



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101815707 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 02

(21) 申请号 200880110507. 5

代理人 陈文青

(22) 申请日 2008. 10. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

07117925. 3 2007. 10. 04 EP

60/998, 136 2007. 10. 09 US

C07D 271/06(2006. 01)

A61K 31/4245(2006. 01)

A61P 37/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 04. 01

(56) 对比文件

CN 1859908 A, 2006. 11. 08, 全文, 尤其是说明书第 1 页第 1 段, 权利要求 13 中表 B 第 2 个化合物.

WO 2006/131336 A1, 2006. 12. 14, 全文, 尤其是权利要求 1 和 6, 说明书第 39 页倒数第 2 段, 实施例 1-202.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2008/063185 2008. 10. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/043890 EN 2009. 04. 09

审查员 胡振

(73) 专利权人 默克雪兰诺有限公司

地址 瑞士科因辛斯

(72) 发明人 C·蒙塔涅 A·夸特特罗尼

W·索尔 A·邦布伦

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

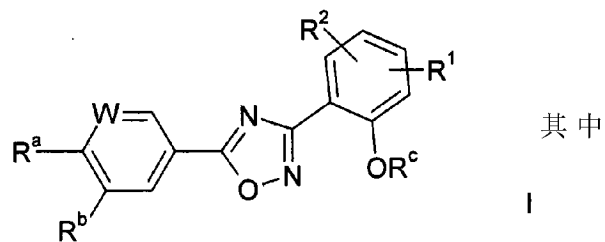
权利要求书8页 说明书112页

(54) 发明名称

噁二唑二芳基化合物

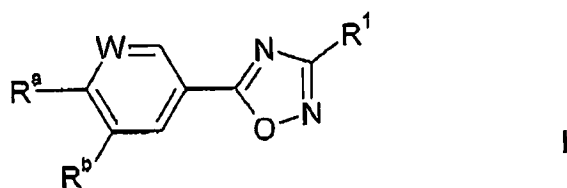
(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 所示的化合物:



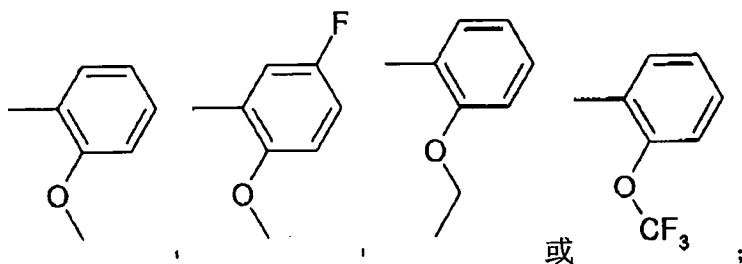
R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 W 具有如权利要求 1 中所述的意义。本发明的化合物用于例如治疗自身免疫性疾病,如多发性硬化症。

1. 通式 (I) 所示的化合物：



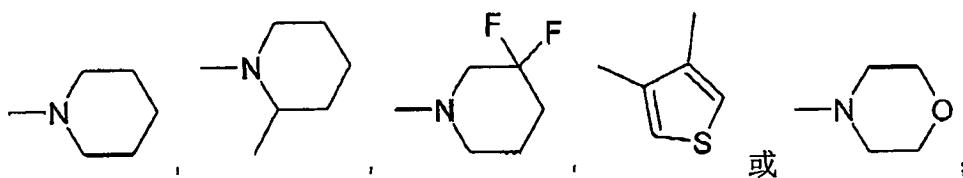
式中，

R^1 是



W 表示 CH 或 N，

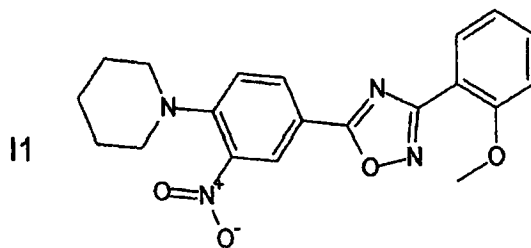
R^a 是

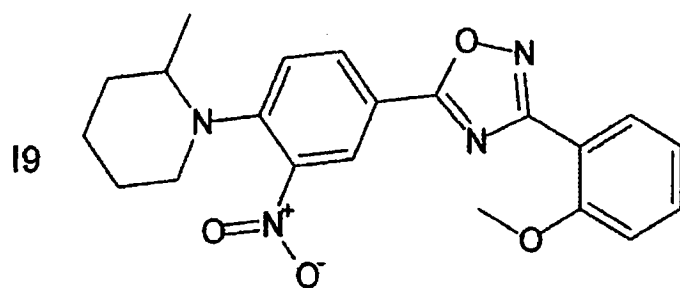
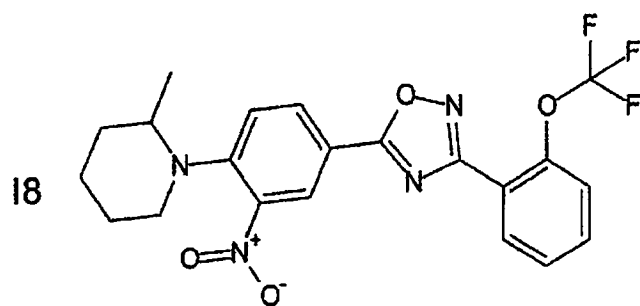
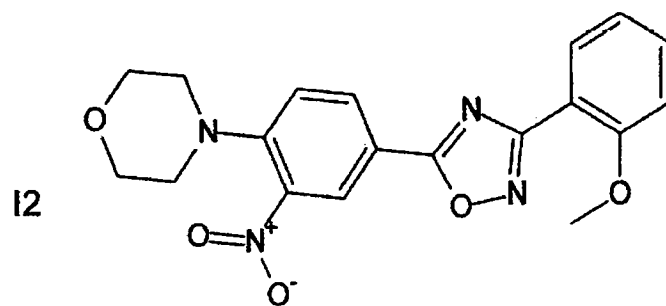


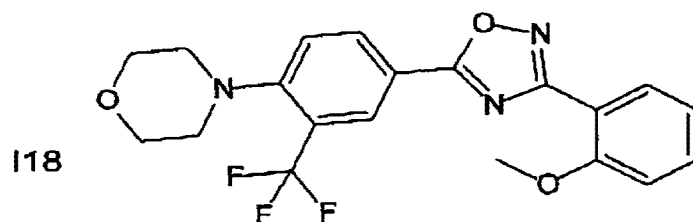
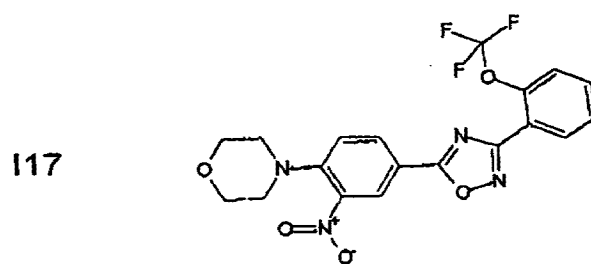
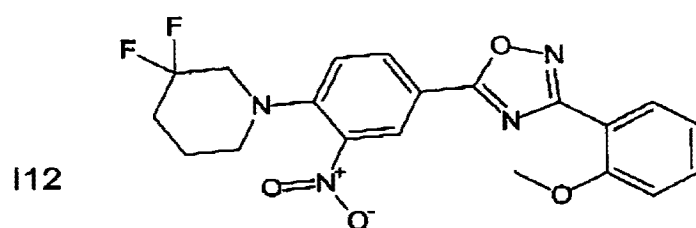
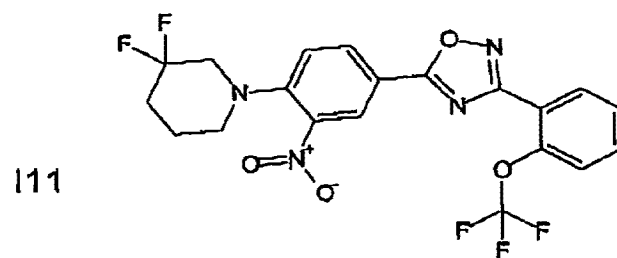
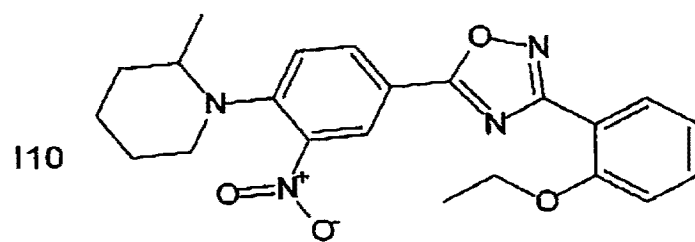
R^b 是 CH_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 或 $NHSO_2CH_3$

或其药学上可接受的盐。

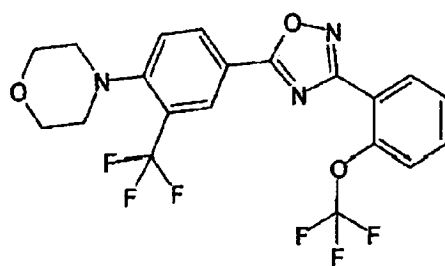
2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述的化合物选自：



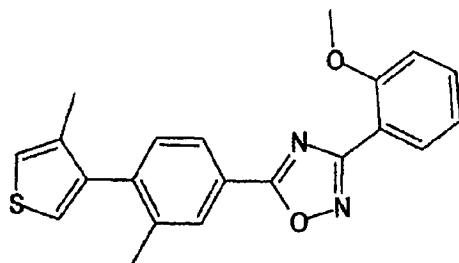




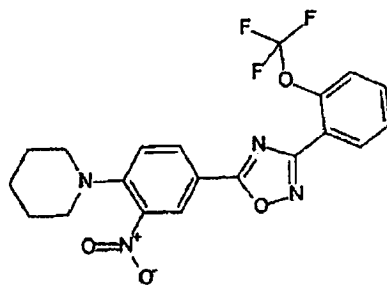
I19



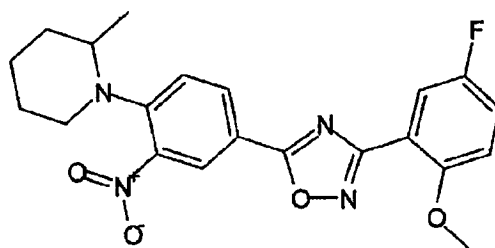
I25



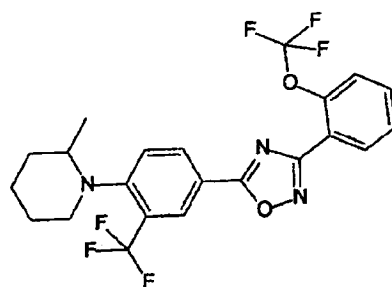
I31



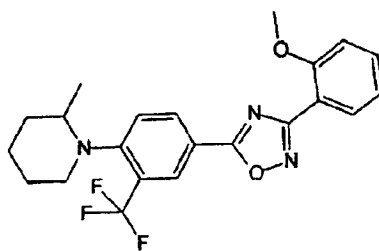
I32

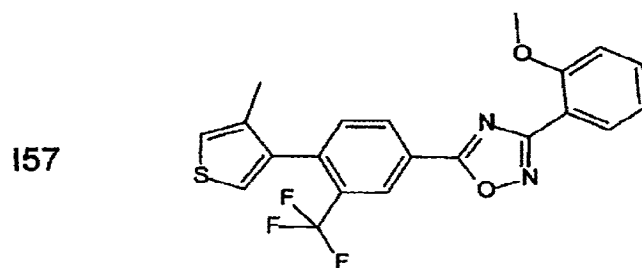
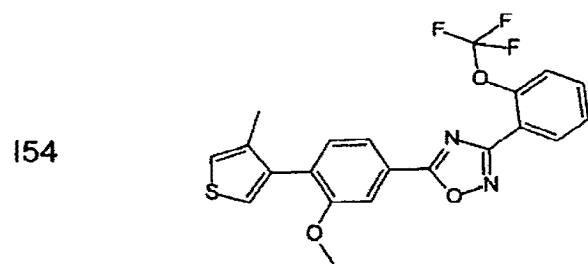
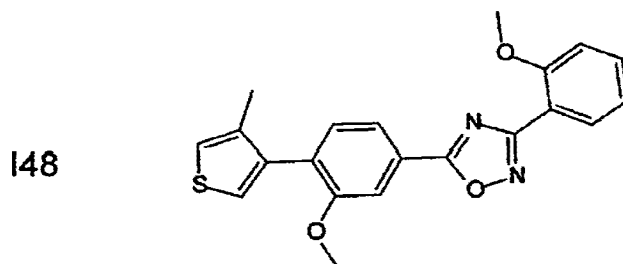
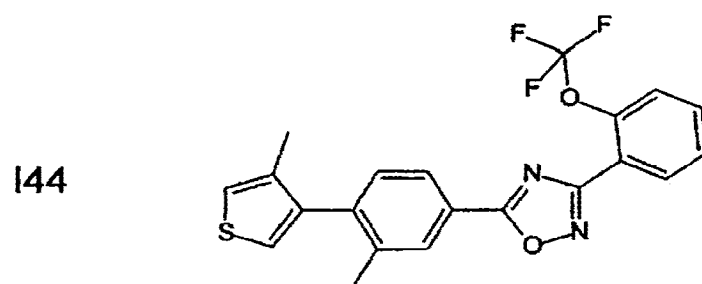
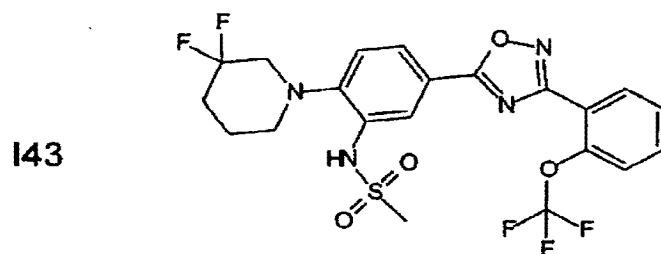
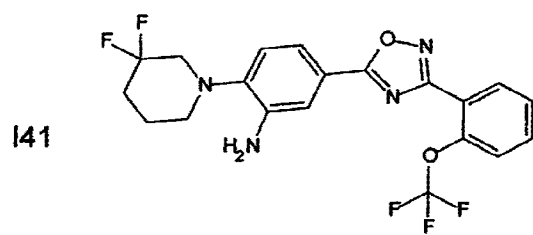


I34

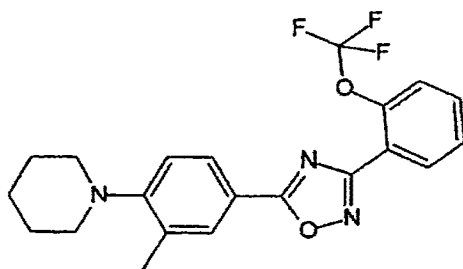


I35

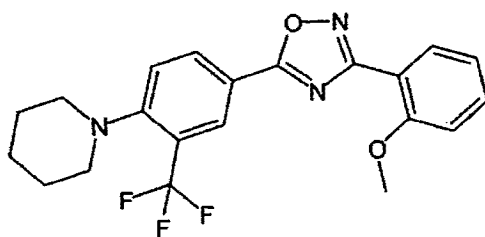




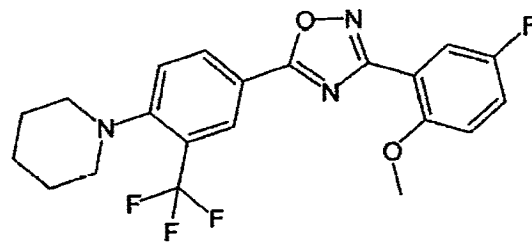
I58



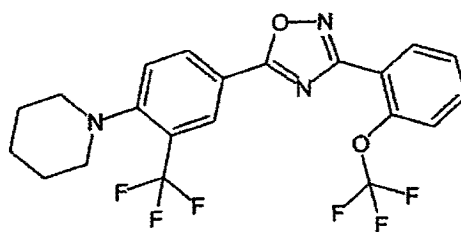
I59



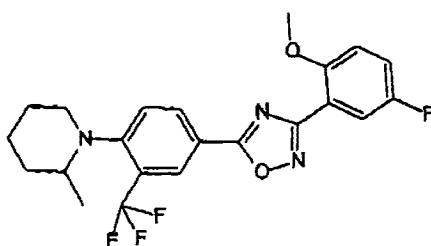
I60



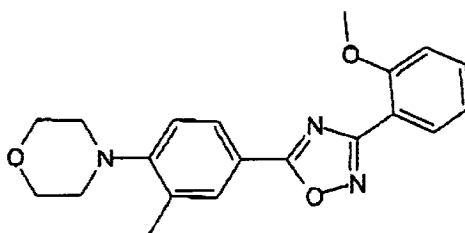
I61



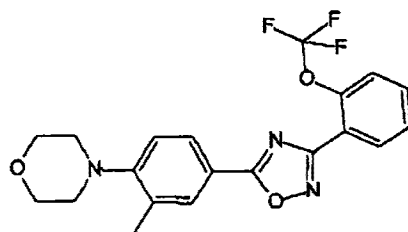
I63



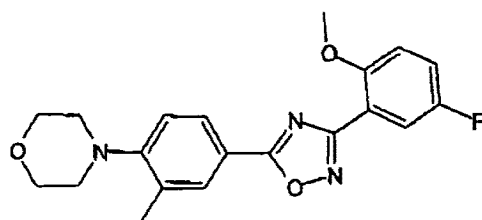
I64



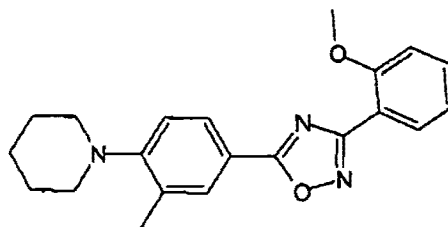
I65



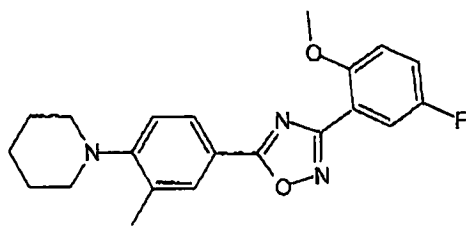
I66



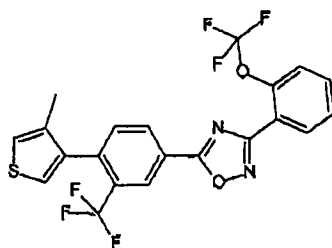
I67



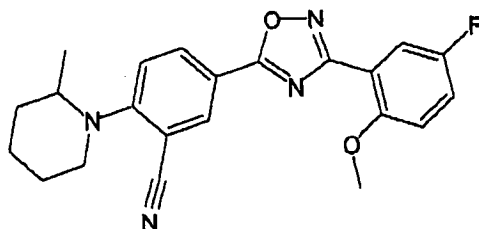
168



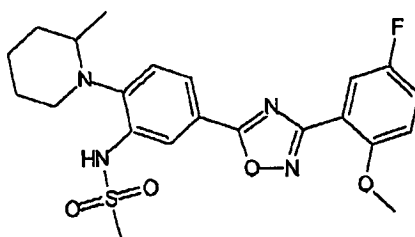
170



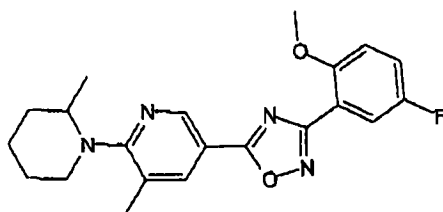
171



172



174



噁二唑二芳基化合物

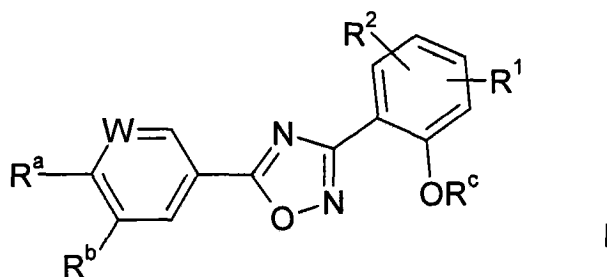
技术领域

[0001] 本发明涉及噁二唑二芳基化合物,它们作为药物的用途及在治疗多发性硬化症和其它疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 具体地,本发明涉及通式(I)所示的化合物:

[0004]



[0005] 式中,

[0006] R^1, R^2 表示 H、Hal、 CF_3 、 OCF_3 、CN 或 NO_2 ,

[0007] W 表示 CH 或 N,

[0008] R^a 是 Ar、Het、具有 3 至 7 个原子的环烷基、A 或 NA_2 ,

[0009] R^b 是 H、A、Hal、 CF_3 、 OCF_3 、 OR^3 、CN、 NO_2 、 $(CH_2)_nN(R^3)_2$ 、 OA (特别是 OCH_3)、 $(CH_2)_nSO_2N(R^3)_2$ 、 $(CH_2)_nNR^3SO_2A$ 、 $(CH_2)_nN(SO_2A)_2$ 、 $NR^3CON(R^3)_2$ 、 NR^3COA 或 $(CH_2)_nSO_2R^3$,

[0010] R^c 表示 A、COA、CSA、COOA、CSOA、 $CON(R^3)_2$ 或 $CSN(R^3)_2$,

[0011] A 表示具有 1 至 12 个碳原子的支链或直链烷基,其中一或多个氢原子,较佳地全部氢原子可被 Hal (特别是 F) 取代,或者 1 至 7 个氢原子可被 OR^3 、CN 或 $N(R^3)_2$ 取代,其中一或多个不相邻的基团 CH_2- 可被 O、 NR^3 或者 S 和 / 或被基团 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 取代,或者表示具有 3-7 个环碳原子的环烷基或环烷基亚烷基,

[0012] Hal 是 F、Cl、Br 或 I,

[0013] Ar 表示单环或双环的饱和、不饱和或芳香族碳环,含 6 至 14 个碳原子,环上可以未取代、或者被单取代、双取代或三取代,取代基可以是 Hal、A、 CH_2OA 、 $CH_2N(R^3)_2$ 、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、 NO_2 、 $N(SO_2Me)_2$ 、CN、 $COOR^3$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $CON(R^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $NR^3CON(R^3)_2$ 、 NR^3SO_2A 、 COR^3 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、SOA 或 SO_2A 、苯基、吡啶基、 $-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$ 和 / 或 $-O[C(R^3)_2]_n-CON(R^3)_2$,

[0014] Het 表示单环或双环的饱和、不饱和或芳香族杂环,含 1 个 N 和 / 或 1 至 3 个 O 和 / 或 S 原子,环上可以是未取代的、或者被单取代、双取代或三取代,取代基可以是 Hal、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-$ 环烷基、 CH_2OA 、 $CH_2N(R^3)_2$ 、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 $N(R^3)_2$ 、 $N(SO_2Me)_2$ 、 $NR^3CON(R^3)_2$ 、 NO_2 、CN、 $-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-CON(R^3)_2$ 、 NR^3COA 、 NR^3SO_2A 、 COR^3 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、SOA、苯基、吡啶基和 / 或 SO_2A ,

[0015] R^3 是 H 或 A,

[0016] 以及

[0017] n 是 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8,

[0018] 以及其药学上可接受的衍生物、溶剂化物、异构体、盐类及其立体异构体,包括各种比例的混合物。

[0019] 通式 (I) 所示的化合物与鞘氨醇 1- 磷酸酯 (S1P) 受体能较好地结合。S1P 是一个生物活性鞘磷脂代谢物,由造血细胞分泌,在活化的血小板中储存和释放。它作为一个 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 家族的激动剂起作用。已经有五种鞘氨醇 1- 磷酸酯受体被识别 (S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄和 S1P₅,也被称作内皮细胞分化基因,分别是 Edg1、Edg5、Edg3、Edg6 和 Edg8),它们在细胞和组织分布广泛,并且在人类和啮齿动物中是高度保守的。

[0020] S1P 参与了多种细胞功能,如生存、增殖和免疫反应。本发明的化合物能较好的发挥 S1P₁/Edg1 受体激动剂的作用,因而具有免疫抑制活性,它能调节白细胞的转运,将淋巴细胞封存于次级淋巴组织中,并能干扰有效免疫反应所需的细胞-细胞间相互作用。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物以及治疗或预防疾病的方法。

[0021] FTY720 或 fingolimod 是非选择性的 S1P₁激动剂,具有免疫抑制活性,对复发-缓解型多发性硬化症具有治疗效果。已有大量文献报道了这个化合物:Cyster JG Annu Rev Immunol 23:127-59,2005, Rosen H Nat Rev Immunol 5:560-570,2005, Rosen H Trends Immunol 28:102-107,2007, Yopp AC Clin Transplant 20:788-795,2006, Kappos L N Engl J Med 355:1124-1140,2006, Massberg S N Engl J Med 355:1088-1089,2006。

[0022] 免疫抑制剂广泛应用于各种自身免疫性疾病和慢性炎症,包括系统性红斑狼疮、慢性类风湿性关节炎、I 型糖尿病、炎症性肠道疾病、胆汁性肝硬化、葡萄膜炎和一些其他疾病,如克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、牛皮癣、自身免疫性肌炎、韦格纳肉芽肿、鱼鳞病、Graves 眼病、特应性皮炎和哮喘。它们也可作为癌症、淋巴瘤和白血病治疗的化疗方案的一部分。

发明内容

[0023] 研究发现,本发明的化合物是药理学性质和 / 或其他性质改善的选择性 S1P₁激动剂。

[0024] 本发明将通式 (I) 所示化合物及其药学上可用的衍生物、盐、异构体、溶剂化物及其立体异构体,包括各种比例的混合物,用于制备治疗和 / 或预防疾病的药物制剂。在这类疾病中,S1P₁受体信号转导的抑制、激活、调节和 / 或调整起了重要作用。

[0025] 因此,本发明的化合物优选包括 S1P₁/Edg1 受体激动剂,特别相对于 S1P₃/Edg3 受体具有更好的选择性。S1P₁/Edg1 受体选择性激动剂具有优于现有治疗方法的优点,并能扩大淋巴细胞隔离剂的治疗窗,以便获得更好的高剂量耐受性,从而提高其疗效。

[0026] 本发明还涉及单独或与其他活性化合物或治疗药物联合用于改善血管功能的药物的制备。

[0027] 通式 (I) 所示噁二唑二芳基化合物可以从易得的起始原料出发,采用下面的一般方法和步骤合成。值得注意的是,虽然只给出了典型的或优选的实验条件 (即反应温度、时间、试剂的摩尔数、溶剂等),在其他实验条件下也是可以使用的,除非另有说明。最佳反应条件可能会随特定反应物或溶剂的不同而变化,不过这些条件可以由本技术领域的专业人员用常规的优化程序确定。

[0028] 下面的缩写分别指的是以下定义:

[0029] aq(水溶性的), h(小时), g(克), L(升), mg(毫克), MHz(兆赫), μ M(微摩尔的), min.(分钟), mm(毫米), mmol(毫摩尔), mM(毫摩尔的), m. p.(熔点), eq(当量), mL(毫升), μ L(微升), ACN(乙腈), BINAP(2,2'-双(二苯基磷酰基)-1,1'-联萘), BOC(叔丁氧羰基), CBZ(苄氧羰基), CDCl_3 (氘代氯仿), CD_3OD (氘代甲醇), CH_3CN (乙腈), c-hex(环己烷), DCC(二环己基碳二亚胺), DCE(二氯乙烷), DCM(二氯甲烷), DIC(二异丙基碳二亚胺), DIEA(二异丙基乙基胺), DMF(二甲基甲酰胺), DMSO(二甲亚砜), DMSO-d_6 (氘代二甲亚砜), EDC(1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺), ESI(电喷雾电离), EtOAc(乙酸乙酯), Et_2O (乙醚), EtOH(乙醇), Fmoc(苄氧羰基), HATU(二甲氨基-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧基)-亚甲基]-二甲胺六氟磷酸酯), HPLC(高效液相色谱), i-PrOH(异丙醇), K_2CO_3 (碳酸钾), LC(液相色谱), MeOH(甲醇), MgSO_4 (硫酸镁), MS(质谱), MTBE(甲基叔丁基醚), Mtr.(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基), MW(微波), NaHCO_3 (碳酸氢钠), NaBH_4 (硼氢化钠), NMM(N-甲基吗啉), NMR(核磁共振), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (四(三苯基膦)钯), POA(苯氧乙酸酯), PyBOP®(六氟磷酸苯并三唑-1-氧基-三吡咯烷基磷), RT(室温), Rt(保留时间), sat.(饱和的), SPE(固相萃取), TBTU(2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯), TEA(三乙胺), TFA(三氟醋酸), THF(四氢呋喃), TLC(薄层色谱), UV(紫外)。

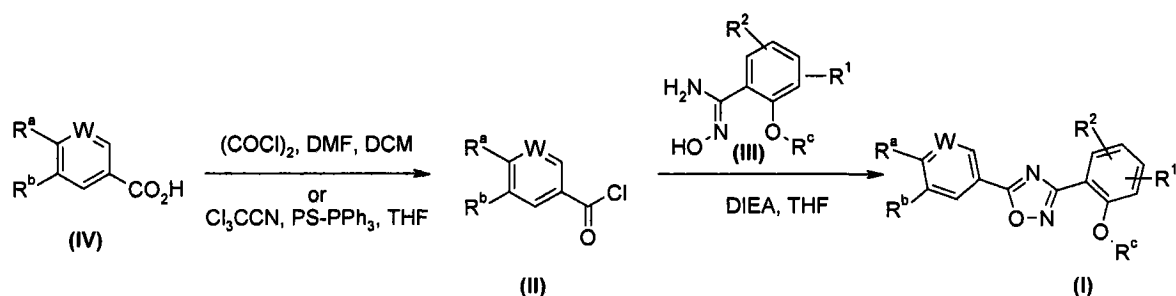
[0030] 根据 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^1 、 R^2 和W的性质,可以选择不同的合成策略来合成通式(I)所示的化合物。在下列流程所示的方法中, R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^1 、 R^2 和W按上面描述的定义。

[0031] 一般来说,本发明中通式(I)所示的噁二唑二芳基化合物可以从易得的起始原料制备。如果这些起始原料都尚未能购得,也可以用标准的合成技术制备。以下实施例中描述的一般方法和步骤可被用来制备通式(I)化合物。

[0032] 一般地,使通式(III)所示的芳基偕胺脒与通式(IV)所示的芳基羧酸(或者其活化衍生物,如通式(II)所示),或者使得到的中间体化合物脱水,其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^1 、 R^2 和W如上所定义,可制备通式(I)所示的化合物,如流程1所示。这样的偶联和脱水反应的一般方案可参见以下实施例,使用本领域技术人员所公知的条件和方法以芳基羧酸和芳基偕胺脒来制备噁二唑,包括使羧酸与草酰氯、亚硫酸氯或三氯乙腈和合适的膦(例如,聚合物担载三苯基膦)在合适的溶剂如DCM、THF或DMF中、20℃至200℃的温度下、在碱如TEA、DIEA、NMM存在或不存在下反应数小时,例如1小时至24小时,制成酸衍生物如酸氯。得到的酸氯可以与通式(III)所示的偕胺脒偶联,得到的中间体在合适的溶剂如DCM、THF或甲苯中、20℃至200℃的温度下优选150℃、在碱如TEA、DIEA、NMM或吡啶存在或不存在下脱水10分钟至24小时,优选30分钟。作为另一种替换,可以使用偶联剂,例如但不限于,聚合物担载1-烷基-2-氯吡啶鎓盐(聚合物担载Mukaiyama's试剂)、1-甲基-2-氯吡啶鎓碘化物(Mukaiyama's试剂)、EDC或HATU,使用条件如下:在碱如TEA、DIEA、NMM存在或不存在下,合剂的溶剂中如DCM、THF或DMF、温度在大约20℃至大约50℃优选室温,时间为数小时,如1小时至24小时。

[0033] 流程1

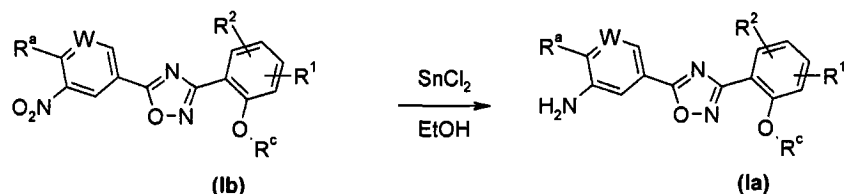
[0034]



[0035] 通式 (Ia) 所示的化合物可通过将通式 (Ib) 所示的化合物中的硝基还原为胺而获得, 如流程 2 所示, 上述还原可按 ([0036] 以下 ([0037] 方式进行: 在金属催化剂如 Pd/C 或拉尼镍存在下采用氢原子 (这可由甲酸铵或甲酸原位产生), 或者采用还原剂如铁或锡 (II), 或者采用金属氢化物如氢化锂铝, 在合适的溶剂如低级醇、水、THF、二噁烷或醚、或其混合物, 温度在大约 -100℃ 至大约 100℃ 优选 0℃ 至 80℃, 还原数小时。

[0036] 流程 2

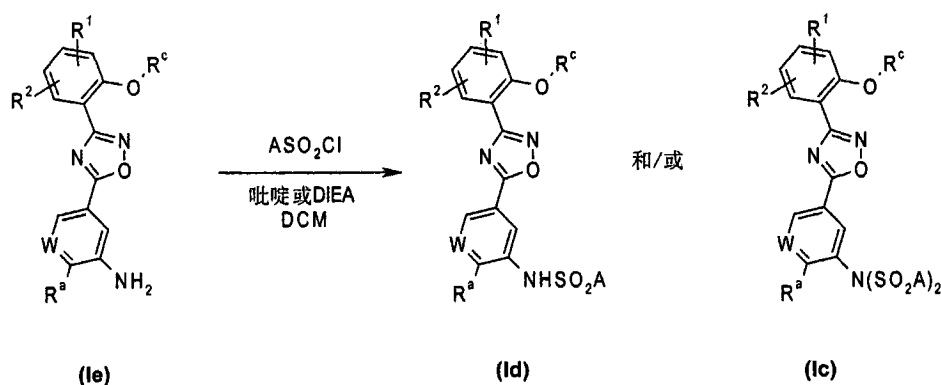
[0037]



[0038] 通式 (Ic) 和 / 或 (Id) 所示的化合物可通过采用烷基磺酰氯使通式 (Ie) 所示的化合物中氨基磺酰化而获得, 如流程 3 所示。该反应可在碱如 TEA、DIEA 或吡啶存在或不存在下, 在合适的溶剂如 DCM、DCE、THF、二噁烷、DMF 或 DMA、或其混合物 ([0039] 中进行。该反应的温 ([0040] 度在大约 0℃ 至大约 100℃, 优选 0℃ 至 40℃, 反应数小时。

[0039] 流程 3

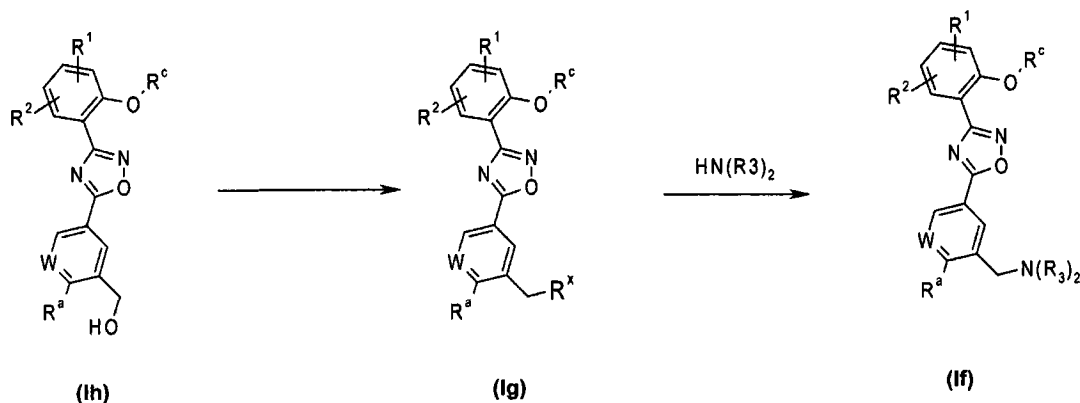
[0040]



[0041] 通式 (If) 所示的化合物可通过将通式 (Ih) 所示的化合物中羟基转化为离去基团 (例如但不限于烷基 - 或芳基 - 羧酸酯或卤素 (较佳为 Cl、Br 和 I)) 而获得, 如流程 4 所示。得到的中间体 (Ig) 与通式 $\text{HN}(\text{R}^3)_2$ 所示的胺在碱如 TEA、DIEA 或吡啶不存在或存在下, 在合适的溶剂如 DCM、DCE、THF、二噁烷、DMF 或 DMA、或其混合物 ([0042] 中进行。该反应的温 ([0043] 度在大约 0℃ 至大约 100℃, 优选 0℃ 至 40℃, 反应数小时, 优选 1 至 5 小时。

[0042] 流程 4

[0043]

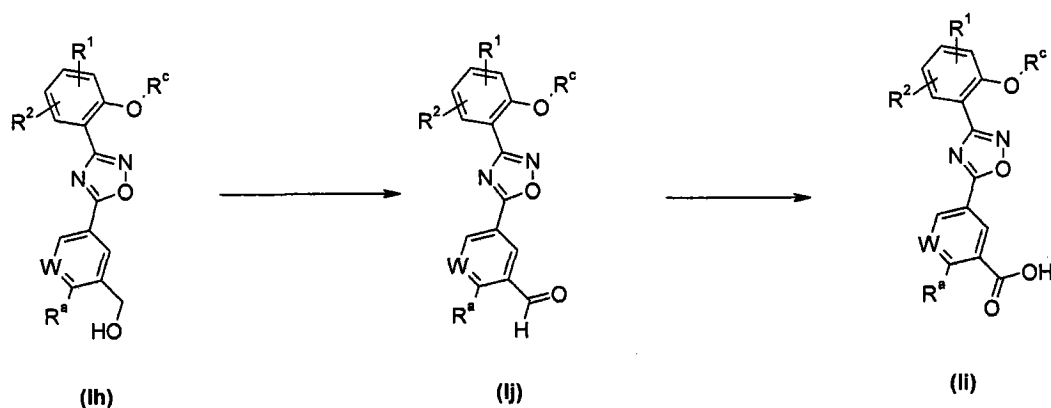


R^x 表示hal, 烷基磺酸酯或芳基磺酸酯

[0044] 通式 (Ii) 所示的化合物可采用试剂如 KMnO_4 或 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 通过一步氧化法氧化通式 (Ih) 所示的化合物获得。通式 (Ii) 所示的化合物也可以采用流程 5 所示的两步法。第一步是在常规条件, 例如但不限于 MnO_2 或 Swern 氧化反应, 将 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基团转化为醛 ($-\text{CHO}$)。第二步包括中间体 (Ij) 与氧化剂如亚氯酸钠反应。该反应可在碱如二氢磷酸钠存在或不存在下, 在合适的溶剂如水、THF、二噁烷、或其混合物中进行。该反应的温度在大约 -20°C 至大约 60°C , 优选 0°C 至 40°C , 反应数小时, 优选 10 至 40 小时。

[0045] 流程 5

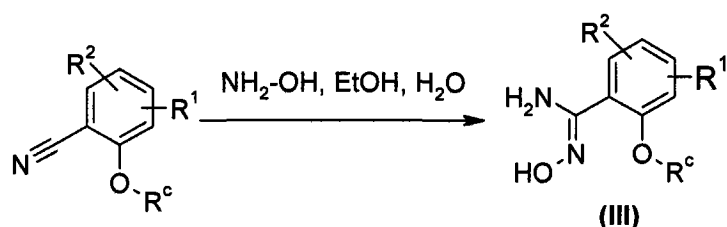
[0046]



[0047] 通式 (III) 所示的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^c 如上所定义, 可通过商业上可获得的芳基腈衍生物与羟胺在合适的溶剂如水、甲醇、乙醇、或其混合物, 优选乙醇, 在大约 20°C 至大约 100°C 优选 20°C 至 60°C 反应数小时而获得。

[0048] 流程 6

[0049]



[0050] 制备下列通式 (III) 所示化合物的方法:

[0051] N' -羟基-2-甲氧基苯甲脒

[0052] N' -羟基-2-(三氟甲氧基)苯甲脒

[0053] 2-乙氧基-N'-羟基苯甲脒

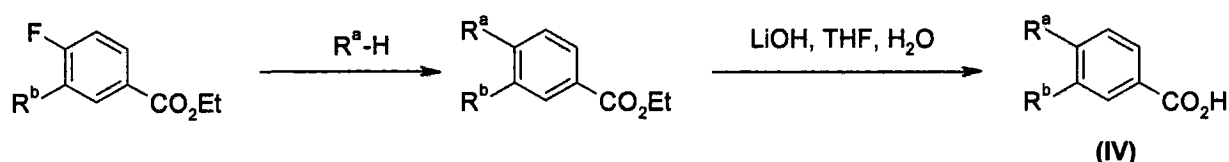
[0054] 5-氟-N'-羟基-2-甲氧基苯甲脒

[0055] 在实施例中有比较详细的描述。

[0056] 通式 (IV) 所示的化合物, 其中 R^a 和 R^b 如上所定义, 当 R^a 是叔氨基时, 可以采用流程 7 所示的方案而获得。第一步包括商业上可获得的仲胺 (R^a -H) 与商业上可获得的 4-氟苯甲酸酯衍生物在碱如 TEA、DIEA 或 NMM 存在或不存在下、在大约 20℃ 至大约 150℃ 优选室温下、在合适的溶剂如 DMF、乙醇中反应数小时, 例如 1 小时至 24 小时。得到的酯以本领域技术人员公知的条件和方法进行水解, 产生通式 (IV) 所示的化合物, 所述公知的水解条件和方法包括但不限于, 使用金属氢氧化物, 如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾, 合适的溶剂如 THF、甲醇或水、或其混合物, 温度为大约 20℃ 至大约 50℃, 优选室温, 水解时间为数小时, 如 1 小时至 24 小时。

[0057] 流程 7

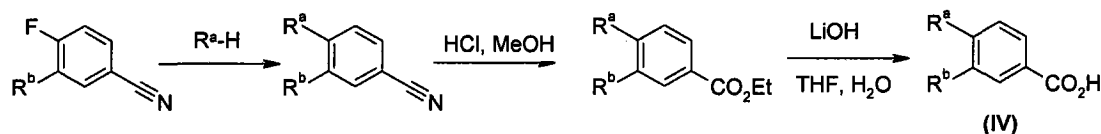
[0058]



[0059] 作为一种替换, 通式 (IV) 所示的化合物, 其中 R^a 和 R^b 如上所定义, 当 R^a 是叔氨基时, 可以采用流程 8 所示的方案而获得。第一步包括商业上可获得的仲胺 (R^a -H) 与商业上可获得的 4-氟苯甲腈衍生物在碱如 TEA、DIEA 或 NMM 存在或不存在下、在大约 20℃ 至大约 150℃ 优选 60℃ 下、在合适的溶剂如 DMF、乙醇中或者没有溶剂存在下反应数小时, 优选 8 小时。得到的腈衍生物以本领域技术人员公知的条件和方法可被转化为相应的酯衍生物, 所述公知的转化条件和方法包括但不限于, 使用无机酸如盐酸在醇如甲醇、乙醇 (优选甲醇) 中, 在大约 20℃ 至大约 100℃ (优选 60℃) 反应数小时 (优选 24 小时)。得到的酯再与金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾进行水解, 产生通式 (IV) 所示的化合物, 该反应在合适的溶剂如 THF、甲醇或水、或其混合物, 温度为大约 20℃ 至大约 50℃, 优选室温, 水解时间为数小时, 如 1 小时至 24 小时。

[0060] 流程 8

[0061]

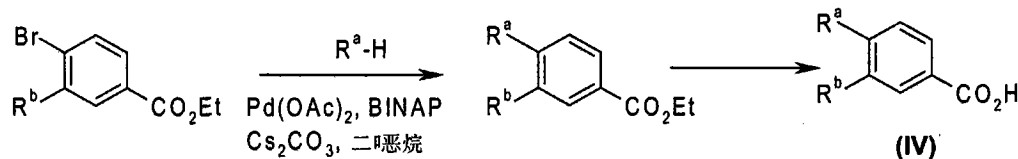


[0062] 通式 (IV) 所示的化合物, 其中 R^b 如上所定义, R^a 是叔氨基, 可以采用流程 9 所示的方案而获得。第一步包括商业上可获得的仲胺 (R^a -H) 与商业上可获得的 4-溴苯甲酸酯衍生物在钯源如 $Pd(OAc)_2$ 、配体如 BINAP 以及碱如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $tBuOK$ 、 $tBuONa$ 、TEA、DIEA 或 NMM 存在下反应。该反应在大约 20℃ 至大约 150℃ 优选 80℃ 至 120℃、在合适的溶剂如 DMF、乙醇或者二噁烷中反应数小时, 例如 1 小时至 24 小时。得到的酯以本领域技术人员公知的条件和方法进行水解, 产生通式 (IV) 所示的化合物, 所述公知的水解条件和方法包括但不限于, 使用金属氢氧化物, 如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾, 合适的溶剂如 THF、甲醇

或水、或其混合物,温度为大约 20℃至大约 50℃,优选室温,水解时间为数小时,如 1 小时至 24 小时。

[0063] 流程 9

[0064]



[0065] 制备下列通式 (IV) 所示化合物的方法：

[0066] 3- 硝基 -4- 哌啶 -1- 基苯甲酸

[0067] 4- 吗啉 -4- 基 -3- 硝基苯甲酸

[0068] 4- 哌啶 -1- 基苯甲酸

[0069] 4-[环己基 (甲基) 氨基]-3- 硝基苯甲酸

[0070] 4-(2- 甲基哌啶 -1- 基)-3- 硝基苯甲酸

[0071] 4-(3,3- 二氟哌啶 -1- 基)-3- 硝基苯甲酸

[0072] 3- 硝基 -4- 吡咯烷 -1- 基苯甲酸

[0073] 4- 氮杂环庚烷 -1- 基 -3- 硝基苯甲酸

[0074] 4-(2- 甲基哌啶 -1- 基)-3-(三氟甲基) 苯甲酸

[0075] 4-(2,5- 二甲基吡咯烷 -1- 基)-3- 硝基苯甲酸

[0076] 4-[二 (2- 甲氧基乙基) 氨基]-3- 硝基苯甲酸

[0077] 3- 氰基 -4-(2- 甲基哌啶 -1- 基) 苯甲酸

[0078] 6-(2- 甲基哌啶 -1- 基) 烟酸

[0079] 5- 甲基 -6-(2- 甲基哌啶 -1- 基) 烟酸

[0080] 6-[2-(甲氧基甲基) 吡咯烷 -1- 基]-5- 甲基烟酸

[0081] 3- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基苯甲酸

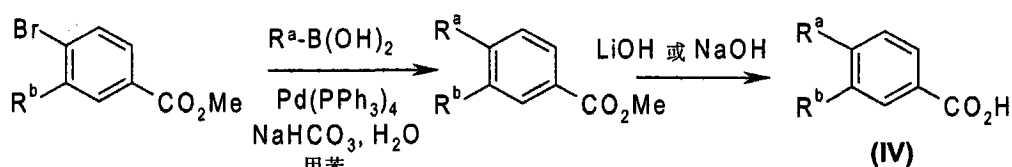
[0082] 4- 哌啶 -1- 基 -3-(三氟甲基) 苯甲酸

[0083] 在实施例中有比较详细的描述。

[0084] 作为一种替换,通式 (IV) 所示的化合物,其中 R^b 如上所定义, R^a 是芳基或杂芳基,可以采用流程 10 所示的方案而获得。第一步包括商业上可获得的 4- 溴苯甲酯衍生物与商业上可获得的芳基 - 或杂芳基 - 硼酸 ($R^a-B(OH)_2$)、商业上可获得的芳基 - 或杂芳基 - 硼酸频哪醇酯或者与商业上可获得的芳基 - 或杂芳基 - 三丁基锡烷在钯源如四 (三苯基膦) 钯 (0)、在合适的溶剂如甲苯与水的混合物中,以及在碱如 TEA、DIEA、 $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3 存在下、在大约 20℃至大约 150℃优选 120℃下反应数小时,例如 1 小时至 14 小时。得到的 4- 芳基苯甲酸酯衍生物进行水解,产生通式 (IV) 所示的化合物,水解条件和方法如下:使用金属氢氧化物,如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾,合适的溶剂如 THF、甲醇或水、或其混合物,温度为大约 20℃至大约 50℃,优选室温,水解时间为数小时,如 1 小时至 24 小时。

[0085] 流程 10

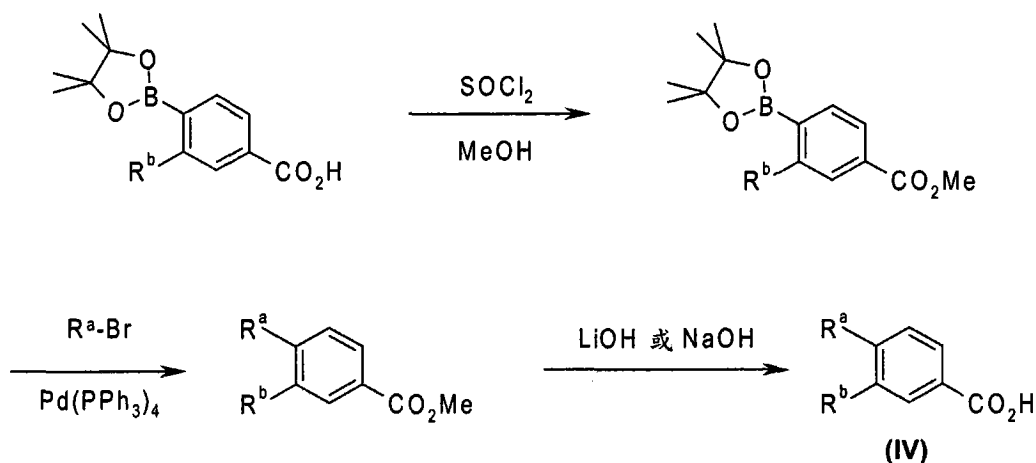
[0086]



[0087] 作为一种替换,通式 (IV) 所示的化合物,其中 R^a 和 R^b 如上所定义,当 R^a 是芳基或杂芳基时,可以采用流程 11 所示的方案而获得。第一步包括采用本领域技术人员公知的条件和方法,例如在甲醇中的亚硫酸氯,使商业上可获得的 4-硼酸酯-苯甲酸衍生物酯化。该 4-硼酸酯-苯甲酸衍生物中间体再与卤代或者三氟甲烷磺酰基-芳基或杂芳基化合物在钯源如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、在合适的溶剂如甲苯与水的混合物中,以及在碱如 TEA、DIEA、 NaHCO_3 或 K_2CO_3 存在或不存在下、在大约 20°C 至大约 150°C 优选 120°C 下反应数小时,例如 1 小时至 14 小时。得到的 4-芳基苯甲酸酯衍生物进行水解,产生通式 (IV) 所示的化合物,水解条件和方法如下:使用金属氢氧化物,如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾,合适的溶剂如 THF、甲醇或水、或其混合物,温度为大约 20°C 至大约 50°C ,优选室温,水解时间为数小时,如 1 小时至 24 小时。

[0088] 流程 11

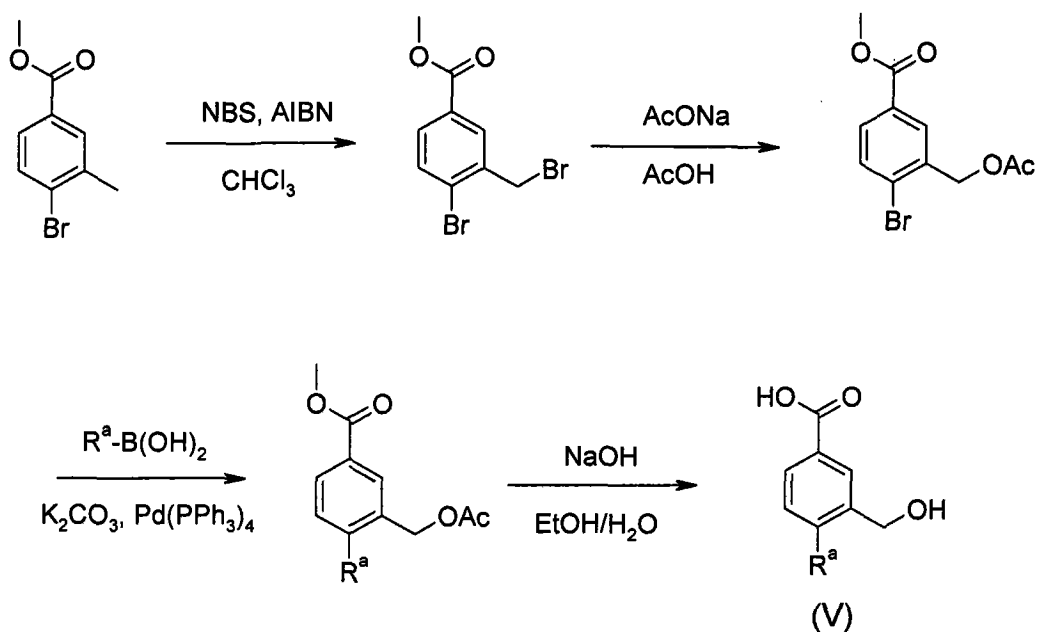
[0089]



[0090] 作为一种替换,通式 (IV) 所示的化合物,其中 R^a 是芳基或杂芳基,可以采用流程 12 所示的方案而获得。第一步包括采用本领域技术人员公知的条件和方法使 4-溴-3-甲基-苯甲酸酯衍生物起溴化反应,所述的条件和方法例如是在 AIBN 存在下使用 NBS,合适的溶剂如 CHCl_3 或 DCE,温度为室温至大约 120° ,优选 60°C 至 100°C 反应数小时。该中间体与 AcONa 在 AcOH 中、室温至大约 150° (优选 80°C 至 120°C) 反应数小时 (优选 5 至 24 小时),使该中间体的溴甲苯被羧酸烷基酯如乙酸酯取代。该中间体再与商业上可获得的芳基-或杂芳基-硼酸 ($R^a\text{-B(OH)}_2$)、商业上可获得的芳基-或杂芳基-硼酸频哪醇酯或者与商业上可获得的芳基-或杂芳基-三丁基锡烷在钯源如四(三苯基膦)钯 (0)、在合适的溶剂如甲苯与水的混合物中,以及在碱如 TEA、DIEA、 NaHCO_3 或 K_2CO_3 存在下在大约 20°C 至大约 150°C 优选 120°C 下反应数小时,例如 1 小时至 14 小时。得到的 4-芳基苯甲酸酯衍生物进行水解,产生通式 (V) 所示的化合物,水解条件和方法如下:使用金属氢氧化物,如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾,合适的溶剂如 THF、甲醇或水、或其混合物,温度为大约 20°C 至大约 50°C ,优选室温,水解时间为数小时,如 1 小时至 24 小时。

[0091] 流程 12

[0092]



[0093] 制备下列式 (V) 所示化合物的方法：

[0094] 2,2'-二甲基-1,1'-联苯基-4-羧酸

[0095] 2-甲基-2'-(三氟甲基)联苯基-4-羧酸

[0096] 3-甲基-4-(4-甲基-3-噻吩基)苯甲酸

[0097] 2'-甲基-2-硝基-1,1'-联苯基-4-羧酸

[0098] 2'-甲氧基-2-甲基联苯基-4-羧酸

[0099] 2-甲氧基-2'-甲基联苯基-4-羧酸

[0100] 2',4'-二甲氧基-2-甲基联苯基-4-羧酸

[0101] 3-甲氧基-4-(4-甲基-3-噻吩基)苯甲酸

[0102] 4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基苯甲酸

[0103] 3-甲基-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯甲酸

[0104] 2-(羟基甲基)-2'-甲基联苯基-4-羧酸

[0105] 在实施例中有比较详细的描述。

[0106] 如果上述的一般合成方法不能获得通式 (I) 化合物,应该使用本技术领域的专业人员认为适当的其他合成方法。

[0107] 本发明化合物的药学上可接受的阳离子盐可由酸的形式与适当的碱在共溶剂中反应容易地制备,通常用一当量的碱。常用的碱有氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢化钠、氢氧化钾、甲醇钾、氢氧化镁、氢氧化钙、苄星、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、苄胺、二乙胺、哌嗪和氨丁三醇。溶液浓缩至干或加入非溶剂可以将盐分离出来。在某些情况下,要制备盐可以通过将酸溶液与阳离子溶液(乙基己酸钠,油酸镁)混合,采用能使所需的阳离子盐沉淀的溶剂,也可以其他方式分离,如浓缩和加入非溶剂。

[0108] 根据更通用的方法,通式 (I) 化合物可以采用本领域技术人员所熟知的合适的相互转换技术转换为通式 (I) 化合物的另一些化合物。

[0109] 一般来说,单个通式 (I) 化合物的合成途径取决于每个分子的具体取代基和获得

必要中间体的容易程度,再由本技术领域的专业人员对这些因素进行评价。关于所有的保护和脱保护方法,请参见 Philip J. Kocienski 编着的“保护基”,Georg Thieme Verlag Stuttgart 出版社,纽约,1994 年,和 Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts 编着的“有机合成中的保护基”,Wiley Interscience 出版社,第 3 版,1999 年。

[0110] 本发明的化合物可以通过适当溶剂的蒸发结晶而与溶剂分子分离。包含碱性中心的通式 (I) 化合物的药学上可接受的酸加成盐,可以按照常规的方法加以制备。例如,可将游离碱溶液与合适的酸反应,无论是无溶剂或是在适当的溶液中,所得的盐用过滤或减压蒸发反应溶剂的方法进行分离。包含酸性中心的通式 (I) 化合物的药学上可接受的碱加成盐,可以采用类似的方法与合适的碱作用得到。这两种类型的盐可采用离子交换树脂技术生成或互相转化。

[0111] 根据采取的反应条件,反应时间一般为几分钟至 14 天之间,反应温度在 -30°C 和 140°C 之间,通常为 -10°C 和 90°C 之间,优选约 0°C 和约 70°C 之间。

[0112] 通式 (I) 化合物还可以通过从它们的一种官能团衍生物与溶媒分解剂或氢解剂作用释放通式 (I) 化合物而得到。

[0113] 优选的溶剂解或氢解的起始原料是符合通式 (I),但含有相应的保护氨基和 / 或羟基,而不是含一个或多个游离氨基和 / 或羟基的化合物。优选那些带有氨基保护基而不是 H 原子连接在 N 原子上的化合物,特别是带有 $\text{R}'-\text{N}$ 基团而不是 HN 基团的化合物,其中 R' 表示氨基保护基,和 / 或可以是那些带有羟基保护基而不是羟基 H 原子的化合物,例如符合通式 (I),但带有 $-\text{COOR}$ 基团,其中 R 是指羟基保护基,而不是 $-\text{COOH}$ 基团。

[0114] 也有可能起始原料分子中存在大量的 - 相同或不同的 - 保护氨基和 / 或羟基。如果存在的保护基团是彼此不同的,在多数情况下它们可以被选择性裂解去除。

[0115] 术语“氨基保护基”是通用术语,指的是适用于保护 (阻止) 氨基发生化学反应的基团,但它在分子其他部位需要进行的化学反应结束后容易被脱除。这些基团的典型代表有未取代的或取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。由于氨基保护基在所需反应 (或反应序列) 之后会被移除,它们的类型和大小都不是太重要的,但是,优先考虑的还是那些有 1-20 个,尤其是 1-8 个碳原子的基团。术语“酰基”是与本方法有关的最广义的理解。它包括来自脂肪族的、芳基脂肪族的、芳香族的或杂环的羧酸或磺酸的酰基,并且特别是烷氧羰基、芳氧羰基和芳烷氧羰基。这样的酰基的例子有烷酰基,如乙酰基、丙酰基和丁酰基;芳烷酰基,如苯乙酰基;芳酰基,如苯甲酰基和甲苯基;芳氧烷酰基,如 POA;烷氧羰基,如甲氧羰基、乙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、BOC (叔丁氧羰基) 和 2-碘乙氧羰基;芳烷氧羰基,如 CBZ (“苄氧羰基”)、4-甲氧基苄氧羰基和 Fmoc;和芳磺酰基,如 Mtr。优选的氨基保护基是 BOC 和 Mtr,还可以是 CBZ、Fmoc、苄基和乙酰基。

[0116] 术语“羟基保护基”也同样是通用术语,指的是适用于保护羟基不发生化学反应的基团,它在分子其他部位需要进行的化学反应结束后容易被脱除。这些基团的典型代表有上面提到的未取代的或取代的芳基、芳烷基或酰基,还可以是烷基。羟基保护基的类型和大小并不是太重要,因为它们在所需的化学反应或反应序列之后会被移除,优先考虑的是有 1-20 个,尤其是 1-10 个碳原子的基团。羟基保护基的例子有,特别是苄基、4-甲氧基苄基、对硝基苯甲酰基、对甲苯磺酰基、叔丁基和乙酰基,其中苄基和叔丁基特别优选。

[0117] 通式 (I) 化合物由它们的官能团衍生物释放得到 - 根据所使用的保护基 - 例如使

用强酸,最好是用 TFA 或高氯酸,也可使用强无机酸,如盐酸或硫酸,强有机羧酸,如三氯乙酸或磺酸如苯磺酸或对甲苯磺酸。额外的惰性溶剂的存在是可能的,但并非总是必要的。合适的惰性溶剂较佳为有机溶剂,例如羧酸如醋酸,醚类如 THF 或二噁烷,酰胺如 DMF,卤代烃如 DCM,也可以是醇,如甲醇、乙醇或异丙醇,以及水。此外上述溶剂的混合物也是适用的。TFA 以过量使用为佳,不需要进一步加入溶剂,而高氯酸最好是以乙酸与 70% 高氯酸按 9 : 1 的比例混合的形式使用。裂解反应的温度最好控制在 0 至约 50℃ 之间,优选 15 至 30℃ 之间(室温)。

[0118] 例如, BOC、OBu^t 和 Mtr 基团,最好使用 TFA 在 DCM 溶液中或使用大约 3-5N HCl 在二噁烷中于 15-30℃ 裂解,而 FMOC 基团可以使用大约 5-50% 二甲胺、二乙胺或哌啶在 DMF 中的溶液于 15-30℃ 裂解。

[0119] 能用氢解去除的保护基(如 CBZ, 苄基或从噁二唑衍生物分解释放出脒基)可以在催化剂(例如贵金属催化剂,如钯,最好固定在如碳一类的载体上)存在下通过与氢气作用被裂解。此处合适的溶剂如上所示,特别是例如醇,如甲醇或乙醇,或酰胺,如 DMF。氢解一般在约 0 到 100℃ 之间的温度下和约 1 至 200 巴之间的压力下进行,优选的是 20-30℃ 和 1-10 巴。CBZ 基团的氢解很容易成功,例如,用 5 至 10% Pd/C 在甲醇中,或用甲酸铵(而不是氢气)在 Pd/C 上、甲醇 /DMF 中、于 20-30℃ 反应。

[0120] 合适的惰性溶剂的例子有烃类,如正己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、三氟甲苯、氯仿或 DCM;醇类,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,如乙醚、异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;乙二醇醚,如乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚或乙二醇二甲醚(diglyme);酮,如丙酮或丁酮;酰胺,如乙酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或二甲基甲酰胺(DMF);腈,如乙腈;亚砜,如二甲基亚砜(DMSO);二硫化碳;羧酸,如甲酸和乙酸;硝基化合物,如硝基甲烷或硝基苯;酯类,如 EtOAc,或上述溶剂的混合溶剂。

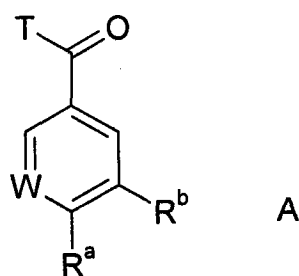
[0121] 酯可以皂化,例如,使用 LiOH、NaOH 或 KOH 在水、水 /THF、水 /THF/ 乙醇或水 / 二噁烷中,在 0 到 100℃ 之间的温度下反应。此外,酯可以水解,例如,使用醋酸、TFA 或 HCl。

[0122] 游离氨基可以进一步以传统方式用酰氯或酸酐酰化,或用未取代的或取代的卤代烷烷基化,或与 CH₃-C(=NH)-OEt 反应,有利的条件是在惰性溶剂如 DCM 或 THF 中,和 / 或在诸如三乙胺和吡啶的碱的存在下,在 -60℃ 和 +30℃ 之间的温度下进行反应。

[0123] 因此,本发明还涉及通式 (I) 所示化合物及其盐类的制备,其特征如下:

[0124] a) 式 A 化合物

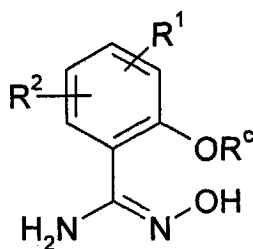
[0125]



[0126] 其中 W、R^a和 R^b的意义如上所述,且 T 是 OH,或离去基团,如 Cl、Br、I、咪唑基、五氟苯氧基或异丁基氯甲酸酯与式 A 反应的产物,其中 T 是 OH,

[0127] 与式 B 化合物进行反应,

[0128]



[0129] 其中 R^1 、 R^2 和 R^c 的意义如上所述,最好是在溶剂和适当的碱存在下,如 TEA、DIEA 或 NMM 等胺类,或者当 T 是 OH 时,在合适的缩合剂如 EDC、HATU 存在下,所得的产品进行环化,优选在诸如 DIEA、TEA 或四丁基氟化铵存在下,

[0130] 任选地可以将具有通式 (I) 结构的碱或酸转化为它的盐类之一。

[0131] 在整个说明书中,术语离去基团主要表示的是 Cl、Br、I 或用化学反应修饰的 OH 基团,例如,活化的酯,咪唑盐或有 1-6 个碳原子的烷磺酰氧基(优选甲磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基)或有 6-10 个碳原子的芳磺酰氧基(优选苯磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基)。在典型的酰化反应中活化羧基的这一类基团在文献中有描述(例如权威的著作,如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, 斯图加特)。活性酯可以很方便地在原位形成,例如通过加入 HOBt 或 N-羟基丁二酰亚胺。

[0132] 通式 (I) 还包括光学活性形式(立体异构体)、对映异构体的单体、外消旋体、非对映异构体以及这些化合物的水合物和溶剂化物。术语“化合物的溶剂化物”用来表示这些化合物与惰性溶剂分子由于彼此引力作用而形成的加合物。溶剂化物是,例如,单水合物或双水合物或醇化物。

[0133] 术语“药学上可用的衍生物”用来表示,例如,通式 (I) 所示化合物的盐类和所谓的药物前体化合物。

[0134] 术语“前体药物衍生物”用来表示用例如烷基或酰基、糖或寡肽修饰的通式 (I) 化合物,它们在机体内迅速裂解形成活性形式的化合物。

[0135] 其中也包括可生物降解的本发明化合物的聚合衍生物,例如见 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) 中所述。

[0136] 通式 (I) 还包括这样的化合物:式中 R^a 是 OA, 其中 A 如上所定义。

[0137] 通式 (I) 还包括 R^c 是 H 的化合物。

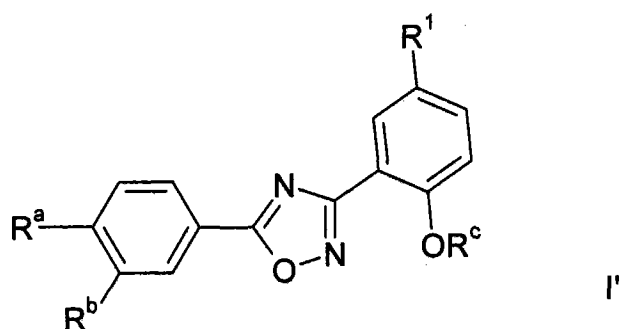
[0138] 通式 (I) 还包括这样的化合物:式中 Het 表示具有 1 至 4 个 N 原子的饱和、不饱和或者芳香族杂环。

[0139] 通式 (I) 还包括通式 (I) 所示化合物的混合物,例如两个非对映异构体的混合物,比例为 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 4, 1 : 5, 1 : 10, 1 : 100 或 1 : 1000。

[0140] 这些化合物尤其优选的是立体异构化合物的混合物。

[0141] 在一优选实施方案中,本发明提供通式 (I') 的化合物,

[0142]



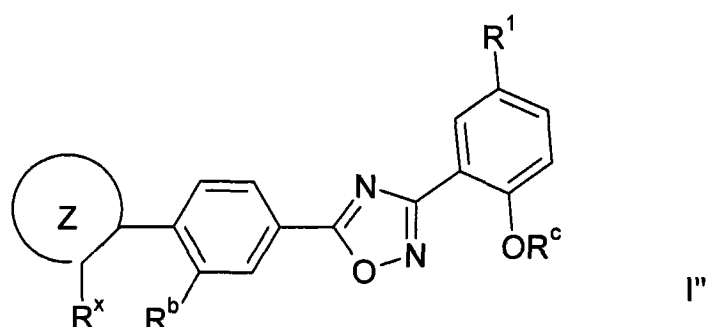
[0143] 式中 R^a 、 R^b 如上所定义，

[0144] R^1 是 H 或 F

[0145] R^c 是 CF_3 或 Me。

[0146] 在一优选实施方案中，本发明提供通式 (I'') 的化合物，

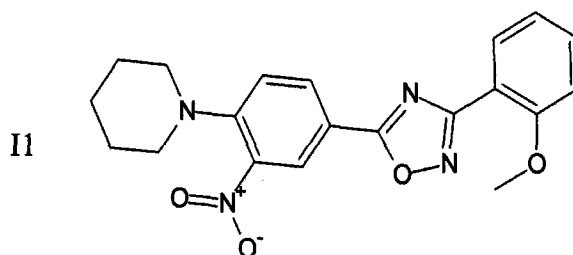
[0147]



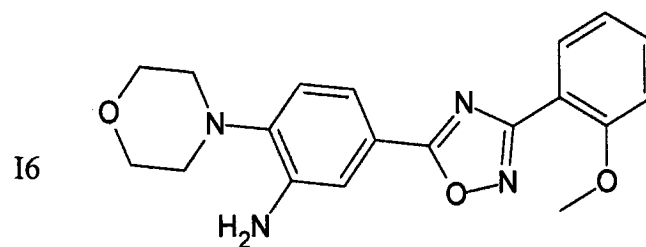
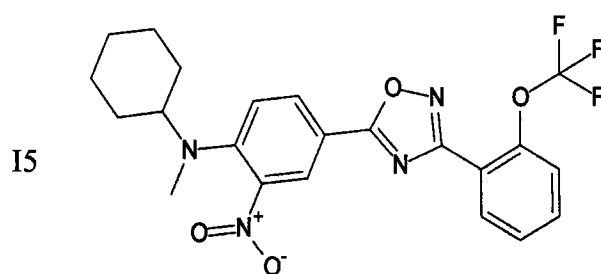
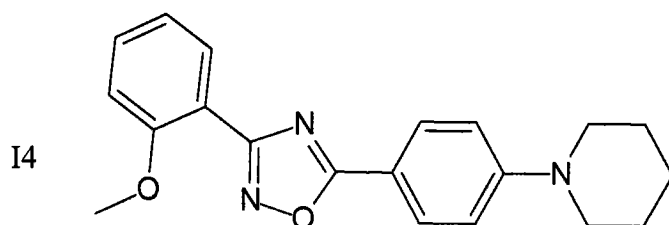
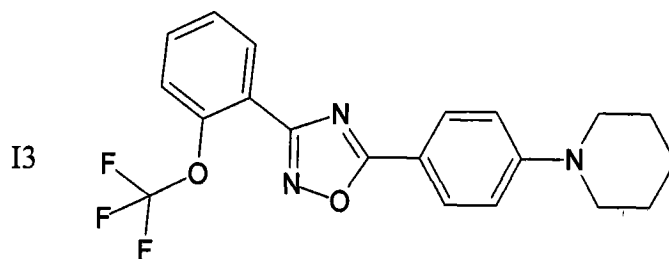
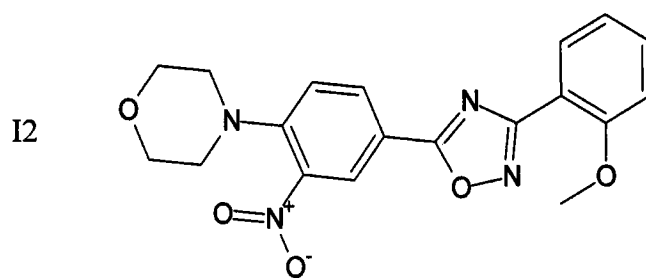
[0148] 式中， R^b 、 R^c 和 R^1 具有与通式 (I) 下标明的意义相同的定义， R^x 表示 Hal 、 A 、 CH_2OA 、 $CH_2N(R^3)_2$ 、 OR^3 、 $N(R^3)_2$ 、 NO_2 、 $N(SO_2Me)_2$ 、 CN 、 $COOR^3$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $CON(R^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $NR^3CON(R^3)_2$ 、 NR^3SO_2A 、 COR^3 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 SOA 或 SO_2A 、苯基、吡啶基、 $-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$ 或 $-O[C(R^3)_2]_n-CON(R^3)_2$ 。优选的 R^x 处在由于空间位阻或与 R^b 静电相互作用而限制 Z' 环相对于 R^b 连接环旋转的位置。 R^x 优选自含有 1 至 5 个碳原子的烷基链或烷氧基链。 R^x 最好是取代在与连接 Z 环与分子其余部分的原子相毗邻的原子上。 R^x 最优选为 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 F 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ ，同时 R^b 是 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 F 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 CF_3 。

[0149] 优先考虑从下列组 I1 至 I79 中选择出来的本发明化合物：

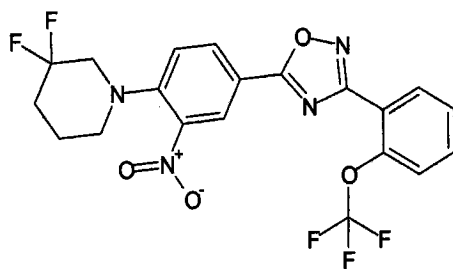
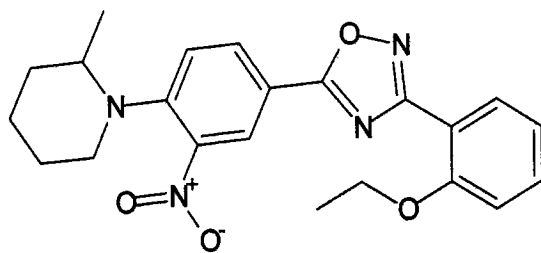
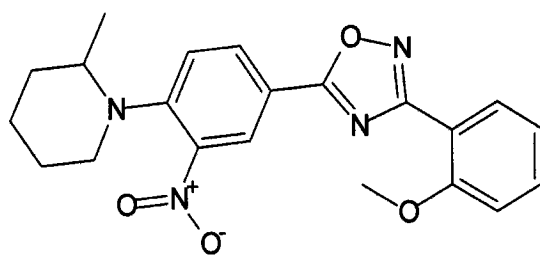
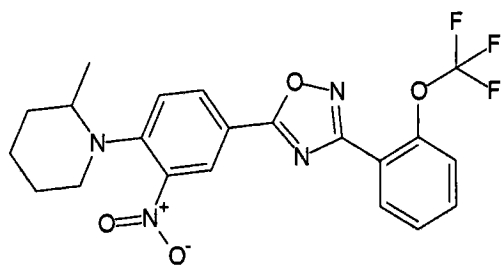
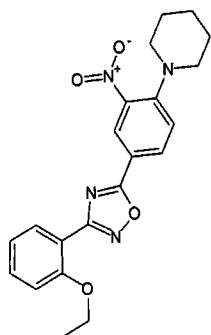
[0150]



[0151]

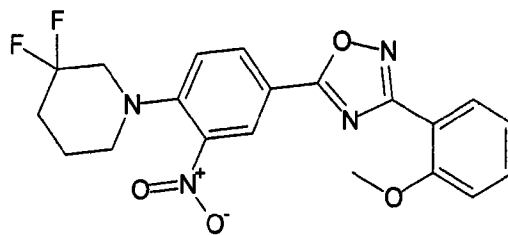


[0152]

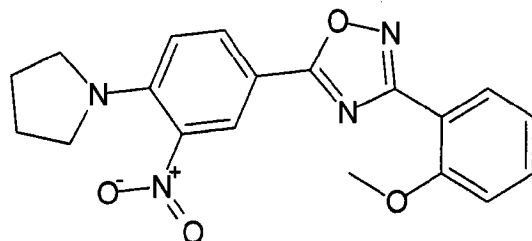


24

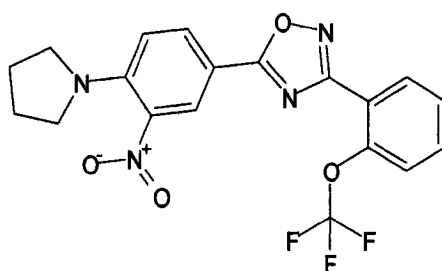
I12



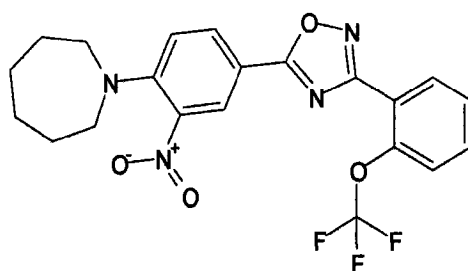
I13



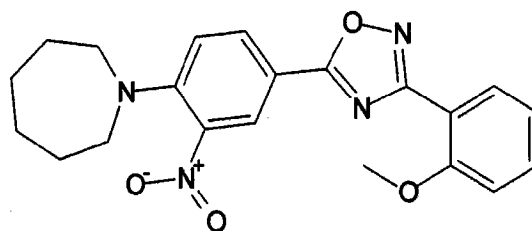
I14



I15

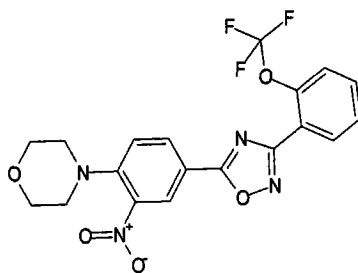


I16

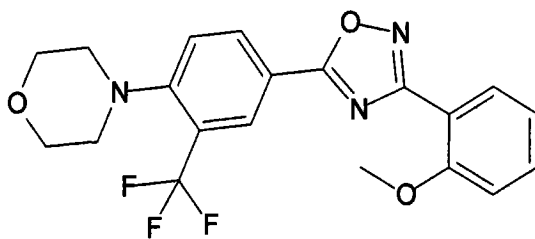


[0154]

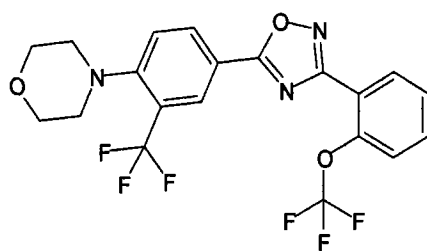
I17



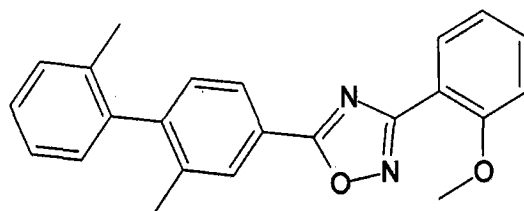
I18



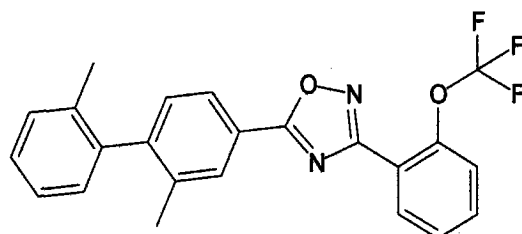
I19



I20

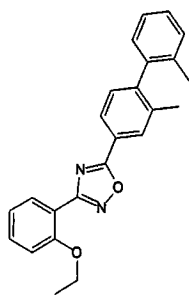


I21

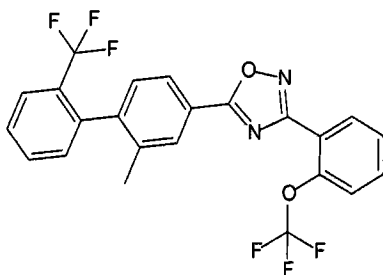


[0155]

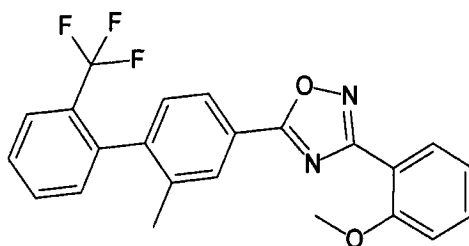
I22



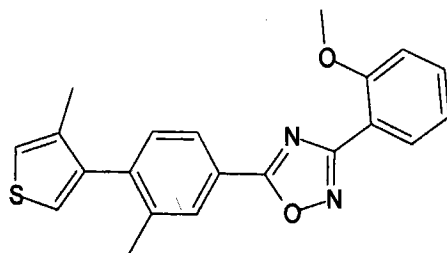
I23



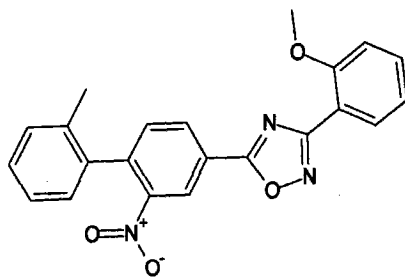
I24



I25

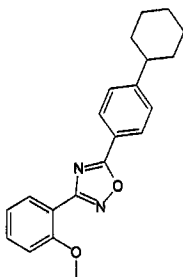


I26

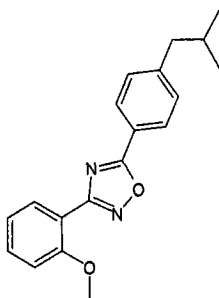


[0156]

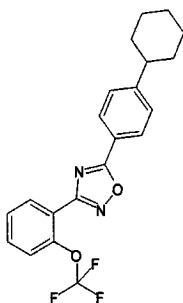
I27



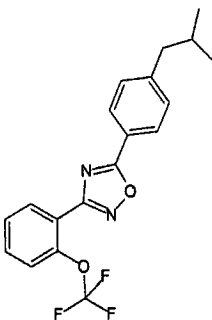
I28



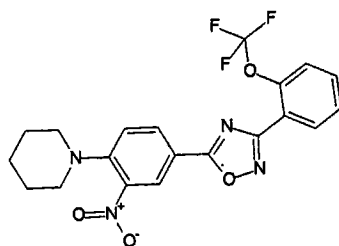
I29



I30

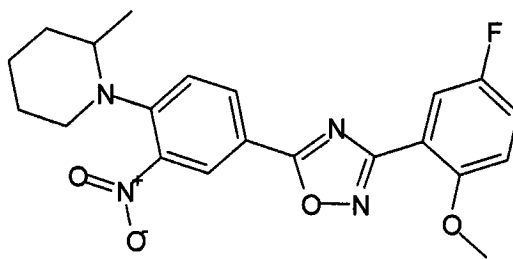


I31

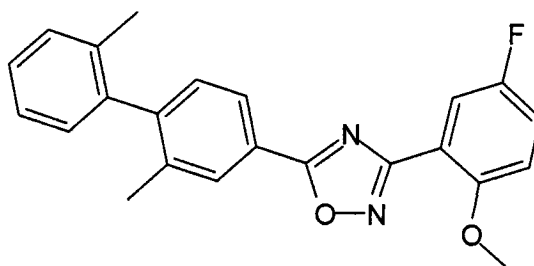


[0157]

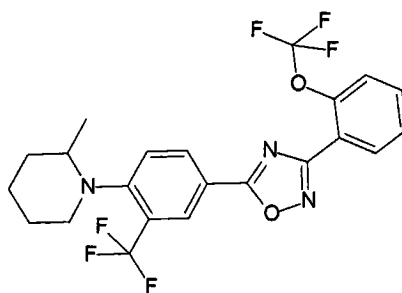
I32



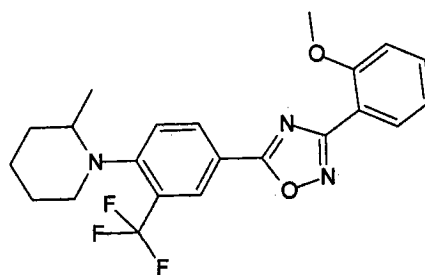
I33



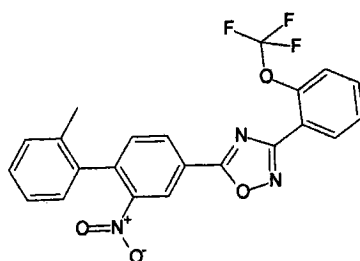
I34



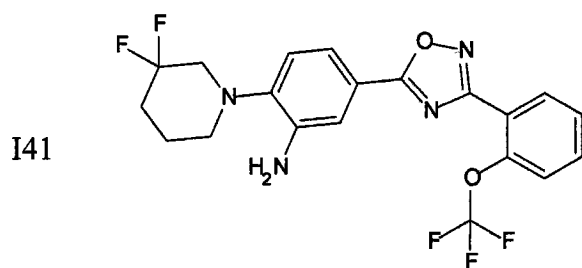
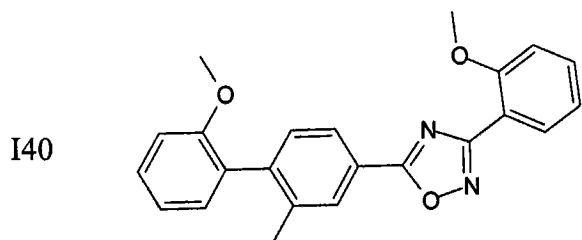
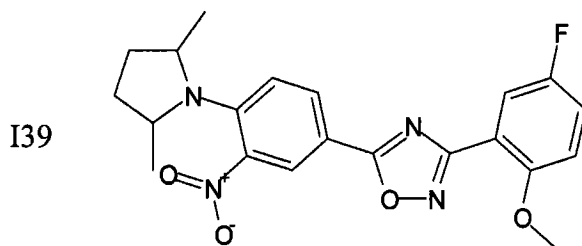
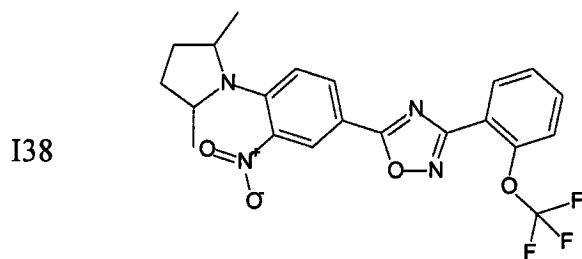
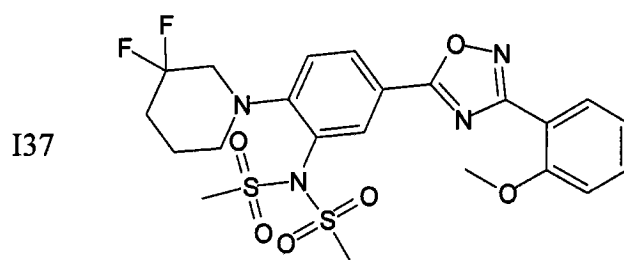
I35



I36

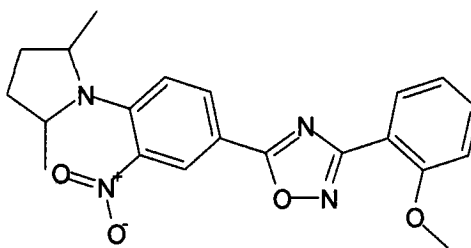


[0158]

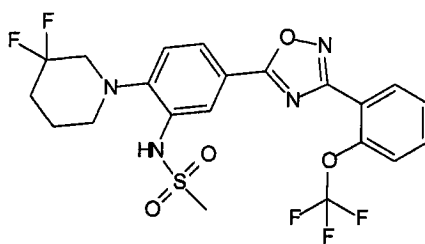


[0159]

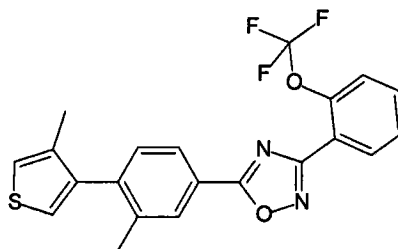
I42



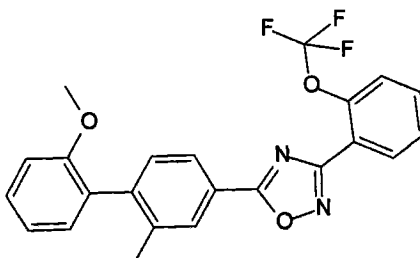
I43



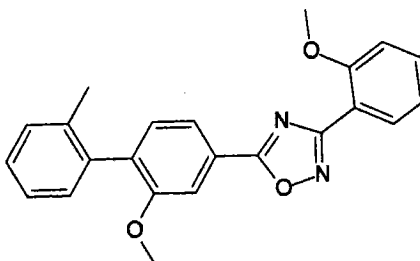
I44



I45

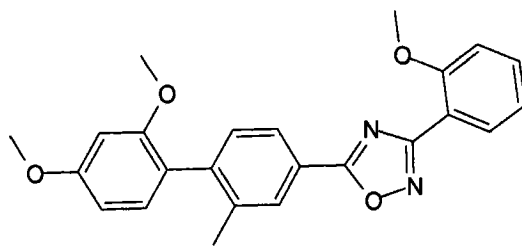


I46

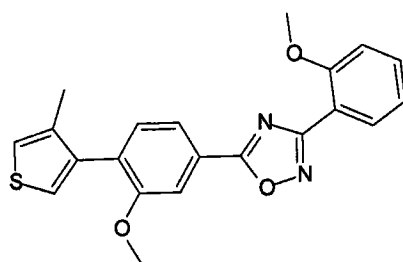


[0160]

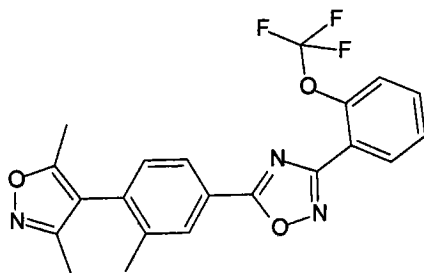
I47



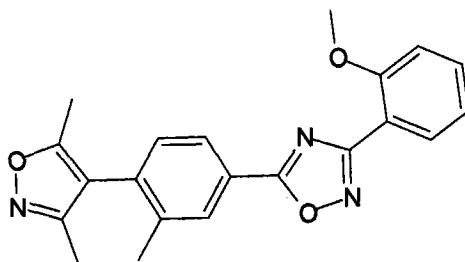
I48



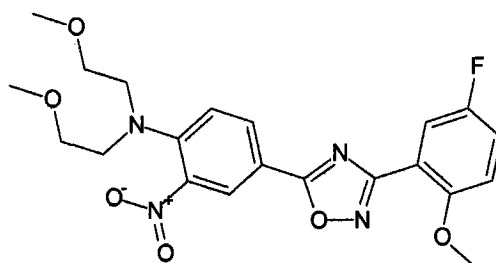
I49



I50

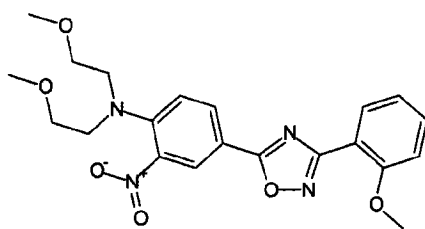


I51

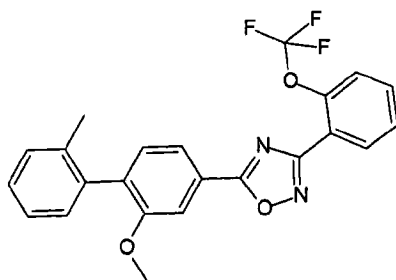


[0161]

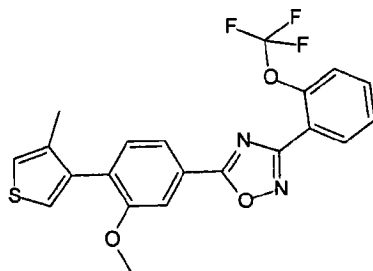
I52



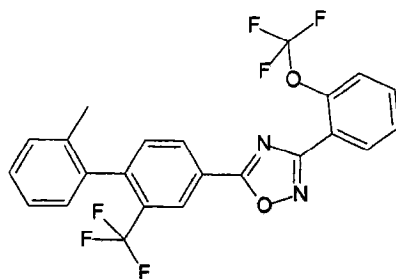
I53



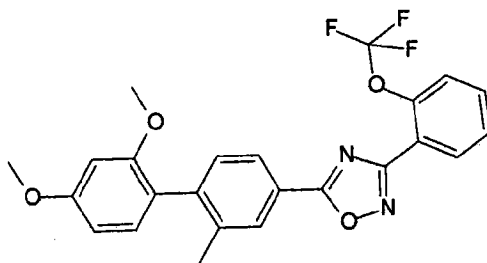
I54



I55

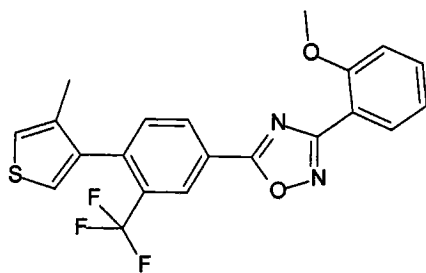


I56

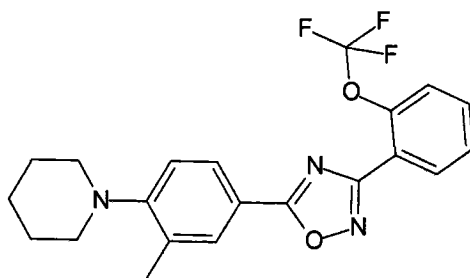


[0162]

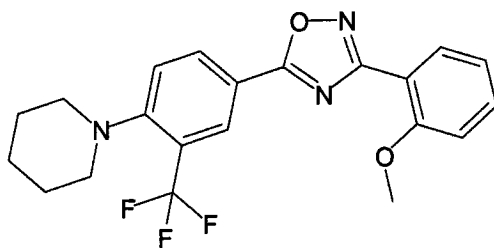
I57



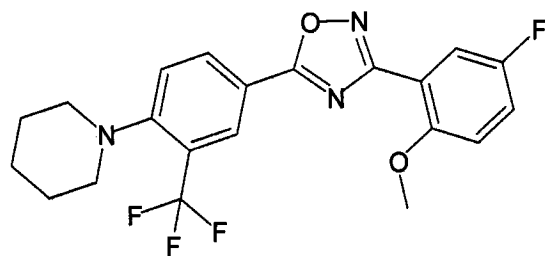
I58



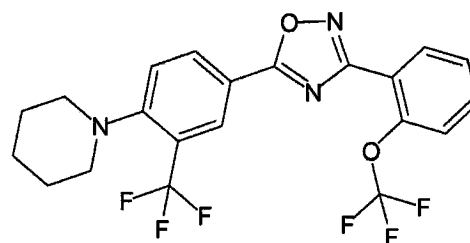
I59



I60

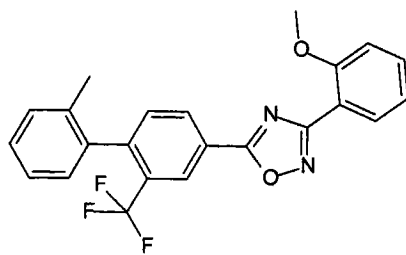


I61

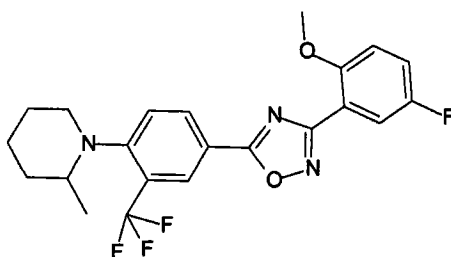


[0163]

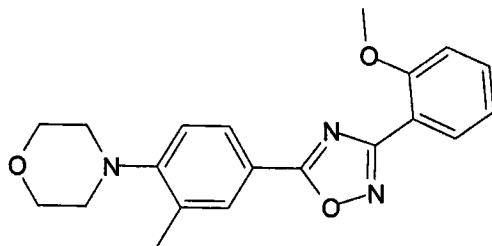
I62



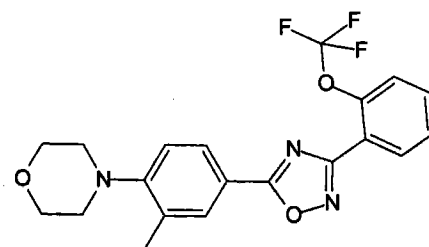
I63



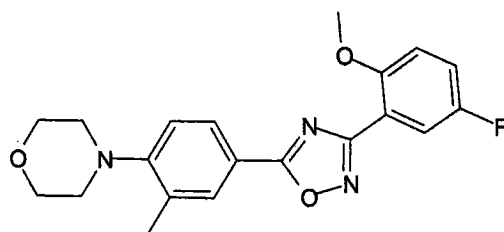
I64



I65

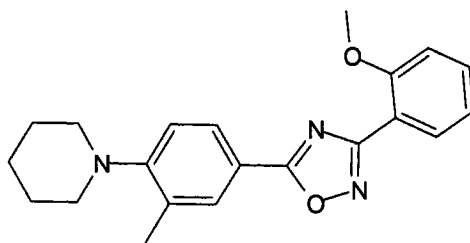


I66

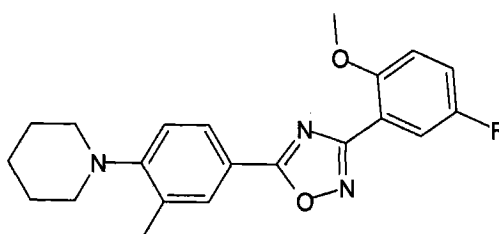


[0164]

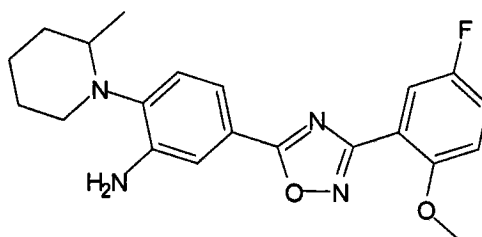
I67



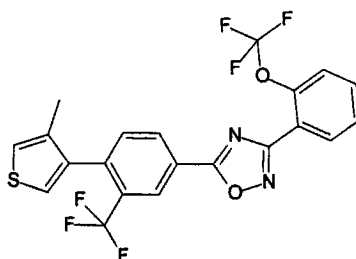
I68



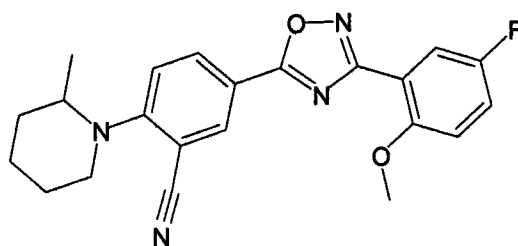
I69



I70

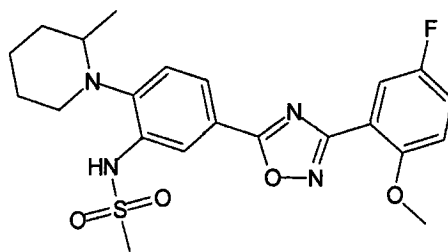


I71

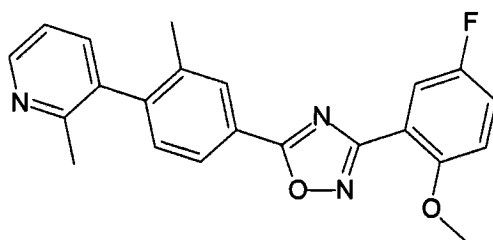


[0165]

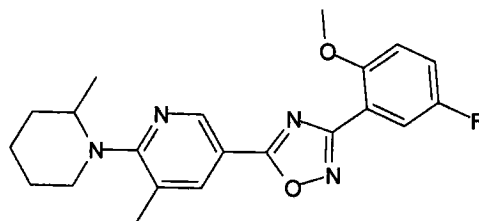
I72



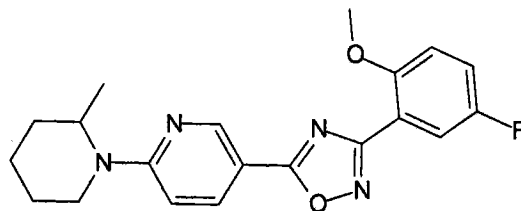
I73



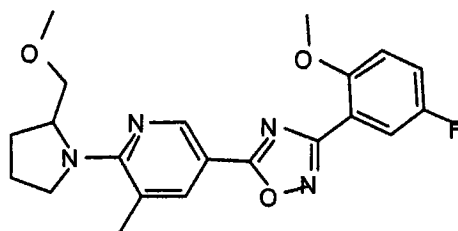
I74



I75

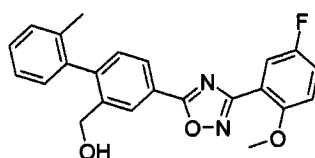


I76

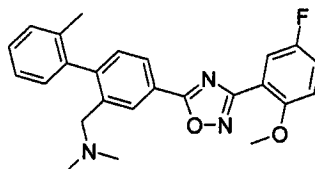


[0166]

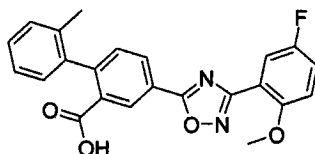
I77



I78



I79



[0167] 及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐类及其立体异构体,包括各种比例的混合物。

[0168] 对于所有不止出现一次的基团,它们的意思是相互独立的。

[0169] 在上下文中,基团或参数 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、W、T、X、A、Ar、Het 和 n 具有与通式 (I) 下标明的意义相同的定义,除非另有明确规定。

[0170] A 表示烷基,是非支链(直链)或支链的,且含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子。A 较佳为表示甲基,还可以是乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,也可以是戊基、1-,2- 或 3- 甲基丁基、1,1-,1,2- 或 2,2- 二甲基丙基、1- 乙基丙基、己基、1-,2-,3- 或 4- 甲基戊基、1,1-,1,2-,1,3-,2,2-,2,3- 或 3,3- 二甲基丁基、1- 或 2- 乙基丁基、1- 乙基-1- 甲基丙基、1- 乙基-2- 甲基丙基、1,1,2- 或 1,2,2- 三甲基丙基,更优选地为例如三氟甲基。

[0171] 更特别优选的是, A 表示含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基,优选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或 1,1,1- 三氟乙基。在一优选实施例中, A 是全氟的。A 还可以表示 $(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$ 、 $(CH_2)_nNR^3(CH_2)_2N(R^3)_2$, 尤其是 $(CH_2)_2O(CH_2)_2OR^3$ 或 $(CH_2)_2NH(CH_2)_2N(R^3)_2$ 。

[0172] 环烷基表示含有 3 至 12 个碳原子的环状烷基。环烷基优选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0173] 环烷基亚烷基表示通过碳链与分子其余部分相连且含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 个碳原子的环烷基。环烷基亚烷基优选自环丙基亚甲基、环丁基亚甲基、环戊基亚甲基、环己基亚甲基或环庚基亚甲基。

[0174] 亚烷基表示含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的二价碳链。亚烷基

优选自亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基,还可以是支链的亚烷基。

[0175] R^a 优选 Ar、Het 或 OA,特别是 Ar 或 Het。

[0176] 如果 Het 表示含 N- 原子的饱和杂环,那么 Het 最好是通过 N- 原子与分子其余部分相连。它的 α - 位与这个 N- 原子相邻。

[0177] R^a 优选代表 H、A、OH、OA,特别是 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、Hal、 $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{A}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{A}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0178] 本发明还包括 R^b 是 OR^3 、CN、或 Hal 的通式 (I) 化合物。

[0179] R^c 优选代表烷基、多氟烷基或全氟烷基,特别是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0180] 通式 (I) 所示的化合物,其中 R^c 代表 H,是合成通式 (I) 所示的其它化合物的优选中间体。

[0181] R^3 优选是 A。

[0182] Hal 优选代表 F、Cl 或 Br,特别是 F 或 Cl。

[0183] 最好的是, R^1 和 R^2 之中至少有一个是 F 或 Cl。

[0184] R^1 较佳为 F 或 H,

[0185] R^1 较佳地位于相对 OR^c 的对位上。

[0186] R^2 较佳为 F 或 H,特别是 H。

[0187] W 较佳地代表 CH。

[0188] n 较佳为 0、1、2、3、4 或 5,更佳为 0、1、2、3 或 4。

[0189] 芳香碳环优选自苯基、萘基或联苯基。

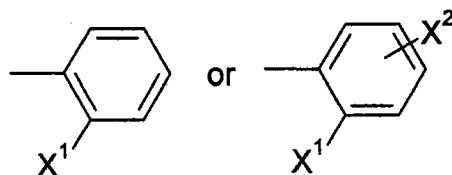
[0190] Ar 表示,例如,苯基,邻-、间-或对-甲基苯基,邻-、间-或对-乙基苯基,邻-、间-或对-丙基苯基,邻-、间-或对-异丙基苯基,邻-、间-或对-叔丁基苯基,邻-、间-或对-羟基苯基,邻-、间-或对-硝基苯基,邻-、间-或对-氨基苯基,邻-、间-或对-(N-甲基氨基)苯基,邻-、间-或对-(N-甲氨基羰基)苯基,邻-、间-或对-乙酰氨基苯基,邻-、间-或对-甲氧基苯基,邻-、间-或对-乙氧基苯基,邻-、间-或对-乙氧基羰基苯基,邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基)苯基,邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基,邻-、间-或对-(N-乙基氨基)苯基,邻-、间-或对-(N,N-二乙基氨基)苯基,邻-、间-或对-氟苯基,邻-、间-或对-溴苯基,邻-、间-或对-氯苯基,邻-、间-或对-(甲磺酰氨基)苯基,邻-、间-或对-(甲磺酰基)苯基,邻-、间-或对-氨基磺酰苯基,邻-、间-或对-苯氧基苯基,更优选自 2,3-,2,4-,2,5-,2,6-,3,4- 或 3,5- 二甲基苯基,2,3-,2,4-,2,5-,2,6-,3,4- 或 3,5- 二-氟-苯基,2,3-,2,4-,2,5-,2,6-,3,4- 或 3,5- 二-氯-苯基,2,3-,2,4-,2,5-,2,6-,3,4- 或 3,5- 二-溴-苯基,2,4- 或 2,5- 二硝基苯基,2,5- 或 3,4- 二甲氧基-苯基,3-硝基-4-氯-苯基,3-氨基-4-氯-,2-氨基-3-氯-,2-氨基-4-氯-,2-氨基-5-氯-或 2-氨基-6-氯-苯基,2-硝基-4-N,N-二甲基-氨基-或 3-硝基-4-N,N-二甲基-氨基-苯基,2,3-二氨基-苯基,2,3,4-,2,3,5-,2,3,6-,2,4,6- 或 3,4,5- 三氯苯基,2,4,6- 三甲氧基-苯基,2-羟基-3,5-三氯-苯基,对-碘苯基,3,6-二氯-4-氨基-苯基,4-氟-3-氯-苯基,2-氟-4-溴苯基,2,5-二氟-4-溴-苯基,3-溴-6-甲氧基-苯基,3-氯-6-甲氧基-苯基,3-氯-4-乙酰氨基-苯基,3-氟-4-甲氧基苯基,3-氨基-6-甲基苯基,3-氯-4-乙酰氨基-苯基或 2,5-二甲基-4-氯苯基。

[0191] Ar 优先表示,例如,未取代或单取代、双取代或三取代的苯基,取代基是 A、Hal、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 和 / 或 CN。如果 Ar 是苯基,最好在 2' 位即在具有噁二唑部分相邻的位置上被取代。Ar 上优选的取代基是 $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_nOR^3$ 、 $-(CH_2)_nNR^3SO_2A$ 。

[0192] Ar 特别优先表示,例如,未取代或单取代或双取代的苯基,取代基是 F、 OCH_3 、 CH_3 、 CF_3 、苯基和 / 或吡啶基,例如,2'-甲氧基-苯基-、2'-三氟甲基-苯基-(至少具有一个 2' 取代基的芳基),2'-氯-苯基、2',6'-二甲基-苯基-或 2'-烷基-苯基-,优选是 2'-甲基-苯基-。

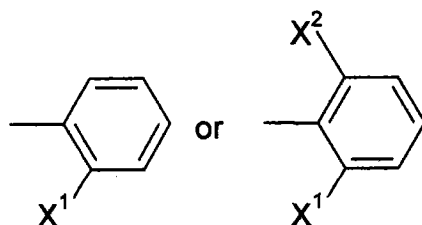
[0193] Ar 特别优先表示下列基团之一:

[0194]



[0195] 优选是

[0196]



[0197] 其中 X^1 和 X^2 互相独立地选自 F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O$ -异丙基、 $-O$ -异丁基、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCH_2$ 环丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ -异丙基、 $-CH_2O$ -异丁基、 $-CH_2OCH_2$ 环丙基、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2OC_2H_5$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHSO_2NMe_2$ 、 $-NHSO_2$ 丙基、 $-CH_2$ 吗啉、 $-CH_2$ 吡咯烷、 $-CH_2NHMe$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-CH_2SO_2Me$ 、 $-C \equiv C-CH_2OMe$ 、 $-(CH_2)_3OMe$ 、 $-O(CH_2)_2OMe$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 和 / 或苯基、吡啶基或哌啶、或优选未取代的吗啉。

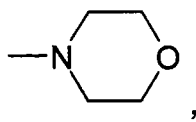
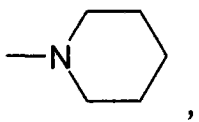
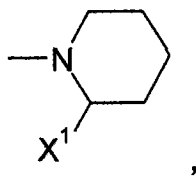
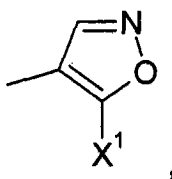
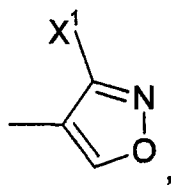
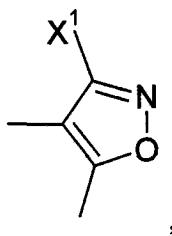
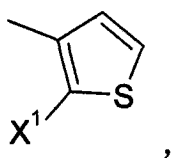
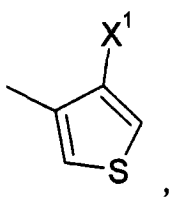
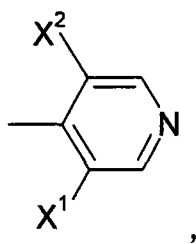
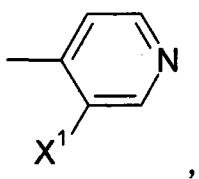
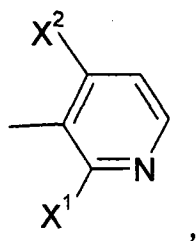
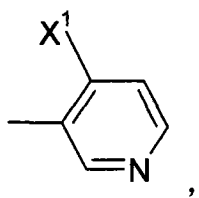
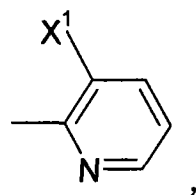
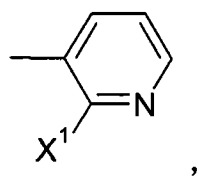
[0198] Het 较佳为 6 至 14 元环系统,表示未被进一步取代的,例如,2-或 3-呋喃基,2-或 3-噻吩基,1-,2-或 3-吡咯基,1-,2-,4-或 5-咪唑基,1-,3-,4-或 5-吡唑基,2-,4-或 5-噁唑基,3-,4-或 5-异噁唑基,2-,4-或 5-噻唑基,3-,4-或 5-异噻唑基,2-,3-或 4-吡啶基,2-,4-,5-或 6-嘧啶基,还可以优选自 1,2,3-三氮唑-1-, -4-或 -5-基,1,2,4-三氮唑-1-, -3-或 -5-基,1-或 5-四氮唑基,1,2,3-噁二唑-4-或 -5-基,1,2,4-噁二唑-3-或 -5-基,1,3,4-噁二唑-2-或 -5-基,1,2,4-噻二唑-3-或 -5-基,1,2,3-噻二唑-4-或 -5-基,3-或 4-哒嗪基,吡嗪基,1-,2-,3-,4-,5-,6-或 7-吡啶基,吡啶基,4-或 5-异吡啶基,1-,2-,4-或 5-苯并咪唑基,1-,3-,4-,5-,6-或 7-苯并吡唑基,2-,4-,5-,6-或 7-苯并-噁唑基,3-,4-,5-,6-或 7-苯并异噁唑基,2-,4-,5-,6-或 7-苯并-噻唑基,2-,4-,5-,6-或 7-苯并异噻唑基,4-,5-,6-或 7-苯并-2,1,3-噁二唑基,2-,3-,4-,5-,6-,7-或 8-喹啉基,1-,3-,4-,5-,6-,7-或 8-异喹啉基,3-,4-,5-,6-,7-或 8-辛啉基,2-,4-,5-,6-,7-或 8-喹唑啉基,5-或 6-喹噁啉基,2-,3-,5-,6-,7-或 8-2H-苯并-1,4-噁嗪基,还可以优选自 1,3-苯并二唑-5-基,1,4-苯并二噁烷-6-基,2,1,3-苯并噻二唑-4-或 -5-基,或 2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

[0199] 杂环基团也可以部分或全部被氢化。

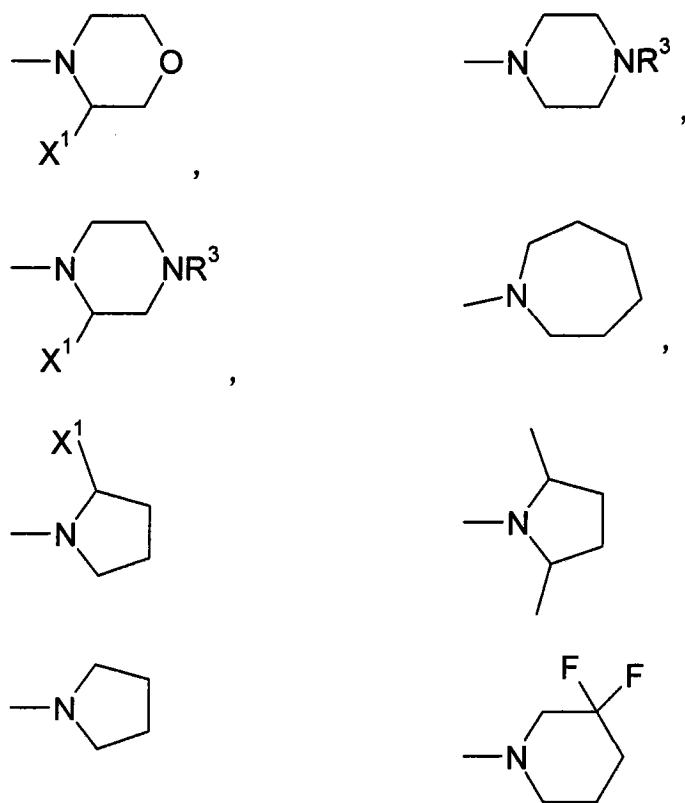
[0200] 因此, Het 也可以表示, 例如 2,3-二氢-2-, -3-, -4- 或 -5- 呋喃基, 2,5-二氢-2-, -3-, -4- 或 -5- 呋喃基, 四氢-2- 或 -3- 呋喃基, 1,3-二-氧杂环戊-4-基, 四氢-2- 或 -3- 噻吩基, 2,3-二氢-1-, -2-, -3-, -4- 或 -5- 吡咯基, 2,5-二氢-1-, -2-, -3-, -4- 或 -5- 吡咯基, 1-, 2- 或 3- 吡咯烷基, 四氢-1-, -2- 或 -4- 咪唑基, 2,3-二氢-1-, -2-, -3-, -4- 或 -5- 吡唑基, 四氢-1-, -3- 或 -4- 吡唑基, 1,4-二氢-1-, -2-, -3- 或 -4- 吡啶基, 1,2,3,4-四-氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 或 -6- 吡啶基, 1-, 2-, 3- 或 4- 哌啶基, 2-, 3- 或 4- 吗啉基, 四氢-2-, -3- 或 -4- 吡喃基, 1,4-二氧杂环己烷基, 1,3-二噁烷-2-, -4- 或 -5- 基, 六氢-1-, -3- 或 -4- 哒嗪基, 六氢-1-, -2-, -4- 或 -5- 嘧啶基, 1-, 2- 或 3- 哌嗪基, 1,2,3,4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 或 -8- 喹啉基, 1,2,3,4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 或 -8- 异喹啉基, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 或 8-3, 4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基, 也可以优选自 2,3-亚甲基二氧基苯基, 3,4-亚甲基二氧基苯基, 2,3-亚乙基二氧基苯基, 3,4-亚乙基二氧基苯基, 3,4-(二氟亚甲基二氧基) 苯基, 2, 3-二氢苯并呋喃-5- 或 -6- 基, 2,3-(2-氧代亚甲基二氧基) 苯基或 3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚烷-6- 或 -7- 基, 也可以优选自 2,3-二氢苯并呋喃基或 2,3-二氢-2-氧代呋喃基。

[0201] Het 特别优先表示下列基团之一：

[0202]



[0203]



[0204] 其中 X^1 、 X^2 和 R^3 如上定义。

[0205] 通式 (I) 所示的化合物可以有一个或多个手性中心, 因此可以不同的立体异构体形式出现。通式 (I) 涵盖了所有这些形式。

[0206] 因此, 本发明特别涉及的是通式 (I) 及其用途, 其中至少一个上述基团具有如上所示的优选意义。化合物的某些优选基团可用以下子结构通式 Ia 到 Ih 表示, 它们符合通式 (I), 并且在没有指定更详细的含义时这些基团具有如通式 (I) 下面所指定的意义, 但是在

[0207] Ia 中 R^a 为 Ar 或 Het

[0208] Ib 中 R^a 为未取代、单取代或双取代的杂环烷基或杂芳基, 优选单取代, 取代

[0209] 基为 F、 OCH_3 、 CH_3 、 CF_3 , 例如, 吗啉 -4- 基或 2- 甲基 - 哌啶 -1- 基,

[0210] Ic 中 R^1 和 R^2 表示 H,

[0211] Id 中 R^a 为杂环烷基, 如吗啉 -4- 基和 2- 甲基 - 哌啶 -1- 基,

[0212] R^b 是多氟烷基,

[0213] R^c 选自烷基、多氟烷基,

[0214] Ie 中 R^a 是杂环烷基, 如吗啉 -4- 基

[0215] R^b 是氨基,

[0216] R^c 选自烷基

[0217] If 中 R^a 是杂环烷基, 如吗啉 -4- 基、2- 甲基 - 哌啶 -1- 基、3,3- 二氟哌啶 -1- 基和哌

[0218] 啶 -1- 基,

[0219] R^b 是硝基,

[0220] R^c 是烷基,

[0221] Ig 中 R^a 是杂环烷基,如吗啉-4-基、2-甲基-哌啶-1-基、3,3-二氟哌啶-1-基和哌

[0222] 啶-1-基,

[0223] R^b 是硝基,

[0224] R^c 是多氟烷基,

[0225] Ih 中 R^a 是吡咯烷-1-基

[0226] R^b 是硝基,

[0227] R^c 选自烷基、多氟烷基,

[0228] Ii 中 R^a 是芳基或杂芳基,例如甲苯-2-基、2-三氟甲基苯-1-基和 4-甲基噻吩-3-基,

[0229] R^b 选自烷基、硝基,

[0230] R^c 选自烷基、多氟烷基,

[0231] 及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐类和立体异构体,包括各种比例的混合物。

[0232] 此外,通式(I)化合物及其合成用的起始原料,按照文献所述,由已知的方法(例如标准的著作,如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, 斯图加特),在已知的并适合上述反应的反应条件下进行制备。对于所有的保护和脱保护方法,请参见 Philip J. Kocienski 编写的“保护基”,Georg Thieme VerlagStuttgart 出版社,纽约,1994 年,和 Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts 编写的“有机合成中的保护基”,Wiley Interscience 出版社,第 3 版,1999 年。

[0233] 也可以使用本身已知但在本说明书中没有更详细提及的变体。

[0234] 如果需要,起始原料也可原位生成,它们不从反应混合物中分离,而是立即进一步转换为通式(I)所示的化合物。

[0235] 制备通式(I)化合物的起始原料通常是已知的。如果是新颖的,那么也可以由本身已知的方法制备。

[0236] 这些反应最好在惰性溶剂中进行。

[0237] 合适的惰性溶剂的例子有:烃类,如正己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇类,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类,如乙醚、异丙醚、四氢呋喃(THF)或二氧六环;乙二醇醚,如乙二醇单甲醚或单乙醚或乙二醇二甲醚(diglyme);酮,如丙酮或丁酮;酰胺,如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF);腈,如乙腈;亚砜,如二甲基亚砜(DMSO);二硫化碳;羧酸,如甲酸或乙酸;硝基化合物,如硝基甲烷或硝基苯;酯类,如乙酸乙酯,或上述溶剂的混合物。

[0238] 药用盐类和其他形式

[0239] 上述通式(I)所示的化合物可以其最终的非盐形式使用。另一方面,本发明还涉及这些化合物以其药学上可接受的盐的形式使用,可以采用本技术领域专业人员已知的程序,从各种有机和无机的酸和碱衍生而来。通式(I)化合物的药学上可接受的盐形式,绝大部分是用传统方法合成的。如果通式(I)化合物含有酸性中心,如羧基,其合适的盐可以通过此化合物与合适的碱反应而生成相应的碱加成盐。这样的碱包括,如碱金属氢氧化物,

包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂；碱土金属氢氧化物，如氢氧化钡和氢氧化钙；碱金属醇盐，例如乙醇钠或乙醇钾和丙醇钠或丙醇钾；碱金属氢化物，如氢化钠或氢化钾；以及各种有机碱，如吡啶、二乙醇胺和 N-甲基谷氨酰胺、苄星、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺、苄乙基苄胺、二乙胺、哌嗪和氨丁三醇。通式 (I) 所示化合物的铝盐也同样包括在内。对于通式 (I) 中包含碱性中心的某些化合物的情况，可以将这些化合物与药学上可接受的有机酸和无机酸作用形成它们的酸加成盐，例如卤化氢，如氯化氢、溴化氢或碘化氢；其他矿物酸及其相应的盐，如硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐等；和烷基-和单芳基-磺酸，如乙基磺酸、对甲苯磺酸和苯磺酸，以及其他有机酸及其相应的盐，如醋酸盐、三氟醋酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。因此，通式 (I) 化合物药学上可接受的酸加成盐包括以下盐：醋酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天门冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐 (besylate)、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、富马酸盐、粘液酸盐（从粘液酸制得）、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸钠、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、palmoate、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐，但这并不代表仅限于此。这两种类型的盐可以使用离子交换树脂技术方便地形成或互相转化。

[0240] 此外，通式 (I) 所示化合物的碱式盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁 (III) 盐、亚铁 (II) 盐、锂盐、镁盐、锰 (III) 盐、亚锰 (II) 盐、钾盐、钠盐和锌盐，但这并不代表仅限于此。在上述盐中，优先考虑铵盐，碱金属盐钠盐和钾盐，和碱土金属盐钙盐和镁盐。通式 (I) 所示化合物与药学上可接受的无毒有机碱形成的盐包括下列胺的盐，即伯、仲和叔胺、取代胺，也包括自然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N, N' -二苄基乙二胺（苄星）、二环己胺、二乙醇胺、二乙基胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺 (N-甲基-D-葡萄糖胺)、吗啉、哌嗪、哌啶、聚酰胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三（羟甲基）甲胺（氨丁三醇），但这并不代表仅限于此。

[0241] 含有碱性 N_2 基团的本发明通式 (I) 化合物，可以使用诸如 (C_1-C_4) 卤代烃的试剂进行季铵化，例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯化物、溴化物和碘化物；二 (C_1-C_4) 烷基硫酸盐，例如二甲基、二乙基和二戊基硫酸盐； $(C_{10}-C_{18})$ 卤代烃，例如癸烷基、十二烷基、月桂基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物；以及芳基- (C_1-C_4) 烷基卤化物，例如氯化苄和苄乙基溴。这些盐类化合物可以用来制备水溶性和油溶性的通式 (I) 化合物。

[0242] 上述较优选的药用盐类包括醋酸盐、三氟醋酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺盐、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、特戊酸盐、磷酸钠盐、硬脂酸盐、硫酸盐、磺酰基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨丁三醇，但这并不代表仅限于此。

[0243] 通式 (I) 所示碱性化合物的酸加成盐，通过将游离碱的形式与足够量的所需酸混

合接触的方法制备,使按照常规方式生成相应的盐类。这种游离碱是可以再生的,通过使盐类形式与碱接触,用常规方式分离游离碱。这种游离碱的形式在某种意义上与其相应的盐形式在某些物理特性上是不同的,如在极性溶剂中的溶解性;但是,出于本发明的目的,这些盐类在另一方面也对应于其各自的游离碱形式。

[0244] 如上所述,通式 (I) 化合物的药学上可接受的碱加成盐,通过与金属或胺的反应生成,如碱金属和碱土金属或有机胺。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺为 N, N' - 二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0245] 通式 (I) 所示酸性化合物的碱加成盐,通过将游离酸的形式与足够量的所需碱混合接触的方法制备,使按照常规方式生成相应的盐类。这种游离酸是可以再生的,通过使盐类形式与酸接触,用常规方式分离游离酸。这种游离酸的形式在某种意义上与其相应的盐形式在某些物理特性上是不同的,如在极性溶剂中的溶解性;但是,出于本发明的目的,这些盐类在另一方面也对应于其各自的游离酸形式。

[0246] 如果某个通式 (I) 化合物上含有不止一个可以形成这种类型药学上可接受盐的基团,该通式 (I) 化合物也包括复盐。典型的复盐的形式包括,例如,二酒石酸盐、二醋酸盐、二富马酸盐,二葡甲胺盐、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐,但这并不代表仅限于此。

[0247] 根据上面所述可以看出,术语“药学上可接受的盐”一词在本说明书前后关联中是指一种活性成分,包括以盐形式之一存在的通式 (I) 化合物,特别是如果这种盐的形式赋予了活性成分较其游离形式或任何前面使用的活性成分的其他盐形式更为改善的药代动力学特性。该活性成分的药学上可接受的盐的形式也可以是首次给活性成分提供这种理想的药代动力学性质,这种性质是它以前所没有的,并对于其体内疗效来说,它甚至可以对该活性成分的药效学产生积极的影响。

[0248] 根据其分子结构,通式 (I) 化合物可以是手性的,因此可以各种对映异构体的形式出现。因此,它们可以以外消旋体或光学活性形式存在。

[0249] 由于本发明化合物的外消旋体或立体异构体的药物活性可能会有所不同,可能需要使用对映体。在这种情况下,最终产品,甚至中间体,都可能需要采用本技术领域专业人员所熟知的化学或物理方法将其拆分成对映体化合物,或者在合成过程中使用这种对映体化合物。

[0250] 对于外消旋胺类的情况,通过与光学活性拆分剂的反应从混合物中生成非对映异构体。合适的拆分剂有例如光学活性酸,如 R 和 S 构型的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、合适的 N- 保护氨基酸 (例如 N- 苯甲酰脯氨酸或 N- 苯磺酰脯氨酸) 或各种光学活性樟脑磺酸。有优势的是色谱法对映体拆分,借助于光学活性拆分剂 (例如二硝基苯甲酰苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物的衍生物,或手性衍生化硅胶固载异丁烯酸聚合物)。适合作此用途的洗脱剂是水或醇的混合溶剂,例如,正己烷 / 异丙醇 / 乙腈,比例为例如 82 : 15 : 3。

[0251] 本发明还涉及通式 (I) 化合物与至少一个其他药物有效成分联合使用的用途。用于治疗多发性硬化症的优选合用药物如克拉屈滨或另一个合用药如干扰素,例如聚乙二醇和非聚乙二醇干扰素,优选 β - 干扰素和 / 或改善血管功能的化合物。这些合用药物,如 β - 干扰素,可以通过如皮下、肌肉注射或口服途径伴随给药或顺序给药。

[0252] 这些成分可以用作人用和兽用药品。

[0253] 药物制剂可以剂量单位的形式给药,剂量单位由每单位剂量的活性成分的预设量组成。根据所治疗的病情、给药方式和病人年龄、体重和身体状况的差别,这样一个单位包括的本发明化合物的量可以是,例如,0.5mg 到 1g,优选是 1mg 至 700mg,尤其是优选 5mg 至 100mg,或者药物制剂可以以剂量单位的形式给药,其中包括每单位剂量的活性成分的预设量。优选的剂量单位制剂包括如上所述活性成分的每日剂量或部分剂量,或相应的其中一部分。此外,这种类型的药物制剂可以用药学领域的专业人员普遍熟知的方法加以制备。

[0254] 药物制剂可适应于经所需的适当方法给药,例如通过口服(包括口腔或舌下)、直肠、鼻腔、局部(包括口腔、舌下或透皮)、阴道或非肠道(包括皮下、肌肉注射、静脉注射或皮内)方法。这种制剂可以用药学领域的专业人员已知的各种方法制备,例如,将有效成分与辅料或佐剂混合。

[0255] 适合于口服给药的药物制剂可作为独立的单元给药,例如,胶囊或片剂;粉剂或颗粒剂;在水和非水液体中的溶液或悬浮液;食用泡沫或泡沫食品;或水包油型液体乳剂与油包水型液体乳剂。

[0256] 因此,举例来说,在口服片剂或胶囊的情况下,活性组成成分可以与口服、无毒、药学上可接受的惰性辅料混合,例如,乙醇、甘油、水等。粉剂则通过将化合物粉碎到合适的粒度尺寸,并将它与以类似方式粉碎的药物赋形剂(例如食用碳水化合物,如淀粉或甘露醇)混合的方法来制备。香味剂、防腐剂、分散剂和染料同样也可存在。

[0257] 胶囊剂的制备是先按照上面所述制备粉末混合物,然后充填到成型的明胶壳中。可在充填操作前将助流剂和润滑剂(例如,高度分散硅酸、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇)添加到粉末混合物中。崩解剂或增溶剂,例如,琼脂、碳酸钙或碳酸钠,同样可以添加进去,以提高服用胶囊后药物的生物利用度。

[0258] 此外,如果有需要或有必要,适当的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料同样可以被添加入到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类(如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂)、天然和合成橡胶(如阿拉伯树胶、黄芪胶)或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡,等等。这些剂量形式中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠等。崩解剂包括(但不是仅限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂的制剂过程如下,例如,制备粉末混合物、混合物制粒或干压、添加润滑剂和崩解剂、全部混合物压片制成药片。粉末混合物的制备,按照上面所述,将以适当方式粉碎的化合物与稀释剂或基质混合,也可任意选择地与粘合剂(如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶出阻缓剂(如石蜡)、促吸收剂(如季铵盐)和/或吸收剂(如膨润土、高岭土或磷酸氢钙)混合。粉末混合物先经粘合剂加湿再经过筛处理可以形成颗粒,粘合剂为例如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚粘胶或纤维素或高分子材料溶液。制备颗粒的另一种可选方法是,粉末混合物可运行通过制片机,获得形状不均匀的小块,再碎裂形成颗粒。为防止片剂粘附在压片模具上,可以在颗粒中加入润滑剂、硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油。然后将该润滑混合物压片制得药片。活性成分还可以与自由流动的惰性辅料混合,然后不经过制粒或干压的步骤,直接压片得到片剂。也可存在由虫胶密封层组成的透明或不透明的保护层,糖或高分子材料层,以及蜡光层。染料可以被添加到这些包衣材料中,以便能够区分不同剂量单位。

[0259] 口服液,例如,溶液剂、糖浆剂和酏剂,可以以剂量单位的形式制备,以便使某一特定量的制剂包含预定数量的化合物。糖浆剂可以通过将化合物溶解在水溶液中并加入合适的香味剂来制备,而酏剂的制备则用的是无毒醇类溶媒。配制悬浮剂,可以将化合物分散在一种无毒溶媒中。同样可以添加增溶剂和乳化剂(如,乙氧基异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚),防腐剂,芳香添加剂,例如,薄荷油或天然甜味剂或糖精,或其他人工甜味剂等。

[0260] 如果需要的话,口服给药的剂量单位制剂可以封装在微胶囊中。这种制剂也可以制备成药物释放被延长或减缓的形式,例如,将颗粒材料覆盖或包埋于聚合物、蜡等材料中。

[0261] 通式(I)化合物及其盐、溶剂化物和生理功能衍生物以及其它活性成分也可以以脂质体递送系统的形式给药,例如,小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体。脂质体可由各种磷脂形成,例如,胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。

[0262] 通式(I)化合物及其盐、溶剂化物和生理功能衍生物以及其它活性成分,也可以用单克隆抗体作为与该化合物分子相偶联的单个载体进行递药。该化合物也可以偶联到作为靶向药物载体的可溶性聚合物上。这种聚合物可包括棕榈酰基取代的聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯氨基苯酚、聚羟乙基天冬酰氨基苯酚或聚乙烯氧化聚赖氨酸。此外,该化合物还可以偶联到一类适合于实现药物控制释放的可生物降解的聚合物上,例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联或两亲的嵌段共聚物水凝胶。

[0263] 适合于透皮给药的药物制剂可作为独立的贴膏剂给药,并与受治疗者的表皮长时间紧密接触。因此,举例来说,活性成分可以用离子电渗疗法从贴膏剂中递送进入体内,如在 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986) 中描述的一般条件。

[0264] 适合于局部给药的化合物可以制成软膏剂、乳膏剂、悬浮剂、乳剂、散剂、溶液剂、贴膏剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0265] 对于眼部或其他外部组织的治疗,例如口腔和皮肤,应用的最好制剂是局部软膏剂或乳膏剂。在制备软膏剂的制剂过程中,活性成分可以与石蜡基质或可与水混溶的霜类基质一起使用。另外,活性成分与水包油性霜类基质或油包水性基质一起可以制成乳膏剂。

[0266] 适合于眼部局部应用的药物制剂,包括眼药水,其活性成分是溶解或悬浮在合适的载体中的,尤其是水性溶剂。

[0267] 适合于口腔局部应用的药物制剂包括锭剂、含片和漱口液。

[0268] 适合于直肠给药的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式给药。

[0269] 适合于鼻腔给药其载体物质是固体的药物制剂,由具有一定粒度的粗粉组成,例如,粒度范围在 20-500 微米,采取鼻吸的方式给药,即迅速从置于鼻子附近的装有粉末的容器中,经由鼻腔吸入。作为鼻腔喷雾剂或滴鼻液给药的合适制剂以液体作为载体物质,它包含活性成分的水或油溶液。

[0270] 适合于吸入给药的药物制剂包含颗粒细粉尘或烟雾,可用各种类型的加压分配器、雾化器、喷雾器或吹药器产生。

[0271] 适合于阴道给药的药物制剂可以作为阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、贴膏、泡沫或喷雾制剂给药。

[0272] 适合于非肠道给药的药物制剂,包括水和非水无菌注射液,由抗氧化剂、缓冲液、

抑菌剂和溶质组成,通过这一手段使制剂与受治疗者的血液呈现等渗;还包括水和非水无菌悬浮液,其中可包括悬浮介质和增稠剂。该制剂可以装在单剂量或多剂量容器中给药,例如密封安瓿和小瓶,并以冷冻干燥(冻干)状态储存,这样只需要在临用前立即加入无菌载体液体,例如注射用水。

[0273] 注射液和悬浮液按照处方可以从无菌粉、颗粒剂和片剂制备。

[0274] 不用说,除上述特别提到的成分以外,这些制剂也可包括关于特定制剂类型的本技术领域人员通用的其他物质,因此,例如,适合口服给药的制剂可以包含芳香剂。

[0275] 通式(I)所示化合物和其他活性成分的治疗有效量取决于多种因素,包括,例如,动物的年龄和体重、需要治疗的准确病情及其严重程度、制剂的性质和给药方法,并最终由主治医生或兽医确定剂量。然而,化合物的有效剂量一般在每日0.1至100mg/kg受治疗者(哺乳动物)体重的范围内,特别是通常在每日1到10mg/kg体重的范围内。因此,体重70kg的成年哺乳动物每日的实际剂量通常在70至700mg之间,这个剂量可以作为单一剂量每天服用,通常也可以系列部分剂量每天多次服用(例如,二、三、四、五、六次),使每日总剂量保持相同。盐类或溶剂化物或其生理功能衍生物的有效剂量可确定为化合物本身有效剂量的分数。

[0276] 本发明还涉及治疗罹患鞘氨醇1-磷酸酯相关疾病的受治疗者的方法,包括给予所述受治疗者有效量的通式(I)化合物。本发明更优选地涉及一种方法,其中鞘氨醇1-磷酸酯-1相关的疾病是一种自身免疫性疾病或一种与过度活跃的免疫反应有关的病症。

[0277] 本发明还涉及一种治疗罹患免疫调节异常的受治疗者的方法,包括给予所述受试者对治疗所述免疫调节异常有效的剂量的通式(I)化合物。本发明优选涉及一种方法,其中免疫调节异常是一种自身免疫性疾病或慢性炎症疾病,选自下列组成的疾病:肌萎缩侧索硬化症(ALS),系统性红斑狼疮,慢性类风湿性关节炎,I型糖尿病,炎性肠道疾病,胆汁性肝硬化,葡萄膜炎,多发性硬化症,Crohn's病,溃疡性结肠炎,大疱性类天疱疮,结节病,牛皮癣,自身免疫性肌炎,Wegener's肉芽肿,鱼鳞病,Graves眼病和哮喘。本发明还涉及一种方法,其中免疫调节异常是骨髓或器官移植排斥反应或移植物抗宿主病。本发明还涉及一种方法,其中免疫调节异常是选自下列组成的疾病:器官或组织移植,移植所带来的移植物抗宿主疾病,自身免疫综合征包括类类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,Hashimoto's甲状腺炎,多发性硬化症,重症肌无力,I型糖尿病,葡萄膜炎,后葡萄膜炎,过敏性脑脊髓炎,肾小球肾炎,感染后自身免疫性疾病包括风湿热和感染后肾小球肾炎,炎性和过度增殖性皮肤病,牛皮癣,特应性皮炎,接触性皮炎,湿疹性皮炎,脂溢性皮炎,扁平苔藓,天疱疮,大疱性类天疱疮,大疱性表皮松解症,荨麻疹,血管性水肿,血管炎,红斑,皮肤嗜酸细胞增多,红斑狼疮,痤疮,斑秃,角膜结膜炎,春季卡他性结膜炎,Behcet's病相关性眼葡萄膜炎,角膜炎,疱疹性角膜炎,圆锥形角膜,角膜上皮营养不良,角膜白斑,眼天疱疮,蚕蚀性角膜溃疡,巩膜炎,Graves'眼病,Vogt-Koyanagi-Harada综合征,郝-伯二氏病,花粉变态反应,可逆性气道阻塞性疾病,支气管哮喘,变应性哮喘,内源性哮喘,外源性哮喘,粉尘性哮喘,慢性或顽固性哮喘,晚期哮喘和气道高反应,支气管炎,胃溃疡,局部缺血性疾病和血栓症引起的血管损伤,缺血性肠道疾病,炎症性肠病,坏死性小肠结肠炎,与热烧伤相关的肠病变,腹部疾病,直肠炎,嗜酸细胞性胃肠炎,肥大细胞增多症,Crohn's病,溃疡性结肠炎,偏头痛,鼻炎,湿疹,间质性肾炎,肺出血肾炎综合征,溶血尿毒综合征,

糖尿病性肾病变,多发性肌炎,Guillain-Barre 综合征,美尼尔氏病,多发性神经炎,多神经炎,单神经炎,神经根病变,甲状腺功能亢进,Basedow's 病,单纯性红细胞再生障碍,再生障碍性贫血,再生不良性贫血,特发性血小板减少性紫癜,自身免疫性溶血性贫血,粒细胞缺乏症,噤性贫血,巨幼细胞性贫血,红细胞生成不能,骨质疏松症,结节病,纤维化肺,特发性间质性肺炎,皮炎,寻常型白斑病,鱼鳞病,光变应性敏感,皮肤 T 细胞淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,动脉硬化,动脉粥样硬化,主动脉炎综合征,结节性多动脉炎,非炎性心肌病,硬皮病,Wegener's 肉芽肿,Sjogren's 综合征,肥胖病,嗜酸性筋膜炎,牙龈损伤,牙周组织病,牙槽骨,骨质牙病,肾小球肾炎,男性型脱发或老年性秃发防止头发脱落或使头发长出和 / 或促进毛发生成和头发生长,肌肉萎缩症,脓皮病和 Sezary's 综合征,Addison's 病,器官在保存、移植或缺血性疾病后的缺血再灌注损伤,内毒素引发的休克,伪膜性结肠炎,药物或放疗引起的结肠炎,缺血性急性肾功能不全,慢性肾功能不全,肺氧或药物造成的中毒症,肺癌,肺气肿,白内障,高铁血症,视网膜色素变性,老年性黄斑变性,玻璃体瘢痕形成,角膜碱烧伤,多形性红斑性皮炎,线状 IgA 大疱性皮炎和粘固剂皮炎,牙龈炎,牙周炎,脓毒症,胰腺炎,环境污染引发的疾病,衰老,癌变,癌转移和低气压病,组胺或白三烯 C_4 释放引发的疾病,Behcet's 病,自身免疫性肝炎,原发性胆汁性肝硬化,硬化性胆管炎,部分肝切除,急性肝坏死,毒素引起的坏死,病毒性肝炎,休克,或缺氧,乙型病毒性肝炎,非甲型 / 非乙型肝炎,肝硬化,酒精性肝硬化,肝功能衰竭,暴发性肝功能衰竭,迟发性肝功能衰竭,“慢性加急性”肝功能衰竭,化疗效果增强,巨细胞病毒感染,HCMV 感染,艾滋病,癌症,老年痴呆症,创伤,及慢性细菌感染。

[0278] 优选的通式 (I) 化合物显示与 $5HT_1$ 受体结合的结合常数 K_i 值低于约 $5 \mu M$,更优的是低于约 $1 \mu M$,还更优的是低于约 $0.1 \mu M$ 。

[0279] 本发明的化合物根据“ACD/Name Batch”程序 (7.00 版本) 中使用的标准进行命名。

[0280] 下面将通过一些实施例来对本发明进行举例说明,这些实施例不会被解释为视作对本发明保护范围的限制。

具体实施方式

[0281] 实施例

[0282] 实施例中所提供的 HPLC 数据采用如下方法获取：

[0283] 方法 A:HPLC 柱:XbridgeTM C₈柱 50mmx4.6mm,流速为 2mL/min;8min 洗脱梯度从 0.1% 三氟醋酸水溶液至 0.07% 三氟醋酸的乙腈溶液。UV 检测 (最大吸收)。

[0284] 方法 B:HPLC 柱:BDS C₁₈ 50mmx4.6mm,流速为 0.8mL/min;8min 洗脱梯度从 0.1% 三氟醋酸水溶液至乙腈。UV 检测 (最大吸收)。

[0285] 实施例中所提供的 MS 数据采用如下方法获取:LC/MS Waters ZMD (ESI)。

[0286] 实施例中所提供的 NMR 数据采用如下方法获取:¹H-NMR:Bruker DPX-300MHz 或 400MHz。

[0287] 微波反应在 Personal Chemistry 公司提供的单模式 EmrysTM Optimiser 微波反应器中进行。

[0288] 制备噁二唑衍生物的一般程序 1

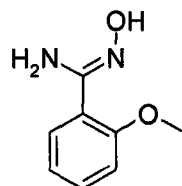
[0289] 把三氯乙腈加入到通式 (IV) 所示的苯甲酸和聚合物担载三苯基膦在 THF (2mL) 中的悬液中, 反应混合物在 100℃ 和微波条件下搅拌 5 分钟。然后, 加入通式 (III) 所示的偕胺肟和 DIEA 在 THF (2mL) 中的溶液, 反应混合物在 150℃ 和微波条件下搅拌 15 分钟。反应混合物经 SPE-NH₂ 柱过滤, 再用 THF 进一步洗涤。真空浓缩后, 残留物用柱色谱法和 / 或结晶法提纯。

[0290] 制备噁二唑生物的一般程序 2

[0291] 把草酰氯加入到通式 (IV) 所示的苯甲酸和 DMF (催化量) 在 DCM (2mL) 中的悬液中, 反应混合物室温搅拌 30 分钟至 1 小时。浓缩至干后, 残留物溶解在 THF (2mL) 中, 然后加入到通式 (III) 所示的偕胺肟和 DIEA 在 THF (1mL) 中的溶液中。反应混合物在 150℃ 和微波条件下搅拌 30 分钟。冷却后, 混合物经 SPE-NH₂ 柱过滤, 再用 THF 进一步洗涤。真空浓缩后, 残留物用柱色谱法和 / 或结晶法提纯。

[0292] 中间体 1 : N' - 羟基 -2- 甲氧基苯甲脒

[0293]

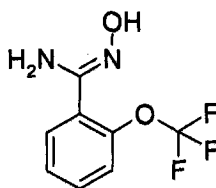


[0294] 把羟胺 (Fluka 55458 ; 50% 水溶液 ; 11.28mL ; 187.76mmol ; 5eq.) 加入到 2- 甲氧基苯甲脒 (Alrich 231231 ; 4.59mL ; 37.55mmol ; 1eq.) 在 EtOH (50mL) 中的溶液中, 反应混合物室温搅拌 16 小时, 然后 55℃ 搅拌 24 小时。蒸发除去溶剂, 得到的无色油在高真空条件下进一步干燥, 得到白色固体。将白色固体在环己烷中研磨, 过滤, 干燥, 得到标题化合物 (6.29g, 定量), 为白色固体。

[0295] HPLC (方法 A) : Rt 0.96min (纯度 : 99.2%)。

[0296] 中间体 2 : N' - 羟基 -2-(三氟甲氧基) 苯甲脒

[0297]

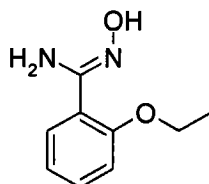


[0298] 把羟胺 (Fluka 55458 ; 50% 水溶液 ; 4.81mL ; 80.16mmol ; 5eq.) 加入到 2-(三氟甲氧基) 苯甲脒 (Apollo PC7438E ; 3g ; 16.03mmol 1eq.) 在 EtOH (20mL) 中的溶液中, 反应混合物 60℃ 搅拌 10 小时。真空蒸发得到白色固体, 该白色固体在高真空条件下进一步干燥, 得到标题化合物 (3.30g, 94%), 为白色固体。

[0299] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9.61 (1H, s), 7.60-7.47 (2H, m), 7.45-7.35 (2H, m), 5.80 (2H, s)。

[0300] 中间体 3 : 2- 乙氧基 -N' - 羟基苯甲脒

[0301]

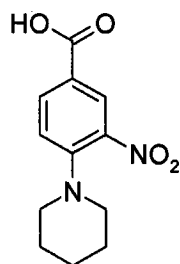


[0302] 把羟胺 (Fluka 55458 ;50%水溶液 ;4.08mL ;67.95mmol ;5eq.) 加入到 2- 乙氧基苯甲腈 (Fluorochem 18661 ;2g ;13.59mmol ;1eq.) 在 EtOH(30mL) 中的溶液中,反应混合物 50℃搅拌 12 小时。真空蒸发得到白色固体,该白色固体在高真空条件下进一步干燥,得到标题化合物 (2.38g,97%),为白色固体。

[0303] HPLC(方法 A):Rt 1.22min(纯度:98.2%)。LC/MS:181.0(M+H)⁺。

[0304] 中间体 4:3- 硝基 -4- 哌啶 -1- 基苯甲酸

[0305]

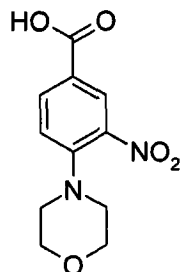


[0306] 4- 氟 -3- 硝基苯甲酸乙酯 (Chontech 01072 ;500mg ;2.35mmol ;1eq.) 和哌啶 (Fluka 80640 ;599.18mg ;7.04mmol ;3eq.) 在 DMF(2mL) 中的混合物 50℃搅拌 3 小时。让反应冷却至室温并加水稀释。用乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,真空浓缩,得到黄色油。把该黄色油溶解在 THF(15mL) 中,加入氢氧化锂 (280.86mg ;11.73mmol ;5eq.),然后加入水 (15mL)。接着,反应混合物在室温搅拌 5 小时。蒸发 THF,残留物用水稀释。水相用 Et₂O 洗涤,加入乙酸酸化至 pH 5。先用 Et₂O 萃取,然后硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (562mg,96%),为黄色固体。

[0307] HPLC(方法 A):Rt 3.69min(纯度:99.7%)。LC/MS:250.9(M-H)⁻,252.9(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) δ 13.01(1H,s),8.23(1H,s),7.96(1H,d,J = 8.3Hz),7.29(1H,d,J = 8.3Hz),3.09(4H,s),1.58(6H,s)。

[0308] 中间体 5:4- 吗啉 -4- 基 -3- 硝基苯甲酸

[0309]



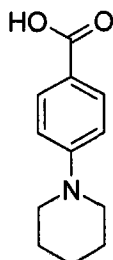
[0310] 4- 氟 -3- 硝基苯甲酸乙酯 (Chontech 01072 ;500mg ;2.35mmol ;1eq.) 和吗啉 (Fluka 69880 ;613.06mg ;7.04mmol ;3eq.) 在 DMF(2mL) 中的混合物 50℃搅拌 3 小时。让反应冷却至室温并加水稀释。用乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,真空浓缩,得到黄色油。把该黄色油溶解在 THF(15mL) 中,加入氢氧化锂 (280.86mg ;11.73mmol ;5eq.),然后加入水 (15mL)。接着,反应混合物在室温搅拌 5 小时。蒸发 THF,残留物用水稀释。水相用 Et₂O 洗涤,加入

乙酸酸化至 pH 5。先用 Et₂O 萃取,然后硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (548mg, 93%),为黄色固体。

[0311] ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) δ 13.12(1H, s),8.27(1H, s),8.02(1H, d, J = 8.3Hz), 7.32(1H, d, J = 8.3Hz),3.72-3.65(4H, m),3.16-3.10(4H, m)。

[0312] 中间体 6:4-哌啶-1-基苯甲酸

[0313]

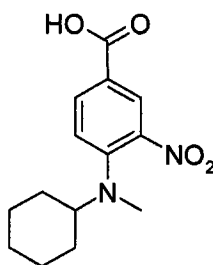


[0314] 4-氟苯甲酸甲酯 (Lancaster 14154;500mg;3.24mmol;1eq.) 和哌啶 (Fluka 80640;828.62mg;9.73mmol;3eq.) 在 DMF(2mL) 中的混合物 50℃ 搅拌 16 小时。使反应混合物通过薄的硅胶垫,得到的溶液真空蒸发后,得到无色油。把该无色油溶解在 THF(15mL) 中,加入氢氧化锂 (388.41mg;16.22mmol;5eq.),然后加入水 (15mL)。反应混合物室温搅拌 6 小时,再 60℃ 搅拌 16 小时。加入 NaOH(155.5mg,6.48mmol,2eq),让反应混合物回流 24 小时。冷却后,溶液用水稀释并用 Et₂O 洗涤。水相用乙酸酸化至 pH 5,过滤收集形成的沉淀物,用水洗涤,高真空干燥,得到标题化合物,为白色固体。

[0315] HPLC(方法 A):Rt 1.43min(纯度:93.9%)。LC/MS:205.9(M+H)⁺,203.9(M-H)⁻。

[0316] 中间体 7:4-[环己基(甲基)氨基]-3-硝基苯甲酸

[0317]

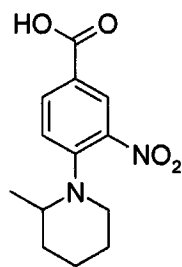


[0318] 4-氟-3-硝基苯甲酸乙酯 (Chontech 01072;500mg;2.35mmol;1eq.) 和 N-甲基环己胺 (Aldrich 10,332-2;796.59mg;7.04mmol;3eq.) 在 DMF(2mL) 中的混合物 50℃ 搅拌 3 小时。让反应冷却至室温并加水稀释。用乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,真空浓缩,得到黄色油。把该黄色油溶解在 THF(15mL) 中,加入氢氧化锂 (280.86mg;11.73mmol;5eq.),然后加入水 (15mL)。接着,反应混合物在室温搅拌 5 小时。蒸发溶剂后,溶液用水稀释,并用 Et₂O 洗涤。水相用 AcOH 酸化至 pH 4, Et₂O 萃取,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物,为黄色固体。

[0319] HPLC(方法 A):Rt 4.42min(纯度:98.3%)。LC/MS:277.0(M-H)⁻。

[0320] 中间体 8:4-(2-甲基哌啶-1-基)-3-硝基苯甲酸

[0321]

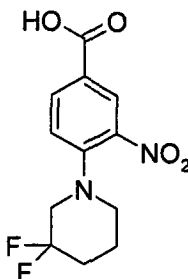


[0322] 4-氟-3-硝基苯甲酸乙酯 (Chontech 01072 ;1.00g ;4.69mmol ;1eq.) 和 2-甲基哌啶 (Aldrich M7,280-3 ;1.396g ;14.07mmol ;3eq.) 在 DMF (4mL) 中的混合物 50℃ 搅拌 3 小时。让反应冷却至室温并加水稀释。用乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,真空浓缩,得到黄色油。把该黄色油溶解在 THF (10mL) 中,加入氢氧化锂 (561.73mg ;23.46mmol ;5eq.),然后加入水 (10mL)。接着,反应混合物在室温搅拌 16 小时。蒸发 THF 后,溶液用水稀释,并用 Et₂O 洗涤。水相用 AcOH 酸化至 pH 5, Et₂O 萃取,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (1.17g, 94%), 为黄色固体。

[0323] LC/MS :265.0 (M+H)⁺, 263.0 (M-H)⁻。 ¹HNMR : (DMSO-d₆, 300MHz) δ 13.07 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.0, 2.3Hz, 1H), 7.44-7.41 (d, J = 8.9Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 1.82-1.43 (m, 6H), 1.05 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

[0324] 中间体 9 : 4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-3-硝基苯甲酸

[0325]

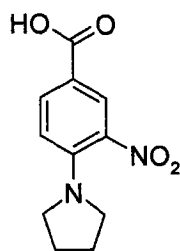


[0326] 4-氟-3-硝基苯甲酸乙酯 (Chontech 01072 ;500mg ;2.35mmol ;1eq.)、3,3-二氟哌啶盐酸盐 (Aldrich 665517 ;554.47mg ;3.52mmol ;1.5eq.) 和三乙胺 (712.07mg ;7.04mmol ;3eq.) 在 DMF (3mL) 中的混合物 60℃ 搅拌 4 小时。反应混合物隔在乙酸乙酯和 NH₄Cl 水溶液之间。有机相用 NH₄Cl 水溶液和盐水洗三次,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到黄色油。把该黄色油溶解在 THF (15mL) 中,加入氢氧化锂 (280.86mg ;11.73mmol ;5eq.),然后加入水 (15mL)。接着,反应混合物在室温搅拌 4 小时。蒸发 THF 后,得到的溶液用 Et₂O 洗涤,加入乙酸酸化,并用 Et₂O 萃取二次。有机相合并,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到黄色油,该黄色油在水中结晶。过滤,真空干燥,得到标题化合物 (630mg, 94%), 为黄色固体。

[0327] HPLC (方法 A) :Rt 3.61min (纯度 :99.4%)。 LC/MS :286.9 (M+H)⁺, 284.9 (M-H)⁻。

[0328] 中间体 10 : 3-硝基-4-吡咯烷-1-基苯甲酸

[0329]

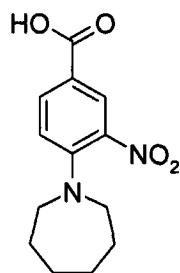


[0330] 4-氟-3-硝基苯甲酸乙酯 (Chontech 01072 ;500mg ;2.35mmol ;1eq.) 和吡咯烷 (Fluka83240 ;500.48mg ;7.04mmol ;3eq.) 在 DMF (2mL) 中的混合物 60℃ 搅拌 4 小时。反应混合物隔在乙酸乙酯和 NH₄Cl 水溶液之间。有机相用 NH₄Cl 水溶液和盐水洗三次,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到黄色油。把该黄色油溶解在 THF (5mL) 中,加入氢氧化锂 (280.86mg ;11.73mmol ;5eq.),然后加入水 (5mL)。接着,反应混合物在室温搅拌 16 小时。蒸发 THF 后,得到的残留物用水稀释。加入 AcOH 酸化后,滤出形成的沉淀物,高真空干燥,得到标题化合物 (497mg,90%),为黄色固体。

[0331] HPLC (方法 A) :Rt 3.75min (纯度 :99.0%)。LC/MS :236.8 (M+H)⁺, 234.9 (M-H)⁻。

[0332] 中间体 11 :4-氮杂环庚烷-1-基-3-硝基苯甲酸

[0333]

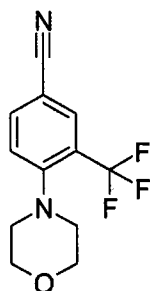


[0334] 4-氟-3-硝基苯甲酸乙酯 (Chontech 01072 ;500mg ;2.35mmol ;1eq.) 和六亚甲基亚胺 (Fluka 52660 ;697.89mg ;7.04mmol ;3eq.) 在 DMF (2mL) 中的混合物 60℃ 搅拌 4 小时。反应混合物隔在乙酸乙酯和 NH₄Cl 水溶液之间。有机相用盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到黄色固体。把该黄色固体溶解在 THF (5mL) 中,加入氢氧化锂 (280.86mg ;11.73mmol ;5eq.),然后加入水 (5mL)。接着,反应混合物在室温搅拌 16 小时。蒸发溶剂后,残留物用水稀释。加入 AcOH 酸化至 pH 5,滤出形成的沉淀物,高真空干燥,得到标题化合物 (534mg,86%),为黄色固体。

[0335] HPLC (方法 A) :Rt 3.16min (纯度 :99.4%)。LC/MS :264.9 (M+H)⁺, 262.9 (M-H)⁻。

[0336] 中间体 12 :4-吗啉-4-基-3-(三氟甲基)苯甲腈

[0337]



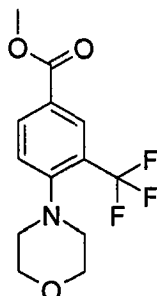
[0338] 4-氟-3-三氟-甲基苯甲腈 (Fluorochem 2223 ;10g ;52.8mmol ;1eq.) 和吗啉 (Fluka 69880 ;9.25mL ;105.7mmol ;2eq.) 的混合物在 60℃ 搅拌 8 小时。混合物冷却,用水

稀释。滤出沉淀物,干燥,得到标题化合物(12.9g,95%),为白色固体。

[0339] HPLC(方法B):Rt 3.61min(纯度:99.1%)。LC/MS:257.1(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.92(1H, s), 7.78-7.81(1H, d), 7.32-7.35(1H, d), 3.84-3.87(4H, m), 3.04-3.06(4H, m)。

[0340] 中间体 13:4-吗啉-4-基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[0341]

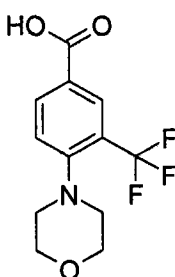


[0342] 中间体 12(5g, 19.5mmol; 1eq.) 和 HCl 在甲醇(250mL)中的混合物 60℃ 搅拌 24 小时。反应混合物蒸干,残留物隔在乙酸乙酯和 10% NaHCO₃水溶液之间。分离有机相,依次用水和盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物(4.45g,97%),为黄色油。

[0343] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.32(1H, s), 8.17-8.19(1H, d), 7.31-7.33(1H, d), 3.94(1H, s), 3.85-3.89(4H, m), 3.02-3.07(4H, m)。

[0344] 中间体 14:4-吗啉-4-基-3-(三氟甲基)苯甲酸

[0345]

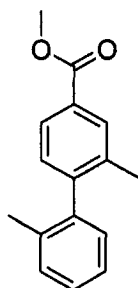


[0346] 向中间体 13(5g; 17.2mmol; 1eq.) 在 THF(50mL) 和水(5mL)中的溶液加入氢氧化锂(1.5g; 34.4mmol; 2eq.),反应混合物室温搅拌 12 小时。真空蒸发溶剂,残留物用水稀释。该溶液用二氯甲烷洗涤,用浓盐酸酸化至 pH 4,乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,硫酸钠干燥,真空蒸发,得到标题化合物,为白色固体。

[0347] HPLC(方法B):Rt 2.97min(纯度:99.7%)。LC/MS:275.9(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.5(1H, bs), 8.13-8.16(2H, m), 7.55-7.57(1H, d), 3.69-3.71(4H, m), 2.94-2.96(4H, m)。

[0348] 中间体 15:2,2'-二甲基-1,1'-联苯基-4-羧酸甲酯

[0349]

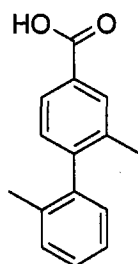


[0350] 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (ABCR AV19078 ;15g ;65.48mmol ;1eq.)、邻甲苯基硼酸 (Aldrich 393606 ;10.68g ;78.5mmol ;1.2eq.)、碳酸钾 (45.25g,327.4mmol,5eq.) 和四(三苯基膦)钯 (0) (3.78g ;3.27mmol ;0.05eq.) 在甲苯 (200mL) 和水 (200mL) 中的悬液在 120℃ 搅拌 6 小时。让得到的混合物冷却至室温,分离两相。有机相在真空下浓缩,柱色谱法 (环己烷) 提纯,得到标题化合物 (15g,95%),为白色固体。

[0351] HPLC(方法 B):Rt 3.01min(纯度:98.7%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 7.91(1H,s),7.83-7.81(1H,m),7.33-7.30(2H,m),7.28-7.26(1H,m),7.25-7.22(1H,m),7.07-7.05(1H,d),3.86-3.81(3H,s),2.09-2.00(3H,s),1.97-1.92(3H,s)。

[0352] 中间体 16:2,2'-二甲基-1,1'-联苯基-4-羧酸

[0353]

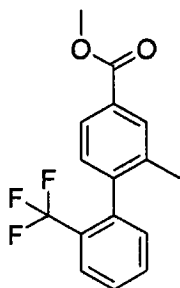


[0354] 把氢氧化钠 (10% 水溶液 ;10mL) 加入到中间体 15(15g,62.24mmol ;1eq.) 在 THF(100mL) 中的溶液中,反应混合物在 70℃ 搅拌 16 小时。真空蒸发溶剂,残留物水溶液用乙酸乙酯洗涤。水相用 3M HCl 酸化至 pH 2-3,再用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (13.5g,95%),为白色固体。

[0355] HPLC(方法 B):Rt 4.10min(纯度:99.6%)。LC/MS:227.0(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO,400MHz) δ 12.89(1H,bs),7.89(1H,s),7.82-7.80(1H,d),7.32-7.23(3H,m),7.19-7.11(1H,d),7.07-7.05(1H,d),2.04(3H,s),1.98(3H,s)。

[0356] 中间体 17:2-甲基-2'-(三氟甲基)联苯基-4-羧酸甲酯

[0357]



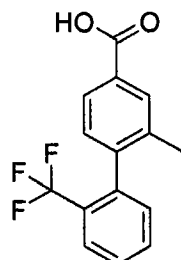
[0358] 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (ABCR AV19078 ;3g ;13.10mmol ;1eq.)、2-(三氟甲基)苯基硼酸 (Aldrich 393606 ;2.74g ;14.41mmol ;1.10eq.)、碳酸钾 (9.05g ;65.48mmol ;

5eq.) 和四(三苯基膦)钯(0) (1.51g; 1.31mmol; 0.10eq.) 在甲苯(15mL) 和水(15mL) 中的悬液回流 3 小时。得到的混合物经薄的硅藻土垫过滤, 再用甲苯进一步洗涤。蒸发溶剂后, 残留物溶解在乙酸乙酯中, 依次用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (3.7g, 96%), 为褐色油。

[0359] HPLC(方法 A): Rt 5.34min(纯度: 70.9%)。LC/MS: 294.9 (M+H)⁺。

[0360] 中间体 18: 2-甲基-2'-(三氟甲基)联苯基-4-羧酸

[0361]

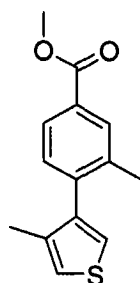


[0362] 把氢氧化钠 (6.12mL; 5M; 30.58mmol; 3eq.) 加入到中间体 17 (3g; 10.19mmol; 1eq.) 在 EtOH(90mL) 中的溶液中, 反应混合物在 60°C 搅拌 1 小时。蒸发溶剂后, 残留物溶解在水中, 用乙酸乙酯洗涤。水相用浓 HCl 酸化至 pH 2, 得到的溶液真空浓缩至结晶。过滤收集固体, 真空干燥, 得到标题化合物 (2.41g, 84%), 为浅褐色固体。

[0363] HPLC(方法 A): Rt 4.49min(纯度: 95.7%)。LC/MS: 279.0 (M-H)⁻。 ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 13.03(s, 1H), 7.91-7.68(m, 5H), 7.38-7.36(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.27-7.25(d, J = 8.2Hz, 1H), 2.05(s, 3H)。

[0364] 中间体 19: 3-甲基-4-(4-甲基-3-噻吩基)苯甲酸甲酯

[0365]

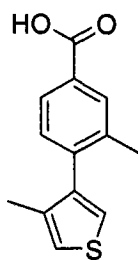


[0366] 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (ABCR AV19078; 3g; 13.10mmol; 1eq.)、4-甲基-3-噻吩硼酸 (Aldrich 542393; 2.05g; 14.41mmol; 1.10eq.)、碳酸钾 (9.05g; 65.48mmol; 5eq.) 和四(三苯基膦)钯(0) (1.51g; 1.31mmol; 0.10eq.) 在甲苯(15mL) 和水(15mL) 中的悬液回流 3 小时。得到的混合物经薄的硅藻土垫过滤, 再用甲苯进一步洗涤。蒸发溶剂后, 残留物溶解在乙酸乙酯中, 依次用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (2.96g, 92%), 为褐色油。

[0367] HPLC(方法 A): Rt 5.14min(纯度: 58.3%)。LC/MS: 246.8 (M+H)⁺。

[0368] 中间体 20: 3-甲基-4-(4-甲基-3-噻吩基)苯甲酸

[0369]

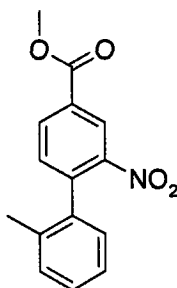


[0370] 把氢氧化钠 (4.87mL; 5M; 24.36mmol; 3eq.) 加入到中间体 19 (2g; 8.12mmol; 1eq.) 在 EtOH (60mL) 中的溶液中, 反应混合物在 60°C 搅拌 2 小时。蒸发溶剂后, 残留物溶解在水中, 用乙酸乙酯洗涤。水相用浓 HCl 酸化至 pH 2, 得到的溶液真空浓缩至结晶。过滤收集固体, 真空干燥, 得到标题化合物, 为浅褐色固体。

[0371] HPLC (方法 A): Rt 4.26min (纯度: 99.6%)。LC/MS: 232.9 (M+H)⁺, 231.0 (M-H)⁻。¹H NMR: (DMSO-d₆, 300MHz) δ 12.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.81 (dd, J = 8.1Hz, J = 1.9Hz; 1H), 7.41 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.28-7.26 (d, J = 7.8Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

[0372] 中间体 21: 2'-甲基-2-硝基-1,1'-联苯基-4-羧酸甲酯

[0373]

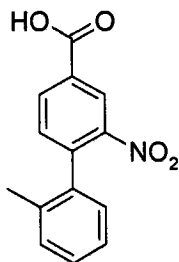


[0374] 4-溴-3-硝基苯甲酸甲酯 (Chess 1687; 3g; 11.53mmol; 1eq.)、邻甲苯基硼酸 (Aldrich 393606; 1.88g; 13.84mmol; 1.2eq.)、碳酸钾 (7.97g, 57.68mmol, 5eq.) 和四(三苯基磷)钼 (0) (668.2mg, 0.577mmol, 0.05eq.) 在甲苯 (15mL) 和水 (15mL) 中的悬液在 120°C 搅拌 14 小时。得到的混合物冷却至室温, 分离两相。有机相真空浓缩, 柱色谱法 (环己烷) 提纯, 得到标题化合物 (2.5g, 79%), 为白色固体。

[0375] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.52 (1H, s), 8.29-8.26 (1H, m), 7.63-7.61 (1H, m), 7.34-7.33 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.13 (1H, m), 3.94 (3H, s), 2.04 (3H, s)。

[0376] 中间体 22: 2'-甲基-2-硝基-1,1'-联苯基-4-羧酸

[0377]



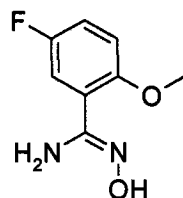
[0378] 把氢氧化锂 (1.15g, 27.6mmol, 3eq.) 加入到中间体 21 (2.5g, 9.2mmol, 1eq.) 在 THF (20mL) 和水 (5mL) 中的溶液中, 反应混合物室温搅拌 4 小时。真空蒸发溶剂后, 残留物水溶液用乙酸乙酯洗涤。水相用 1.5M HCl 酸化至 pH 2-3, 用二氯甲烷萃取。有机相用水洗

涤,硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (1.6g,70%),为黄色固体。

[0379] HPLC(方法B):Rt 3.70min(纯度:99.9%)。LCMS:255.9(M-H)⁻。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 13.67(1H,bs),8.49(1H,s),8.26-8.24(1H,d),7.58-7.56(1H,m),7.35-7.32(2H,m),7.27-7.12(1H,d),7.10(1H,d),2.09-1.99(3H,s)。

[0380] 中间体 23:5-氟-N'-羟基-2-甲氧基苯甲脒

[0381]



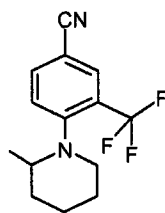
[0382] 把羟胺 (4.97ml;82.7mmol;5eq.) 加入到 5-氟-2-甲氧基苯甲脒 (Aldrich 527734;2.5g;16.5mmol;1eq.) 在 EtOH(30mL) 中的悬液中,得到的混合物室温搅拌 3 天,然后干燥,得到标题化合物 (3.04g,100%),为白色固体。

[0383] ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) δ 9.53(s,1H),7.25-7.15(m,2H),7.11-7.03(m,1H),5.69(s,2H),3.78(s,3H)。

[0384] 中间体 24:4-(2-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸

[0385] 步骤 1:4-(2-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲脒

[0386]

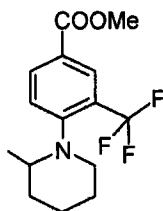


[0387] 4-氟-3-三氟-甲基苯甲脒 (ABCR F043738;25g;132mmol;1eq.) 和 2-甲基哌啶 (30.3mL;264mmol;2eq.) 的混合物在 100℃ 搅拌 12 小时。反应混合物冷却,加水 (200mL) 稀释,用乙酸乙酯 (2x 200mL) 萃取二次。有机相合并,用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。残留物经柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯,80/20) 提纯,得到标题化合物,为乳白色固体。

[0388] LC/MS:269(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 8.19(s,1H),8.18-8.15(m,1H),7.90-7.80(m,1H),3.19-3.15(m,1H),2.90-2.85(m,1H),2.71-2.60(m,1H),1.81-1.75(m,2H),1.60-1.31(m,3H),1.31-1.21(m,1H),0.70(d,J=6.4Hz,3H)。

[0389] 步骤 2:4-(2-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0390]



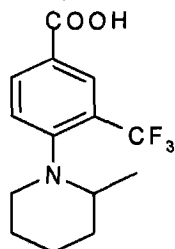
[0391] 4-(2-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲脒 (21g,78.4mmol) 和 HCl 在甲醇 (4M,500mL) 中的混合物在 80℃ 搅拌 20 小时,然后浓缩至干,得到标题化合物 (25g,96%),

为浅褐色固体。

[0392] LC/MS :301.9 (M+H)⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.20-8.18 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

[0393] 步骤 3 :4-(2-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸

[0394]

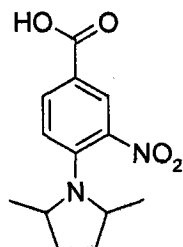


[0395] 4-(2-甲基哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐 (25g, 74mmol) 在 HCl4M (200mL) 中的溶液在 100℃ 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 滤出沉淀物, 真空干燥, 得到标题化合物 (18g, 85%), 为白色固体。

[0396] HPLC (方法 B) :Rt 5.53min (纯度 :98.3%)。LC/MS :287.9 (M+H)⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.30 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 1H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 1.90-1.89 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.41-1.40 (m, 1H), 0.77 (d, J = 6.4Hz, 3H)。

[0397] 中间体 25 :4-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-3-硝基苯甲酸

[0398]

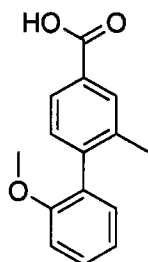


[0399] 4-氟-3-硝基苯甲酸 (300mg ;1.62mmol ;1eq.) 和 2,5-二甲基吡咯烷 (MaybridgeAC11676DA ;0.70mL ;5.72mmol ;3.53eq.) 的混合物在 100℃ 和微波条件下搅拌 5 分钟。真空浓缩溶液, 残留物溶解在水 (100mL) 中。水相用二乙醚 (2x20mL) 洗涤, 然后用乙酸酸化至 pH 5。二乙醚萃取、硫酸镁干燥和真空浓缩, 得到标题化合物 (360mg, 84%), 为橙色固体。

[0400] HPLC (方法 A) :Rt 3.82min (纯度 :100%)。LC/MS :264.9 (M+H)⁺。

[0401] 中间体 26 :2'-甲氧基-2-甲基联苯基-4-羧酸

[0402]



[0403] 步骤 1 :2' - 甲氧基 -2- 甲基联苯基 -4- 羧酸甲酯

[0404] 4- 溴 -3- 甲基苯甲酸甲酯 (4.9g ;21.4mmol ;1eq.)、2- 甲氧基苯基硼酸 (Aldrich 44,523-1 ;3.6g ;23.5mmol ;1.1eq.)、碳酸钾 (14.8g ;107mmol ;5eq.) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.47g ;2.14mmol ;0.1eq.) 在甲苯 (24.5mL) 和水 (24.5mL) 中的悬液回流 6 小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,再用甲苯 (500mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩,残留物溶解在乙酸乙酯 (500mL) 中。有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液 (200mL)、水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。粗产物经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯,90/10) 提纯,得到标题化合物 (4.38g,80%),为无色油。

[0405] HPLC (方法 A) :Rt 4.85min (纯度 :98.9%)。LC/MS :257.0 (M+H)⁺。

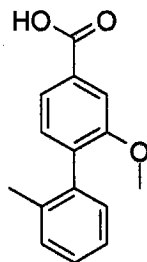
[0406] 步骤 2 :2' - 甲氧基 -2- 甲基联苯基 -4- 羧酸

[0407] 把氢氧化钠 (5M ;4.7mL ;23.4mmol ;3eq.) 加入到 2' - 甲氧基 -2- 甲基联苯基 -4- 羧酸甲酯 (2g ;7.8mmol ;1eq.) 在 EtOH (60mL) 中的溶液中,反应混合物 60℃ 搅拌 1 小时,然后真空干燥。残留物溶解在水 (400mL) 中,用乙酸乙酯 (2X200mL) 洗涤,然后用浓 HCl 酸化至 pH 2。溶液浓缩至大约 80mL,滤出沉淀物,干燥,得到标题化合物,为褐色固体。

[0408] HPLC (方法 A) :Rt 4.05min (纯度 :98.5%)。LC/MS :240.9 (M-H)⁻。

[0409] 中间体 27 :2- 甲氧基 -2' - 甲基联苯基 -4- 羧酸

[0410]

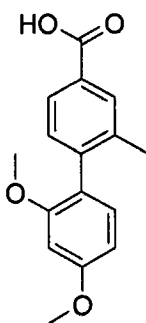


[0411] 4- 溴 -3- 甲氧基苯甲酸甲酯 (Combi-blocks CA-4192 ;2.5g ;10.2mmol ;1eq.)、邻甲苯基硼酸 (Aldrich 393606 ;1.53g ;11.2mmol ;1.1eq.)、碳酸钾 (7.05g ;51mmol ;5eq.) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.18g ;1.02mmol ;0.1eq.) 在甲苯 (12.5mL) 和水 (12.5mL) 中的悬液回流 2 小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,再用甲苯 (200mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩,残留物溶解在乙酸乙酯 (500mL) 中。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (150mL)、水 (150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。残留物 (2.5g ;9.75mmol ;1eq.) 溶解在 EtOH (75mL) 中,加入氢氧化钠 (5M ;5.85mL ;29.3mmol ;3eq.),反应混合物在 60℃ 搅拌 2 小时。真空浓缩后,残留物溶解在水 (400mL) 中,水相用乙酸乙酯洗涤,用浓 HCl 酸化至 pH 2。溶液浓缩至大约 80mL,滤出沉淀物,干燥,得到标题化合物 (1.95g,79%),为浅褐色固体。

[0412] HPLC (方法 A) :Rt 4.05min (纯度 :97.3%)。LC/MS :240.9 (M-H)⁻。

[0413] 中间体 28 :2',4' - 二甲氧基 -2- 甲基联苯基 -4- 羧酸

[0414]

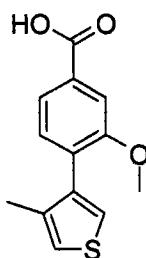


[0415] 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (3.0g ;13.1mmol ;1eq.)、2,4-二甲氧基苯基硼酸 (Aldrich483486 ;2.62g ;14.4mmol ;1.1eq.)、碳酸钾 (9.05g ;65.5mmol ;5eq.) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.51g ;1.31mmol ;0.1eq.) 在甲苯 (15mL) 和水 (15mL) 中的悬液回流 6 小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,再用甲苯 (200mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩,残留物溶解在乙酸乙酯 (300mL) 中。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。残留物 (2.0g ;6.99mmol ;1eq.) 溶解在 EtOH (60mL) 中,加入氢氧化钠 (5M ;4.19mL ;21mmol ;3eq.),反应混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。真空浓缩后,残留物溶解在水 (400mL) 中,水相用乙酸乙酯洗涤,用浓 HCl 酸化至 pH 2。溶液浓缩至大约 80mL,滤出沉淀物,干燥,得到标题化合物,为橙色固体。

[0416] HPLC (方法 A) :Rt 3.87min (纯度 :99.7%)。LC/MS :270.9 (M-H)⁻。

[0417] 中间体 29 :3-甲氧基-4-(4-甲基-3-噻吩基)苯甲酸

[0418]

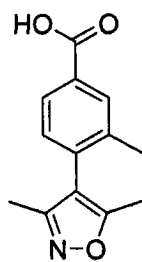


[0419] 4-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯 (2.5g ;10.2mmol ;1.00eq.)、4-甲基-3-噻吩硼酸 (Aldrich542393 ;1.59g ;11.2mmol ;1.1eq.)、碳酸钾 (7.05g ;51mmol ;5eq.) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.18g ;1mmol ;0.1eq.) 在甲苯 (12.5mL) 和水 (12.5mL) 中的悬液回流 5 小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,再用甲苯 (200mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩,残留物溶解在乙酸乙酯 (400mL) 中。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。残留物 (2.3g ;8.77mmol ;1eq.) 溶解在 EtOH (69mL) 中,加入氢氧化钠 (5M ;5.26mL ;26.3mmol ;3eq.),反应混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。真空浓缩后,残留物溶解在水 (200mL) 中,水相用乙酸乙酯洗涤,用浓 HCl 酸化至 pH 2。溶液浓缩至大约 100mL,滤出沉淀物,干燥,得到标题化合物 (1.81g,71%),为褐色固体。

[0420] HPLC (方法 A) :Rt 3.99min (纯度 :97.4%)。LC/MS :246.9 (M-H)⁻。

[0421] 中间体 30 :4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基苯甲酸

[0422]

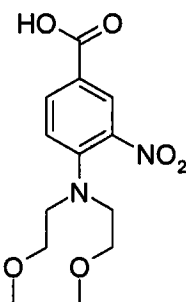


[0423] 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (4g ;17.5mmol ;1eq.)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑 (Fluorochem 11035 ;4.28g ;19.2mmol ;1.1eq.)、碳酸钾 (12.1g ;87.3mmol ;5eq.) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.02g ;1.75mmol ;0.1eq.) 在甲苯 (20mL) 和水 (20mL) 中的悬液回流 4 小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,再用甲苯 (200mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩,残留物溶解在乙酸乙酯 (250mL) 中。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。残留物 (3g ;12.2mmol ;1eq.) 溶解在 EtOH (90mL) 中,加入氢氧化钠 (5M ;7.34mL ;36.7mmol ;3eq.),反应混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。真空浓缩后,残留物溶解在水 (200mL) 中,水相用乙酸乙酯洗涤,用浓 HCl (400mL) 酸化至 pH 2。溶液浓缩至大约 100mL,滤出沉淀物,干燥。在 Et_2O 中研磨,过滤,得到标题化合物,为褐色固体。

[0424] HPLC (方法 A) :Rt 3.13min (纯度 :97.1%)。

[0425] 中间体 31 :4-[二(2-甲氧基乙基)氨基]-3-硝基苯甲酸

[0426]

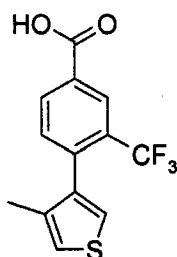


[0427] 把二(2-甲氧基乙基)胺 (Aldrich B4,820-7 ;1.6g ;12mmol ;3eq.) 加入到 4-氟-3-硝基苯甲酸 (740mg ;4mmol ;1eq.) 在 EtOH (20mL) 中的溶液中,得到的混合物室温搅拌 2 小时,再在 70℃ 搅拌 20 小时。溶液在真空浓缩,残留物隔在 NaOH 0.5M 与 Et_2O 之间。水层用 HCl 5M 酸化至 pH 2,用乙酸乙酯萃取 (3X),合并有机相,硫酸镁过。蒸发溶剂后,残留物在乙酸乙酯 / 正戊烷中结晶,得到标题化合物 (1.12g,94%),为黄色固体。

[0428] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 12.95 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H) 3.50-3.36 (m, 8H), 3.18 (s, 6H)。

[0429] 中间体 32 :4-(4-甲基-3-噻吩基)-3-(三氟甲基)苯甲酸

[0430]



[0431] 步骤 1:4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[0432] 把亚硫酸氯 (16.2mL;223mmol;4eq.) 加入到 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸 (15g;55.8mmol;1eq.) 在 MeOH(300mL) 中的悬液中,反应混合物室温搅拌 16 小时。

[0433] 真空蒸发溶剂,残留物用乙酸乙酯 (500mL) 稀释。有机层用饱和 NaHCO₃水溶液 (200mL)、水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (14.8g,94%),为橙色固体。

[0434] HPLC(方法 A):Rt 4.71min(纯度:99.0%)。

[0435] 步骤 2:4-(4-甲基-3-噻吩基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[0436] 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 (3.5g;12.4mmol;1eq.)、4-甲基-3-噻吩硼酸 (1.93g;13.6mmol;1.1eq.)、碳酸钾 (8.54g;61.8mmol;5eq.) 和 Pd(PPh₃)₄ (1.43g;1.24mmol;0.1eq.) 在甲苯 (17.5mL) 和水 (17.5mL) 中的悬液回流 24 小时,之后加入 4-甲基-3-噻吩硼酸 (0.88g;6.2mmol;0.5eq.)。反应混合物搅拌多 3 小时,然后冷却至室温,经硅藻土垫过滤,再用甲苯 (200mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩,残留物溶解在乙酸乙酯 (300mL) 中。有机层用饱和 NaHCO₃水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (3g,81%),为褐色油。

[0437] HPLC(方法 A):Rt 5.21min(纯度:68.1%)。

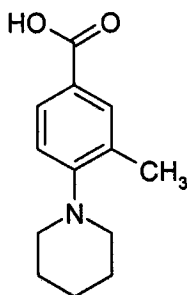
[0438] 步骤 3:4-(4-甲基-3-噻吩基)-3-(三氟甲基)苯甲酸

[0439] 把氢氧化钠 (5M;6mL;30mmol;3eq.) 加入到 4-(4-甲基-3-噻吩基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 (3g;10mmol;1eq.) 在 EtOH(90mL) 中的溶液中,反应混合物 60℃ 搅拌 2 小时。蒸发溶剂后,残留物溶解在水 (300mL) 中,水相用乙酸乙酯 (2X100mL) 洗涤,然后用浓 HCl 酸化至 pH 2。溶液浓缩至大约 100mL,用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (2.6g,91%),为褐色油。

[0440] HPLC(方法 A):Rt 4.53min(纯度:95.5%)。LC/MS:284.9(M-H)⁻。

[0441] 中间体 33:3-甲基-4-哌啶-1-基苯甲酸

[0442]



[0443] 步骤 1:3-甲基-4-哌啶-1-基苯甲酸甲酯

[0444] 把 BINAP (0.67g;1.1mmol;0.05eq.) 和乙酸钯 0.24g;1.1mmol;0.05eq.) 加入到 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (5g;21.8mmol;1eq.)、Cs₂CO₃ (10.65g;32.7mmol;1.5eq.) 和哌啶 (2.2g;26mmol;1.2eq.) 在二噁烷 (100mL) 中的悬液中,反应混合物回流 15 小时。经硅藻土垫过滤后,溶液在真空下浓缩,经柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯,80/20) 提纯,得到标题化合物 (4.9g,96%),为褐色固体。

[0445] LC/MS:233.9(M+H)⁺. ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 7.84-7.82(m,2H),6.99-6.97(m,1H),3.92(s,3H),2.93-2.90(m,4H),1.76-1.67(m,4H,m),1.63-1.62(m,2H)。

[0446] 步骤 2 :3- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基苯甲酸

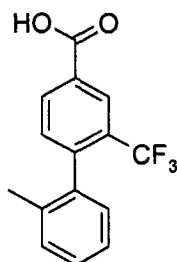
[0447] 把氢氧化锂 (2.5g ;103mmol ;5eq.) 加入到 3- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基苯甲酸甲酯 (4.8g ;20.6mmol ;1eq.) 在 THF(100mL) 和水 (5mL) 中的溶液中, 反应混合物 50℃ 搅拌 12 小时。真空除去溶剂后, 残留物用水稀释, 水层用 DCM(2x50mL) 洗涤。水层用浓 HCl 酸化至 pH4, 用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (4.0g, 89%), 为黄色固体。

[0448] HPLC(方法 B) :Rt 5.47min(纯度 :99.0%)。LC/MS :219.9(M+H)⁺。

[0449] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.71-7.70(m, 2H), 7.01-6.99(m, 1H), 2.84-2.82(m, 4H), 2.25(s, 3H), 1.64-1.59(m, 4H), 1.54-1.53(m, 2H)。

[0450] 中间体 34 :2' - 甲基 -2-(三氟甲基) 联苯基 -4- 羧酸

[0451]

**[0452] 步骤 1 :2' - 甲基 -2-(三氟甲基) 联苯基 -4- 羧酸甲酯**

[0453] 4- 溴 -3-(三氟甲基) 苯甲酸甲酯 (6g ;21.2mmol ;1eq.)、邻甲苯基硼酸 (3.17g ;23.3mmol ;1.1eq.)、碳酸钾 (14.65g ;106mmol ;5eq.) 和 Pd(PPh₃)₄ (2.45g ;2.12mmol ;0.1eq.) 的混合物在甲苯 (30mL) 和水 (30mL) 回流 3 小时。反应混合物冷却至室温后, 经硅藻土垫过滤, 再用甲苯 (20mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩, 残留物溶解在乙酸乙酯 (200mL) 中, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (5g, 80%), 为褐色油。

[0454] HPLC(方法 A) :Rt 5.33min(纯度 :60.0%)。

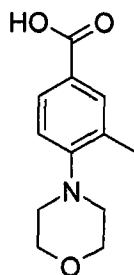
[0455] 步骤 2 :2' - 甲基 -2-(三氟甲基) 联苯基 -4- 羧酸

[0456] 把氢氧化钠 (5M ;10.2mL ;51mmol ;3eq.) 加入到 2' - 甲基 -2-(三氟甲基) 联苯基 -4- 羧酸甲酯 (5g ;17mmol ;1eq.) 在 EtOH(150mL) 中的溶液中, 反应混合物 60℃ 搅拌 2 小时。真空浓缩后, 残留物溶解在水 (300mL) 中, 水相用乙酸乙酯 (2x100mL) 洗涤用浓 HCl 调 pH 值至 2, 溶液浓缩至大约 150mL。滤出沉淀物, 干燥, 得到标题化合物 (3.33g, 70%), 为浅褐色固体。

[0457] HPLC(方法 A) :Rt 4.57min(纯度 :98.7%)。LC/MS :278.9(M-H)⁻。

[0458] 中间体 35 :3- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基苯甲酸

[0459]



[0460] 步骤 1 :3- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基苯甲酸甲酯

[0461] 把 BINAP (0.67g ;1.1mmol ;0.05eq.) 和乙酸钯 (0.24g ;1.1mmol ;0.05eq.) 加入到 4- 溴 -3- 甲基苯甲酸甲酯 (5g ;21.8mmol ;1eq.)、Cs₂CO₃ (10.65g ;32.7mmol ;1.5eq.) 和吗啉 (2.3g ;26mmol ;1.2eq.) 在二噁烷 (100mL) 中的悬液中,反应混合物回流 15 小时。经硅藻土垫过滤后,溶液在真空下浓缩,经柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯,80/20) 提纯,得到标题化合物 (4.3g,84%),为黄色固体。

[0462] LC/MS :236.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃,400MHz) δ 7.90-7.86 (m,2H),7.16-7.13 (m,1H),4.00-3.98 (m,4H),3.91 (s,3H),3.12-3.10 (m,4H),2.45 (s,3H)。

[0463] 步骤 2 :3- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基苯甲酸

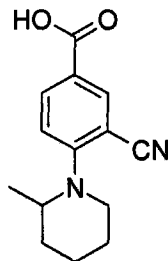
[0464] 把氢氧化锂 (2g ;84.6mmol ;5eq.) 加入到 3- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基苯甲酸甲酯 (4g ;17mmol ;1eq.) 在 THF (100mL) 和水 (5mL) 中的溶液中,反应混合物 50℃ 搅拌 12 小时。真空除去溶剂后,残留物用水稀释,水层用 DCM (2x50mL) 洗涤。水层用浓 HCl 酸化至 pH 4,用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (3.6g,97%),为黄色固体。

[0465] HPLC (方法 B) :Rt 2.36min (纯度 :99.3%)。LC/MS :222.1 (M+H)⁺。

[0466] ¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ 12.5 (s,1H),7.74-7.72 (m,2H),7.06-7.04 (m,1H),3.75-3.72 (m,4H),2.90-2.88 (m,4H),2.33 (s,3H)。

[0467] 中间体 36 :3- 氰基 -4- (2- 甲基哌啶 -1- 基) 苯甲酸

[0468]

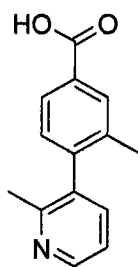


[0469] 2- 甲基哌啶 (744mg ;7.5mmol ;5eq.) 加入到 3- 氰基 -4- 氟苯甲酸甲酯 (269mg ;1.5mmol ;1eq.) 在 DMF (2mL) 中,反应混合物室温搅拌 2 天。溶液隔在乙酸乙酯和水之间,分离两相。有机层用 HCl 0.1M 和盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。残留物溶解在 THF (5mL) 中,加入 LiOH (126mg ;3mmol ;2eq.),然后加入水 (5mL)。接着,反应混合物在室温搅拌 5 小时。得到的溶液用水稀释,用 Et₂O 洗涤。加入 HCl 0.1M 酸化至 pH 2,用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (294mg,80%),为乳白色固体。

[0470] LC/MS :245.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆,300MHz) δ 12.99 (s,1H),8.07 (d, J = 2.1Hz,1H),8.00 (dd, J = 2.1,8.8Hz,1H),7.17 (d, J = 8.8Hz,1H),4.14-4.04 (m,1H),3.29-3.21 (m,2H),1.87-1.46 (m,6H),1.09 (d, J = 6.6Hz,3H)。

[0471] 中间体 37 :3- 甲基 -4- (2- 甲基吡啶 -3- 基) 苯甲酸

[0472]



[0473] 步骤 1 :3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯

[0474] 向 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸 (Synthech BC3558-001, 800mg ; 3.05mmol ; 1eq.) 在 MeOH (16mL) 中的悬液滴加入亚硫酰氯 (0.89mL ; 12.2mmol ; 4eq.), 反应混合物室温搅拌 4 小时。真空蒸发溶剂, 粗残留物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (5mL)、水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (751mg, 89%), 为白色固体。

[0475] HPLC (方法 A) : Rt 5.28min (纯度 : 78.4%)。LC/MS : 276.9 (M+H)⁺。

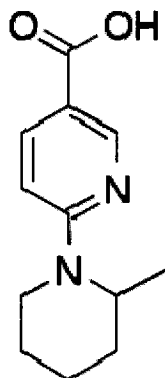
[0476] 步骤 2 :3-甲基-4-(2-甲基吡啶-3-基)苯甲酸

[0477] 3-溴-2-甲基吡啶 (0.13mL ; 1.16mmol ; 1eq.)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (353mg ; 1.28mmol ; 1.1eq.)、碳酸钾 (803mg ; 5.81mmol ; 5eq.) 和四(三苯基膦)钯 (0) (134mg ; 0.12mmol ; 0.1eq.) 在甲苯 (1mL) 和水 (1mL) 中的混合物回流 2 小时。反应混合物冷却至室温, 经硅藻土垫过滤, 再用甲苯 (20mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩, 残留物溶解在乙酸乙酯 (10mL) 中。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩。残留物 (250mg ; 1.04mmol ; 1eq.) 溶解在 EtOH (7.5mL) 中, 加入氢氧化钠 (5M ; 0.62mL ; 3.11mmol ; 3eq.)。反应混合物在 60℃ 搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。残留物溶解在水 (50mL) 中, 水相用乙酸乙酯 (2x20mL) 洗涤, 用浓 HCl 酸化至 pH 2。溶液浓缩至大约 15mL, 滤出沉淀物, 用 ACN 洗涤, 得到标题化合物 (190mg, 72%), 为浅褐色固体。

[0478] HPLC (方法 A) : Rt 0.88min (纯度 : 97.1%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 13.04 (s, 1H), 8.78-8.77 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.98-7.95 (dd, J = 1.9, 8.0Hz, 1H), 7.77-7.76 (m, 2H), 7.56-7.54 (d, J = 8.0Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

[0479] 中间体 38 :6-(2-甲基吡啶-1-基)烟酸

[0480]



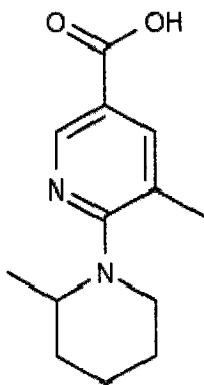
[0481] 6-氯烟腈 (Maybridge SPB04745 ; 1.5g ; 10.8mmol ; 1eq.) 和 2-甲基吡啶 (25.6ml ;

216.5mmol ;20eq.) 的混合物在 90℃搅拌 24 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。向在水 (90mL) 中的残留物 (1.5g ;7.45mmol ;1eq.) 加入氢氧化钾 (2.09g ;37.3mmol ;5eq.), 反应混合物回流 16 小时。冷却至室温后,滤出沉淀物,滤液用 HCl 1M 酸化至 pH 6。滤出沉淀物,干燥,得到标题化合物,为浅褐色固体。

[0482] HPLC(方法 A):Rt 3.41min(纯度:97.9%)。LC/MS:221.2(M+H)⁺。

[0483] 中间体 39:5-甲基-6-(2-甲基哌啶-1-基)烟酸

[0484]



[0485] 步骤 1:5-甲基-6-(2-甲基哌啶-1-基)烟腈

[0486] 5-氰基-2-氟-3-甲基吡啶 (Molekula M52391889 ;1.5g ;11mmol ;1eq.) 和 2-甲基哌啶 (5.2mL ;44.1mmol ;4eq.) 的混合物在 90℃搅拌 16 小时。

[0487] 让反应混合物冷却至室温,然后用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (2.2g,93%),为褐色油。

[0488] HPLC(方法 A):Rt 3.60min(纯度:84.5%)。LC/MS:216.2(M+H)⁺。

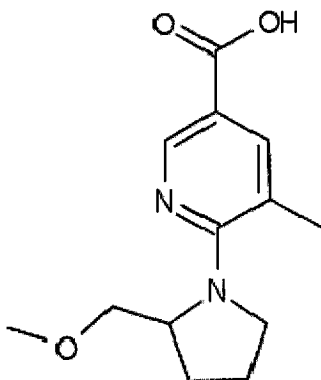
[0489] 步骤 2:5-甲基-6-(2-甲基哌啶-1-基)烟酸

[0490] 5-甲基-6-(2-甲基哌啶-1-基)烟腈 (1g ;4.64mmol ;1eq.) 和氢氧化钾 (1.3g ;23.2mmol ;5eq.) 在水 (60mL) 中的混合物回流 16 小时。用 HCl 1M 调 pH 至 5-6,水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (1.1g,100%),为黄色油。

[0491] HPLC(方法 A):Rt 1.82min(纯度:88.7%)。LC/MS:235.2(M+H)⁺。

[0492] 中间体 40:6-[2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-5-甲基烟酸

[0493]



[0494] 步骤 1:6-[2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-5-甲基烟腈

[0495] 把 2-(甲氧基甲基)吡咯烷 (Acb-blocks C5A-0029 ;406mg ;3.53mmol ;1.2eq.)

和 DIEA (1.52ml ;8.82mmol ;3eq.) 加入到 5- 氰基 -2- 氟 -3- 甲基吡啶 (400mg ;2.94mmol ;1eq.) 在 1- 丁醇 (1mL) 中的溶液中, 反应混合物在 90℃ 搅拌 16 小时。反应混合物冷却至室温, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (0.59g, 87%), 为黄色油。

[0496] HPLC (方法 A) :Rt 2.42min (纯度 :99.1%)。LC/MS :200.1 (M+H)⁺。

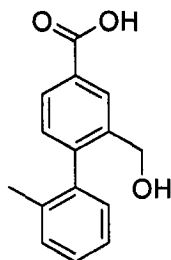
[0497] 步骤 2 :6-[2-(甲氧基甲基) 吡咯烷 -1- 基]-5- 甲基烟酸

[0498] 6-[2-(甲氧基甲基) 吡咯烷 -1- 基]-5- 甲基烟腈 (591mg ;2.56mmol ;1eq.) 和氢氧化钾 (717mg ;12.8mmol ;5eq.) 在水 (20mL) 中的混合物回流 16 小时。用 HCl 1M 调 pH 至 5-6, 水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (0.63g, 99%), 为白色固体。

[0499] HPLC (方法 A) :Rt 1.44min (纯度 :96.6%)。LC/MS :219.1 (M+H)⁺。

[0500] 中间体 41 :2-(羟基甲基)-2' - 甲基联苯基 -4- 羧酸

[0501]



[0502] 步骤 1 :4- 溴 -3-(溴甲基) 苯甲酸甲酯

[0503] 向 4- 溴 -3- 甲基苯甲酸甲酯 (Aldrich 532878, 50g ;218mmol ;1eq.) 在 CHCl₃ (1L) 中的溶液一次性地加入 NBS (46.6g ;262mmol ;1.2eq.) 和 α, α' - 氮杂异丁腈 (0.72g ;4.37mmol ;0.02eq.), 反应混合物在 70℃ 搅拌 2 天。混合物冷却至室温, 加入水 (500mL)。有机层依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (400mL) 和盐水 (500mL) 洗涤, MgSO₄ 干燥, 真空浓缩。残留物用正戊烷 (2x500mL) 洗涤, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0504] HPLC (方法 A) :Rt 4.44min (纯度 :97.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.24 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

[0505] 步骤 2 :3-[(乙酰基氧基) 甲基]-4- 溴苯甲酸甲酯

[0506] 向 4- 溴 -3-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (6.5g ;21mmol ;1eq.) 在 AcOH (32.5mL) 中的溶液加入乙酸钠 (3.46g ;42mmol ;2eq.), 反应混合物在 100℃ 搅拌 12 小时。真空浓缩后, 残留物隔在乙酸乙酯和水之间。有机层依次用 5% NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 真空浓缩。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 5/1) 提纯, 得到标题化合物 (4.78g, 79%), 为白色固体。

[0507] HPLC (方法 A) :Rt 4.37min (纯度 :98.1%)。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.03 (m, 1H), 7.85-7.84 (d, J = 1.3Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[0508] 步骤 3 :2-[(乙酰基氧基) 甲基]-2' - 甲基联苯基 -4- 羧酸甲酯

[0509] 3-[(乙酰基氧基) 甲基]-4- 溴苯甲酸甲酯 (4.7g ;16.4mmol ;1eq.)、邻甲苯基硼酸 (2.45g ;18mmol ;1.1eq.)、碳酸钾 (11.3g ;82mmol ;5eq.) 和 Pd(PPh₃)₄ (1.89g ;1.64mmol ;0.1eq.) 在甲苯 (23.5mL) 和水 (23.5mL) 中的混合物回流 2 小时。反应混合物冷却至室温, 经硅藻土垫过滤, 再用甲苯 (50mL) 进一步洗涤。滤液真空浓缩, 残留物溶解在乙酸乙酯

(250mL) 中,并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (4.9g, 100%), 为褐色油。

[0510] HPLC(方法 A): Rt 5.23min(纯度: 62.3%)。

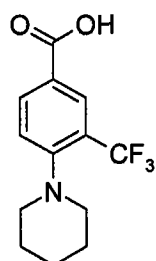
[0511] 步骤 4: 2-(羟基甲基)-2'-甲基联苯基-4-羧酸

[0512] 把氢氧化钠 (5M; 12.1mL; 60.3mmol; 3eq.) 加入到 2-[(乙酰基氧基)甲基]-2'-甲基联苯基-4-羧酸甲酯 (6g; 20mmol; 1eq.) 在 EtOH(180mL) 中的溶液中, 反应混合物 60℃ 搅拌 12 小时。真空浓缩后, 残留物溶解在水 (500mL) 中, 用乙酸乙酯 (2x100mL) 洗涤。水层用浓 HCl 酸化至 pH 2, 用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (3.46g, 71%), 为黄色固体。

[0513] HPLC(方法 A): Rt 3.77min(纯度: 96.1%)。LC/MS: 241.2 (M-H)⁻。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 12.97(br s, 1H), 8.20-8.19(m, 1H), 7.87-7.84(dd, J = 8.0Hz, 1.86Hz, 1H), 7.37-7.06(m, 5H), 5.23-5.19(m, 1H), 4.25-4.09(m, 2H), 2.01(s, 3H)。

[0514] 中间体 42: 4-哌啶-1-基-3-(三氟甲基)苯甲酸

[0515]



[0516] 步骤 1: 4-哌啶-1-基-3-(三氟甲基)苯甲腈

[0517] 4-氟-3-三氟-甲基苯甲腈 (5g; 26.4mmol; 1eq.) 和哌啶 (5.2mL; 52.8mmol; 2eq.) 的混合物在 100℃ 搅拌 20 小时。让反应混合物冷却, 然后用水 (200mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (2x 200mL) 萃取。合并的有机相用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩。残留物经柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯, 85/15) 提纯, 得到标题化合物, 为乳白色固体。

[0518] HPLC(方法 B): Rt 4.80min(纯度: 99.1%)。

[0519] LC/MS: 255.1 (M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.87(s, 1H), 7.72-7.70(m, 1H), 7.27-7.24(m, 1H), 3.02-2.97(m, 4H), 1.85-1.80(m, 4H), 1.75-1.70(m, 2H)。

[0520] 步骤 2: 4-哌啶-1-基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

[0521] 4-哌啶-1-基-3-(三氟甲基)苯甲腈 (7.4g, 27mmol) 和 HCl 在甲醇 (4M, 250mL) 中的混合物在 60℃ 搅拌 12 小时, 然后浓缩至干。残留物隔在乙酸乙酯和 10% NaHCO_3 水溶液之间, 有机层依次用水和盐水洗涤。MgSO₄ 干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (4.78g, 79%), 为黄色油。

[0522] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.38(s, 1H), 8.25-8.21(m, 1H), 7.47-7.45(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.04-2.99(m, 4H), 1.81-1.78(m, 4H), 1.75-1.70(m, 2H)。

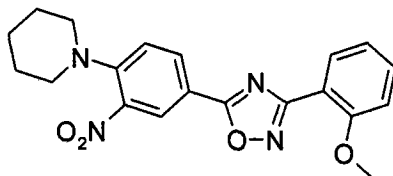
[0523] 步骤 3: 4-哌啶-1-基-3-(三氟甲基)苯甲酸

[0524] 把氢氧化锂 (2.83g, 67.5mmol, 2eq.) 加入到 4-哌啶-1-基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 (9.7g, 33.7mmol, 1eq.) 在 THF(50mL) 和水 (5mL) 中的溶液中, 反应混合物室温搅拌 12 小时。真空除去溶剂后, 残留物溶解在水。水相用 DCM 洗涤, 用浓 HCl 酸化至 pH 2, 用乙

酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物(3.0g,95%),为白色固体。

[0525] HPLC(方法B):Rt 4.36min(纯度:91.7%)。LC/MS:272.9(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.30(s, 1H), 8.12-8.10(m, 2H), 7.49-7.47(m, 1H), 2.92-2.90(m, 4H), 1.65-1.60(m, 4H), 1.57-1.53(m, 2H)。

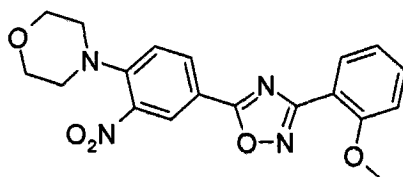
[0526] 实施例 1:1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-硝基苯基}哌啶
[0527]



[0528] 使三氯乙腈(0.08mL;0.75mmol;1.50eq.)、中间体 4(125mg;0.50mmol;1eq.)、聚合物担载三苯基膦(499.49mg;1.50mmol;3eq.)、中间体 1(91.31mg;0.55mmol;1.10eq.) 和 DIEA(0.17mL;1mmol;2eq.) 按照一般程序 1 反应。经柱色谱法(环己烷/乙酸乙酯, 80/20)提纯,然后结晶(Et₂O/正己烷),得到标题化合物,为橙色固体。

[0529] HPLC(方法A):Rt 5.32min(纯度:97.4%)。LC/MS:381.0(M+H)⁺。

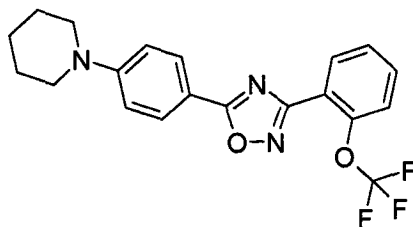
[0530] 实施例 2:4-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-硝基苯基}吗啉
[0531]



[0532] 使三氯乙腈(0.08mL;0.75mmol;1.50eq.)、(499.55mg;1.50mmol;3eq.)、中间体 1(91.32mg;0.55mmol;1.10eq.) 和 DIEA(0.17mL;1mmol;2eq.) 按照一般程序 1 反应。经柱色谱法(以 DCM 为洗脱液)提纯,得到橙色油,该橙色油静置结晶,得到标题化合物,为黄色固体。

[0533] HPLC(方法A):Rt 4.35min(纯度:93.4%)。LC/MS:383.0(M+H)⁺。

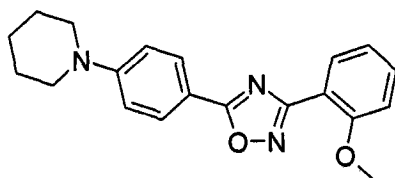
[0534] 实施例 3:1-(4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯基)哌啶
[0535]



[0536] 使草酰氯(166.96mg;1.32mmol;3eq.)、中间体 6(90mg;0.44mmol;1eq.)、中间体 2(96.53mg;0.44mmol;1eq.) 和 DIEA(170.01mg;1.32mmol;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法(环己烷/乙酸乙酯,90/10)提纯,得到标题化合物,为乳白色固体。

[0537] HPLC(方法A):Rt 5.39min(纯度:99.5%)。LC/MS:390.0(M+H)⁺。

[0538] 实施例 4:1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苯基}哌啶
[0539]

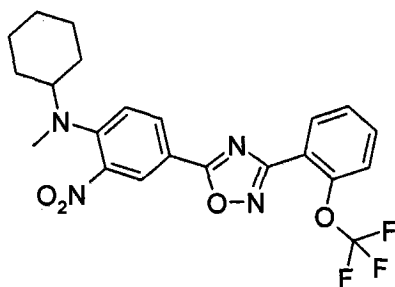


[0540] 使草酰氯 (166.96mg ;1.32mmol ;3eq.)、中间体 6 (90mg ;0.44mmol ;1eq.)、中间体 1 (72.87mg ;0.44mmol ;1eq.) 和 DIEA (170.01mg ;1.32mmol ;3eq.) 在 THF (1mL) 中按照一般程序 2 反应。经结晶 (正己烷) 提纯, 得到标题化合物, 为乳白色固体。

[0541] HPLC (方法 A) :Rt 4.10min (纯度 :95.0%)。LC/MS :336.0 (M+H)⁺。

[0542] 实施例 5 :N-环己基-N-甲基-2-硝基-4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯胺

[0543]

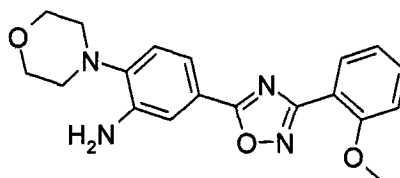


[0544] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 7 (139.15mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 2 (110.08mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA (193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 90/10) 提纯, 再结晶 (正己烷), 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0545] HPLC (方法 A) :Rt 6.44min (纯度 :98.6%)。LC/MS :463.2 (M+H)⁺。

[0546] 实施例 6 :5-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-吗啉-4-基苯胺

[0547]

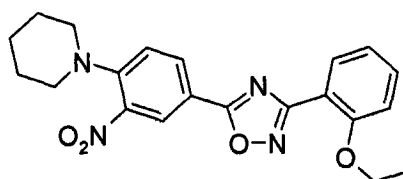


[0548] 把氯化亚锡二水合物 (147.53mg ;0.65mmol ;5eq.) 加入到实施例 2 化合物 (50mg ;0.13mmol ;1eq.) 在 EtOH (10mL) 中的溶液中, 反应混合物在 70℃ 搅拌 3 小时。冷却后, 溶液隔在乙酸乙酯和 NaHCO₃ 水溶液之间。有机层用盐水洗四次, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到黄色固体。将该黄色固体在 Et₂O 中研磨, 过滤, 得到标题化合物 (38mg, 82%), 为浅黄色固体。

[0549] HPLC (方法 A) :Rt 3.60min (纯度 :96.7%)。LC/MS :353.1 (M+H)⁺。

[0550] 实施例 7 :1-{4-[3-(2-乙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-硝基苯基}哌啶

[0551]

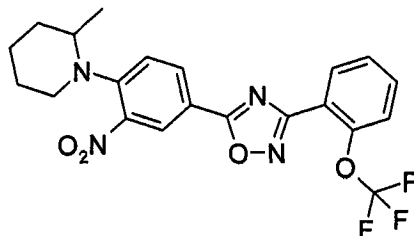


[0552] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 4(125.13mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 3(90.10mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(0.17mL ;1mmol ;2eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物 (139mg, 70%), 为橙色油。

[0553] HPLC(方法 A): Rt 5.73min(纯度: 98.0%)。LC/MS: 395.1 (M+H)⁺。

[0554] 实施例 8: 2-甲基-1-(2-硝基-4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯基)哌啶

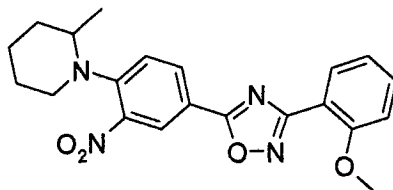
[0555]



[0556] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 8(132.14mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 2(110.08mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 90/10) 提纯, 再结晶 (Et₂O/ 正己烷), 得到标题化合物, 为黄色固体。HPLC(方法 A): Rt 6.26min(纯度: 98.4%)。LC/MS: 449.2 (M+H)⁺。

[0557] 实施例 9: 1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-硝基苯基}-2-甲基哌啶

[0558]

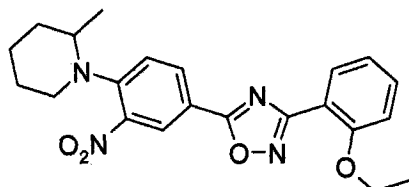


[0559] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 8(132.14mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 1(83.09mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 得到标题化合物 (162mg, 82%), 为橙色油。

[0560] HPLC(方法 A): Rt 5.46min(纯度: 98.0%)。LC/MS: 395.1 (M+H)⁺。

[0561] 实施例 10: 1-{4-[3-(2-乙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-硝基苯基}-2-甲基哌啶

[0562]

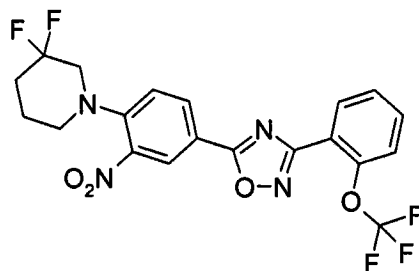


[0563] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 8(132.14mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 3(90.10mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 90/10) 提纯, 得到标题化合物, 为橙色油。

[0564] HPLC(方法 A): Rt 5.98min(纯度: 97.6%)。LC/MS: 409.2 (M+H)⁺。

[0565] 实施例 11 :3,3- 二氟 -1-2- 硝基 -4- [3-[2-(三氟甲氧基) 苯基]-1,2,4- 噁二唑 -5- 基 } 苯基) 哌啶

[0566]

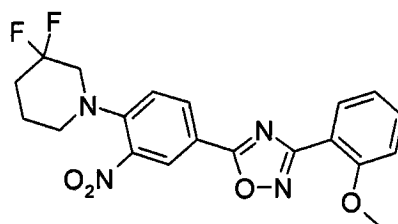


[0567] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 9(143.12mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 2(110.08mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经结晶 (乙酸乙酯 / 正己烷) 提纯,得到标题化合物 (218mg,93%),为黄色固体。

[0568] HPLC(方法 A):Rt 5.64min(纯度 :99.1%)。LC/MS :470.9(M+H)⁺。

[0569] 实施例 12 :3,3- 二氟 -1- {4- [3-(2- 甲氧基苯基)-1,2,4- 噁二唑 -5- 基]-2- 硝基苯基 } 哌啶

[0570]

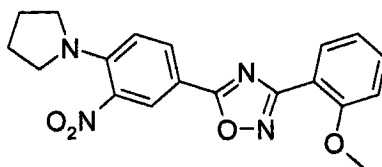


[0571] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 9(143.12mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 1(83.09mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经结晶 (乙酸乙酯 / 正己烷) 提纯,得到标题化合物,为黄色固体。

[0572] HPLC(方法 A):Rt 4.97min(纯度 :99.4%)。LC/MS :417.0(M+H)⁺。

[0573] 实施例 13 :3-(2- 甲氧基苯基)-5-(3- 硝基 -4- 吡咯烷 -1- 基苯基)-1,2,4- 噁二唑

[0574]

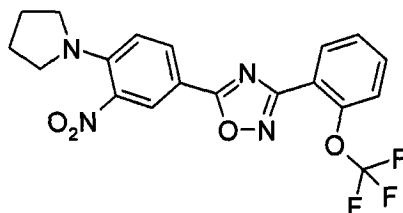


[0575] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 10(118.11mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 1(83.09mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯,80/20) 提纯,得到标题化合物,为橙色油。

[0576] HPLC(方法 A):Rt 4.82min(纯度 :96.7%)。LC/MS :366.9(M+H)⁺。

[0577] 实施例 14 :5-(3- 硝基 -4- 吡咯烷 -1- 基苯基)-3-[2-(三氟甲氧基) 苯基]-1,2,4- 噁二唑

[0578]

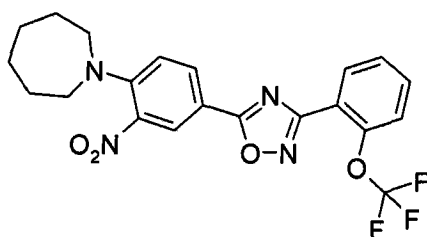


[0579] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 10 (118.11mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 2 (110.08mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA (193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 得到标题化合物, 为橙色固体。

[0580] HPLC (方法 A) : Rt 5.64min (纯度 : 93.1%)。LC/MS : 420.9 (M+H)⁺。

[0581] 实施例 15 : 1-(2-硝基-4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯基)氮杂环庚烷

[0582]

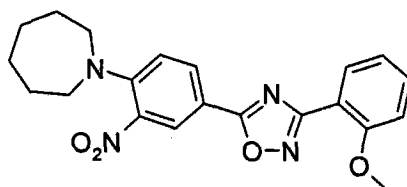


[0583] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 11 (132.14mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 2 (110.08mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA (193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0584] HPLC (方法 A) : Rt 6.07min (纯度 : 87.8%)。LC/MS : 448.9 (M+H)⁺。

[0585] 实施例 16 : 1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-硝基苯基}氮杂环庚烷

[0586]

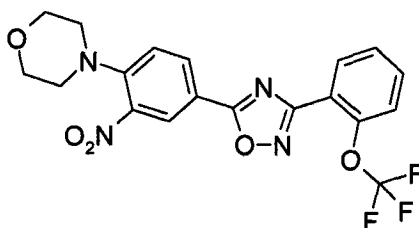


[0587] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 11 (132.14mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 1 (83.09mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA (193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 得到标题化合物, 为橙色固体。

[0588] HPLC (方法 A) : Rt 5.29min (纯度 : 88.5%)。LC/MS : 395.0 (M+H)⁺。

[0589] 实施例 17 : 4-(2-硝基-4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯基)吗啉

[0590]

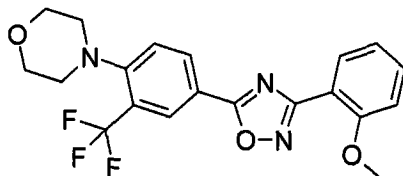


[0591] 使草酰氯 (131 μ l ;1.55mmol ;3eq.)、中间体 5(130mg ;0.52mmol ;1eq.)、中间体 2(113.47mg ;0.52mmol ;1eq.) 和 DIEA(114.20 μ l ;1.55mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯,80/20) 提纯,得到标题化合物,为黄色固体。

[0592] HPLC(方法 A):Rt 5.24min(纯度:96.7%)。LC/MS:436.9(M+H)⁺。

[0593] 实施例 18:4-[4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-(三氟甲基)苯基]吗啉

[0594]

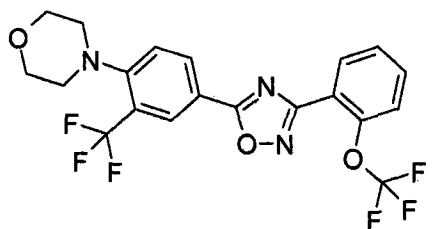


[0595] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 14(137.61mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 1(83.09mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经结晶 (乙酸乙酯 / 正戊烷) 提纯,得到标题化合物 (160mg,79%),为乳白色固体。

[0596] HPLC(方法 A):Rt 4.98min(纯度:95.7%)。LC/MS:406.1(M+H)⁺。

[0597] 实施例 19:4-[4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-(三氟甲基)苯基]吗啉

[0598]

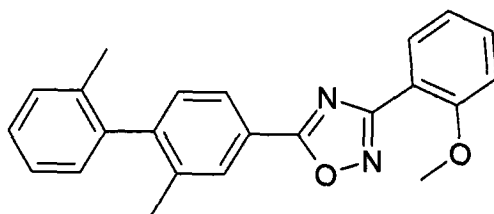


[0599] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 14(137.61mg ;0.50mmol ;1eq.)、中间体 2(110.08mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经结晶 (正戊烷) 提纯,得到标题化合物,为乳白色固体。

[0600] HPLC(方法 A):Rt 5.78min(纯度:98.9%)。LC/MS:459.9(M+H)⁺。

[0601] 实施例 20:5-(2,2'-二甲基联苯基-4-基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0602]

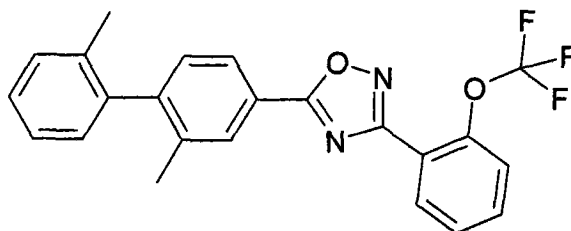


[0603] 使三氯乙腈 (0.08mL ;0.75mmol ;1.50eq.)、中间体 16(113mg ;0.50mmol ;1eq.)、聚合物担载苯基膦 (499.40mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 2(91.29mg ;0.55mmol ;1.10eq.) DIEA(0.17mL ;1mmol ;2eq.) 在 THF(2mL) 中按照一般程序 1 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯,90/10) 提纯,得到标题化合物,为褐色油。

[0604] HPLC(方法 A):Rt 5.87min(纯度:89.7%)。LC/MS:357.0(M+H)⁺。

[0605] 实施例 21 :5-(2,2'-二甲基联苯基-4-基)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0606]

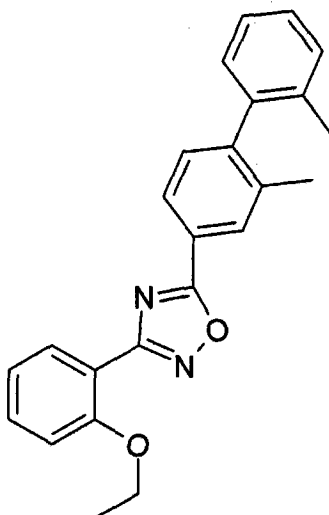


[0607] 使草酰氯 (190.39mg ;1.50mmol ;3eq.)、中间体 16 (113.14mg ;0.50mmol ;1eq)、中间体 2 (110.08mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA (193.87mg ;1.50mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷,然后环己烷 / 乙酸乙酯,98/2) 提纯,得到标题化合物,为无色油。

[0608] HPLC (方法 A) :Rt 6.62min (纯度 :99.1%)。LC/MS :411.1 (M+H)⁺。

[0609] 实施例 22 :5-(2,2'-二甲基联苯基-4-基)-3-(2-乙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0610]

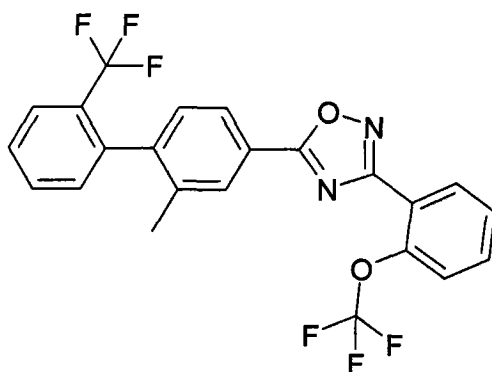


[0611] 使草酰氯 (0.04mL ;0.52mmol ;1.05eq.)、中间体 16 (113.14mg ;0.50mmol ;1eq)、中间体 3 (90.10mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA (0.17mL ;1mmol ;2eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯,97/3 至 95/5) 提纯,得到标题化合物,为白色固体。

[0612] HPLC (方法 A) :Rt 6.29min (纯度 :99.7%)。LC/MS :371.1 (M+H)⁺。

[0613] 实施例 23 :5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0614]

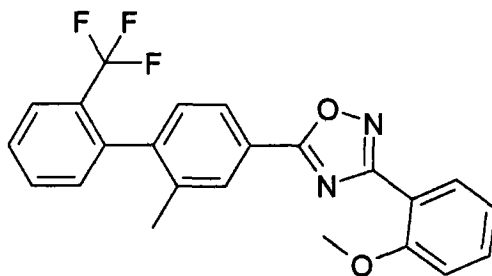


[0615] 使草酰氯 (190.39mg; 1.50mmol; 3eq.)、中间体 18 (140.12mg; 0.50mmol; 1eq.)、中间体 2 (110.08mg; 0.50mmol; 1eq.) 和 DIEA (193.87mg; 1.50mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经结晶 (正己烷) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0616] HPLC (方法 A): Rt 6.45min (纯度: 99.6%)。LC/MS: 465.0 (M+H)⁺。

[0617] 实施例 24: 3-(2-甲氧基苯基)-5-[2-甲基-2'-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,2,4-噁二唑

[0618]

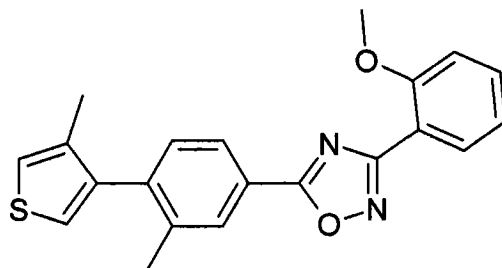


[0619] 使草酰氯 (190.39mg; 1.50mmol; 3eq.)、中间体 18 (140.12mg; 0.50mmol; 1eq.)、中间体 1 (83.09mg; 0.50mmol; 1eq.) 和 DIEA (193.87mg; 1.50mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 90/10) 提纯, 得到标题化合物 (152mg, 74%), 为乳白色固体。

[0620] HPLC (方法 A): Rt 5.92min (纯度: 95.2%)。LC/MS: 411.4 (M+H)⁺。

[0621] 实施例 25: 3-(2-甲氧基苯基)-5-[3-甲基-4-(4-甲基-3-噁吩基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0622]

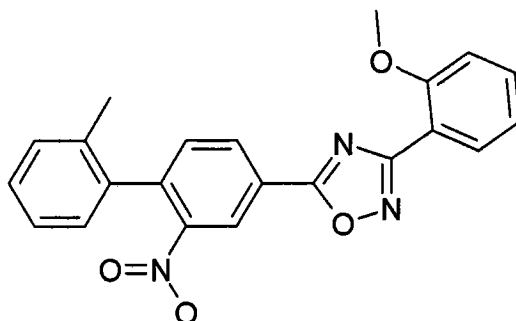


[0623] 使草酰氯 (131.13 μl; 1.55mmol; 3eq.)、中间体 20 (120mg; 0.52mmol; 1eq.)、中间体 1 (85.84mg; 0.52mmol; 1eq.) 和 DIEA (267.05 μl; 1.55mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 90/10) 提纯, 再结晶 (正戊烷), 得到标题化合物, 为白色固体。

[0624] HPLC (方法 A): Rt 5.68min (纯度: 99.9%)。LC/MS: 362.9 (M+H)⁺。

[0625] 实施例 26 :3-(2-甲氧基苯基)-5-(2'-甲基-2-硝基联苯基-4-基)-1,2,4-噁二唑

[0626]

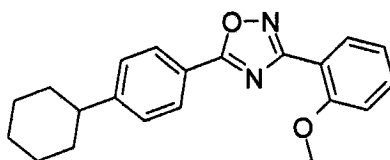


[0627] 使草酰氯 (118.42 μ l ;1.40mmol ;3eq.)、中间体 22(120mg ;0.47mmol ;1eq.)、中间体 1(77.52mg ;0.47mmol ;1eq.) 和 DIEA(103.36 μ l ;1.40mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经结晶 (正戊烷) 提纯,得到标题化合物,为白色固体。

[0628] HPLC(方法 A) :Rt 5.37min(纯度 :94.6%)。LC/MS :387.9(M+H)⁺。

[0629] 实施例 27 :5-(4-环己基苯基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0630]

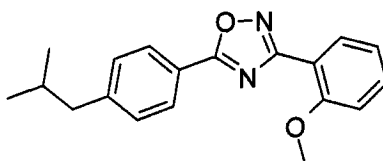


[0631] 使三氯乙腈 (0.15ml ;1.50mmol ;1.50eq.)、4-环己基苯甲酸 (Lancaster 5086 ;204.27mg ;1.00mmol ;1eq.)、聚合物担载苯基膦 (1.87g ;3.00mmol ;3eq.)、中间体 1(182.80mg ;1.10mmol ;1.10eq.) 和 DIEA(0.34ml ;2.00mmol ;2eq.) 按照一般程序 1 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 98/2 至 95/5) 提纯,再结晶 (甲醇),得到标题化合物,为黄色固体。

[0632] HPLC(方法 A) :Rt 5.98min(纯度 :99.9%)。LC/MS :335.1(M+H)⁺。

[0633] 实施例 28 :5-(4-异丁基苯基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0634]

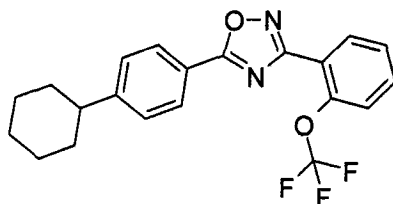


[0635] 使三氯乙腈 (0.15mL ;1.50mmol ;1.50eq.)、4-异丁基苯甲酸 (Enamine EN300-11610 ;204.27mg ;1.00mmol ;1eq.)、聚合物担载苯基膦 (1.87g ;3.00mmol ;3eq.)、中间体 1(182.80mg ;1.10mmol ;1.10eq.) 和 DIEA(0.34mL ;2.00mmol ;2eq.) 按照一般程序 1 反应。经结晶 (CH₃CN/ 水) 提纯,得到标题化合物,为白色固体。

[0636] HPLC(方法 A) :Rt 5.67min(纯度 :100%)。LC/MS :309.0(M+H)⁺。

[0637] 实施例 29 :5-(4-环己基苯基)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0638]

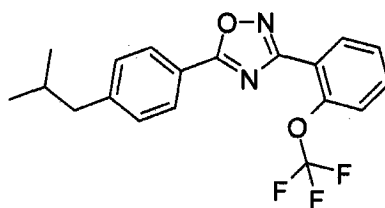


[0639] 使草酰氯 (0.04mL ;0.52mmol ;1.05eq.)、4-环己基苯甲酸 (Lancaster 5086 ; 89.11mg ;0.50mmol ;1.00eq.)、中间体 2(110.08mg ;0.50mmol ;1eq.) 和 DIEA(0.17mL ; 1.40mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0640] HPLC (方法 A) :Rt 6.66min (纯度 :96.8%)。LC/MS :389.1 (M+H)⁺。

[0641] 实施例 30 :5-(4-异丁基苯基)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0642]

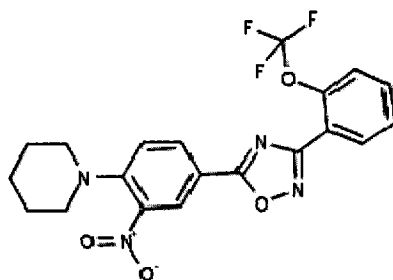


[0643] 使草酰氯 (0.04mL ;0.52mmol ;1.05eq.)、4-异丁基苯甲酸 (Enamine EN300-11610 ;102.13mg ;0.50mmol ;1.00eq.)、中间体 2(110.08mg ;0.50mmol 1eq.) 和 DIEA(0.17mL ;1.40mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 99/1) 提纯, 得到标题化合物, 为无色油。

[0644] HPLC (方法 A) :Rt 6.39min (纯度 :99.1%)。LC/MS :363.0 (M+H)⁺。

[0645] 实施例 31 :1-(2-硝基-4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯基)哌啶

[0646]

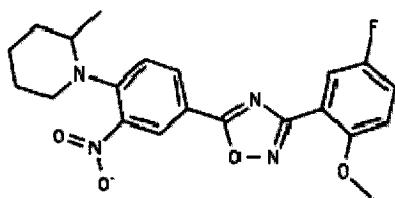


[0647] 使草酰氯 (71 μL ;0.84mmol ;3eq.)、中间体 4(70mg ;0.28mmol ;1eq.)、中间体 2(62mg ;0.28mmol, 1eq.) 和 DIEA(145 μL ;0.84mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 再在正戊烷中沉淀, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0648] HPLC (方法 A) :Rt 6.11min (纯度 :100%)。LC/MS :434.9 (M+H)⁺。

[0649] 实施例 32 :1-{4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-硝基苯基}-2-甲基哌啶

[0650]

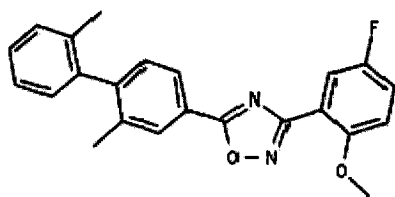


[0651] 使草酰氯 (190mg; 1.5mmol; 3eq.)、中间体 8 (132mg; 0.5mmol; 1eq.)、中间体 23 (92mg; 0.5mmol, 1eq.) 和 DIEA (194mg; 1.5mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 再在乙酸乙酯 / 正戊烷中结晶, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0652] HPLC (方法 A): Rt 5.64min (纯度: 99.2%)。LC/MS: 412.9 (M+H)⁺。

[0653] 实施例 33: 5-(2,2'-二甲基联苯基-4-基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0654]

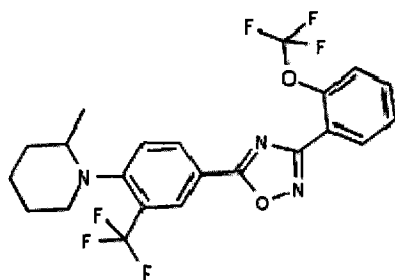


[0655] 使草酰氯 (190mg; 1.5mmol; 3eq.)、中间体 16 (113mg; 0.5mmol; 1eq.)、中间体 23 (92mg; 0.5mmol, 1eq.) 和 DIEA (194mg; 1.5mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 90/10) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0656] HPLC (方法 A): Rt 5.96min (纯度: 100%)。LC/MS: 453.9 (M+H)⁺。

[0657] 实施例 34: 2-甲基-1-[4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-(三氟甲基)苯基]哌啶

[0658]

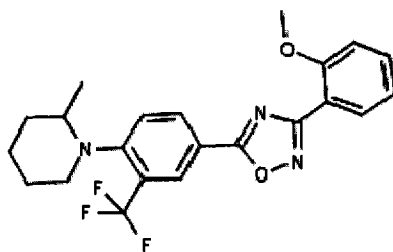


[0659] 使草酰氯 (106 μL; 1.25mmol; 3eq.)、中间体 24 (120mg; 0.42mmol; 1eq.)、中间体 2 (92mg; 0.42mmol, 1eq.) 和 DIEA (93 μL; 1.25mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 再在正戊烷中沉淀, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0660] HPLC (方法 A): Rt 7.09min (纯度: 93.5%)。LC/MS: 471.8 (M+H)⁺。

[0661] 实施例 35: 1-[4-{3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基哌啶

[0662]

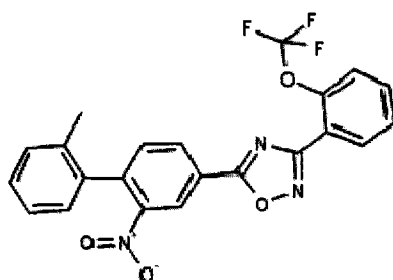


[0663] 使草酰氯 (106 μ L; 1.25mmol; 3eq.)、中间体 24 (120mg; 0.42mmol; 1eq.)、中间体 1 (69mg; 0.42mmol, 1eq.) 和 DIEA (93 μ L; 1.25mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 再在正戊烷中沉淀, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0664] HPLC (方法 A): Rt 6.47min (纯度: 99.2%)。LC/MS: 417.6 (M+H)⁺。

[0665] 实施例 36: 5-(2'-甲基-2-硝基联苯基-4-基)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0666]

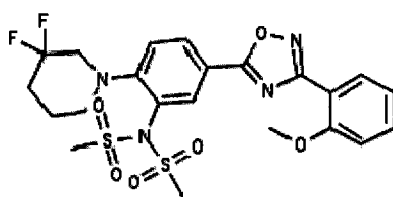


[0667] 使草酰氯 (118 μ L; 1.40mmol; 3eq.)、中间体 22 (120mg; 0.47mmol; 1eq.)、中间体 2 (103mg; 0.47mmol, 1eq.) 和 DIEA (103 μ L; 1.40mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 90/10) 提纯, 再在正戊烷中沉淀, 得到标题化合物, 为黄色油。

[0668] HPLC (方法 A): Rt 6.13min (纯度: 98.3%)。LC/MS: 441.9 (M+H)⁺。

[0669] 实施例 37: N-二甲烷磺酰基-2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-5-{3-[2-(甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯胺

[0670]



[0671] 步骤 1: 2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-5-{3-[2-(甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯胺

[0672] 把氯化亚锡二水合物 (285mg; 1.26mmol; 5eq.) 加入到实施例 12 化合物 (105mg; 0.25mmol; 1eq.) 在 EtOH (20mL) 中的溶液中, 得到的反应混合物在 70℃ 搅拌 3 小时, 然后在室温搅拌 16 小时。溶液用 NaHCO₃ 水溶液稀释, 乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (97mg, 100%), 为黄色固体。

[0673] HPLC (方法 A): Rt 4.61min (纯度: 93.3%)。LC/MS: 387.2 (M+H)⁺。

[0674] 步骤 2: N-二甲烷磺酰基-2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-5-{3-[2-(甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯胺

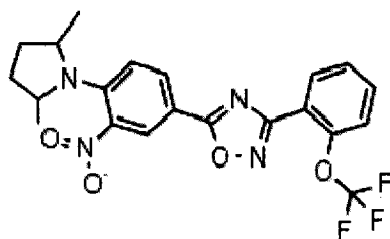
[0675] 把甲磺酰氯 (32mg; 0.28mmol; 1.2eq.) 滴加入到 2-(3,3-二氟哌

啶-1-基)-5-[3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基]苯胺(90mg;0.23mmol;1eq.)和DIEA(60mg;0.47mmol;2eq.)在DCM(5mL)中的悬液中,得到的混合物室温搅拌3天。蒸发溶剂后,残留物经快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯,70/30)提纯,再在Et₂O中结晶,得到标题化合物,为乳白色固体。

[0676] HPLC(方法A):Rt 4.73min(纯度:100%)。LC/MS:542.9(M+H)⁺。

[0677] 实施例 38:5-[4-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-3-硝基苯基]-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0678]

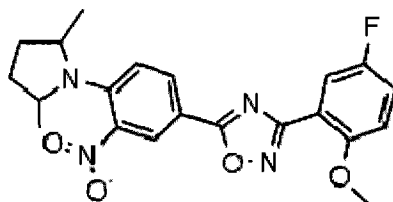


[0679] 使草酰氯(152 μL;1.2mmol;3eq.)、中间体 25(106mg;0.4mmol;1eq.)、中间体 2(88mg;0.4mmol,1eq.)和DIEA(155 μL;1.2mmol;3eq.)按照一般程序 2 反应。在乙酸乙酯/正戊烷中结晶提纯,得到标题化合物,为黄色固体。

[0680] HPLC(方法A):Rt 6.15min(纯度:100%)。LC/MS:449.1(M+H)⁺。

[0681] 实施例 39:5-[4-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-3-硝基苯基]-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0682]

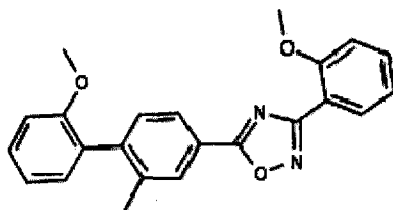


[0683] 使草酰氯(152 μL;1.2mmol;3eq.)、中间体 25(106mg;0.4mmol;1eq.)、中间体 23(74mg;0.4mmol,1eq.)和DIEA(155 μL;1.2mmol;3eq.)按照一般程序 2 反应。在乙酸乙酯/正戊烷中结晶提纯,得到标题化合物,为黄色固体。

[0684] HPLC(方法A):Rt 5.54min(纯度:99.3%)。LC/MS:413.1(M+H)⁺。

[0685] 实施例 40:5-(2'-甲氧基-2-甲基联苯基-4-基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0686]

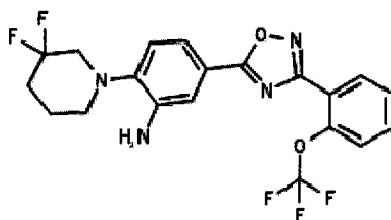


[0687] 使草酰氯(126 μL;1.5mmol;3eq.)、中间体 26(120mg;0.5mmol;1eq.)、中间体 1(82mg;0.5mmol,1eq.)和DIEA(256 μL;1.5mmol;3eq.)按照一般程序 2 反应。经柱色谱法(环己烷/乙酸乙酯,90/10)提纯,再在正戊烷中沉淀,得到标题化合物,为白色固体。

[0688] HPLC(方法A):Rt 5.51min(纯度:97.7%)。LC/MS:373.0(M+H)⁺。

[0689] 实施例 41:2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-5-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯胺

[0690]

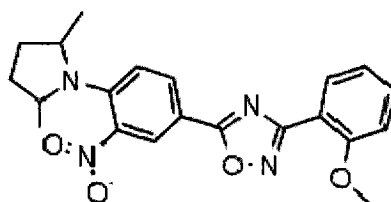


[0691] 把氯化亚锡二水合物(478mg;2.13mmol;5eq.)加入到实施例 11 化合物(200mg;0.43mmol;1eq.)在 EtOH(20mL)中的溶液中,得到的混合物在 70℃搅拌 3 小时,然后在室温搅拌 16 小时。溶液用 NaHCO₃水溶液稀释,乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。经柱色谱法(环己烷/乙酸乙酯,70/30)提纯,再在正戊烷中结晶,得到标题化合物,为乳白色固体。

[0692] HPLC(方法A):Rt 5.54min(纯度:99.5%)。LC/MS:440.9(M+H)⁺。

[0693] 实施例 42:5-[4-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-3-硝基苯基]-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0694]

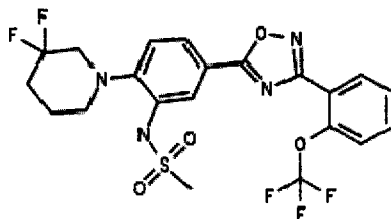


[0695] 使草酰氯(152mg;1.2mmol;3eq.)、中间体 25(106mg;0.4mmol;1eq.)、中间体 1(66mg;0.4mmol,1eq.)和 DIEA(155mg;1.2mmol;3eq.)按照一般程序 2 反应。在 Et₂O/正戊烷中沉淀提纯,得到标题化合物,为黄色固体。

[0696] HPLC(方法A):Rt 5.38min(纯度:99.1%)。LC/MS:394.9(M+H)⁺。

[0697] 实施例 43:N-(2-(3,3-二氟哌啶-1-基)-5-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯基)甲烷磺酰胺

[0698]

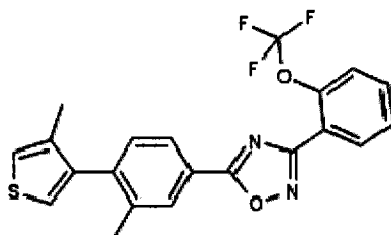


[0699] 把甲烷磺酰氯(29.23mg;0.26mmol;0.6eq.)加入到实施例 41 化合物(75mg;0.43mmol;1eq.)在吡啶(1mL)中的溶液中,得到的混合物室温搅拌 36 小时,然后真空浓缩。残留物经柱色谱法(环己烷/乙酸乙酯,70/30)提纯,再在乙酸乙酯/正戊烷中结晶,得到标题化合物,为乳白色固体。

[0700] HPLC(方法A):Rt 5.31min(纯度:100%)。LC/MS:518.6(M+H)⁺。

[0701] 实施例 44 : 5-[3-甲基-4-(4-甲基-3-噻吩基)苯基]-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0702]

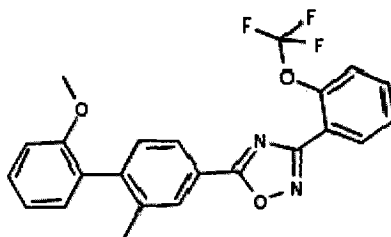


[0703] 使草酰氯 (131 μ L ; 1.55mmol ; 3eq.)、中间体 20 (120mg ; 0.52mmol ; 1eq.)、中间体 2 (114mg ; 0.52mmol, 1eq.) 和 DIEA (267 μ L ; 1.55mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0704] HPLC (方法 A) : Rt 6.57min (纯度 : 91.5%)。LC/MS : 417.0 (M+H)⁺。

[0705] 实施例 45 : 5-(2'-甲氧基-2-甲基联苯基-4-基)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0706]

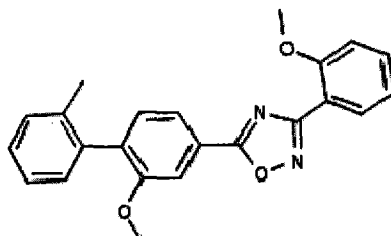


[0707] 使草酰氯 (126 μ L ; 1.49mmol ; 3eq.)、中间体 26 (120mg ; 0.5mmol ; 1eq.)、中间体 2 (109mg ; 0.5mmol, 1eq.) 和 DIEA (256 μ L ; 1.49mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色油。

[0708] HPLC (方法 A) : Rt 6.16min (纯度 : 90.6%)。LC/MS : 427.0 (M+H)⁺。

[0709] 实施例 46 : 5-(2-甲氧基-2'-甲基联苯基-4-基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0710]

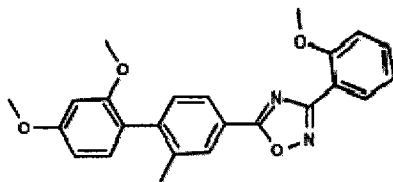


[0711] 使草酰氯 (126 μ L ; 1.49mmol ; 3eq.)、中间体 27 (120mg ; 0.5mmol ; 1eq.)、中间体 1 (82mg ; 0.5mmol, 1eq.) 和 DIEA (256 μ L ; 1.49mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。在 DCM / 正戊烷中沉淀提纯, 得到标题化合物, 为褐色固体。

[0712] HPLC (方法 A) : Rt 5.46min (纯度 : 95.9%)。LC/MS : 372.9 (M+H)⁺。

[0713] 实施例 47 : 5-(2',4'-二甲氧基-2-甲基联苯基-4-基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0714]

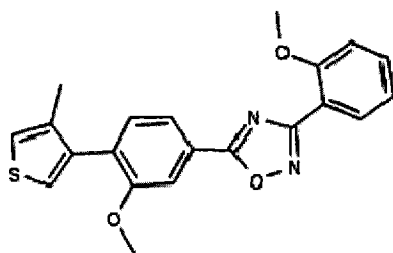


[0715] 使草酰氯 (112 μ L; 1.32mmol; 3eq.)、中间体 28 (120mg; 0.44mmol; 1eq.)、中间体 1 (73mg; 0.44mmol, 1eq.) 和 DIEA (228 μ L; 1.32mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。在 DCM/正戊烷中沉淀提纯, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0716] HPLC (方法 A): Rt 5.53min (纯度: 98.1%)。LC/MS: 403.1 (M+H)⁺。

[0717] 实施例 48: 5-[3-甲氧基-4-(4-甲基-3-噁吩基)苯基]-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0718]

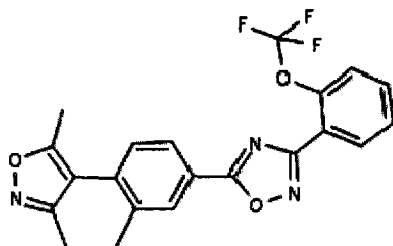


[0719] 使草酰氯 (120 μ L; 1.45mmol; 3eq.)、中间体 29 (120mg; 0.48mmol; 1eq.)、中间体 1 (80mg; 0.48mmol, 1eq.) 和 DIEA (250 μ L; 1.45mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。在 DCM/正戊烷中沉淀提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0720] HPLC (方法 A): Rt 5.49min (纯度: 96.4%)。LC/MS: 378.9 (M+H)⁺。

[0721] 实施例 49: 5-[4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基苯基]-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0722]

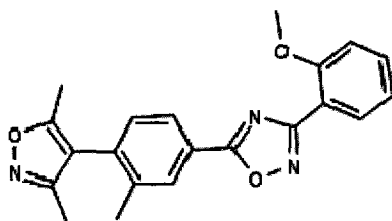


[0723] 使草酰氯 (132 μ L; 1.56mmol; 3eq.)、中间体 30 (120mg; 0.52mmol; 1eq.)、中间体 2 (114mg; 0.52mmol, 1eq.) 和 DIEA (268 μ L; 1.56mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷/乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色油。

[0724] HPLC (方法 A): Rt 5.71min (纯度: 96.7%)。LC/MS: 415.9 (M+H)⁺。

[0725] 实施例 50: 5-[4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲基苯基]-3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑

[0726]

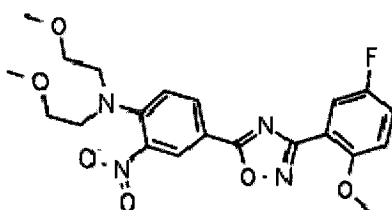


[0727] 使草酰氯 (132 μ L ; 1.56mmol ; 3eq.)、中间体 30 (120mg ; 0.52mmol ; 1eq.)、中间体 1 (86mg ; 0.52mmol, 1eq.) 和 DIEA (268 μ L ; 1.56mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯, 得到标题化合物, 为橙色油。

[0728] HPLC (方法 A) : Rt 4.85min (纯度 : 93.8%)。LC/MS : 361.9 (M+H)⁺。

[0729] 实施例 51 : 4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-N,N-二(2-甲氧基乙基)-2-硝基苯胺

[0730]

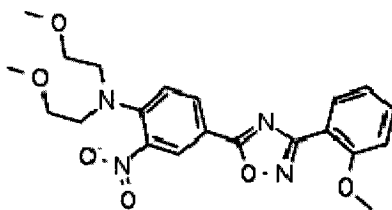


[0731] 使草酰氯 (190mg ; 1.5mmol ; 3eq.)、中间体 31 (149mg ; 0.5mmol ; 1eq.)、中间体 23 (92mg ; 0.5mmol, 1eq.) 和 DIEA (194mg ; 1.5mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 50/50) 提纯, 再在 Et₂O / 正戊烷中结晶, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0732] HPLC (方法 A) : Rt 4.72min (纯度 : 96.6%)。LC/MS : 447.1 (M+H)⁺。

[0733] 实施例 52 : N,N-二(2-甲氧基乙基)-4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-硝基苯胺

[0734]

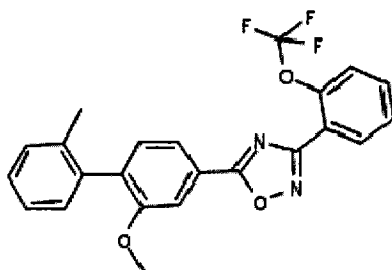


[0735] 使草酰氯 (190mg ; 1.5mmol ; 3eq.)、中间体 31 (149mg ; 0.5mmol ; 1eq.)、中间体 1 (83mg ; 0.5mmol, 1eq.) 和 DIEA (194mg ; 1.5mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 50/50) 提纯, 再在 Et₂O / 正戊烷中结晶, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0736] HPLC (方法 A) : Rt 4.55min (纯度 : 98.0%)。LC/MS : 429.1 (M+H)⁺。

[0737] 实施例 53 : 5-(2-甲氧基-2'-甲基联苯基-4-基)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0738]

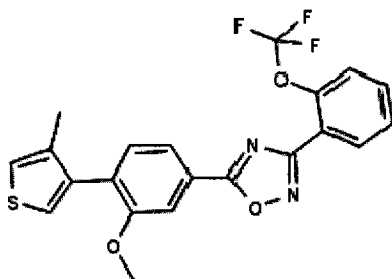


[0739] 使草酰氯 (126 μL ; 1.49mmol; 3eq.)、中间体 27 (120mg; 0.5mmol; 1eq.)、中间体 2 (109mg; 0.5mmol, 1eq.) 和 DIEA (256 μL ; 1.5mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0740] HPLC (方法 A): Rt 6.39min (纯度: 98.0%)。LC/MS: 427.0 (M+H)⁺。

[0741] 实施例 54: 5-[3-甲氧基-4-(4-甲基-3-噁吩基)苯基]-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0742]

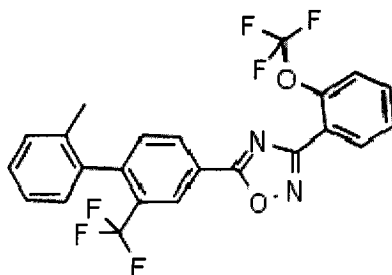


[0743] 使草酰氯 (123 μL ; 1.45mmol; 3eq.)、中间体 29 (120mg; 0.48mmol; 1eq.)、中间体 2 (106mg; 0.48mmol, 1eq.) 和 DIEA (250 μL ; 1.45mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色油。

[0744] HPLC (方法 A): Rt 6.15min (纯度: 98.1%)。LC/MS: 432.8 (M+H)⁺。

[0745] 实施例 55: 5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)联苯基-4-基]-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0746]

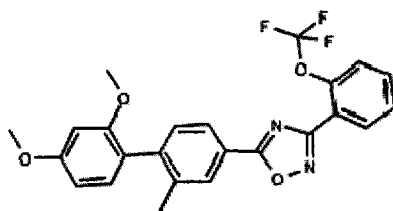


[0747] 使草酰氯 (109 μL ; 1.28mmol; 3eq.)、中间体 34 (120mg; 0.43mmol; 1eq.)、中间体 2 (94mg; 0.43mmol, 1eq.) 和 DIEA (221 μL ; 1.28mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0748] HPLC (方法 A): Rt 6.62min (纯度: 97.8%)。LC/MS: 464.7 (M+H)⁺。

[0749] 实施例 56: 5-(2',4'-二甲氧基-2-甲基联苯基-4-基)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0750]

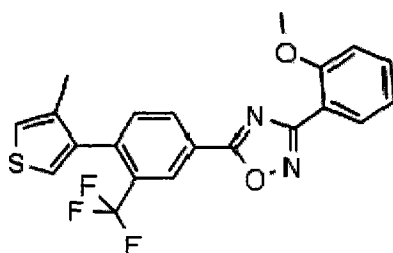


[0751] 使草酰氯 (112 μ L; 1.32mmol; 3eq.)、中间体 28 (120mg; 0.44mmol; 1eq.)、中间体 2 (97mg; 0.44mmol, 1eq.) 和 DIEA (228 μ L; 1.32mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0752] HPLC (方法 A): Rt 6.11min (纯度: 96.3%)。LC/MS: 457.0 (M+H)⁺。

[0753] 实施例 57: 3-(2-甲氧基苯基)-5-[4-(4-甲基-3-噻吩基)-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0754]

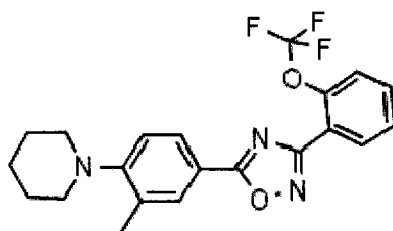


[0755] 使草酰氯 (106 μ L; 1.26mmol; 3eq.)、中间体 32 (120mg; 0.42mmol; 1eq.)、中间体 1 (70mg; 0.42mmol, 1eq.) 和 DIEA (217 μ L; 1.26mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 再在正戊烷中结晶, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0756] HPLC (方法 A): Rt 5.77min (纯度: 95.1%)。LC/MS: 416.8 (M+H)⁺。

[0757] 实施例 58: 1-(2-甲基-4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯基)哌啶

[0758]

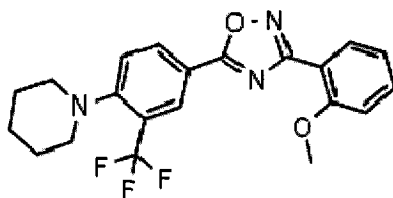


[0759] 使草酰氯 (139 μ L; 1.64mmol; 3eq.)、中间体 33 (120mg; 0.55mmol; 1eq.)、中间体 2 (120mg; 0.55mmol, 1eq.) 和 DIEA (283 μ L; 1.64mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色油。

[0760] HPLC (方法 A): Rt 5.62min (纯度: 93.2%)。LC/MS: 404.0 (M+H)⁺。

[0761] 实施例 59: 1-[4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-(三氟甲基)苯基]哌啶

[0762]

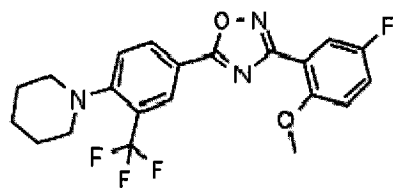


[0763] 使草酰氯 (190mg ;1.5mmol ;3eq.)、中间体 42(137mg ;0.5mmol ;1eq.)、中间体 1(83mg ;0.5mmol,1eq.) 和 DIEA(194mg ;1.5mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。在正戊烷中结晶提纯,得到标题化合物,为白色固体。

[0764] HPLC(方法 A):Rt 6.05min(纯度:99.0%)。LC/MS:404.0(M+H)⁺。

[0765] 实施例 60:1-[4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-(三氟甲基)苯基]哌啶

[0766]

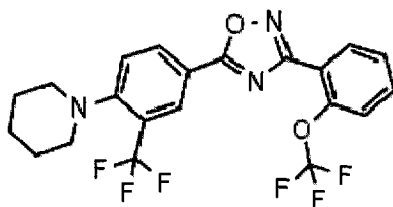


[0767] 使草酰氯 (190mg ;1.5mmol ;3eq.)、中间体 42(137mg ;0.5mmol ;1eq.)、中间体 23(92mg ;0.5mmol,1eq.) 和 DIEA(194mg ;1.5mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。在正戊烷中结晶提纯,得到标题化合物,为白色固体。

[0768] HPLC(方法 A):Rt 6.20min(纯度:100%)。LC/MS:422.2(M+H)⁺。

[0769] 实施例 61:1-[4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}-2-(三氟甲基)苯基]哌啶

[0770]

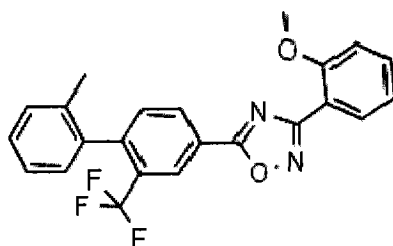


[0771] 使草酰氯 (190mg ;1.5mmol ;3eq.)、中间体 42(137mg ;0.5mmol ;1eq.)、中间体 2(92mg ;0.5mmol,1eq.) 和 DIEA(194mg ;1.5mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。在甲醇/水中结晶提纯,得到标题化合物,为白色固体。

[0772] HPLC(方法 A):Rt 6.74min(纯度:100%)。LC/MS:458.2(M+H)⁺。

[0773] 实施例 62:3-(2-甲氧基苯基)-5-[2'-甲基-2-(三氟甲基)联苯基-4-基]-1,2,4-噁二唑

[0774]

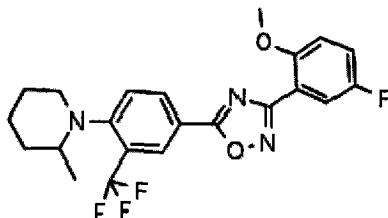


[0775] 使草酰氯 (109 μ L; 1.28mmol; 3eq.)、中间体 34 (120mg; 0.43mmol; 1eq.)、中间体 1 (71mg; 0.43mmol, 1eq.) 和 DIEA (95 μ L; 1.28mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0776] HPLC (方法 A): Rt 5.86min (纯度: 92.8%)。LC/MS: 411.2 (M+H)⁺。

[0777] 实施例 63: 1-[4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基哌啶

[0778]

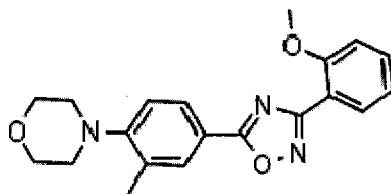


[0779] 使草酰氯 (106 μ L; 1.25mmol; 3eq.)、中间体 24 (120mg; 0.42mmol; 1eq.)、中间体 23 (77mg; 0.42mmol, 1eq.) 和 DIEA (216 μ L; 1.25mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经制备性 HPLC (0.1% TFA 在 CH₃CN 中逐渐增加, 在 0.1% TFA 水溶液中) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0780] HPLC (方法 A): Rt 6.77min (纯度: 96.1%)。LC/MS: 436.0 (M+H)⁺。

[0781] 实施例 64: 4-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基苯基} 吗啉

[0782]

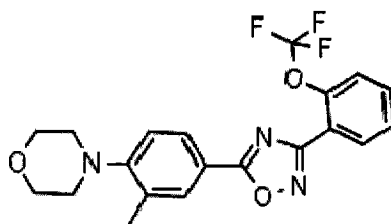


[0783] 使草酰氯 (138 μ L; 1.63mmol; 3eq.)、中间体 35 (120mg; 0.54mmol; 1eq.)、中间体 1 (90mg; 0.54mmol, 1eq.) 和 DIEA (280 μ L; 1.63mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 95/5) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0784] HPLC (方法 A): Rt 4.58min (纯度: 99.4%)。LC/MS: 352.2 (M+H)⁺。

[0785] 实施例 65: 4-(2-甲基-4-{3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苯基) 吗啉

[0786]



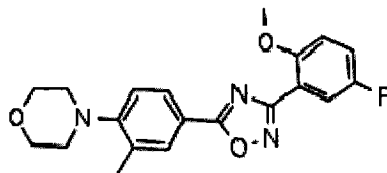
[0787] 使草酰氯 (138 μ L; 1.63mmol; 3eq.)、中间体 35 (120mg; 0.54mmol; 1eq.)、中间体 2 (119mg; 0.54mmol, 1eq.) 和 DIEA (280 μ L; 1.63mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色

谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 90/10) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0788] HPLC (方法 A) : Rt 5.53min (纯度 : 93.4%)。LC/MS : 406.2 (M+H)⁺。

[0789] 实施例 66 : 4-{4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基苯基} 吗啉

[0790]

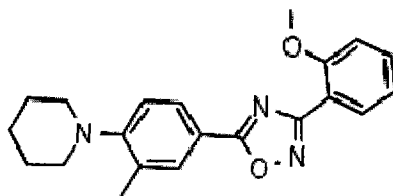


[0791] 使草酰氯 (138 μ L ; 1.63mmol ; 3eq.)、中间体 35 (120mg ; 0.54mmol ; 1eq.)、中间体 23 (100mg ; 0.54mmol, 1eq.) 和 DIEA (280 μ L ; 1.63mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。在 DCM/ 环己烷中沉淀提纯, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0792] HPLC (方法 A) : Rt 4.78min (纯度 : 99.2%)。LC/MS : 370.2 (M+H)⁺。

[0793] 实施例 67 : 1-{4-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基苯基} 哌啶

[0794]

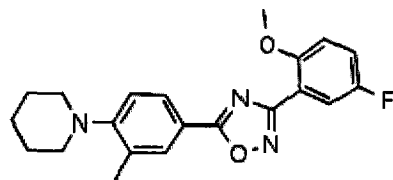


[0795] 使草酰氯 (139 μ L ; 1.64mmol ; 3eq.)、中间体 33 (120mg ; 0.55mmol ; 1eq.)、中间体 1 (91mg ; 0.55mmol, 1eq.) 和 DIEA (283 μ L ; 1.64mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经制备性 HPLC (0.1% TFA 在 CH₃CN 中逐渐增加, 在 0.1% TFA 水溶液中) 提纯, 得到标题化合物, 为橙色固体。

[0796] HPLC (方法 A) : Rt 4.29min (纯度 : 100%)。LC/MS : 350.2 (M+H)⁺。

[0797] 实施例 68 : 1-{4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基苯基} 哌啶

[0798]

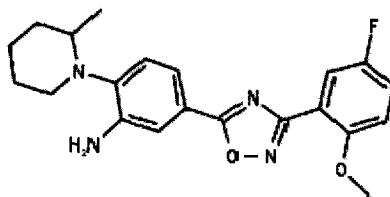


[0799] 使草酰氯 (139 μ L ; 1.64mmol ; 3eq.)、中间体 33 (120mg ; 0.55mmol ; 1eq.)、中间体 23 (101mg ; 0.55mmol, 1eq.) 和 DIEA (283 μ L ; 1.64mmol ; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经制备性 HPLC (0.1% TFA 在 CH₃CN 中逐渐增加, 在 0.1% TFA 水溶液中) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0800] HPLC (方法 A) : Rt 4.64min (纯度 : 100%)。LC/MS : 368.2 (M+H)⁺。

[0801] 实施例 69 : 5-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯胺

[0802]

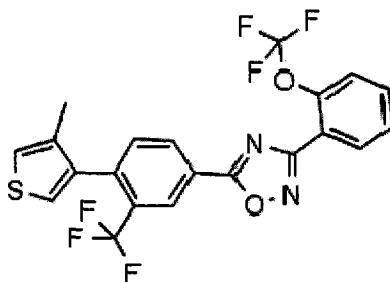


[0803] 使草酰氯 (190mg ;1.5mmol ;3eq.)、中间体 8(132mg ;0.5mmol ;1eq.)、中间体 23(92mg ;0.5mmol ;1eq.) 和 DIEA(194mg ;1.5mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 80/20) 提纯后, 残留物溶解在 EtOH(20mL) 中, 加入氯化亚锡二水合物 (564mg ;2.5mmol ;5eq.)。得到的混合物回流搅拌 3 小时, 然后真空浓缩。残留物隔在 NaOH 0.05M 和乙酸乙酯之间。分离两相, 有机层用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 75/25) 提纯, 得到标题化合物, 为乳白色固体。

[0804] HPLC(方法 A): Rt 3.50min(纯度: 97.7%)。LC/MS: 383.3(M+H)⁺。

[0805] 实施例 70: 5-[4-(4-甲基-3-噁吩基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑

[0806]

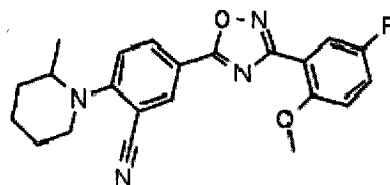


[0807] 使草酰氯 (106 μL ;1.26mmol ;3eq.)、中间体 32(120mg ;0.42mmol ;1eq.)、中间体 2(92mg ;0.42mmol, 1eq.) 和 DIEA(217 μL ;1.26mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。在甲醇中结晶提纯后, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0808] HPLC(方法 A): Rt 6.57min(纯度: 98.3%)。LC/MS: 470.4(M+H)⁺。

[0809] 实施例 71: 5-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯甲腈

[0810]

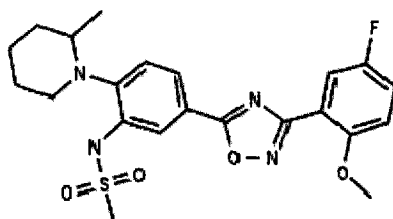


[0811] 使草酰氯 (190mg ;1.5mmol ;3eq.)、中间体 36(122mg ;0.5mmol ;1eq.)、中间体 23(92mg ;0.5mmol, 1eq.) 和 DIEA(194mg ;1.5mmol ;3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 70/30) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0812] HPLC(方法 A): Rt 5.47min(纯度: 96.7%)。LC/MS: 393.2(M+H)⁺。

[0813] 实施例 72: N-[5-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯基]甲烷磺酰胺

[0814]

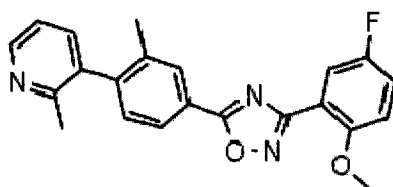


[0815] 把甲烷磺酰氯 (20 μ L; 0.26mmol; 1.2eq.) 加入到实施例 69 化合物 (83mg; 0.22mmol; 1eq.) 在吡啶 (1mL) 中的溶液中, 得到的混合物室温搅拌 16 小时。溶液隔在水和乙酸乙酯之间。分离两相, 水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用 0.1M HCl 洗涤 (3X), 硫酸镁干燥, 真空浓缩。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 60/40) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0816] HPLC (方法 A): Rt 4.93min (纯度: 100%)。LC/MS: 461.2 (M+H)⁺。

[0817] 实施例 73: 3-[4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-甲基苯基]-2-甲基吡啶

[0818]

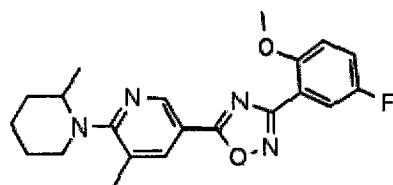


[0819] 使草酰氯 (84mg; 0.66mmol; 3eq.)、中间体 37 (50mg; 0.22mmol; 1eq.)、中间体 23 (41mg; 0.22mmol, 1eq.) 和 DIEA (85mg; 0.66mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 先是 90/10 再 85/15) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0820] HPLC (方法 A): Rt 3.19min (纯度: 94.2%)。LC/MS: 376.3 (M+H)⁺。

[0821] 实施例 74: 5-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-3-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)吡啶

[0822]

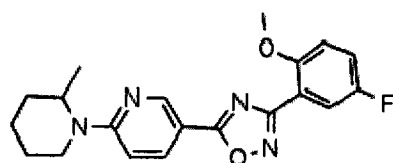


[0823] 使草酰氯 (130 μ L; 1.54mmol; 3eq.)、中间体 38 (120mg; 0.51mmol; 1eq.)、中间体 23 (94mg; 0.51mmol, 1eq.) 和 DIEA (260 μ L; 1.54mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 50/50) 提纯, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0824] HPLC (方法 A): Rt 4.38min (纯度: 88.7%)。LC/MS: 383.3 (M+H)⁺。

[0825] 实施例 75: 5-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-(2-甲基哌啶-1-基)吡啶

[0826]

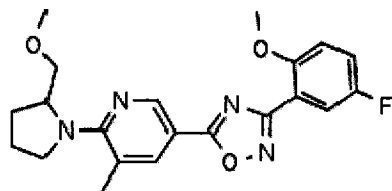


[0827] 使草酰氯 (138 μ L; 1.63mmol; 3eq.)、中间体 39 (120mg; 0.54mmol; 1eq.)、中间体 23 (100mg; 0.54mmol, 1eq.) 和 DIEA (282 μ L; 1.54mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 50/50) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色油。

[0828] HPLC (方法 A): Rt 3.92min (纯度: 84.3%)。LC/MS: 369.3 (M+H)⁺。

[0829] 实施例 76: 5-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2-[2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-3-甲基吡啶

[0830]

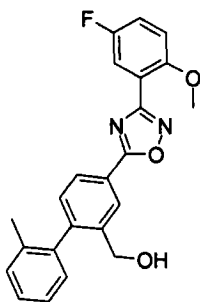


[0831] 使草酰氯 (122 μ L; 1.44mmol; 3eq.)、中间体 40 (120mg; 0.48mmol; 1eq.)、中间体 23 (88mg; 0.48mmol, 1eq.) 和 DIEA (245 μ L; 1.44mmol; 3eq.) 按照一般程序 2 反应。经柱色谱法 (环己烷 / 乙酸乙酯, 50/50) 提纯, 得到标题化合物, 为黄色油。

[0832] HPLC (方法 A): Rt 3.49min (纯度: 95.8%)。LC/MS: 399.3 (M+H)⁺。

[0833] 实施例 77: {4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2'-甲基联苯基-2-基} 甲醇

[0834]

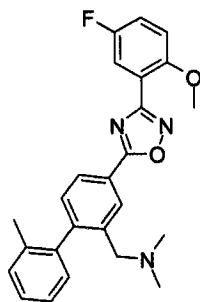


[0835] 中间体 23 (276mg; 1.5mmol; 1eq.)、中间体 41 (436mg; 1.8mmol; 1.2eq.) 和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (345mg; 1.8mmol; 1.2eq.) 溶解在 THF (6mL) 和乙腈 (6mL) 中, 反应混合物室温搅拌 2 小时。加入 DIEA (0.61mL; 3.6mmol; 2.4eq.), 混合物在 150℃ 和微波下加热 30 分钟。反应混合物经 SPE-NH₂ 柱 (2g) 和 SPE-SCX 柱 (2g) 过滤, 用 ACN 清洗。蒸发滤液, 残留物用 ACN 洗涤, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0836] HPLC (方法 A), Rt: 5.00min (纯度: 98.8%)。LC/MS: 391.1 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.45 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 3.2Hz, 1H), 7.35-7.13 (m, 6H), 7.03 (dd, J = 9.2, 4.3Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.61 (br s, 1H)。

[0837] 实施例 78: 1-{4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2'-甲基联苯基-2-基}-N,N-二甲基甲胺

[0838]

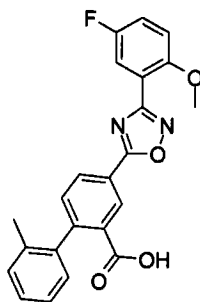


[0839] 0℃下向实施例 77 化合物 (115mg ;0.29mmol ;1eq.) 在 DCM(6mL) 中的溶液加入 N-乙基二异丙胺 (250 μL ;1.47mmol ;5eq.) 和甲烷磺酰氯 (27 μL ;0.35mmol ;1.2eq.)。15 分钟后,加入二甲胺 (2M ;440 μL ;0.88mmol ;3eq.), 反应混合物室温搅拌 2 小时。加入水 (5mL), 有机层用水洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 真空浓缩。残留物经质量制备性 (ACN 在水中逐渐增加) 提纯, 得到标题化合物, 为褐色油。

[0840] HPLC(方法 A), Rt :3.81min(纯度 :98.9%)。LC/MS :418.2(M+H)⁺。¹HNMR(DMSO-d₆, 300Hz) δ 8.37(s, 1H), 8.01(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.77(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.39-7.29(m, 5H), 7.11(d, J = 6.8Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.18(s, 2H), 2.07(s, 6H), 2.01(s, 3H)。

[0841] 实施例 79 :4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2'-甲基联苯基-2-羧酸

[0842]



[0843] 步骤 1 :4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2'-甲基联苯基-2-甲醛

[0844] 把氧化锰 (IV) (111mg ;1.28mmol ;10eq.) 加入到实施例 77 化合物 (50mg ;0.13mmol ;1eq.) 在 DCM(5mL) 中的溶液中, 反应混合物室温搅拌 4 小时。用硅藻土垫过滤悬液, 得到的溶液真空浓缩, 得到标题化合物 (46mg ;93%), 为白色固体。

[0845] HPLC(方法 A), Rt :5.48min(纯度 :98.7%)。LC/MS :389.2(M+H)⁺。

[0846] 步骤 2 :4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2'-甲基联苯基-2-羧酸

[0847] 把亚氯酸钠 (59mg ;0.65mmol ;5.5eq.) 和磷酸二氢钠 (51mg ;0.43mmol ;3.6eq.) 在水 (1mL) 中的溶液加入到 2-甲基-2-丁烯 (0.13mL) 和 4-[3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-2'-甲基联苯基-2-甲醛 (46.2mg ;0.12mmol ;1eq.) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物中, 反应混合物室温搅拌 16 小时。悬液隔在水和乙酸乙酯中。水相用乙酸酸化至 pH 3-4, 用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (43mg ;89%), 为白色固体。

[0848] HPLC(方法A), Rt :5.19min(纯度 :99.7%)。LC/MS :405.2(M+H)⁺。¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 13.09(br s, 1H), 8.59(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.34(dd, J = 8.0, 1.9Hz, 1H), 7.80(dd, J = 9.0, 3.2Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.33-7.21(m, 4H), 7.10(d, J = 7.0Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.07(s, 3H)。

[0849] 实施例 80 :体外试验

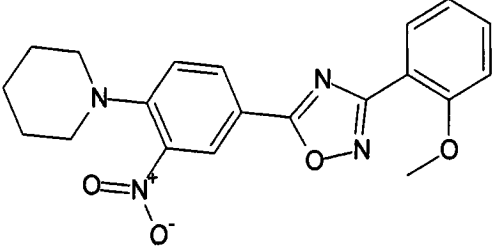
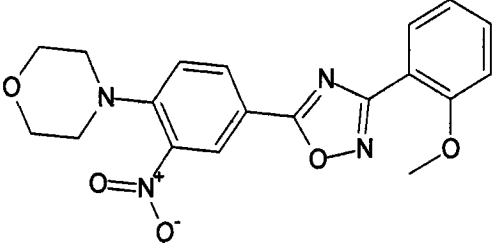
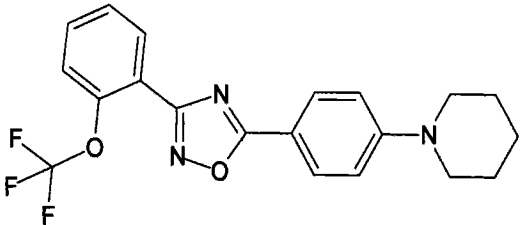
[0850] 受体结合试验:从表达 S1P₁或 S1P₃的 CHO 细胞制备膜,用于配体和 ³⁵S-GTP γ S 结合研究。将细胞悬浮于缓冲液 A(50mM TRIS, pH 7.4, 2mM EDTA, 250mM 蔗糖)和 1× 完全蛋白酶抑制剂混合物(Roche)中,于 4℃氮气减压下用细胞破碎装置(Parr Instrument)破碎细胞。于 4℃、1000RPM 离心 10 分钟后,将上清液悬浮于缓冲液 A,再于 4℃、19000RPM 离心 60 分钟。然后将沉淀块悬浮于缓冲液 B(10mM HEPES, pH 7.4, 1mM EDTA, 250mM 蔗糖)和 1× 完全无 EDTA 蛋白酶抑制剂混合物中,用 potter 制成匀浆。将膜在液氮中快速冷冻,储存于 -80℃。将 [³³P] 鞘氨醇 1-磷酸 (3000Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) 加到用 DMSO 配制的受试化合物中。在 96 孔板上加入膜和 WGA SPA 珠(GE Healthcare),使最终体积 100 μl 中含有测试浓度为 25pM 或 10pM(分别对应于 S1P₁或 S1P₃)的 [³³P] 鞘氨醇 1-磷酸, 50mM HEPES, pH 7.5, 5mM MgCl₂, 100mM NaCl, 0.4% 无脂肪酸 BSA, 1-5 μg/孔的蛋白和 100 μg/孔的 WGA SPA 珠。于室温下在振荡器上进行 60 分钟结合,在 PerkinElmer 1450MicroBeta 计数器上测定结合的放射活性,减去有 1000 倍过量未标记 S1P 存在下的残余放射活性,计算出特异性结合。用 GraphPad Prism 程序分析结合数据。

[0851] ³⁵S-GTP γ S 结合的测定:在装有 180 μl 测试缓冲液(20mM HEPES, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 2 μg/孔 Saponin, 0.2% 无脂肪酸 BSA)、140mM NaCl 和 1.7 μM GDP 以及用 DMSO 稀释的受试化合物的 96 孔 Scintiplates(PerkinElmer)的孔中加入如上所述制得的膜(1-10 μg 蛋白),进行孵育。加入以测试缓冲液配制的 20 μl 1.5nM [³⁵S]-GTP γ S(1100Ci/mmol; GEHealthcare)则试验开始。在振荡器上 30℃孵育 60 分钟后,将板于 2000RPM 离心 10 分钟。弃去上清液,在 PerkinElmer 1450MicroBeta 计数器上测定膜结合的放射活性。将三个平行试验样品的数据平均,表示为对应于无化合物存在时对 S1P 激活的应答百分率(n = 2)。

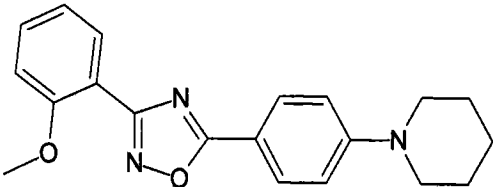
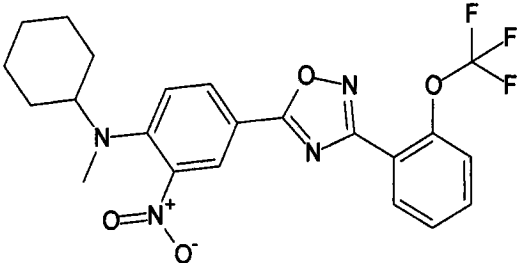
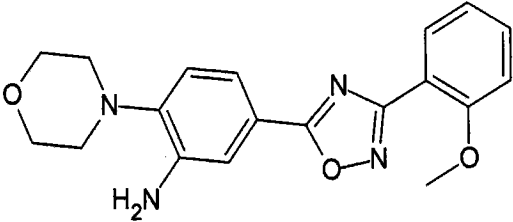
[0852] 如上述试验中所测定的,通式(I)化合物作为相对于 S1P₃受体的 S1P₁的有效和选择性受体激动剂的活性证明了它们具有作为免疫调节剂的实用性。具体地,如上述 ³⁵S-GTP γ S 结合试验中所评估的,此处公开的实施例化合物对 S1P₁受体的 EC₅₀与对 S1P₃受体的 EC₅₀之比显示通式(I)化合物对 S1P₁受体比对 S1P₃受体更具有选择性。

[0853] 得到如下结果:

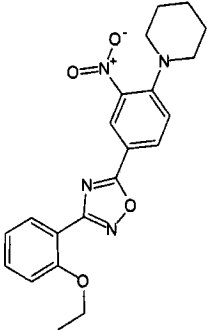
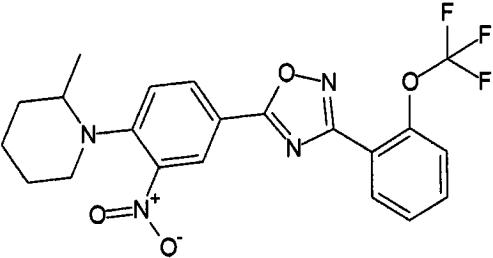
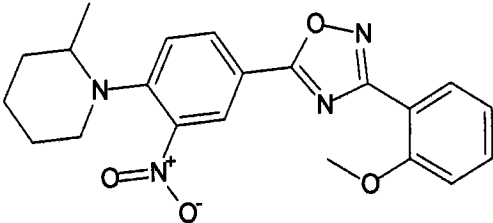
[0854]

	化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I1		0.011	0.027	> 20
I2		0.018	0.051	> 30
I3		0.652	1.785	---

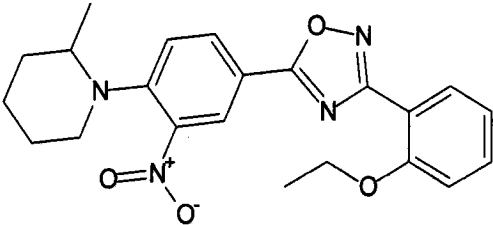
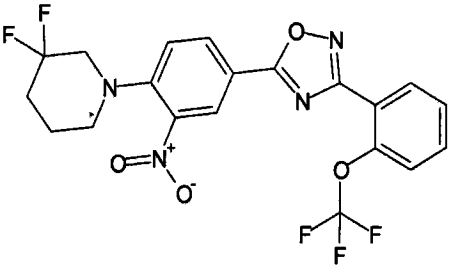
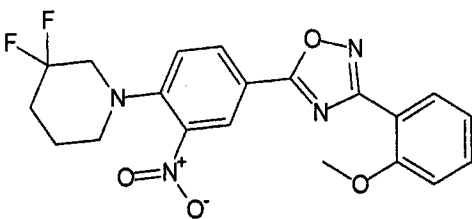
[0855]

化合物	S1P ₁	S1P ₁	S1P ₃
	结合	GTPγS	GTPγS
	Ki (μM)	EC50 (μM)	EC50 (μM)
14 	1.074	3.605	---
15 	---	0.589	---
16 	---	0.712	---

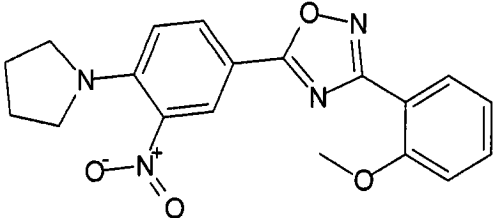
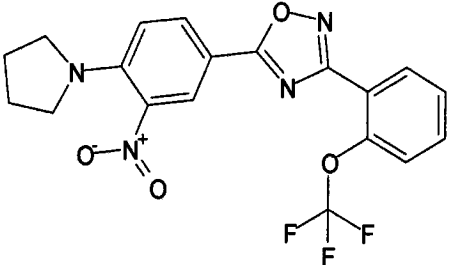
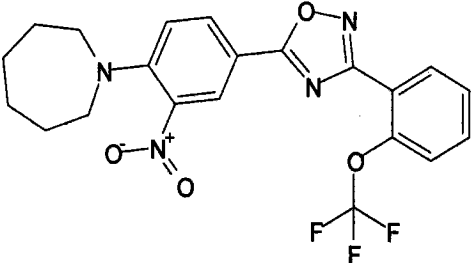
[0856]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
17 	---	0.254	---
18 	---	0.018	> 30
19 	---	0.007	5.410

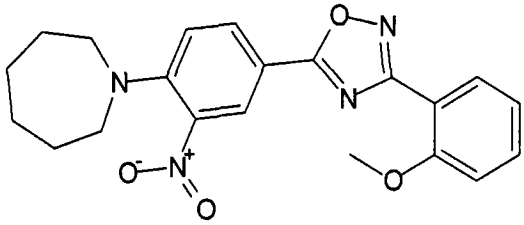
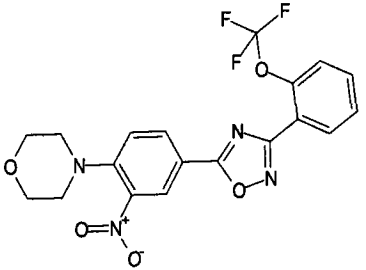
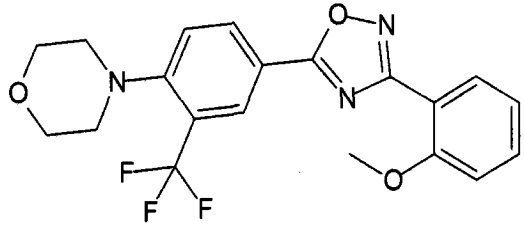
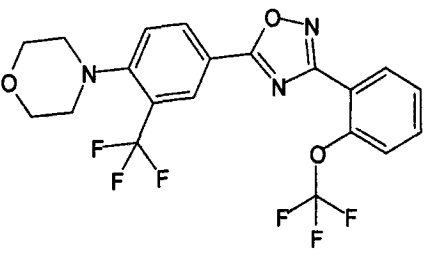
[0857]

化合物	S1P ₁	S1P ₁	S1P ₃
	结合	GTPγS	GTPγS
	Ki (μM)	EC50 (μM)	EC50 (μM)
I10 	---	0.024	> 30
I11 	---	0.080	---
I12 	---	0.036	> 30

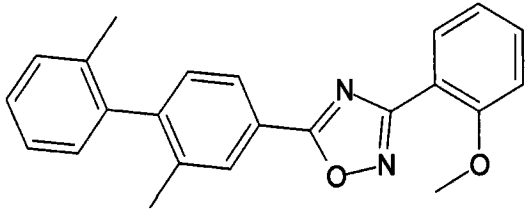
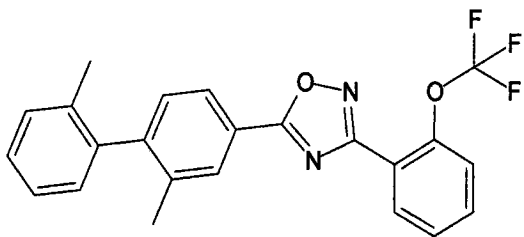
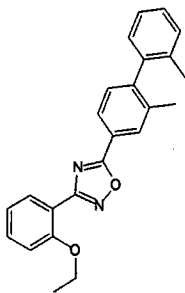
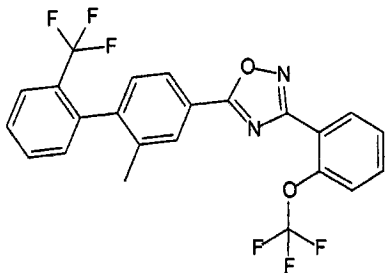
[0858]

化合物	S1P ₁	S1P ₁	S1P ₃
	结合	GTPγS	GTPγS
	K _i (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
I13 	---	0.132	---
I14 	---	0.428	---
I15 	---	1.130	---

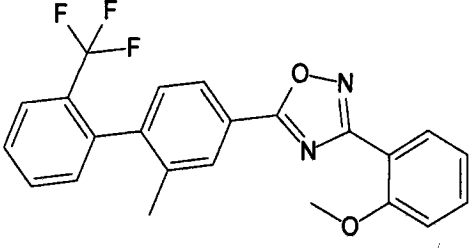
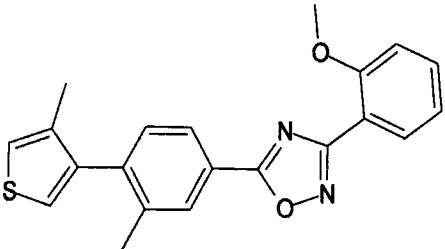
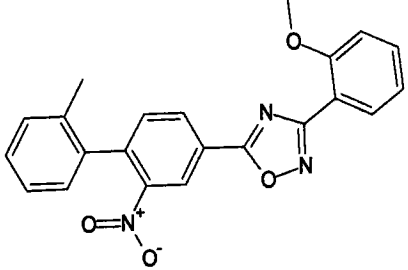
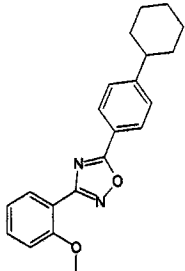
[0859]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I16 	---	0.228	---
I17 	---	0.135	---
I18 	0.007	0.006	> 30
I19 	---	0.018	> 30

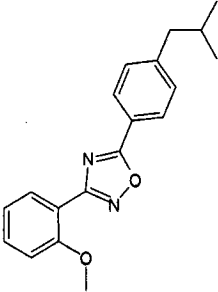
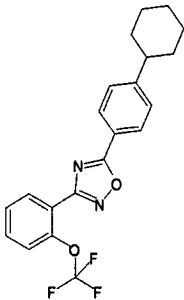
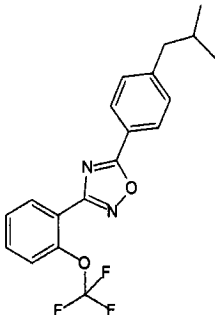
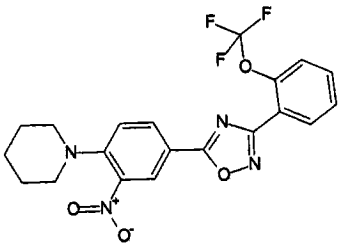
[0860]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I20 	0.016	0.044	3.210
I21 	0.008	0.004	> 30
I22 	---	0.051	> 30
I23 	0.016	0.010	> 30

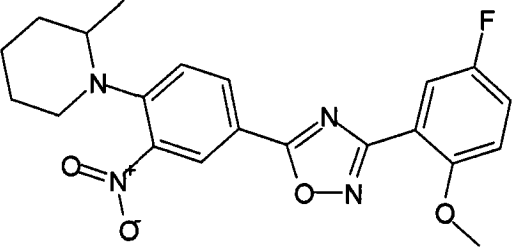
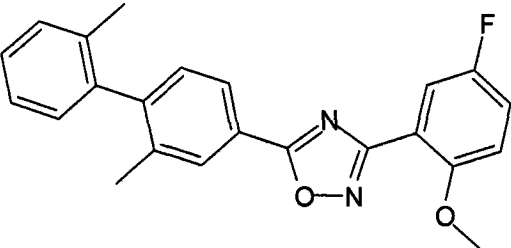
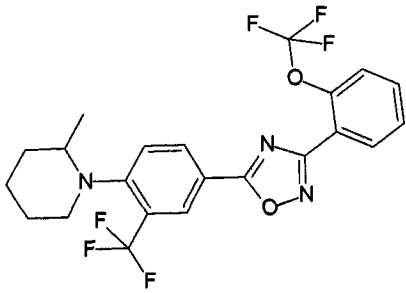
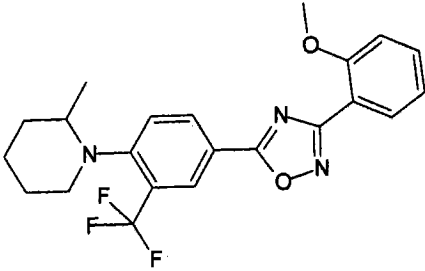
[0861]

	化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I24		---	0.057	---
I25		0.003	0.009	5.485
I26		0.002	0.009	5.050
I27		0.020	0.066	> 30

[0862]

	化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I28		0.091	0.162	> 30
I29		0.025	0.059	---
I30		---	0.064	---
I31		---	0.058	---

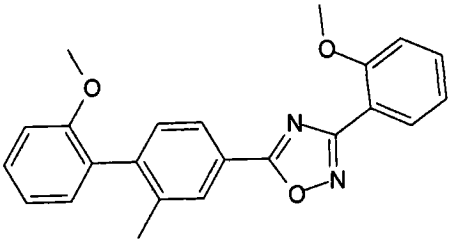
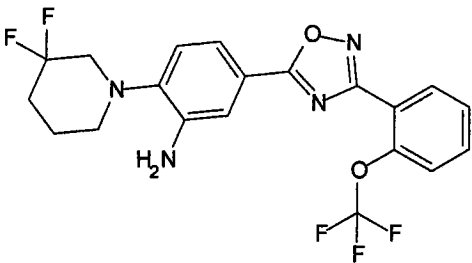
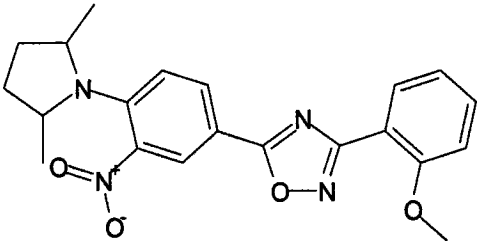
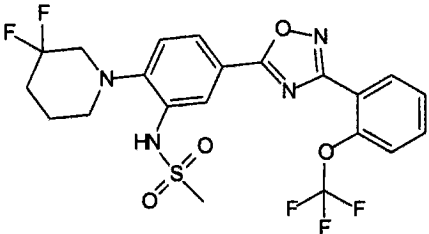
[0863]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I32 	0.001	0.002	1.705
I33 	0.043	0.006	---
I34 	0.005	0.006	> 20
I35 	0.003	0.002	0.650

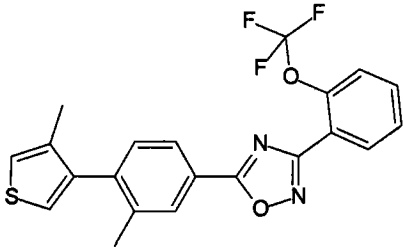
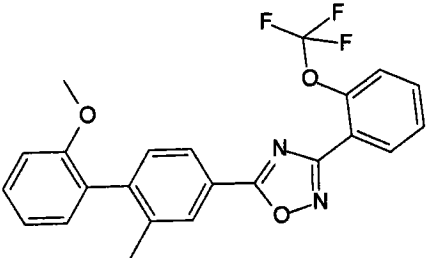
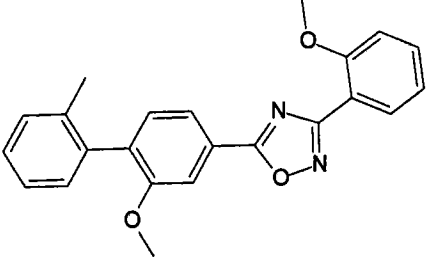
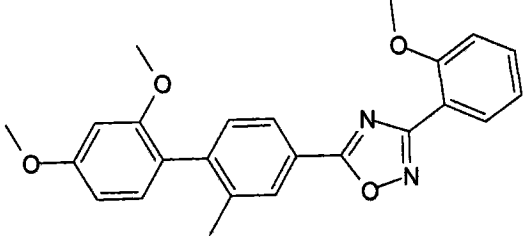
[0864]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I36	---	0.010	2.100
I37	---	0.921	---
I38	---	4.470	---
I39	---	0.267	---

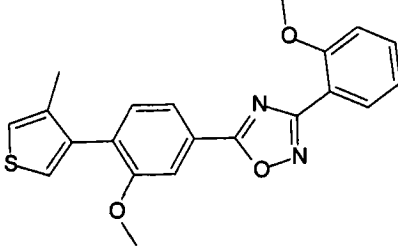
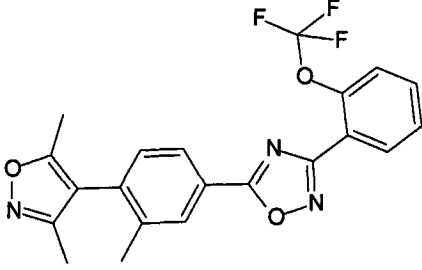
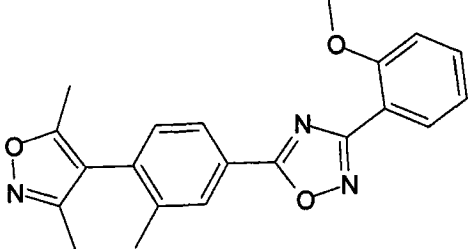
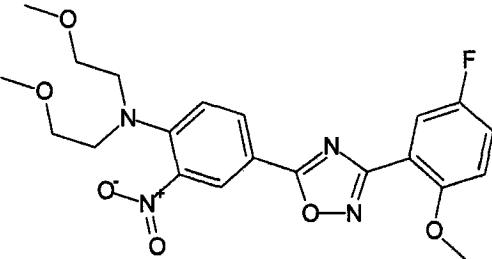
[0865]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I40 	---	0.027	---
I41 	---	0.116	---
I42 	---	1.251	---
I43 	---	0.039	---

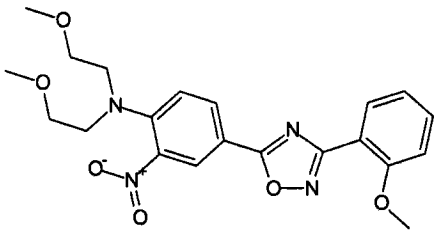
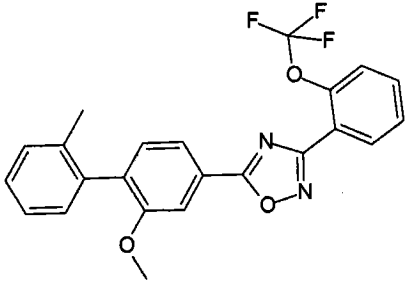
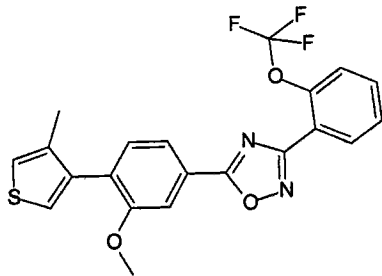
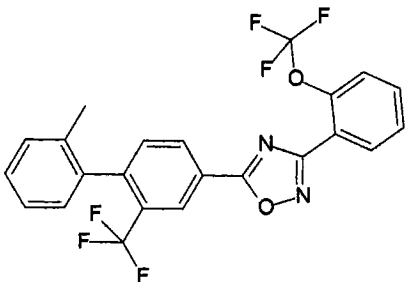
[0866]

	化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I44		0.005	0.003	> 20
I45		---	0.010	> 20
I46		---	0.033	---
I47		---	1.200	---

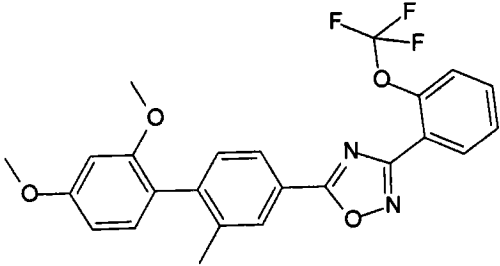
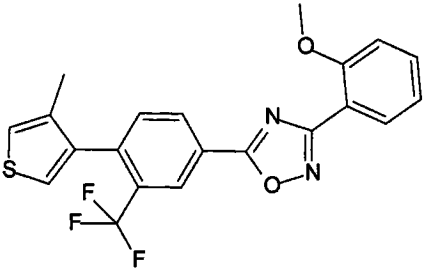
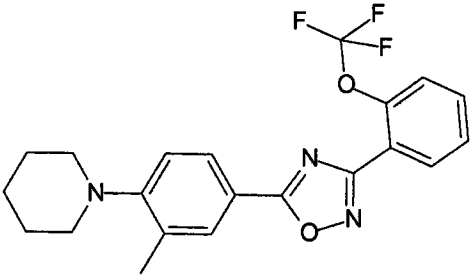
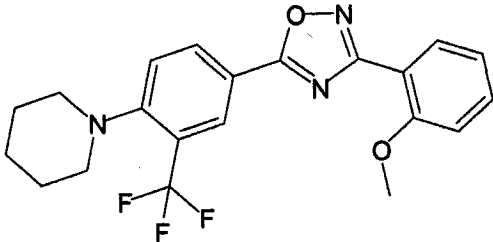
[0867]

	化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I48		0.004	0.005	2.180
I49		---	0.191	---
I50		---	0.172	---
I51		---	0.085	---

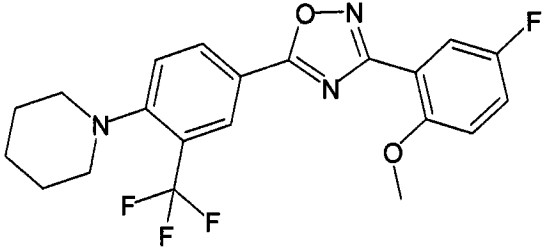
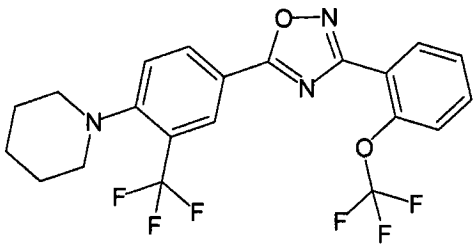
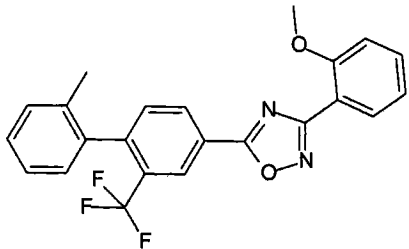
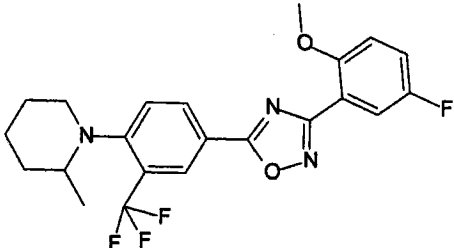
[0868]

	化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I52		---	0.295	---
I53		---	0.014	> 20
I54		---	0.013	> 30
I55		0.008	0.002	> 30

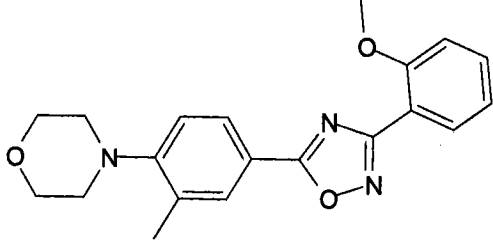
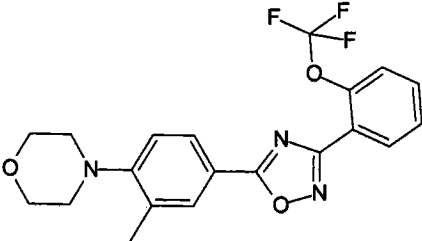
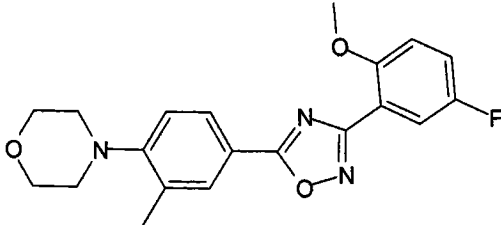
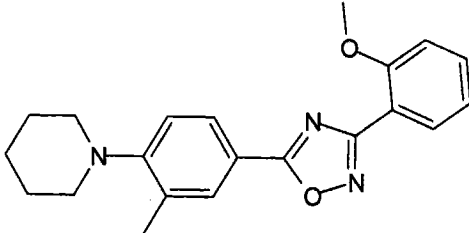
[0869]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I56 	---	0.302	---
I57 	0.002	0.001	> 20
I58 	---	0.039	---
I59 	---	0.021	---

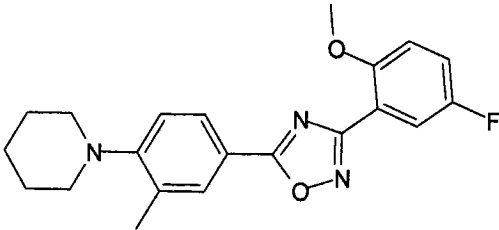
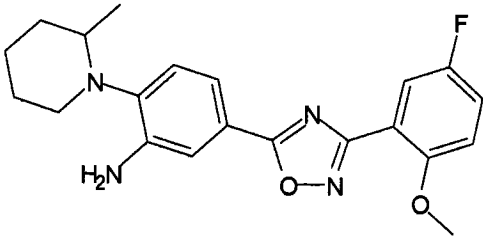
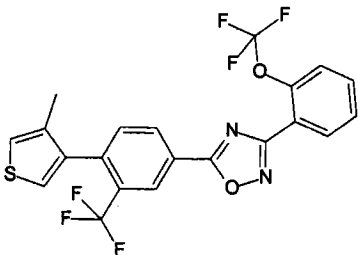
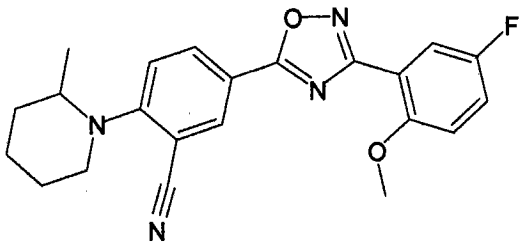
[0870]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
I60 	0.001	0.002	0.617
I61 	0.054	0.004	---
I62 	0.008	0.004	---
I63 	0.003	0.001	0.125

[0871]

化合物	S1P ₁	S1P ₁	S1P ₃
	结合 Ki (μM)	GTPγS EC50 (μM)	GTPγS EC50 (μM)
164 	---	0.098	---
165 	---	0.130	---
166 	---	0.028	---
167 	---	0.024	---

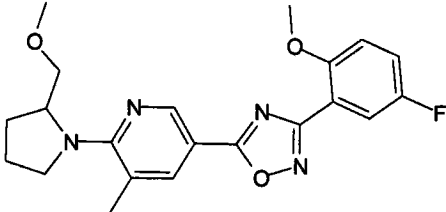
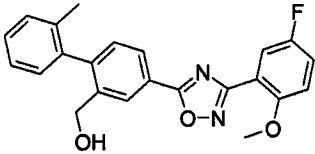
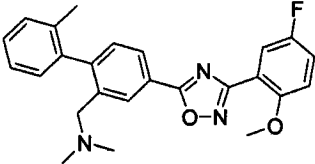
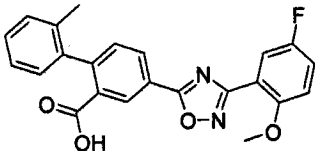
[0872]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
168 	---	0.010	---
169 	---	0.024	0.270
170 	0.004	0.002	---
171 	0.004	0.001	0.074

[0873]

化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
172	0.046	0.008	> 20
173	---	0.341	---
174	0.006	0.005	---
175	---	1.185	---

[0874]

	化合物	S1P ₁ 结合 Ki (μM)	S1P ₁ GTPγS EC50 (μM)	S1P ₃ GTPγS EC50 (μM)
176		---	0.522	---
177		0.053	0.065	5.61
178		0.004	0.002	0.092
179		---	0.657	---

[0875] 实施例 81: 评估 S1P 激动剂体内效应的动物模型

[0876] S1P 激动剂引起的小鼠淋巴细胞模型

[0877] 雌性 C57BL/6 小鼠 (Elevage Janvier) (8 周龄) 口服接受 S1P 激动剂。给药后 2-120 小时, 在异氟烷麻醉下对肝素化 (100IU/kg, ip) 小鼠心内或眶后穿刺取血样。用 Beckman/Coulter 计数器作白细胞 (淋巴细胞和中性白细胞) 计数。通过红细胞和血小板计数评估血样的质量。

[0878] MOG 引起的小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 模型

[0879] 在 9 周龄雌性小鼠 (C57BL/6, Elevage Janvier) 上通过抗 MOG 免疫接种引起 EAE。小鼠经腹腔注射途径接受 Pertussis 毒素 (Alexis, 300ng/ 小鼠, 200 μ l, 以 PBS 配制) 及背部皮下注射以弗氏完全佐剂 (DIFCO) 配制的含 MOG₃₅₋₅₅ 肽 (NeoMPS, 200 μ g/ 小鼠)、结核分枝杆菌 (0.25mg/ 小鼠) 的乳剂 100 μ l。两天后, 再腹腔注射 Pertussis 毒素 (Alexis, 300ng/ 小鼠, 200 μ l, 以 PBS 配制)。引起 EAE 后, 将小鼠每天称重, 用评定麻痹 (尾巴、后肢和前肢)、失禁和死亡的 15 分临床评分对神经损伤进行定量。

[0880] 临床评分

[0881] -1- 尾巴

[0882] - 分数 = 0 正常小鼠运动时尾巴保持直立;

[0883] - 分数 = 1 如果尾巴末端松弛, 有落下趋势;

[0884] - 分数 = 2 如果尾巴完全松弛, 拖在桌子上。

[0885] -2- 后肢

[0886] - 分数 = 0 正常小鼠步态有力, 脚爪不拖;

[0887] - 分数 = 1 如下测试中有任何一项为阳性:

[0888] -a- 翻转试验: 将尾巴抓在拇指和食指之间, 使动物翻身, 观察它自己翻回正常姿势的时间。健康小鼠会立即自己翻回来。有延搁提示后肢软弱。

[0889] -b- 将小鼠放在金属丝笼顶部, 观察它从一边爬到另一边。如果一个或两个后肢经常掉落在金属丝之间, 则认为有部分麻痹。

[0890] - 分数 = 2 前两个试验均为阳性。

[0891] - 分数 = 3 一个或两个后肢显示麻痹症状, 但仍有某些运动, 例如动物可短时间抓住和保持在金属丝笼顶部的下面然后离开。

[0892] - 分数 = 4 当两条后腿均麻痹时, 小鼠在移动时拖着这两条腿。

[0893] -3- 前肢

[0894] - 分数 = 0 正常小鼠活跃地用前爪抓攀和行走及保持头部直立。

[0895] - 分数 = 1 可行走但由于一个或两个脚爪软弱而行走困难, 例如小鼠抓金属丝笼顶部下方困难被认为是前爪软弱, 另一个软弱症状是头部下垂。

[0896] - 分数 = 2 当一个前肢麻痹时, 小鼠不能抓攀, 并转向麻痹侧的前肢, 此时头部也失去大部分肌张力。

[0897] - 分数 = 3 小鼠不能移动, 够不着食物和水。

[0898] -4- 膀胱

[0899] - 分数 = 0 正常小鼠完全控制其膀胱。

[0900] - 分数 = 1 当小鼠身体后部被尿浸湿时被认为失禁。

[0901] -5- 死亡

[0902] - 分数 = 15。

[0903] 将上面各类相加, 获得每个动物的最终分数。存活动物的最大分数是 10。

[0904] 第 12 天 (麻痹的第一批症状出现), 按临床评分和体重减轻程度将小鼠分层分入实验组 (n = 10)。半治愈治疗始于第 14 天。

[0905] 实施例 A: 注射液瓶

[0906] 将 100g 通式 (I) 化合物作为活性成分与 5g 磷酸二氢钠在 3L 再蒸馏水中的溶液用 2N 盐酸调它的 pH 至 6.5, 无菌过滤, 转移到注射瓶中, 无菌条件下冻干, 并在无菌条件下密封。每个注射液瓶含有 5mg 活性成分。

[0907] 实施例 B : 栓剂

[0908] 将 20g 通式 (I) 化合物作为活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可油混合, 倒入模中, 冷却。每片栓剂含 20mg 活性成分。

[0909] 实施例 C : 溶液制剂

[0910] 由 1g 作为活性成分的通式 (I) 化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 苯扎氯铵在 940mL 再蒸馏水中制成一种溶液。将该溶液的 pH 调至 6.8, 再将该溶液配至 1L, 放射灭菌。该溶液以眼药水形式使用。

[0911] 实施例 D : 软膏

[0912] 在无菌条件下将 500mg 通式 (I) 化合物作为活性成分与 99.5g 凡士林混合。

[0913] 实施例 E : 片剂

[0914] 将 1kg 通式 (I) 化合物作为活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯粉、0.2kg 滑石和 0.1kg 硬脂酸镁按照常规方法压成片剂, 以致于每片含 10mg 活性成分。

[0915] 实施例 F : 包衣片剂

[0916] 类似实施例 E 压成片剂, 然后按照常规方法用蔗糖包衣、马铃薯粉、滑石、黄芪胶和染料来包衣片剂。

[0917] 实施例 G : 胶囊剂

[0918] 将 2kg 通式 (I) 化合物作为活性成分按照常规方法导入硬胶囊中, 以致于每个胶囊含 20mg 活性成分。

[0919] 实施例 H : 安瓿剂

[0920] 将 1kg 通式 (I) 化合物作为活性成分在 60L 再蒸馏水中的溶液无菌过滤, 转移到安瓿中, 无菌条件下冻干, 并在无菌条件下密封。每个安瓿含有 10mg 活性成分。