式用于动物, 优选为哺乳动物, 尤其是人类。

[0133] 还可以有防腐剂或其他添加剂, 例如抗菌剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等等。可根据需要使用本领域已知的常规技术将所有载体与崩解剂、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘结剂等混合。

[0134] 本发明还提供一种治疗患有通过调节 γ -分泌酶活性得以改善的病症的受试者的方法, 所述方法包括将治疗有效量的本发明药物组合物给予该受试者。

[0135] 本文所用的术语“受试者”包括 (但不限于) 患有通过调节 γ -分泌酶活性得以改善的病症的任何动物或经过人工改造的动物。在一个优选的实施例中, 受试者为人。

[0136] 如本文所用, 药物组合物的“治疗有效量”为足以停止、逆转或减缓病症进程的量。药物组合物的“预防有效量”为足以预防病症 (即消除、改善和 / 或延迟病症发作) 的量。用于确定本发明药物组合物的治疗有效量和预防有效量的方法在本领域是已知的。例如, 可由动物研究的结果以数学方法确定给予人的该药物组合物的有效量。

[0137] 各种递送体系是已知的, 可以用于给予本发明的化合物以治疗阿尔茨海默病或调节 γ -分泌酶的活性, 例如封装在脂质体、微粒和微胶囊中。

[0138] 如果不直接递送至中枢神经系统 (优选为大脑), 有利的是对给药方法进行选择 and / 或修改, 以使得药物化合物能够穿透血脑屏障。

[0139] 引入方法包括 (但不限于) 真皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外途径以及口服途径。

[0140] 可以通过任何便利的途径给予化合物, 例如通过输注、弹丸式注射、经上皮吸收或经皮肤粘膜内层吸收, 还可以连同其他生物活性剂一起给予。

[0141] 可以全身给药或局部给药。此外, 通过任何合适的途径 (包括心室内给药和鞘内注射) 将本发明的药物组合物引入中枢神经系统是可取的; 可使用例如连接贮存器 (例如 Ommaya 贮存器) 的心室内给药导管以利于心室内给药注射。也可以采用肺部给药, 例如使用吸入器或喷雾器, 以及带有气溶胶化剂的制剂。

[0142] 衍生自式 I 化合物的 γ -分泌酶调节剂可以囊泡、特别是脂质体的形式递送 (Langer (1990) Science 249, 1527 (Langer, 科学杂志, 1990 年, 第 249 卷第 1527 页))。

[0143] 可通过控释体系递送衍生自式 I 化合物的 γ -分泌酶调节剂。在一个实施例中, 可以使用泵 (Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14, 201 (Sefton, CRC 生物医药工程评论, 1987 年, 第 14 卷第 201 页); Buchwald et al. (1980) Surgery 88, 507 (Buchwald 等人, 外科杂志, 1980 年, 第 88 卷第 507 页); Saudek et al. (1989) N. Engl. J. Med. 321, 574 (Saudek 等人, 新英格兰医学杂志, 1989 年, 第 321 卷第 574 页))。在另一个实施例中, 可以使用聚合物材料 (Ranger and Peppas (1983) Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23, 61 (Ranger 和 Peppas, 高分子科学杂志: 高分子化学综述, 1983 年, 第 23 卷第 61 页); Levy et al. (1985) Science 228, 190 (Levy 等人, 自然杂志, 1985 年, 第 228 卷第 190 页); During et al. (1989) Ann. Neurol. 25, 351 (During 等人, 神经学年鉴, 1989 年, 第 25 卷第 351 页); Howard et al. (1989) J. Neurosurg. 71, 858 (Howard 等人, 神经外科杂志, 1989 年,

第 71 卷第 858 页))。在又一个实施例中,可以将控释体系放置在治疗靶标(即大脑)近旁,因此仅需要全身性剂量的一小部分(例如 Goodson 1984 年在 Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, 115(控制释放的医学应用,第 2 卷第 115 页)中所描述)。其他控释体系由 Langer 在综述(1990, Science 249, 1527(科学杂志,1990 年,第 249 卷第 1527 页))中进行了讨论。

[0144] 为了选择适当的给药途径,本领域技术人员也会考虑其他已知的抗阿尔茨海默病药物已经选择的给药途径。

[0145] 例如,安理申/多奈哌齐和康耐视/他克林(均为乙酰胆碱酯酶抑制剂)目前以口服形式服用,Axura/美金刚(NMDA 受体拮抗剂)已作为片剂/液体和静脉注射溶液上市。

[0146] 此外,本领域技术人员还会考虑 NSAID 家族成员在临床试验中以及在探索这些成员对阿尔茨海默病的作用的其他研究中与给药途径有关的可用数据。

[0147] 为了选择适当的剂量,本领域技术人员会选择这样一种剂量:其在临床前研究和/或临床研究中已经证明为无毒,并可以与预先给定的值相一致,或者可以偏离这些值。

[0148] 在制剂中要使用的精确剂量也将取决于给药途径以及疾病或机能失调的严重程度,并且应该根据医生的判断和每个患者的情况来决定。然而,静脉给药的适当剂量范围通常为每千克体重约 20-500 微克的活性化合物。鼻内给药的适当剂量范围通常为约 0.01mg/kg 体重至 1mg/kg 体重。有效剂量可以从得自体外试验系统或动物模型试验系统的剂量效应曲线推测得到。

[0149] 示例性动物模型是转基因小鼠品系“Tg2576”,其包含具有双突变 KM670/671NL 的 APP695 型。有关参考文献参见(例如)专利 US5877399 和 Hsiao et al. (1996) Science 274,99(Hsiao 等人,科学杂志,1996 年,第 274 卷第 99 页)以及 Kawarabayashi T(2001)J. Neurosci. 21,372(Kawarabayashi T,神经科学杂志,2001 年,第 21 卷第 372 页);Frautschy et al. (1998)Am. J. Pathol. 152,307(Frautschy 等人,美国病理学杂志,1998 年,第 152 卷第 307 页);Irizarry et al. (1997)J. Neuropathol. Exp. Neurol. 56, 965(Irizarry 等人,神经病理学和实验神经病学杂志,1997 年,第 56 卷第 965 页);Lehman et al. (2003)Neurobiol. Aging 24,645(Lehman 等人,老化神经生物学杂志,2003 年,第 24 卷第 645 页)。

[0150] 来自几个研究的大量数据可以为本领域技术人员所用,这些数据可指导技术人员为选定的治疗方案选择适当的剂量。

[0151] 已经公布了许多研究,这些研究中描述了分子对 γ -分泌酶活性的作用。示例性研究为 Lim et al. (2001)Neurobiol. Aging 22,983(Lim 等人,老化神经生物学杂志,2001 年,第 22 卷第 983 页);Lim et al. (2000)JNeurosci. 20,5709(Lim 等人,神经科学杂志,2000 年,第 20 卷第 5709 页);Weggen et al. (2001)Nature 414,212(Weggen 等人,自然杂志,2001 年,第 414 卷第 212 页);Eriksen et al. (2003)J Clin Invest. 112,440(Eriksen 等人,临床检查杂志,2003 年,第 112 卷第 440 页);Yan et al. (2003)J Neurosci. 23, 7504(Yan 等人,神经科学杂志,2003 年,第 23 卷第 7504 页)。

[0152] 定义:

[0153] 术语“烯基”不管是单独使用还是用作取代基的一部分,例如“C₁₋₄ 烯基(芳基)”,是指具有至少一个碳-碳双键的部分不饱和的支链或直链一价烃基,其中双键由母体烷基

分子中两个相邻碳原子各自脱去一个氢原子衍生而成,该基团由单个碳原子脱去一个氢原子衍生而成。原子可以以顺式 (Z) 或反式 (E) 构象相对于双键进行取向排列。典型的烯基包括 (但不限于) 乙烯基、丙烯基、烯丙基 (2- 丙烯基)、丁烯基等。实例包括 C_{2-8} 烯基或 C_{2-4} 烯基。

[0154] 术语“ C_{a-b} ”(其中 a 和 b 为表示指定数目的碳原子的整数)是指烷基、烯基、炔基、烷氧基或环烷基,或者指基团中的烷基部分,其中烷基作为前缀词根出现,含有 a 至 b (包括 a 和 b) 个碳原子。例如, C_{1-4} 代表含有 1、2、3 或 4 个碳原子的基团。

[0155] 术语“烷基”是指具有最多 12 个碳原子、优选最多 6 个碳原子的直链或支链基团,除非另外指明,包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、庚基、辛基、2,2,4- 三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0156] 术语“杂芳基”是指 5 至 7 元单环芳环或 8 至 10 元二环芳环体系,其中任何环可包含选自 N、O 或 S 的 1 至 4 个杂原子,其中氮和硫原子可以以任何允许的氧化态存在。实例包括苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、噻唑基和噻吩基。

[0157] 术语“杂环基”是指由单个碳或氮环原子脱去一个氢原子衍生的饱和或部分不饱和的单环基团。典型的杂环基包括 2H- 吡咯基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、吡咯烷基、1,3- 二氧戊环基、2- 咪唑啉基 (也称为 4,5- 二氢 -1H- 咪唑基)、咪唑烷基、2- 吡唑啉基、吡唑烷基、四唑基、哌啶基、1,4- 二噁烷基、吗啉基、1,4- 二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、六氢 -1,4- 二氮杂~~革~~基等。

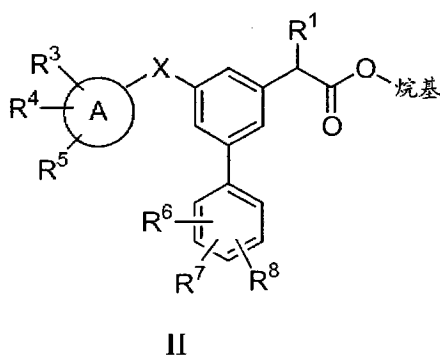
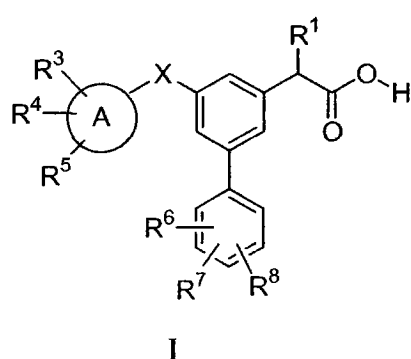
[0158] 术语“取代的”是指在核心分子上的一个或多个氢原子已被一个或多个官能团部分所替代。取代并不限于核心分子,也可以在取代基上发生,从而使该取代基成为连接基团。

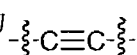
[0159] 常规合成具体实施方式

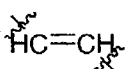
[0160] 以下的一般描述仅用作示例性目的,决非意在限制本发明。

[0161] 可通过在室温下和合适的溶剂混合物 (例如水、四氢呋喃 (THF) 以及甲醇或乙醇) 中,于标准酸性或碱性水解条件下 (包括与 NaOH 反应) 水解酯 II 若干小时来获得式 I 的化合物,其中 X、A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如式 I 所定义, R^9 为 H。出于示例性的目的,以 R^9 为烷基来示出酯 II,但是本领域的技术人员将认识到酯水解对如式 I 所定义的所有 R^9 都起作用。

[0162]



[0163] IIa, X 为  IIId, X 为 

[0164] IIb, X 为  IIc, X 为  (E 和 Z)

[0165] IIc, X 为  IIIf, X 为 

[0166] 其中 X 为羰基的式 IIa 化合物可通过在存在 Pd(II) 催化剂 (例如 Pd(dppf)₂Cl₂)、碳酸钾和碘化钾的情况下,在高温 (60 至 150℃) 下将化合物 IIIa 或化合物 IIIb 与芳基硼酸和一氧化碳进行偶联而获得。

[0167] 式 IIb 化合物可通过用氢化物还原剂 (例如硼氢化钠) 还原化合物 IIa 来制备。作为另外一种选择,化合物 IIb 可通过在酮烷基化的一般条件下将格氏试剂或锂试剂 (R⁹MgX 或 R⁹Li) 与化合物 IIa 进行加成反应来制备。

[0168] 式 IIc、IIId 和 IIe 的化合物可通过在高温 (60 至 180℃) 下将化合物 IIIa 或 IIIb 与芳基乙炔硼酸在 Suzuki 偶联条件 (例如在碳酸钠水溶液于 DME 的溶液中, Pd(PPh₃)₄ 存在下) 下进行偶联来制备。

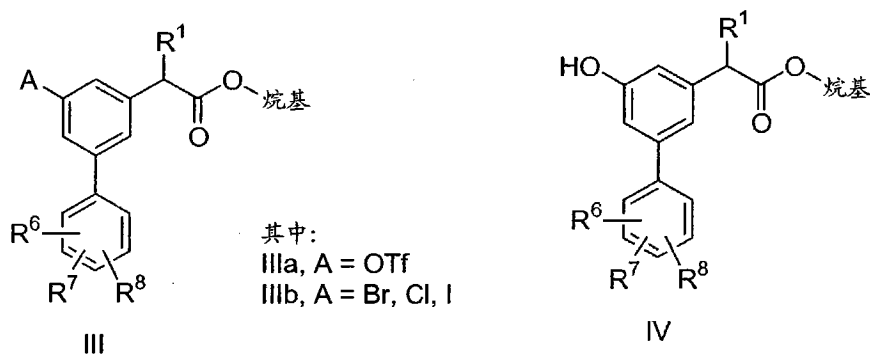
[0169] 或者,式 IIc、IIId 和 IIe 的化合物可通过将化合物 IIIa 或 IIIb 与芳基乙烯基氯化锌或芳基亚甲基氯化锌在 Nigishi 偶联反应下 (例如在 THF 中,在存在催化量的 Pd(dppf)₂Cl₂ 情况下) 进行偶联来制备。

[0170] 式 IIIf 化合物可在存在 Pd-C、氧化铂和其他催化剂的催化氢化条件下将化合物 IIId 和 IIe 还原来获得。

[0171] 或者,式 IIc 化合物可通过将醇 IIb 在 TFA-THF 中用三甲基硅烷还原或在酸性介质中进行催化氢化来制备。

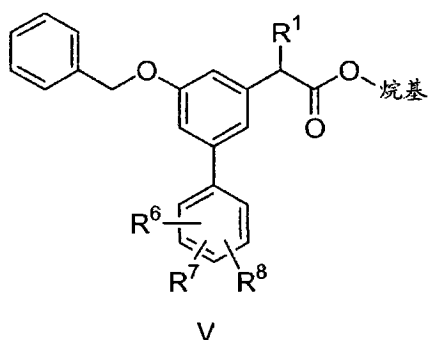
[0172] 式 IIIa 的化合物可通过酚类 IV 与三氟甲磺酸酐在 0℃ 下,在 DCM 中,在碱 (例如吡啶或三乙胺) 存在下反应来获得。中间体 IIIb 可通过酚类 IV 与浓 HCl 或 HBr 或 HI 在高温 (25 至 120℃ 范围内) 下反应来获得。或者,可通过以下方法在温和条件下获得化合物 IIIb:用频哪醇硼烷在二噁烷中在三乙胺存在下,在 PdCl₂ 催化下,对相应的三氟甲磺酸酯 IIIa 进行处理,获得频哪醇硼酸酯,然后用卤化铜 (II) 在甲醇-水中对该产物进行处理, Nesmejanow 等人对该方法进行了描述 (Chem. Ber. 1960, 2729 (化学学报, 1960 年, 第 2729 页))。上述频哪醇硼酸酯还可在 THF 水溶液中在氯胺-T 存在下与 NaI 反应,获得芳基碘化物,如 J. W. Huffman 等人所描述 (Synthesis, 2005, 547 (合成杂志, 2005 年, 第 547 页))。

[0173]



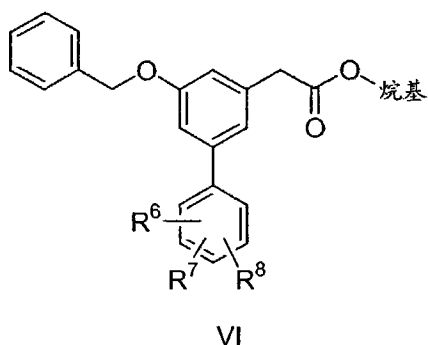
[0174] 化合物 IV 可以通过化合物 V 的去苄基化进行制备,去苄基化通过在醇 (例如 MeOH 或 EtOH) 中在 Pd-C 存在下对化合物 V 进行氢化来实现。也可以采用其他方法实现去苄基

化,例如在 DCM 中使用 BBr_3 、DMSO 中使用 $\text{NaCN}/120\text{--}200^\circ\text{C}$ 或在 DMF 中使用 $\text{LiCl}/120\text{--}200^\circ\text{C}$ 。
[0175]



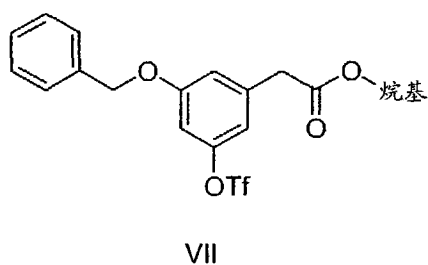
[0176] 化合物 V 可通过用烷基或烯基卤化物对化合物 VI 进行烷基化来制备。在 -78°C 下用碱（例如双（三甲基甲硅烷基）氨基锂、双（三甲基甲硅烷基）氨基钠或二异丙基氨基锂）在 THF 或其他非质子溶剂中处理化合物 VI，随后加入亲电子试剂（例如烷基或烯基卤化物），可得到烷基化的化合物 V。

[0177]



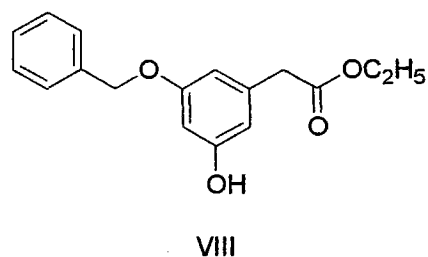
[0178] 或者，化合物 VI 可以通过化合物 VII 与芳基硼酸在 Suzuki 条件（在碳酸钠水溶液于 DME 的溶液中， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下）下进行偶联反应来制备。或者，可在上述条件下将三氟甲磺酸酯转化为硼酸酯，然后使其与芳基溴化物或芳基氯化物偶联，以此获得化合物 VI。

[0179]



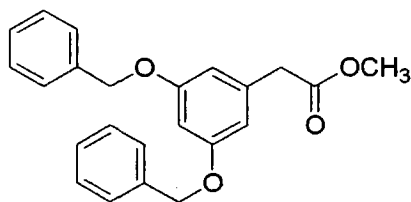
[0180] 可在一当量吡啶存在下，在 0°C 下，使用三氟甲磺酸酐的 DCM 溶液从化合物 VIII 制备中间体三氟甲磺酸酯化合物 VII。

[0181]

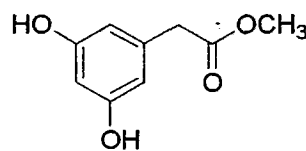


[0182] 中间体化合物 VIII 可以由化合物 IX 的单去苄基化制备而得。可以通过在 Parr 摇动器中,在乙醇或甲醇中,加入 1.1 当量的碱(例如氢氧化钠或氢氧化钾),在 Pd-C 催化剂存在下,对化合物 IX 进行选择性的氢解,来实现化合物 IX 的选择性单去苄基化。让该反应进行到一当量的氢消耗完为止。

[0183]



IX

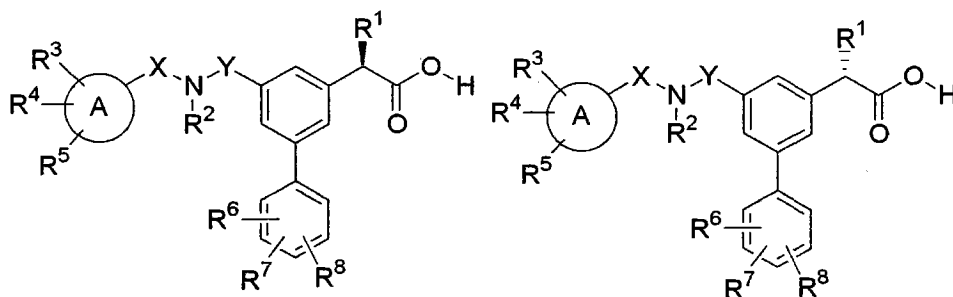


X

[0184] 中间体 IX 可以容易地由 3,5-二羟苯基乙酸甲酯、化合物 X(可商购获得)与苄基溴和碳酸钾在 DMF 中在室温下反应制备而得。

[0185] 式 I 的化合物在羧基 α 位具有手性中心,可以以二种对映体之一(或其混合物,其中可以存在或不存在对映体过量)的形式存在。示出了对映体 Ia(R 对映体)和 Ib(S 对映体)。纯对映体 Ia 和 Ib 可通过采用手性柱进行手性分离来获得。对映体 Ia 和 Ib 也可以通过拆分进行分离,此拆分由分级重结晶形成手性胺盐进行。对映体 Ia 和 Ib 也可以由相应酯的外消旋物的动力学拆分获得,此动力学拆分是采用脂肪酶(例如 AmanoAk、Amano 脂肪酶 PS、Amano 脂肪酶 A、Amano 脂肪酶 M、Amano 脂肪酶 F-15、Amano 脂肪酶 G(得自 Biocatalytics Inc.))在含水有机溶剂(例如含水 DMF、DMSO、叔丁基乙基醚或 Triton X-100 水溶液)中进行。

[0186]

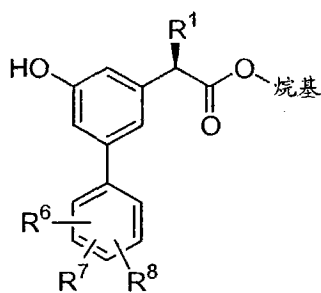


Ia

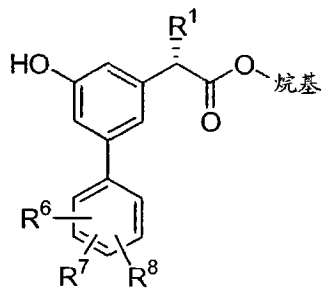
Ib

[0187] 或者,式 Ia 和 Ib 化合物可由手性合成制得。式 Ia 和 Ib 的化合物可如上所述通过以手性酚类化合物 IVa 和 IVb 开始的反应来获得。

[0188]



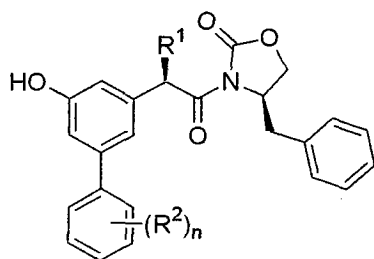
IVa



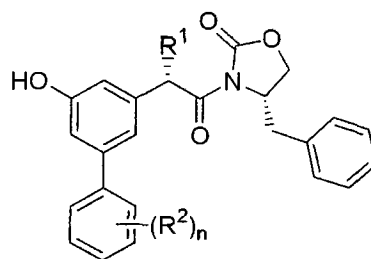
IVb

[0189] 手性化合物 IVa 和 IVb 可通过在 THF 水溶液中用氢氧化锂 / 过氧化氢分别移除化合物 XIIIa 和 XIIIb 的手性辅助基团, 随后进行酯化来获得。

[0190]



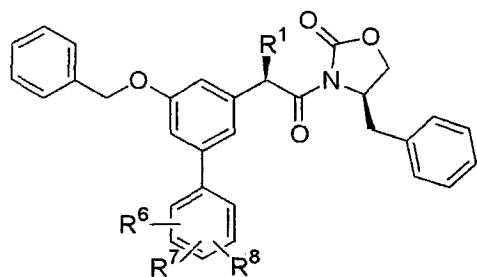
XIIIa



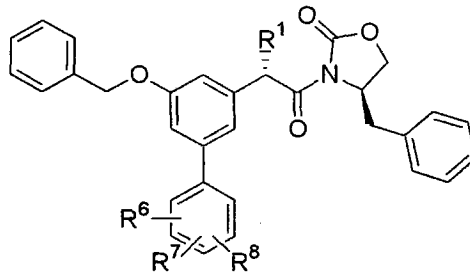
XIIIb

[0191] 化合物 XIIIa 和 XIIIb 可以通过化合物 XIVa 和 XIVb 分别去苄基化来获得, 此去苄基化通过在醇溶剂 (例如 MeOH 或 EtOH) 中在 Pd-C 存在下进行氢化来实现。

[0192]



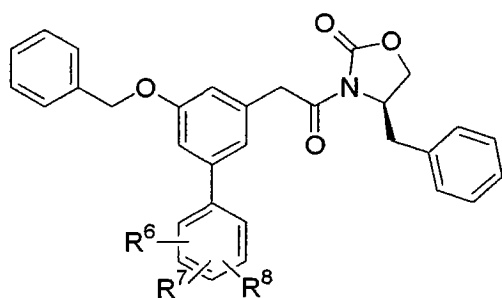
XIVa



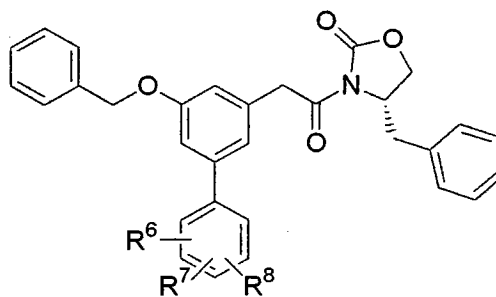
XIVb

[0193] 通过用合适的烷基溴化物 (包括仲丁基溴或仲丁烯基溴) 分别对化合物 XVa 和 XVb 进行烷基化, 以将 R¹ 基团引入到羧基 α 位的碳原子上, 即可制得化合物 XIVa 和 XIVb。在 -78℃ 下, 在 THF 或其他非质子溶剂中, 用碱 (例如双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂、双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钠或二异丙基氨基锂) 处理化合物 XVa 和 XVb, 然后通过亲电子试剂 (仲丁基溴或仲丁烯基溴) 进行加成, 分别得到烷基化的化合物 XIVa 和 XIVb。

[0194]



XVa

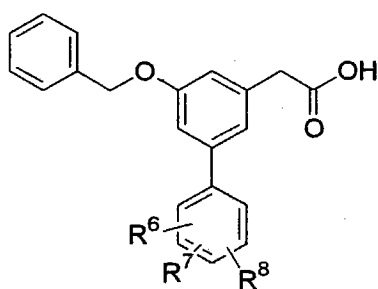


XVb

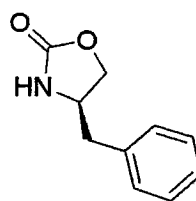
[0195] 化合物 XVa 和 XVb 可通过用 Evans 方法将中间体 XVI 与 4-苄基-噁唑烷酮的 R- 异构体 (XVIIa) 或 4-苄基-噁唑烷酮的 S- 异构体 (XVIIb) 偶联来制备。可在 THF 中, 在碱 (例如三乙胺或 N-甲基吗啉) 存在下, 使中间体 XVI 与三甲基乙酰氯、乙二酰氯或氯甲酸异丙酯进行反应, 以产生混合的酸酐或酰基氯, 然后使混合的酸酐或酰基氯与 XVIIa 或 XVIIb 的锂盐在 THF 中进行反应。

[0196] 或者, 也可使用其他手性辅助基团进行化合物 IVa 和 IVb 的手性合成, 例如伪麻黄碱经 A. G. Myers 条件 (J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9361-9362 (美国化学会志, 1994 年, 第 116 卷第 9361-9362 页)) 进行合成。例如, 用 (+) 或 (-) 伪麻黄碱处理所述羧酸酰氯或酸酐将得到化合物 XVIIIa 和 XVIIIb。所得酰胺接着用强碱 (例如二异丙基氨基锂) 在氯化锂存在下处理, 然后通过烷基化剂的加成, 从而得到相应的烷基化产物 XIXa 和 XIXb。

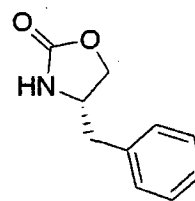
[0197]



XVI

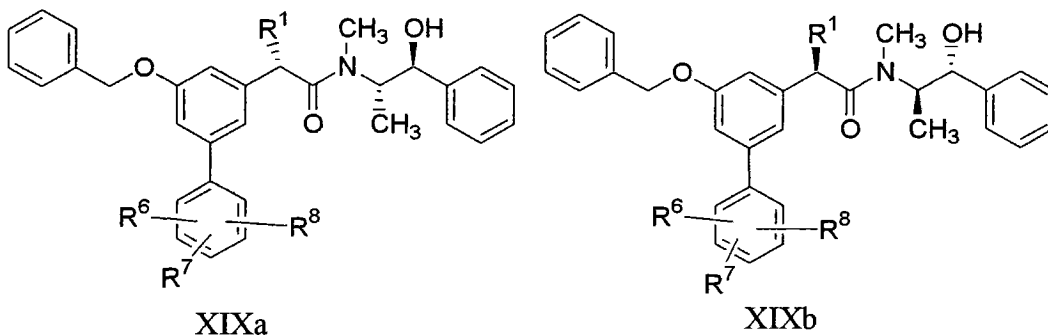
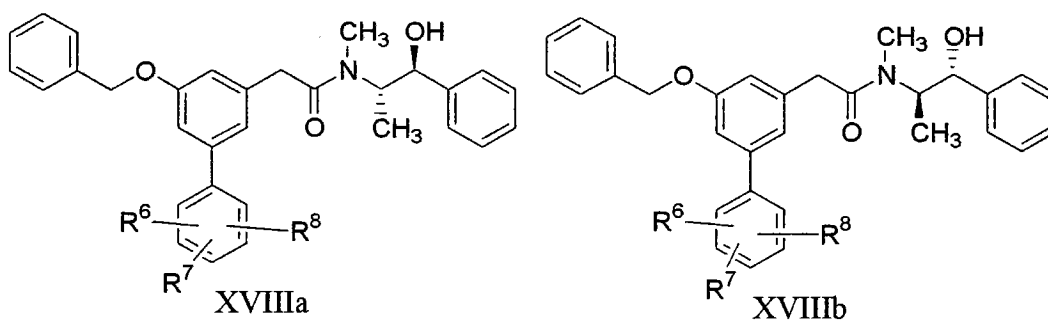


XVIIa



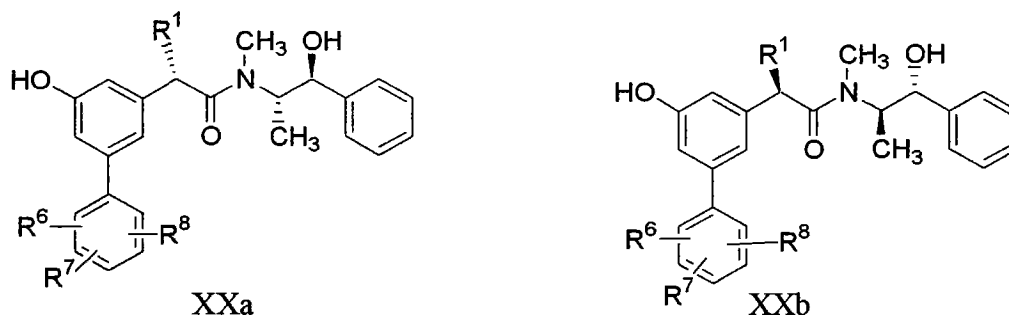
XVIIb

[0198]



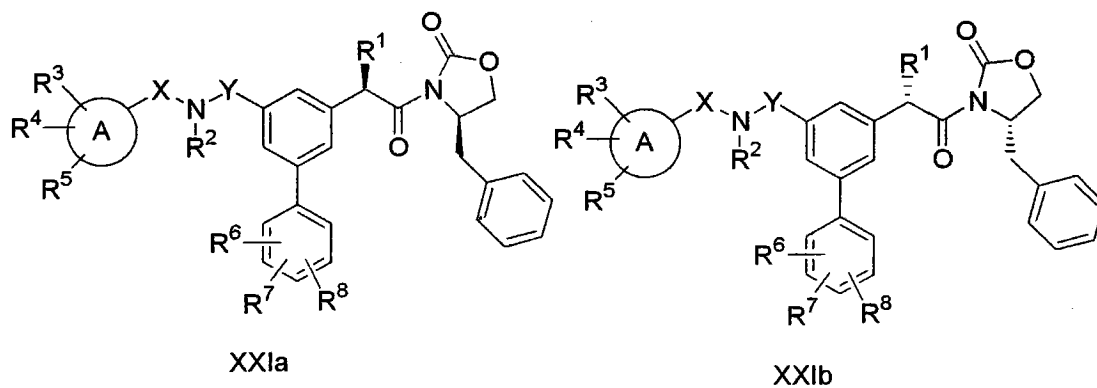
[0199] 手性酚类化合物 IVa 和 IVb 也可通过先在硫酸水溶液中去掉化合物 XIXa 和 XIXb 的手性辅助伪麻黄碱, 然后通过 BBr₃/DCM 处理除去苄基保护基来制备。

[0200]



[0201] 或者, 手性酚类化合物 XIIIa、XIIIb、XXa 和 XXb 可用作手性中间体制备式 Ia 和 Ib 的手性化合物。手性辅助基团随后在合成的最后阶段于上述条件下除去。

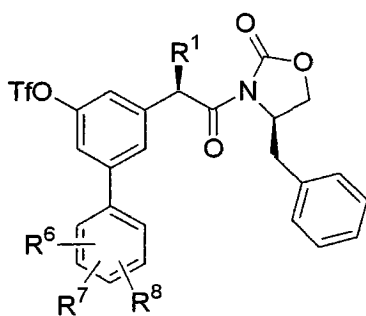
[0202]



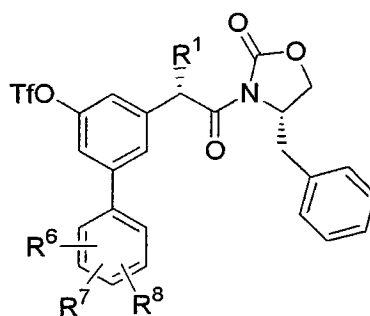
[0203] 化合物 XXIa 和 XXIb 可由手性酚类化合物 XIIIa 和 XIIIb 在类似上述的条件下制得。例如, 由酚类化合物 XIIIa 和 XIIIb 与三氟甲磺酸酐在吡啶-二氯甲烷溶液中反应制

得的三氟甲磺酸酯化合物 XXIIa 和 XXIIb,如上所述在 Buckwald 或 Hartwig 条件下可产生偶联化合物 XXIIa 和 XXIIb。

[0204]



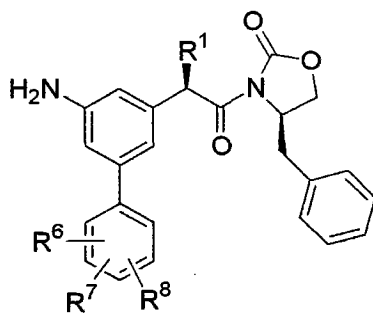
XXIIa



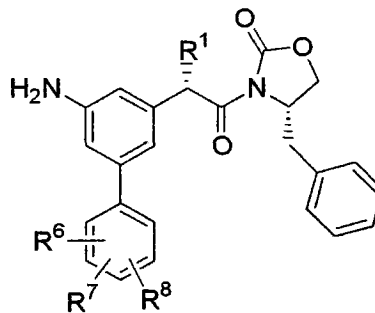
XXIIb

[0205] 在类似的条件下,化合物 XXIIIa 和 XXIIIb 可如前所述通过化合物 XXIIa 和 XXIIb 与二苯甲酮亚胺在三苯基膦和催化量的四(三苯基膦)钯(0)存在下反应来制备。可通过将化合物 XXIIIa 和 XXIIIb 与芳基羧醛或杂芳基羧醛进行还原胺化,接着由还原胺化或卤化烷烷基化进行氮的烷基化,随后在 THF 水溶液中用氢氧化锂和过氧化氢除去手性辅助基团,从而产生手性化合物 Ia 和 Ib。

[0206]



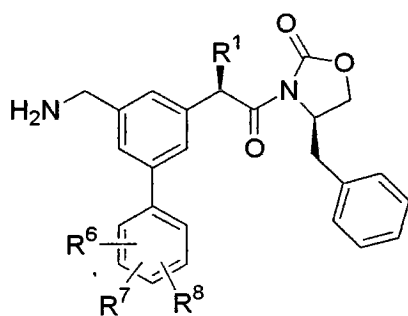
XXIIIa



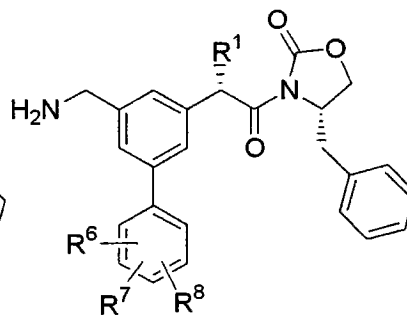
XXIIIb

[0207] 或者,化合物 XXIVa 和 XXIVb 可如之前所述从 XXIIa 和 XXIIb 制备:先用氰化锌和四(三苯基膦)钯进行反应,然后在酸醇介质中用氧化铂将氰基化合物还原。手性胺化合物 XXIVa 和 XXIVb 可用于按照与之前所述相似的路线制备式 Ia 和 Ib 最终目标化合物。

[0208]



XXIVa



XXIVb

[0209] 合成工艺

[0210] 所有的反应均在惰性气氛下进行,除非另有指明。核磁共振谱由 Bruker dpx400

测定获得。方法 A 的 LCMS 在 Agilent 1100 上实施,采用 ZORBAX[®] SB-C18, 4.6×75mm, 3.5 微米色谱柱。色谱柱流速为 1ml/min, 所用溶剂为水和乙腈 (0.1% TFA), 进样体积为 10 μl。波长为 254 和 210nm。方法描述如下:

[0211]

方法	流速	溶剂
A	1ml/min	0-1.5-95% MeCN 1.5-6min 95% 4.5-5min 95% -5% MeCN

[0212] 缩写

[0213]

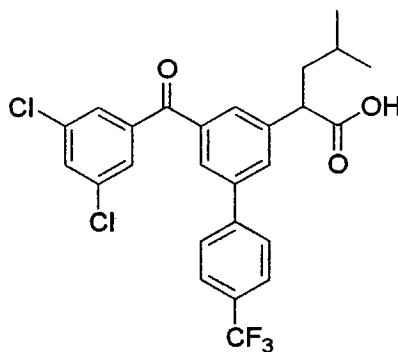
Ac	乙酰基
d	双峰
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
e. e.	对映体过量
Eq	当量
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
h	小时
HPLC	高效液相色谱法
K ₂ CO ₃	碳酸钾
l	升
LCMS	液相色谱-质谱
LDA	二异丙基氨基锂

M	摩尔
m	多重峰
Me	甲基
min	分钟
mol	摩尔
NMR	核磁共振
q	四重峰
RT	保留时间
s	单峰
sat	饱和的
t	三重峰
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

[0214] 实例 1

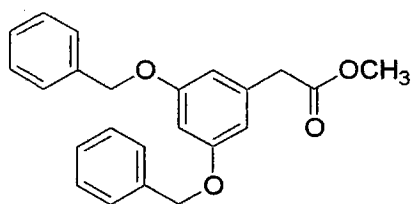
[0215] 2-[5-(3,5-二氯-苯甲酰)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0216]



[0217] a) (3,5-二苄氧基苯基)-乙酸甲酯

[0218]

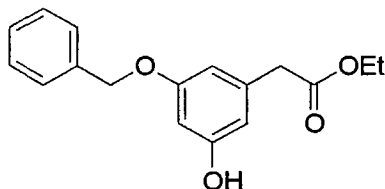


[0219] 在 N₂ 下将 (3,5-二羟基-苯基)-乙酸甲酯 (得自 Aldrich, 70g, 0.385mol)、苄

基溴 (137mL, 1.16mol)、碳酸钾 (160g, 1.16mol) 和 DMF (1.5L) 的混合物于室温下机械搅拌过夜。将所得反应混合物在搅拌下倒入 1.5L 的冰水混合物中。过滤获得沉淀, 随即使用庚烷对其进行洗涤以去除苄基溴, 得到棕色固体形式的标题化合物 (123.7g), 将此固体风干后用于下一步反应。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.60 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.05 (s, 4H), 6.60 (s, 3H), 7.35-7.50 (m, 10H); $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (M+H) 的计算值为 363.15, 测量值为 363。

[0220] b) (3-苄氧基-5-羟基苯基)-乙酸乙酯

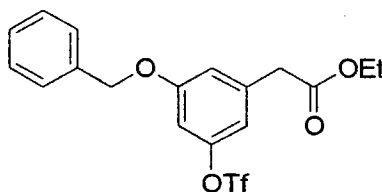
[0221]



[0222] 取 (3,5-二苄氧基苯基)-乙酸甲酯 (50g, 1.38 摩尔) 与 NaOH (6.6g, 1.65 摩尔) 溶于 1L 的 EtOH (存在有 10% 的 Pd-C) 中制成溶液, 将此溶液在 Parr 摇动器中进行氢化, 直到消耗一当量的氢为止。用浓 HCl 对此混合物进行酸化, 然后去除催化剂和溶剂, 得到油残留物。粗产物通过 ISCO 硅胶柱色谱法 (ISCO) 进行纯化, 使用 EtOAc-庚烷作为洗脱液 (洗脱梯度为 10% 到 75% 的 EtOAc), 纯化后获得 25 克 (产量为 65%) 的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.15-1.20 (t, 3H), 3.4- (s, 2H), 4.05-4.1 (q, 2H), 4.9 (s, 2H), 5.5 (s, 1H), 6.4 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.207.35 (m, 5H); $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (M+H) 的计算值为 287.3, 测量值为 287。

[0223] c) (3-苄氧基-5-三氟甲磺酰氧基-苯基)-乙酸乙酯

[0224]

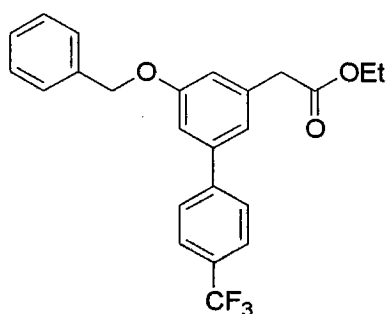


[0225] 将吡啶 (62.5mL, 0.78mol) 加入到 3-(苄氧基-5-羟基苯基)-乙酸乙酯 (74.4g, 0.26mol) 的二氯甲烷 (700mL) 溶液中。将此混合物冷却至 0℃。向此冷却溶液中加入三氟甲磺酸酐 (65.6mL, 0.39mol), 加入时间为 1.5h, 保持内部温度在 5℃ 以下, 再在 0℃ 下搅拌 0.5h。将此反应混合物倒入 1N HCl (420mL) 与湿冰 (105g) 的混合物中, 并搅拌 0.5h。用二氯甲烷 (2×100mL) 萃取水层。合并的级分用水 (2×100mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (2×100mL) 和盐水 (2×100mL) 进行洗涤。对有机相进行干燥 (MgSO_4), 并在真空中浓缩获得微红色液体 (108g), 此液体无需进一步纯化就继续进行下一步骤。

[0226] $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ (M+H) 的计算值为 419.07, 测量值为 419.1。

[0227] d) (5-苄氧基-4'-三氟甲基联苯-3-基)-乙酸乙酯

[0228]

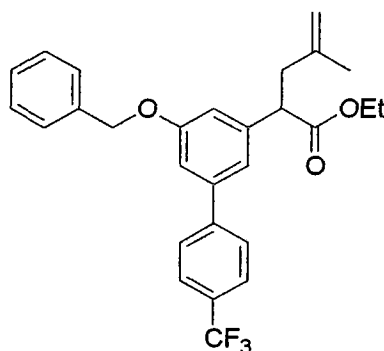


[0229] 机械搅拌 (3-苄氧基-5-三氟甲磺酰氧基-苯基)-乙酸乙酯 (108g, 0.26mol)、4-(三氟甲基)苯基硼酸 (55.6g, 0.29mol)、1,2-二甲氧基乙烷 (1.1L) 和 Na_2CO_3 水溶液 (2M, 129mL, 0.26mol) 的混合物, 同时在室温下通入 N_2 10min。向此体系中添加 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (480mg, 0.42mmol) 并加热回流 (95℃) 2.5h。用 EtOAc (0.5L) 稀释此红棕色混合物, 并用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3×200mL) 和盐水 (2×200mL) 进行洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 有机级分, 并在真空中浓缩。粗混合物由 ISCO 柱色谱法进行纯化, 以获得 (5-苄氧基-4'-三氟甲基联苯-3-基)-乙酸乙酯 (107g, 100%)。

[0230] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (t, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.34-7.49 (m, 5H), 7.67 (s, 4H); $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 的计算值为 415.14, 测量值为 415.2。

[0231] e) 2-(5-苄氧基-4'-三氟甲基联苯-3-基)-4-甲基-4-戊烯酸乙酯

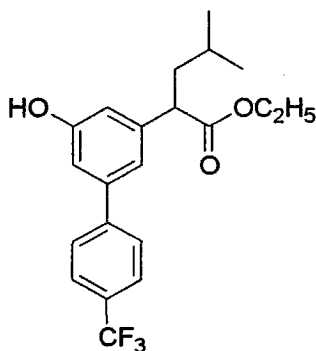
[0232]



[0233] 在 -78℃ 下向化合物 1d (4.9g, 11.8mmol) 的 THF (50mL) 溶液中逐滴加入 $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ (1N 的 THF 溶液, 14.2mL, 14.2mmol)。在 -78℃ 下搅拌反应混合物 1h, 然后逐滴加入 3-溴-2-甲基丙烯 (1.25mL, 12.4mmol)。将此溶液缓慢升温至 -35℃, 并在 -35℃ 下搅拌 0.5h。用 NH_4Cl 饱和溶液猝灭反应, 然后用 EtOAc 进行萃取。使有机萃取物干燥 (Na_2SO_4)、浓缩, 并采用柱色谱法进行纯化, 获得透明油状的化合物 1e (5.1g, 92%) ; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.19-1.29 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.67 (s, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 的计算值为 469.19, 测量值为 469。

[0234] f) 2-(5-羟基-4'-三氟甲基联苯-3-基)-4-甲基-戊酸乙酯

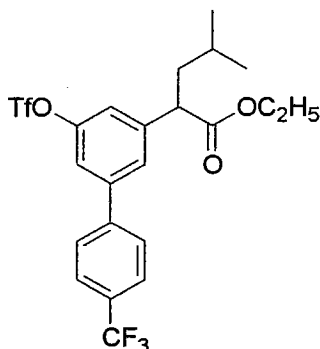
[0235]



[0236] 将化合物 1e (5.1g, 10.9mmol) 和加在 EtOH (50mL) 中的 10% Pd/C (500mg) 的混合物在 H_2 (40psi) 下于 Par 摇动器中氢化 20h。将所得反应混合物通过硅藻土 (celite pad) 进行过滤, 浓缩滤液获得透明油状的标题化合物 (4.2g, 100%), 1H NMR (300MHz, 氘代氯仿) 1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.92 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.25 (m, 3H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.67 (t, J = 7.7Hz, 1H), 4.10-4.29 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.97 (t, J = 2.0Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.65 (s, 4H); C₂₁H₂₃F₃O₃ (M+H) 的计算值为 381.16, 测量值为 381。

[0237] g) 4-甲基-2-(5-三氟甲磺酰氧基-4'-三氟甲基联苯-3-基)-戊酸乙酯

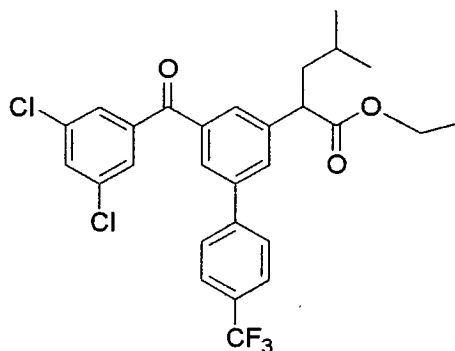
[0238]



[0239] 取化合物 1f 即 2-(5-羟基-4'-三氟甲基联苯-3-基)-4-甲基-戊酸乙酯 (2.8g, 7.36mmol) 和 N-苯基-双-(三氟甲磺酰亚胺) (3.16g, 8.83mmol) 在 THF (30mL) 中配制成溶液, 在 N_2 下向该溶液中加入 Et_3N (2.05mL, 14.7mmol)。将反应混合物加热回流过夜。在冷却至室温后, 将该溶液浓缩并采用柱色谱法进行纯化, 获得无色稠油状标题化合物 (3.7g, 98%); 1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.94 (dd, J = 6.60, 1.47Hz, 6H), 1.22-1.28 (m, 3H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.69 (ddd, J = 13.82, 7.09, 6.97Hz, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 3.75 (t, J = 7.83Hz, 1H), 4.10-4.21 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 4H); C₂₂H₂₂F₆O₅S (M+H) 的计算值为 513.11, 测量值为 513。

[0240] h) 2-[5-(3,5-二氯-苯甲酰)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸乙酯

[0241]



[0242] 将化合物 1g(100mg, 0.195mmol)、3,5-二氯-苄基-硼酸(63mg, 0.33mmol)、 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (14.3mg, 0.020mmol)、 K_2CO_3 (81mg, 0.585mmol) 和 KI(97mg, 0.585mmol) 于苯甲醚(2mL) 中的混合物在 85℃下, 在使用充有 CO 气体的气球 CO 气氛下加热 24h。在冷却至室温后, 将该溶液在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。将有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩并采用柱色谱法进行纯化, 获得乙酯中间体。

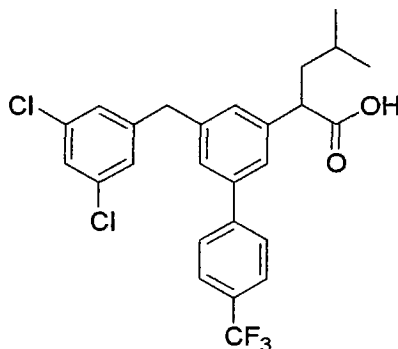
[0243] i) 2-[5-(3,5-二氯-苄基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0244] 将上述中间体和 NaOH(2N 的 H_2O 溶液, 0.147mL, 0.294mmol) 于 THF-MeOH(0.6mL-0.6mL) 中的混合物搅拌 18h 并浓缩。加入 CH_2Cl_2 和水, 所得混合物用 1N HCl 酸化。分离有机相, 并用 CH_2Cl_2 萃取水相。将合并的有机层干燥、浓缩并采用柱色谱法进行纯化, 获得 45mg 白色固体状化合物 h(45%, 2步); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ 0.96(dd, $J = 6.60, 1.47\text{Hz}$, 6H), 1.53(ddd, $J = 13.57, 6.72, 6.60\text{Hz}$, 1H), 1.77(ddd, $J = 13.82, 7.70, 6.36\text{Hz}$, 1H), 2.00(dt, $J = 13.51, 7.67\text{Hz}$, 1H), 3.88(t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.80(m, 6H), 7.83-7.88(m, 2H), 7.95-7.98(m, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 的计算值为 509.08, 测量值为 509.1。

[0245] 实例 2

[0246] 2-[5-(3,5-二氯-苄基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0247]



[0248] 将化合物 1g(50mg, 0.098mmol)、3,5-二氯-苄基氯化锌(0.5M 的 THF 溶液, 0.588mL, 0.294mmol) 和 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (7.2mg, 0.0098mmol) 于 THF(1.5mL) 中的混合物用 N_2 脱气 6min, 并在微波辐射下(300W, 250psi) 于 120℃加热 20min。在冷却至室温后, 将该溶液在 EtOAc 和 NH_4Cl 饱和溶液之间分配。将有机层干燥(Na_2SO_4)、浓缩并采用柱色谱法进行纯化, 获得乙酯中间体。

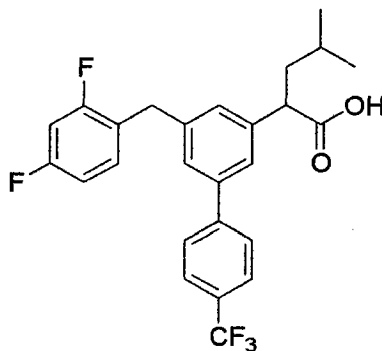
[0249] 按照与实例 1 步骤(2) 相同的水解方法将上述酯中间体水解, 以获得标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ ppm 0.84(dd, $J = 6.48, 3.30\text{Hz}$, 6H), 1.39(ddd, $J = 13.57, 6.72,$

6.60Hz, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 2H), 7.12 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 4H); $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_2$ (M+Na) 的计算值为 517.1, 测量值为 517.0。

[0250] 实例 3

[0251] 2-[5-(2,4-二氟-苄基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0252]

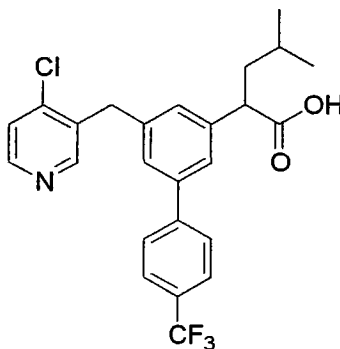


[0253] 在实例 2 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与 2,4-二氟-苄基-氯化锌的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.75-0.85 (m, 6H), 1.37 (dt, $J = 13.39, 6.63\text{Hz}$, 1H), 1.54 (ddd, $J = 13.69, 7.21, 6.97\text{Hz}$, 1H), 1.85 (ddd, $J = 13.51, 7.52, 7.34\text{Hz}$, 1H), 3.60 (t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.73-6.84 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 4H); $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{O}_2$ (M+Na) 的计算值为 485.16, 测量值为 485.1。

[0254] 实例 4

[0255] 2-[5-(4-氯-吡啶-3-基甲基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0256]

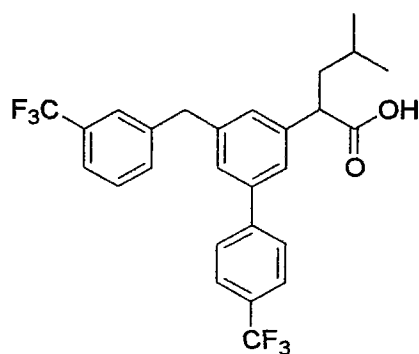


[0257] 在实例 2 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与 4-氯-吡啶基-3-甲基氯化锌的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.83 (td, $J = 7.34, 1.96\text{Hz}$, 6H), 1.40 (ddd, $J = 13.33, 6.60, 6.48\text{Hz}$, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.87 (ddd, $J = 13.27, 8.50, 7.09\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.58-7.70 (m, 5H), 8.20 (d, $J = 2.20\text{Hz}$, 1H); $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) 的计算值为 462.14, 测量值为 462.1。

[0258] 实例 5

[0259] 4-甲基-2-[4'-三氟甲基-5-(3-三氟甲基-苄基)-联苯-3-基]-戊酸

[0260]

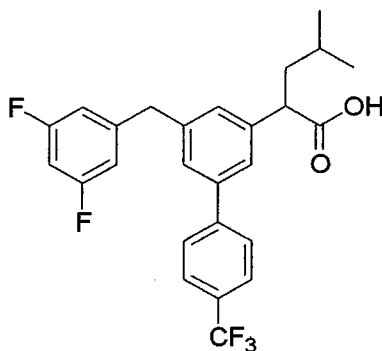


[0261] 在实例 2 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与 3-三氟甲基苄基氯化锌的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.76-0.86(m, 6H), 1.36(dt, J = 13.51, 6.82Hz, 1H), 1.54-1.62(m, 1H), 1.80-1.91(m, 1H), 3.62(t, J = 7.83Hz, 1H), 4.05(s, 2H), 7.16(s, 1H), 7.33-7.44(m, 6H), 7.64(q, J = 8.56Hz, 4H); C₂₇H₂₄F₆O₂ (M+Na) 的计算值为 517.17, 测量值为 517.2。

[0262] 实例 6

[0263] 2-[5-(3,5-二氟-苄基)-4'-(三氟甲基联苯-3-基)]-4-甲基-戊酸

[0264]

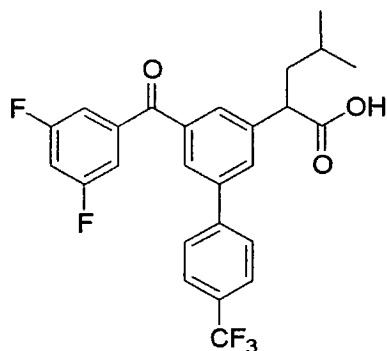


[0265] 在实例 2 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与 3,5-二氟苄基氯化锌的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.83(dd, J = 6.60, 3.18Hz, 6H), 1.37-1.41(m, 1H), 1.55-1.62(m, 1H), 1.86(dd, J = 7.70, 5.99Hz, 1H), 3.63(t, J = 7.70Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 6.64-6.67(m, 1H), 6.75(dd, J = 8.56, 2.20Hz, 2H), 7.17(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.41-7.42(m, 1H), 7.62-7.65(m, 2H), 7.67-7.70(m, 2H); C₂₆H₂₃F₅O₂ (M+H) 的计算值为 463.16, 测量值为 463.3。

[0266] 实例 7

[0267] 2-[5-(3,5-二氟-苯甲酰)-4'-(三氟甲基联苯-3-基)]-4-甲基-戊酸

[0268]

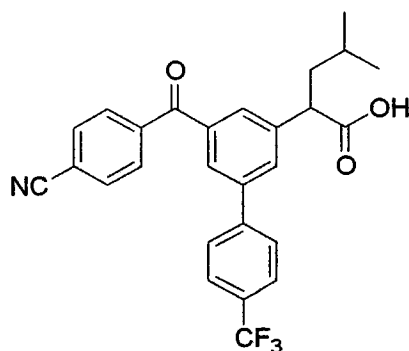


[0269] 在实例 1 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与 3,5-二氟苯基硼酸的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.96(dd, J = 6.60, 1.71Hz, 6H), 1.53(dt, J = 13.51, 6.82Hz, 1H), 1.69-1.79(m, 1H), 1.96-2.05(m, 1H), 3.88(t, J = 7.83Hz, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.39(ddd, J = 12.35, 4.65, 2.32Hz, 2H), 7.76-7.86(m, 5H), 7.92-8.00(m, 2H); C₂₆H₂₁F₅O₃(M+Na) 的计算值为 499.14, 测量值为 499.0。

[0270] 实例 8

[0271] 2-[5-(4-氰基-苯甲酰)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0272]

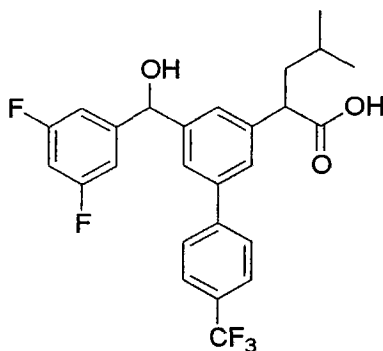


[0273] 在实例 1 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与 4-氰基苯基硼酸的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.96(dd, J = 6.60, 1.47Hz, 6H), 1.50-1.57(m, 1H), 1.74(dd, J = 13.82, 6.97Hz, 1H), 2.02(dd, J = 7.58, 5.87Hz, 1H), 3.88(t, J = 7.83Hz, 1H), 7.76-7.87(m, 5H), 7.91-7.97(m, 6H); C₂₇H₂₂F₃N₃O₃(M+H) 的计算值为 466.16, 测量值为 466.2。

[0274] 实例 9

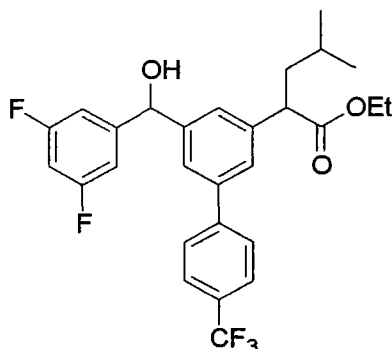
[0275] 2-[5-[(3,5-二氟-苯基)-羟基-甲基]-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0276]



[0277] a) 2-{5-[(3,5-二氟-苯基)-羟基-甲基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸乙酯

[0278]

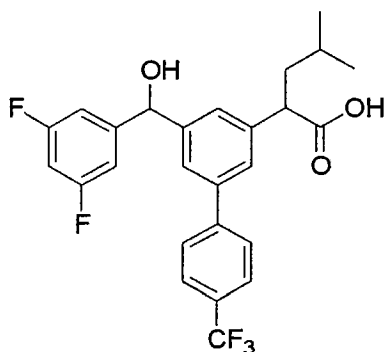


[0279] 用 3,5-二氟苯基硼酸替代 3,5-二氯苯基硼酸,并按照与制备化合物 1h 相同的 Suzuki 偶联方法获得酯中间体。

[0280] 将 NaBH_4 (1.1mg, 0.03mmol) 添加至上述中间体 (10mg, 0.02mmol) 的 THF-EtOH (0.5mL-0.5mL) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物 4h 并浓缩。采用制备薄层色谱法 (TLC) 将残余物纯化,以获得化合物 9a; ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.77-0.87 (m, 6H), 1.14 (t, $J = 7.21\text{Hz}$, 3H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.60 (dt, $J = 13.76, 6.94\text{Hz}$, 1H), 1.94 (dt, $J = 13.69, 7.70\text{Hz}$, 1H), 2.40 (dd, $J = 6.36, 3.42\text{Hz}$, 1H), 3.64 (t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 5.78 (d, $J = 2.20\text{Hz}$, 1H), 6.63 (tt, $J = 8.80, 2.32\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56-7.65 (m, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{O}_3$ (M+Na) 的计算值为 529.19, 测量值为 529.2。

[0281] b) 2-{5-[(3,5-二氟-苯基)-羟基-甲基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸

[0282]



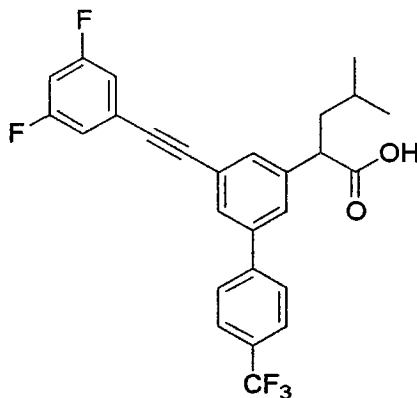
[0283] 按照与实例 1 中相同的水解方法将上述中间体水解,以获得标题化合物; ^1H

NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.85-0.94(m, 6H), 1.47(dt, $J = 13.45, 6.72\text{Hz}$, 1H), 1.68(ddd, $J = 13.69, 7.21, 6.97\text{Hz}$, 1H), 1.92-2.02(m, 1H), 3.75(t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 5.84(s, 1H), 6.79(tt, $J = 9.05, 2.20\text{Hz}$, 1H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.57(d, $J = 17.12\text{Hz}$, 2H), 7.72-7.80(m, 4H)。

[0284] 实例 10

[0285] 2-[5-(3,5-二氟-苯基乙炔基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0286]



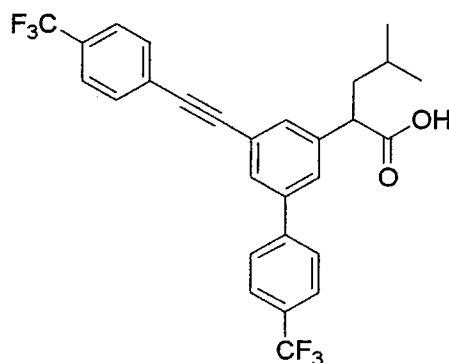
[0287] 将化合物 1g(50mg, 0.098mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6.9mg, 0.0098mmol) 于 Et_2NH (2mL) 中的混合物在 N_2 下搅拌 20min, 并加入 CuI (1mg, 0.0049mmol)。搅拌 20min 后, 加入 1-乙炔基-3,5-二氟-苯 (40mg, 0.29mmol)。将反应混合物在 85°C 下加热 24h。在冷却至室温后, 将该溶液在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。将有机层干燥 (Na_2SO_4)、浓缩并采用制备薄层色谱法进行纯化, 以获得乙酯中间体。

[0288] 按照与实例 1 中相同的水解方法将上述中间体水解, 以获得标题化合物; ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.77-0.88(m, 6H), 1.43(dt, $J = 13.45, 6.72\text{Hz}$, 1H), 1.62(ddd, $J = 13.82, 7.09, 6.97\text{Hz}$, 1H), 1.92(dt, $J = 13.63, 7.61\text{Hz}$, 1H), 3.69(t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.95(m, 1H), 7.02-7.11(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.58(t, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.74(m, 5H)。

[0289] 实例 11

[0290] 4-甲基-2-[4'-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基乙炔基)-联苯-3-基]-戊酸

[0291]



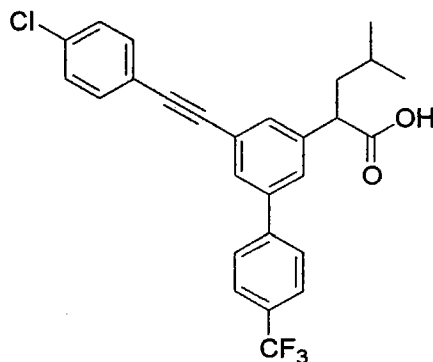
[0292] 在实例 10 所述的条件下, 通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸 (中间体化合物 1g) 与 1-乙炔基-4-三氟甲基-苯的 Sonogashira 偶联反应制备标题化合物;

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.86 (dd, $J = 6.60, 1.96\text{Hz}$, 6H), 1.44 (dt, $J = 13.45, 6.72\text{Hz}$, 1H), 1.62 (ddd, $J = 13.82, 7.09, 6.97\text{Hz}$, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 3.70 (t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.73 (m, 9H)。

[0293] 实例 12

[0294] 2-[5-(4-氯-苯基乙炔基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0295]

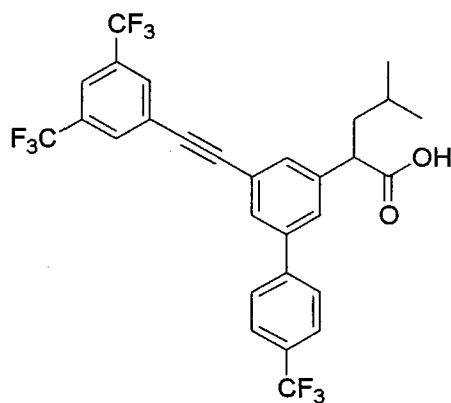


[0296] 在实例 10 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与 1-乙炔基-4-氯-苯的 Sonogashira 偶联反应制备标题化合物; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.77-0.87 (m, 6H), 1.43 (dt, $J = 13.39, 6.63\text{Hz}$, 1H), 1.61 (ddd, $J = 13.63, 7.09, 6.91\text{Hz}$, 1H), 1.91 (dt, $J = 13.51, 7.67\text{Hz}$, 1H), 3.68 (t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.54 (t, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.71 (m, 4H)。

[0297] 实例 13

[0298] 2-[5-(3,5-双-三氟甲基-苯基乙炔基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

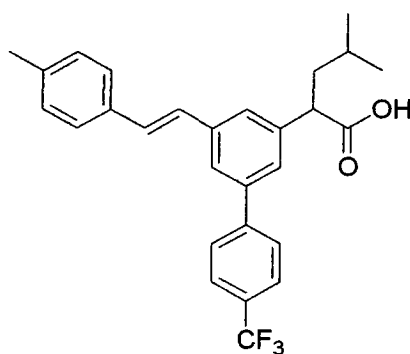
[0299]



[0300] 在实例 10 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与 3,5-双(三氟甲基)-苯的 Sonogashira 偶联反应制备标题化合物; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.89-0.99 (m, 6H), 1.53 (dt, $J = 13.51, 6.82\text{Hz}$, 1H), 1.73 (ddd, $J = 13.76, 7.34, 7.03\text{Hz}$, 1H), 2.02 (ddd, $J = 13.57, 7.83, 7.70\text{Hz}$, 1H), 3.81 (t, $J = 7.70\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.70-7.86 (m, 6H), 7.94-8.02 (m, 1H), 8.15 (s, 2H)。

[0301] 实例 14

[0302] 2-[5-(2-联苯-4-基-乙烯基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

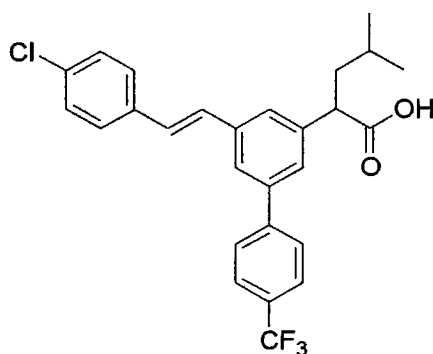


[0313] 在实例 14 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与反式-2-(4-甲基苯基)-乙烯基-硼酸的Nigishi 偶联反应制备标题化合物;
¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.87(dd, J = 6.60, 3.18Hz, 6H), 1.46(dt, J = 13.39, 6.63Hz, 1H), 1.63(ddd, J = 13.63, 7.09, 6.91Hz, 1H), 1.88-1.97(m, 1H), 2.23(s, 3H), 3.68(t, J = 7.83Hz, 1H), 7.03-7.12(m, 4H), 7.35-7.39(m, 3H), 7.46(s, 1H), 7.62(d, J = 11.49Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.69-7.79(m, 2H); C₂₈H₂₇F₃O₂ (M+H) 的计算值为 453.20, 测量值为 453.1。

[0314] 实例 17

[0315] 2-{5-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸

[0316]

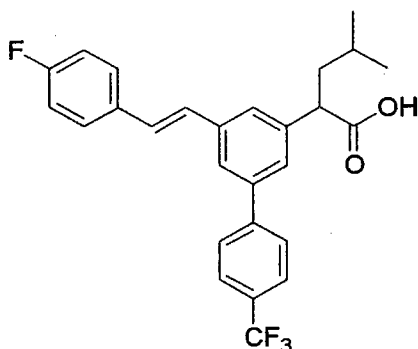


[0317] 在实例 14 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与反式-2-(4-氯苯基)-乙烯基-硼酸的Nigishi 偶联反应制备标题化合物;
¹H NMR(300MHz, MeOD) δ ppm 0.79(dd, J = 6.41, 2.64Hz, 6H), 1.25-1.37(m, 1H), 1.45(ddd, J = 13.47, 7.16, 6.88Hz, 1H), 1.67-1.77(m, 1H), 3.51(t, J = 7.72Hz, 1H), 6.56-6.65(m, 2H), 7.09-7.18(m, 5H), 7.34(d, J = 18.09Hz, 2H), 7.54-7.63(m, 4H); C₂₇H₂₄ClF₃O₂ (M+Na) 的计算值为 495.14, 测量值为 495.3。

[0318] 实例 18

[0319] 2-{5-[2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸

[0320]

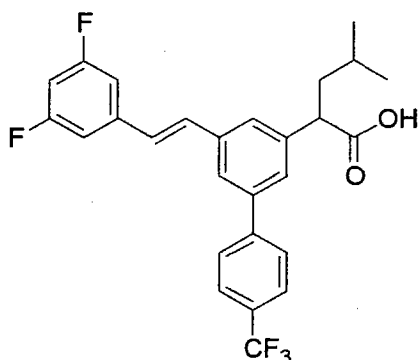


[0321] 在实例 14 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与反式-2-(4-氯苯基)-乙烯基-硼酸的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.95 (d, J = 6.60Hz, 6H), 1.57 (ddd, J = 13.33, 6.85, 6.72Hz, 1H), 1.76 (ddd, J = 13.82, 7.09, 6.97Hz, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 3.78 (t, J = 7.70Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 4H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (s, 4H)。

[0322] 实例 19

[0323] 2-[5-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0324]

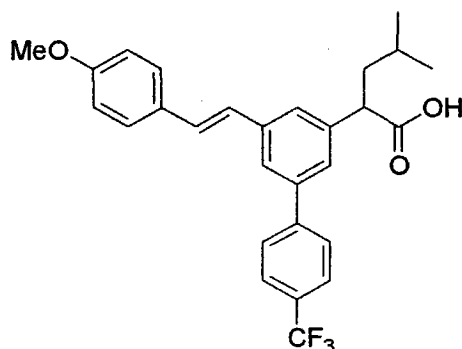


[0325] 在实例 14 所述的条件下,通过 4- 甲基 -2-(5- 三氟甲基联苯 -3- 基) 戊酸 (中间体化合物 1g) 与反式 -2-(3,5- 二氟代苯基) - 乙烯基 - 硼酸的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物 ;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.83-0.90(m, 6H), 1.45(dt, J = 13.27, 6.69Hz, 1H), 1.64(ddd, J = 13.69, 7.21, 6.97Hz, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 3.70(t, J = 7.83Hz, 1H), 6.70-6.76(m, 1H), 7.09-7.15(m, 2H), 7.20(d, J = 15.90Hz, 2H), 7.46-7.54(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.67(d, J = 1.22Hz, 2H), 7.71-7.77(m, 2H) ;C₂₇H₂₃F₅O₂ (M+Na) 的计算值为 497.16, 测量值为 497.1。

[0326] 实例 20

[0327] 2-[5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

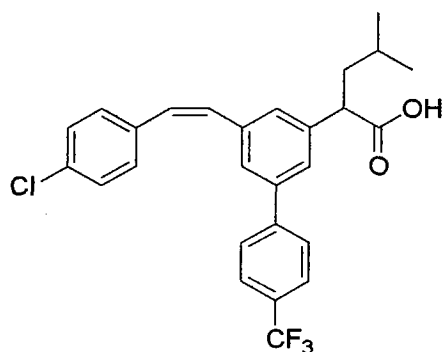
[0328]



[0329] 在实例 14 所述的条件下,通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸(中间体化合物 1g)与反式-2-(4-甲氧苯基)-乙烯基-硼酸的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.87(dd, J = 6.60, 3.18Hz, 6H), 1.46(dt, J = 13.21, 6.60Hz, 1H), 1.63(ddd, J = 13.82, 7.09, 6.97Hz, 1H), 1.87-1.98(m, 1H), 3.65-3.75(m, 4H), 6.81(d, J = 8.80Hz, 2H), 6.94-7.03(m, 1H), 7.07-7.17(m, 1H), 7.37-7.48(m, 4H), 7.58(s, 1H), 7.61-7.68(m, 2H), 7.72(d, J = 8.07Hz, 2H); C₂₈H₂₇F₃O₃(M+H) 的计算值为 469.19, 测量值为 469.2。

[0330] 实例 21

[0331] 2-{5-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸
[0332]

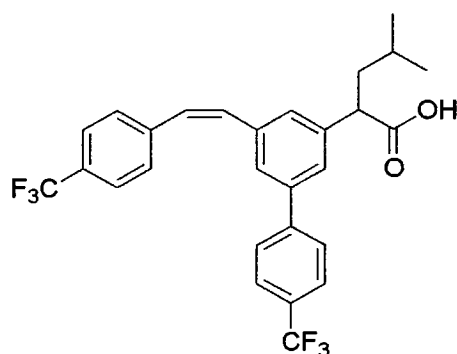


[0333] 将化合物 12(20mg, 0.042mmol)、5% Pd/CaCO₃(2mg)和 EtOAc(5mL)的混合物在 H₂(20psi)下于 Par 摇动器中氢化 9h。将所得反应混合物通过硅藻土(celite pad)进行过滤、浓缩并采用 HPLC 纯化,获得白色固体状的标题化合物(8mg, 40%);¹H NMR(300MHz, MeOD) δ ppm 0.79(dd, J = 6.41, 2.64Hz, 6H), 1.25-1.37(m, 1H), 1.45(ddd, J = 13.47, 7.16, 6.88Hz, 1H), 1.67-1.77(m, 1H), 3.51(t, J = 7.72Hz, 1H), 6.56-6.65(m, 2H), 7.09-7.18(m, 5H), 7.31(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.54-7.63(m, 4H); C₂₇H₂₄ClF₃O₂(M+Na) 的计算值为 495.14, 测量值为 495.3。

[0334] 实例 22

[0335] 4-甲基-2-{4'-三氟甲基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-联苯-3-基}-戊酸

[0336]

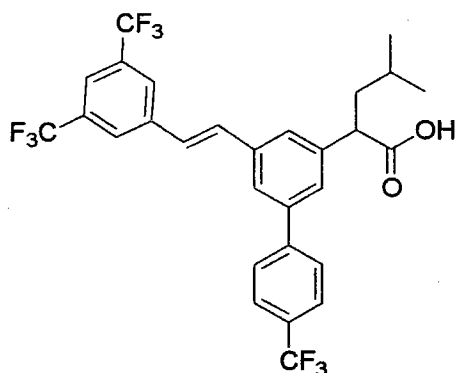


[0337] 将化合物 11 (15mg, 0.030mmol)、5% Pd/CaCO₃ (1.5mg) 和 MeOH (5mL) 的混合物于 Par 摇动器中在 H₂ (20psi) 下氢化 4h。将所得反应混合物通过硅藻土 (celite pad) 进行过滤、浓缩并采用 HPLC 纯化, 获得白色固体状的标题化合物 (6mg, 39%) ; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.76-0.84 (m, 6H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 6.88 (d, J = 12.2Hz, 1H), 6.81 (d, J = 12.4Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.48 (d, J = 7.83Hz, 2H), 7.52-7.62 (m, 5H) ; C₂₈H₂₄F₆O₂ (M+H) 的计算值为 506.17, 测量值为 506.1。

[0338] 实例 23

[0339] 2-[5-[2-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0340]

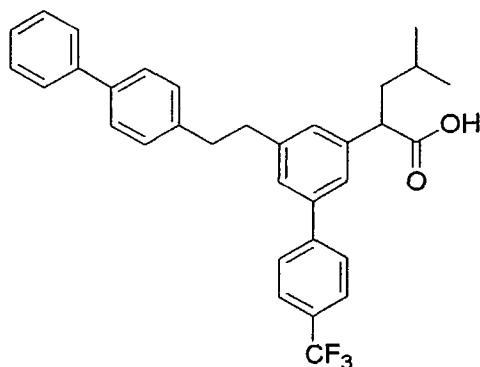


[0341] 在实例 14 所述的条件下, 通过 4-甲基-2-(5-三氟甲基联苯-3-基)戊酸 (中间体化合物 1g) 与反式-2-(3,5-双-三氟甲基苯基)-乙烯基-硼酸的 Nigishi 偶联反应制备标题化合物 ; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.98 (dd, J = 6.60, 3.18Hz, 6H), 1.56 (dt, J = 13.39, 6.63Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 13.69, 7.21, 6.97Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 13.57, 7.70, 7.58Hz, 1H), 3.82 (t, J = 7.70Hz, 1H), 7.52 (d, J = 16.5Hz, 1H), 7.44 (d, J = 16.5Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74-7.84 (m, 6H), 8.18 (s, 2H) ; C₂₉H₂₃F₉O₂ (M+H) 的计算值为 575.16, 测量值为 575.1。

[0342] 实例 24

[0343] 2-[5-(2-联苯-4-基-乙基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0344]

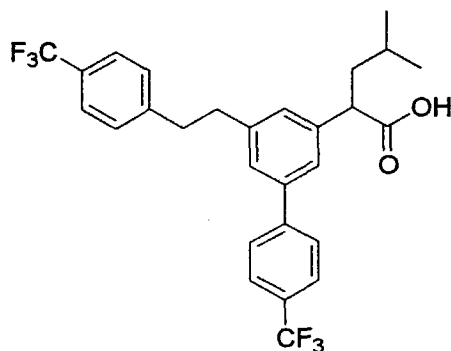


[0345] 将化合物 14 (20mg, 0.039mmol)、10% Pd/C (10mg) 和 MeOH (5mL) 的混合物于 Par 摇动器中在 H_2 (40psi) 下氢化 20h。将所得反应混合物通过硅藻土 (celite pad) 进行过滤、浓缩, 获得白色固体状的标题化合物 (19mg, 98%) ; 1H NMR (300MHz, MeOD) δ 0.83-0.92 (m, 6H), 1.46 (ddd, $J = 13.38, 6.59, 6.41$ Hz, 1H), 1.63 (ddd, $J = 13.75, 7.16, 6.97$ Hz, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.94-3.07 (m, 4H), 3.68 (t, $J = 7.72$ Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 8.29$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.54$ Hz, 2H), 7.64-7.71 (m, 4H) ; C33H31F3O2 (M+Na) 的计算值为 539.23, 测量值为 539.2。

[0346] 实例 25

[0347] 4-甲基-2-{4'-(三氟甲基)-5-[2-(4-(三氟甲基)-苯基)-乙基]-联苯-3-基}-戊酸

[0348]

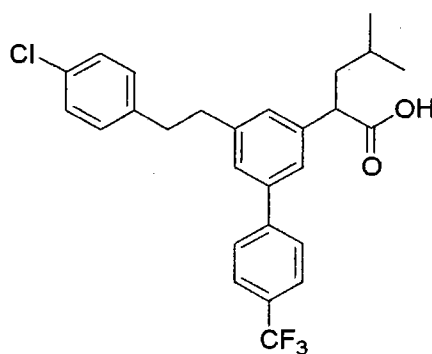


[0349] 在实例 24 所述的条件下, 通过化合物 15 的氢化制备标题化合物 ; 1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.83 (d, $J = 6.60$ Hz, 6H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 4H), 3.52 (t, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.07$ Hz, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 4H) ; C28H26F6O2 (M+Na) 的计算值为 531.18, 测量值为 531.2。

[0350] 实例 26

[0351] 2-{5-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4'-(三氟甲基)联苯-3-基}-4-甲基-戊酸

[0352]

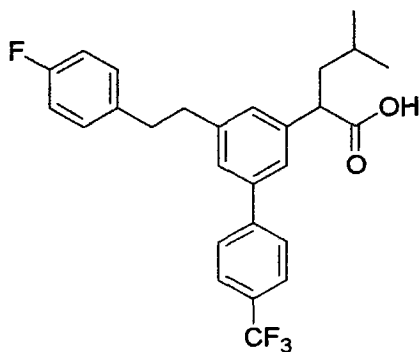


[0353] 在实例 24 所述的条件下,通过化合物 17 的氢化制备标题化合物;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.95(dd, J = 6.60, 1.71Hz, 6H), 1.46-1.53(m, 1H), 1.62-1.69(m, 1H), 1.91-1.99(m, 1H), 2.95-3.04(m, 4H), 3.70(t, J = 7.70Hz, 1H), 7.15-7.20(m, 3H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.33(d, J = 1.47Hz, 1H), 7.44(d, J = 1.71Hz, 1H), 7.74(s, 4H)。

[0354] 实例 27

[0355] 2-[5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸

[0356]

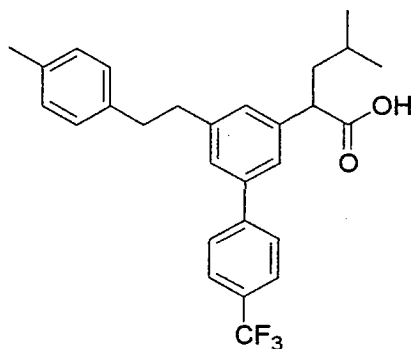


[0357] 在实例 24 所述的条件下,通过化合物 18 的氢化制备标题化合物;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.95(d, J = 6.60Hz, 6H), 1.40-1.50(m, 1H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.89-2.02(m, 1H), 2.90-3.02(m, 4H), 3.69(t, J = 7.5Hz, 1H), 6.95-7.00(m, 2H), 7.10-7.18(m, 3H), 7.36(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.73-7.78(m, 4H)。

[0358] 实例 28

[0359] 4-甲基-2-[5-(2-对甲苯基-乙基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-戊酸

[0360]



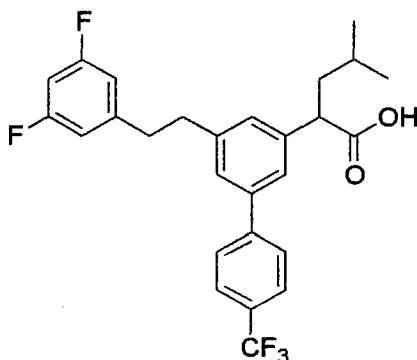
[0361] 在实例 24 所述的条件下,通过化合物 16 的氢化制备标题化合物;¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 0.83(dd, J = 6.60, 1.71Hz, 6H), 1.33-1.41(m, 1H), 1.53(ddd, J = 13.82, 7.09, 6.97Hz, 1H), 1.83(dt, J = 13.63, 7.61Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 2.78-2.90(m, 4H),

3.58 (t, $J = 7.70\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.97 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 4H)。

[0362] 实例 29

[0363] 2-{5-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸

[0364]



[0365] 在实例 24 所述的条件下,通过化合物 19 的氢化制备标题化合物; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.83 (dd, $J = 6.60, 1.96\text{Hz}$, 6H), 1.36 (ddd, $J = 13.33, 6.85, 6.72\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H), 2.87-2.90 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 6.62-6.70 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.68 (m, 4H); $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{O}_2(\text{M}+\text{Na})$ 的计算值为 499.18, 测量值为 499.2。

[0366] 本发明化合物的 γ -分泌酶调节活性的筛选

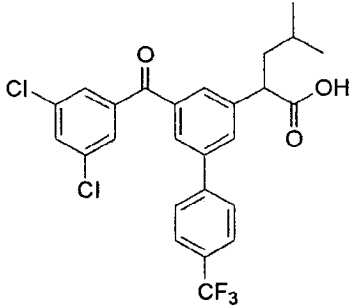
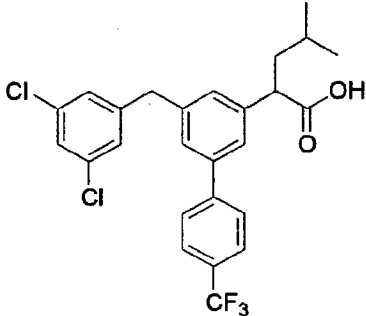
[0367] 采用生长于 DMEM/NUT-mix F12 (HAM) 中的携带有野生型 APP695 的 SKNBE2 细胞实施筛选,其中 DMEM/NUT-mix F12 (HAM) 由 Gibco 提供 (商品目录号 31330-38),其含有 5% 血清 /Fe, 补充有 1% 的非必需氨基酸。

[0368] 使细胞生长至接近铺满状态。

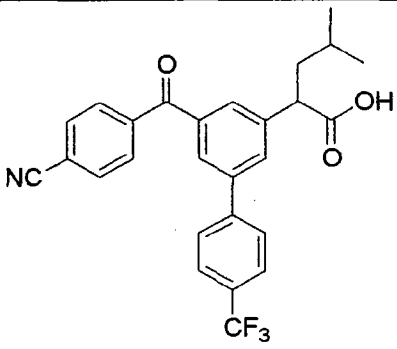
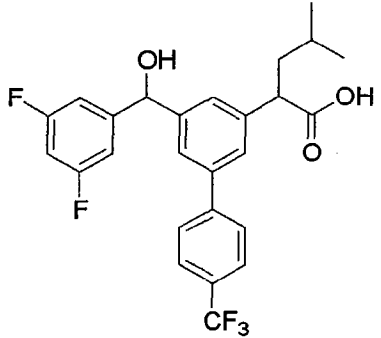
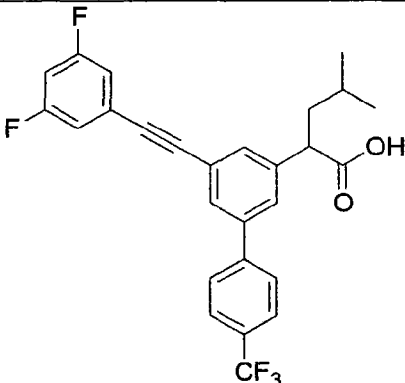
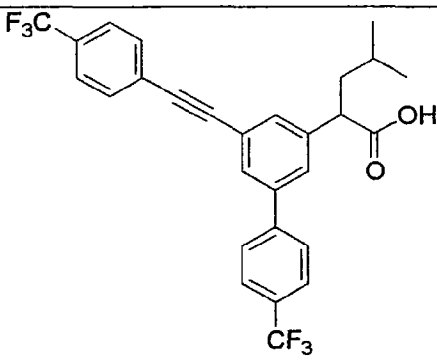
[0369] 采用如 Citron et al (1997) Nature Medicine 3:67 (Citron 等人, 自然医学杂志, 1997 年, 第 3 卷第 67 页) 中所描述的测定法进行筛选。

[0370] 本发明的代表性产物的 γ -分泌酶调节活性的实例示于下表中:

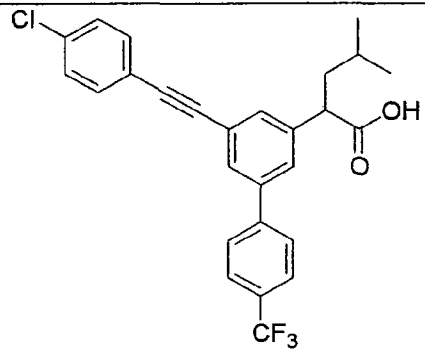
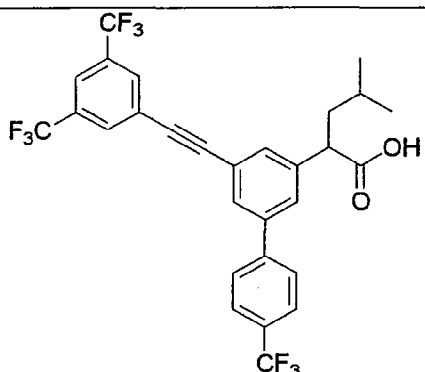
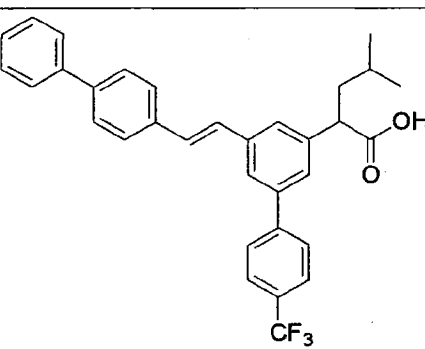
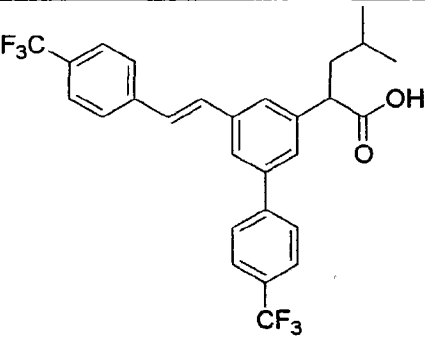
[0371]

化合物 编号	结构	化学名	降低 A β 42 的 EC50(μ M)	1 μ M 下的 A β %抑制
1		2-[5-(3,5-二氯-苯 甲酰)-4'-三氟甲基 联苯-3-基]-4-甲基 -戊酸	0.71	
2		2-[5-(3,5-二氯-苄 基)-4'-三氟甲基联 苯-3-基]-4-甲基- 戊酸	0.57	

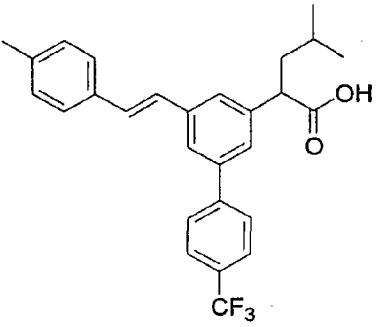
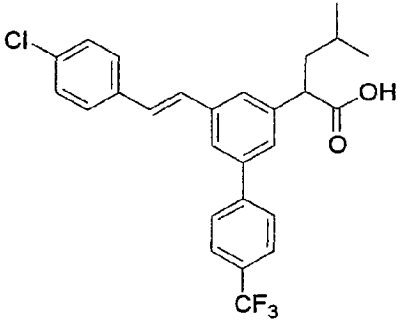
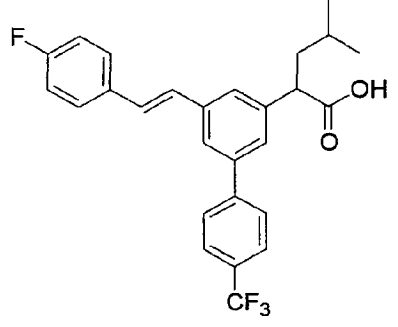
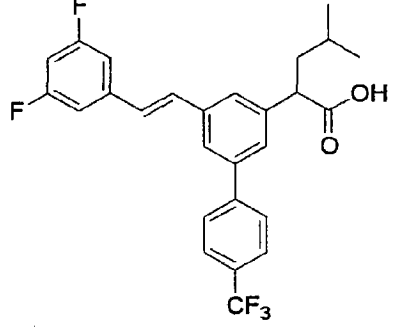
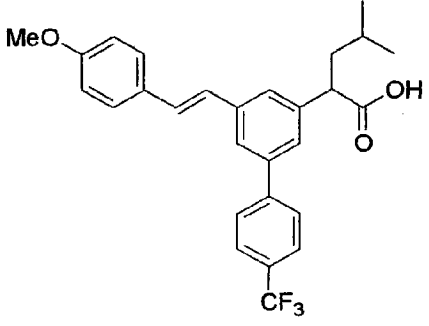
[0372]

8		2-[5-(4-氰基-苯甲酰)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸	25
9		2-{5-[(3,5-二氟-苯基)-羟基-甲基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸	14
10		2-[5-(3,5-二氟-苯基乙炔基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸	53
11		4-甲基-2-[4'-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基乙炔基)-联苯-3-基]-戊酸	10

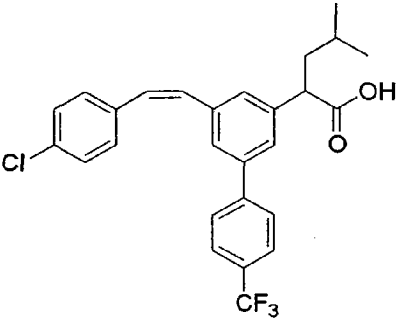
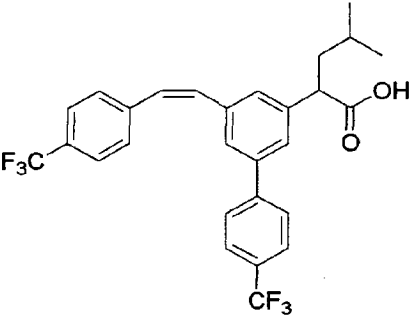
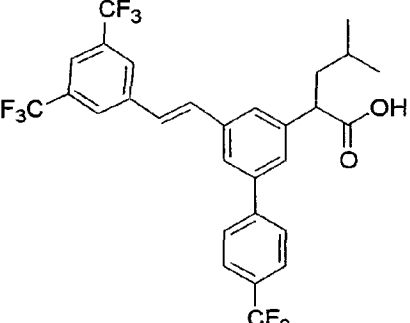
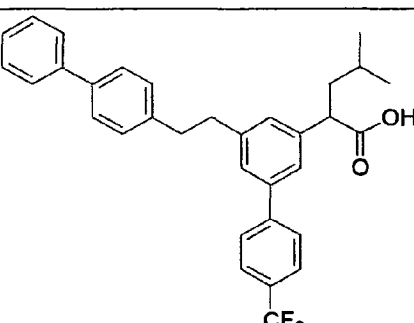
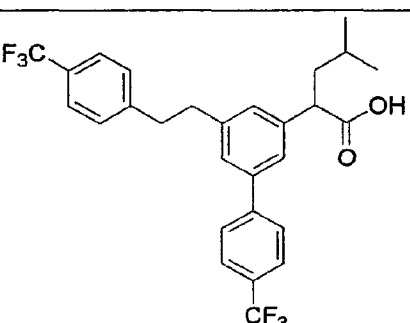
[0374]

12		2-[5-(4-氯-苯基乙炔基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸		18
13		2-[5-(3,5-双-三氟甲基-苯基乙炔基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸		28
14		2-[5-(2-联苯-4-基-乙烯基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸	0.15	
15		4-甲基-2-{4'-三氟甲基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-联苯-3-基}-戊酸	0.4	

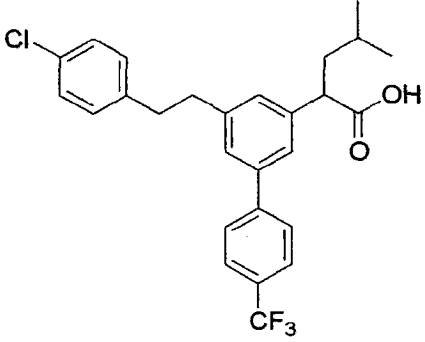
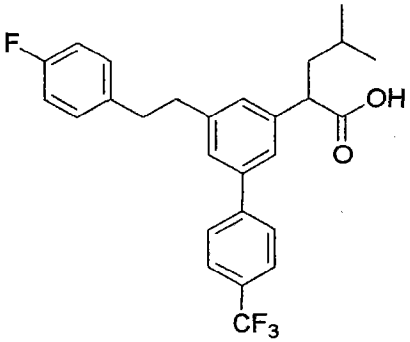
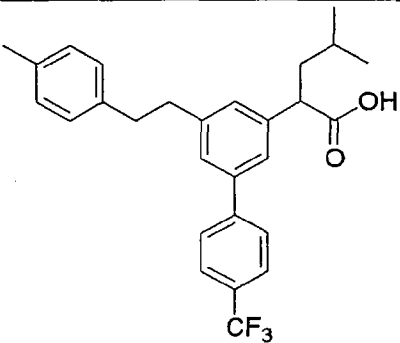
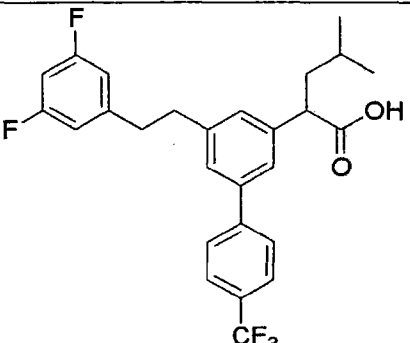
[0375]

16		4-甲基-2-[5-(2-对-甲基苯基-乙烯基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-戊酸	0.66	
17		2-{5-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸	0.36	
18		2-{5-[2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸	0.39	
19		2-{5-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸	0.45	
20		2-{5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸	0.61	

[0376]

21		2-{5-[2-(4-氯-苯基)-乙炔基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸		34
22		4-甲基-2-{4'-三氟甲基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙炔基]-联苯-3-基}-戊酸		46
23		2-{5-[2-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-乙炔基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸		72
24		2-[5-(2-联苯-4-基-乙基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-4-甲基-戊酸	0.21	
25		4-甲基-2-{4'-三氟甲基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-联苯-3-基}-戊酸	0.67	

[0377]

26		2-{5-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸	0.74	
27		2-{5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸	0.58	
28		4-甲基-2-[5-(2-对甲苯基-乙基)-4'-三氟甲基联苯-3-基]-戊酸	0.35	
29		2-{5-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-4'-三氟甲基联苯-3-基}-4-甲基-戊酸	0.41	

[0378] 虽然上述说明书以提供实例用于说明目的的方式教导了本发明的原理,但应当理解,本发明的实施涵盖了在如下权利要求书和它们的等同物范围内的所有常见变型形式、改变形式和/或修改形式。

[0379] 在上述说明书中所公开的所有出版物据此以引用方式全文并入本文。