

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580004306.3

[51] Int. Cl.

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 20 日

[11] 公开号 CN 1984907A

[22] 申请日 2005.2.15

[21] 申请号 200580004306.3

[30] 优先权

[32] 2004.2.18 [33] US [31] 60/608,960

[86] 国际申请 PCT/US2005/004774 2005.2.15

[87] 国际公布 WO2006/014185 英 2006.2.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.8

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

共同申请人 NPS 药物有限公司

[72] 发明人 L·爱德华兹 M·伊萨克

M·约翰松 A·凯斯

J·马尔姆伯格 D·麦莱奥德

A·米尼迪斯 K·斯塔夫

A·斯拉西 T·斯特法纳克

T·斯托尔曼 D·温斯博 忻 涛

J·阿罗拉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 李连涛

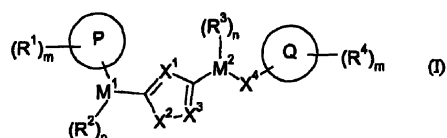
权利要求书 7 页 说明书 352 页

[54] 发明名称

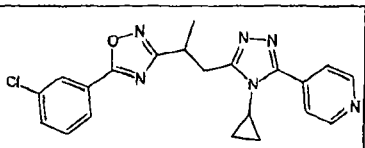
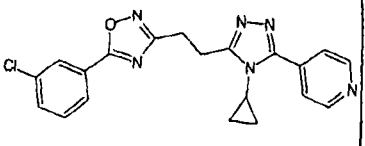
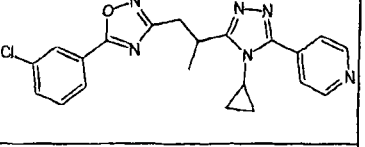
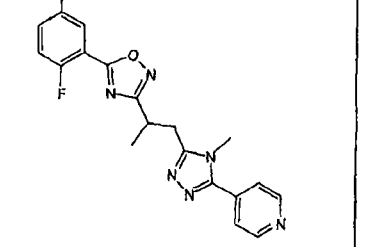
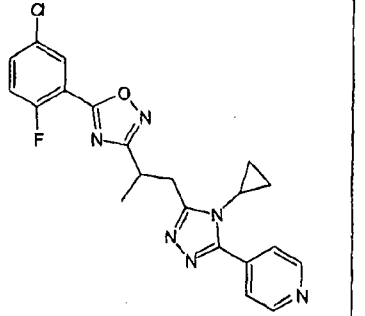
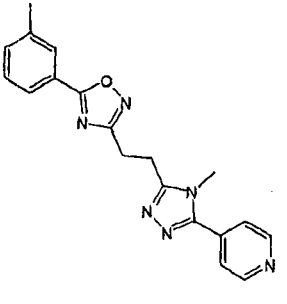
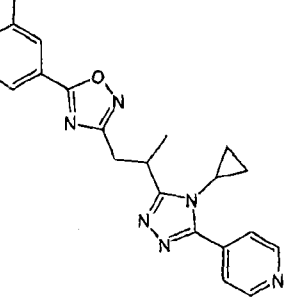
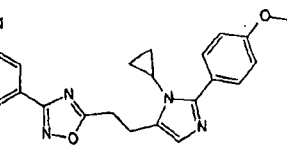
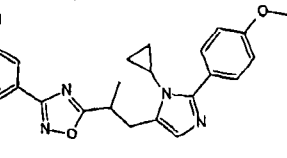
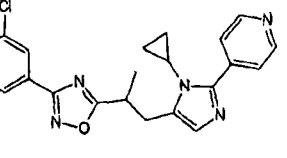
新的杂多环化合物及其作为代谢型谷氨酸受体拮抗剂的用途

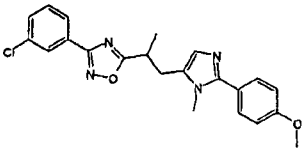
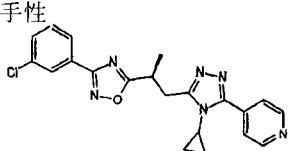
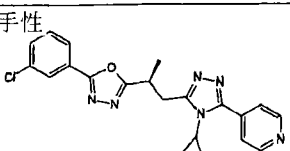
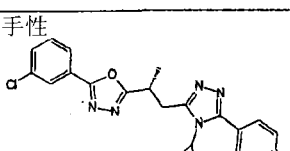
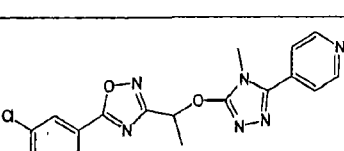
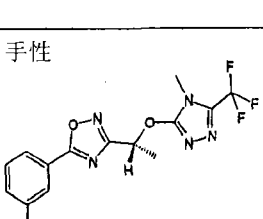
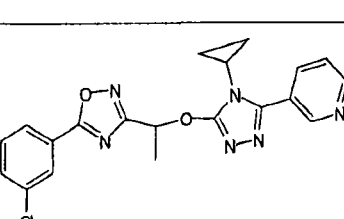
[57] 摘要

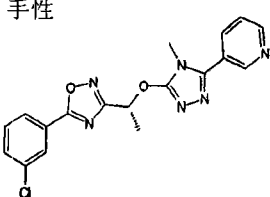
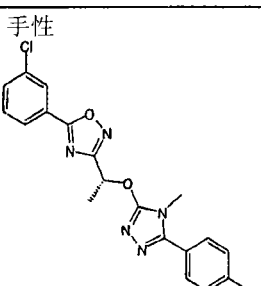
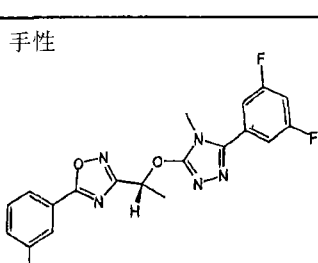
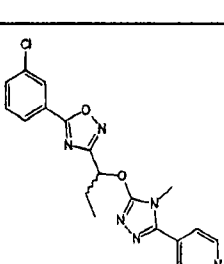
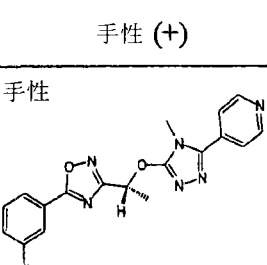
本发明涉及式 I 的新化合物, 包含这些化合物药物制剂, 以及这些化合物在预防和/或治疗 mGluR5 受体介导的疾病中的用途。

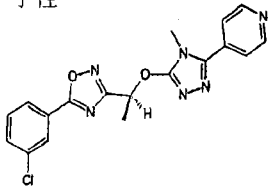
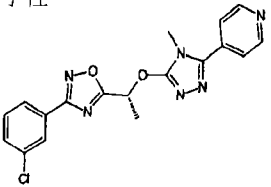
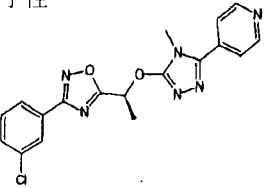
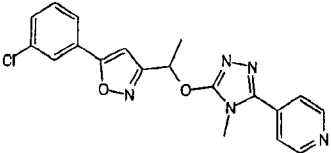
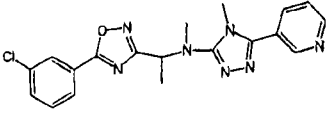
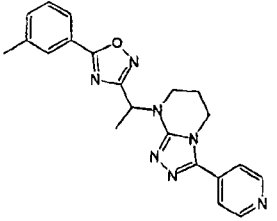
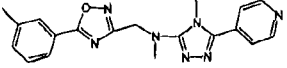


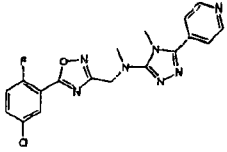
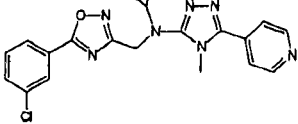
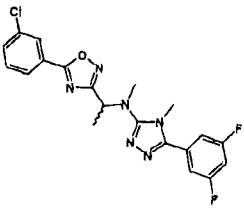
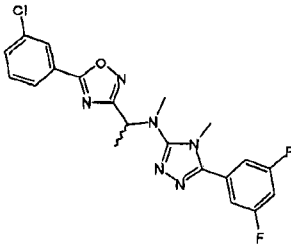
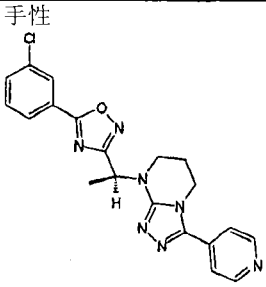
1. 化合物或其可药用盐, 选自下表列出的化合物:

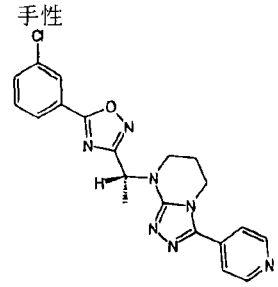
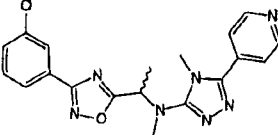
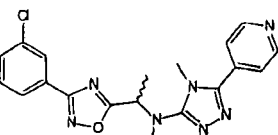
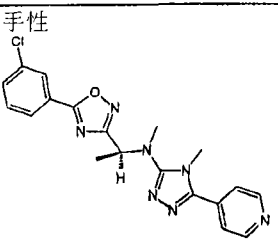
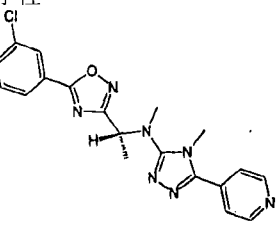
943	
944	
945	
946	
947	
948	
949	
950	
951	
952	

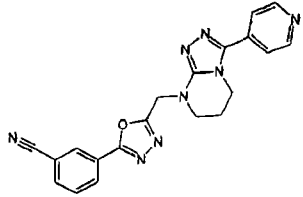
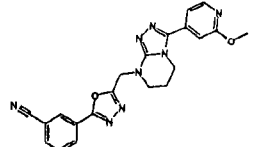
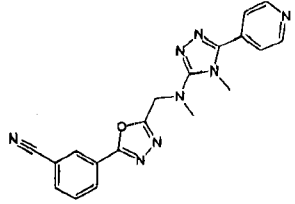
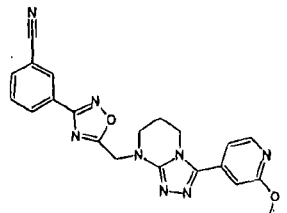
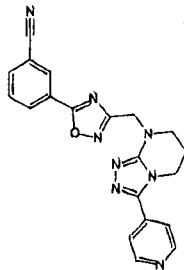
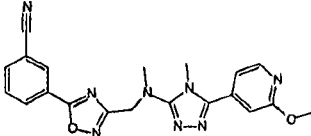
953	
954	手性 
955	手性 
956	手性 
957	
958	手性 
959	

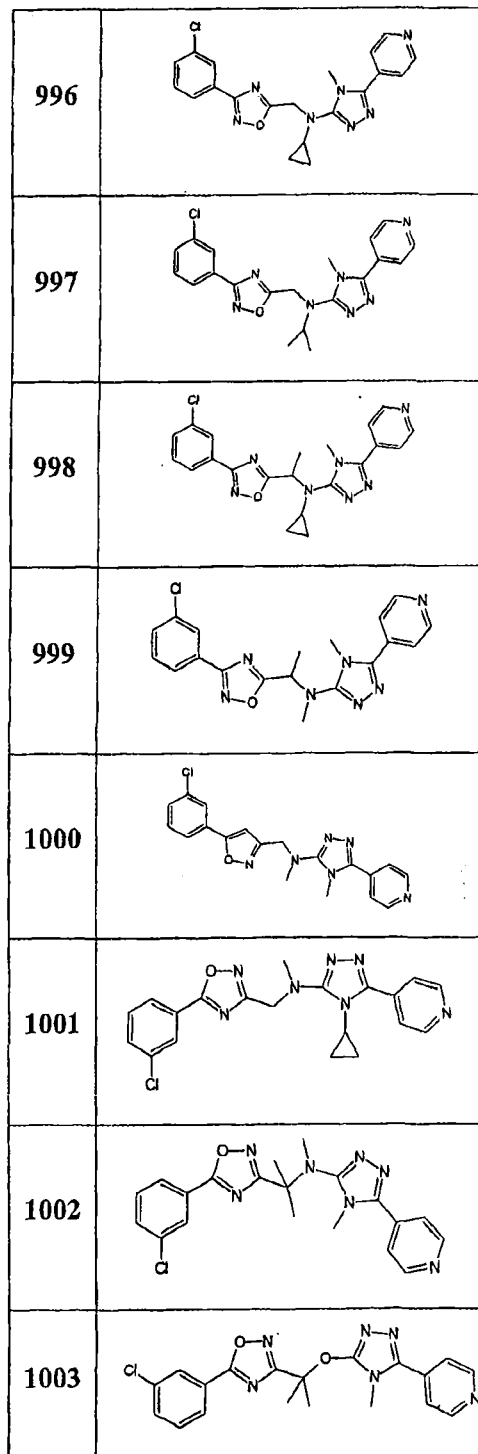
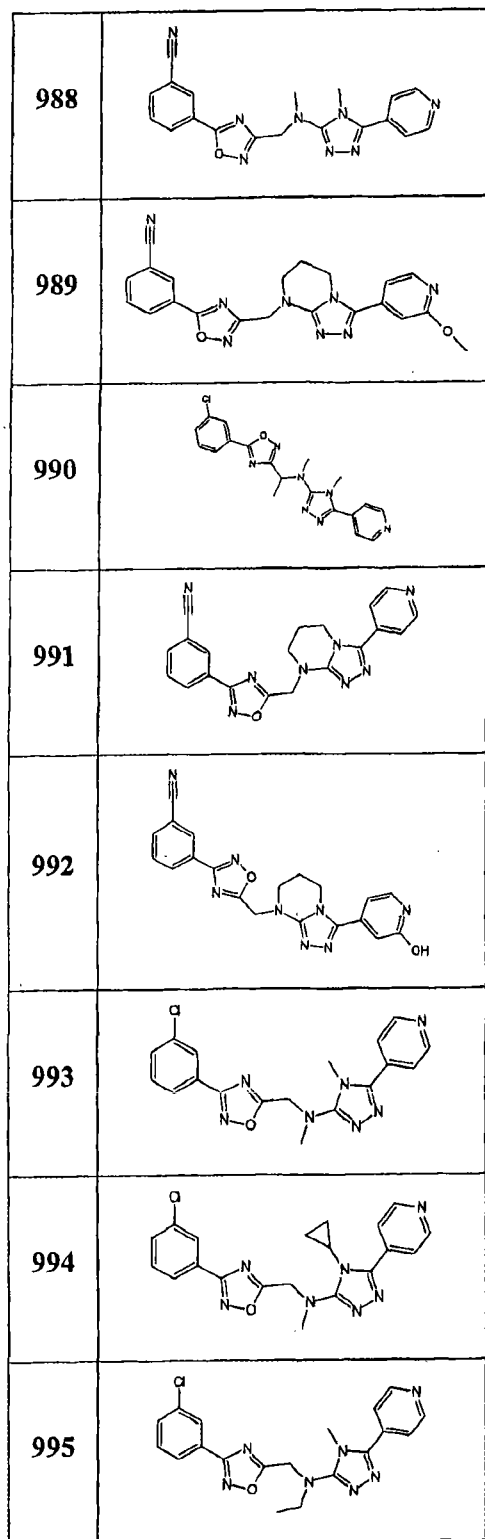
960	手性 
961	手性 
962	手性 
963	 手性 (+)
964	手性 

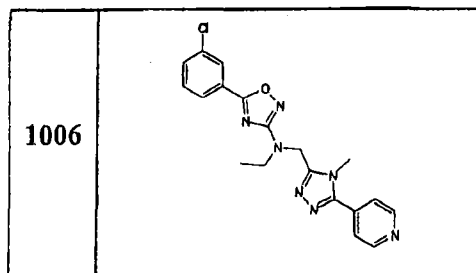
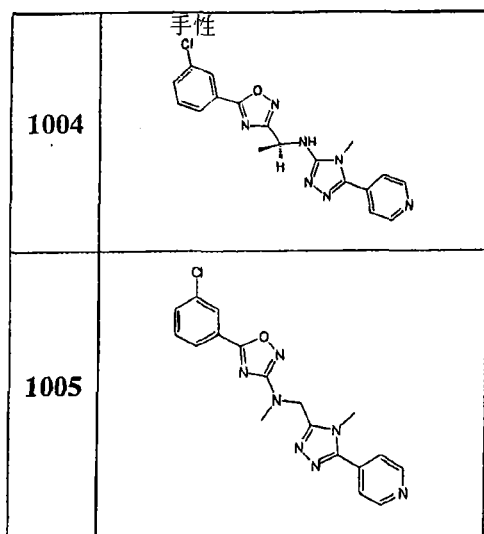
965	手性 
966	手性 
967	手性 
968	
969	
970	
971	

972	
973	
974	 手性 (+)
975	 手性 (+)
976	手性 

977	手性 
978	 手性 (-)
979	 手性 (+)
980	手性 
981	手性 

982	
983	
984	
985	
986	
987	





2. 一种药用制剂，包含作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物，其与一种或多种可药用稀释剂、赋形剂和/或惰性载体结合。

3. 权利要求 2 的药用制剂，用于预防和/或治疗 mGluR5 受体介导的病症。

4. 根据权利要求 1 的化合物，用于治疗。

5. 根据权利要求 1 的化合物，用于预防和/或治疗 mGluR5 受体介导的病症。

6. 根据权利要求 5 的化合物，其中病症是神经病症。

7. 根据权利要求 5 的化合物，其中病症是精神病症。

8. 根据权利要求 5 的化合物，其中病症选自慢性和急性疼痛病症。

9. 根据权利要求 5 的化合物，其中病症是胃肠道病症。

10. 根据权利要求 5 的化合物，其中病症选自阿尔兹海默氏疾病、老年性痴呆、AIDS-诱导的痴呆、帕金森氏症、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈病、偏头痛、癫痫症、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、急性焦虑症、强迫症、眼部病症、糖尿病视网膜病、青光眼、听觉神经病症、化学疗法诱导的神经病、疱疹感染后神经痛和三叉神经痛、耐受、依赖性、成瘾和嗜欲疾病、神经发育病症、孤独症、智力低下、精神分裂症、唐氏综合征、与偏头痛相关的疼痛、炎性疼痛、神经疼痛病症、关节炎和风湿病、下腰痛、手术后疼痛、与咽痛相关的疼痛、肾和胆绞痛、月经、偏头痛、痛风、中风、头部创伤、缺氧和局部缺血伤害、低血糖症、心血管疾病、GERD 和癫痫症。

11. 根据权利要求1的化合物在制备用于预防和/或治疗 mGluR5 受体介导病症的药物中的用途。

12. 预防和/或治疗 mGluR5 受体介导病症的方法, 包括向需要预防和/或治疗的哺乳动物给予治疗有效量的权利要求1所述的化合物。

13. 根据权利要求12的方法, 其中病症是神经病症。

14. 根据权利要求12的方法, 其中病症是精神病症。

15. 根据权利要求12的方法, 其中病症选自慢性和急性疼痛病症。

16. 根据权利要求12的方法, 其中病症是胃肠道病症。

17. 根据权利要求12的方法, 其中病症是选自阿尔兹海默氏疾病、老年性痴呆、AIDS-诱导的痴呆、帕金森氏症、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈病、偏头痛、癫痫症、精神分裂症、抑郁症、焦虑症、急性焦虑症、强迫症、眼部病症、糖尿病视网膜病、青光眼、听觉神经病症、化学疗法诱导的神经病、疱疹感染后神经痛和三叉神经痛、耐受、依赖性、成瘾和嗜欲疾病、神经发育病症、孤独症、智力低下、精神分裂症、唐氏综合征、与偏头痛相关的疼痛、炎性疼痛、神经疼痛病症、关节炎和风湿病、下腰痛、手术后疼痛、与咽痛相关的疼痛、肾和胆绞痛、月经、偏头痛痛风、中风、头部创伤、缺氧和局部缺血伤害、低血糖症、心血管疾病和癫痫症。

18. 抑制 mGluR5 受体活性的方法, 包括用有效量的权利要求1的化合物治疗含有所述受体的细胞。

新的杂多环化合物及其作为代谢型谷氨酸受体拮抗剂的用途

发明领域

[0001]本发明涉及一类新的化合物，包含所述化合物的药物制剂以及所述化合物在治疗方面的用途。本发明还涉及制备这些化合物的方法以及其中制备的新中间体。

发明背景

[0002]谷氨酸盐是哺乳动物中枢神经系统（CNS）中主要的兴奋性神经递质。谷氨酸盐通过结合继而活化细胞表面受体而对中枢神经元产生作用。基于受体蛋白的结构特征、受体转导信号进入细胞的方式以及药理学特点，将这些受体分为两个主要类别，离子化的和代谢型谷氨酸受体。

[0003]代谢型谷氨酸受体(mGluRs)是 G-蛋白偶联受体，随着结合谷氨酸盐而激活多种细胞内第二信使系统。完整的哺乳动物神经元中 mGluRs 的激活作用将引发一种或多种下述响应：磷脂酶 C 激活；磷酸肌醇（PI）水解作用增强；细胞内钙释放；磷脂酶 D 激活；腺苷酸环化酶的激活或抑制；环磷酸腺苷（cAMP）形成的增加或减少；鸟苷酰环化酶激活；环鸟苷单磷酸（cGMP）形成的增加；磷脂酶 A₂ 的激活；花生四烯酸释放的增加；和电位或配体门控离子通道活性的增加或降低。Schoepp 等, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993), Schoepp, *Neurochem. Int.* 24:439 (1994), Pin 等 *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Bordi 和 Ugolini, *Prog. Neurobiol.* 59:55。

[0004]分子克隆已经鉴定出八种不同的 mGluR 亚型，命名为 mGlu1 至 mGluR8。Nakanishi, *Neuron* 13:1031 (1994), Pin 等 *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Knopfel 等 *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995)。通过某些 mGluR 亚型可选接合形式的表达，产生了更大的受体差异性。Pin 等 *PNAS* 89:10331 (1992), Minakami 等 *BBRC* 199:1136 (1994), Joly 等 *J. Neurosci.* 15:3970 (1995)。

[0005]基于氨基酸序列同源性、受体使用的第二信使系统以及药理学特性，将代谢型谷氨酸受体细分为三组，I 组、II 组和 III 组 mGluRs。I 组 mGluR 包括 mGluR1、mGluR5 以及它们的可选接合变体。激动剂与这些受体的结合

导致磷脂酶 C 的激活以及后继的细胞内钙的流动。

神经性、精神性以及疼痛疾病

[0006]对 I 组 mGluRs 生理学作用的阐述提示这些受体的激活引起神经元兴奋。许多研究证明 I 组 mGluRs 激动剂一旦应用于海马斑、大脑皮层、小脑、丘脑以及其它中枢神经区域中的神经元将能够产生突触后兴奋。证据表明这种兴奋是由于突触后 mGluRs 的直接激活,但是也有人提议突触前 mGluRs 的激活作用导致神经递质释放的增加。Baskys,*Trends Pharmacol. Sci.* 15:92 (1992), Schoepp,*Neurochem. Int.* 24:439 (1994), Pin 等 *Neuropharmacology* 34:1(1995), Watkins 等 *Trends Pharmacol. Sci.* 15:33 (1994)。

[0007]代谢型谷氨酸受体牵涉哺乳动物 CNS 的许多正常活动。mGluRs 的激活作用已显示出是诱导海马斑长程增强效应和小脑长程抑制所必需的。Bashir 等 *Nature* 363:347 (1993), Bortolotto 等 *Nature* 368:740 (1994), Aiba 等 *Cell* 79:365 (1994), Aiba 等 *Cell* 79:377 (1994)。在伤害感受和止痛中 mGluR 激活的作用也已经得到证实, Meller 等 *Neuroreport* 4: 879 (1993), Bordi 和 Ugolini, *Brain Res.* 871:223 (1999)。另外,还提示 mGluR 的激活在多种其它正常活动包括突触传递、神经元发育、神经元细胞调亡、突触适应性、空间感、嗅觉记忆、心搏的中心控制、警觉、运动控制和前庭眼球反射控制中起调节作用。Nakanishi,*Neuron* 13: 1031 (1994), Pin 等 *Neuropharmacology* 34:1, Knopfel 等 *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995)。

[0008]而且,特别提示 I 组代谢型谷氨酸受体和 mGluR5 在多种病理生理学过程和影响 CNS 的病症中起作用。包括中风、头部创伤、缺氧和缺血性伤害、低血糖、癫痫、神经退行性疾病如阿尔茨海默氏病和疼痛。Schoepp 等 *Trends Pharmacol. Sci.* 14:13 (1993), Cunningham 等 *Life Sci.* 54:135 (1994), Hollman 等 *Ann. Rev. Neurosci.* 17:31 (1994), Pin 等 *Neuropharmacology* 34:1 (1995), Knopfel 等 *J. Med. Chem.* 38:1417 (1995), Spooren 等 *Trends Pharmacol. Sci.* 22:331 (2001), Gasparini 等 *Curr. Opin. Pharmacol.* 2:43 (2002), Neugebauer *Pain* 98:1 (2002)。这些病症中的多数病理被认为是由于谷氨酸盐诱导的 CNS 神经元的过度兴奋。由于 I 组 mGluRs 能够通过突触后机制和增加突触前谷氨酸盐的释放而增加谷氨酸盐介导的神经元的兴奋,所以它们的激活作用可能促成病理症状。因此, I 组 mGluR 受体的选择性拮抗剂可能是治疗有益的,特别是作为神经保护剂、

镇痛药或抗惊厥药。

[0009]最近在阐述一般的代谢型谷氨酸受体特别是 I 组代谢型谷氨酸受体的神经生理学作用方面取得进展，确定这些受体有望作为急性和慢性神经和精神疾病以及慢性和急性疼痛病症治疗中的药物靶标。因为它们的生理学和病理生理学重要性，因此需要开发对 mGluR 亚型、特别是 I 组受体亚型、最特别是 mGluR5 亚型有高度选择性的新的有效的 mGluR 激动剂和拮抗剂。

胃肠疾病

[0010]食道下端括约肌 (LES) 易于间歇性松弛。此时机械性障碍暂时消失，其结果是胃液流入食道，下文中将其称作“胃肠返流”。

[0011]胃食管返流疾病 (GERD) 是最广泛的上胃肠道疾病。目前的药物治疗是针对减少胃酸分泌，或者中和食道中的酸。胃肠返流的重要机制被认为是食道下端括约肌张力低。然而如 *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, 第 517-535 页*, 表明大多数逆流发作是在暂时的食道下端括约肌松弛 (TLESRs) 期间，即不是由吞咽触发的松弛。还显示 GERD 患者的胃液分泌通常是正常的。

[0012]本发明的新化合物能够用于抑制暂时性食道下端括约肌松弛 (TLESRs)，从而治疗胃食管返流疾病 (GERD)。

[0013]这里的词语“TLESR”，暂时性食道下端括约肌松弛，是按照 *Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, 第 601-610 页*定义的。

[0014]这里的词语“胃肠返流”被定义为胃中流出的液体可以流入食道，因为此时机械性障碍暂时消失。

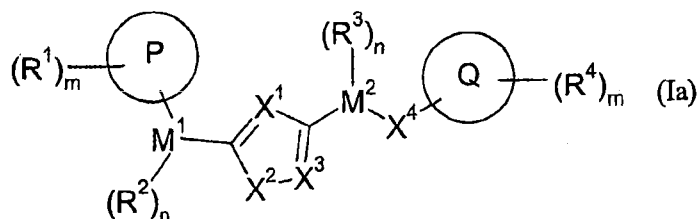
[0015]这里的词语“GERD”，胃食管返流疾病，按照 *van Heerwarden, M. A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Bailliere's Clin. Gastroenterol. 14, 第 759-774 页*定义。

[0016]由于其生理学和病理生理学重要性，因此需要开发对 mGluR 亚型、特别是 I 组受体亚型具有高度选择性的新的有效的 mGluR 激动剂和拮抗剂。

[0017]本发明的目的是提供对代谢型谷氨酸受体 (mGluRs)，特别是 mGluR5 受体有活性的化合物。

发明概述

[0018]本发明提供式 Ia 的化合物



其中:

[0019]P 选自氢, C₃₋₇ 烷基或者包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 3-8 元环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 或 6 元环稠合;

[0020]R¹ 选自: 氢, 羟基, 卤素、硝基、C₁₋₆ 烷基卤代, OC₁₋₆ 烷基卤代, C₁₋₆ 烷基, OC₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 链烯基, OC₂₋₆ 链烯基, C₂₋₆ 炔基, OC₂₋₆ 炔基, C₀₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基, OC₀₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基, C₀₋₆ 烷基芳基, OC₀₋₆ 烷基芳基, CHO,

(CO) R⁵, O (CO) R⁵, O (CO) OR⁵, O (CN) OR⁵, C₁₋₆ 烷基 OR⁵, OC₂₋₆ 烷基 OR⁵, C₁₋₆ 烷基 (CO) R⁵, OC₁₋₆ 烷基 (CO) R⁵, C₀₋₆ 烷基 CO₂R⁵, OC₁₋₆ 烷基 CO₂R⁵, C₀₋₆ 烷基氰基, OC₂₋₆ 烷基氰基, C₀₋₆ 烷基 NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵R⁶, C₁₋₆ 烷基 (CO) NR⁵R⁶, OC₁₋₆ 烷基 (CO) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 SR⁵, OC₂₋₆ 烷基 SR⁵, C₀₋₆ 烷基 (SO) R⁵, OC₂₋₆ 烷基 (SO) R⁵, C₀₋₆ 烷基 SO₂R⁵, OC₂₋₆ 烷基 SO₂R⁵, C₀₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) NR⁵R⁶,

(CO) NR⁵R⁶, O (CO) NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) OR⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) OR⁶, SO₃R⁵ 和包含一个或多个独立地选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环, 其中所述环可以被一个或多个 A 取代;

[0021]M¹ 选自键, C₁₋₃ 烷基, C₂₋₃ 链烯基, C₂₋₃ 炔基, C₀₋₄ 烷基 (CO) C₀₋₄ 烷基, C₀₋₃ 烷基 OC₀₋₃ 烷基, C₀₋₃ 烷基 (CO) NR⁵, C₀₋₃ 烷基 (CO) NR⁵C₀₋₃ 烷基, C₀₋₄ 烷基 NR⁵, C₀₋₃ 烷基 SC₀₋₃ 烷基, C₀₋₃ 烷基 (SO) C₀₋₃ 烷基或 C₀₋₃ 烷基 (SO₂) C₀₋₃ 烷基;

[0022]R² 选自氢, 羟基, C₀₋₆ 烷基氰基, 氧代, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄ 烷基卤代, 卤素, C₁₋₄ 烷基, O (CO) C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基

(SO₂) C₀₋₄ 烷基, (SO) C₀₋₄ 烷基, (SO₂) C₀₋₄ 烷基, OC₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 OR⁵ 和 C₀₋₄ 烷基 NR⁵R⁶;

[0023]X¹、X²和X³独立地选自CR, CO, N, NR, O和S;

[0024]R 选自氢, C₀₋₃ 烷基, 卤素, C₀₋₃ 烷基 OR⁵, C₀₋₃ 烷基 NR⁵R⁶, C₀₋₃ 烷基 (CO) OR⁵, C₀₋₃ 烷基 NR⁵R⁶和C₀₋₃ 烷基芳基;

[0025]M² 选自键, C₁₋₃ 烷基, C₃₋₇ 环烷基, C₂₋₃ 链烯基, C₂₋₃ 炔基, C₀₋₄ 烷基 (CO) C₀₋₄ 烷基, C₀₋₃ 烷基 OC₀₋₃ 烷基, C₀₋₃ 烷基 NR⁵C₁₋₃ 烷基, C₀₋₃ 烷基 (CO) NR⁵, C₀₋₄ 烷基 NR⁵, C₀₋₃ 烷基 SC₀₋₃ 烷基, C₀₋₃ 烷基 (SO) C₀₋₃ 烷基和 C₀₋₃ 烷基 (SO₂) C₀₋₃ 烷基;

[0026]R³ 选自氢, 羟基, C₀₋₆ 烷基氰基, 氧代, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄ 烷基 卤代, 卤素, C₁₋₄ 烷基, O (CO) C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO₂) C₀₋₄ 烷基, (SO) C₀₋₄ 烷基, (SO₂) C₀₋₄ 烷基, OC₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 OR⁵ 和 C₀₋₄ 烷基 NR⁵R⁶;

[0027]X⁴ 选自: C₀₋₄ 烷基 R⁵, C₀₋₄ 烷基 (NR⁵R⁶), C₀₋₄ 烷基 (NR⁵R⁶)=N, NR⁵C₀₋₄ 烷基 (NR⁵R⁶)=N, NOC₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 卤代, C, O, SO, SO₂ 和 S;

[0028]Q 是包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环, 其中基团任选与包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环稠合, 稠合环可以被一个或多个 A 取代;

[0029]R⁴ 选自: 氢, 羟基, C₀₋₆ 烷基氰基, 氧代, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄ 烷基 卤代, 卤素, C₁₋₄ 烷基, OC₁₋₄ 烷基, OC₀₋₆ 烷基芳基, O (CO) C₁₋₄ 烷基, C₀₋₄ 烷基 (S) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO₂) C₀₋₄ 烷基, (SO) C₀₋₄ 烷基, (SO₂) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 OR⁵, C₀₋₄ 烷基 NR⁵R⁶ 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 或 S 的原子的 5 元或 6 元环, 其中所述环可以被一个或多个 A 取代;

[0030]R⁵ 和 R⁶ 独立选自: 氢, 羟基, C₁₋₆ 烷基, C₀₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基, C₀₋₆ 烷基芳基, C₀₋₆ 烷基杂芳基和包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环, 其中 R⁵ 和 R⁶ 可以共同构成包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环;

[0031]其中任意一个 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 定义下的 C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 链烯基, C₂₋₆ 炔基, C₀₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基, C₀₋₆ 烷基芳基和 C₀₋₆ 烷基杂芳基都可以

被一个或多个 A 取代;

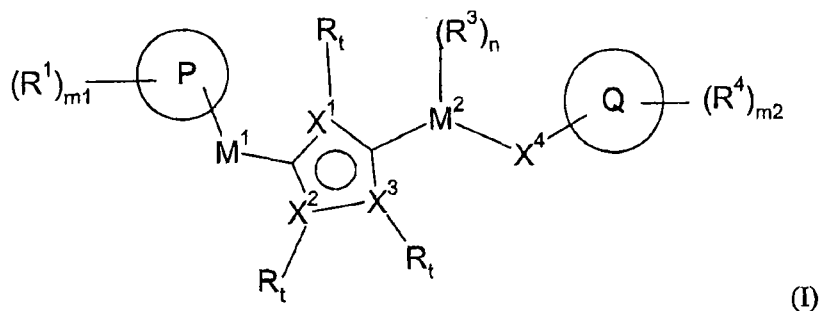
[0032]A 选自: 氢, 羟基, 氧代, 卤素, 硝基, C_{0-6} 烷基氰基, C_{1-4} 烷基, C_{0-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基卤代, OC_{1-6} 烷基卤代, C_{2-6} 链烯基, OC_{1-6} 烷基, C_{0-3} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基 OR^5 , OC_{2-6} 烷基 OR^5 , C_{1-6} 烷基 SR^5 , OC_{2-6} 烷基 SR^5 , $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6} 烷基氰基, C_{0-6} 烷基 CO_2R^5 , OC_{1-6} 烷基 CO_2R^5 , $O(CO)OR^5$, OC_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$, C_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$, NR^5OR^6 , C_{0-6} 烷基 NR^5R^6 , OC_{2-6} 烷基 NR^5R^6 , C_{0-6} 烷基 $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} 烷基 $(CO)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, $NR^5(CO)OR^6$, C_{0-6} 烷基 $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} 烷基 $NR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5 , C_{1-6} 烷基 $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $(SO_2)R^5$, C_{0-6} 烷基 $(SO_2)R^5$, C_{0-6} 烷基 $(SO)R^5$, OC_{2-6} 烷基 $(SO)R^5$ 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环;

[0033]m 选自 0, 1, 2, 3 和 4; 并且

[0034]n 选自 0, 1, 2 和 3,

[0035]或其盐。

[0036]本发明提供式 I 化合物



其中

[0037]P 选自噻吩基, 吡啶基, 噻唑基, 呋喃基, 吡咯基和苯基, 其中苯环在 3 位被取代, 或者在 2 位和 5 位被二取代;

[0038] R^1 通过 P 环上的碳原子与 P 相连, R^1 选自: 氢, 羟基, 卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基卤代, OC_{1-6} 烷基卤代, C_{1-6} 烷基, OC_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, OC_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, OC_{2-6} 炔基, C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 环烷基, OC_{0-6} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{0-6} 烷基芳基, OC_{0-6} 烷基芳基, CHO, $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, $O(CO)OR^5$, $O(CN)$

OR⁵, C₁₋₆ 烷基 OR⁵, OC₂₋₆ 烷基 OR⁵, C₁₋₆ 烷基 (CO) R⁵, OC₁₋₆ 烷基 (CO) R⁵, C₀₋₆ 烷基 CO₂R⁵, OC₁₋₆ 烷基 CO₂R⁵, C₀₋₆ 烷基 氰基, OC₂₋₆ 烷基 氰基, C₀₋₆ 烷基 NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵R⁶, C₁₋₆ 烷基 (CO) NR⁵R⁶, OC₁₋₆ 烷基 (CO) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 SR⁵, OC₂₋₆ 烷基 SR⁵, C₀₋₆ 烷基 (SO) R⁵, OC₂₋₆ 烷基 (SO) R⁵, C₀₋₆ 烷基 SO₂R⁵, OC₂₋₆ 烷基 SO₂R⁵, C₀₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) NR⁵R⁶, (CO) NR⁵R⁶, O (CO) NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) OR⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) OR⁶, SO₃R⁵ 和包含一个或多个独立的选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环;

[0039]M¹ 是键;

[0040]X¹ 选自 C、CO、N、O 和 S;

[0041]X² 选自 C、N、O 和 S;

[0042]X³ 是 i) 选自 N、O 和 S, 或者

[0043]ii) 当 X² 选自 N、O 或 S 时 X³ 选自 N、O、S 和 C, 和当 X³ 为 C 时, X³ 上的取代基 R 是 H;

[0044] R 选自氢, C₀₋₃ 烷基, 卤素, C₀₋₃ 烷基 OR⁵, C₀₋₃ 烷基 NR⁵R⁶, C₀₋₃ 烷基 (CO) OR⁵ 和 C₀₋₃ 烷基芳基;

[0045] M² 选自键, C₁₋₃ 烷基, C₂₋₃ 炔基, C₀₋₄ 烷基 (CO) C₀₋₄ 烷基, C₀₋₃ 烷基 OC₀₋₃ 烷基, C₀₋₃ 烷基 NR⁵C₁₋₃ 烷基, C₀₋₃ 烷基 (CO) NR⁵, C₀₋₄ 烷基 NR⁵, C₀₋₃ 烷基 (SO) C₀₋₃ 烷基和 C₀₋₃ 烷基 (SO₂) C₀₋₃ 烷基;

[0046] R³ 选自羟基, C₀₋₆ 烷基 氰基, 氧代, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄ 烷基 卤代, 卤素, C₁₋₄ 烷基, O (CO) C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO₂) C₀₋₄ 烷基, (SO) C₀₋₄ 烷基, (SO₂) C₀₋₄ 烷基, OC₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 OR⁵ 和 C₀₋₄ 烷基 NR⁵R⁶;

[0047] X⁴ 选自 C₀₋₄ 烷基 R⁵R⁶, C₃₋₇ 环烷基, C₁₋₄ 烷基 (NR⁵R⁶), NR⁵, C₀₋₄ 烷基 (NR⁵R⁶) =N, NR⁵C₀₋₄ 烷基 (NR⁵R⁶) =N, NOC₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 卤代, O, SO, SO₂ 和 S, 其中 M² 和 X⁴ 之间的键是单键;

[0048]Q 是 i) 选自三唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 咪唑啉酮基, 噁唑酮基, 噻唑酮基, 四唑基和噻二唑基, 其中环中任意可取代的氮原子在该氮原子上被

R^4 取代, 任意适宜的碳原子任选被 R^4 取代; 并且

[0049] R^4 选自: C_{0-6} 烷基氰基, $=NC_{1-4}$ 烷基, $=NOR^5$, C_{1-4} 烷基卤代, 卤素, C_{1-6} 烷基, OC_{1-4} 烷基, C_{2-4} 链烯基, C_{0-2} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{0-6} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基杂芳基, OC_{0-6} 烷基芳基, OC_{0-6} 烷基杂芳基, NC_{0-6} 烷基芳基, NC_{0-6} 烷基杂芳基, C_{0-6} 烷基 O 芳基, C_{0-6} 烷基 O 杂芳基, C_{0-6} 烷基 N 芳基, C_{0-6} 烷基 N 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 O 芳基, OC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 N 芳基, OC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 O 芳基, NC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 N 芳基, NC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, $O(CO)C_{1-4}$ 烷基, C_{0-4} 烷基 $(CO)OC_{1-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(S)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(SO)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(SO_2)C_{0-4}$ 烷基, $(SO)C_{0-4}$ 烷基, $(SO_2)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 , C_{0-4} 烷基 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 3 元或 6 元非芳香环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N 和 O 的原子的 5 元环稠合, 其中所述的环和所述的稠合环可以被一个或两个 A 取代; 或者

[0050]ii) 选自苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 四氢三唑并吡啶基, 四氢三唑并嘧啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 咪唑并吡啶基, 噁唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 噁唑并哒嗪基, 噻唑并哒嗪基和嘌呤基; 并且

[0051] R^4 选自: 氢, 羟基, C_{0-6} 烷基氰基, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} 烷基卤代, 卤素, C_{1-6} 烷基, OC_{1-4} 烷基, OC_{0-6} 烷基芳基, $O(CO)C_{1-4}$ 烷基, C_{0-4} 烷基 $(S)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(SO)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(SO_2)C_{0-4}$ 烷基, $(SO)C_{0-4}$ 烷基, $(SO_2)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 , C_{0-4} 烷基 NR^5R^6 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 或 S 的原子的 5 元或 6 元环, 该环可以任选与包含一个或多个选自 C、N 和 O 的原子的 5 元或 6 元环稠合, 所述的环和所述的稠合环可以被一个或两个 A 取代;

[0052] R^5 和 R^6 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基; 其中 R^1 、 R^2 和 R^4 中定义的任意 C_{1-6} 烷基均可以被一个或多个 A 取代;

[0053] A 选自: 氢, 羟基, 卤素, 硝基, 氧代, C_{0-6} 烷基氰基, C_{0-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基卤代, OC_{1-6} 烷基卤代, C_{2-6} 链烯基, C_{0-3} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基 OR^5 , OC_{2-6} 烷基 OR^5 , C_{1-6} 烷基 SR^5 , OC_{2-6} 烷基 SR^5 , $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6} 烷基氰基, OC_{1-6} 烷基 CO_2R^5 , $O(CO)OR^5$, OC_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$, C_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$, NR^5OR^6 , OC_{2-6} 烷基 NR^5R^6 , C_{0-6} 烷基 $(CO)NR^5R^6$,

OC₁₋₆ 烷基 (CO) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) NR⁵R⁶, O (CO) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶, SO₃R⁵, C₁₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 (SO₂) R⁵, C₀₋₆ 烷基 (SO₂) R⁵, C₀₋₆ 烷基 (SO) R⁵, OC₂₋₆ 烷基 (SO) R⁵ 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元环;

[0054]m1 选自 0, 1, 2, 3 和 4;

[0055]m2 选自 0, 1, 2 和 3;

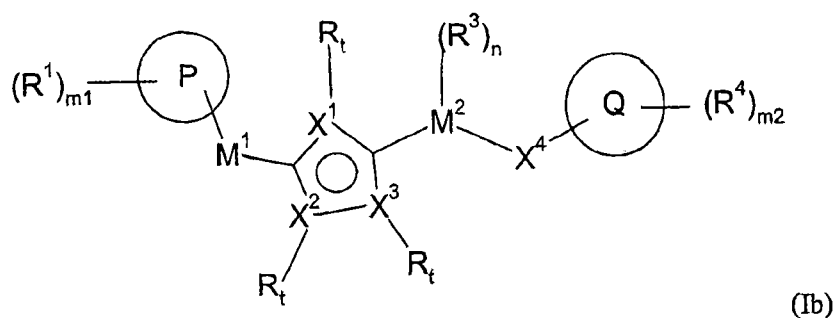
[0056]n 选自 0, 1 和 2; 并且

[0057]t 是 0 或 1,

[0058]或其盐,

[0059]条件是化合物不是 5-(4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基甲基)-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑, 1,2-二{2-(3-氨基-苯基)-[1,3,4]噁二唑基}乙烷, 1,2-二{5-[5-(4-硝基-苯基)呋喃-2-基]-[1,3,4]噁二唑-基}乙烷, 1,2-二{5-[5-(4-溴代-苯基)呋喃-2-基]-[1,3,4]噁二唑-基}乙烷, 1,2-二{5-[5-(4-氯代-苯基)呋喃-2-基]-[1,3,4]噁二唑-基}乙烷和 1,2-二{5-[5-(2,4-二溴代-苯基)呋喃-2-基]-[1,3,4]噁二唑-基}乙烷。

[0060]本发明提供式 Ib 的化合物



其中

[0061] P 选自噻吩基, 吡啶基, 噻唑基, 呋喃基, 吡咯基和苯基, 其中苯环在 3 位被取代, 或者在 2 位和 5 位被二取代;

[0062] R¹ 通过 P 环上的碳原子与 P 相连, R¹ 选自: 氢, 羟基, 卤素、硝基、C₁₋₆ 烷基卤代, OC₁₋₆ 烷基卤代, C₁₋₆ 烷基, OC₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 链烯基, OC₂₋₆ 链烯基, C₂₋₆ 炔基, OC₂₋₆ 炔基, C₀₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基, OC₀₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基, C₀₋₆

烷基芳基, OC_{0-6} 烷基芳基, CHO , $(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}^5$, $\text{O}(\text{CN})\text{OR}^5$, C_{1-6} 烷基 OR^5 , OC_{2-6} 烷基 OR^5 , C_{1-6} 烷基 $(\text{CO})\text{R}^5$, OC_{1-6} 烷基 $(\text{CO})\text{R}^5$, C_{0-6} 烷基 CO_2R^5 , OC_{1-6} 烷基 CO_2R^5 , C_{0-6} 烷基氰基, OC_{2-6} 烷基氰基, C_{0-6} 烷基 NR^5R^6 , OC_{2-6} 烷基 NR^5R^6 , C_{1-6} 烷基 $(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, OC_{1-6} 烷基 $(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, C_{0-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, OC_{2-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, C_{0-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, C_{0-6} 烷基 SR^5 , OC_{2-6} 烷基 SR^5 , C_{0-6} 烷基 $(\text{SO})\text{R}^5$, OC_{2-6} 烷基 $(\text{SO})\text{R}^5$, C_{0-6} 烷基 SO_2R^5 , OC_{2-6} 烷基 SO_2R^5 , C_{0-6} 烷基 $(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, OC_{2-6} 烷基 $(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, C_{0-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, OC_{2-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$, C_{0-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, OC_{2-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^5OR^6 , C_{0-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, OC_{2-6} 烷基 $\text{NR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$, SO_3R^5 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环;

[0063] M^1 是键;

[0064] X^1 选自 C、CO、N、O 和 S;

[0065] X^2 选自 C、N、O 和 S;

[0066] X^3 选自 N、O 和 S, 或者当 X^2 为 N、O 或 S 时 X^3 为 CH;

[0067] R 选自氢, C_{0-3} 烷基, 卤素, C_{0-3} 烷基 OR^5 , C_{0-3} 烷基 NR^5R^6 , C_{0-3} 烷基 $(\text{CO})\text{OR}^5$ 和 C_{0-3} 烷基芳基;

[0068] M^2 选自键, C_{1-3} 烷基, C_{2-3} 炔基, C_{0-4} 烷基 $(\text{CO})\text{C}_{0-4}$ 烷基, C_{0-3} 烷基 OC_{0-3} 烷基, C_{0-3} 烷基 $\text{NR}^5\text{C}_{1-3}$ 烷基, C_{0-3} 烷基 $(\text{CO})\text{NR}^5$, C_{0-4} 烷基 NR^5 , C_{0-3} 烷基 $(\text{SO})\text{C}_{0-3}$ 烷基和 C_{0-3} 烷基 $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-3}$ 烷基;

[0069] R^3 选自羟基, C_{0-6} 烷基氰基, 氧代, $=\text{NR}^5$, $=\text{NOR}^5$, C_{1-4} 烷基卤代, 卤素, C_{1-4} 烷基, $\text{O}(\text{CO})\text{C}_{1-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(\text{SO})\text{C}_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}$ 烷基, $(\text{SO})\text{C}_{0-4}$ 烷基, $(\text{SO}_2)\text{C}_{0-4}$ 烷基, OC_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 和 C_{0-4} 烷基 NR^5R^6 ;

[0070] X^4 选自 C_{0-4} 烷基 R^5R^6 , C_{3-7} 环烷基, C_{1-4} 烷基 (NR^5R^6) , NR^5 , C_{0-4} 烷基 $(\text{NR}^5\text{R}^6)=\text{N}$, $\text{NR}^5\text{C}_{0-4}$ 烷基 $(\text{NR}^5\text{R}^6)=\text{N}$, NOC_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基卤代, O, SO, SO_2 和 S, 其中 M^2 和 X^4 之间的键是单键;

[0071] Q 为 i) 选自三唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 咪唑啉酮基, 噁唑酮基, 噻唑酮基, 四唑基和噻二唑基, 其中环中任意可取代的氮原子在该氮原子上被 R^4 取代; 并且

[0072]R⁴选自: C₀₋₆烷基氰基, =NC₁₋₄烷基, =NOR⁵, C₁₋₄烷基卤代, 卤素, C₁₋₆烷基, OC₁₋₄烷基, C₂₋₄链烯基, C₀₋₂烷基 C₃₋₆环烷基, C₀₋₆烷基芳基, C₀₋₆烷基杂芳基, OC₀₋₆烷基芳基, OC₀₋₆烷基杂芳基, NC₀₋₆烷基芳基, NC₀₋₆烷基杂芳基, C₀₋₆烷基 O 芳基, C₀₋₆烷基 O 杂芳基, C₀₋₆烷基 N 芳基, C₀₋₆烷基 N 杂芳基, OC₀₋₆烷基 O 芳基, OC₀₋₆烷基 O 杂芳基, OC₀₋₆烷基 N 芳基, OC₀₋₆烷基 N 杂芳基, NC₀₋₆烷基 O 芳基, NC₀₋₆烷基 O 杂芳基, NC₀₋₆烷基 N 芳基, NC₀₋₆烷基 N 杂芳基, O (CO) C₁₋₄烷基, C₀₋₄烷基 (CO) OC₁₋₄烷基, C₁₋₄烷基 (S) C₀₋₄烷基, C₁₋₄烷基 (SO) C₀₋₄烷基, C₁₋₄烷基 (SO₂) C₀₋₄烷基, (SO) C₀₋₄烷基, (SO₂) C₀₋₄烷基, C₁₋₄烷基 OR⁵, C₀₋₄烷基 N (C₁₋₄烷基)₂ 或者包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 3 元或 6 元非芳香环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N 和 O 的原子的 5 元环稠合, 其中所述的环和所述的稠合环可以被一个或两个 A 取代; 或者

[0073]ii) 选自苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 四氢三唑并吡啶基, 四氢三唑并嘧啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 咪唑并吡啶基, 噁唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 噁唑并哒嗪基, 噻唑并哒嗪基和嘌呤基; 并且

[0074] R⁴选自: 氢, 羟基, C₀₋₆烷基氰基, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄烷基卤代, 卤素, C₁₋₆烷基, OC₁₋₄烷基, OC₀₋₆烷基芳基, O (CO) C₁₋₄烷基, C₀₋₄烷基 (S) C₀₋₄烷基, C₁₋₄烷基 (SO) C₀₋₄烷基, C₁₋₄烷基 (SO₂) C₀₋₄烷基, (SO) C₀₋₄烷基, (SO₂) C₀₋₄烷基, C₁₋₄烷基 OR⁵, C₀₋₄烷基 NR⁵R⁶ 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 或 S 的原子的 5 元或 6 元环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N 和 O 的原子的 5 元或 6 元环稠合, 其中所述的环和所述的稠合环可以被一个或两个 A 取代;

[0075]R⁵和 R⁶独立地选自氢和 C₁₋₆烷基;

[0076]其中 R¹、R²和 R⁴中定义的任何 C₁₋₆烷基均可以被一个或多个 A 取代;

[0077] A 选自: 氢, 羟基, 卤素, 硝基, 氧代, C₀₋₆烷基氰基, C₀₋₄烷基 C₃₋₆环烷基, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基卤代, OC₁₋₆烷基卤代, C₂₋₆链烯基, C₀₋₃烷基芳基, C₀₋₆烷基 OR⁵, OC₂₋₆烷基 OR⁵, C₁₋₆烷基 SR⁵, OC₂₋₆烷基 SR⁵, (CO) R⁵, O (CO) R⁵, OC₂₋₆烷基氰基, OC₁₋₆烷基 CO₂R⁵, O (CO) OR⁵, OC₁₋₆烷基 (CO) R⁵, C₁₋₆烷基 (CO) R⁵, NR⁵OR⁶, OC₂₋₆烷基 NR⁵R⁶, C₀₋₆烷基 (CO) NR⁵R⁶,

OC₁₋₆ 烷基 (CO) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) NR⁵R⁶, O (CO) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶, C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶, OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶, SO₃R⁵, C₁₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) NR⁵R⁶, OC₂₋₆ 烷基 (SO₂) R⁵, C₀₋₆ 烷基 (SO₂) R⁵, C₀₋₆ 烷基 (SO) R⁵, OC₂₋₆ 烷基 (SO) R⁵ 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元环;

[0078]m1 选自 0, 1, 2, 3 和 4;

[0079]m2 选自 0, 1, 2 和 3;

[0080]n 选自 0, 1 和 2; 并且

[0081]t 是 0 或 1,

[0082]或其盐,

[0083]条件是化合物不是 5-(4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基甲基)-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑。

[0084]本发明的另一方面还提供包含治疗有效量的式 I 化合物以及可药用载体的药物制剂。

[0085]本发明还有一个方面, 提供了用于治疗 mGluR5 受体介导的疾病, 特别是神经疾病、精神病、急性和慢性疼痛以及胃肠疾病的包含式 I 化合物的药物制剂。

[0086]本发明还有另一个方面, 提供了用于治疗 mGluR5 受体介导的疾病, 特别是神经疾病、精神病、急性和慢性疼痛以及胃肠疾病的式 I 的化合物。

[0087]本发明另外一个方面提供了制备式 I 化合物的方法, 以及其中产生的中间体。

[0088]本发明这些及其它方面均将在下文中详述。

发明详述

[0089]下面所列的是说明书和权利要求中使用的用于描述本发明的多个术语的定义。

[0090]如果本说明书中一个基团用“前面定义的”、“定义如前”或“定义如上”加以限定, 则为了避免不确定, 该基团应该理解成包含第一次出现的和最广泛的定义以及其它针对该基团的每一个和所有其它定义。

[0091]为了避免不确定, 在本说明书中“C₁₋₆”应该理解成表示具有 1, 2,

3, 4, 5 或 6 个碳原子的碳基团。

[0092]在本说明书中“C”表示 1 个碳原子。

[0093]除非另有说明, 本说明书中的术语“烷基”包括直链的和支链的烷基, 可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基,

[0094]仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基或异己基、叔己基。术语“C₁₋₃ 烷基”是指具有 1, 2 或 3 个碳原子的烷基, 可以是甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0095]在本说明书中, 除非另有说明, 术语“环烷基”是指任选被取代的饱和环烃环系。术语“C₃₋₇ 环烷基”可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0096]在本说明书中, 除非另有说明, 术语“链烯基”包括直链的和支链的链烯基。术语“C₂₋₆ 链烯基”是指具有 2-6 个碳原子和 1 个或 2 个双键的链烯基, 可以是但是不限于, 乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、2-丁烯基、戊烯基、异戊烯基和己烯基。

[0097]在本说明书中, 除非另有说明, 术语“炔基”包括直链的和支链的炔基。术语 C₂₋₆ 炔基具有 2-6 个碳原子和 1 或 2 个叁键, 可以是但是不限于乙炔基、炔丙基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基、异戊炔基和己炔基。

[0098]术语“芳基”是指任选被取代的包含至少一个不饱和芳香环的单环或者双环环系。术语“芳基”的例子和适宜的选项是苯基、萘基, 1,2,3,4-四氢萘基、吲哚基和茚基。

[0099]在本说明书中除非另有说明, 术语“杂芳基”是指任选被取代的包含至少一个独立选自 N、O 或 S 的杂原子的单环或双环不饱和芳香环系。“杂芳基”的例子可以是但是不限于噻吩、噻吩基、吡啶基、噻唑基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑啉酮基、噁唑酮基、噻唑酮基(thiazolonyl)、四唑基和噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、四氢三唑并吡啶基、四氢三唑并嘧啶基、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吡啶酮基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡啶基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基和嘌呤基。

[0100]在本说明书中, 除非另有说明, 术语“烷基芳基”、“烷基杂芳基”和“烷基环烷基”是指通过烷基连接于芳基、杂芳基和环烷基上的取代基。

[0101]在本说明书中,除非另有说明,包含一个或多个独立选自 C、N、O 或 S 的原子的 5 元或 6 元环包括芳香环和杂芳香环以及饱和的或不饱和的碳环及杂环。这些环的例子包括但不限于呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、咪唑基、咪唑烷基、咪唑啉基、三唑基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、苯基、环己基、环戊基和环己烯基。

[0102]在本说明书中,除非另有说明,包含一个或多个独立选自 C、N、O 或 S 的原子的 3 元至 8 元环包括芳香环和杂芳香环以及饱和或不饱和碳环和杂环。这些环的例子可以是但是不限于咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基或硫代吗啉基、四氢硫代吡喃基、呋喃基、吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噁唑烷酮基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、咪唑基、三唑基、苯基、环丙基、氮丙啶基、环丁基、氮杂环丁烷基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基和环辛烯基。

[0103]在本说明书中,除非另有说明,包含一个或多个独立选自 C、N、O 或 S 的原子的并且可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N、O 或 S 的原子的 5 元或 6 元环稠合的 3 至 8 元环,包括芳香环和杂芳香环以及饱和或不饱和的碳环及杂环。这些环的例子包括但不限于萘基、降萘基、铬酰基、异铬酰基、茚满基、苯并咪唑基或四氢萘基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、喹喔啉基和苯并三唑基。

[0104]在本说明书中,除非另有说明,术语“ $=NR^5$ ”和“ $=NOR^5$ ”包括带有 R^5 取代基的亚胺和肟基,可以是或者部分是下述基团,但是不限于此,这些基团包括亚胺基烷基、亚胺基羟基、亚胺基烷氧基、脞、羟脞、烷氧基脞。

[0105]在下标是整数 0 时,该下标所指示的基团表示该基团不存在,亦即基团之间以直键相连。

[0106]在本说明书中,除非另有说明,术语“键”是饱和键。

[0107]在本说明书中,除非另有说明,术语“卤素”可以是氟、氯、溴或

碘。

[0108]在本说明书中，除非另有说明，术语“烷基卤代”是指上面所定义的烷基被一个或多个卤素取代。术语“C₁₋₆ 烷基卤代”可以包括，但是不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基和溴丙基。术语“OC₁₋₆ 烷基卤代”可以包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基和二氟乙氧基。

[0109]在本发明的一个实施方案中，P 可以是氢或 C₃₋₇ 烷基或者 P 可以是包含一个或多个选自 C、N、O 或 S 的原子的 3-8 元环，所述的环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N、O 或 S 的原子的 5 元或 6 元环稠合。在本发明优选的实施方案中 P 选自 5 元或 6 元芳香环和杂芳环。

[0110] 在另外优选的实施方案中，P 选自噻吩、吡啶基、噻唑基、呋喃基、吡咯基和苯基，其中苯基环在 3 位被取代或者在 2 和 5 位被双取代。

[0111]在本发明另外的优选实施方案中，P 是 3 位被取代的苯基或者 2 位和 5 位被双取代的苯基。

[0112]P 任选经由带有 0、1、2、3 或 4 个基团 R¹ 的碳原子取代，其中 P 环上 R¹ 取代基的数目由术语 *ml* 指定。在本发明优选的实施方案中 *ml* 是 1 或 2。在本发明另外的优选的实施方案中 *ml* 是 1。

[0113] 本发明适宜的实施方案中 R¹ 选自：氢，羟基，卤素、硝基、C₁₋₆ 烷基卤代，OC₁₋₆ 烷基卤代，C₁₋₆ 烷基，OC₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 链烯基，OC₂₋₆ 链烯基，C₂₋₆ 炔基，OC₂₋₆ 炔基，C₀₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基，OC₀₋₆ 烷基 C₃₋₆ 环烷基，C₀₋₆ 烷基芳基，OC₀₋₆ 烷基芳基，CHO，(CO) R⁵，O (CO) R⁵，O (CO) OR⁵，O (CN) OR⁵，C₁₋₆ 烷基 OR⁵，OC₂₋₆ 烷基 OR⁵，C₁₋₆ 烷基 (CO) R⁵，OC₁₋₆ 烷基 (CO) R⁵，C₀₋₆ 烷基 CO₂R⁵，OC₁₋₆ 烷基 CO₂R⁵，C₀₋₆ 烷基氰基，OC₂₋₆ 烷基氰基，C₀₋₆ 烷基 NR⁵R⁶，OC₂₋₆ 烷基 NR⁵R⁶，C₁₋₆ 烷基 (CO) NR⁵R⁶，OC₁₋₆ 烷基 (CO) NR⁵R⁶，C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶，OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) R⁶，C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) NR⁵R⁶，C₀₋₆ 烷基 SR⁵，OC₂₋₆ 烷基 SR⁵，C₀₋₆ 烷基 (SO) R⁵，OC₂₋₆ 烷基 (SO) R⁵，C₀₋₆ 烷基 SO₂R⁵，OC₂₋₆ 烷基 SO₂R⁵，C₀₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶，OC₂₋₆ 烷基 (SO₂) NR⁵R⁶，C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶，OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) R⁶，C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) NR⁵R⁶，OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (SO₂) NR⁵R⁶，(CO) NR⁵R⁶，O (CO) NR⁵R⁶，NR⁵OR⁶，C₀₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) OR⁶，OC₂₋₆ 烷基 NR⁵ (CO) OR⁶，SO₃R⁵ 和包含一个或多个独立的

选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环。

[0114]在本发明更加适宜的实施方案中 R^1 选自：氢，羟基，卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基卤代， OC_{1-6} 烷基卤代， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{2-6} 链烯基， C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷基 OR^5 ， C_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$ ， C_{0-6} 烷基 CO_2R^5 ， C_{0-6} 烷基氰基， C_{0-6} 烷基 NR^5R^6 ， C_{0-6} 烷基 SR^5 和包含一个或多个独立地选自 C 和 O 的原子的 5 元或 6 元环。

[0115] R^1 定义下的任意 C_{1-6} 烷基可以被一个或多个 A 取代。本发明一个实施方案中 R^1 是乙基，A 是羟基。

[0116]在本发明一个更加适宜的实施方案中， R^1 选自氢，甲基，乙基，环丙基，羟基，甲氧基，氰基，氟，氯，溴，碘，三氟甲基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，氨基，硝基，二甲基氨基，甲硫烷基，乙烯基，乙酰基，甲酸甲酯，甲氧甲基，乙醇和呋喃基。

[0117]本发明的一个更加适宜的实施方案中 P 选自噻吩基、吡啶基、噻唑基、呋喃基、吡咯基或苯基，其中苯基环在 3 位被取代或者在 2 和 5 位被双取代， R^1 选自氢，羟基，卤素，硝基， C_{1-6} 烷基卤代， OC_{1-6} 烷基卤代， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{2-6} 链烯基， C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷基 OR^5 ， C_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$ ， C_{0-6} 烷基 CO_2R^5 ， C_{0-6} 烷基氰基， C_{0-6} 烷基 NR^5R^6 ， C_{0-6} 烷基 SR^5 和包含一个或多个独立地选自 C 和 O 的原子的 5 元环。

[0118] 本发明一个更加适宜的实施方案中，P 是 3 位被取代的苯基或者 2 位和 5 位被双取代的苯基，并且 R^1 选自氢，羟基，卤素，硝基， C_{1-6} 烷基卤代， OC_{1-6} 烷基卤代， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{2-6} 链烯基， C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷基 OR^5 ， C_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$ ， C_{0-6} 烷基 CO_2R^5 ， C_{0-6} 烷基氰基， C_{0-6} 烷基 NR^5R^6 ， C_{0-6} 烷基 SR^5 和包含一个或多个独立地选自 C 和 O 的原子的 5 元环。

[0119]根据本发明的另一个方面，环 P 通过 M^1 与核心环相连，其中 M^1 可以是直接将 P 与核心环相连的键。 M^1 也可以是一个连接作用的 C_{1-3} 烷基。

[0120]本发明的优选的实施方案中 M^1 是键。

[0121]当 M^1 不是直键 M^1 时， M^1 可以进一步被 0、1、2 或 3 个取代基 R^2 取代，其中取代基 R^2 的数目由术语 n 指定。取代基 R^2 可以选自氢、羟基、氧代、 C_{1-4} 烷基卤代、卤素和 C_{1-4} 烷基。本发明优选的实施方案中 n 是 0。

[0122]本发明另一个方面提供式 I 的化合物，其中 X^1 选自 C、CO、N、O

和S。本发明的另一方面， X^2 选自C、N、O和S。本发明的另外一个方面， X^3 选自N、O和S，或者当 X^2 选自N、O或S时 X^3 选自N、O、S和C，并且当 X^3 是C时 X^3 上的取代基R是H。

[0123] X^1 、 X^2 和 X^3 进一步被0、1或2个取代基R取代，其中取代基R的个数由术语*t*指定。取代基R可以选自：氢， C_{0-3} 烷基，卤素， C_{0-3} 烷基OR⁵， C_{0-3} 烷基NR⁵R⁶， C_{0-3} 烷基(CO)OR⁵， C_{0-3} 烷基NR⁵R⁶和 C_{0-3} 烷基芳基。本发明一个实施方案中R选自氢， C_{0-3} 烷基和卤素。

[0124]本发明优选的实施方案中 X^1 是C、N或O，并且R选自氢， C_{0-3} 烷基和卤素。在一个实施方案中，R选自氢，氯或者甲基。

[0125]在本发明另外一个优选的实施方案中 X^1 是N。

[0126]一个适宜的实施方案中 X^2 选自N、O和S，R是氢。本发明另外一个实施方案中 X^3 是N、O或S。本发明另外一个优选的实施方案中， X^1 是O， X^2 和 X^3 之一是O，另外一个为N。本发明还有一个优选的实施方案， X^1 是N， X^2 和 X^3 之一是O，另外一个为N。本发明还有另一个优选实施方案， X^1 是C或者CR， X^2 和 X^3 之一是O，另外一个为N。

[0127]本发明另外一个实施方案中， X^2 是O， X^3 是N，还有一个优选的实施方案中 X^2 是N， X^3 是O。

[0128]本发明一个更加优选的实施方案中 X^1 是O， X^2 和 X^3 是N。

[0129]本发明另一个适宜的实施方案中包含 X^1 、 X^2 和 X^3 的环形成了噁二唑，异噁唑，噁唑，氯-异噁唑或者甲基-异噁唑。

[0130]本发明优选实施方案中包含 X^1 、 X^2 和 X^3 的环形成了噁二唑。本发明另一个优选实施方案中包含 X^1 、 X^2 和 X^3 的环形成了异噁唑。

[0131]包含 X^1 、 X^2 和 X^3 的环不与其它环进一步成环。

[0132]本发明适宜的实施方案中 M^2 可以是核心环与可变的 X^4 之间的直键，或者 M^2 选自键， C_{1-3} 烷基， C_{2-3} 炔基， C_{0-4} 烷基(CO) C_{0-4} 烷基， C_{0-3} 烷基OC C_{0-3} 烷基， C_{0-3} 烷基NR⁵ C_{1-3} 烷基， C_{0-3} 烷基(CO)NR⁵， C_{0-4} 烷基NR⁵， C_{0-3} 烷基(SO) C_{0-3} 烷基和 C_{0-3} 烷基(SO₂) C_{0-3} 烷基。

[0133]本发明优选实施方案中 M^2 是键或者 C_{1-3} 烷基。本发明更加优选的实施方案中 M^2 是 C_{1-3} 烷基，优选甲基或者乙基。

[0134]当 M^2 不是直键时， M^2 可以进一步被0、1或2个R³基团取代，其

中取代基 R^3 的数目由术语 n 指定。在本发明一个实施方案中 n 是 1 或者 2。在本发明另一个实施方案中 n 是 0。

[0135] 本发明一个适宜实施方案中 R^3 选自：羟基， C_{0-6} 烷基氰基，氧代， $=NR^5$ ， $=NOR^5$ ， C_{1-4} 烷基卤代，卤素， C_{1-4} 烷基， $O(CO)C_{1-4}$ 烷基， C_{1-4} 烷基 $(SO)C_{0-4}$ 烷基， C_{1-4} 烷基 $(SO_2)C_{0-4}$ 烷基， $(SO)C_{0-4}$ 烷基， $(SO_2)C_{0-4}$ 烷基， OC_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基 OR^5 和 C_{0-4} 烷基 NR^5R^6 。

[0136] 在一个优选实施方案中 R^3 选自氢和 C_{1-4} 烷基，优选甲基或者二甲基。

[0137] 在另一优选实施方案中 M^2 选自：键， C_{1-3} 烷基， C_{2-3} 炔基， C_{0-4} 烷基 $(CO)C_{0-4}$ 烷基， C_{0-3} 烷基 OC_{0-3} 烷基， C_{0-3} 烷基 NR^5C_{1-3} 烷基， C_{0-3} 烷基 $(CO)NR^5$ ， C_{0-4} 烷基 NR^5 ， C_{0-3} 烷基 $(SO)C_{0-3}$ 烷基和 C_{0-3} 烷基 $(SO_2)C_{0-3}$ 烷基， R^3 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0138] 在本发明另外的优选实施方案中， M^2 是键或者 C_{1-3} 烷基， R^3 是氢，甲基或者二甲基。

[0139] 在更加优选的实施方案中 M^2 可以选自键、甲基和乙基， R^3 是氢、甲基或者二甲基。

[0140] 在更加优选的实施方案中 M^2 是氮。在另外的更加优选的实施方案中 M^2 是氧。

[0141] 按照本发明的另一个方面 X^4 选自： C_{0-4} 烷基 R^5R^6 ， C_{3-7} 环烷基， C_{1-4} 烷基 (NR^5R^6) ， NR^5C_{0-4} 烷基 $(NR^5R^6)=N$ ， NR^5C_{0-4} 烷基 $(NR^5R^6)=N$ ， NOC_{0-4} 烷基， C_{1-4} 烷基卤代， O ， SO ， SO_2 和 S ，其中 M^2 和 X^4 之间的键是单键。

[0142] 在本发明优选的实施方案中， X^4 选自 C_{0-4} 烷基 R^5R^6 ， C_{3-7} 环烷基， NR^5 ， O ， SO ， SO_2 和 S ， R^5 和 R^6 独立选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0143] 本发明进一步优选的实施方案中， X^4 选自： CH_2 ， $CHCH_3$ ， $CH(CH_3)_2$ 和 NR_5 。本发明进一步优选的实施方案中， X^4 是 NR^5 ， R^5 选自氢和 C_{1-6} 烷基。在本发明优选的实施方案中 R^5 是甲基或者氢， R^6 是氢。

[0144] 本发明更加进一步优选的实施方案中 X^4 是 O 。本发明另外一个优选实施方案中 X^4 是 S 。

[0145] 应该理解在任何互变异构形式中 M^2 和 X^4 之间的键都是单键。

[0146] 本发明的实施方案包括那些 Q 是 5 元或者 6 元环的。

[0147] 当 Q 是 5 元环时， Q 选自：三唑基，咪唑基，噁二唑基，咪唑啉酮

基, 噁唑酮基, 噻唑酮基, 四唑基和噻二唑基, 其中环上任意一个可取代的氮原子在该氮原子上被 R^4 取代。

[0148] 在一个实施方案中 5 元环 Q 选自三唑基和噻二唑基。另一个实施方案中 5 元环 Q 选自四唑基和噁二唑基。还有一个实施方案中 5 元环 Q 是咪唑基。

[0149] 当 Q 是 6 元环时, Q 选自: 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 四氢三唑并吡啶基, 四氢三唑并嘧啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 咪唑并吡啶基, 噁唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 噁唑并哒嗪基, 噻唑并哒嗪基和嘌呤基。

[0150] 本发明一个优选实施方案中, 6 元环的 Q 选自吡啶酮基, 四氢三唑并吡啶基和四氢三唑并嘧啶基。在另一实施方案中 6 元环的 Q 是哒嗪基。还有一个实施方案中 6 元环的 Q 选自苯并咪唑基, 苯并噁唑基和咪唑并吡啶基。

[0151] Q 可以进一步被 0、1、2 或 3 个取代基 R^4 取代, 其中 R^4 的数目由术语 m_2 指定。在一个优选的实施方案中 m_2 是 1 或者 2。当 Q 是 5 元环时, 取代基 R^4 选自: C_{0-6} 烷基氰基, $=NC_{1-4}$ 烷基, $=NOR^5$, C_{1-4} 烷基卤代, 卤素, C_{1-6} 烷基, OC_{1-4} 烷基, C_{2-4} 链烯基, C_{0-2} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{0-6} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基杂芳基, OC_{0-6} 烷基芳基, OC_{0-6} 烷基杂芳基, NC_{0-6} 烷基芳基, NC_{0-6} 烷基杂芳基, C_{0-6} 烷基 O 芳基, C_{0-6} 烷基 O 杂芳基, C_{0-6} 烷基 N 芳基, C_{0-6} 烷基 N 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 O 芳基, OC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 N 芳基, OC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 O 芳基, NC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 N 芳基, NC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, $O(CO)C_{1-4}$ 烷基, C_{0-4} 烷基 $(CO)OC_{1-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(S)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(SO)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 $(SO_2)C_{0-4}$ 烷基, $(SO)C_{0-4}$ 烷基, $(SO_2)C_{0-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 , C_{0-4} 烷基 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 以及包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 3 元或 6 元非芳香环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N 和 O 的原子的 5 元环耦合, 其中所述的环和所述的耦合环可以被一个或两个 A 取代。

[0152] 本发明另一实施方案中 5 元环 Q 上的 R^4 选自: C_{1-4} 烷基卤代, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基, C_{0-2} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{0-6} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基杂芳基, OC_{0-6} 烷基芳基, OC_{0-6} 烷基杂芳基, NC_{0-6} 烷基芳基, NC_{0-6} 烷基杂芳基, C_{0-6} 烷基 O 芳基, C_{0-6} 烷基 O 杂芳基, C_{0-6} 烷基 N 芳基, C_{0-6} 烷基 N 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 O 芳基, OC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 N 芳基, OC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, NC_{0-6} 烷

基 O 芳基, NC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 N 芳基, NC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, C_{0-4} 烷基 (CO) OC_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 (S) C_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 , 以及包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 3 元或 6 元非芳香环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N 和 O 的原子的 5 元环稠合, 其中所述的环和所述的稠合环可以被一个或两个 A 取代。

[0153] 本发明一个实施方案中 Q 选自: 三唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 咪唑啉酮基, 噁唑酮基, 噻唑酮基, 四唑基和噻二唑基, 其中环上任意可取代的氮原子在该氮原子上被 R^4 取代, R^4 选自: C_{1-4} 烷基卤代, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基, C_{0-2} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{0-6} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基杂芳基, OC_{0-6} 烷基芳基, OC_{0-6} 烷基杂芳基, NC_{0-6} 烷基芳基, NC_{0-6} 烷基杂芳基, C_{0-6} 烷基 O 芳基, C_{0-6} 烷基 O 杂芳基, C_{0-6} 烷基 N 芳基, C_{0-6} 烷基 N 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 O 芳基, OC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 N 芳基, OC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 O 芳基, NC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 N 芳基, NC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, C_{0-4} 烷基 (CO) OC_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 (S) C_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 , 以及包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 3 元或 6 元非芳香环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N 和 O 的原子的 5 元环稠合, 其中所述的环和所述的稠合环可以被一个或两个 A 取代。

[0154] 本发明另一个实施方案中, Q 选自: 三唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 四唑基和噻二唑基, 其中环上任意可取代的氮原子在该氮原子上被 R^4 取代, R^4 选自: C_{1-4} 烷基卤代, C_{1-6} 烷基, C_{2-4} 链烯基, C_{0-2} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{0-6} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基杂芳基, OC_{0-6} 烷基芳基, OC_{0-6} 烷基杂芳基, NC_{0-6} 烷基芳基, NC_{0-6} 烷基杂芳基, C_{0-6} 烷基 O 芳基, C_{0-6} 烷基 O 杂芳基, C_{0-6} 烷基 N 芳基, C_{0-6} 烷基 N 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 O 芳基, OC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, OC_{0-6} 烷基 N 芳基, OC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 O 芳基, NC_{0-6} 烷基 O 杂芳基, NC_{0-6} 烷基 N 芳基, NC_{0-6} 烷基 N 杂芳基, C_{0-4} 烷基 (CO) OC_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 (S) C_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 , 以及包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 3 元或 6 元非芳香环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N 和 O 的原子的 5 元环稠合, 其中所述的环和所述的稠合环可以被一个或两个 A 取代。

[0155] 当 Q 是 6 元环时, 取代基 R^4 选自: 氢, 羟基, C_{0-6} 烷基氰基, $=\text{NR}^5$, $=\text{NOR}^5$, C_{1-4} 烷基卤代, 卤素, C_{1-6} 烷基, OC_{1-4} 烷基, OC_{0-6} 烷基芳基, O (CO)

C₁₋₄ 烷基, C₀₋₄ 烷基 (S) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 (SO₂) C₀₋₄ 烷基, (SO) C₀₋₄ 烷基, (SO₂) C₀₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷基 OR⁵, C₀₋₄ 烷基 NR⁵R⁶ 和包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N 和 O 的原子的 5 元或 6 元环稠合, 其中所述的环和所述的稠合环可以被一个或两个 A 取代。

[0156] 本发明一个适宜的实施方案中 6 元环 Q 上的 R⁴ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基。在本发明另一个实施方案中, R⁴ 是氢, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基或者己基。

[0157] 在本发明优选的实施方案中, Q 选自: 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 四氢三唑并吡啶基, 四氢三唑并嘧啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 咪唑并吡啶基, 噁唑并吡啶基, 噻唑并吡啶基, 咪唑并哒嗪基, 噁唑并哒嗪基, 噻唑并哒嗪基和嘌呤基, R⁴ 是氢或者 C₁₋₆ 烷基。

[0158] 本发明另外一个优选实施方案中 Q 选自: 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 四氢三唑并吡啶基, 四氢三唑并嘧啶基, 吡啶酮基, 哒嗪基, 咪唑并吡啶基, R⁴ 是氢或者 C₁₋₆ 烷基。

[0159] 本发明适宜的实施方案中 R⁴ 选自: 苯并[b]噻吩基, 苯并间二氧杂环戊烯基, 溴, 溴呋喃基, 丁氧基苯基, 氯甲氧基吡啶基, 氯苯基, 氯苯基甲醇, 氯吡啶基, 氯噻吩, 氰基苯基, 环己基, 环戊基, 二氯苯基, 二氯吡啶基, 二氟苯基, 二甲基噻唑基, 乙醇, 乙氧甲基, 氟甲基苯基, 氟苯基, 甲酸甲酯, 呋喃基, 氢, 羟苯氧基甲基, 羟苯基, 咪唑基, 甲氧乙基, 甲氧甲基, 甲氧苯氧基甲基, 甲氧苯基, 甲氧苯基乙基, 甲氧哒嗪基, 甲氧吡啶基, 甲氧嘧啶基, 甲氧噻吩, 甲基咪唑基, 甲基吡啶基, 甲基硫基甲基, 甲基噻唑, 甲基噻吩, 硝基呋喃基, 硝基苯基, 苯基, 对甲苯氧基甲基, 哒嗪基, 吡啶氧基, 苄基吗啉基, 吡啶酮基, 吡啶基, 吡啶甲基, 嘧啶基, 叔丁基苯基, 四氢呋喃基, 噻唑基, 噻吩, 甲苯基, 三氟甲基, 醋酸甲酯, 烯丙基, 氨基, 苄基, 环丙基甲基, 乙基, 氟苄基, 氟乙基, 呋喃甲基, 羟乙基, 异丁基, 甲基, 甲基苄基, 甲基丁基, 甲基硫基丙基, 正丁基, 正己基, 正丙基, 四氢呋喃甲基, 硫苯基甲基和三氟乙基。

[0160] 环 Q 上的碳和/或氮原子可以由一个或多个 R⁴ 取代。当 Q 上的碳原子被取代时, R⁴ 选自苯并[b]噻吩基, 苯并间二氧杂环戊烯基, 溴, 溴呋喃基, 丁氧基苯基, 氯甲氧基吡啶基, 氯苯基, 氯苯基甲醇, 氯吡啶基, 氯噻吩, 氰

基苯基, 环己基, 环戊基, 二氯苯基, 二氯吡啶基, 二氟苯基, 二甲基噻唑基, 乙醇, 乙氧甲基, 氟甲基苯基, 氟苯基, 甲酸甲酯, 呋喃基, 氢, 羟苯氧基甲基, 羟苯基, 咪唑基, 甲氧乙基, 甲氧甲基, 甲氧苯氧基甲基, 甲氧苯基, 甲氧苯基乙基, 甲氧哒嗪基, 甲氧吡啶基, 甲氧嘧啶基, 甲氧噻吩, 甲基咪唑基, 甲基吡啶基, 甲基硫基甲基, 甲基噻唑基, 甲基噻吩, 硝基呋喃基, 硝基苯基, 苯基, 对甲苯氧基甲基, 哒嗪基, 吡啶氧基, 苄基吗啉基, 吡啶酮基, 吡啶基, 吡啶甲基, 嘧啶基, 叔丁基苯基, 四氢呋喃基, 噻唑基, 噻吩, 甲苯基和三氟甲基。

[0161]当Q的氮原子被取代时, R^4 选自醋酸甲酯, 烯丙基, 氨基, 苄基, 环丙基, 环丙基甲基, 乙基, 氟苄基, 氟乙基, 呋喃甲基, 羟乙基, 异丁基, 甲氧乙基, 甲基, 甲基苄基, 甲基丁基, 甲基硫基丙基, 正丁基, 正己基, 正丙基, 四氢呋喃甲基, 苯硫基甲基和三氟乙基。

[0162]当 R^4 是环时, R^4 可以由一个或多个取代基A取代, 其中A选自氢, 羟基, 卤素, 硝基, 氧代, C_{0-6} 烷基氰基, C_{0-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基卤代, OC_{1-6} 烷基卤代, C_{2-6} 链烯基, C_{0-3} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基 OR^5 , OC_{2-6} 烷基 OR^5 , C_{1-6} 烷基 SR^5 , OC_{2-6} 烷基 SR^5 , $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6} 烷基氰基, OC_{1-6} 烷基 CO_2R^5 , $O(CO)OR^5$, OC_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$, C_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$, NR^5OR^6 , OC_{2-6} 烷基 NR^5R^6 , C_{0-6} 烷基 $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} 烷基 $(CO)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, C_{0-6} 烷基 $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} 烷基 $NR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5 , C_{1-6} 烷基 $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $(SO_2)R^5$, C_{0-6} 烷基 $(SO_2)R^5$, C_{0-6} 烷基 $(SO)R^5$, OC_{2-6} 烷基 $(SO)R^5$ 和包含一个或多个独立选自C、N、O和S的原子的5元环。

[0163]在优选的实施方案中A选自羟基, 卤素, 硝基, 氧代, C_{0-6} 烷基氰基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{0-3} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基 OR^5 以及包含一个或多个独立选自C和O的原子的5元环。

[0164]本发明的具体实施方案包括,

2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑,

5-(3-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-[5-(1-甲基-5-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苄腈,

3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-苯基-[1,2,4]噁二唑,

2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-5-甲基-1H-苯并咪唑,

3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-甲氧基-苯基)-5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-苯基-[1,2,4]噁二唑,

5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈,

3-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-[5-(2-甲基-噻唑-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑,

3-[5-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-[4-甲基-5-(5-硝基-呋喃-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

4-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

3-[5-(4-叔丁基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

2-氯-5-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-

基]-吡啶,

2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-苯并噁唑,

3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,

3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

2-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-吡啶,

2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶,

5-(3-氟-5-甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-甲基-5-[3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

3-(4-甲基-5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

2-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

4-苄基-2-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吗啉,

4-[4-甲基-5-(5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噁唑-4-基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

2-甲基-4-[3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

3-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

3-(4-甲基-5-噁吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二

唑,

3-(4-甲基-5-噻唑-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二

唑,

5-(3-碘-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁

二唑,

5-(3-乙基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-
[1,2,4]噁二唑,

2-[5-(2-甲基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑,

2-[5-(3-碘-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑,

3-(4-甲基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二
唑,

2,6-二氯-4-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-
3-基]-吡啶,

3-(4-甲基-5-对甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二
唑,

二甲基-{3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二
唑-5-基]苯基}-胺,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁
二唑,

3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-三氟甲氧基-苯
基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(5-环己基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-(5-叔丁基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-溴-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]
噁二唑,

2-[5-(3-溴-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑,

5-(3-甲氧甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-
[1,2,4]噁二唑,

2-[5-(3-甲氧甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑,

4-[5(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-

吡啶,

2-{1-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]

吡啶,

2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b],

3-[1-甲基-1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-[1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-磺酰甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-亚磺酰甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑, 或

5-(3-呋喃-3-基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑, 或其盐。

[0165] 本发明进一步具体的实施方案包括,

4-(4-环丙基-5-{1-[5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-{4-甲基-5-[1-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-邻甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-环丙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

2-{3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-5-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑-4-基}-乙醇,

4-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶,

3-(4-乙基-5-呋喃-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-

[1,2,4]噁二唑,

{3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-5-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑-4-基}-醋酸甲酯,

5-(2-氟-5-甲基-苯基)-3-[5-呋喃-2-基-4-(2-甲氧基-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-环丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-环丙基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[3-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶,

3-(5-环戊基-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-{4-乙基-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基}-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-对甲苯氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(2-甲氧基-乙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-乙基-5-甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{1-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

3-(4-烯丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-烯丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,

5-(4-烯丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-呋喃-2-基-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-甲醇,

3-(3-氯-苯基)-5-[4-乙基-5-(2-甲氧基-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-甲硫基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-(5-乙氧甲基-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-甲酸甲酯,

2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-(4-环丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-{1-[4-乙基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡嗪,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-吡啶,

5-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶-2-醇,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯酚,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-4-(四氢-呋喃-2-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-环丙基-5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-[4-乙基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-{1-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑,

4-{5-[3-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶,

3-(3-氯-苯基)-5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-甲硫基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

2-[5-(3-甲硫基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑,

5-(2,5-二甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(2-氟-5-甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-环丙基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-[4-甲基-5-(5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

4-{4-甲基-5-[5-(3-甲硫基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-甲基-4-[3-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

1-{3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯基}-乙酮(ethanone),

4-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-甲基-4-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

3-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-(4-丁基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-苄基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-呋喃-2-基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-2-甲基-吡啶,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(3-氯-苯基)-3-(5-噻吩-2-基-4-噻吩-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-{5-[3-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[3-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(5-溴-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-{5-[5-(5-溴-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(5-溴-2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-{5-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(3-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-[4-甲基-5-(5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二

唑,

2-氯-4-[3-(4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-吡啶,

2-氯-4-[3-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

2-氯-4-[3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

4-[4-甲基-5-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,
3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-苯基-[1,2,4]噁二唑,
5-(5-溴-2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑,
2-氯-4-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

4-{5-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-(3-氟-苯基)-5-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-(4-呋喃-2-基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氟-2-甲基-苯基)-3-(4-呋喃-2-基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-[3-(4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈,

3-[3-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈,

3-[3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

2-氯-4-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

4-[4-乙基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

3-[4-乙基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-4-基胺,

4-{5-[5-(5-溴-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑,

3-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-苯基-[1,2,4]噁二唑,

4-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲氧基-吡啶,

3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-甲基-4-[3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

4-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-吡啶,

5-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-[3-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-吡啶,

3-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-苄腈,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-

[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(2,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(2,5-二氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(2,5-二氟-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(2,5-二氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(2,5-二氟-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑,

4-[4-甲基-5-(3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

5-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,

5-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,

5-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-噻吩-3-甲腈,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(2-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-

[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(5-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-4-基胺,

3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-5-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑-4-基胺,

3-吡啶-4-基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-[1,2,4]三唑-4-基胺,

3-噻吩-2-基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-[1,2,4]三唑-4-基胺,

3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-吡啶,

5-(2,5-二氟-苯基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-

[1,2,4]噁二唑,

4-[4-乙基-5-(5-噻吩-3-基-异噁唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

4-乙基-3-呋喃-2-基-5-(5-噻吩-3-基-异噁唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-对甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-间甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-硝基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(2,5-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3-氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-噁唑-2-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-[5-(3-氯-苯基)-噁唑-2-基甲硫基]-4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

3-[5-(3-氯-苯基)-噁唑-2-基甲硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

5-(2-氯-5-甲基-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲硫基]-4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

3-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

4-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-

[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-乙基-3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

4-乙基-3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,

5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑,

3-{3-[5-(3-氯-噻吩-2-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-苄腈,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-

[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基
硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

4-[3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-
2-甲基-吡啶,

3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-甲氧基-苯基)-
[1,2,4]噁二唑,

5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-(3-甲氧基-苯基)-
[1,2,4]噁二唑,

5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二
唑,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-
[1,2,4]噁二唑,

3-[3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-
苄腈,

3-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑,

3-[5-(3-氯-苯基)-噁唑-2-基甲硫基]-4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑,

4-乙基-3-(5-噻吩-3-基-异噁唑-3-基甲硫基)-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑,

4-{3-[5-(3-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-
基}-2-甲基-吡啶,

4-{3-[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}
-2-甲基-吡啶,

4-{3-[5-(4-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-
基}-2-甲基-吡啶,

4-{3-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-
5-基}-2-甲基-吡啶,

4-[3-(4-乙基-5-对甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-
2-甲基-吡啶,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁
二唑,

4-{4-乙基-5-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(3-(氯-苯基)-3-[5-(3,5-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[5-(2,6-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

2-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-甲基-苯酚,

3-{1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

3-[5-(4-丁氧基-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

4-乙基-3-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

4-(4-乙基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-甲基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[4-氯-5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-[4-氯-5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

2-氯-4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-甲基-吡啶,

3-[5-(5-溴-呋喃-2-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

2-氯-4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-氯-4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-甲氧基-吡啶,

2-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-甲基-苄腈,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-5-氟-苄腈,

4-乙基-3-(5-苯基-异噁唑-3-基甲硫基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑,
4-甲基-3-(5-苯基-异噁唑-3-基甲硫基)-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑,
4-乙基-3-呋喃-2-基-5-(5-苯基-异噁唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑,
4-[4-乙基-5-(5-苯基-异噁唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,
4-[4-甲基-5-(5-苯基-异噁唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,
2-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,3,4]噁二唑,
4-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,
4-[4-乙基-5-(5-间甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,
4-{5-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,
3-[3-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈,
3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈,
3-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈,
3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈,
3-[5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苄腈,
3-[3-(4-甲基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈,
5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,
2-氯-4-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,
2-氯-4-[3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-

5-基]-吡啶,

2-(3-氯-苯基)-5-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,3,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-(4-甲基-5-噻唑-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑,

4-{4-乙基-5-[5-(4-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{4-乙基-5-[5-(3-硝基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-硝基-苯基)-[1,3,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

3-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[1-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-

基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

3-[5-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈,

3-[5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈,

3-[5-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈,

3-[5-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,3,4]噁二唑,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-(3-氯-苯基)-5-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,3,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-[1-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-[1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三

唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

2-氯-4-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

4-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{4-环丙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑,

2-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

3-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑,

3-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]

三唑,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(5-呋喃-3-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-氯-2-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯酚,

2-氯-4-[5-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶,

2-氯-4-[5-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶,

2-氯-4-[5-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶,

2-氯-4-[5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶,

2-氯-4-{5-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶,

2-(3-氯-苯基)-5-{1-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

5-(5-溴-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-

[1,3,4]噁二唑,

4-{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-(5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(4-乙基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(4-环丙基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(4-环丙基甲基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

2-(2-氟-5-甲基-苯基)-5-{1-[4-甲基-5-(2-甲基-噁唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-[1-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑,

2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-{1-[4-甲基-5-(2-甲基-噁唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑,

4-(4-环丙基甲基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(4-环丙基-5-{1-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁

二唑-2-基)-2-甲基-吡啶,

4-(5-{1-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶,

4-{5-[1-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶,

4-{5-[1-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶,

4-{5-[1-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶,

2-(3-氯-苯基)-5-{1-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑,

3-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

5-(3-氯-苯基)-3-{1-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-{1-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑,

4-[5-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-甲基-吡啶,

4-[5-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-甲基-吡啶,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-[5-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-

基]-2-甲基-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-4-环丙基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶,

3-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈,

4-氯-2-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯酚,

4-{4-环丙基-5-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{4-环丙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{4-环丙基-5-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-[4-环丙基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶,

3-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈,

4-{4-环丙基-5-[5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-{4-环丙基-5-[1-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-(4-环丙基-5-{1-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-{5-[5-(2-氯-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

2-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-

基]-4-甲基-苯酚,

4-(5-{1-[5-(2-氯-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

{3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯基}-甲醇,

3-[5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯酚,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(四氢-呋喃-2-基甲基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

(2-氯-苯基)-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-异丁基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-甲醇,

5-(2-氟-5-甲基-苯基)-3-[5-噻吩-2-基-4-(2,2,2-三氟-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

3-(2,5-二氟-苯基)-5-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-呋喃-3-基-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-(5-呋喃-3-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(5-呋喃-3-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶,

4-{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶,

3-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-

[1,2,4]噁二唑,

3-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-

[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氯-噻吩-2-基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-

[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氯-噻吩-2-基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-

[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氯-噻吩-3-基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-

[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基}-苯酚,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基}-苯酚,

3-(2,5-二氟-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(2,5-二氟-苯基)-5-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶,

2-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-5-甲氧基-嘧啶,

2-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-嘧啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲氧基-吡啶,

5-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲氧基-吡啶,

2-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-

基)-5-甲氧基-吡啶,

3-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-6-甲氧基-哒嗪,

3-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

5-(3-氯-苯基)-3-(5-呋喃-2-基-4-异丁基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-甲硫基-丙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-己基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-环丙基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-氟-苄基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-甲基-苄基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(2-甲基-丁基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-甲基-丁基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-[4-(2-氟-苄基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基氧甲基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙氧基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-

基)-吡啶,

4-(5-{1-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基]-乙氧基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

5-(2-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-呋喃-2-基-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-[3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯甲酸甲酯,

5-(2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(2,5-二氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-乙链烯基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-二氟甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(4-甲氧基-噁吩-3-基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(2-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(4-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-[1-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑,

-(5-{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

3-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-乙基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-[1,2,4]噁二

唑,

2-(3-氯-苯基)-5-[2-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑,

2-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-环丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

8-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

8-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

8-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

5-(5-溴-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯胺,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-磺酰基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-亚硫酰甲基)-[1,2,4]噁二唑,

2-甲基-6-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶-2-醇,

4-(5-{2-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-丙基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺,

8-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

8-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

8-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

8-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

8-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-呋喃-2-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

8-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(1H-吡咯-3-基)-[1,2,4]噁二唑,

4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶 1-氧化物,

5-(3-氯-苯基)-3-(2-呋喃-2-基-3-甲基-3H-咪唑-4-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-[4-(2-氟-乙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑,

5-(5-氯-噻吩-3-基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-

[1,2,4]噁二唑,

3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-羟基-苄腈,

3-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1-甲基-乙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-环丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶, 或者

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1,1-二甲基-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶,

3-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙氧基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(2-氯-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(4-环丙基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

3-{3-[1-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-苄腈,

3-{3-[1-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-苄腈,

3-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙硫基}-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-4-基胺,

3-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1-甲基-乙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

顺-4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-环丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1,1-二甲基-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-丙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1-甲基-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-环丙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-环丙基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

(S)-[1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯,

(S)-1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基胺,

(S)-[1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-二甲基-胺,

及其盐。

[0166] 本发明其它优选的实施方案包括:

4-(5-{2-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)

吡啶,

4-[5-(氯甲基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶,

4-(5-{2-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)

吡啶,

4-(5-{2-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)

吡啶,

4-(5-{2-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-甲基乙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三

唑-3-基)吡啶,

4-(5-{2-[5-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

4-(5-{2-[5-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

4-(4-甲基-5-{2-[5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)

吡啶,

4-(4-环丙基-5-{1-甲基-2-[5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

3-(3-氯-苯基)-5-{2-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯-苯基)-5-{2-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-1-甲基-乙基}-[1,2,4]噁二唑,

4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-1-环丙基-1H-咪唑-2-基)-吡啶,

3-(3-氯-苯基)-5-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1-甲基-乙基}-[1,2,4]噁二唑,

(S)-4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

4-(5-{(2S)-2-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

4-(5-{(2R)-2-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

5-(3-氯苯基)-3-((1R)-1-{[4-甲基-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]氧基}乙基)-1,2,4-噁二唑,

3-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

3-(5-((1R)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

5-(3-氯苯基)-3-((1R)-1-{[5-(4-氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]氧基}乙基)-1,2,4-噁二唑,

5-(3-氯苯基)-3-((1R)-1-{[5-(3,5-二氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]氧基}乙基)-1,2,4-噁二唑,

(+)-4-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

(-)-4-(5-((1R)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

(+)-4-(5-((1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

(-)-4-(5-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

(+)-4-(5-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

4-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-异噁唑-3-基]-乙氧基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,

N-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-3-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

3-吡啶-4-基-8-[1-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

N,4-二甲基-N-{[5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

N-{[5-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

N-{[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-N-环丙基-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

(+)-N-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-(3,5-二氟苯基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

(-)-N-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-(3,5-二氟苯基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

(+)-8-{(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

(-)-8-{(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,

(-)-N-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

(+)-N-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

(-)-N-{(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

(+)-N-{(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

3-[5-(3-吡啶-4-基-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3- α]嘧啶-8-基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]苄腈,

3-{5-[3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3- α]嘧啶-8-基甲基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}苄腈,

3-(5-{[甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-氨基]-甲基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)苄腈,

3-{5-[3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-8-基甲基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-苄腈,

3-{3-[(3-吡啶-4-基-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-8(5H)-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苄腈,

3-(3-{[[5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基] (甲基)氨基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苄腈,

3-(3-{[甲基(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苄腈,

3-(3-{[3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- α]嘧啶-8(5H)-基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苄腈,

N-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

3-{5-{[3-(吡啶-4-基-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[4,3- α]嘧啶-8(5H)-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苄腈,

3-{5-[3-(2-羟基-吡啶-4-基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3- α]嘧啶-8-基甲基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-苄腈,

N-{[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

N-{[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-4-环丙基-N-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-乙基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺,

[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-乙基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺,

N-{[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-N-异丙基-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

N-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基}-N-环丙基-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺,

[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基]-甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺,

N-{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-4-环丙基-N-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

N-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-甲基乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

4-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-甲基乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶,

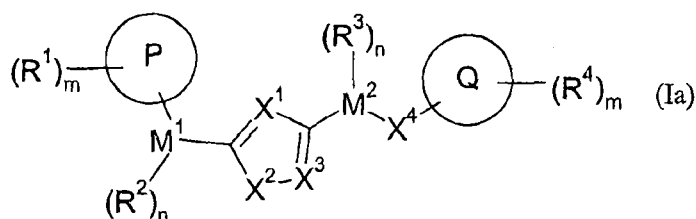
N-[(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基]-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺,

5-(3-氯苯基)-N-甲基-N-[(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-胺,

5-(3-氯苯基)-N-乙基-N-[(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-胺,

[0167]乙基-8-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-羧酸盐, 及其盐。

[0168]式 I 化合物更加适宜的例子是以式 Ia 表示的化合物



其中:

[0169] P 选自氢, C₃₋₇烷基或者包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 3-8 元环, 该环可以任选与包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 或 6 元环稠合;

[0170]R¹ 选自下组: 氢, 羟基, 卤素、硝基、C₁₋₆烷基卤代, OC₁₋₆烷基卤代, C₁₋₆烷基, OC₁₋₆烷基, C₂₋₆链烯基, OC₂₋₆链烯基, C₂₋₆炔基, OC₂₋₆炔基, C₀₋₆烷基 C₃₋₆环烷基, OC₀₋₆烷基 C₃₋₆环烷基, C₀₋₆烷基芳基, OC₀₋₆烷基芳基, CHO, (CO) R⁵, O (CO) R⁵, O (CO) OR⁵, O (CN) OR⁵, C₁₋₆烷基 OR⁵, OC₂₋₆烷基 OR⁵, C₁₋₆烷基 (CO) R⁵, OC₁₋₆烷基 (CO) R⁵, C₀₋₆烷基 CO₂R⁵, OC₁₋₆烷基 CO₂R⁵, C₀₋₆烷基氰基, OC₂₋₆烷基氰基, C₀₋₆烷基 NR⁵R⁶, OC₂₋₆烷基 NR⁵R⁶, C₁₋₆烷基 (CO) NR⁵R⁶, OC₁₋₆烷基 (CO) NR⁵R⁶, C₀₋₆烷基 NR⁵ (CO) R⁶, OC₂₋₆烷基 NR⁵ (CO) R⁶, C₀₋₆烷基 NR⁵ (CO) NR⁵R⁶, C₀₋₆烷基 SR⁵, OC₂₋₆烷基 SR⁵,

C_{0-6} 烷基 (SO) R^5 , OC_{2-6} 烷基 (SO) R^5 , C_{0-6} 烷基 SO_2R^5 , OC_{2-6} 烷基 SO_2R^5 , C_{0-6} 烷基 (SO₂) NR^5R^6 , OC_{2-6} 烷基 (SO₂) NR^5R^6 , C_{0-6} 烷基 NR^5 (SO₂) R^6 , OC_{2-6} 烷基 NR^5 (SO₂) R^6 , C_{0-6} 烷基 NR^5 (SO₂) NR^5R^6 , OC_{2-6} 烷基 NR^5 (SO₂) NR^5R^6 , (CO) NR^5R^6 , O (CO) NR^5R^6 , NR^5OR^6 , C_{0-6} 烷基 NR^5 (CO) OR^6 , OC_{2-6} 烷基 NR^5 (CO) OR^6 , SO_3R^5 和包含一个或多个独立的选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环, 其中所述环可以被一个或多个 A 取代;

[0171] M^1 选自下组: 键, C_{1-3} 烷基, C_{2-3} 链烯基, C_{2-3} 炔基, C_{0-4} 烷基 (CO) C_{0-4} 烷基, C_{0-3} 烷基 OC_{0-3} 烷基, C_{0-3} 烷基 (CO) NR^5 , C_{0-3} 烷基 (CO) NR^5C_{0-3} 烷基, C_{0-4} 烷基 NR^5 , C_{0-3} 烷基 SC_{0-3} 烷基, C_{0-3} 烷基 (SO) C_{0-3} 烷基和 C_{0-3} 烷基 (SO₂) C_{0-3} 烷基;

[0172] R^2 选自下组: 氢, 羟基, C_{0-6} 烷基氰基, 氧代, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} 烷基卤代, 卤素, C_{1-4} 烷基, O (CO) C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 (SO) C_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 (SO₂) C_{0-4} 烷基, (SO) C_{0-4} 烷基, (SO₂) C_{0-4} 烷基, OC_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 和 C_{0-4} 烷基 NR^5R^6 ;

[0173] X^1 、 X^2 和 X^3 独立地选自下组 CR, CO, N, NR, O 和 S;

[0174] R 选自下组: 氢, C_{0-3} 烷基, 卤素, C_{0-3} 烷基 OR^5 , C_{0-3} 烷基 NR^5R^6 , C_{0-3} 烷基 (CO) OR^5 , C_{0-3} 烷基 NR^5R^6 和 C_{0-3} 烷基芳基;

[0175] M^2 选自下组: 键, C_{1-3} 烷基, C_{3-7} 环烷基, C_{2-3} 链烯基, C_{2-3} 炔基, C_{0-4} 烷基 (CO) C_{0-4} 烷基, C_{0-3} 烷基 OC_{0-3} 烷基, C_{0-3} 烷基 NR^5C_{1-3} 烷基, C_{0-3} 烷基 (CO) NR^5 , C_{0-4} 烷基 NR^5 , C_{0-3} 烷基 SC_{0-3} 烷基, C_{0-3} 烷基 (SO) C_{0-3} 烷基和 C_{0-3} 烷基 (SO₂) C_{0-3} 烷基;

[0176] R^3 选自下组: 氢, 羟基, C_{0-6} 烷基氰基, 氧代, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} 烷基卤代, 卤素, C_{1-4} 烷基, O (CO) C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 (SO) C_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 (SO₂) C_{0-4} 烷基, (SO) C_{0-4} 烷基, (SO₂) C_{0-4} 烷基, OC_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 和 C_{0-4} 烷基 NR^5R^6 ;

[0177] X^4 选自下组: C_{0-4} 烷基 R^5 , C_{0-4} 烷基 (NR⁵R⁶), C_{0-4} 烷基 (NR⁵R⁶)=N, NR⁵ C_{0-4} 烷基 (NR⁵R⁶)=N, NOC₀₋₄ 烷基, C_{1-4} 烷基卤代, C, O, SO, SO₂ 和 S;

[0178] Q 是包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环, 其中基团任选与包含一个或多个独立选自 C、N、O 和 S 的原子的 5 元或 6 元环稠合, 其中稠合环可以被一个或多个 A 取代;

[0179] R^4 选自氢, 羟基, C_{0-6} 烷基氰基, 氧代, $=NR^5$, $=NOR^5$, C_{1-4} 烷基卤代, 卤素, C_{1-4} 烷基, OC_{1-4} 烷基, OC_{0-6} 烷基芳基, $O(CO)C_{1-4}$ 烷基, C_{0-4} 烷基(S) C_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基(SO) C_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基(SO₂) C_{0-4} 烷基, (SO) C_{0-4} 烷基, (SO₂) C_{0-4} 烷基, C_{1-4} 烷基 OR^5 , C_{0-4} 烷基 NR^5R^6 和包含一个或多个独立选自C、N、O或S的原子的5元或6元环, 所述环可以被一个或多个A取代;

[0180] R^5 和 R^6 独立选自氢, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{0-6} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基杂芳基和包含一个或多个独立选自C、N、O和S的原子的5元或6元环, 其中 R^5 和 R^6 可以共同构成包含一个或多个独立选自C、N、O和S的原子的5元或6元环;

[0181]其中任意一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 定义下的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{0-6} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{0-6} 烷基芳基和 C_{0-6} 烷基杂芳基都可以被一个或多个A取代;

[0182]A选自下组: 氢, 羟基, 氧代, 卤素, 硝基, C_{0-6} 烷基氰基, C_{1-4} 烷基, C_{0-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基卤代, OC_{1-6} 烷基卤代, C_{2-6} 链烯基, OC_{1-6} 烷基, C_{0-3} 烷基芳基, C_{0-6} 烷基 OR^5 , OC_{2-6} 烷基 OR^5 , C_{1-6} 烷基 SR^5 , OC_{2-6} 烷基 SR^5 , $(CO)R^5$, $O(CO)R^5$, OC_{2-6} 烷基氰基, C_{0-6} 烷基 CO_2R^5 , OC_{1-6} 烷基 CO_2R^5 , $O(CO)OR^5$, OC_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$, C_{1-6} 烷基 $(CO)R^5$, NR^5OR^6 , C_{0-6} 烷基 NR^5R^6 , OC_{2-6} 烷基 NR^5R^6 , C_{0-6} 烷基 $(CO)NR^5R^6$, OC_{1-6} 烷基 $(CO)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(CO)R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(CO)NR^5R^6$, $O(CO)NR^5R^6$, $NR^5(CO)OR^6$, C_{0-6} 烷基 $(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $(SO_2)NR^5R^6$, C_{0-6} 烷基 $NR^5(SO_2)R^6$, OC_{2-6} 烷基 $NR^5(SO_2)R^6$, SO_3R^5 , C_{1-6} 烷基 $NR^5(SO_2)NR^5R^6$, OC_{2-6} 烷基 $(SO_2)R^5$, C_{0-6} 烷基 $(SO_2)R^5$, C_{0-6} 烷基 $(SO)R^5$, OC_{2-6} 烷基 $(SO)R^5$ 和包含一个或多个独立选自C、N、O和S的原子的5元或6元环;

[0183] m 选自0, 1, 2, 3和4; 并且

[0184] n 选自0, 1, 2和3,

[0185]或其盐。

[0186]本发明涉及上述定义的式I和式IA的化合物及其盐的用途。用于药物制剂中的盐应该是可药用的盐, 而其它盐可以用于式I和Ia化合物的制备中。

[0187]可药用的盐的例子包括但是不限于盐酸盐, 4-氨基苯甲酸盐, 邻氨基苯甲酸盐, 4-氨基水杨酸盐, 4-羟基苯甲酸盐, 3,4-二羟基苯甲酸盐, 3-羟基-2-萘甲酸盐, 硝酸盐和三氟醋酸盐。其它可药用的盐以及制备这些盐的方法可参考如 Remington's Pharmaceutical Sciences (第十八版, Mack 出版公司)。

[0188]一些式 I 的化合物可具有手性中心和/或几何异构中心 (E-和 Z-异构体), 因此可以理解本发明包括所有这些光学异构体、非对映异构体和几何异构体。

[0189]本发明涉及式 I 化合物的任意的以及所有的互变异构形式。

[0190]本发明涉及下列化合物, 其可以用作式 I 化合物制备过程中的中间体:

6-甲基吡啶-4-甲酸,
1-氰基-3-乙基苯,
3-乙基苯甲酸,
3-氟-5-甲基-苯甲酸,
3-甲氧基甲基-苯甲酸,
N-羟基-3-甲氧基-苄脒,
N-羟基-苄脒,
N-羟基-3-甲基-苄脒,
5-氯甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
5-氯甲基-3-苯基-[1,2,4]噁二唑,
5-氯甲基-3-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,
3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄脒,
3-(5-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苄脒,
3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-噻吩-3-基-[1,2,4] 噁二唑,
3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-甲基吡啶,
3-氯甲基-5-(3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
4-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡啶,
3-氯甲基-5-(3-乙基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-二甲基-胺,
3-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
5-(3-溴-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(3-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-噻唑-4-基-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(3-碘-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(3-甲氧基甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-甲基-5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-甲基-5-吡啶-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(4-苄基-吗啉-2-基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-叔丁基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-甲基-5-噻唑-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-环己基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-氯-噻吩-3-甲酸,
3-甲硫基-苯甲酸,
3-环丙基-苯甲酸,
3-叔丁氧基羰基氨基-苯甲酸,
3-乙酰基-苯甲酸,
2-甲基-异烟酰肼,
5-氯-2-氟-苯甲酰肼,
3-氰基-苯甲酰肼,
2-氯-异烟酰肼,
2-氟-5-甲基-苯甲酰肼,
嘧啶-4-羧酸酰肼,
3-氟-N-羟基-苄脒,

N-羟基-噻吩-3-羧基脒,
2-氯-N-羟基-丙脒,
3,N-二羟基-苄脒,
N-羟基-2-甲基-苄脒,
N-羟基-2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙脒,
3-氯-N-羟基-苄脒,
N-羟基-2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙脒,
2,5-二氟-N-羟基-苄脒,
4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-丁基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-(3-甲氧基-丙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-苄基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-呋喃-2-基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-噻吩-2-基-4-噻吩-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-呋喃-2-基甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-呋喃-2-基甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(3-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(2-氟-5-甲基-苯基)-4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(3-甲基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(2-氯-6-甲基-吡啶-4-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(5-溴-呋喃-2-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(四氢-呋喃-2-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,

4-乙基-5-硫代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸甲酯,
5-(2-氯-吡啶-4-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(2-氯-6-甲氧基-吡啶-4-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
3-(5-巯基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苄腈,
5-(3-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(4-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(2-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(3-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(3,5-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(2,6-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(4-丁氧基-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-苯并[1,3]间二氧杂环戊链烯基-5-基-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-嘧啶-5-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-呋喃-3-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-(四氢呋喃-2-基甲基)-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
5-环戊基-4-乙基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
5-(3,5-二氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(3-甲基苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(4-甲基苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-(3-硝基苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,

5-(2,5-二氟苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(3-氯苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
5-(4-氯苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-5-甲氧基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-甲基-5-吡啶-4-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-烯丙基-5-呋喃-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-苯氧基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-羟甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-(2-甲氧基-乙基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-甲硫基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
5-乙氧基甲基-4-乙基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
5-呋喃-3-基-4-甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-甲基-5-嘧啶-4-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-哒嗪-4-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-吡啶-4-基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-(6-羟基-吡啶-3-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-(4-羟基-苯基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-对甲苯氧基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-嘧啶-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-(5-甲氧基-嘧啶-2-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-环丙基甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-环丙基-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
5-呋喃-2-基-4-(2-甲氧基-乙基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-环丙基-5-呋喃-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
(3-噻吩-2-基-5-硫代-1,5-二氢-[1,2,4]三唑-4-基)-醋酸甲酯,

4-环丙基甲基-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-(2-甲氧基-乙基)-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
噻吩-2-基-4-(2,2,2-三氟乙基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-环丙基-5-嘧啶-4-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-环丙基-5-吡啶-3-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇,
4-乙基-3-甲磺酰基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑,
4-(5-甲磺酰基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,
4-(2-羟基-乙基)-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-(4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶,
甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺,
3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,
3-呋喃-2-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶,
4-乙基-5-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
4-乙基-5-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮,
5-氯甲基-3-苯基-[1,2,4]噁二唑,
5-氯甲基-3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
5-氯甲基-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
5-氯甲基-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑,
5-氯甲基-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑,
3-(5-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯酚,
5-氯甲基-3-邻甲苯基-[1,2,4]噁二唑,
5-氯甲基-3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
5-氯甲基-3-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄腈,
2-氯-4-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶,
3-氯甲基-5-(2,5-二甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(2,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(2-氟-5-溴-苯基)-[1,2,4]噁二唑,

3-氯甲基-5-(3-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(3-甲硫基-苯基)-[1,2,4]噁二唑 ,
3-氯甲基-5-(3-环丙基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-氨甲酸叔丁酯,
1-[3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-乙酮,
5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑,
2-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-苯酚,
3-氯甲基-5-(2-氯-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑,
3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄腈,
3-氯甲基-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑 ,
3-氯甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑 ,
5-(5-溴-2-氟-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑,
5-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-噻吩-3-甲腈,
2-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-苄腈,
3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-氟-苄腈,
3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-氟-苄腈,
4-氯-2-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯酚,
3-(1-氯-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-(1-氯-乙基)-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
3-(1-氯-乙基)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
[3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲醇,
3-氯甲基-5-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-呋喃-3-基-[1,2,4]噁二唑,
3-氯甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑,
1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙醇,
[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-甲醇,

1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙醇,
[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-甲醇,
2-氯甲基-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑,
2-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑,
4-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶,
2-氯甲基-5-间甲苯基-[1,3,4]噁二唑,
3-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苄腈,
2-氯-4-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶,
2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑,
2-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑,
2-(1-溴-乙基)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑,
4-[5-(1-溴-乙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-甲基-吡啶,
2-(1-溴-乙基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑,
2-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑,
3-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑,
1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇,
1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇,
5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸甲酯,
5-噻吩-3-基-异噁唑-3-甲酸甲酯,
5-苯基-异噁唑-3-甲酸甲酯,
5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-甲酸乙酯,
5-(5-氯-噻吩-3-基)-异噁唑-3-甲酸甲酯,
[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇,
[2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基]-甲醇,
[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基]-甲醇,
5-(噻吩-3-基-异噁唑-3-基)甲醇,
[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇,
(5-苯基-异噁唑-3-基)-甲醇,
[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-基]-甲醇,
[5-(5-氯-噻吩-3-基)-异噁唑-3-基]-甲醇,

甲磺酸 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙酯,
甲磺酸 2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基甲酯,
甲磺酸 3-(3-氯-苯基)-异吡咯-5-基甲酯,
甲磺酸 5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲酯,
甲磺酸 -苯基)-异噁唑-5-基]-乙酯,
甲磺酸 5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲酯,
甲磺酸 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲酯,
甲磺酸 5-噻吩-3-基-异噁唑-3-基甲酯,
甲磺酸 5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲酯,
甲磺酸 5-苯基-异噁唑-3-基甲酯,
甲磺酸 5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-基甲酯,
甲磺酸 5-(5-氯-噻吩-3-基)-异噁唑-3-基甲酯,
甲磺酸 1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙酯,
甲磺酸 1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙酯,
甲磺酸 4-氯-5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲酯,
嘧啶-4-甲酸,
3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-甲酸甲酯,
2-溴甲基-5-(3-氯-苯基)-噁唑,
2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-甲酸甲酯,
2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-甲酸甲酯,
1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇,
1-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基]-乙醇,
[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇,
3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙酰肼,
3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丁酰肼,
3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙亚氨酸乙酯盐酸盐,
3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酰肼,
[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙酰肼,
(R)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酰肼,
3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-甲基-丁酰肼,

3-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-哌啶-2-酮,
3-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-哌啶-2-酮,
3-氯甲基-5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑,
1-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-1H-苯并三唑,
(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙腈,
2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-丙酸,
2-(4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-丙酸,
3-(3-氯-苯基)-5-(4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑, 或者
{3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯}.

药物制剂

[0191]本发明的一个方面是提供一种包含式 I 化合物或其盐的药物制剂, 用于预防和/或治疗代谢型谷氨酸受体亚型 5 受体 (mGluR5) 介导的疾病或者下列的任意种疾病。

[0192]组合物可以是适于口服给药的形式, 如片剂、丸剂、糖浆、粉末剂、颗粒剂或胶囊剂, 适于胃肠道外注射的无菌溶液、混悬液或乳剂 (包括静脉内、皮下、肌内、血管内注射剂或输液), 适于局部给药的软膏、贴剂或乳膏, 或者适于直肠给药的栓剂。

[0193]总之, 上述组合物可以使用一种或多种常规赋形剂、药用稀释剂和/或惰性载体以常规方法制备。

[0194]本发明的另一方面提供一种包含以治疗有效量的式 I 化合物为活性成分结合一种或多种可药用的稀释剂、赋形剂和/或惰性载体的药物制剂。

[0195]式 I 化合物治疗哺乳动物包括人的适宜日剂量为口服给药大约 0.01 至 250 mg/kg 体重, 胃肠道外给药大约 0.001 至 250 mg/kg 体重。活性成分通常的日剂量依据多种因素如相关适应症、给药途径、患者的年龄、体重和性别而在一个很宽的范围内变化, 可以由医生来决定。

医药用途

[0196]已经发现本发明的化合物或其盐对个体代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 亚型表现出高度的有效性和选择性。本发明的化合物特别对 I 组 mGluR 受体具有有效性和选择性, 其中更加特别的是针对 mGluR5。因此, 本

发明式 I 的化合物有望用于预防和/或治疗与 I 组 mGluR 受体兴奋性激活作用有关的病症以及用于抑制由 I 组 mGluR 受体特别是 I 组 mGluR 受体为 mGluR5 时的兴奋性激活作用而引起的神经元损伤。这些化合物可以用于产生哺乳动物包括人的 I 组 mGluR 特别是 mGluR5 的抑制作用。

[0197]mGluR5 在中枢和外周神经系统以及其它组织中高度表达。因此，预期本发明化合物非常适于预防和/或治疗 mGluR5 受体介导的疾病如急性和慢性神经和精神疾病以及慢性和急性疼痛。

[0198]其它的疾病是阿尔茨海默氏疾病，老年痴呆，AIDS-引起的痴呆，帕金森病，肌萎缩性侧索硬化，亨廷顿舞蹈病，偏头痛，癫痫，精神分裂症，抑郁症，焦虑症，急性焦虑症，强迫症，眼科疾病如视网膜病、糖尿病性视网膜病、青光眼，耳神经病症如耳鸣，化疗引起的神经病变，疱疹感染后神经痛和三叉神经痛，耐受，依赖性，成瘾和嗜欲疾病，神经发育障碍包括 Fragile X、孤独症、智力迟钝、精神分裂症和唐氏综合征。

[0199]化合物也适合预防和/或治疗与偏头痛，炎性痛，神经性疼痛包括糖尿病性神经病变、关节炎和风湿性疾病，腰背痛、术后痛有关的疼痛以及与多种病症包括咽峡炎、肾或胆囊绞痛、月经、偏头痛和痛风有关的疼痛。

[0200]其它病症是中风，头部创伤，缺氧性和缺血性创伤，低血糖，心血管疾病和癫痫。

[0201]治疗性或预防性治疗特定疾病所需的剂量必须依据治疗的主体，给药途径和所治疗疾病的严重程度而加以变化。

[0202]本发明涉及上述定义的式 I 的化合物用于治疗中。

[0203]本发明涉及上述定义的式 I 的化合物用于预防和/或治疗神经疾病。

[0204]本发明涉及上述定义的式 I 的化合物用于预防和/或治疗精神性疾病。

[0205]本发明涉及上述定义的式 I 的化合物用于预防和/或治疗慢性和急性疼痛疾病。

[0206]本发明涉及上述定义的式 I 的化合物用于预防和/或治疗 mGluR5 受体介导的疾病。

[0207]本发明涉及上述定义的式 I 的化合物用于预防和/或治疗阿尔茨海默氏疾病，老年痴呆，AIDS-引起的痴呆，帕金森病，肌萎缩性侧索硬化，亨廷

顿舞蹈病, 偏头痛, 癫痫, 精神分裂症, 抑郁症, 焦虑症, 急性焦虑, 眼科疾病如视网膜病、糖尿病性视网膜病、青光眼, 耳神经病症如耳鸣, 化疗引起的神经病变, 疱疹感染后神经痛和三叉神经痛, 耐受, 依赖性, Fragile X、孤独症、智力迟钝、精神分裂症和唐氏综合征。

[0208]本发明涉及上述定义的式 I 的化合物用于预防和/或治疗与偏头痛, 炎性痛, 神经性疼痛包括糖尿病性神经病变、关节炎和风湿性疾病, 腰背痛、术后痛有关的疼痛以及与多种病症包括咽峡炎、肾或胆囊绞痛、月经、偏头痛和痛风有关的疼痛。

[0209] 本发明涉及上述定义的式 I 的化合物用于预防和/或治疗中风, 头部创伤, 缺氧性和缺血性创伤, 低血糖, 心血管疾病和癫痫。

[0210]本发明涉及式 I 和式 II 化合物在治疗胃肠疾病中的用途。

[0211]本发明其它实施方案涉及式 I 和式 II 化合物用于制备抑制暂时性食管下部括约肌松弛的药物, 用于制备治疗 GERD 的药物, 用于制备预防胃肠返流的药物, 用于制备治疗反胃, 治疗哮喘, 治疗喉炎, 治疗肺病和调整发育停滞的药物的用途。

[0212]本发明还涉及上述定义的式 I 化合物用于制备预防和/或治疗 mGluR5 受体介导的疾病和其它上述所列任意种疾病的药物的用途。

[0213]本发明还提供治疗和/或预防 mGluR5 介导的疾病和上述所列任意种疾病的方法, 包括给予患者有效量的上述式 I 化合物, 对象为患有所述疾病或者存在患该病风险的患者。

[0214]在本发明的上下文中, 除非有相反的特定指示, 术语“治疗”包括治疗以及预防。术语“治疗的”和“治疗地”作相应的解释。

[0215]在本说明书中, 除非另有说明, 否则术语“拮抗剂”表示通过任何方式部分地或者完全地阻断导致配体产生响应的转导途径的化合物。

[0216]除非另有说明, 否则术语“疾病”表示与代谢型谷氨酸受体活性有关的任意种病症或疾病。

非医药用途

[0217]除了具备药物治疗用途外, 式 I 化合物或其盐还用在实验室动物如猫、狗、家兔、猴子、大鼠和小鼠中作为评估 mGluR 有关活性抑制剂效应的体外和体内试验系统的开发和标准化的药理学工具, 作为开发新的治疗药物的

一部分。

药理学

[0218] 使用功能活性的标准测定法可分析本发明化合物的药理性质。例如在 Aramori 等, Neuron 8:757 (1992), Tanabe 等, Neuron 8:169(1992), Miller 等, J. Neuroscience 15: 6103(1995), Balazs, 等, J. Neurochemistry 69:151(1997)中描述的谷氨酸受体测定法的实例是本领域众所周知的。这些出版物中所描述的方法学在此引入作为参考。适宜地, 通过测定细胞内钙动员、细胞内表达 mGluR5 的 $[Ca^{2+}]_i$ 可研究本发明化合物。

[0219] 通过检测载有荧光指示剂荧-3 的细胞的荧光变化来测量细胞内钙动员。使用 FLIPR 系统(分子装置)测量荧光信号。一种两次添加的试验用于检测或者活化或者拮抗受体的化合物。

[0220] 为了 FLIPR 分析, 将表达人 mGluR5d 的细胞接种于被胶原涂布的底部透明并具有黑色侧面的 96-孔板, 在接种后 24 小时进行 $[Ca^{2+}]_i$ 动员分析。

[0221] 使用 0.800 W 激光装置和 0.4 秒 CCD 照相机快门速度, 进行 FLIPR 实验。将 160 μ L 缓冲液注入细胞板的每个孔, 开始各个 FLIPR 实验。在各自添加化合物后, 以 1 秒为间隔将荧光信号取样 50 次, 随后以 5 秒为间隔取样 3 次。取样期间在响应峰最高点作为测量响应值。

[0222] 从重复执行的 8-点浓度响应曲线(CRC)中获得的数据, 确定 EC_{50} 和 IC_{50} 。通过衡量从孔板中所观察到的所有最大效应的响应值, 产生激动剂的 CRC。拮抗剂阻断的激动剂激发以在同一孔板上的 14 个对照孔中激动剂激发的平均反应作为规范。

[0223] 我们验证了以肌醇磷酸(IP_3) 翻转为基础的 mGluR5d 继发功能的测定法。作为磷脂酶 C 翻转介导的受体的指数, 测量了 IP_3 的蓄积。用 $[3H]$ 肌醇将稳定地表达人 mGluR5d 受体的 GHEK 细胞孵化过夜, 在 HEPES 缓冲盐水中洗涤 3 次, 用 10 mM LiCl 预孵化 10 分钟。加入化合物(激动剂), 并在 37 $^{\circ}C$ 孵化 30 分钟。通过将测试化合物预孵化 15 分钟, 然后在谷氨酸(80 μ M)或 DHPG(30 μ M)存在下孵化 30 分钟来确定拮抗剂的活性。加入过氯酸(5%)终止反应。将样品收集并中和, 使用 Gravity-Fed 离子交换柱将肌醇磷酸盐分离。

[0224] 下述的药理学实例说明用于测试本发明化合物的详细实验设计。

[0225] 缩写

FLIPR	荧光成像板阅读器
CCD	电荷耦合器件
CRC	浓度响应曲线
GHEK	表达谷氨酸运载体的人胚肾
HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸（缓冲液）
IP3	肌醇三磷酸
DHPG	3,5-二羟苯基甘氨酸;
BSA	牛血清白蛋白
EDTA	乙二胺四乙酸

制备方法

[0226] 本发明另一个方面提供制备式 I 化合物或其盐的方法。

[0227] 通过对该方法以下的全部叙述，可以理解：在适当的地方加上合适的保护基团，随后从各种反应物和中间体上除去；在某种意义上，这容易被有机合成领域的技术人员理解。使用这样的保护基团以及合适保护基团的实例的常规规程描述在，例如，"Protective Groups in Organic Synthesis" T.W.Green,P.G.M. Wuts,Wiley—Interscience,New York,1999。也可以理解：在向最终产物合成的途径中的任何中间体或最终产物上，通过化学操作能够将一种基团或取代基转换成另外的基团或取代基，其中转换的可能类型只受限于该分子在此阶段所载有的其他的官能度对转换所应用的条件和反应物的固有不相容性。这样的固有不相容性，和以适当的次序实现适用的转换和合成步骤来防止其发生的方法，将容易被有机合成领域的技术人员所理解。下面给出转换的实例，并且可以理解所述的转换不只限于一般的举例说明过的转换的基团或取代基。对其他合适的转换的参考和叙述提供在"Comprehensive Organic Transformations — A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock,VHC Publishers, Inc.(1989)中。其他适合反应的参考和叙述描述在有机化学教科书中，例如"Advanced Organic Chemistry",March, 第四版 McGraw Hill(1992) 或 ,"Organic Synthesis",Smith,McGraw Hill,(1994)。纯化中间体和最终产物的技术包括，例如柱或转动板上的正和反相色谱法、重结晶、蒸馏、和液-液或固-液萃取；这容易被本领域的技术人员理解。除了已定义的不同处之外，基团或取代基的定义如同式 I。除非另外说明,术语“室温”和“环境温度” 意谓温度为 16 ~ 25

°C。

[0228] 除非另外说明,P、Q、X¹、X²、X³、X⁴、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、M¹、M²、m 和 n,如式I所定义。

[0229] 所有的原材料是商业上可获得的或文献中早期描述的。

[0230] 对于 ¹H 和 ¹³C NMR 谱,除非另外标明,在氘代氯仿作为溶剂中使用 TMS 或残留溶剂信号作为参考,分别在 300、400 和 400 MHz 操作下,用 Bruker 300、Bruker DPX400 或 Varian +400 光谱仪记录 ¹H 和 ¹³C 核磁共振光谱。所有报告的化学位移在 δ 量度以上 ppm 计信号的精细分裂出现于记录中。(s:单峰、d:双峰、t:三重峰、q:四重峰、m:多重峰)。

[0231] 在由 Alliance2795(LC)和 ZQ 单个四极杆质谱仪组成的 Waters LCMS 上,记录在线分析的液相色谱分离和随后的质谱检测。质谱仪装备电喷射离子源,以阳离子或阴离子方式操作。离子喷射电压是 ± 3 kV,质谱仪从 100—700 m/z 以 0.8 s 扫描时间进行扫描。向柱 X—Terra MS,Waters,C8,2.1 $\times$ 50mm,3.5 μ m 中,应用 10mM 醋酸铵(aq.)或 0.1% TFA(aq.)中的 5 %~100%乙腈线性梯度法。

[0232]在具有二极管阵列检测器 Gilson 自动制备的 HPLC 上运行制备的反相色谱法,使用的柱子为 XTerra MS C8,19 $\times$ 300mm,7 μ m。

[0233] 在具有二极管阵列检测器和 ZQ 质量检测器的 Waters 自动纯化的 LC—MS 系统运行 MS—触发的制备反相色谱法,使用的柱子为 XTerra MS C8,19 $\times$ 100 mm,5 μ m。

[0234] 离心薄层色谱法在旋转的涂覆有硅胶/石膏(Merck,带有硫酸钙的 60 PF-254)的玻璃片上完成,涂层厚 1.2 或 4 mm,使用 TC Research 7924 T 离心薄层色谱仪。

[0235] 使用化学洗提提取柱(Varian,cat #1219—8002),Mega BE—SI(Bond Elut Silica) SPE 柱(Varian,cat # 12256018; 12256026; 12256034),或者用二氧化硅—填充的玻璃柱的快速色谱法,执行产物的纯化。

[0236] 微波加热执行于 Smith 合成器单模微波腔中,以 2450 MHz 产生连续照射(Personal Chemistry AB,Uppsala,Sweden)。

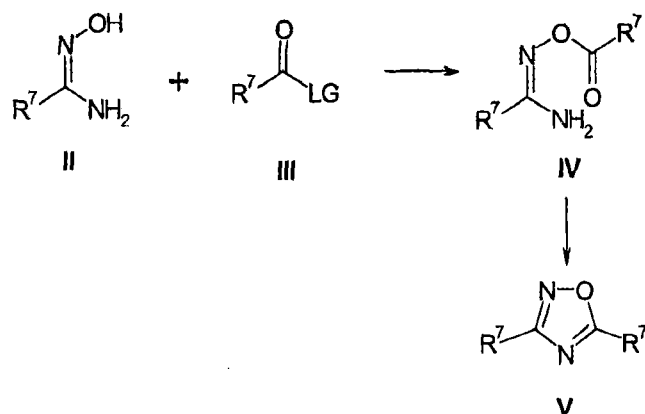
[0237] 缩写:

atm 大气压

aq.	水的
CDI	N,N'-甲酰基二咪唑
d	天
DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	N, N'-二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
DEA	N,N'-二异丙基乙胺
DIC	N,N'-二异丙基碳二亚胺
DMAP	N,N'-二甲基-4-氨基吡啶
DMF	N,N'-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EA	乙酸乙酯
BOPA	过氧化苯甲酰
EDCI	N-[3-(二甲氨基) 丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
EtOH	乙醇
Et ₂ O	二乙醚
h	小时
hep	庚烷
hex	己烷
P-BEMP	聚苯乙烯联合 2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基- 1,3 - 二甲基-全氢化-1,3,2-二氮杂磷杂环己烯 (Diazaphosporine)
Deoxofluor	[双(2-甲氧基乙基) 氨基] 硫三氟化物
DAST	(二乙基氨基)三氟化硫
EDCI	1- (3-二甲氨基丙基) -3-乙基碳二亚胺盐酸盐
HOBt	1-羟基苯并三唑水合物
THF	四氢呋喃
TFA	三氟醋酸
Et	乙基
Ac	乙酰基
DIBAL	二异丁基氢化铝

M _N	摩尔和当量
MeOH	甲醇
HBTU	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒阳离子六氟磷酸盐
Boc	叔丁氧基羰基氧
HMDS	六甲基二硅胺烷
Ms	甲磺酰或甲烷磺酰
min	分钟
NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,还原型
nBuLi	1-丁基锂
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
Novozyme 435®	聚合物支持的南极洲假丝酵母属的商标名称
o.n.	过夜
prep	制备
r.t.或rt	室温
sat.	饱和的
TEA	三乙胺
LDA	二异丙基氨基锂
LHA	氢化铝锂
MCPBA	间氯过氧苯甲酸
SPE	固体萃取
Lawesson's 试剂	[2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物]
TFA	三氟醋酸
Ts	甲苯磺酰基或对甲苯磺酰基

[0238] 式 V 化合物的通用合成



[0239] 式 V 化合物, 其中 R^7 独立地选自 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$ 、 $M^2-(R^3)_n-X^4-Q-(R^4)_{m2}$ 、和 $M^2-(R^3)_n-G$, 其中 G 是离去基团或随后可以被转换成离去基团的基团。将适当的活化的式 III 化合物与式 II 化合物反应形成式 IV 化合物, 然后将式 IV 化合物环化可以制得式 V 化合物; 其中式 III 的 LG 是离去基团。在合适的溶剂例如甲醇、乙醇、水或其混合物中, 使用适当的碱例如氢氧化物、碳酸盐或醋酸盐, 通过羟胺的加成作用, 从合适的腈可以制得式 II 化合物。

[0240] 式 III 化合物可以如下活化: i) 使用合适的试剂例如草酰氯或亚硫酸氯, 由酸形成酰氯; ii) 用试剂例如烷基氯甲酸酯处理形成酸酐或混合酸酐; iii) 在酰胺偶合反应中使用传统方法使酸活化例如用 EDCI 与 HOBt 或脲阳离子盐如 HBTU; iv) 使用强碱如叔丁醇使羟基脒去质子化时, 形成烷基酯; v) 任何其他合适的活化方法形成预期的底物。

[0241] 使用适当的非质子溶剂例如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N 二甲基甲酰胺或甲苯与任选适当的有机碱例如三乙胺、二异丙基乙胺等或者无机碱例如碳酸氢钠或碳酸钾可以实现酯的形成。

[0242] 对粗制的酯用具有更高沸点的溶剂例如 DMF 的蒸发和取代作用, 或用水提取以提供半纯化的原料, 或用标准色谱方法纯化的原料, 可以执行用于形成噁二唑的酯的环化。在合适的溶剂例如吡啶或 N,N 二甲基甲酰胺中, 通过常规加热或微波辐射法(100—180℃), 或在四氢呋喃中, 使用试剂如氟化四丁铵的低温方法或通过任何其他合适的已知的文献方法可以实现环化。

[0243] 其他适合受保护的相容性非反应功能团也可以存在于底物中。

[0244] 上述反应更多的实施例出现在 Poulain 等, Tetrahedron

Lett.,(2001),42,1495—98,Ganglott 等,Tetrahedron Lett.,(2001),42,1441—43,在此引入作为参考。

[0245] 用于制备式 II 和 III 化合物的腈和酸的合成

[0246] 芳基腈可由多种方法获得,包括芳基卤化物或三氟甲酸酯在适当的溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中,使用适当的氰化物来源例如氰化锌,在钯或镍催化作用下的氰化。在适当的溶剂例如乙醇水溶液中,酸性或者碱性条件下,对应的酸可通过腈的水解获得。芳基酸也可以从多种其他的来源获得,包括碘—或溴—锂交换,随后通过捕集 CO₂ 直接得到酸。

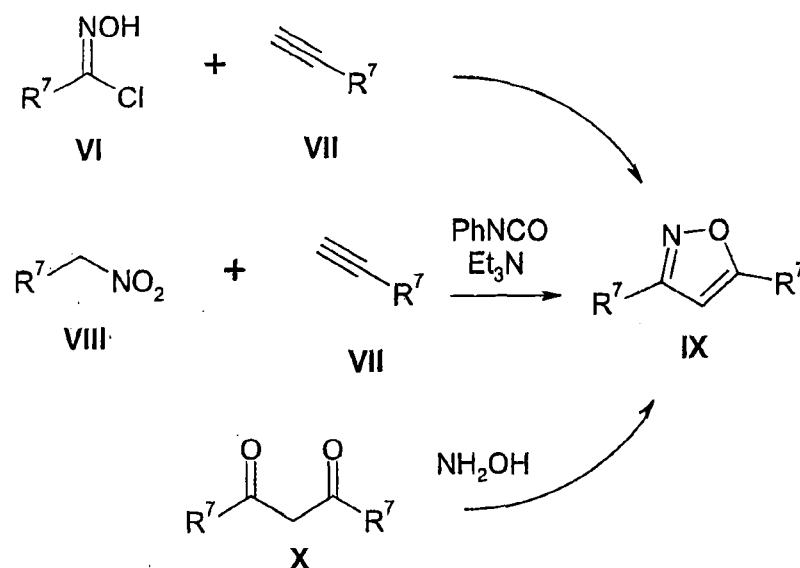
[0247] 使用任何相容的活化酸的方法,可以将酸转化成的伯酰胺,包括经由酰氯或混合酸酐,随后用任何来源的氨捕获,包括适当碱存在下的氯化铵,氢氧化铵,甲醇中的氨或在非质子溶剂例如二噁烷中的氨。使用多种脱水试剂例如草酰氯或亚硫酰氯可以使酰胺中间体转化成腈。这种将酸相继转化成腈的反应也可以应用于非芳香酸,包括适当受保护的氨基酸类衍化物。在氨基酸中或在任何其他的酸原料的远距离位置上,胺的适当保护基团可以是除去胺官能度的碱性和亲核性的任何基团,包括如 Boc 这样的氨基甲酸酯保护基团。

[0248] 利用商业上可得的类似物,更容易制得某些酸。例如,6-甲基吡啶-4-甲酸由 2-氯-6-甲基吡啶-4-甲酸的脱氯作用而制得。取代的氟-苄腈和苯甲酸的特定类型可由下获得的:在碱例如碳酸钾存在的相容的溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中,升温(80—120℃) 足够长的时间,通过用合适的亲核试剂例如咪唑置换溴-二氟苯的一个氟基。溴基团随后可以制成上述的酸或腈。

[0249] 利用容易获得的取代的间苯二甲酸衍生物,可以制得 1,3-二取代的和 1,3,5-三取代的苯甲酸和苄腈。二元酸酯的单水解作用使得酸同多种试剂(最通常的活化剂例如亚硫酰氯、草酰氯或氯甲酸异丁酯等)能选择性反应。从活化的酸可获得许多产品。伯酰胺除如上所述通过脱水以形成腈之外,在相容的溶剂例如四氢呋喃中,使用多种还原剂例如硼氢化钠的条件下,依赖混合酸酐或酰氯可以实现还原成羟甲基类似物。在适当的溶剂例如乙醇中,使用适当的催化剂源例如披钯碳,依靠催化氢化作用,羟甲基衍生物可以进一步地被还原成甲基类似物。羟甲基也可以用于适合苯甲醇(benzylic alcohols)的任何反应例如酰化作用、烷基化作用、转化成卤素等。当商业上不能获得时,这种

类型的卤甲基苯甲酸也可以由甲基衍生物的溴化而制得。由羟甲基衍生物烷化而得到的醚也可以得自：在适当的溶剂例如四氢呋喃或乙醇中，使用适当的碱例如碳酸钾或氢氧化钠，由卤甲基芳基苯甲酸酯衍生物与适当的醇反应。当其他的取代基存在时，这些也可以应用于标准的转化反应。用酸和亚硝酸钠处理苯胺可以生成重氮盐，使用四氟硼酸，可以将重氮盐转化成卤化物例如氟化物。在合适的碱例如碳酸钾存在下，酚类与烷化剂反应形成芳香醚。

[0250] 式 IX 化合物的形成



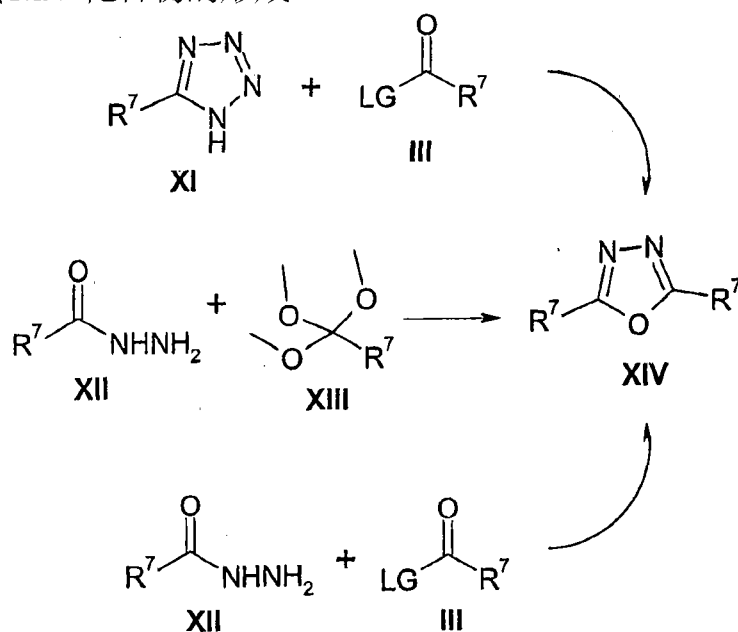
[0251] 式 IX 化合物，其中 R^7 独立地选自 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$ 、 $M^2-(R^3)_n-X^4-Q-(R^4)_{m2}$ 、和 $M^2-(R^3)_n-G$ ，其中 G 是离去基团或随后可以转换成离去基团的基团。在溶剂例如甲苯中，合适的温度 ($0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$) 和碱性条件下，使用合适的碱例如碳酸氢钠或三乙胺，在式 VI 和式 VII 的化合物之间通过 1,3-偶极环加成可以制备式 IX 化合物。类型 VI 的化合物的合成在现有文献中已有记载，例如 Kim, Jae Nyoung; Ryu, Eung K; J. Org. Chem. (1992), 57, 6649-50。在升温 ($50^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$)、存在碱例如三乙胺下，使用经由亲电试剂例如 $PhNCO$ 活化的类型 VIII 的取代的硝基甲烷，也可以引起类型 VII 的炔的 1,3-偶极环加成。Li, C-S.; Lacasse, E.; Tetrahedron Lett. (2002) 43; 3565 - 3568。类型 VII 的一些化合物是商业上可得到的，或者可以通过本领域技术人员所知道标准方法来合成。

[0252] 任选地，在碱性例如使用氢化钠或叔丁醇钾下条件，由甲基酮和酯

进行克莱森缩合得到式 X 化合物, 经由缩合及随后使用羟胺环化可以在升温 (60~120°C) 条件下例如以其盐酸盐形式生成式 IX 化合物。

[0253] 可以理解对于两种方法官能团随后的转换可能是必要的。至于酯基团, 这些转换可以包括但不限于以下 3 种规程中的任一种: a) 在溶剂例如 THF 中, 使用合适的还原剂例如 LAH 的完全还原反应。b) 使用合适的选择性还原剂例如 DIBAL 的部分还原反应, 随后由烷基卤代烷化。c) 在溶剂例如甲苯或 THF 中, 使用烷基金属试剂例如烷基镁卤化物烷化, 随后在甲醇中用例如硼氢化钠还原。

[0254] 式 XIV 化合物的形成

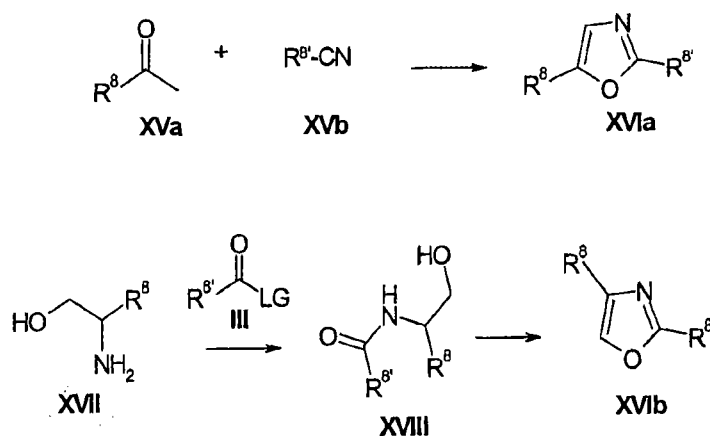


[0255] 式 XIV 化合物, 其中 R⁷ 独立地选自 M¹-(R²)_n-P-(R¹)_{m1}、M²-(R³)_n-X⁴-Q-(R⁴)_{m2}、和 M²-(R³)_n-G, 其中 G 是离去基团或随后可以转换成离去基团的基团。通过使用类型 III 可分离的化合物例如酰氯或酸酐, 或 LG 可以在原处形成的类型 III 化合物 (例如来自使用试剂如 DCC 或 EDCI 将酸的活化), 将类型 XI 的四唑化合物酰化, 随后重排形成 1,3,4-噁二唑可制得式 XIV 化合物。Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z.; Synth. Commun.; (1994) 24; 1575-1582。

[0256] 任选地, 式 XIV 化合物也可以在式 XIII 或 III 化合物存在并加热的条件下由类型 XII 酰肼通过一步法制得, 其中 LG 是离去基团例如氯化物或醇

盐, 加热温度为(60~130℃)。式 XIII 化合物的反应可以简洁地实现, 或者使用合适的非质子溶剂例如苯或二甲苯, 或质子溶剂例如乙醇或正丁醇, 在存在碱例如 KotBu 或酸例如对甲苯磺酸或醋酸下, 可以容易地实现。参见: Saunders, J.; Cassidy, M.; Freedman, S. B.; Harley, E. A.; Iversen, L.L. *J. Med. Chem.*; (1990) 33; 1128—1138; Peet, N. P.; Sunder, S. *J. Heterocycl. Chem.*; (1984) 21; 1807—1816。至于式 III 化合物, 脱水剂例如五氧化二磷被用于增加形成反应的中间体的环化作用, 正如先前所述, 例如 Kakefuda, Akio; 等; *Bioorg. Med. Chem.* (2002), 10; 1905—1912。

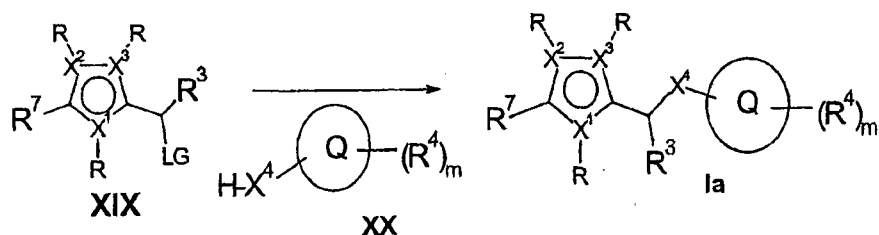
[0257] 式 XVI 化合物的形成



[0258] 式 XVI 化合物, 其中 R^8 如上述定义独立地选自 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$ 、 $M^2-(R^3)_n-X^4-Q-(R^4)_{m2}$ 、和 $M^2-(R^3)_n-G$, 其中 G 是离去基团或随后可以转换成离去基团的基团。根据 Lee 和 Hong; *Tetrahedron Lett.*, (1997), 38, 8959—60 的步骤, 在存在原处产生的 $Tl(OTf)_3$ 和酸性条件下, 通过式 XVa 和 XNb 化合物的反应, 可以制得式 XVI 化合物。

[0259] 任选地, 如上式 V 所述, 将式 III 和 XVII 化合物反应得到中间产物式 XVIII。这样的中间产物通过环化脱水产生噁唑啉, 随后在同一反应器中使用 $BrCCl_3$ 脱氢可以得到需要的噁唑。Phillips, A.J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M.J. 和 Williams, D.R., *Organic Letters*, (2000) 2, 1165—8。

[0260] 通过离去基团的亲核置换在 X^4 和 M^2 或 Q 和 M^2 之间键合的形成:

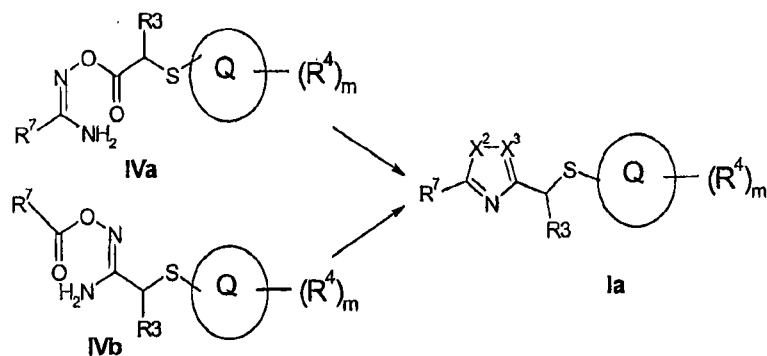


[0261] 式 XX 化合物可以用于置换式 XIX 化合物(R^7 是 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$)的离去基团 LG。当 X^4 代表杂原子例如 N 和 S 时, 在适当的碱例如碳酸钾、碳酸铯、氢化钠、三乙胺等存在下, 实现反应; 碱可以通过使 X^4 基团的去质子化, 并防止在碱缺失下将由反应生成过量酸, 而使反应易于实现。使用任何适当的溶剂例如乙腈或 DMF, 可以完成反应; 在室温或加速反应的升温 ($35\sim 100^\circ\text{C}$) 下, 可以完成该反应。

[0262] 使用本领域技术人员已知的标准技术, 这样的条件可以与并行合成法所用装置的适当变更一起使用。

[0263] 当 X^4 =键和环 Q 是稠合的双环并含有如同上述定义的杂原子例如 N 时, 同样地, 这些反应条件可用于式 XX 化合物。在较后或上述情形 X^4 = N 中, DMF 中的 NaH 是优先的, 正如以前的文献中所描述, 例如 Murdoch, Robert; Tally, W. Roger; Westwood, Robert; J.Heterocycl.Chem.; (1986), 23; 833—841。

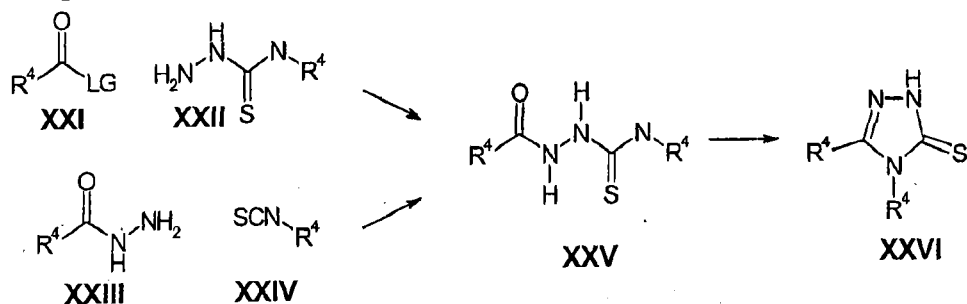
[0264] 至于含有 X^4 =C 的式 XX 化合物, 必须应用更强碱例如 LDA、正丁基锂或任何其他烷基金属碱, 在适当的非质子溶剂例如 THF、己烷或甲苯及在温度通常低于环境温度下例如在 -78°C 或 0°C 以达到去质子化。



[0265] 合成上述类型的硫甲基噁二唑的任意的步骤是通过将合适取代的羟基脒和已活化酸的适当取代的偶合配偶体进行组合, 形成非环状的酯 IVa 和 IVb。使用巯基亲核试剂对氯化物的置换可以在使用上述噁二唑形成方法之一

的环化作用前立即发生。对氯甲基羟基脒或氯甲基酸的原料,也能实现置换,之后进行如上所述的酯化和环化两个步骤。对于本领域技术人员已知标准技术中平行合成法所采用的装置的适当调整也可以在上述操作中使用。

[0266] 4-烷基-三唑硫酮/硫酮的形成:

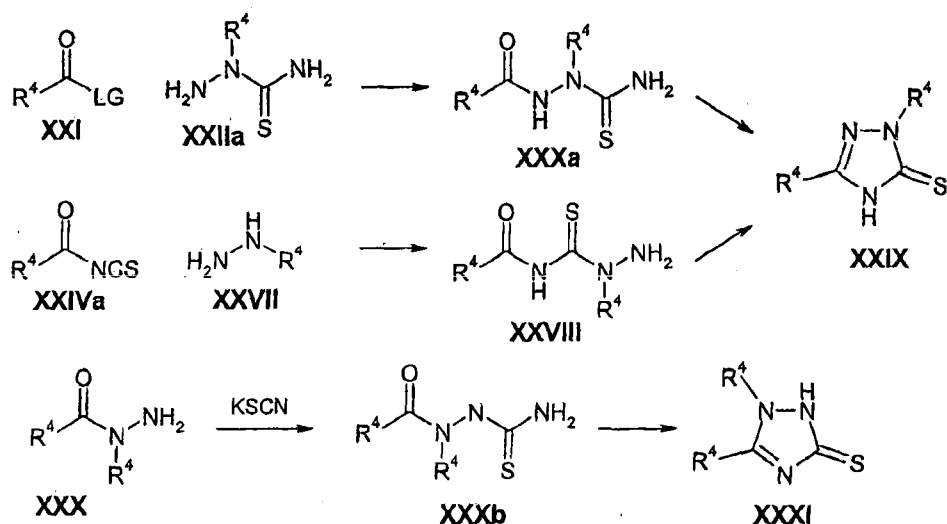


[0267] 在如上所述的酰胺偶合条件下,任何合适的酰化剂例如酰氯或活化酸或相应的酸与合适的 4-烷基-3-氨基硫脒在碱例如吡啶或非亲核的胺存在下,发生反应形成非环状的中间化合物式 XXV,其中 R^4 如上定义。通过酰肼与烷基异硫氰酸酯反应,也可获得同样的中间体。在升温 and 适当的溶剂例如水、水-二噁烷、含水的醇或其混合物中,采用适当的无机碱例如氢氧化物或碳酸氢盐处理,容易有效地发生式 XXVI 化合物的环化作用。

[0268] 当使用固相碱代替上述碱时,上述操作可适当调整所采用的装置,例如使用本领域技术人员已知标准技术中平行合成方法的 P-BEMP。

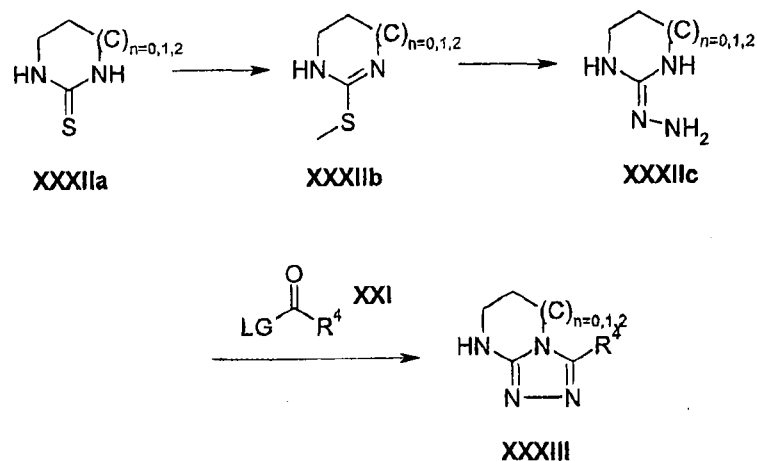
[0269] 在上述条件下,式 XXV 化合物通过其互变异构的形式与式 XIX 反应,产生式 Ia 的 S-烷基化合物。

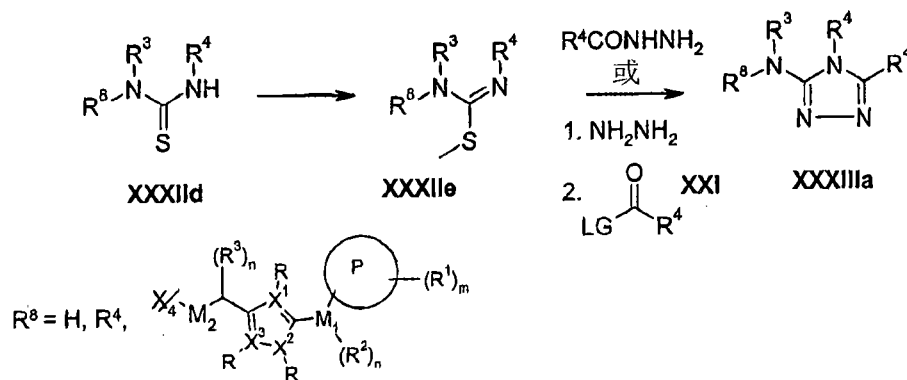
[0270] 通过相似的步骤可以对三唑硫酮 XXIX 和 XXXI 环(1 和 2)上的其他氮原子进行烷基化作用。在升温例如 85°C 下,甲苯中,通过将芳酰基异硫氰酸酯与烷基肼一起处理,随后与碳酸氢盐水溶液一起加热,可以获得 2-烷基三唑硫酮 XXVIII。在合适的碱例如吡啶或三乙胺存在下,将类似的 2-烷基-3-氨基硫脒与活化酸一起处理,随后以相似的产生以上产物 XXVI 的碱闭环的方式进行碱闭环,也可以获得同样的产物。



[0271] 在酸例如 HCl 或其他相容性强酸存在的条件下, 由合适的 N-烷基-N-酰肼与硫氰酸钾反应, 经由以相似的产生以上式 XXVI 化合物的碱闭环的方式经历碱闭环, 1-酰基-1-烷基-3-氨基硫脲中间体, 也可以制得 1-烷基三唑硫酮 XXXI。

[0272] 式 XXXIII 化合物的形成

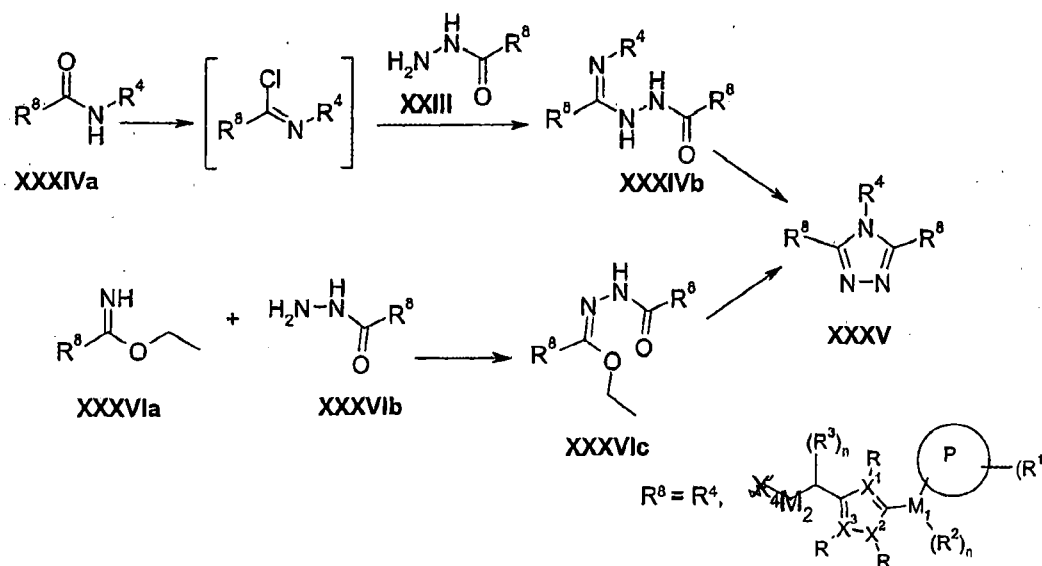




[0273] 式 XXXIII 化合物可通过下述步骤制得：环状硫脲 XXXIIa(其中 $n = 0, 1$ 或 2) 烷化生成式 XXXIIb 化合物，例如 2-甲基硫代-1,4,5,6-四氢嘧啶($n=1$)。使用例如碘甲烷作为烷化剂可以在室温或升温和一些溶剂(DMF, 丙酮, CH_2Cl_2 等)中进行烷化，得到其氢碘酸盐的产品；这如同先前所述：Kennedy, Kevin J.; Simandan, Tiberiu L.; Dix, Thomas A.; Synth. Commun.; (1998); 24; 741—746。通过本领域技术人员已知的合成方法或者商业来源能容易获得环状硫脲。由类型 XXXIIb 相应的化合物的胍解作用产生式 XXXIIc 化合物。优选地，胍解作用是用水合胍在乙醇回流中进行；这如同先前所述：Krezel, Izabella; Pharmazie; (1994); 94, 27—31。最后，通过含有 LG 是例如卤素的离去基团的式 XXI 化合物和式 XXXIIc 化合物之间的加热的酰化作用和缩合反应，可以形成式 XXXIII 稠合的三唑。这样的反应可以在吡啶或在乙醇或甲苯中，碱存在下进行。可以使用普通的加热或微波辐射法。相似地，升温下，在合适的溶剂例如甲醇或乙醇中，在碱例如甲醇钠存在下，其中 XXI 也可以是酯或羧酸，可以制得 XXXIII。

[0274] 也可以应用非环状硫脲的式 XXXIId，其中 R^8 的定义在流程图、 R^3 和 R^4 的定义在式 I 中有说明，使用相似的方法，获得式 XXXIIIa 化合物，其中胍部分的引入可通过使用胍随后酰化，或者通过使用已形成的酰胍来进行。

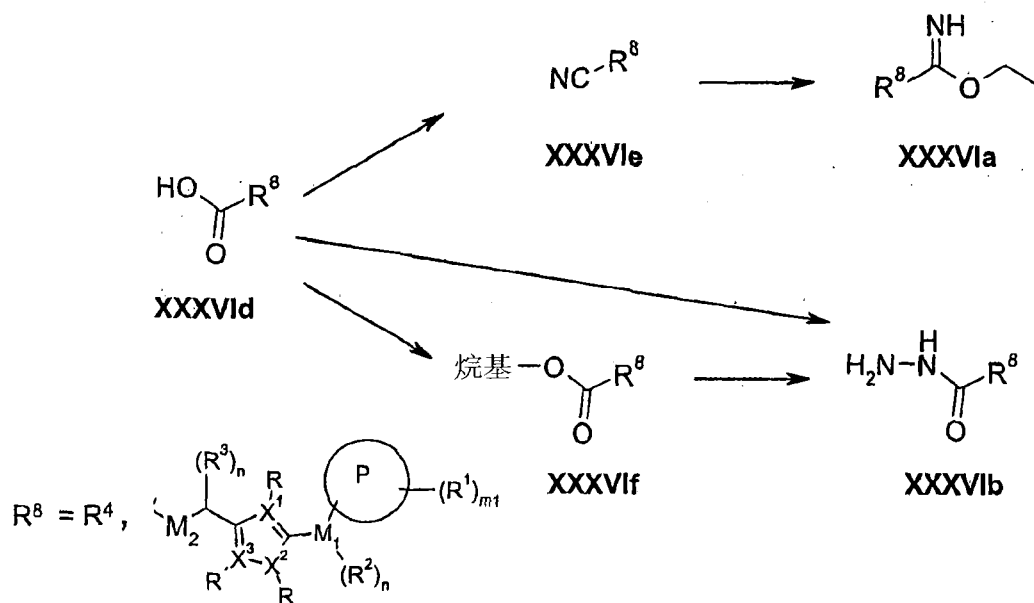
[0275] 式 XXXV 化合物的形成



[0276]式 XXXIVb 化合物的制备可以使用上述相似的方法，例如通过使用草酰氯或五氯磷化氢，在任选碱例如三乙胺存在下，将 XXXIVa 活化产生相应的亚氨基氯化物。如上所用过的一样，可以在原位使用或被式 XXIII 化合物捕集前分离出中间体。在合适的溶剂例如 DMF 中，酸性或碱性条件下，后来的产物可以被环化得到式 XXXV 化合物。XXXV 可以是用于形成式 I 化合物的中间体，或可以是最终的生物活性的式 I 化合物。

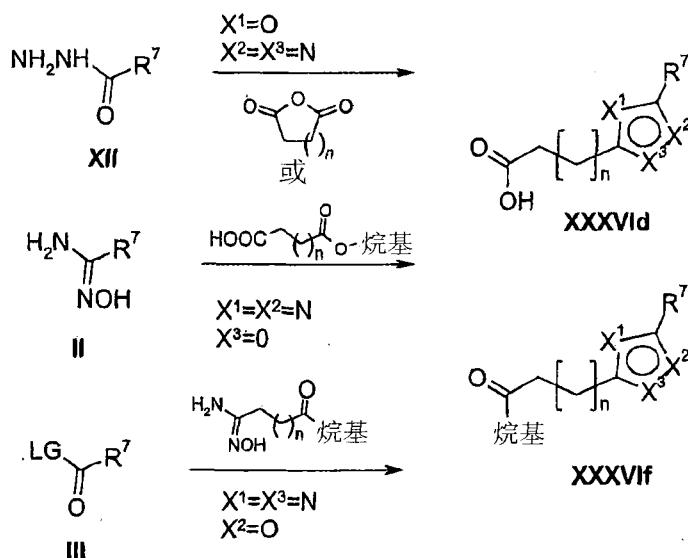
[0277]将式 XXXVIa(作为实施例所述的亚氨酸乙酯)和 XXXVIb 化合物反应，随后在升温和胺存在下环化，也可以制得式 XXXV 化合物，其 R^8 独立地选自如上所述的基团；然而，胺优选但不限于，具有低沸点例如是能过量使用并简化操作步骤的胺。例如这样的胺可以是，但不限于是在例如甲醇、THF 或二氯甲烷中的溶液使用的甲胺或乙胺。

[0278] 式 XXXVIa 和 XXXVIb 化合物的形成



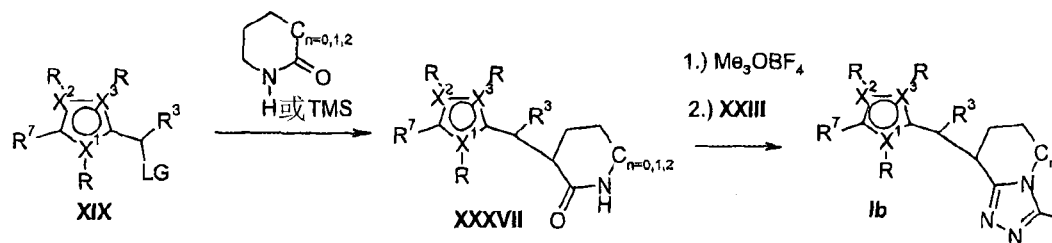
[0279]在醇例如乙醇中质子酸例如盐酸存在下，通过式 XXXVIe 脞的反应可以制得式 XXXVIa 化合物，其中 R^8 独立地选自如上所述的基团。脞可以由如上所述的 XXXVIId 酸获得。式 XXXVIId 化合物也可以用于制备式 XXXVIb 的酰肼，其中 R^8 独立地选自如上所述的基团。也可以由酸直接形成 XXXVIb 类物质。类型 XXXVIIf 的中间体酯与在碱存在下纯的脞、脞盐或与易于更简单操作的水合脞进行反应，可能是有利的。然而经由酸在原位活化的直接途径可能是有利于底物对亲核性攻击敏感，也以更短的步骤数产生产品。

[0280] 式 XXXVIId 和 XXXVIIf 化合物的形成



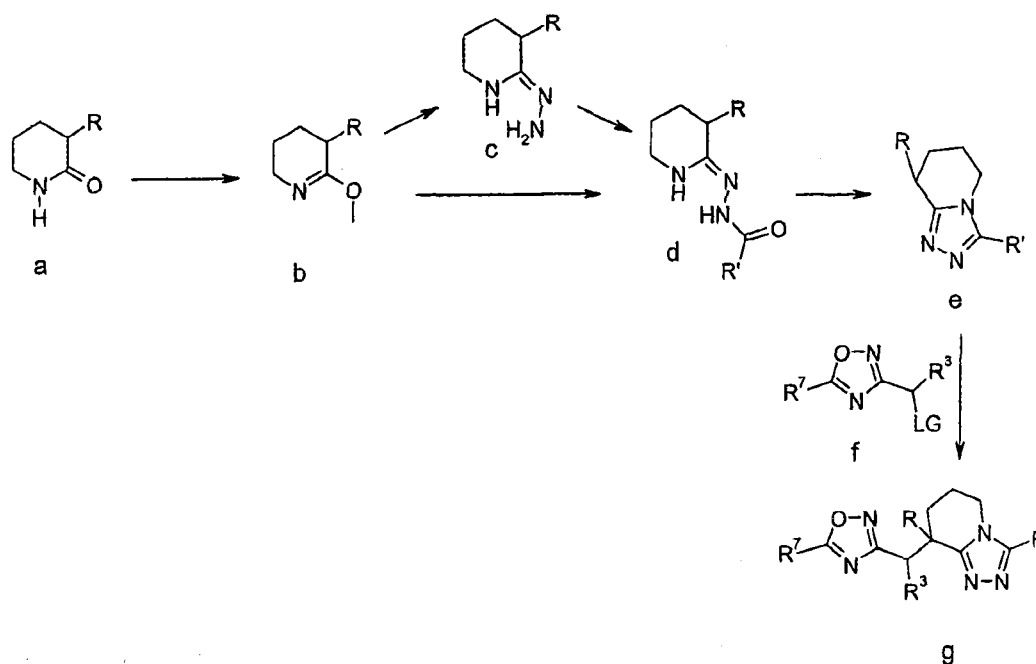
[0281] 其中 R^7 是 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$ 的式 XXXVIId 和 XXXVIf 化合物, 可以由任一非限制的方法制得: a) 将式 XII 的酰肼化合物与环酐或单酯化二酸反应, 随后将形成的中间体环化, 分别($X^1=O, X^2$ 和 $X^3=N$)得到类型 XXXVIId 和 XXXVIf 的 1,3,4-噁二唑; b) 式 II 羟基脒与环酐或单酯化二酸起反应并环化, 可生成 1,2,4-噁二唑类似物 XXXVIId 或 XXXVIf, 其中 X^1 和 $X^2=N, X^3=O$; c) 将类型 III 的化合物与羟基脒型化合物、与除丁二酰衍生物外, 反应可生成 1,2,4-噁二唑类似物 XXXVIf, 其中 X^1 和 $X^3=N, X^2=O$ 。XXXVIId 和 XXXVIf 的化合物可以不依赖如上所述的 X^1, X^2 或 X^3 的种类而互换。

[0282] 式 Ib 化合物的形成



[0283] 其中 R^7 选自 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$ 的式 Ib 的化合物的制备: 可以由产自如下所述的 XIV 的式 XXXVII 的化合物, 经由 Me_3OBF_4 或硫酸二甲酯选择性的 O 烷化作用(如文献所述, 例如: a) Sheu, Jennline; Smith, Michael B.; Oeschger, Thomas R.; Satchell, Jacqueline; Org. Prep. Proced. Int.; (1992); 24, 147 — 158; 或 b) Hutchinson, Ian S.; Matlin, Stephen A.; Mete, Antonio, Tetrahedron Lett.; (2001); 42; 1773 — 1776)。然后甲氧基可以被类型 XXIII 的酰肼置换, 随后闭环缩合, 形成三唑杂环。这可以在乙醇、甲苯、DMF 或吡啶中在通常的加热或微波辐射法的热力条件下进行, 正如以前所述, 例如 Lawson, Edward C.; Hoekstra, William J.; Addo, Michael F.; Andrade—Gordon, Patricia; Damiano, Bruce P.; Kauffman, Jack A.; Mitchell, John A.; Maryanoff, Bruce E.; Bioorg. Med. Chem. Lett.; (2001); 11; 2619 — 2622。

[0284] 式 Ib 化合物优选的亚组是式 g 的那些, 并能根据以下流程制备:



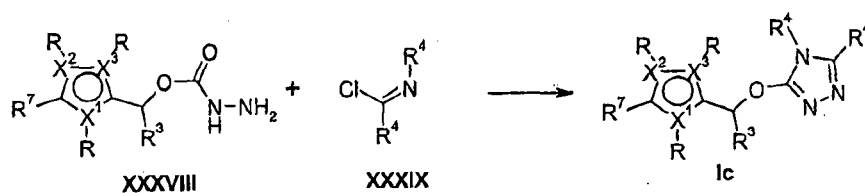
[0285] 式 b 的化合物可以这样产生：通过使用 Me_3OBF_4 或硫酸二甲酯选择性对环状内酰胺进行 O 烷化作用(如以前文献所述，例如： a) Sheu, Jennline; Smith, Michael B.; Oeschger, Thomas R.; Satchell, Jacqueline; Org. Prep. Proced. Int.; (1992); 24, 147 — 158; 或 b) Hutchinson, Ian S.; Matlin, Stephen A.; Mete, Antonio, Tetrahedron Lett.; (2001); 42; 1773 — 1776)。然后甲氧基可以被或肼置换，形成中间体 c，中间体 c 能被酰化形成中间体 d。任选地，使用酰肼可以将甲氧基置换直接产生 d。为形成三唑杂环的闭环缩合可以在乙醇、甲苯、DMF 或吡啶中在通常的加热或微波辐射法的热力条件下进行，正如以前所述，例如 Lawson, Edward C.; Hoekstra, William J.; Addo, Michael F.; Andrade — Gordon, Patricia; Damiano, Bruce P.; Kauffman, Jack A.; Mitchell, John A.; Maryanoff, Bruce E.; Bioorg. Med. Chem. Lett.; (2001); 11; 2619 — 2622。

[0286] 由式 e 化合物与式 f 化合物去质子化并反应可以制备其中 R^7 选自 $\text{M}^1-(\text{R}^2)_n-\text{P}-(\text{R}^1)_{m1}$ 的式 g 化合物。由于芳香三唑环的稳定性，该反应可以使用强碱完成，但是当 R 基团能提供所得碳负离子额外的稳定性时，例如为酯，腈或砜时，反应是被促进的。

[0287] 类型 XXXVII 的化合物的制备可以是：在非质子溶剂例如 THF 中，由在羰基的 α — 位置容易烷化的环酰胺、内酰胺，用 2 当量的强碱例如 $n\text{-BuLi}$ 相继处理产生二价阴离子，随后加入 1 当量的式 XIX 化合物；这如以前所述，

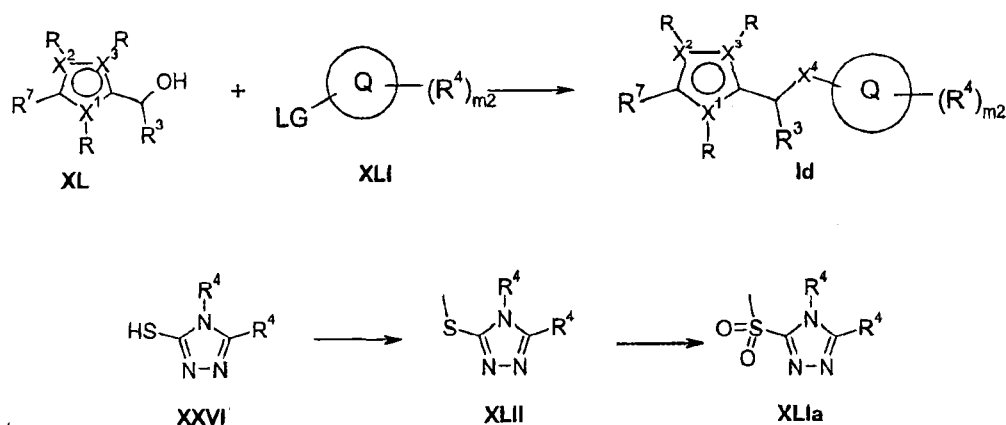
例如 Grieco, Paul A.; Kaufman, Michael D.; J.Org.Chem.; (1999); 64; 6041 — 6048)。任选地, N-受保护的丙酰胺可以用于: 为了烷化只需要 1 当量碱例如 LDA 产生阴离子处, 这如以前所述, 例如 Padwa, Albert; Beall, L. Scott; Heidelbaugh, Todd M.; Liu, Bing; Sheehan, Scott M.; J.Org.Chem.; (2000); 65; 2684 — 2695。

[0288] 式 Ic 化合物的通用合成



[0289] 将后来的环化的式 XXXVIII 化合物与式 XXXIX 化合物反应, 可以制得其中 R^7 是 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$ 的式 Ic 化合物。式 XXXIX 化合物可以通过使用草酰氯或五氯化磷在任选碱例如三乙胺存在下, 由合适的仲酰胺制得, 并在原位使用或如 XXXIVa 中所述用作分离出的原料。

[0290] 通过将相应的醇与碳酰氯或优选碳酰氯类似物例如羰基二咪唑反应, 随后与胍偶联, 可以制得式 XXXVIII 化合物。

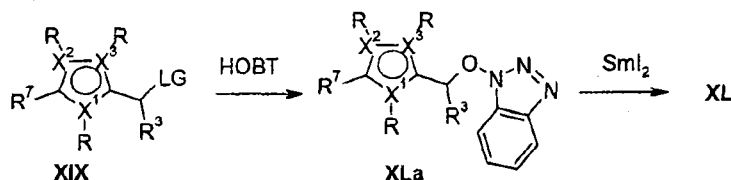


[0291] 其中 $R^4=O$ 和 R^7 是 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$ 的式 Ic 或 Id 化合物的其他合成方法可以是: 在合适的碱例如碳酸铯或钾、氢化钠在溶剂例如 DMF 或 DMSO 中, 通过类型 XL 化合物与含离去基团的类型 XLI 进行 O-烷化作用;

离去基团可以是甲苯磺酰基、甲磺酰、卤素或任何其他适当的基团。

[0292] 可以如同用三唑举例说明一样合成类型 XLI 化合物：使用适当烷化或芳化试剂对含硫基团烷化或芳基化，随后使用氧化剂例如醋酸中的 MCPBA、过氧化氢或高锰酸钾将硫代基两重氧化成相应的砜。这样的次序被以前所述，例如 Åkerblom 等. *J. Med. Chem.* 16,312(1973)。任选地，三唑卤化物可以象先前文献所述一样合成，例如 Ashton, W.T. 等. *J. Med. Chem.* 36,591(1993)。

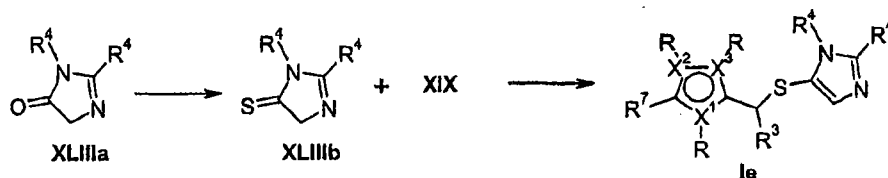
[0293] 如上述的式 V 化合物通用合成里所述，或者直接在噁二唑或者在异噁唑上合成可以制备醇。任选的制备方法为：由含适当的离去基团例如卤化物，如氯化物，的噁二唑或异噁唑单元，使用三步骤顺序（如 Palazzo 所述的 *J. Heterocycl. Chem.*(1979) 16:1469），随后在甲醇中使用例如硼氢化钠，对所合成的醛(或其水合物)进行标准还原方案。



[0294] 然而另外的方法可以包含：在合适的溶剂例如 DMSO、乙腈、丙酮中，在合适的碱例如碳酸钾或三乙胺存在下，将含适当的离去基团例如卤素，如氯，的结构式 XIV 单元的化合物，与羟基苯并三唑反应，产生类型 XLa 化合物。任选地可以获得 XLa：在环化成噁二唑过程中，如果羟基苯并三唑存在，或者与 EDCI 一起作为共一活化剂或者作为来自如上所述的偶合试剂例如 HBTU 的副产品，在式 II~V. XLa 化合物的反应下，通过使用优选的溶剂 THF 在适当的温度(−75℃~+75℃)下加入二碘化钐，优选经过延长的时间(5—360 分钟)，在合适的溶剂例如四氢呋喃、甲醇、水或其混合物中，可以转换成醇。

[0295] 分裂 N—O 键任选地如下进行：在合适的催化剂例如本领域技术人员已知的雷尼—镍催化剂存在下，采用常规的氢化方法。在式化合物 XLa 中，氧苯并三唑官能度也可以用作离去基团。因此如上所述，化合物 XLa 可以与化合物 XX 起反应。

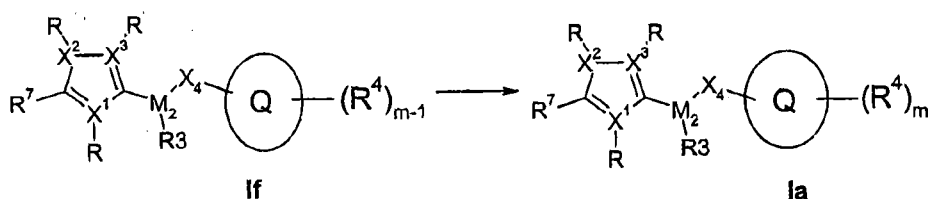
[0296] 类型 Ie 化合物的形成



[0297] 其中 R^7 是 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$ 的式 1e 化合物的制备可以如上所述采用类型 XIX 化合物对类型 XLIIIb 化合物进行亲核取代。在加热条件下使用 P_2S_{10} 或 Lawesson's 试剂, 通过对其氧代一类似物 XLIIIa 的反应可以制备类型 XLIIIb 的化合物。类型 XLIIIa 的化合物合成描述在 Takeuchi, H., Hagiwara, S., Eguchi, S., Tetrahedron(1989); 45; 6375—6386。

[0298] Q 环取代的引入:

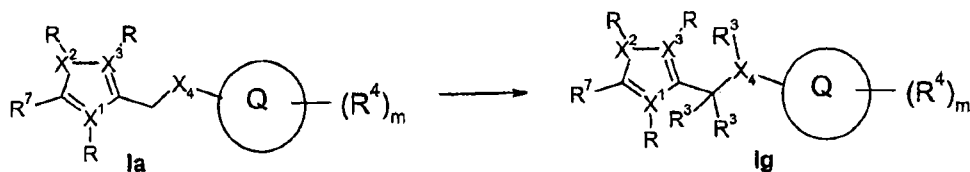
[0299] 如果 Q 环上的取代是所期望的话, 适当地选择取代的芳基或杂芳基硫醇可用于置换反应。除了在最终化合物中用于置换相同的取代的或非取代的芳基或杂芳基硫醇之外, 其他的亲核试剂是同样有效的。如果芳基或杂芳基剩余部分具有可受影响的反应部分, 其或者被直接引入或者作为脱保护的结果包括但不限于如在苯胺、咪唑、苯并咪唑、吡啶等自由 NH 位置; 那么使用合适的碱例如烷基锂或碱—金属氢化物或氢氧化物对 NH 基团去质子化, 随后加入合适的亲电子试剂例如卤烃类、酰氯或酸酐、氯甲酸酯、氨基甲酰氯、磺酰氯、异氰酸酯、异硫氰酸酯等等, 可以用 R^4 取代式 If 化合物(R^7 是 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$), 提供取代的式 Ia 产物。



[0300] M^2 取代基和 X^4 取代基的引入:

[0301] 当最强酸性的质子位于邻近 X^4 的原子上或位于 X^4 本身, 通过在合适的非质子非酸性溶剂如 THF 或二乙醚中, 使用强碱例如烷基锂或碱—金属氢化物对式 Ia 化合物去质子化, 随后用合适的亲电子试剂例如卤烃类、酰氯或酸酐、氯甲酸酯、氨基甲酰氯、磺酰氯、异氰酸酯、异硫氰酸酯等, 捕集所合成的阴离子, 可以完成取代。当应用过量的碱和亲电子试剂并让反应进行足够的时间时, 两个氢可以被亲电子试剂象下面图解那样取代, 引入两个 R^3 取代

基(M^2 例示是碳)。通过连续的去质子化和与适当的亲电子试剂反应,也可以引入两个或多个不同的或相同的取代基,得到式 Ig 化合物。



[0302]链上 S 原子(当 X^4 是 S) 或取代基上 N 原子的氧化:

[0303] 通过使用任何合适的氧化剂包括过氧酸例如 MCPBA 的直接氧化作用,可以完成硫原子的氧化,得到砜($Y=O$)和亚砜($Y=$ ":",即非共享电子对)。至于 MCPBA 氧化,由单个反应可能获得产品的混合物并能通过标准柱色谱法分离,或者通过控制反应的化学计量和温度而有选择地获得亚砜或砜。



[0304]如果一个取代基例如 R^4 含有一或多个氮原子例如吡啶部分或者如上所定义的任何其他的取代基,那么氮的氧化可以发生在 Ia 与氧化剂例如 MCPBA 的上述反应中,得到相应的 N-氧化物。本领域技术人员可以理解:正如在混合物含有例如式 Ih 和 N-氧化物的情形,通过标准柱色谱法或任何其他的标准纯化方案进行分离,可以得到这样的产品。本领域技术人员也可以理解:通过选择合适的反应条件例如为保护碱性胺而使用酸性介质,可以减少 N-氧化物的形成。

[0305] 其他多方面的反应:

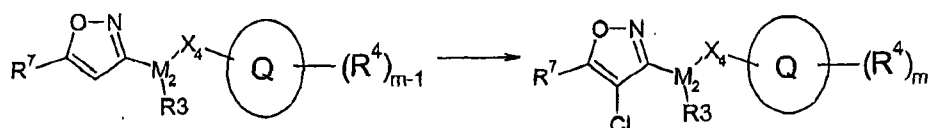
[0306]当中间化合物含有合适的反应官能度例如芳基卤化物或三氟甲磺酸酯,官能度可以更进一步地应用于制备产品。例如,当 3-卤素-苯基出现在 $P-(R^1)_{m1}$ 中时,可能使用标准 Suzuki 条件用来偶联芳基硼酸,以生成二芳基偶合产品。Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A., Synth. Commun., (1981), 11, 7, 513-520。

[0307] 其他的官能度例如脂肪族的醇可以例如通过使用氟化剂例如 DAST 转换成氟基,或者通过使用例如三苯基膦和或者碘、N-溴代琥珀酰亚胺或者 N

一氯代琥珀酰亚胺转换成其他的卤素化合物。这些卤素化合物可以用作离去基团用于进一步加工, 或作为式 Ia 活性化合物的取代基而保留。

[0308] 在相似式样中的醇在非亲核的碱存在下, 通过应用适当的磺酰卤化物或磺酰酐, 可以将其转换成离去基团例如非限制实施例甲磺酰或甲苯磺酰基, 得到磺酸酯衍生物。

[0309] 可以进一步加工的其他官能度被描述在下述的、非限制实施例(R^7 是 $M^1-(R^2)_n-P-(R^1)_{m1}$)中, 在此应用氯化剂例如磺酰氯, 噁唑的碳原子可以进行卤化作用。

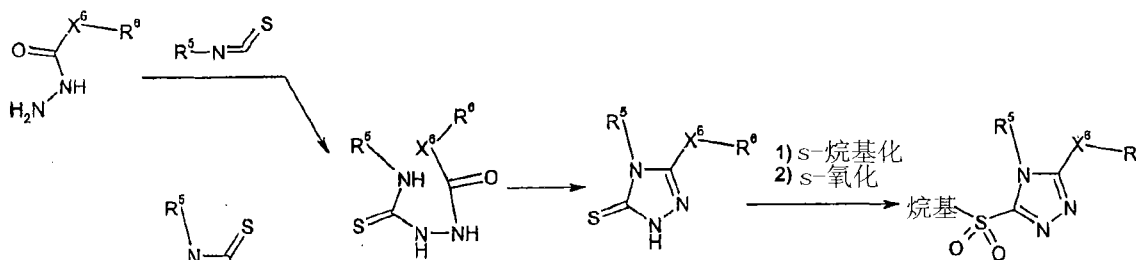


[0310] 制备中间化合物和最终化合物另外的反应

[0311] 在下列合成流程和相应的说明中, 给出了用于制备式 I 化合物和可应用的其中间体的更多特异性反应类型。除非另有说明, 下述通式中的定义如通式中所述。其他的原料是商业上可获得的或者可通过文献中描述的方法制得。

[0312] 中间化合物

[0313] 烷基磺酰基[1,2,4] 三唑

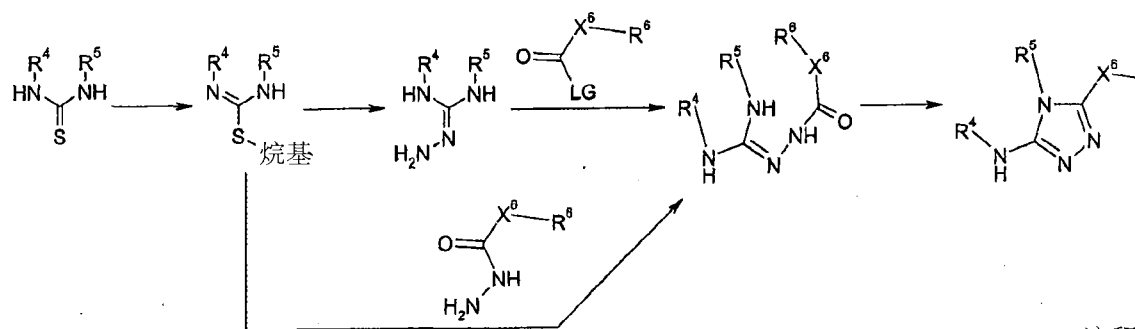


流程1

[0314] 参考流程 1, 在 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 下, 将相应的[1,2,4] 三唑硫酮于 MeOH、EtOH、THF、或丙酮等中, 使用伯烷基卤代化物例如 MeI 和 EtI (烷基分别是 Me 和 Et) 将硫原子初始烷化, 随后在 $-20 \sim 120^\circ\text{C}$ 下, 在水和醋酸混合液、或 DCM 中的 mCPBA 中, 使用例如 KMnO_4 或者使用其他合适的氧化剂将硫原子

氧化,能制备烷基磺酰[1,2,4]三唑。由例如硫代半卡巴肼的N-酰化制备[1,2,4]三唑硫酮:使用任何合适的酰化剂例如在例如吡啶中的酰氯(LG是Cl)或在 $-20\sim 120^{\circ}\text{C}$ 下,在DMF、THF、或DCM等中,能被如此下所述的标准活化试剂活化的酸(LG是OH),将氨基硫脲N-酰化;随后或者在酰化条件下自发地,或者在吡啶或在水性溶剂中,在碱例如 NaHCO_3 或 Na_2CO_3 存在下,有或无共溶剂例如二噁烷、THF、MeOH、EtOH或DMF时, $50\sim 150^{\circ}\text{C}$ 下加热,将最初形成的非环状中间体闭环。在 $-20\sim 120^{\circ}\text{C}$ 下,在例如2-丙醇、DCM或THF等中,通过将合适的异硫氰酸酯与适当的酰肼一起处理,也能形成非环状中间体。

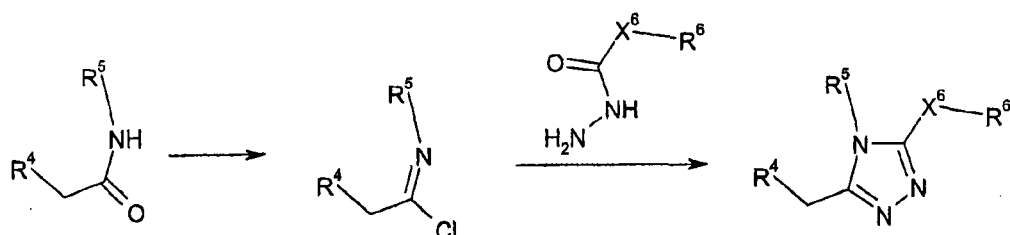
[0315] 氨基[1,2,4]三唑



流程 2

[0316] 参考流程 2, 在 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下, 在合适的溶剂例如 THF、吡啶或 DMF 中, 将碳脲二酰胺与载有离去基团 LG 的适当的酰化剂一起处理, 获得氨基[1,2,4]三唑。反应最初生成开环的中间体, 随后或者自发地形成三唑环, 或者在例如吡啶或 DMF 中, $50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 下加热形成。离去基团 LG 可以是氯或任何其他合适的离去基团, 象例如在相应的酸(LG 是 OH)的原位置上用如下述的标准活化试剂处理所产生的离去基团。碳脲二酰胺可以由异硫脲产生, 异硫脲中的 S-烷基(例如 S-Me 或 S-Et)部分在 $-20\sim 180^{\circ}\text{C}$ 下在溶剂例如吡啶、甲醇、乙醇、2-丙醇或 THF 等中, 在用肼一起处理时, 充当离去基团。在所述的使用肼反应的同样条件下, 将异硫脲与酰肼一起处理, 也可以直接生成开环的中间体。在 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下在丙酮 EtOH、THF、或 DCM 等中, 通过相应的硫脲与例如 MeI 或 EtI 的 S-烷化作用获得异硫脲。

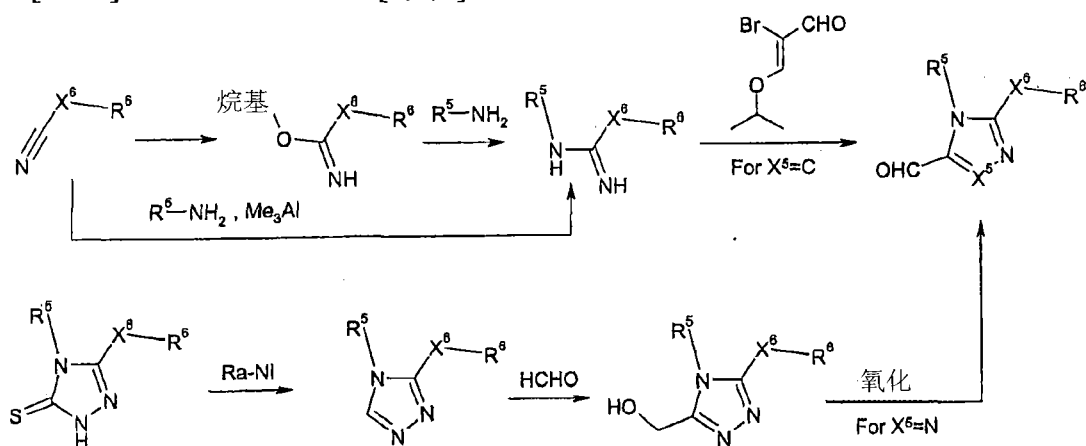
[0317] 碳取代的[1,2,4] 三唑



流程 3

[0318] 参考流程 3, 在 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下, 在合适的溶剂例如 THF、吡啶或 DMF 中将亚胺基氯化物与酰肼反应, 最初形成开环的中间体, 随后或者自发地形成三唑环, 或者在例如吡啶、DMF 或水中, 有或没有碱例如 NaHCO_3 或 Na_2CO_3 存在下, 在 $50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 下通过加热形成三唑环。通过标准的方法例如用草酰氯或亚硫酸氯, 依次处理相应的酰胺可以获得亚胺基氯化物氨。

[0319] 咪唑-4-醛和 [1,2,4] 三唑醛

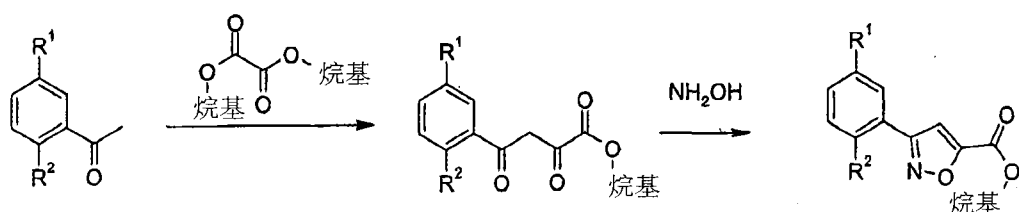


流程 4

[0320] 参考流程 4, $10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下, 在例如充分搅拌的有机溶剂例如氯仿、DCM、或甲苯和水混合液中, 在碱例如碳酸盐存在下, 例如通过合适取代的脒类与 2-溴-3-异丙氧基丙烯醛反应, 制得咪唑-4-醛(X^5 是 C)。使用标准方法, 由相应的脒通过在相应的醇溶剂中用例如盐酸溶液处理, 生成亚氨酯(烷基是例如 Me 或 Et), 随后用 R^5 基团取代的胺处理, 可以制得原料脒; 或者直接由相应的脒与同样的氨和三甲基铝一起反应制得。通过使用例如 MnO_2 和用于这种转化类型的其他标准的氧化剂, 将相应的伯醇氧化, 能制得[1,2,4]三唑

醛(X^5 是 N)。依次, 在升温下, 使用例如甲醛(formaline)对相应的 C 上无取代的三唑进行羟基甲基化可以制得这些醇。例如通过[1,2,4] 三唑硫酮与雷尼镍的标准去硫反应可以制得 C 未被取代的三唑。

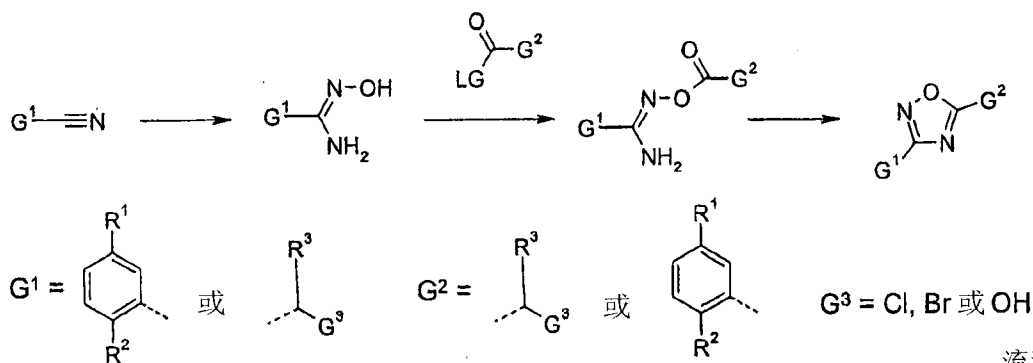
[0321] 异噁唑—5—甲酸酯



流程 5

[0322] 参考流程 5, 在温度为 $40\sim 140^{\circ}\text{C}$, 在溶剂例如乙醇、2-丙醇或 DMF 中, 使用二氧丁酸酯衍生物与盐酸羟胺反应并在原位环化, 形成异噁唑。在温度为 $-20\sim 120^{\circ}\text{C}$, 在溶剂例如 DMF 或甲苯中, 在强碱例如氢化钠存在下, 通过苯乙酮与二烷基草酸酯(烷基是例如 Me 或 Et)反应, 形成二氧丁酸酯衍生物。

[0323] 碳取代的[1,2,4] 噁二唑

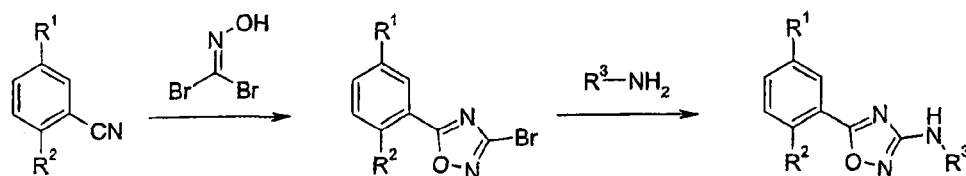


流程 6

[0324] 参考流程 6, 在 $40\sim 140^{\circ}\text{C}$ 下, 在溶剂例如吡啶、DMF 或含有其混合物的水中, 二者择一地在温度为 $40\sim 140^{\circ}\text{C}$, 在含水的醇溶剂中醋酸钠存在下, 通过将 G^1 -和 G^2 -被取代的酰氧基亚氨酰胺(acyloxyimidamides)的环化, 形成其中 G^1 、 G^2 和 G^3 定义如流程 6 中所述并具有碳 α 连至杂环的[1,2,4]噁二唑; 如果 G^1 或 G^2 之一含有手性立体中心, 优选在后的方法。通过载有离去

基团 LG 的适当的酰化剂与 G^1 -被取代的羟基脒中间的偶合形成酰氧基亚氨酰胺。离去基团 LG 可以是氯或其他合适的离去基团，象例如在相应的酸的原位置上(LG 是 OH)用如下所述的活化试剂处理所产生的离去基团。在温度为 $-20 \sim 120^\circ\text{C}$ ，溶剂例如乙醇、水或吡啶中，在碱例如三乙胺、吡啶或碳酸钠存在下，通过相应的脒与羟胺游离碱或盐酸羟胺起反应，形成 G^1 -取代的羟基脒。

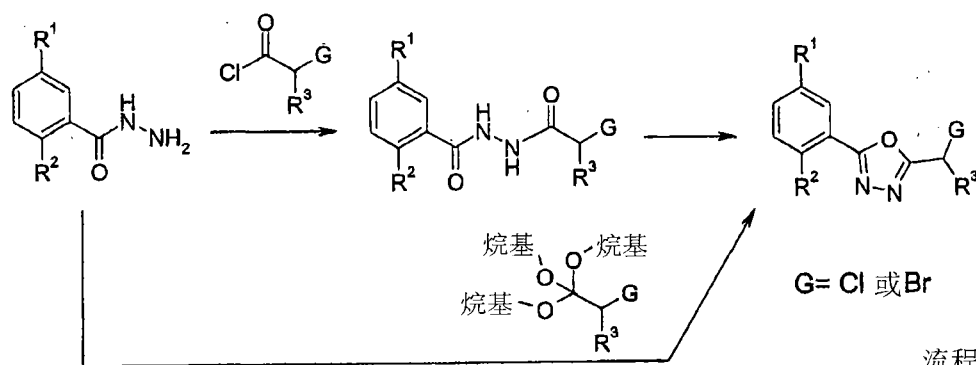
[0325] 氨基 [1,2,4] 噁二唑



流程 7

[0326] 参考流程 7，升温下，在溶剂例如甲醇或乙醇中，通过相应的溴代 [1,2,4] 噁二唑与过量烷基胺反应，得到氨基 [1,2,4] 噁二唑。在升温溶剂例如甲苯或 DMF 中，在碱例如 NaHCO_3 存在下，通过苄脒衍生物与羟基碳亚氨二溴化物 (hydroxycarbonimidic dibromide) 反应，得到中间体溴代 [1,2,4] 噁二唑。

[0327] 碳取代的 [1,3,4] 噁二唑

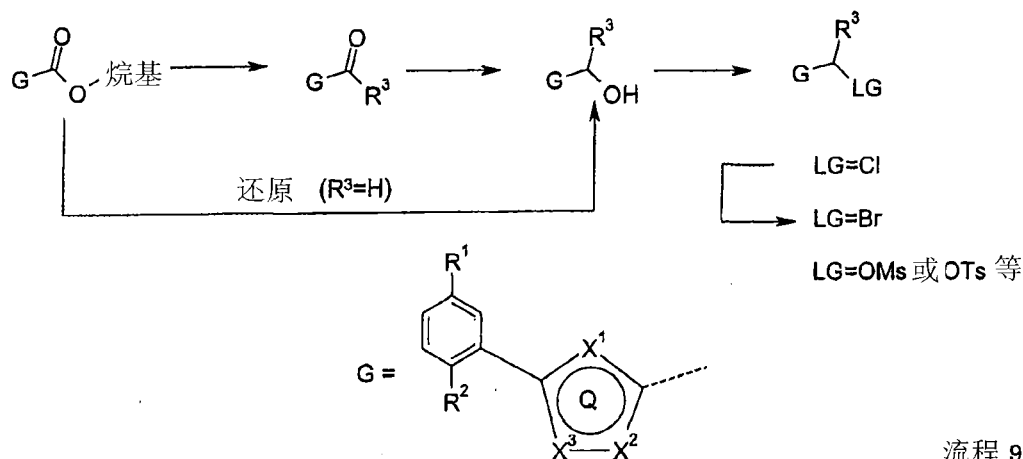


流程 8

[0328] 参考流程 8，在 THF、DMF、或甲苯等中，任选地在碱例如三乙胺或碳酸盐存在下，由酰脒与脂肪族的酰氯衍生物偶合开始，导致酰基苯甲酰脒衍生物形成，升温下，在溶剂例如甲苯或 DMF 或其混合物中，在脱水剂例如五氧化二磷存在下，将酰基苯甲酰脒衍生物环化，产生 [1,3,4] 噁二唑产品。任选

地, 升温下使用三烷基原酸酯或者简洁地或者在溶剂例如甲苯或二甲苯中可以直接由酰肼制得[1,3,4]噁二唑:。

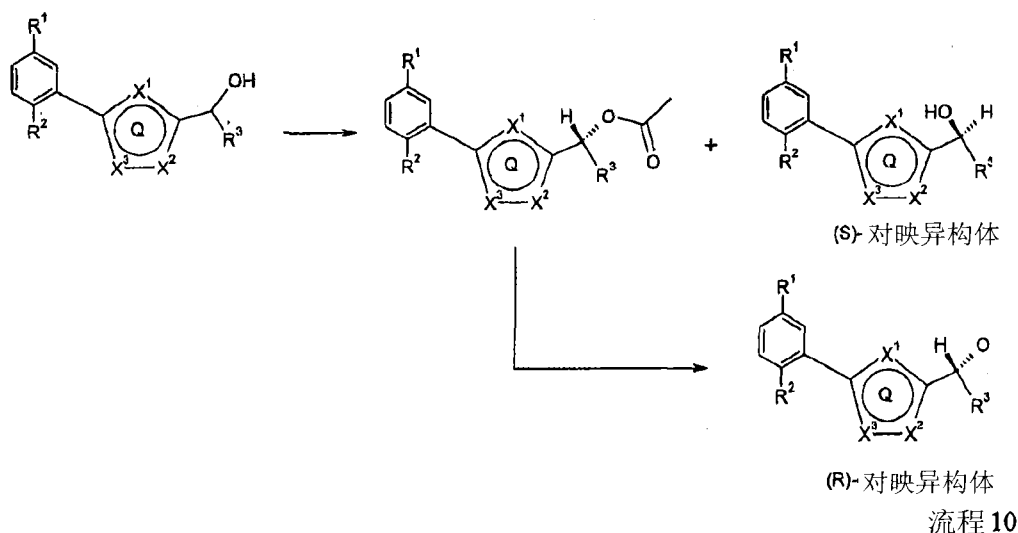
[0329] 官能团的转换



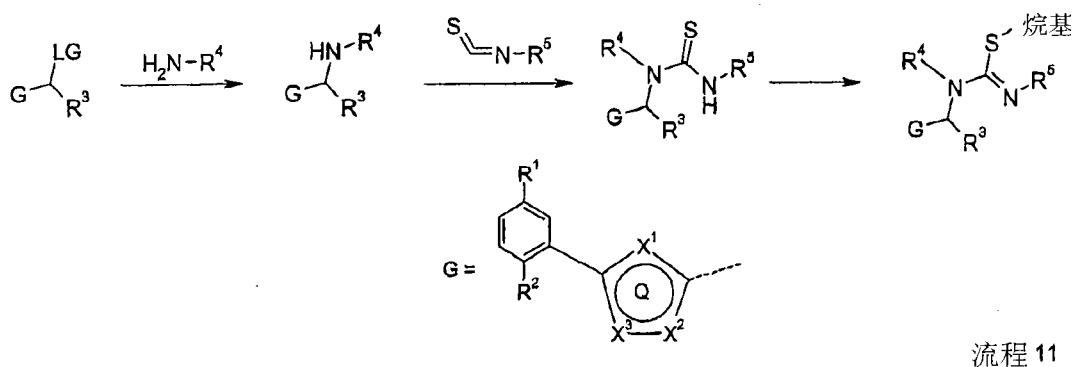
流程 9

[0330] 参考流程 9, 例如通过标准方法, 联合使用例如三苯基磷与或者碘、N-溴代琥珀酰亚胺或 N-氯代琥珀酰亚胺, 任选地, 或者用三溴化磷或亚硫酸氯处理, 可以将脂肪族的醇转换成相应的卤化物。在相似式样中的醇在非亲核的碱存在下, 通过应用适当的磺酰卤化物或磺酰酐, 可以将其转换成其他的离去基团例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, 得到相应的磺酸酯。将氯化物或磺酸酯通过使用溴化盐例如 LiBr、或碘化盐处理, 能转换成相应的溴化物或碘化物。更多的获得醇的标准方法包括在过渡金属催化剂例如钨或铪的复合物, 或者任选地披钨炭存在下, 使用普通的还原剂例如硼烷、硼氢化锂、氢化铝锂、或氢, 将含基团例如甲酯或乙酯、醛(R^3 是 H)或酮(R^3 不是 H)的相应的羰基还原。

[0331] 手性仲醇的立体选择性的制备



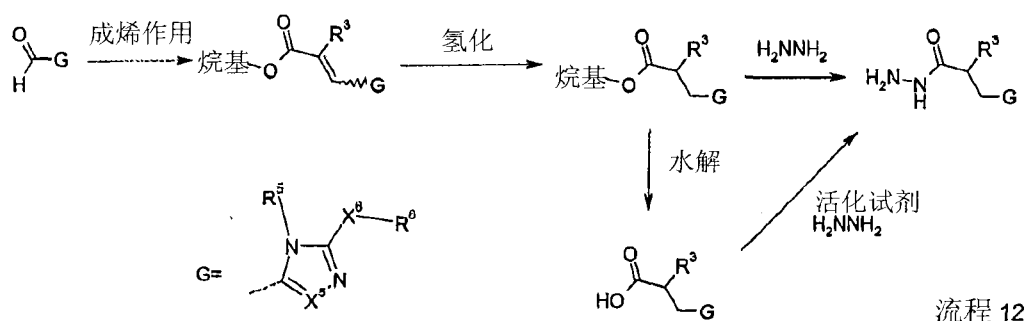
[0332]温度为 0~90℃下, 在有机溶剂例如甲苯、叔丁基甲基醚、叔丁醇或 DCM 中, 通过使用例如聚合物键合的南极洲假丝酵母属脂肪酶 (Candida Antarctica Lipase) (Novozyme 435(R))、或其他的酯酶例如皱褶念珠菌 (Candida rugosa) 或萤光假单胞菌 (Pseudomonas fluorescens) 的酶催化的乙酰化作用, 使用乙酰化试剂例如醋酸乙烯酯、其他取代的烷基醋酸酯、醋酸五氟苯酯或硝基-或卤代苯基醋酸酯, 使消旋或旋光的 (scalemic) 仲醇发生动力学拆分获得如流程 10(R³ 是 Me 或 Et)描述的对映异构纯化或富集的产品, 这产生富集的(R)-醋酸酯和富集的(S)-醇。在 THF 和水的混合液中通过使用例如氢氧化锂或通过如此下所述的其他方法, 将(R)-醋酸酯水解成相应的醇, 产生相反的对映体富集的或纯化的醇。



[0334] 温度为 0~150℃下, 在溶剂例如 MeOH 或 EtOH 中, 由 R⁴-取代的胺置换离去基团 LG(LG 例如是 Cl、Br 或 OMs), 可以得到如流程 11 所述的异硫脲。在温度为-20~100℃下, 在溶剂例如氯仿、乙醇、甲醇或 DMF 中,

将产物加到 R^5 取代的异氰酸酯中，产生硫脲中间体；在溶剂例如甲醇、乙醇、乙腈或丙酮中，在有或没有碱例如三乙胺或碳酸钾的存在下，通过烷基化剂例如甲基一或乙基碘或其他合适的烷基卤代或磺酸酯，可以将硫脲中间体烷基化。

[0335] 丙酸衍生物



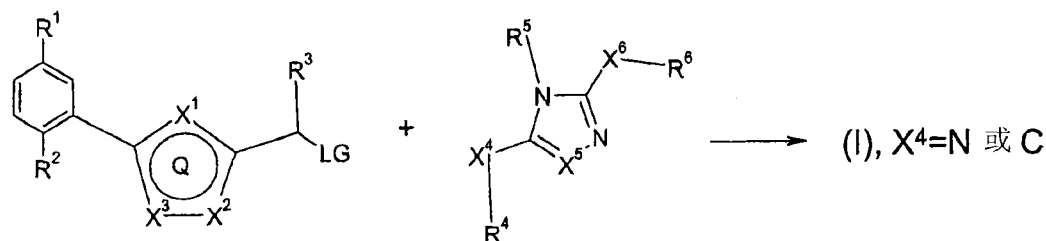
[0336] 如流程 12 所述，可以制备丙酸衍生物例如饱和的烷基酯、饱和的游离羧酸或饱和的酰肼。例如在甲醇中碱性条件例如氢氧化钠下，对相应的酯水解获得羧酸，或本领域技术人员已知的任何其他方法获得羧酸。依次，在大气压或升压高达 100 bars 下，在金属催化剂例如披钨炭存在下，使用氢将碳—碳双键还原，可以由不饱和的酯获得相应的饱和的烷基酯；或可用如本领域技术人员已知的用于化合物这种类型的任何其他的选择性的还原剂。在前述的氢化中，通过氢化—脱卤作用，将除去接在芳族基 R^6 的任何卤素取代基。依次，通过成烯反应例如 Wittig 或 Homer—Wadsworth—Emmons 型，在温度为 $-90 \sim 100^\circ\text{C}$ 下，在合适的溶剂例如乙腈或 THF 中，在合适的碱例如 $n\text{-BuLi}$ 或 DBU 存在下，通过醛或酮与适当取代的磷内鎓盐或磷酸酯例如三乙基—2—磷丙酸酯或 2—(二乙氧基—磷酰基)—丙酸乙酯反应，可以获得不饱和的酯。通过肼与相应的酯反应或由如此下所述的方法激活游离羧酸并与肼偶合，可以获得酰肼。

[0337] 最终化合物的制备

[0338] 通过在相应于式 I 的那些中间体的通用基团或其他的结构要素中的绘图，图解和举例说明了一些非限制的制备最终化合物的方法。可以理解：倘若这种基团或要素不妨碍反应，并在更后的阶段能用化学方法转换成相应的式

I 基团或要素, 那么含有任何其他的通用基团或结构要素的中间体比式 I 的那些能被用于举例说明的反应中, 这对本领域技术人员来说是已知的。

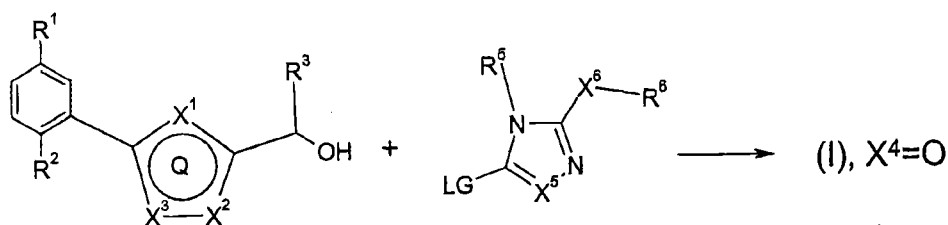
[0339] 连接到亲核的 X^4



流程 13

[0340] 参考流程 13, 其中 X^4 充当亲核基团, 通过对离去基团(LG)的亲核的取代形成键能制得式 I 的化合物。在其阴离子形式中 X^4 能是碳或氮原子, 通过在温度 $-100 \sim 150^\circ\text{C}$, 将相应的质子化了的中性原子与合适的溶剂中的碱例如 THF、二乙醚或甲苯中的 LDA 或 $n\text{BuLi}$ 、例如 DMF 中 NaH 、乙腈或酮例如 2-丁酮中的 K_2CO_3 一起处理而产生。当 X^4 是碳, LG 优选是溴基; 当 X^4 是氮, 合适的离去基团 LG 的实例是氯、溴、Oms 和 Ots。当 X^4 是 N, 通过应用对映体纯化的或富集的原料, 其中离去基团 LG 接到立体中心, 也可以以立体选择性的方式进行反应。任选地, 碱金属碘化物, 例如催化量的或化学计算(stoichiometric)量的 LiI , 可以存在于反应中, 其通过原位对离去基团置换成碘, 使得反应容易进行。

[0341] 连接到亲核的氧

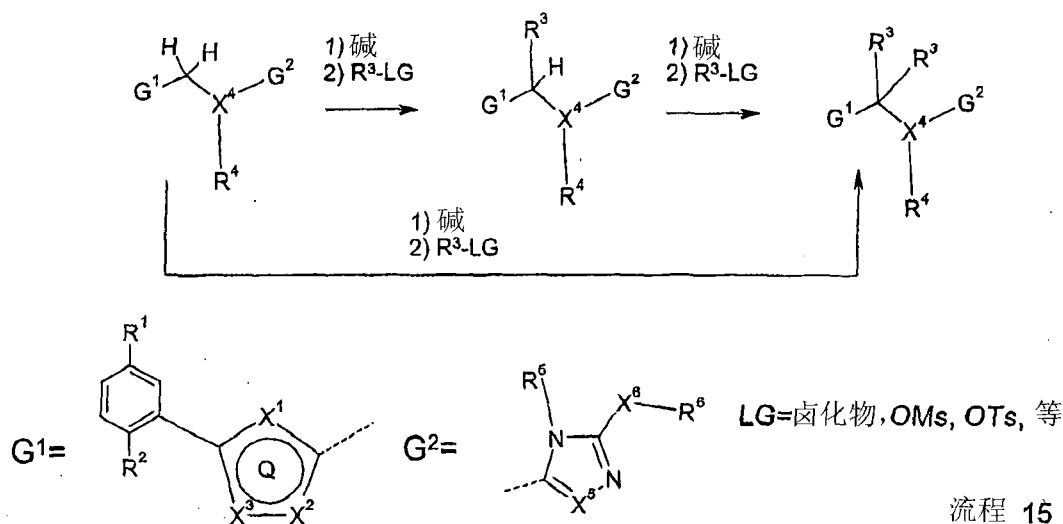


流程 14

[0342] 参考流程 14, 为了使反应容易进行。在碱性条件下, 通过对离去基团(LG)的亲核的取代形成键, 其中醇充当 O-亲核基团, 能制得式 I 的化合物。作为碱, 使用例如 NaH 或 Cs_2CO_3 , 在温度为 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 极性的非质子溶剂

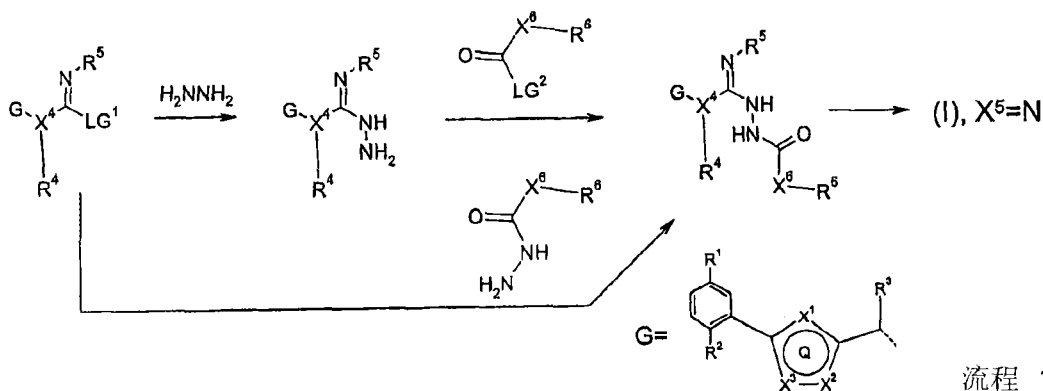
例如 DMF 或乙腈中, 为获得对映体纯的产品, 优选使用 Cs_2CO_3 。合适的离去基团的实施例是磺酸酯例如 OMs 和卤素例如氯。

[0343] 相关的环 Q 的 α -烷化



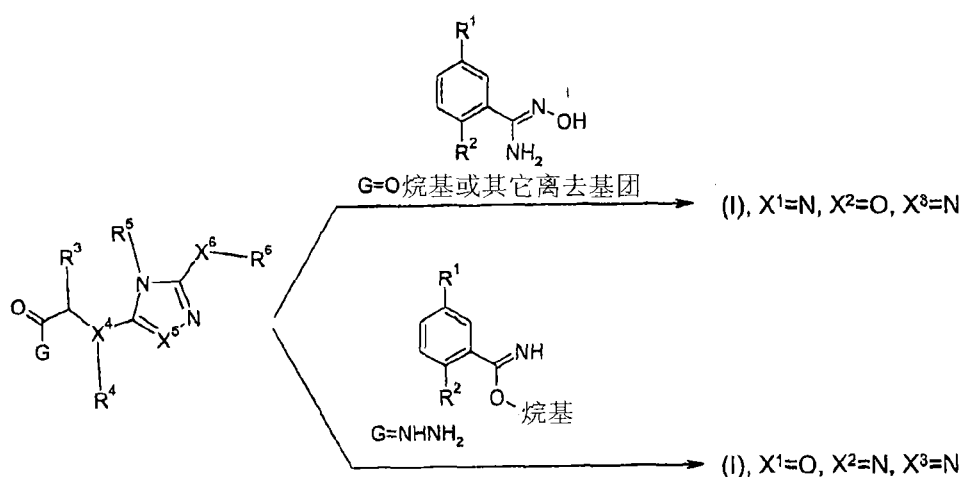
[0344] 参考流程 15, 没有 R^3 基团取代的式 I 化合物能够或者单一或者二烷基化接在环 Q 的 α 位置。二烷基化能连续地执行两个不同或相同基 R^3 的引入。优选地, 卤伯烷、甲磺酰酯、或甲苯磺酸酯在与中间体碳阴离子的亲核试剂反应中, 用作烷化试剂($\text{R}^3\text{-LG}$); 其中产生中间体是在温度为 $-100\sim 50^\circ\text{C}$, 溶剂例如 THF、二乙醚、己烷或甲苯中, 用强碱例如 NaH、LDA 或 HMDS 碱金属盐处理被零个或一个 R^3 基团取代的式 I 化合物。

[0345] 三唑环的形成



[0346] 参考流程 16, 在 $-20\sim 180^{\circ}\text{C}$ 下, 溶剂例如吡啶、甲醇、乙醇、2-丙醇、或 THF 等中, 载有离去基团 LG^1 , 例如 SMe 或 Set 的中间体能与肼进行反应。随后在 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下, 合适的溶剂例如 THF、吡啶或 DMF 中, 使用载有离去基团 LG^2 的酰化剂进行酰化作用, 产生开环的中间体, 其或者自发地形成三唑环, 或者在 $50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 下通过加热迫使环合, 最后形成式 I 化合物。 LG^2 可以是氯或其他合适的离去基团, 离去基团的产生例如: 在温度 $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下, 合适的溶剂例如 DMF、DCM、THF 或乙腈中, 有或没有共反应剂例如 HOBt 或 DMAP 存在下, 在原位将相应的酸(LG^2 是 OH)用标准活化试剂例如 DCC、DIC、EDCI 或 HBTU 处理。任选地, 在上述生产式 I 化合物的条件下, 酰肼能与载有离去基团 LG^1 的中间体直接反应。

[0347] 环 Q 的形成

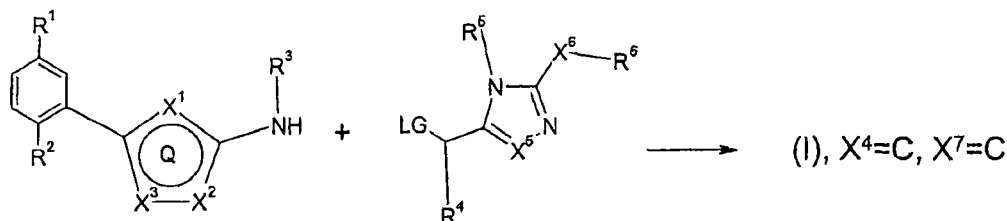


流程 17

[0348] 参考流程 17, 通过酯(G 是例如 OMe 或 OEt)或活化的酸衍生物, 例如酰氯(G 是 Cl)或其他的如用此上所述的标准活化剂处理相应的酸(G 是 OH)所得到的, 与 N -羟基脒反应, 可以形成式 I 化合物环 Q。当应用酯时, 合适的条件包括在 $0\sim 180^{\circ}\text{C}$ 下, 联合使用溶剂 1-丙醇、2-丙醇、乙醇或甲苯, 与化学计算量的碱例如叔丁醇钾。当应用活化的酸衍生物时, 反应能例如在 $-20\sim 120^{\circ}\text{C}$ 的 DMF、DCM、THF、或吡啶等中进行。最初形成的非环状的中间体可以自发地环合形成[1,2,4]噁二唑, 或在吡啶、DMF、EtOH、MeOH 或其含水混合液中, 有或没有添加剂例如醋酸钠存在下, 在温度 $50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 下加热形成。

在 0~150℃下, MeOH、EtOH、THF 或 DMF 等中, 将酰肼(G 是 NHNH_2)与亚氨酯(烷基是例如 Me 或 Et)或相应的盐反应, 产生环 Q 为 [1,3,4]噁二唑的式 I 化合物

[0349] 杂环胺的 N-烷化



流程 18

[0350] 参考流程 18, 离去基团(LG)中连有 R^3 基团的氮原子充当亲核基团, 通过离去基团的亲核取代的键形成作用, 能制得式 I 的化合物。在温度 -100~150℃下, 通过使用合适的溶剂中的碱例如 THF、二乙醚或甲苯中的 LDA、HMDS 碱金属盐或 $n\text{BuLi}$ 、或例如 DMF 中 NaH 处理, 引起氮原子的去质子化, 产生更强的亲核试剂, 使反应容易进行。合适的离去基团包括例如氯、溴、碘、OMs 或 OTs。例如通过其中 LG 为氢的相应的化合物的卤化作用, 能制得载有离去基团的有用的中间体。例如, 在溶剂例如 DCM 和 DMF 中, 使用 SO_2Cl_2 处理, 能制得 α -氯三唑(LG 是 Cl 和 X^5 是 N)。

[0351] 细胞色素 P450 介导的脱烷基作用

[0352] 式 I 化合物, 其中 X^4 是氮和 R^4 是烷基, 优选甲基, 通过在 35~40℃, 在例如磷酸盐缓冲水溶液, NADPH 存在下, 同人的肝微粒体蛋白质、或其他来源的细胞色素 P450 同功酶包括优选的 3A4 同功酶一起孵化, 能转换成其中 R^4 为氢的相应的化合物。

[0353] 对映体的色谱分离

[0354] 通过使用例如 Chiralpak AD[®]或 Chiracel OJ[®]作为固定相和例如分别地以 2-丙醇或乙醇、和己烷和乙醇的混合液作为洗脱液, 对相应的消旋或旋光性混合物进行色谱分离, 能获得实际纯度(>95%)式 I 化合物的对映体。

[0355] 实施例

[0356] 本发明合适的实施方案由下列非限制性的实施例说明。

[0357] 在 δ 标尺上制作 NMR 测量结果。

[0358] 根据实施例 1~39 和 100~328 制得的化合物是中间体。

[0359] 根据实施例 40~99 和 329~794 制得的化合物是终产物。

[0360] 中间体

[0361] 实施例 1

[0362] 6-甲基吡啶-4-甲酸

[0363] 将充满氢气的气球连接到含有 2-氯-6-甲基吡啶-4-甲酸(2g,12.0 mmol)、10 wt.% 披钨活性炭(0.5g)、三乙胺(4.8 ml)和乙醇(24 ml)的烧瓶上,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合液通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤并浓缩。用二氯甲烷研磨剩余部分,然后过滤,得到白色固体 6-甲基吡啶-4-甲酸,1.05g(66%)。¹H NMR(MeOD) δ (ppm): 8.62(d,1H), 7.68(s,1H), 7.60(d,1H), 2.55(s,3H)。

[0364] 实施例 2

[0365] 1-氰基-3-乙苯

[0366] 使氩气在 DMF(37 ml) 中的 1-溴-3-乙苯(2.5g,13.5 mmol)溶液中鼓泡 10 分钟。然后加入氰化锌(1.75g,14.9 mmol)和四(三苯基膦)钨(0)(1.56g,1.35 mmol)。80℃下搅拌过夜后,用乙酸乙酯(35 ml) 稀释反应混合液,然后通过硅藻土除去沉淀物。用水(3x)、饱和盐水洗涤滤液,经无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩。使用含 2%乙酸乙酯的己烷,将产物通过快速柱色谱法纯化,得到无色液体(1.42g)。GC-MS(M⁺): 131.18。

[0367] 实施例 3

[0368] 3-乙基苯甲酸

[0369] 将 6 M 氢氧化钠(25 ml)加入含 1-氰基-3-乙苯(1g,7.62 mmol)的甲醇(25 ml)中,然后在 100℃加热过夜。浓缩反应混合液后,用二氯甲烷(2x)洗涤水层,然后用 12 M HCl 酸化至 pH 约为 3。用乙酸乙酯萃取沉淀物,然后

用水和饱和盐水洗涤滤液，经无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩，得到无色油状 3-乙基苯甲酸，0.770g(2 步骤产率 28%)。 ^1H NMR(CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.76(d, 2H), 7.43(m, 2H), 2.67(m, 2H), 1.19(t, 3H)。

[0370] 实施例 4

[0371] 3-氟-5-甲基-苯甲酸

[0372] 将浓 HCl(30 ml)加至冷却(-5°C)的含 5-氨基间苯二甲酸二甲酯(20g, 95.6 mmol)的水(75 ml)混悬液中，随后分部分加入 NaNO_2 (7.5g, 109 mmol)。然后将反应混合液搅拌 15 分钟，此后加入 HBF_4 (18 ml, 100 mmol, 48% 含水溶液)。在 0°C 下将反应混合液搅拌 30 分钟，通过过滤收集形成的沉淀物，并用冷甲醇(60 ml)和乙醚(60 ml)洗涤。然后通过油浴($\sim 110^\circ\text{C}$)加热分解剩余部分。然后用乙醚稀释冷却后的混合物，在硅胶上浓缩，用含 5% 乙酸乙酯的己烷作为洗脱液，将产物通过快速色谱法纯化，得到松散的白色固体的产品 9.0g(44%)。 ^1H NMR(CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 8.57(s, 1H), 7.95(d, 2H), 3.97(s, 6H)。

[0373] 将 5-氟-间苯二甲酸二甲酯(1.7g, 8.0 mmol)的甲醇(41 ml)混悬液，用 1.0 N 氢氧化钠(7.2 ml, 7.2 mmol)处理。使反应在室温下搅拌过夜。浓缩溶液后，用水溶解剩余部分并转移到分液漏斗中。用二氯甲烷(3 次)洗涤水层，然后用 1.0 N HCl 酸化至 pH 2。

用乙酸乙酯萃取沉淀物，然后用盐水洗涤、无水硫酸钠干燥。真空中除去溶剂后，分离出白色固体 5-氟-间苯二甲酸一甲酯总计 1.3g(83%)。 ^1H NMR(DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 8.31(t, 1H), 7.96(m, 2H), 3.91(s, 3H)。

[0374] 将三乙胺(2.2 ml, 16.0 mmol)和氯甲酸异丁酯(1.0 ml, 8.0 mmol)加到冰-冷却的含 5-氟-间苯二甲酸一甲酯(1.3g, 6.7 mmol)的二氯甲烷(20 ml)的溶液中，然后升温至室温。搅拌 2 小时后，将反应混合液过滤、浓缩。用四氢呋喃(10 ml)重溶解剩余部分，然后滴加溶于水(3ml)中的硼氢化钠(1.1g, 29.02 mmol)。1 小时后，用甲醇将反应终止，然后用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩。使用含 30% 乙酸乙酯的己烷，硅胶快速柱色谱法，得到无色油 3-氟-5-羟甲基-苯甲酸甲酯 667mg(54%)。 ^1H NMR(CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.82(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.32(d, 1H), 4.76(s, 2H), 3.93(s, 3H)。

[0375] 在氩气氛下，将乙醇(2 ml)加入含有 3-氟-5-羟甲基-苯甲酸甲

酯(667mg,3.6 mmol)和 10 wt.% 钯的活性炭(300mg)的圆底烧瓶中。使用水泵将烧瓶抽成真空,然后用气球使之充满氢气。搅拌 2 小时后,通过硅藻土滤除钯碳。然后浓缩滤液,得到 520mg(87%)3-氟-5-甲基-苯甲酸甲酯。 ^1H NMR(CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.65(s,1H), 7.51(d,1H), 7.08(d,1H), 3.91(s,3H), 2.40(s,3H)。

[0376] 将 0.5 N 氢氧化锂(7.4 ml,3.7 mmol)加入溶于四氢呋喃(7.4 ml)的 3-氟-5-甲基-苯甲酸甲酯(520mg,3.1 mmol)的溶液中。在 75°C 下将反应液搅拌 2 小时,然后在真空中除去溶剂。用少量水溶解剩余部分,然后加 10% HCl(水溶液)酸化(pH 约 2)。用乙酸乙酯提取水层,然后用水和饱和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩,得到白色固体 3-氟-5-甲基-苯甲酸 469mg(98%)。 ^1H NMR(DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 7.62(s,1H), 7.45(d,1H), 7.32(d,1H), 2.38(s,3H)。

[0377] 实施例 5

[0378] 3-甲氧基甲基苯甲酸

[0379] 在 55°C 将于甲醇(10 ml) 中的 3-溴甲基-苯甲酸甲酯(556mg,2.4 mmol)和碳酸钾(670mg,4.9 mmol)的混合物与四氢呋喃(10 ml)一起加热 2 小时。冷却后用水稀释反应混合液,然后用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩。在真空中干燥后,分离出白色固体 3-甲氧基甲基-苯甲酸甲酯(436mg,定量) ^1H NMR(CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 8.01(s,1H), 7.98(d,1H), 7.55(d,1H), 7.43(t,1H), 4.50(s,2H), 3.92(s,3H), 3.41(s,3H)。

将 1 N 氢氧化钠(3.6 ml,3.6 mmol)加入溶于甲醇(5 ml)和四氢呋喃(5 ml)的 3-甲氧基甲基-苯甲酸甲酯(436mg,2.4 mmol)中。在 70°C 下将反应液搅拌 30 分钟,然后在真空中除去溶剂。用少量水溶解剩余部分,然后加 1 N HCl(水溶液)酸化(pH 约 2)。用乙酸乙酯提取水层,然后用水和饱和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩,得到白色固体 3-甲氧基甲基苯甲酸 395mg(98%)。 ^1H NMR(DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 7.90(s,1H), 7.87(d,1H), 7.56(d,1H), 7.48(t,1H), 4.48(s,2H), 3.31(s,3H)。

[0380] 实施例 6

[00381] N-羟基-3-甲氧基-苯甲脒

[0382] 使用 Shine 等, *J. Heterocyclic Chem.*(1989) 26:125—128 的通用步骤, 将盐酸羟胺(22 ml, 5 M, 110 mmol)和氢氧化钠(11 ml, 10 M, 110 mmol)加入溶于乙醇(130 ml)中的 3-甲氧基苄腈(11.5 ml, 94 mmol)的溶液中。然后将反应混合液回流(80℃)加热 12 小时。混合物冷却后, 在真空中将大多数的溶剂除去。粗制品在乙酸乙酯和水之间分配, 用饱和盐水洗涤滤液, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂。使用含 30~50%乙酸乙酯的己烷, 硅胶快速色谱法, 得到标题化合物(8.05g, 52%)。

用实施例 6 中所给步骤的类似的方法, 制备实施例 7~9。

[0383] 实施例 7

[0384] N-羟基-苯甲脒

[0385] 由乙醇(30 ml)中的苄腈(4g, 38.9 mmol)、盐酸羟胺(8.89 ml, 44.0 mmol)和氢氧化钠(4.49 ml, 45.0 mmol)得到 N-羟基-苯甲脒(4.83g, 91%, 白色固体)。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 8.81(宽峰, 1H), 7.63(m, 2H), 7.39(m, 3H), 4.91(s, 2H)。

[0386] 实施例 8

[0387] N-羟基-3-甲基-苯甲脒

[0388] 由乙醇(20 ml)中的间-甲苯腈(3g, 26.0 mmol)、盐酸羟胺(5.9 ml, 29.6 mmol)、和氢氧化钠(3.0 ml, 29.9 mmol)得到 N-羟基-3-甲基-苯甲脒 3.65g, 94%, 白色固体)。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 8.25(宽峰, 1H), 7.36(m, 2H), 7.25(m, 2H), 4.88(s, 2H), 2.38(s, 3H)。

[0389] 实施例 9

[0390] 3-氰基-N-羟基-苯甲脒

[0391] 由乙醇(20 ml)中的间苯二腈(2g, 15.6 mmol)、盐酸羟胺(3.12 ml, 5 M, 15.6 mmol)和氢氧化钠(15.6 ml, 1 M, 15.6 mmol)得到 3-氰基-N-羟基-苯甲脒(1.32g, 52%, 白色固体)。使用含 20~50%乙酸乙酯的己烷, 经由快速柱色谱法完成纯化。¹H NMR(DMSO), δ(ppm): 9.91(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.59(t, 1H), 6.01(bs, 2H)。

[0392] 1 实施例 10

[0393] 5-氯甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0394] 在 0℃将氯乙酰氯(0.72 ml,9.03 mmol)和三乙胺(1.50 ml,10.23 mmol)加入溶于二氯甲烷(12.0 ml)的 N-羟基-3-甲氧基-苯甲脒(1g, 6.02mmol)中,将所得的混合液搅拌 20 分钟。为了环化形成噁二唑,将溶液浓缩后,向剩余部分加入 DMF(20 ml),并在 120℃加热 5 小时。使用含 10~20%乙酸乙酯的己烷,将产物通过快速色谱法纯化,得到标题化合物(黄色油) 0.90g(2 步骤 66% 产率)。¹H NMR (CDCl₃), δ(ppm): 7.68(m,1H), 7.60(d,1H), 7.40(t,1H),7.07(m,1H), 4.76 (s,2H), 3.88(s,3H)。

[0395] 用实施例 10 中所给步骤的类似的方法,制备实施例 11~14。

[0396] 实施例 11

[0397] 5-氯甲基-3-苯基-[1,2,4] 噁二唑

[0398] 由氯乙酰氯(1.76 ml,22.05 mmol)和三乙胺(3.32 ml,24.99 mmol)与二氯甲烷(29.3 ml)中的 N-羟基-苯甲脒(2g,14.7mmol)得到 5-氯甲基-3-苯基-[1,2,4] 噁二唑(1.62g,2 步骤 57% 产率,黄色油)。使用 10%乙酸乙酯的己烷,经由快速色谱法完成纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.08(m,2H), 7.51(m,3H), 4.76(s,2H)。

[0399] 实施例 12

[0400] 5-氯甲基-3-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑

由氯乙酰氯(1.59 ml,20.0 mmol)和三乙胺(3.00 ml,22.7 mmol)与二氯甲烷(26.6 ml)中的 N-羟基-3-甲基-苯甲脒(2g,13.3 mmol)得到 5-氯甲基-3-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑(1.75g,2 步骤 62% 产率,黄色油)。使用含 10%乙酸乙酯的己烷,经由快速色谱法完成纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.90(s,1H),7.87(s,1H),7.36(m,2H),4.75(s,2H),2.34(s,3H)

[0402] 实施例 13

[0403] 3-(3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-苄腈

[0404] 由二氯甲烷(60 ml)中的2-氯-N-羟基-乙脒(4.05g,37.4 mmol)和3-氰基苯甲酰氯(6.2g,37.4 mmol)与三乙胺(6.5 ml,46.7 mmol)得到3-(3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-苄腈(3.57g,43%)。通过硅胶色谱法完成纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.47(bs,1H), 8.41(dd,1H),7.91(dd,1H), 7.72(1; ,1H), 4.70(s,2H); GC-MS(M⁺): 219。

[0405] 实施例 14

[0406] 3-(5-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-苄腈

[0407] 3-(5-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-苄腈(1.2g,87%,浅棕色固体):二氯甲烷(12 ml)中3-氰基-N-羟基-苯甲脒(1.0g,6.2 mmol)、三乙胺(1.5 ml,10.6 mmol)和氯乙酰氯(0.74 ml,9.3 mmol)。通过硅胶脱色完成纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.40(s,1H),8.32(d,1H), 7.82(d,1H), 7.64 (t,1H),4.77(s,2H)。

[0408] 实施例 15

[0409] 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑

[0410] 在室温下将3-甲基-苯甲酰氯(0.80 ml,6.1 mmol)加入溶于二氯甲烷(10 ml)的2-氯-N-羟基-乙脒(440mg,4.1 mmol)的溶液中,将所得的混合液搅拌30分钟。然后加入三乙胺(0.62 ml,4.5 mmol),将所得的混合液搅拌30分钟。产物被分配进入二氯甲烷相,用水和盐水洗涤有机层,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂,硅胶快速色谱法(含10—20%乙酸乙酯的己烷)得到非环状的酯的中间体(814mg)。在135℃将DMF(10 ml)中的中间体的溶液加热4小时。产物被分配进入乙酸乙酯相,用水和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂,硅胶快速色谱法(含5%乙酸乙酯的己烷)得到3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑(469mg,2步骤54%,白色固体)。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.99(s,1H),7.97(m,1H),7.43(d,2H),4.68(s,2H),2.45(s,3H)。

[0411] 实施例 16

[0412] 3-氯甲基-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0413] 在室温下将DMF(10 ml)加到3-氟苯甲酸(710mg,5.07 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)(972mg,5.07 mmol)、1-羟基苯并三

唑水合物(HOBt)(685mg,5.07 mmol)和2-氯-N-羟基-乙脒(500mg,4.61 mmol)的混合物中,然后搅拌过夜。用乙酸乙酯将反应混合液稀释,用水(3次)和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩。为了环化形成噁二唑,向剩余部分加入DMF(14 ml),在135℃加热所得溶液3.5小时。将反应混合液冷却后,用水(3次)和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤和浓缩。使用含5%乙酸乙酯的己烷,硅胶快速色谱法得到3-氯甲基-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑(383mg,2步骤35%产率,黄色油)。¹H NMR(CDCl₃), δ ppm): 7.96(d,1H), 7.86(m,1H), 7.54(m,1H), 7.33(m,1H), 4.68(s,2H)。

[0414] 用实施例16中所给步骤的类似的方法,制备实施例17~30。

[0415] 实施例 17

[0416] 3-氯甲基-5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑

[0417] 由DMF(10 ml)中的3-噁吩甲酸(700mg,4.96 mmol)、EDCI(950mg,4.96 mmol)、HOBt(670mg,4.96 mmol)和2-氯-N-羟基-乙脒(538mg,5.46 mmol)得到3-氯甲基-5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑(197mg,2步骤20%产率,白色固体)。用2:1.2:0.8二氯甲烷:己烷:乙酸乙酯洗脱,经由快速柱色谱法纯化非环状的产物。使用含5%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法纯化标题化合物。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 8.28(s,1H), 7.70(d,1H), 7.48(m,1H)。

[0418] 实施例 18

[0419] 3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-甲基-吡啶

[0420] 由DMF(10 ml)中的5-甲基烟酸(472mg,3.44 mmol)、EDCI(652mg,3.44 mmol)、HOBt(465mg,3.44 mmol)和2-氯-N-羟基-乙脒(340mg,3.13 mmol)得到3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-甲基-吡啶(25mg,2步骤4%产率)。使用100%乙酸乙酯,经由快速柱色谱法纯化非环状的中间体;作为副产品,也分离出非环状的酯200mg(30%)。

[0421] 实施例 19

[0422] 3-氯甲基-5-(3-硝基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0423] 由 DMF(10 ml) 中的 3-硝基苯甲酸(847mg,5.07 mmol)、EDCI(972mg,5.07 mmol)、HOBt(685mg,5.07 mmol)和 2-氯-N-羟基-乙脒(500mg,4.61 mmol)得到 3-氯甲基-5-(3-硝基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(335mg,2 步骤 30% 产率,黄色固体)。使用 100%乙酸乙酯,经由快速柱色谱法纯化非环状的中间体。使用含 15%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 9.03(t,1H),8.50(t,2H),7.79(t,1H),4.71(s,2H)。

[0424] 实施例 20

[0425] 4-(3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-2-甲基-吡啶

[0426] 由 DMF(10 ml)中的 6-甲基吡啶-4-甲酸(800mg,5.8 mmol)、EDCI(1.12g,5.8 mmol)、HOBt(788mg,5.8 mmol)和 2-氯-N-羟基-乙脒(575mg,5.3 mmol) 加上三乙胺(536mg,5.3 mmol)得到 4-(3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-2-甲基-吡啶(316mg,2 步骤 28%产率,黄色油)。使用含 30%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.75(d,1H),7.88(s,1H),7.79(d,1H),4.70(s,2H),2.70(s,3H)。

[0427] 实施例 21

[0428] 3-氯甲基-5-(3-乙基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0429] 由 DMF(10 ml)中的 3-乙基苯甲酸(770mg,3.81 mmol)、EDCI(803mg,4.19 mmol)、HOBt(566mg,4.19 mmol)和 2-氯-N-羟基-乙脒(454mg,4.19 mmol)得到 3-氯甲基-5-(3-乙基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(446mg,2 步骤 52% 产率,黄色油)。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.96(t,2H),7.42(m,2H), 4.68(s,2H), 2.74(m,2H),1.28(m,3H)。

[0430] 实施例 22

[0431] 3-(3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-苯基]-二甲基胺

[0432] 由 DMF(10 ml)中的 3-(二甲氨基)苯甲酸(656mg,3.97 mmol)、EDCI(761mg,3.97 mmol)、HOBt(536mg,3.97 mmol) 和 2-氯-N-羟基-乙脒

(500mg,3.6 mmol)得到 3-(3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-苯基-二甲胺(40mg,2 步骤 4% 产率,黄色固体)。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 7.46(t,2H), 7.37(t,1H), 6.94(d,1H), 4.68(s,2H),3.04(s,6H)。

[0433] 实施例 23

[0434] 3-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0435] 由 DMF(10 ml) 中的 3-氯苯甲酸(708mg,4.52 mmol)、EDCI(866mg,4.52 mmol)、HOBt(611mg,4.52 mmol) 和 2-氯-N-羟基-乙脒(446mg,4.11 mmol)得到 3-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(406mg,2 步骤 43% 产率,白色固体)。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.17(t,1H),8.05(d,1H), 7.59(t,1H), 7.50(t,1H), 4.68(s,2H)。

[0436] 实施例 24

[0437] 3-氯甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0438] 由 DMF(10 ml)中的 3-三氟甲氧基苯甲酸(1.05g,5.07 mmol)、EDCI(972mg,5.07 mmol)、HOBt(685mg,5.07 mmol) 和 2-氯-N-羟基-乙脒(500mg,4.61 mmol)得到 3-氯甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(707mg,2 步骤 55% 产率,浅黄色油)。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.10(m,1H),8.03(s,1H), 7.61(t,1H), 7.48(d,1H),4.69(s,2H)。

[0439] 实施例 25

[0440] 5-(3-溴-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑

[0441] 由 DMF(10 ml) 中的 3-溴代苯甲酸(1.05g,5.07 mmol)、EDCI(972mg,5.07 mmol)、HOBt(685mg,5.07 mmol) 和 2-氯-N-羟基-乙脒(500mg,4.61 mmol)得到 5-(3-溴-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑(707mg,2 步骤 55% 产率,白色固体)。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.10(m,1H),8.03(s,1H),7.61(t,1H), 7.48

(d,1H), 4.69(s,2H)。

[0442] 实施例 26

[0443] 3-氯甲基-5-噻吩-2-基-[1,2,4] 噁二唑

[0444] 由 DMF(5 ml)中的噻吩-2-甲酸(649mg,5.1 mmol)、2-氯-N-羟基-乙脒(500mg,4.6 mmol)、EDCI(972mg,5.1 mmol) 和 HOBt(684mg,5.1 mmol)得到 3-氯甲基-5-噻吩-2-基-[1,2,4] 噁二唑(202mg,20%,灰白色固体)。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.00(s,1H),7.83(d,1H),7.19(t,1H),4.13(s,2H)。

[0445] 实施例 27

[0446] 3-氯甲基-5-(3-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0447] 由 DMF(5 ml)中的 3-氟-5-甲基-苯甲酸(469mg,3.0 mmol)、2-氯-N-羟基-乙脒(363mg,3.3 mmol)、EDCI(641mg,3.3 mmol) 和 HOBt(452mg,3.3 mmol)得到 3-氯甲基-5-(3-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(312mg,46%,无色油)。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.79(s,1H),7.65(d,1H), 7.15(d,1H), 4.67(s,2H),2.46(s,3H)。

[0448] 实施例 28

[0449] 3-氯甲基-5-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑

[0450] 由 DMF(5ml)中的噻唑-4-甲酸(500mg,3.9 mmol)、2-氯-N-羟基-乙脒(462mg,4.3 mmol)、EDCI(817mg,4.3 mmol) 和 HOBt(575mg,4.3 mmol) 得到 3-氯甲基-5-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑(37mg,5%,黄色固体)。使用含 30%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 9.02(d,1H),8.42(d,1H),4.70(s,2H)。

[0451] 实施例 29

[0452] 3-氯甲基-5-(3-碘-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0453]由 DMF(10 ml)中的 3-碘-苯甲酸(5.0g,20.2 mmol)、2-氯-N-羟

基-乙脒(2.4g,22.2 mmol)、EDCI(4.3g,22.2 mmol)和 HOBT(3.0g,22.2 mmol)得到 3-氯甲基-5-(3-碘-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(2.9g,44%,白色固体)。使用含 50~80%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法纯化中间体非环状酯。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法纯化标题化合物。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.52(s,1H), 8.13(d,1H), 7.96(d,1H), 7.29(t,1H), 4.68(s, 2H)。

[0454] 实施例 30

[0455] 3-氯甲基-5-(3-甲氧基甲基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0456] 由 DMF(5 ml)中的 3-甲氧基甲基苯甲酸(395mg,2.4 mmol)、2-氯-N-羟基-乙脒(284mg,2.6 mmol)、EDCI(501mg,2.6 mmol)和 HOBT(353mg,2.6 mmol)得到 3-氯甲基-5-(3-甲氧基甲基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(193mg,34%,浅黄色油)。使用含 5%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 8.14(s,1H), 8.08(d,1H), 7.61(d,1H), 7.53(t,1H), 4.68(s,2H), 4.54(s,2H), 3.44(s,3H)。

[0457] 实施例 31

[0458] 5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0459] 将 2-呋喃甲酰氯(0.76 ml,7.66 mmol) 滴加到 4-甲基-3-氨基硫脲(732mg,6.96 mmol)和吡啶(7 ml)的溶液中,将所得溶液在室温下搅拌 4 小时。用乙酸乙酯(100 ml)将反应混合液稀释,继续地用水(3x100 ml)和盐水(100 ml)洗涤,将有机相干燥(硫酸钠)、过滤和真空中浓缩。将剩余部分混悬在碳酸氢钠中(70 ml,69.6 mmol,1 M 水),并在 100°C 搅拌过夜。将反应混合液冷却至 0 °C,然后使用盐酸(70 ml,1 N 水)调节 pH 约至 6。通过过滤收集得到白色固体的标题化合物(298mg)。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 11.4(bs,1H), 7.63(d,1H), 7.02(d,1H), 6.60(dd,1H), 3.83(s,3H)。

[0460] 用实施例 31 中所给步骤的类似的方法,制备实施例 31~35。

[0461] 实施例 32

[0462] 4-甲基-5-苯基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0463]由 4-甲基-3-氨基硫脲(732mg,6.96 mmol)和吡啶(7 ml)与苯甲酰氯(0.89 ml,7.66 mmol)得到 4-甲基-5-苯基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(478mg,灰白色固体)。然后加入碳酸氢钠(70 ml,69.6 mmol,1 M 水),在 100℃过夜,通过过滤收集标题化合物。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 12.3(bs,1H) 7.55(m,5H),3.65(s,3H)。

[0464] 实施例 33

[0465]4-甲基-5-吡啶-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0466] 由 4-甲基-3-氨基硫脲(537mg,5.11 mmol)和吡啶(7 ml)与盐酸 2-吡啶甲酰氯(1.00g,5.62 mmol)得到 4-甲基-5-吡啶-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(44mg,浅绿色的固体)。然后加入碳酸氢钠(51 ml,1 M 水),在 100℃过夜,使用提取和蒸发收集标题化合物。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 11.1(bs,1H), 8.70(d,1H),8.02(d,1H),7.84(m,1H),7.41(dd,1H),4.05(s,3H)。

[0467] 实施例 34

[0468] 5-(4-苄基-吗啉-2-基)-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0469]由 4-甲基-3-氨基硫脲(346mg,3.29 mmol)和吡啶(7 ml)与盐酸 4-苄基-2-吗啉甲酰氯(1.00g,3.62 mmol)得到(83.3mg,污浊黄色固体)。然后加入碳酸氢钠(33 ml,1 M 水),在 100℃过夜,使用提取和蒸发收集标题化合物。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 9.48(bs,1H), 7.25(m,5H), 4.68(dd,1H), 3.86 (dAb,1H), 3.68 (tAB,1H), 3.59—3.64(m,5H),3.07(d,1H),2.88(d,1H),2.61 (t, 1H),2.37(dt,1H)。

[0470] 实施例 35

[0471] 5-叔丁基-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0472] 由 4-甲基-3-氨基硫脲(1.80g,17.2 mmol) 和吡啶(20ml)与三甲基乙酰氯(1.92 ml,15.6 mmol)得到 5-叔丁基-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(2.21g,83%,灰白色固体)。然后加入氢氧化钠(200 ml,5% 水),在 60℃搅拌过夜,通过提取和蒸发收集标题化合物。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 11.7(bs,1H),3.72(s,3H) 1.40(s,9H)。

[0473] 实施例 36

[0474] 4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0475] 在室温下将溶于 DMF(10 ml)的 4-甲基-3-氨基硫脲(902mg,8.58 mmol)、烟酸(960mg,7.80)、EDCI(1.64g,8.58 mmol)和 HOBt(1.16g,8.58 mmol)的溶液搅拌过夜。用乙酸乙酯(100 ml)稀释反应混合液,继续地用盐酸(50 ml,10% 水的)、水(50 ml)、饱和的碳酸钠(50 ml,水的)、水(50 ml)和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠)、过滤和真空中浓缩。在 60℃ 将剩余部分在氢氧化钠(53.4 ml,66.7 mmol,5% 水的)中搅拌过夜。将反应混合液冷却至 0℃,然后用盐酸(1 N 水)小心地调节 pH 约至 6。用固体氯化钠将水相饱和,然后用乙酸乙酯(4x50 ml)萃取。合并有机相并用盐水(100 ml)洗涤、干燥(硫酸钠)、过滤和真空中浓缩。(180mg, 灰白色固体)。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 11.6(bs,1H),8.94(s,1H),8.83(dd,1H),7.98(m,1H),7.51(dd,1H),3.69(s,3H)。

[0476] 用实施例 36 中所给步骤的类似的方法,制备实施例 37~39。

[0477] 实施例 37

[0478] 4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0479] 由 DMF(10 ml)中的 4-甲基-3-氨基硫脲(902mg,8.58 mmol)、3-噻吩甲酸(1g,7.80 mmol)、EDCI(1.64g,8.58 mmol)、HOBt(1.16g,8.58 mmol)得到 4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(693mg,白色固体)。然后氢氧化钠(88 ml,110 mmol,5% 水的),在 60℃ 过夜,通过提取和蒸发收集标题化合物。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 11.4(bs,1H),7.77(dd,1H),7.51(dd,1H),7.42(dd,1H),3.61(s,3H)。

[0480] 实施例 38

[0481] 4-甲基-5-噻唑-4-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0482] 由 DMF(10 ml)中的 4-甲基-3-氨基硫脲(902mg,8.58 mmol)、4-羧基噻唑(1.01g,7.80)、EDCI(1.64g,8.58 mmol)、HOBt(1.16g,8.58 mmol)得到 4-甲基-5-噻唑-4-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(71.2mg,粘稠的黄色油)。

然后氢氧化钠(43 ml,54 mmol,5% 水的), 在 60℃过夜, 通过提取和蒸发收集标题化合物。

[0483] 实施例 39

[0484] 5-环己基-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇

[0485] 由 DMF(20 ml)中的 4-甲基-3-氨基硫脲(1.80g,17.2 mmol)、环己烷甲酸(2g,15.6 mmol)、 EDCI(2.99g,17.2 mmol)和 HOBT(2.10g,17.2 mmol)得到 5-环己基-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(403mg,浅褐色固体)。然后氢氧化钠(195 ml,244 mmol,5% 水的), 在 60℃过夜。

[0486] 实施例 40

[0487] 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3 基甲硫基]-1H-苯并咪唑

[0488] 在室温下将 1H-苯并咪唑-2-硫醇(150mg,1 mmol) 加到溶于 DMF(2 ml) 的 3-氯甲基-5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(30mg,0.13 mmol) 和碳酸钾(50mg,0.36 mmol)的溶液中。在真空中除去溶剂, 使用含 20~100%乙酸乙酯的己烷, 经由快速色谱法获得产品。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.71(d,1H),7.62(d,1H),7.53(m,2H),7.42(t,1H),7.18(重叠, m,3H), 4.52(s,2H), 3.87(s,3H)。

用实施例 40 中所给步骤的类似的方法, 制备实施例 41~92

[0489] 实施例 41

[0490] 5-(3-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑

[0491] 在室温下由乙腈(1 ml)中的 3-氯甲基-5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(50mg,0.22 mmol)、碳酸钾(92.4mg,0.67 mmol)、4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(52.8mg,0.27 mmol)制得标题化合物。使用含 30~40%乙酸乙酯的己烷, 经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化, 得到白色固体的标题化合物 76mg(90%)。 ¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.68(d,1H),

7.57(t,1H),7.49(m,2H),7.41(t,1H),7.15(m,2H),4.53(s,2H),3.85(s,3H),3.72(s,3H)。LC-MS(M+1)+386.3。

[0492] 实施例 42

[0493] 3-[5-(1-甲基-5-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苄腈

[0494] 在室温下由乙腈(1 ml)中的 3-氯甲基-3-(5-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基)-苄腈(50mg,0.22 mmol)、碳酸钾(92.4mg,0.67 mmol)、4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(52.8mg,0.27 mmol)得到 3-[5-(1-甲基-5-噻吩-2-基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-苄腈(39mg,47%,白色固体)。使用含 50~70%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE(快速)色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.34(s,1H), 8.28(d,1H), 7.79(d,1H),7.60(t,1H),7.53(d,1H),7.49(d,1H),7.19(m,1H),4.70(s,2H),3.74(s,3H)。LS-MS(ES+完整扫描, C₁₇H₁₂N₆OS₂) M⁺计算值 380.05, 实测值 (M+1)⁺ 381.04。

[0495] 实施例 43

[0496] 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-苯基-[1,2,4] 噁二唑

[0497] 在 60℃过夜下,由乙腈(2ml)中的 3-氯甲基-5-苯基-[1,2,4] 噁二唑(50mg,0.26 mmol)、碳酸钾(106mg,0.77 mmol)、4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(60.8mg,0.31 mmol)得到 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-苯基-[1,2,4] 噁二唑(41.2mg,44%,灰白色固体)。使用含 50%乙酸乙酯的己烷,在硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.09(m,2H),7.57(m,5H), 7.17(dd,1H), 4.53(s,2H), 3.72(s,3H)。

[0498] 实施例 44

[0499] 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基]-5-甲基-1H-苯并咪唑

[0500]在室温下由乙腈(3 ml)中的 3-氯甲基-5-(3-甲氧基-苯基)-

[1,2,4] 噁二唑(82mg,0.365 mmol)、碳酸钾(210mg,1.520 mmol)、2-巯基-5-甲基-1H-苯并咪唑(50mg,0.305 mmol)中得到 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基]-5-甲基-1H-苯并咪唑(75.5mg,70.5%,白色泡沫状物)。用含 50%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法随后用乙酸乙酯研磨实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 11.95(bs,1H),7.80(d,1H), 7.70(s,1H), 7.52(m,2H),7.21(dd,2H),7.17(d,1H),4.40(s,2H),3.95(s,3H),2.50(s,3H)。

[0501] 实施例 45

[0502] 3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑

[0503] 在室温下由乙腈(1 ml)中的 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(99.4mg,0.72 mmol)、4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(56.7mg,0.27 mmol)得到 3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑(76mg,85%,白色固体)。使用含 50~70%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.89(m,2H),7.50(m,2H),7.40(m,2H), 7.18(t,1H), 4.52 (s,2H), 3.71(s,3H),2.41(s,3H)。

[0504] 实施例 46

[0505] 3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑

[0506]在室温下由乙腈(1 ml)中的 3-氯甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑(60mg,0.23 mmol)、碳酸钾(95mg,0.69 mmol)、和 4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(54mg,0.27 mmol)得到 3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑 (84mg,86%,白色固体)。使用含 40~60%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.38(s,1H),7.29(d,1H),7.86(d,1H),7.68(t,1H),7.50(t,2H),7.19(m,1H),4.57(s,2H),3.75(s,3H)。

[0507] 实施例 47

[0508] 3-(3-甲氧基-苯基)-5-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0509] 在室温下由乙腈(1 ml)中的 4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(53.3mg,0.27 mmol)、5-氯甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.22 mmol),和碳酸钾(92.6mg,0.67 mmol) 得到 3-(3-甲氧基-苯基)-5-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑(74.3mg,88%,白色固体)。使用含 40~70%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.62(d,1H), 7.52(d,2H),7.48(d,1H),7.37(t,1H),7.18(t,1H),7.06(m,1H),4.64(s,2H),3.84(s,3H),3.71(s,3H)。LC-MS(MH⁺): 386.06。

[0510] 实施例 48

[0511] 5-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-苯基-[1,2,4]噁二唑

[0512] 在室温下由乙腈(1 ml)中 4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(86.8mg,0.44 mmol)、5-氯甲基-3-苯基-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.26 mmol)、和碳酸钾(152.0mg,1.1 mmol)的得到 5-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-苯基-[1,2,4]噁二唑(79.9mg,87%,白色固体)。使用含 40~70%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.02(d,2H),7.47(m,5H),7.18(t,1H)。

[0513] 实施例 49

[0514] 5-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0515] 在室温下由乙腈(1 ml)中的 4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(78.9mg,0.40 mmol)、5-氯甲基-3-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.24 mmol)和碳酸钾(138.2mg,1.0 mmol)得到 5-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(71.8mg,91%,白色固体)。使用含 45~65%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.82(d,2H), 7.52(d,1H),7.47(d,1H),

7.31(m,2H), 7.18(m,1H), 4.64(s,2H), 3.70(s,3H),2.39(s,3H)。LC-MS(MH⁺): 370.06。

[0516] 实施例 50

[0517] 3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-苄腈

[0518] 室温下, 在乙腈中, 由 3-(3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-苄腈(100mg,0.45 mmol) 与 K₂CO₃(189mg,1.36 mmol)和 4-甲基-5-(2-噻吩基) [1,2,4] 三唑-3-硫醇(110mg,0.54 mmol)得到 3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-苄腈(130mg,75%)。使用含 50%乙酸乙酯的二氯甲烷, 经由快速色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.38(bs,1H),8.32(d,1H),7.88(d,1H),7.68(t,1H), 7.51(dd,2H), 7.18(dd,1H), 4.56(s,2H),3.75(s,3H); LC-MS(M+H)⁺: 381。

[0519] 实施例 51

[0520] 3-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0521] 在 60℃过夜下, 由乙腈(2ml)中的 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(99mg,0.72 mmol)、4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(61mg,0.29 mmol)得到 3-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(82.8mg,90%,白色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶上实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.96(s,1H), 7.88(m,2H),7.38(m,2H), 4.53(s,2H), 3.91(s,3H),2.75(s,3H),2.41(s,3H)。

[0522] 实施例 52

[0523] 3-[5-(2-甲基-噻唑-4-基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑

[0524] 在 60℃过夜下, 由乙腈(2ml)中的 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(99mg,0.72 mmol)、5-(2-甲基-噻唑

—4—基) [1,3,4] 三唑—2—硫醇(57.3mg,0.29 mmol)得到 3—[5—(2—甲基—噻唑—4—基)—[1,3,4] 噁二唑—2—基—硫基甲基]—5—间甲基苯基[1,2,4] 噁二唑(89mg,99%,灰白色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷,在硅胶上实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 7.97(s,1H),7.90(m,2H), 7.40(m,2H), 4.66(s,2H), 2.80(s,3H), 2.42(s,3H)。

[0525] 实施例 53

[0526] 3—(4—甲基—5—噻吩—2—基—4H—[1,2,4] 三唑—3—基—硫基甲基)—5—噻吩—2—基—[1,2,4] 噁二唑

[0527]在室温下乙腈(1 ml)中,由 3—氯甲基—5—噻吩—2—基—[1,2,4]噁二唑(50mg,0.25 mmol)、碳酸钾(103mg,0.75 mmol)、4—甲基—5—噻吩—2—基—4H—[1,2,4] 三唑—3—硫醇(59mg,0.30 mmol)得到 3—(4—甲基—5—噻吩—2—基—4H—[1,2,4] 三唑—3—基—硫基甲基)—5—噻吩—2—基—[1,2,4] 噁二唑(80mg,88%,白色固体)。使用含 50~70%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 7.89(d,1H),7.65(m,1H), 7.51(m,2H),7.19(m,2H),4.50(t,2H),3.74(s,3H)。

[0528] 实施例 54

[0529] 3—[5—(2,4—二甲基—噻唑—5—基)—4—甲基—4H—[1,2,4]三唑—3—基—硫基甲基]—5—间甲基苯基—[1,2,4] 噁二唑

[0530]将 3—氯甲基—5—间甲基苯基—[1,2,4]噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(99mg,0.72 mmol)和 5—(2,4—二甲基—噻唑—5—基)—4—甲基—4H—[1,2,4]三唑—3—硫醇(65.1mg,0.29 mmol)于乙腈(2ml)中 60°C 下过夜,得到 3—[5—(2,4—二甲基—噻唑—5—基)—4—甲基—4H—[1,2,4]三唑—3—基—硫基甲基]—5—间甲基苯基—[1,2,4] 噁二唑(54.2mg,57%,灰白色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷,在硅胶上实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm):7.88(m,2H),7.39(m,2H),4.57(s,2H),3.49(s,3H),2.73(s,3H),2.43(d,6H)。

[0531] 实施例 55

[0532] 3—[4—甲基—5—(5—硝基—呋喃—2—基)—4H—[1,2,4] 三唑—3—

基硫基甲基]—5—间甲苯基—[1,2,4] 噁二唑

[0533] 由 3—氯甲基—5—间甲苯基—[1,2,4] 噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(99mg,0.72 mmol)和 4—甲基—5—(5—硝基—呋喃—2—基)—4H—[1,2,4] 三唑—3—硫醇于乙腈(2ml)中 60℃下过夜, 得到 3—[4—甲基—5—(5—硝基—呋喃—2—基)—4H—[1,2,4] 三唑—3—基硫基甲基]—5—间甲苯基—[1,2,4] 噁二唑(77.9mg,81%,黄色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶上实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.90(m,2H),7.46(d,1H), 7.40(m,2H), 7.33(d,1H),4.59(s,2H), 3.91(s,3H),2.42(s,3H)。

[0534] 实施例 56

[0535] 4—[4—甲基—5—(5—间甲苯基—[1,2,4] 噁二唑—3—基甲硫基)—4H—[1,2,4]三唑—3—基]—吡啶

[0536] 由 3—氯甲基—5—间甲苯基—[1,2,4]噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(99mg,0.72 mmol)、4—甲基—5—吡啶—4—基—4H—[1,2,4] 三唑—3—硫醇(55.3 mg,0.29 mmol) 在乙腈(2ml)中 60℃下过夜, 得到 4—[4—甲基—5—(5—间甲苯基—[1,2,4] 噁二唑—3—基甲硫基)—4H—[1,2,4]三唑—3—基]—吡啶(66mg,75%,白色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶上实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.79(dd,2H),7.89(m,2H),7.63(dd,2H), 7.40(m,2H),4.59 (s,2H), 3.69 (s,3H),2.41(s,3H)。

[0537] 实施例 57

[0538] 3—[5—(4—叔—丁基—苯基)—4—甲基—4 H—[1,2,4] 三唑—3—基硫基甲基] —5—间甲苯基—[1,2,4] —噁二唑

[0539] 由 3—氯甲基—5—间甲苯基—[1,2,4]噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(99mg,0.72 mmol)和 5—(4—叔丁基—苯基)—4—甲基—4 H—[1,2,4] 三唑—3—硫醇(71.1mg,0.29 mmol) 在乙腈(2ml)中 60℃下过夜, 得到 3—[5—(4—叔丁基—苯基)—4—甲基—4 H—[1,2,4] 三唑—3—基硫基甲基]—5—间甲苯基—[1,2,4] —噁二唑(100mg,99%,白色蜡状固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶上实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.89(m,2H), 7.57(m,4H),7.39 (d,2H), 4.55(s,2H), 3.61(s,3H),2.40(s,3H),1.35(s,9H)。

[0540] 实施例 58

[0541] 2-氯-5-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶

[0542] 由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(99mg,0.72 mmol)、5-(6-氯-吡啶-3-基)-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(65.2mg,0.29 mmol) 在乙腈(2ml)中 60℃过夜, 得到 2-氯-5-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶(53.8mg,56%,白色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶上实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.67(d,1H), 8.02(dd,1H),7.88(m,2H), 7.49(d,1H), 7.40(m,2H),4.58(s,2H),3.65(s,3H),2.42(s,3H)。

实施例 59

[0543] 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基]-苯并噁唑

[0544] 由 3-氯甲基-5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑(225.9mg,1.11 mmol)、苯并噁唑-2-硫醇(167mg,1.00 mmol)和 碳酸钾(180mg,1.3 mmol)在 DMF(4.5 ml)中室温过夜, 得到 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基]-苯并噁唑 (138mg,62%)。使用含 10~20%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm):: 7.67(d,1H), 7.57(m,3H),7.43(t,1H),7.21(m,2H),7.14(m,1H),4.50(s,2H),3.86(s,3H)。

[0545] 实施例 60

[0546] 3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑

[0547]在室温下乙腈(1 ml)中, 由 4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(61mg,0.31 mmol)、3-氯甲基-5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.28 mmol)和碳酸钾(115mg,0.83 mmol) 得到 3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑(73.6mg,73%,白色固体)。使用含 50~70%乙酸乙酯的己烷, 经由 SPE (快速)

色谱法实现纯化。 ^1H NMR(CDCl_3), δ (ppm): 8.20(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.48(m, 3H), 7.18(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.72(s, 3H)。

[0548] 实施例 61

[0549] 3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0550] 由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(40.0mg, 0.19 mmol)、碳酸钾(79mg, 0.58 mmol)和 5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫醇(41.7mg, 0.23 mmol)在乙腈(2ml)中 60℃过夜, 得到 3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(51.0mg, 76%, 白色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶实现纯化。 ^1H NMR(CDCl_3), δ (ppm): 7.88(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.40(m, 2H), 7.10(d, 1H), 6.58(dd, 1H), 4.51(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.41(s, 3H)。

[0551] 实施例 62

[0552] 5-(3-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0553] 在室温下乙腈(1 ml)中, 由 4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫醇(51mg, 0.26 mmol)、3-氯甲基-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑(50mg, 0.24 mmol)和碳酸钾(98mg, 0.71 mmol)得到 5-(3-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑(75.4mg, 83%, 白色固体)。使用含 55~60%乙酸乙酯的己烷, 经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。 ^1H NMR(CDCl_3), δ (ppm): 7.89(d, 1H), 7.78(m, 1H), 7.51(m, 3H), 7.32(m, 1H), 7.18(m, 1H), 4.55(s, 2H), 3.74(s, 3H)。

[0554] 实施例 63

[0555] 2-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-吡啶

[0556] 由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(20.8mg, 0.1 mmol)与吡啶-2-基硫醇(12.2mg, 0.11 mmol)和碳酸钾在 DMF(0.8 ml)中, 室温 15 小时, 得到 2-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-吡啶(27.3mg, 96.5%)。使

用含 20% 乙酸乙酯的己烷，在硅胶上经由快速色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 8.47(dd, 1H), 7.94(s, 1H), 7.90(t, 1H), 7.51(dt, 1H), 7.38(d, 2H), 7.26(dd, 1H), 7.02(dd, 1H), 4.61(s, 2H), 2.42(s, 3H)。

[0557] 实施例 64

[0558] 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啶

[0559] 由 3-氯甲基-5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑(51.2mg, 0.25 mmol)、1H-咪唑并[4,5-b] 吡啶-2-硫醇(37.5mg, 0.23 mmol)和 碳酸钾(80mg, 0.58 mmol)在 DMF(1.5 ml)中室温过夜，得到 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1, 2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-咪唑并[4,5-b] 吡啶(74.5mg, 96%)。使用含 25~50% 乙酸乙酯的二氯甲烷，在硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 8.24(br s, 1H), 7.88 br s, 1H, 7.66(d, 1H), 7.55(m, 3H), 7.29(d, 1H), 7.19(m, 1H), 4.82(s, 2H), 3.85(s, 3H)。

[0560] 实施例 65

[0561] 5-(3-氟-5-甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0562] 在室温下乙腈(1 ml)中，由 3-氯甲基-5-(3-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑(50mg, 0.22 mmol)、碳酸钾(91.5mg, 0.66 mmol)和 4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(52.2mg, 0.26 mmol) 得到 5-(3-氟-5-甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑(58mg, 68%, 白色固体)。使用含 40~100% 乙酸乙酯的己烷，经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 7.70(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.52(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.12(d, 1H), 4.53(s, 2H), 3.73(s, 3H), 2.42(s, 3H)。

[0563] 实施例 66

[0564] 3-甲基-5-[3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-吡啶

[0565]在室温下乙腈(1 ml)中, 由 4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(26mg,0.13 mmol)、3-(3-氯甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-5-甲基-吡啶(25mg,0.12 mmol)和碳酸钾(50mg,0.36 mmol)得到 3-甲基-5-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-吡啶(19.0mg,43%,浅黄色固体)。使用 100%乙酸乙酯,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 9.13(s,1H), 8.65(s,1H), 8.16(s,1H), 7.50(m,2H),7.19(t,1H) 4.57(s,2H) 3.74(s,3H),2.43(s,3H)。

[0566] 实施例 67

[0567] 3-(4-甲基-5-苯基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0568] 由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(48.4mg,0.23 mmol)、碳酸钾(96mg,0.70 mmol),4-甲基-5-苯基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(44.4mg,0.23 mmol)在乙腈(2ml)中 60℃过夜, 得到 3-(4-甲基-5-苯基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(55.8mg,67%,白色固体)。使用含 50%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶实现纯化。δ(ppm): 7.89(m,2H),7.64(m,2H),7.50(m,3H),7.39(m,2H),4.56(s,2H),3.61(s,3H),2.41(s,3H)。

[0569] 实施例 68

[0570] 2-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-基]-吡啶

[0571] 由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(48.4mg,0.23 mmol)、碳酸钾(96mg,0.70 mmol)和 4-甲基-5-吡啶-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(44.6mg,0.23 mmol)在乙腈(2ml)中 60℃过夜, 得到 2-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-基]-吡啶(42.8mg,51%,灰白色固体)。使用含 50%乙酸乙酯的己烷, 在硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.62(d,1H),8.30(d,1H), 7.85(m,3H), 7.36(m,3H),4.59 (s,2H), 4.02(s,3H),2.40(s,3H)。

[0572] 实施例 69

[0573] 4-苄基-2-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-基]-吗啉

[0574]由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(59.9mg,0.29 mmol)、碳酸钾(119mg,0.86 mmol)和 5-(4-苄基-吗啉-2-基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(83.3mg,0.29 mmol)在乙腈(2ml)中 60℃下过夜,得到 4-苄基-2-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吗啉(95.8mg,83%,澄清的油)。使用含 10%甲醇的乙酸乙酯,在硅胶上实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.88(m,2H), 7.31(m,7H), 4.75(dd,1H),4.47(dd,2H),3.84(m,2H),3.59(bs,5H),3.20(d,1H),2.72(m,2H),2.43(s,3H),2.30(dt,1H)。

[0575] 实施例 70

[0576] 4-[4-甲基-5-(5-噻吩-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-基]-吡啶

[0577] 3-氯甲基-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑(40mg,0.20 mmol)、碳酸钾(82.5mg,0.60mmol)和 4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(38.3mg,0.20 mmol)在乙腈(2ml)中 60℃过夜,得到 4-[4-甲基-5-(5-噻吩-3-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-基]-吡啶(24mg,34%,白色固体)。使用含 10%甲醇的乙酸乙酯,在硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm):8.80(bs,2H),8.20(dd,1H),7.62(m,3H),7.45(dd,1H), 4.59(s,2H), 3.70(s,3H)。

[0578] 实施例 71

[0579] 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑

[0580] 在室温下乙腈(1 ml)中,由 3-氯甲基-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑(37mg,0.18 mmol)、碳酸钾(75.3mg,0.54 mmol)和 4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(43mg,0.22 mmol)得到 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻唑-4-基-[1,2,4] 噁二唑(44mg,67%,白色固体)。使用含 50~100%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速)

色谱法实现纯化。 ^1H NMR(DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 9.37(d,1H),8.86(d,1H), 7.80(d,1H), 7.65(d,1H),7.26(t,1H),4.54(s,2H),3.75(s,3H)。

[0581] 实施例 72

[0582] 3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑

[0583] 在室温下乙腈(2 ml)中,由4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫醇(91mg,0.46 mmol)、3-氯甲基-5-(3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑(100mg,0.42 mmol)和碳酸钾(173mg,1.25 mmol)得到3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑(21.1mg,13%,白色固体)。使用含60%乙酸乙酯的己烷,经由SPE(快速)色谱法实现纯化。 ^1H NMR(CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 8.96(s,1H), 8.44(t,2H), 7.75(t,1H), 7.51(m,2H),7.19(t,1H),4.59(s,2H),3.76(s,3H)。

[0584] 实施例 73

[0585] 2-甲基-4-[3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶

[0586] 在室温下乙腈(1 ml)中,由4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫醇(51mg,0.26 mmol)、4-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡啶(50mg,0.24 mmol)和碳酸钾(100mg,0.72 mmol)得到2-甲基-4-[3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶(59.2mg,66%,白色固体)。使用100%乙酸乙酯,经由SPE(快速)色谱法实现纯化。 ^1H NMR(DMSO), $\delta(\text{ppm})$: 8.71(d,1H),7.79(s,1H), 7.73(d,1H),7.49(m,2H),7.19(t,1H),4.58(s,2H),3.73(s,3H),2.65(s,3H)。

[0587] 实施例 74

[0588] 3-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶

[0589]由3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(100mg,0.72 mmol)和4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫

醇(46.1mg,0.24 mmol) 在乙腈(2ml)中 60℃下过夜,得到 3-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基)-4H-[1,2,4] 三唑-3-基]-吡啶 (30mg,灰白色固体)。使用含 5%甲醇的乙酸乙酯,在硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.90(bs,1H),8.76(bs,1H), 8.03(m,1H), 7.88(m,2H),7.46(dd,1H), 7.40(m,2H), 4.58(s,2H),3.66(s,3H),2.42(s,3H)。

[0590] 实施例 75

[0591] 3-(4-甲基-5-噁吩-3-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑

[0592]由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(100mg,0.72 mmol)和 4-甲基-5-噁吩-3-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑(47.3mg,0.24 mmol) 在乙腈(2ml)中 60℃过夜,得到 3-(4-甲基-5-噁吩-3-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑 (60mg,白色固体)。使用含 40%乙酸乙酯的二氯甲烷,在硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.87(m,2H),7.71(dd,1H), 7.48(m,2H), 7.38(m,2H), 4.52(s,2H), 3.67(s,3H),2.41(s,3H)。

[0596] 实施例 76

[0594] 3-(4-甲基-5-噁唑-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑

[0595]由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑(50mg,0.24 mmol)、碳酸钾(100mg,0.72 mmol)和 4-甲基-5-噁唑-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑(47.5mg,0.24 mmol) 在乙腈(2ml)中 60℃过夜,得到 3-(4-甲基-5-噁唑-4-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑 (30mg,灰白色固体)。使用含 60%乙酸乙酯的二氯甲烷,在硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.89(d,1H),8.22(d,1H), 7.88(m,2H),7.38(m,2H),4.55(s,2H), 3.94(s,3H),2.41(s,3H)。

[0596] 实施例 77

[0597] 5-(3-碘-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三

唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0598] 在室温下乙腈(10 ml)中,由3-氯甲基-5-(3-碘-苯基)-[1,2,4]噁二唑(500mg,1.56 mmol)、碳酸钾(647mg,4.68 mmol)和4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(369mg,1.87 mmol)得到5-(3-碘-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑(725mg,97%,白色固体)。使用含40%乙酸乙酯的己烷,经由快速柱色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 8.44(d,1H),8.06(d,1H), 7.93(d,1H),7.51(m,2H),7.26(t,1H),7.19(m,1H),4.54(s,2H),3.73(s,3H)。

[0599] 实施例 78

[0600] 5-(3-乙基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0601] 在室温下乙腈(1 ml)中,由4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(59mg,0.30 mmol)、3-氯甲基-5-(3-乙基-苯基)-[1,2,4]噁二唑(60mg,0.27 mmol)和碳酸钾(111mg,0.80 mmol)得到5-(3-乙基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑(28.1mg,27%,白色固体)。使用含50%乙酸乙酯的己烷,经由SPE(快速)色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ(ppm): 7.90(t,2H),7.51(m,2H), 7.42(t,2H), 7.18(m,1H),4.52(s,2H),3.72(s,3H),2.70(m,2H),1.26(t,3H)。

[0602] 实施例 79

[0603] 2-[5-(2-甲基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑

[0604] 在室温下DMF(1 ml)中,由2-巯基苯并咪唑2-(41mg,0.27 mmol)、4-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-吡啶(50mg,0.24 mmol)和碳酸钾(100mg,0.72 mmol)得到2-[5-(2-甲基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑(46.0mg,59%,白色固体)。使用100%乙酸乙酯,经由SPE(快速)色谱法实现并用乙醚研磨纯化。¹H NMR(DMSO-d₆), δ(ppm): 8.72(d,1H),7.87(s,1H),7.78(d,1H),7.47(t,2H),7.14(m,2H),4.81(s,2H),2.59(s,3H)。

[0605] 实施例 80

[0606] 2-[5-(3-碘-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑

[0607] 在室温下 DMF(1 ml)中,由 3-氯甲基-5-(3-碘-苯基)-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.16 mmol)、碳酸钾(65mg,0.47 mmol)和 1H-苯并咪唑-2-硫醇(23mg,0.16 mmol)得到 2-[5-(3-碘-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲硫基]-1H-苯并咪唑(36mg,51%,白色固体)。使用含 50~100%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法继之以乙酸乙酯研磨实现纯化。¹H NMR(DMSO), δ (ppm): 12.73(bs,1H),8.30(s,1H),8.09(d,2H),7.45(m,3H),7.18(m,2H),4.78(s,2H)。

[0608] 实施例 81

[0609] 3-(4-甲基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0610] 由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(40mg,0.19 mmol)、碳酸钾(79mg,0.58 mmol)和 4-甲基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-硫醇(35.1mg,0.19 mmol)在乙腈(2ml)中 60℃过夜,得到 3-(4-甲基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(54.3mg,80%,澄清的油)。使用含 50%乙酸乙酯的己烷,由硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm):7.87(m,2H),7.41(m,2H),4.59(s,2H),3.69(s,3H),2.43(s,3H)。

[0611] 实施例 82

[0612] 2,6-二氯-4-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶

[0613] 由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(40mg,0.19 mmol)、碳酸钾(79mg,0.58 mmol)和 5-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(50.1mg,0.19 mmol)在乙腈(2ml)中 60℃下过夜,得到 2,6-二氯-4-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶(51.4mg,62%,灰白色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷,由硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 7.87(m,2H),7.61(s,2H),7.40(m,2H),4.60(s,2H),3.71(s,3H),2.42(s,3H)。

[0614] 实施例 83

[0615] 3-(4-甲基-5-对甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0616] 由 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(40mg,0.19 mmol)、碳酸钾(79mg,0.58 mmol)、4-甲基-5-对甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(39.4mg,0.19 mmol)在乙腈(2ml)中 60℃下过夜,得到 3-(4-甲基-5-对甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(57.8mg,81%,灰白色固体)。使用含 80%乙酸乙酯的己烷,由硅胶实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.88(m,2H), 7.53(d,2H),7.39(m,2H), 7.30(d,2H), 4.55 (s,2H), 3.59(s,3H),2.42(d,6H)。

[0617] 实施例 84

[0618] 二甲基-{3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]苯基}-胺

[0619] 在室温下乙腈(1 ml)中,由 4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(18mg,0.093 mmol)、3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-1-苯基]-二甲基-胺(20mg,0.084 mmol)和碳酸钾(35mg,0.25 mmol)得到二甲基-{3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]苯基}-胺(28.0mg,85%,白色固体)。使用含 70%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 7.49(m,2H), 7.36(m,3H),7.17(t,1H),6.91(d,1H),4.51(s,2H),3.72(s,3H),3.00(s,6H)。

[0620] 实施例 85

[0621] 5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩)-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0622] 在室温下乙腈(1 ml)中,由 4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(47mg,0.24 mmol)、3-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑(50mg,0.22 mmol)和碳酸钾(91mg,0.66 mmol)得到 5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩)-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

(76.8mg,90%,白色固体)。使用含 70%乙酸乙酯的己烷,经由 SPE (快速) 色谱法实现纯化。¹H NMR(CDCl₃),δ(ppm): 8.09(s,1H),7.98(d,1H), 7.49(m,4H), 7.18(m,1H), 4.55(s,2H),3.73(s,3H)。

[0623] 实施例 86

[0624] 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)[1,2,4]噁二唑

[0625] 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基-硫基甲基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)[1,2,4]噁二唑(144.0mg, 91%, 白色固体)由将 4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(78mg, 0.39mmol)、3-氯甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑 (100 mg, 0.36 mmol) 和碳酸钾(149mg, 1.08mmol)在乙腈(2ml)中在室温下反应得到。纯化过程用含 55%乙酸乙酯的己烷溶液经 SPE (快速) 色谱法实施。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.04 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)

[0626] 实施例 87

[0627] 3-(5-环己烷-4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0628] 3-(5-环己烷-4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑 (10.5 mg, 透明油状) 由将 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑 (50 mg, 0.24 mmol)、碳酸钾(165 mg, 1.20 mmol)、5-环己烷-4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(94.6 mg, 0.48 mmol)在乙腈(3 ml)中 60℃下反应过夜获得。纯化过程用含 2%氨 (2N 甲醇) 的二氯甲烷溶液在硅胶上实施。¹H NMR(CDCl₃), δ (ppm): 7.88 (m, 2H), 7.39(m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (d, 3H), 1.74 (m, 7H), 1.34 (m, 3H)。

[0629] 实施例 88

[0630] 3-(5-叔丁基-4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0631] 3-(5-叔丁基-4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(56.8 mg, 白色固体)由将 3-氯甲基-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑 (50

mg, 0.24 mmol)、碳酸钾 (100 mg, 0.72 mmol)、5-叔丁基-4-甲基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(41 mg, 0.24 mmol)在乙腈(2 ml) 中在 60℃下反应过夜获得。纯化过程使用含 80%乙酸乙酯的己烷溶液在硅胶上实施。¹HNMR(CDCl₃), δ (ppm): 7.89 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.43 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0632]实施例 89

[0633]5-(3-溴-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0634]5-(3-溴-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑 (83.4 mg, 86%, 白色固体) 由将 4-甲基-5-噁吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(47 mg, 0.24 mmol)、5-(3-溴-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑 (60 mg, 0.22 mmol)、碳酸钾(91 mg, 0.66 mmol)在乙腈(2 ml)中在室温下反应获得。纯化过程用含 60%乙酸乙酯的己烷溶液经 SPE (快速) 色谱法实施。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.25 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0635]实施例 90

[0636]2-[5-(3-溴-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基硫基]-1*H*-苯咪唑

[0637]2-[5-(3-溴-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基甲基硫基]-1*H*- 苯咪唑(71.1 mg, 84%, 白色固体) 由将 2- 巯基苯并咪唑 (35 mg, 0.23 mmol)、5-(3-溴-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑 (60 mg, 0.22 mmol)和碳酸钾(91 mg, 0.66 mmol)在 DMF (2 ml)中在室温下反应获得。纯化过程使用含 35%乙酸乙酯的己烷溶液经 SPE (快速) 色谱法实施并用醚研磨。¹HNMR(DMSO-*d*₆), δ (ppm): 12.78 (broad s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.14 (m, 2H), 4.77 (s, 2H)

[0638]实施例 91

[0639]5-(3-甲氧基甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0640]5-(3-甲氧基甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫

基甲基)-[1,2,4]噁二唑 (76 mg, 90%, 白色固体)由将 3-氯甲基-5-(3-甲氧基甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑 (50 mg, 0.21 mmol)、碳酸钾(87 mg, 0.63 mmol)、4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(50 mg, 0.25 mmol)在乙腈(2 ml)中在室温下反应获得。纯化过程用含 40-70%乙酸乙酯的己烷溶液经 SPE (快速) 色谱法实施。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (s, 3H)。

[0641]实施例 92

[0642]2-[5-(3-甲氧基甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-1*H*-苯并咪唑

[0643]2-[5-(3-甲氧基甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-1*H*-苯并咪唑 (62 mg, 84%, 白色固体)由将 3-氯甲基-5-(3-甲氧基甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑 (50 mg, 0.21 mmol)、碳酸钾(87 mg, 0.63 mmol)、1*H*-苯并咪唑-2-硫醇(32 mg, 0.21 mmol)在 DMF (2 ml)在室温下反应获得。纯化过程用含 40-100%乙酸乙酯的己烷溶液经 SPE (快速) 色谱法实施。¹HNMR (DMSO), δ (ppm): 8.09 (d, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.46 (bs, 2H), 7.14 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.35 (s, 3H)。

[0644]实施例 93

[0645]4-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶

[0646]将异烟酰氯(2.0 g, 11.2 mmol)的二氯甲烷溶液用 2-氯-*N*-羟基-乙脒 (1.58 g, 14.6 mmol)处理, 之后逐滴加入三乙胺(4.67 ml, 33.6 mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 用乙酸乙酯萃取并用水和盐水洗涤得到氧化-酰基中间产物(使用无须进一步纯化, 150 mg, 0.7 mmol)。粗制品在乙腈(2 ml)和 DMSO (2 ml)中的溶液加入 K₂CO₃ (292 mg, 2.1 mmol)和 4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(140 mg, 0.7 mmol)在室温下搅拌 24 小时, 之后在 120°C 下搅拌 1.5 小时(密封管)。用乙酸乙酯标准水后处理并用水和盐水洗涤, 之后经过硅胶色谱法得到标题化合物(110 mg, 44%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.41 dd, 2H), 7.92(dd, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); LC-MS (M+H)⁺: 357。

[0647]实施例 94 按与实施例 93 的步骤相似的方法制备

[0648]实施例 94

[0649]4-[5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基)甲基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶

[0650] 4-[5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基)甲基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-吡啶(12 mg, 5%) 由 *N*-羟基-异烟脒 (200 mg, 1.4 mmol)及氯乙酰氯(0.11 ml, 1.4 mmol)和三乙胺 (0.5 ml, 3.5 mmol)反应获得; 用水后处理得到中间产物 (150 mg, 0.7 mmol); 用 K₂CO₃(292 mg, 2.1 mmol)、和 4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-硫醇(140 mg, 0.7 mmol)处理。纯化过程经硅胶色谱法和重结晶实施。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.76 (dd, 2H), 7.89 (dd, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); LC-MS (M+H)⁺: 357。

[0651]实施例 95

[0652]2-{1-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶和 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

[0653] 将 THF (3 ml)加入氢化钠(60%, 8 mg, 0.2 mmol) 和 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 (24.6 mg, 0.072 mmol) 的混合物中并且将所得混合物在 0℃下搅拌约 15 分钟。将碘甲烷(20 μL, 0.32 mmol)加入所得混合物中并在 0℃下搅拌 2 小时。加入二氯甲烷(10 ml)和水(2 ml)使反应淬灭。强力搅拌之后, 通过 Chem Elut 提取柱(Varian, cat #1219-8002)洗脱出有机提取物(10 ml, 加上 3x5 ml)。纯化过程用 25/25/50 至 50/25/25 乙酸乙酯/二氯甲烷/己烷溶液经 SPE 色谱法 (5g 二氧化硅) 实施得到两个产品。洗脱出的第一个产品是 2-{1-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(6 mg, 23%)。 ¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.46 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.14 (m, 2H), 5.67 (q, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.01 (d, 3H)。

[0654]洗脱出的第二个产品是 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-1-甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(12 mg, 47%)。 ¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm):

8.44 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

[0655] 实施 96-97 按照与实施例 95 给出的步骤相似的方法制备。

[0656] 实施例 96

[0657] 3-[1-甲基-1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0658] 3-[1-甲基-1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(13 mg, 47%)由将 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑 (25.5 mg, 0.069 mmol)和 60%氢化钠 (37 mg, 0.92 mmol)以及碘甲烷 (0.10 ml, 1.6 mmol)在 THF(3 ml)中在室温下反应 2 小时获得。用乙酸乙酯萃取出产品,并用含有 20-40%乙酸乙酯的 1:1 二氯甲烷:己烷溶液在 SPE 上纯化。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.83 (br s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (s, 6H)。

[0659] 实施例 97

[0660] 3-[1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0661] 3-[1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(6.1 mg, 17%)由将 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑 (33.8 mg, 0.091 mmol)及 60%氢化钠(17 mg, 0.42 mmol)和碘甲烷(20 μL, 0.32 mmol)在 THF (2.5 ml)中在室温下反应 1 小时获得。用二氯甲烷萃取出产品,并用含有 25-40%乙酸乙酯的 1:1 氯仿:己烷溶液在 SPE 上进行纯化。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.89 (br s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.89 (q, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (d, 3H)。

[0662] 实施例 98

[0663] 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-磺酰基甲基)-5-间甲苯基-

[1,2,4]噁二唑和 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-亚硫酰基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

[0664]将二氯甲烷(2.5 ml)加入 3-氯-过氧苯甲酸(57-85%, 49.5 mg, 0.16-0.25 mmol)和 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑(45 mg, 0.12 mmol)的混合物中并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。加入二氯甲烷(10 ml)和 1 M 氢氧化钠(3 ml)使反应淬灭。强力搅拌之后, 通过 Chem Elut 提取柱(Varian, cat #1219-8002)提取出有机提取物(10 ml, 加上 3x5 ml)。纯化过程用含有 10-30%乙酸乙酯的 1:1 二氯甲烷: 己烷溶液经 SPE 色谱法 (5g 二氧化硅) 实施得到两个产品。洗脱出的第一个产品是 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-磺酰基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑 (12.3 mg, 25%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.83 (br s, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.36 (d, 3H)。

[0665]洗脱出的第二个产品是 3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-亚磺酰基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑 (33.2 mg, 71%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.87 (br s, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.05 (d_{AB}, 1H), 4.90 (d_{AB}, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.39 (d, 3H)。

[0666]实施例 99

[0667] 5-(3-呋喃-3-基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0668]在装有 5-(3-碘-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑(50 mg, 0.10 mmol)的管形瓶中加入 3-呋喃硼酸(17 mg, 0.16 mmol)、四(三苯基膦)合钯(0) (6 mg, 0.0052 mmol)、乙二醇二甲醚(1 ml)和 2 M 碳酸钠(1 ml)。将管形瓶密封, 加热至 90°C 强力搅拌 1 小时。等反应冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和盐水洗涤, 过滤并且浓缩。残留物使用含有 70% 乙酸乙酯的己烷溶液在快速柱色谱进行纯化。用二乙醚和己烷的混合物研磨进一步纯化产品过滤后得到灰褐色固体 25 mg (57%)即为标题化合物。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

[0669] 中间产物

[0670] 实施例 100

[0671] 嘧啶-4-甲酸。

[0672] 3-甲基-嘧啶 (9.41 g, 100 mmol)、高锰酸钾(26.9 g)和碳酸钠(10.6 g)在水中(100 ml) 回流加热 72 小时之后用硅藻土过滤。滤出液用 DCM 和 EtOAc 分几次洗涤之后加入浓盐酸酸化。收集形成的沉淀并用水洗涤得到 1.37 g 白色固体即标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆) δ(ppm): 13.94 (br. s, 1H), 9.37 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H)。

[0673] 实施例 101

[0674] 5-氯-噻吩-3-甲酸。

[0675] 噻吩-3-羧酸(17.51 g, 136.6 mmol)和 1-氯-吡咯烷-2,5-二酮 (23.7 g) 在醋酸(200 ml)中在氩气中回流 4 小时之后倒入水(700 ml)中。用 DCM 少量多次重复萃取, 之后从合并的有机物中用 2M 氢氧化钠溶液少量多次反萃取, 得到合并的碱性水溶液用 DCM 洗涤后加入浓盐酸酸化沉淀得到粗制品。该沉淀从水中重结晶得到 14.98 g 经 MS 和 ¹H-NMR 测定含有近 20 mol% 二氯化的副产品的灰色固体即标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆) δ(ppm): 8.15 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)。

[0676] 实施例 102

[0677] 3-甲基硫基-苯甲酸

[0678] 在冰浴下将碘甲烷(0.972 mL)加入 3-巯基-苯甲酸(601 mg, 3.9 mmol)和碳酸钾(2.7 g, 19.5 mmol)在 DMF (8 mL)中的混合物中。反应加热至室温并搅拌 1 小时后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水(3X)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩得到 3-甲基硫基-苯甲酸甲酯 (684 mg, 96%, 黄色油状)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

[0679] 3-甲基硫基-苯甲酸甲酯(684mg, 3.8 mmol)和 1N NaOH (5.6 mL, 5.6 mmol)在甲醇(8 mL)和 THF (8 mL)中的混合物加热至 70℃达 1 小时。浓缩反应混合物, 所得残余物用水稀释。加入 1N HCl 酸化至 pH ~ 2, 用乙酸乙酯萃取

水层，并用水和饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 3-甲基硫基-苯甲酸(616 mg, 97%, 白色固体)。¹HNMR (DMSO), δ (ppm): 13.1 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 2.52 (s, 3H)。

[0680] 实施例 103

[0681] 3-环丙基-苯甲酸

[0682] 在-40℃下将在己烷中的 1.0 M 二乙基锌(27.3 ml, 27.3 mmol)加入 2,4,6-三氯苯酚(5.4g, 27.3 mmol)在二氯甲烷(100 ml)的溶液中。搅拌 15 分钟之后，在 40℃下加入二碘甲烷 (2.2 mL, 27.3 mmol)并再搅拌 15 分钟。然后向反应混合物中加入 1-溴-3-乙链烯基-苯(2.5 g, 13.7 mmol)，加热至室温，搅拌过夜。加入二氯甲烷稀释反应混合物，用 1N HCl (2X)、饱和碳酸氢钠(2X)、饱和亚硫酸钠、1N 氢氧化钠和饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。GC-MS 显示反应混合物含有 1-溴-3-环丙基-苯和 1-溴-3-乙链烯基苯。

[0683] 为了除去溴-3-乙链烯基苯，将粗制混合物与高锰酸钾反应。0℃下将高锰酸钾/水(1.5 g/20 mL)溶液逐滴加入粗制混合物(~ 3.5 g)的 THF (40 mL)溶液中然后加热至室温。1 小时后，用二乙醚稀释反应混合物，用水和饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。纯化过程在快速柱色谱上用 100 己烷洗脱得到 1-溴-3-环丙基-苯(2.20g, 81%)。

[0684] 在-78℃下将 1.6 M 在己烷中的正丁基锂(3.2 mL, 5.1 mmol) 逐滴加入 1-溴-3-环丙基-苯溶液中并搅拌 1 小时。该反应混合物通过导管转移入一个 250 mL 配备搅拌棒的圆底烧瓶中，该烧瓶中有近 $\frac{1}{4}$ 满的干冰，之后搅拌 1 小时。浓缩反应混合物，所得残余物用水稀释。用二氯甲烷(3X)洗涤水层，用 1N HCl 酸化至 pH ~ 2，并用乙酸乙酯萃取。用水和饱和盐水洗涤有机相，加入无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到 3-环丙基-苯甲酸(356 mg, 43%，白色固体)。¹HNMR (DMSO), δ (ppm): 12.90 (bs, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

[0685] 实施例 104

[0686] 3-叔-丁氧基羰基氨基-苯甲酸

[0687] 在装有-3-氨基苯甲酸乙酯(1g, 6.05 mmol)的烧瓶中加入碳酸二叔

丁酯(3.16 g, 14.5 mmol)、三乙胺(500 mg, 4.94 mmol)和 THF (10 mL), 在 60 °C 下搅拌 2 小时, 之后在室温下搅拌过夜。在真空中除去 THF, 粗制酯在乙酸乙酯和水之间分层, 用饱和盐水洗涤, 加入无水硫酸钠干燥后在真空下除去溶剂。该产品经快速柱色谱法使用含有 15% 乙酸乙酯的己烷溶液进行纯化, 得到 2g 的 3-叔丁氧基羰基氨基-苯甲酸乙酯(白色浆状)。

[0688] 在装有粗制的 3-叔丁氧基羰基氨基-苯甲酸乙酯(~2.0g, 0.00754 mmol)加入 THF (15 mL), 和 0.5M LiOH (15 mL)。将混合物在 75°C 加热 2 小时, 冷却后除去 THF。从所得混合物中过滤得沉淀, 将滤液转移至分液漏斗。用二氯甲烷(3x)洗涤水层, 并用 1M HCl 酸化至 pH ~5。用乙酸乙酯萃取出产品, 用水、饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。分离得到 730mg 的 3-叔丁氧基羰基氨基-苯甲酸(白色固体)。¹HNMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 1.49 (s, 9H)

[0689] 实施例 105

[0690] 3-乙酰基-苯甲酸

[0691] 将 6M 氢氧化钠(25 mL)加入 3-乙酰基苄腈(850 mg, 5.82 mmol)的甲醇(25 mL)溶液并加热至 90°C 过夜。浓缩反应混合物后, 用二氯甲烷(2x)洗涤水层, 用 12M HCl 酸化至 pH ~ 3。用乙酸乙酯萃取沉淀, 并用水和饱和盐水洗涤, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得无色油状的 3-乙酰基苯甲酸; 0.800g (92%)。¹HNMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (s, 2H), 8.33 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 2.70 (s, 3H)。

[0692] 实施例 106

[0693] 2-甲基-异烟酰肼

[0694] 在氩气氛下将二氯甲烷(10mL)缓慢加入 2-甲基烟酸盐(1.1g, 6.34 mmol) 和草酰氯(6.95mL, 13.9mmol)的混合物, 同时烧瓶在冰中冷却。将二甲基甲酰胺(2 滴)加入反应物并搅拌过夜, 期间加热至室温。浓缩反应物并在烧瓶中加入 THF(10mL)并放入冰浴。在反应物中加入甲醇(5mL)并搅拌 1 小时。浓缩反应物, 残余物在 NaHCO₃ (饱和)和 EtOAc 之间分层。用 EtOAc 萃取产品三次。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。纯化

过程经由固体萃取管(20% EtOAc/己烷)得到透明油状物即标题化合物。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.51 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

[0695] 在氩气下将 2-甲基-异烟酸甲酯(316.5mg, 2.093mmol)溶解于 MeOH (7mL)并加入胍一水合物 98% (1mL, 20.93mmol)。在氩气下室温下反应物被搅拌 18 小时。浓缩反应物得到白色固体即标题化合物(271.9mg, 86%)。 ¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.59 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 3.09 (br. s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

[0696] 实施例 107

[0697] 5-氯-2-氟-苯甲酰胍

[0698] 步骤 1: 5-氯-2-氟-苯甲酸甲酯: 在冰浴中将甲醇(20 ml)加入 5-氯-2-氟-苯甲酰氯(1.2 g, 6.2 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液中。反应混合物加热至室温, 搅拌 3 小时并浓缩得到 5-氯-2-氟-苯甲酸甲酯(1.17 g, 100%)。 ¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.93 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)。 步骤 2: 5-氯-2-氟-苯甲酰胍: 5-氯-2-氟-苯甲酸甲酯(1.17 g, 6.2 mmol)和胍一水合物(0.451 ml, 9.3 mmol)在乙醇(20 ml)中的混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 所得残余物用二乙醚研磨得到 5-氯-2-氟-苯甲酰胍(497 mg, 42%, 白色固体)。 ¹HNMR (DMSO), δ (ppm): 9.66 (bs, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 4.58 (bs, 2H)。

[0699] 实施例 108 按照与实施例 107 相似的方法制备。

[0700] 实施例 108

[0701] 3-氰基-苯甲酰胍

[0702] 3-氰基-苯甲酰氯(3g, 18.12 mmol)在二氯甲烷(5 mL)和甲醇(20 mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。在旋转蒸发仪中除去溶剂得到白色固体(3.76g)。 ¹HNMR (DMSO), δ (ppm): 8.33 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 3.89 (d, 3H)。

[0703] 3-氰基-苯甲酸甲酯(2 g, 12 mmol)和胍一水合物(0.60 mL, 12 mmol)在乙醇 (10 mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 所得残余物用二乙醚研磨得到 3-氰基-苯甲酰胍(1.02 g, 51%, 粉色固体)。 ¹HNMR

(DMSO), δ (ppm): 10.31 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 4.50 (s, 1H)。

[0704] 实施例 109

[0705] 2-氯-异烟酰肼

[0706] 在室温下将 HOBt (823 mg, 6.09 mmol), 和 EDCI (1.2 g, 6.09 mmol) 加入 2-氯-异烟酸(800 mg, 5.08 mmol)在乙腈(10.3 ml)中的混悬液中。2 小时后, 在 0℃下将肼一水合物(0.493 ml, 10.2 mmol)在乙腈(5.0 ml)中的溶液逐滴加入。30 分钟后, 在旋转蒸发仪中除去溶剂, 所得残余物用乙酸乙酯稀释, 加水使反应淬灭, 用硫酸钠干燥, 过滤和浓缩得到 2-氯-异烟肼(493 mg, 57%, 黄色固体)。¹HNMR (DMSO) δ (ppm): 10.21 (bs, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.69 (bs, 2H)。

[0707] 下列化合物按照与实施例 109 相似的方法制备:

实施例号	名称
110	2-氟-5-甲基-苯甲酰肼
111	嘧啶-4-甲酰肼

[0708] 下列化合物按照与实施例 6 相似的方法制备:

实施例号	名称
112	3-氟-N-羟基-苯甲脒
113	N-羟基-噻吩-3-甲脒
114	2-氯-N-羟基-丙脒
115	3,N-二羟基-苯甲脒
116	N-羟基-2-甲基-苯甲脒
117	N-羟基-2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙脒
118	3-氯-N-羟基-苯甲脒
119	N-羟基-2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙脒
120	2,5-二氟-N-羟基-苯甲脒

[0709] 下列化合物按照与实施例 31 相似的方法制备:

实施例号	名称
121	4-甲基-5-嘧啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
122	4-丁基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
123	4-(3-甲氧基-丙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
124	4-苄基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
125	4-呋喃-2-基-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
126	5-噻吩-2-基-4-噻吩-2-基-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
127	4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
128	4-呋喃-2-基-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
129	4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
130	4-乙基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
131	4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
132	4-呋喃-2-基-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
133	4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
134	4-乙基-5-(3-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
135	4-乙基-5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
136	5-(2-氟-5-甲基-苯基)-4-呋喃-2-基-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
137	4-乙基-5-(3-甲基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
138	4-乙基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
139	5-(2-氯-6-甲基-吡啶-4-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
140	5-(5-溴-呋喃-2-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
141	4-乙基-5-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
142	4-乙基-5-(四氢-呋喃-2-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
143	4-乙基-5-硫代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸甲酯

[0710]下列化合物按照与实施例 36 相似的方法制备:

实施例号	名称
144	5-(2-氯-吡啶-4-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
145	5-(2-氯-6-甲氧基-吡啶-4-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
146	4-乙基-5-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
147	4-丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
148	4-乙基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
149	4-乙基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
150	3-(5-巯基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苄腈
151	5-(3-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
152	5-(4-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
153	5-(2-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
154	5-(3-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
155	5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
156	5-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
157	5-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
158	5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
159	4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
160	5-(3,5-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
161	5-(2,6-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
162	5-(4-丁氧基-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
163	5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
164	4-乙基-5-嘧啶-5-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
165	4-乙基-5-呋喃-3-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
166	4-(四氢呋喃-2-基甲基)-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
167	5-环戊基-4-乙基-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
168	4-乙基-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

[0711] 实施例 169

[0712] 5-(3,5-二氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇

[0713] 在 10℃ 下将 3,5-二氯-苯甲酸(382 mg, 2 mmol)与三乙胺(606 mg, 3 mmol)在 THF (6 ml)中混合。然后逐滴加入氯甲酸异丁酯 (300 mg, 2.2 mmol) 并搅拌 45 分钟。向反应混合物加入 4-甲基-3-氨基硫脲(238.4 mg, 2 mmol)。室温下搅拌 10 分钟后, 将反应混合物在 70℃ 下加热过夜。标准后处理。该产品用含有 25-30%乙酸乙酯的己烷溶液在柱色谱上进行纯化得到 46.4 mg (8.5 %) 5-(3,5-二氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇。

[0714] 下列化合物按照与实施例 169 相似的方法制备:

实施例号	名称
170	5-(3-甲基苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
171	5-(4-甲基苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
172	4-乙基-5-(3-硝基苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
173	5-(2,5-二氟苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
174	5-(3-氯苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
175	5-(4-氯苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇

[0715] 实施例 176

[0716] 4-乙基-5-甲氧基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

[0717] 步骤 1: N-乙基-2-(甲氧基乙酰基)联氨硫代羧酰胺: 将甲氧基乙酸(360 mg, 3.99 mmol)、4-乙基-3-氨基硫脲(581 mg, 4.87 mmol)、二异丙基碳二亚胺(615 mg, 4.87 mmol)和羟基苯并三唑(69.6 mg, 0.51 mmol)在二甲基甲酰胺(10 ml)中混合, 在氩气中室温下搅拌 19 小时。蒸发干燥后得到的粗制品直接用于下一步骤。MS(ESI) m/z 192 (M+I)。步骤 2: 4-乙基-5-甲氧基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮: N-乙基-2-(甲氧基乙酰基)联氨硫代羧酰胺(760 mg 粗制品, 4 mmol)和碳酸氢钠(560 mg, 6.6 mmol)在水(15 ml)中混悬并回流 5 小时。冷却后过滤, 并将滤液用浓盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取。蒸发至干后粗制品用乙酸乙酯/己烷重结晶。将母液过滤和重结晶共同得到 325 mg (47%)标题化合物。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 4.47 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)。

[0718]按照与实施例 176 相似的方法制备下列化合物:

实施例号	名称
177	4-甲基-5-吡啶-4-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
178	4-烯丙基-5-呋喃-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
179	4-乙基-5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
180	4-乙基-5-苯氧基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
181	4-乙基-5-羟基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
182	4-乙基-5-(2-甲氧基-乙基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
183	4-乙基-5-甲基硫基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
184	5-乙氧基甲基-4-乙基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
185	5-呋喃-3-基-4-甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
186	4-甲基-5-嘧啶-4-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
187	4-乙基-5-哒嗪-4-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
188	4-乙基-5-吡啶-4-基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
189	4-乙基-5-(6-羟基-吡啶-3-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
190	4-乙基-5-(4-羟基-苯基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
191	4-乙基-5-对甲苯氧基甲基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
192	4-乙基-5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
193	4-乙基-5-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
194	4-乙基-5-嘧啶-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
195	4-乙基-5-(5-甲氧基-嘧啶-2-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

[0719] 实施例 196

[0720] 4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇

[0721] 将甲酰肼(439 mg, 7.809 mmol)在吡啶(20 ml)中的溶液加入 2-异硫氰酸根合甲基-呋喃 (1 g, 7.185 mmol)在吡啶(20ml)中的溶液。反应在室温下过夜, 将乙醇(20 ml)直接加入反应物并在 80℃水浴中过夜。蒸发除去溶剂并用 500 ml 20%, 250 ml 25%, 250 ml 30%, 250 ml 35%, 250 ml 40%和 250 ml 50% 乙酸乙酯的己烷溶液经 SPE 色谱法的硅胶上纯化得到标题化合物(1.09 g, 83%)。

¹HNMR (CD₃OD), δ (ppm): 14.0 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.52 (q, 1H), 6.52 (m, 1H),

6.42 (m, 1H), 4.90 (s, 2H)。

[0722] 下列化合物按照与实施例 196 相似的方法制备:

实施例号	名称
197	4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇
198	4-环丙基甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇

[0723] 实施例 199

[0724] 4-环丙基-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

[0725] 向噻吩-2-甲酰肼(866 mg, 6.09 mmol)在 iPrOH (25 ml)中形成的泥浆中加入异硫氰酸基环丙烷(602 mg, 6.08 mmol)。在 70℃下搅拌混合物 72 小时后冷却至室温。过滤出白色沉淀并悬浮于 MeOH: H₂O (9:1, 40 ml)并含有 aq. NaOH (2%, 5 ml)的溶液中。在 70℃下搅拌反应混合物过夜并冷却至室温。用 aq. HCl (1N)调整 pH 值至大约 4。过滤出形成的沉淀, 用水洗涤在真空中干燥 (829 mg, 61%)。¹H NMR (CD₃OD), δ (ppm): 7.67 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.86 (m, 2H)。

[0726] 下列化合物按照与实施例 199 相似的方法制备:

实施例号	名称
200	5-呋喃-2-基-4-(2-甲氧基-乙基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
201	4-环丙基-5-呋喃-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
202	(3-噻吩-2-基-5-硫代-1,5-二氢-[1,2,4]三唑-4-基)-乙酸甲酯
203	4-环丙基甲基-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
204	4-(2-甲氧基-乙基)-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
205	噻吩-2-基-4-(2,2,2-三氟乙基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
206	4-环丙基-5-嘧啶-4-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮
207	4-环丙基-5-吡啶-3-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

[0727] 实施例-208

[0728] 4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇

[0729] 在 4-乙基-3-氨基硫脲(2.38 g, 20 mmol)和三乙胺(6.06 g, 60 mmol)

的 THF (30 ml)的溶液中, 加入三氟醋酐(5.04 g, 24 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时并加热至 60°C 过夜。标准后处理, 用己烷研磨产品得到 564g 的 4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇为浅棕色固体。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 12.64 (w, 1H), 4.22 (q, 2H) 和 1.44 (t, 3H)。

[0730] 实施例 209

[0731] 4-乙基-3-甲烷磺酰基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑

[0732] 标题化合物按照 Akerblom 等 J. Med. Chem. 16, 312 (1973)中记载的方法制备。将 4-乙基-3-甲基硫基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑 (1.14 g, 5.06 mmol)溶解于冰醋酸中(20 ml)并加入 30% 过氧化氢(5 ml)。在室温下搅拌 16 小时后加入 30% 过氧化氢(5 ml)。在室温下搅拌混合物 3 小时, 然后加热至 100 °C 2.5 小时。在冰/水浴中冷却后, 加入氢氧化钠使反应中和, 并用二氯甲烷萃取两次。合并有机层, 蒸发至干并在真空中干燥得到标题化合物 (0.78 g, 60%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.60 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.51 (q, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.55 (t, 3H)。

[0733] 下列化合物按照与实施例 209 相似的方法制备:

实施例号	名称
210	4-(5-甲烷磺酰基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶

[0734] 实施例 211

[0735] 4-(2-羟基-乙基)-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

[0736] 在 LAH (38.1 mg, 1.00 mmol)的无水 THF (8 ml)的泥浆中逐滴加入(3-噻吩-2-基-5-硫代-1,5-二氢-[1,2,4]三唑-4-基)-乙酸(101 mg, 0.42 mmol)的无水 THF (4 ml)溶液。混合物反应 2 小时后用饱和 aq. Na₂SO₄ (10 ml)淬灭。减压除去 THF, 用 aq. HCl (3N)酸化残余物并在 EtOAc 和水之间分配。用 EtOAc 萃取水层(3×20 ml)。合并的有机层用盐水(15 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩粗产品无须纯化可用于下一步骤。¹HNMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H); 7.81 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.76 (app. q, 2H)。

[0737] 实施例 212

[0738] 4-(4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶

[0739] 0℃下将 860 μ l (10 mmol) 草酰氯缓慢加入 731 mg (10 mmol) N-甲基-乙酰胺和 2.33 ml (20 mmol) 2,6-二甲基吡啶在 20 ml CH_2Cl_2 的溶液中。15 分钟后一次加入 1.37 g (10 mmol) 异烟酰肼。得到的混合物在室温下搅拌 1 小时，用 NaHCO_3 (饱和) 中和反应。分离各相水相用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机相干燥并浓缩。残余物溶解于 20ml 乙酸并加热至 120℃ 2 小时。冷却后除去溶剂。用快速色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) 得到 765 mg (44%) 灰/白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.52 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 7.58 (d, 2 H) 8.76 (d, 2 H)。

[0740] 实施例 213

[0741] 甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺

[0742] 1000 mg (4.35 mmol) N-氨基-N',N''-二甲基-胍氢碘酸盐 (Henry; Smith; J.Amer.Chem.Soc; 73; 1951; 1858) 和 774 mg (4.35 mmol) 异烟酰氯盐酸盐在 3ml 吡啶中的混合物用微波在 160℃ 下加热 5 分钟。加入 K_2CO_3 (饱和) 并且混合物用 CHCl_3 萃取 4 次。干燥并浓缩有机相。从乙醇、水和 EtOAc 中重结晶得到 216 mg (26%) 黄白色固体。 ^1H NMR (DMSO) δ (ppm): 2.85 (d, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.25 (d, 1 H) 7.65 (m, 2 H) 8.67 (m, 2 H)。

[0743] 实施例 214

[0744] 3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶

[0745] 750 mg (3.1 mmol) (1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)-联氨氢碘酸盐 (ref. Krezel, Izabella; Pharmazie; EN; 49; 1; 1994; 27-31) 和 552 mg (3.1 mmol) 异烟酰氯盐酸盐在 3 ml 吡啶中的溶液在 120℃ 加热过夜。冷却反应混合物后加入 K_2CO_3 (饱和) 稀释并用 3×10 ml 氯仿萃取。合并的有机层经干燥和浓缩。用快速色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10: 1) 得到 83 mg (18%) 白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 1.91 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 4.13 (m, 2 H) 7.67 (m, 2 H) 8.65 (m, 2 H)。

[0746] 下列化合物按照与实施例 214 相同的方法制备:

实施例号	名称
215	3-呋喃-2-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶

[0747] 实施例 216

[0748] 4-乙基-5-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

[0749] 步骤 1: 6-氯-哒嗪-3-甲酸: 将重铬酸钾(3.3 g, 11.2 mmol)分几次加入 3-氯-6-甲基-哒嗪(1.2 g, 9.3 mmol)的 H_2SO_4 (10 ml) 溶液中。加入后混合物在 50°C 以上搅拌。将反应物倾倒在冰上, 并用二乙醚萃取 3 次。合并有机相经干燥和浓缩得到标题化合物(840 mg, 57%)。LC-MS($M+1$): 159 和 161 (3:1)。

步骤 2: 6-氯-哒嗪-3-甲酸甲酯: 将 6-氯-哒嗪-3-甲酸(700 mg, 4.53 mmol)在亚硫酸氯(15 ml)中的溶液回流 3 小时。反应物冷却至室温并蒸发至干。向残余物中加入甲醇钠 (244 mg, 4.53 mmol) 在 MeOH (20 ml) 中的溶液, 所得溶液在室温下继续搅拌。加入 H_2O 并用 DCM 萃取 3 次。合并的有机相经干燥和浓缩。快速色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc 1: 1) 得到 560 mg (72%) 标题化合物。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 4.09 (s, 3 H), 7.69 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H)。LC-MS ($M+1$): 173 和 175 (3:1)。

步骤 3: 6-甲氧基-哒嗪-3-甲酸甲酯: 将 6-氯-哒嗪-3-甲酸甲酯 在 NaOMe 和 MeOH (1M, 10ml) 中的溶液回流。加入水, 混合物用 DCM 萃取 3 次得到有机相 I。合并有机相 I 经干燥并浓缩得到标题化合物(40 mg, 0%)。水相经浓盐酸酸化后用 DCM 萃取 3 次得到有机相 II。合并有机相 II 经干燥和浓缩得到 6-甲氧基-哒嗪-3-甲酸(LC-MS ($M+1$): 155) (230 mg, 65%)。6-甲氧基-哒嗪-3-甲酸在亚硫酸氯(6 ml)中的溶液回流 3 小时。反应物冷却至室温后蒸发至干。向残余物加入 MeOH (10 ml) 所得溶液在室温下继续搅拌。向混合物中加入饱和 NaHCO_3 (水溶液) 后用 DCM 萃取 3 次。合并有机相经干燥和浓缩得到标题化合物 (253 mg, 100%)。LC-MS ($M+1$): 169。

步骤 4: 4-乙基-5-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮: 将 NaOMe (86 mg, 1.6 mmol) 加入 6-甲氧基-哒嗪-3-甲酸甲酯(210 mg, 1.25 mmol) 和 4-乙基-3-氨基硫脲(190 mg, 1.6 mmol) 的 MeOH (6 ml) 溶液中, 并将混合物加热至 70°C 72 小时。反应物冷却至环境温度后蒸发至干。将 H_2O (10 ml) 加入残余物, 所得混合物用浓盐酸酸化过滤收集得到标题化合物 35 mg (12%)。LC-MS ($M+1$): 238。

[0750] 实施例 217

[0751] 4-乙基-5-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮

[0752] 步骤 1: 5-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯: 将 5-甲氧基-2-甲基-吡啶 (700 mg, 5.69 mmol) 溶解于 H₂O (20 ml) 并加热至 80°C。在 1 小时内分次向溶液加入 KMnO₄ (4 g, 25.3 mmol)。在 80°C 下搅拌 5 小时后, 过滤混合物, 将滤液用 H₂O (60°C) 洗涤。将合并的水相浓缩。将 DMF (20 ml)、K₂CO₃ (785 mg, 5.7 mmol) 和 MeI (540 ml, 8.6 mmol) 加入剩余的残余物, 将混合物加热至 80°C。反应冷却至环境温度, 加入水, 用甲苯萃取混合物三次。合并的有机相经干燥和浓缩。快速色谱法 (SiO₂, 庚烷/EtOAc 1:1) 得到 210 mg (22%) 标题化合物。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 3.93 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 7.23 (m, 1 H), 8.13 (d, 1 H) 8.40 (d, 1 H)。步骤 2: 4-乙基-5-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮: 将 NaOMe (4 ml, 4.0 mmol, 1M) 加入 5-甲氧基-吡啶-2-甲酸甲酯 (200 mg, 1.2 mmol)、4-乙基-3-氨基硫脲 (145 mg, 1.2 mmol) 的 MeOH (10 ml) 溶液中, 并将混合物加热至 70°C。反应冷却至室温, 并蒸发至干。将 H₂O (10 ml) 加入残余物所得混合物用浓盐酸酸化, 经过滤收集得到标题化合物 50 mg (18%)。LC-MS (M++1): 237。

[0753] 下列化合物按照与实施例 10 相似的方法制备:

实施例号	名称
218	5-氯甲基-3-苯基-[1,2,4]噁二唑
219	5-氯甲基-3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑
220	5-氯甲基-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
221	5-氯甲基-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑
222	5-氯甲基-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑
223	3-(5-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯酚
224	5-氯甲基-3-邻甲苯基-[1,2,4]噁二唑
225	5-氯甲基-3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑
226	5-氯甲基-3-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑

[0754] 下列化合物按照与实施例 16 相似的方法制备:

实施例号	名称
227	3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄腈
228	2-氯-4-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶
229	3-氯甲基-5-(2,5-二甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
230	3-氯甲基-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
231	3-氯甲基-5-(2,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑
232	3-氯甲基-5-(2-氟-5-溴-苯基)-[1,2,4]噁二唑
233	3-氯甲基-5-(3-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
234	3-氯甲基-5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑
235	3-氯甲基-5-(3-甲基硫基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
236	3-氯甲基-5-(3-环丙基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
237	3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基)-氨甲酸叔丁基酯
238	1-[3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-乙酮
239	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑
240	2-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-苯酚

[0755] 实施例 241

[0756] 3-氯甲基-5-(2-氯-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑

[0757] 2-氯-5-甲基-苯甲酸(1g, 5.8 mmol)在加热回流 2 小时下用 5 ml 亚硫酸氯处理。减压下除去过量的亚硫酸氯。在室温下将残余物加入 2-氯-N-羟基-乙脒(638 mg, 5.8 mmol)在二氯甲烷 (10 ml)中的混悬液。搅拌 30 分钟后, 加入三乙胺 (2.04 ml, 14.6 mmol), 再搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。快速柱色谱用含 10-20% 乙酸乙酯的己烷溶液得到 460 mg 非环状酯类中间产物。向中间产物中加入 DMF 然后加热至 135°C 4 小时环化形成噁二唑。冷却后混合物用水 (3 次) 和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。用含有 5% 乙酸乙酯的己烷溶液在快速柱色谱的硅胶上进行纯化过程得到标题化合物 160 mg (2 个步骤 12%) 为白色固体。m/z 244 (GCMS)。

[0758] 下列化合物按照与实施例 241 相似的方法制备:

实施例号	名称
242	3-氯甲基-5-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑
243	3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄腈
244	3-氯甲基-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑
245	3-氯甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑
246	3-氯甲基-5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑
247	5-(5-溴-2-氟-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑
248	3-氯甲基-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑
249	5-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-噻吩-3-甲腈
250	2-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-苄腈
251	3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-5-氟-苄腈
252	3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-氟-苄腈
253	4-氯-2-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯酚
254	3-(1-氯-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑
255	3-(1-氯-乙基)-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑
256	3-(1-氯-乙基)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑

[0759] 实施例 257

[0760] [3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲醇

[0761] 将 3-羟基甲基苯甲酸(175 mg, 1.15 mmol), 如在 Reed, G. A.; Dimmel, D.R.; Malcolm, E. W. J. Org. Chem. 1993, 58 (23), 6372-6376 中所描述的, 2-氯-N-羟基-乙脒(125 mg, 1.15 mmol)和 HBTU 溶解于无水 DMF (4 ml)中。加入三乙胺(0.48 ml, 3.5 mmol)后反应物在环境温度下搅拌过夜。粗产品在二氯甲烷和 NaHCO₃ (水溶液) 之间分配, 干燥(MgSO₄)有机相并在真空中除去二氯甲烷。得到的 DMF 溶液在 120℃ 下加热过夜。反应混合物在真空中浓缩, 用含有 25-50%乙酸乙酯的庚烷溶液在快速色谱法分离得到标题化合物(64 mg, 25%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (t, 1H); 4.80 (d, 2H), 4.66 (s, 1H); 1.99 (br. t, 1H)。

[0762] 下列化合物按照与实施例 257 相似的方法制备:

实施例号	名称
258	3-氯甲基-5-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-[1,2,4]噁二唑
259	3-氯甲基-5-呋喃-3-基-[1,2,4]噁二唑
260	3-氯甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑

[0763] 实施例 261

[0764] 1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙醇

[0765] 步骤 1: 1-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙氧基}-1H- 苯并三唑: 将 2-(1-氯-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑 (109 mg, 0.45 mmol)、羟基苯并三唑(76.4 mg, 0.56 mmol)和碘化钾(23.0 mg, 0.14 mmol) 溶解于 DMF (2.5 ml), 之后加入碳酸钾 (74.0 mg, 0.53 mmol)。在氩气氛中环境温度下搅拌 24 小时后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物并用 2N 氯化铵溶液洗涤。用乙酸乙酯再萃取水层之后, 合并的有机相用盐水洗涤并蒸发至干。用庚烷/乙酸乙酯=4/1 的溶液在 12g 硅胶上的柱色谱法, 在真空干燥后得到标题化合物(129 mg, 84%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.94 (d, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.39-7.27 (m, 4 H), 5.98 (q, 1 H), 2.04 (d, 3 H)。步骤 2: 1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙醇: 将 1-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙氧基}-1H-苯三唑 (58.4 mg, 0.17 mmol)在氩气氛中溶解于干燥的 THF (3 ml)。向该混合物中在 20 分钟内缓慢加入 0.1 摩尔二碘化钐在 THF (5 ml, 0.5 mmol)中的溶液。搅拌 80 分钟后在 5 分钟内再添加二碘化钐溶液(4 ml, 0.4 mmol)。再过 15 分钟后加入 Na₂S₂O₃ 溶液使反应淬灭, 用二乙醚稀释并用 1 摩尔盐酸溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发至干。在真空中干燥后, 得到标题化合物的粗制品(36.0 mg, 92%), 不须纯化过程可用于下一步骤。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.98-7.75 (m, 2 H), 7.50-7.38 (m, 2 H), 5.25 (q, 1 H), 1.74 (d, 3 H)。

[0766] 下列化合物按照与实施例 261 相似的方法制备:

实施例号	名称
262	[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-甲醇

[0767] 实施例 263

[0768] 1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙醇

[0769] 0°C下向 3.19 g (30.6 mmol) 2,N-二羟基-丙酰胺在 25 ml 吡啶的溶液中加入 4.3 ml(33.7 mmol) 3-氯-苯甲酰氯。除去冰浴, 混合物在室温下搅拌 25 分钟, 并回流加热 25 分钟。冷却后, 将混合物倾入水中, 并用 CH₂Cl₂ 萃取 2 次。将有机相干燥并浓缩。从庚烷/EtOAc 中重结晶得到 4.12 g (60%)白色固体。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.68 (d, 3 H) 2.67 (m, 1 H) 5.09 (m, 1 H) 7.46 (t, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 8.01 (d, 1 H) 8.13 (s, 1 H)。

[0770] 实施例 264

[0771] [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-甲醇

[0772] 步骤 1: N-{4-[(Z)-{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]亚甲基}(氧化)氨基]苯基}-N,N-二甲基胺: 标题化合物按照如 Palazzo 等 J. Heterocycl. Chem. (1979) 16: 1469 中描述的方法制备。将 1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-吡啶鎓氯化物(1.81 g, 5.87 mmol)溶解于水(20 ml)。向该溶液加入 4-亚硝基-N,N-二甲基苯胺(0.88 g, 5.86 mmol)溶解于乙醇(50 ml)的溶液, 之后在 3 分钟内缓慢加入 1 摩尔氢氧化钠溶液(5.9 ml, 5.9 mmol)。1 小时后, 过滤形成的沉淀, 用水洗涤后风干得到标题化合物(2.08 g, 潮湿的), 该产品直接用于下一步骤。MS (ESI) m/z 344 (M+1)。步骤 2: [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-甲二醇: 将 N-(4-[(Z)-{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]亚甲基}(氧化)氨基]苯基)-N,N-二甲基胺(2.08 g 潮湿的)悬浮在二乙醚 (30 ml)中, 之后加入 1 摩尔盐酸水溶液。混合物被剧烈搅拌 20 分钟, 转移至分液漏斗中, 并用二乙醚和 1 摩尔盐酸溶液稀释。萃取后, 用二乙醚再萃取水层两次。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 之后蒸发至干, 并真空干燥得到标题化合物的粗制品 (0.56 g, 42% 从 1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-吡啶鎓氯化物计)。MS (ESI) m/z 227 (M+1)。步骤 3: [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-甲醇: 将 1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-吡啶鎓氯化物(99.3 mg, 0.44 mmol)溶解于甲醇(4 ml)中, 之后加入硼氢化钠(32 mg, 0.84 mmol)。2 小时后加入更多硼氢化钠并反应过夜。用二氯甲烷和氯化铵溶液稀释反应混合物并剧烈搅拌。分层后用盐水洗涤有机层, 蒸发至干得到粗制品。纯化过程用庚烷/乙酸乙酯在快速色谱仪上进行得到标题化合物(32.0 mg, 32%)。 ¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 8.00 (表观 d, 1H), 7.56

(表观 d, 1H), 7.46 (表观 t, 1H), 4.87 (d, 2H), 2.91 (t, 1H)。

[0773] 实施例 265

[0774] 2-氯甲基-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑

[0775] 2-氟-5-甲基-苯甲酰肼(320 mg, 1.9 mmol)和2-氯-1,1,1-三乙氧基-乙烷(1.9 ml)在 120℃在密封管形瓶中加热 30 分钟。反应混合物直接放入快速色谱柱(硅胶)上并用 0-5%乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到 2-氯甲基-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑(284.5 mg, 66%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.89 (q, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

[0776] 下列化合物按照与实施例 265 相似的方法制备:

实施例号	名称
266	2-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑
267	4-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶
268	2-氯甲基-5-间甲苯基-[1,3,4]噁二唑
269	3-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苄腈
270	2-氯-4-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶
271	2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑

[0777] 实施例 272

[0778] 2-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑

[0779] 3-氯-苯甲酰肼(170 mg, 1 mmol)和2-溴-1,1,1-三乙氧基丙烷 (1 ml)在 120℃在密封管形瓶中加热 10 分钟。反应混合物直接放入快速色谱柱(硅胶)上并用0-50%二氯甲烷的己烷溶液纯化。产品用乙酸乙酯:己烷:二氯甲烷(1:19:20)的混合液在快速柱色谱上重新纯化得到 2-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑 (93 mg, 32%, 无色油状)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.09 (t, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.55 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 2.21 (q, 3H)。

[0780] 下列化合物按照与实施例 272 相似的方法制备:

实施例号	名称
273	2-(1-溴-乙基)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑
274	4-[5-(1-溴-乙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-甲基-吡啶
275	2-(1-溴-乙基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑
276	2-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑

[0781] 实施例 277

[0782] 3-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑

[0783] 在 0°C 下向 396 mg (2.22 mmol) N-溴代琥珀酰亚胺在 2 ml THF 中的溶液逐滴加入 583 mg (2.22 mmol) 三苯基膦在 2 ml THF 中的溶液。搅拌 20 分钟后加入 416 mg (1.85 mmol) 1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙醇在 2 ml THF 中的溶液。室温下继续搅拌过夜后减压下除去溶剂。快速色谱法 (庚烷/EtOAc 6:1) 得到 168 mg (32%)。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.12 (d, 3 H) 5.21 (q, 1 H) 7.47 (t, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 8.15 (s, 1 H)。

[0784] 实施例 278

[0785] 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇

[0786] 步骤 1: 4-(3-氯-苯基)-2,4-二氧化-丁酸乙酯: 在 0°C 下将氢化钠(60% 油分散相, 1.24 g, 31.1 mmol) 分次加入 3-氯苯乙酮(4.0 g, 25.9 mmol) 和草酸二乙酯 (4.54 g, 31.1 mmol) DMF (32 ml) 中的溶液中。混合物在室温下搅拌 1 小时并在 80°C 下加热半小时。冷却后混合物用 3N HCl 处理并用乙酸乙酯稀释。有机相用水 (3×) 和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。得到的残余物在快速柱色谱上用含 0-10% 乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到 4-(3-氯-苯基)-2,4-二氧化-丁酸乙酯(4.43g, 67%, 黄色固体)。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 15.12 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 1.41 (m, 3H)。步骤 2: 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙酯: 4-(3-氯-苯基)-2,4-二氧化-丁酸乙酯(3.0 g, 11.8 mmol) 和盐酸羟胺(2.46 g, 35.4 mmol) 在甲醇(60 ml) 中的溶液在 80°C 下加热 4 小时。冷却后, 混合物经过滤并用冷甲醇洗涤得到 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙酯(2.0 g, 71%, 白色固体)。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm):

7.82 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.03 (s, 3H)。甲酯和乙酯的混合物（多数为甲酯）。步骤 3: 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙酮: 在配备搅拌棒的螺旋帽管形瓶中加入甲基碘化镁(3M 在二乙醚中) (0.79 ml, 2.38 mmol), 甲苯(1 ml), 四氢呋喃(0.39 ml, 4.77 mmol)和三乙胺(1 ml, 7.15 mmol)。冷却溶液至 0°C 并加入 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙酯(300 mg, 1.19 mmol)在甲苯(5 ml)中的溶液。所得混合物在 0°C 下搅拌 5 小时。用 1N 盐酸(溶液, 6.5 ml, 6.5 mmol)淬灭反应, 用甲苯(35 ml)稀释, 随后用水(50 ml)、饱和碳酸氢钠(溶液, 30 ml)、水(50 ml)和盐水(30 ml)洗涤。有机相在真空中浓缩。分离的残余物溶解于甲醇(8 ml)和 20%氢氧化钾(溶液, 1 ml)。混合物在 45°C 下搅拌 30 分钟。此时在真空中浓缩混合物。分离的残余物溶解于甲苯(60 ml), 随后用水(50 ml)、饱和碳酸氢钠(溶液, 50 ml)、水(50 ml)洗涤。有机相在真空中浓缩。粗制的残余物在硅胶上用含 2%乙酸乙酯的己烷溶液纯化分离得到所希望的化合物为白色固体(156 mg, 60%)。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)。步骤 4: 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇: 在配备搅拌棒的螺旋帽的管形瓶中加入 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙酮(100 mg, 0.45 mmol)、硼氢化钠(34 mg, 0.90 mmol)和甲醇(3 ml)。混合物在室温下搅拌 3 小时。加入水(30 ml)和盐水(30 ml)淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(3X30 ml)。合并的有机相经干燥(硫酸钠), 过滤和浓缩, 在真空中分离得 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇为白色固体(110 mg)。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.07 (q, 1H), 3.45 (bs, 1H), 1.58 (d, 3H)。

[0787] 下列化合物按照与实施例 278 相似的方法制备:

实施例号	名称
279	1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇

[0788] 下列化合物按照与制备 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙酯相似的方法制备(实施例 279 中步骤 2):

实施例号	名称
280	5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-甲酸甲酯
281	5-噻吩-3-基-异噁唑-3-甲酸甲酯
282	5-苯基-异噁唑-3-甲酸甲酯
283	5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-甲酸乙酯
284	5-(2-氯-噻吩-3-基)-异噁唑-3-甲酸甲酯

[0789] 实施例 285

[0790] [5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇

[0791] 在室温下将氢化铝锂(320 mg, 8.4 mmol)缓慢加入 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙酯(2.0 g, 8.4)在 THF (100 ml)中的溶液。1 小时后, 用水淬灭反应然后用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。得到的残余物在快速柱色谱上用含 15-40%乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇(1.32g, 75%, 黄色固体)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.84 (d, 2H), 2.23 (t, 1H)。

[0792] 下列化合物按照与实施例 285 相似的方法制备:

实施例号	名称
286	[2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基]-甲醇
287	[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基]-甲醇
288	5-(噻吩-3-基-异噁唑-3-基)-甲醇
289	[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇
290	(5-苯基-异噁唑-3-基)-甲醇
291	[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-基]-甲醇
292	[5-(5-氯-噻吩-3-基)-异噁唑-3-基]-甲醇

[0793] 实施例 293

[0794] 甲磺酸 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙酯

[0795] 在装备搅拌棒的螺旋帽的管形瓶中加入 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-

基]-乙醇(110 mg, 0.49 mmol)、二氯甲烷(3 ml)和三乙胺(0.34 ml, 2.46 mmol)。将混合物冷却至 0°C, 并加入甲烷磺酰氯(0.08 ml, 0.98 mmol)。使反应物在室温下搅拌 30 分钟。加入饱和碳酸氢钠(溶液, 40 ml)淬灭反应并用二氯甲烷(3X30 ml)萃取。合并有机相用盐水 (40 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤并浓缩, 在真空中分离得到所希望化合物为棕色油状。

[0796] 下列化合物按照与实施例 293 相似的方法制备:

实施例号	名称
294	甲磺酸 2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基甲酯
295	甲磺酸 3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲酯
296	甲磺酸 5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲酯
297	甲磺酸-苯基-异噁唑-5-基-乙酯
298	甲磺酸 5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲酯
299	甲磺酸 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲酯
300	甲磺酸 5-噻吩-3-基-异噁唑-3-基甲酯
301	甲磺酸 5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲酯
302	甲磺酸 5-苯基-异噁唑-3-基甲酯
303	甲磺酸 5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-基甲酯
304	甲磺酸 5-(5-氯-噻吩-3-基)-异噁唑-3-基甲酯
305	甲磺酸 1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙酯
306	甲磺酸 1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙酯

[0797] 实施例 307

[0798] 甲磺酸 4-氯-5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲酯

[0799] 将磺酰氯(1 ml)加入甲磺酸 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲酯(200 mg, 0.70 mmol)中, 然后在 60°C 下搅拌过夜。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到甲磺酸 4-氯-5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲酯(219 mg, 97%, 浅棕色固体)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.07 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.16 (s, 3H)。

[0800] 实施例 308

[0801] 3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-甲酸甲酯

[0802] 步骤 1: 3-氯-N-羟基-苄脒: 在室温下将 3-氯苯甲醛(3.35 ml, 0.030 mmol) 在乙醇(40 ml)中的溶液加入盐酸羟胺(2.47 g, 0.036 mmol)和氢氧化钠(1.42 g, 0.036)在水(20 ml)中的溶液中, 然后在 90℃下加热 24 小时。冷却后, 浓缩反应混合物, 残余物用水稀释, 过滤出沉淀物并干燥得到 3-氯-N-羟基-苄脒(1.13 g, 93 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 1H)。步骤 2: 3-氯-N-羟基-亚氨苄基氯化物: 在室温下将 N-氯代琥珀酰亚胺(858 mg, 6.4 mmol)加入 3-氯-N-羟基-苄脒(1 g, 6.4 mmol)的溶液中并搅拌 1 小时。反应混合物用二乙醚稀释, 并用水(3X)洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩得到标题化合物(1.13 g, 93 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 8.03 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.43 (m, 1H)。步骤 3: 3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-甲酸甲酯: 在冰浴中将三乙胺 (0.73 ml, 5.3 mmol)逐滴加入 3-氯-N-羟基-亚氨苄基氯化物(1.0 g, 5.3 mmol)和丙炔酸甲酯(2.2 ml, 25.3 mmol)的溶液中。反应混合物升温到室温并搅拌过夜。用二氯甲烷稀释反应物后, 用水和饱和盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。在快速柱色谱上用含 50%己烷的乙酸乙酯溶液洗脱纯化, 用甲醇重结晶得到 3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-甲酸甲酯(635 mg, 51%, 白色固体). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.86 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.46 (2H), 7.2 (s, 1H), 4.05 (s, 3H)。

[0803] 实施例 309

[0804] 2-溴甲基-5-(3-氯-苯基)-噁唑

[0805] 步骤 1: 5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噁唑: 室温下向 $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ (4.2 g, 11.1 mmol)在乙腈(80 ml)中的溶液, 逐滴加入三氟甲磺酸(5g, 33.3 mmol)并搅拌 15 分钟。反应混合物加热至 80℃并加入 1-(3-氯-苯基)-乙酮(1.14 g, 7.4 mmol)在乙腈(40 ml)中的溶液。一小时后, 反应用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠淬灭。干燥有机层并在柱色谱上用含 5-19%乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到黄色油状 1.2g (83.9 %) 5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噁唑. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H) 和 2.34 (s, 3H)。步骤 2: 2-溴甲基-5-(3-氯-苯基)-噁唑: 在室温下将 5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噁唑(580 mg, 3 mmol)与 NBS (531

mg, 3 mmol)和BPOA (36.3 mg, 0.15 mmol)在 CCl_4 中混合。反应混合物在75℃下加热2小时,并用水和二氯甲烷淬灭反应。有机层经干燥,浓缩,在柱色谱上用含2-5%乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到562 mg (68.3 %) 2-溴甲基-5-(3-氯-苯基)-噁唑为黄色油状。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35(m, 3H) 和 4.56 (s, 2H)。

[0806] 实施例 310

[0807] 2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-甲酸甲酯

[0808] 在0℃下向3-氯苯甲酸(5.0 g, 31.9 mmol), 丝氨酸甲酯盐酸盐 (6.1 g, 31.9 mmol)和HOBt (4.31 g, 31.9 mmol)在DMF (100 ml)中的混合物中加入N-甲基吗啉(NMM) (7.0 ml, 63.8 mmol)和EDCI (4.97 g, 31.9 mmol)。混合物升温到室温并搅拌18小时。用乙酸乙酯(300 ml)稀释混合物并用水之后用盐水洗涤。有机提取物 Na_2SO_4 (无水)干燥并在真空中浓缩得到2-(3-氯-苯甲酰氨基)-3-羟基-丙酸甲酯(7.2 g, 93%)为浅黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.78 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.45, (dd, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.25 (br, d, 1H), 4.82 (m, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.19 (br, t, 1H)。

[0809] 在-20℃下向2-(3-氯-苯甲酰氨基)-3-羟基-丙酸甲酯(7.2 g, 29.6 mmol)在 CH_2Cl_2 中的溶液逐滴加入De-oxofluor (7.2 g, 32.6 mmol)。在该温度下搅拌30分钟后,逐滴加入 BrCCl_3 (3.6 g, 18.1 mmol)之后加入DBU (2.79g, 18.1 mmol)。随后混合物在2-3℃搅拌8小时,并用饱和 NaHCO_3 淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机提取物用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 (无水)干燥。纯化过程在快速柱色谱硅胶上用乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂进行得到2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-甲酸甲酯(4.1g, 59%)为黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8.30 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H)。

[0810] 实施例 311

[0811] 2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-甲酸甲酯

[0812] 在0℃下向3-氯苯甲酸(5.0 g, 31.9 mmol), 丝氨酸甲酯盐酸盐(6.1 g, 31.9 mmol)和HOBt (4.31 g, 31.9 mmol)在DMF (100 ml)中的混合物中加入N-甲基吗啉(NMM) (7.0 ml, 63.8 mmol)和EDCI (4.97 g, 31.9 mmol)。混合物升温

至室温并搅拌 18 小时。用乙酸乙酯(300 ml)稀释混合物并用水(3 x 250 ml)之后用盐水洗涤。有机提取物 Na_2SO_4 (无水)干燥并在真空中浓缩得到 2-(3-氯-苯甲酰氨基)-3-羟基-丙酸甲酯(7.2 g, 93%) 为浅黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.78 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.45, (dd, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.25 (br, d, 1H), 4.82 (m, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.19 (br, t, 1H)。

[0813] 在 -20°C 下向 2-(3-氯-苯甲酰氨基)-3-羟基-丙酸甲酯(7.2 g, 29.6 mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液逐滴加入 De-oxofluor (7.2 g, 32.6 mmol)。在该温度下搅拌 30 分钟后, 逐滴加入 BrCCl_3 (3.6 g, 18.1 mmol)之后加入 DBU (2.79g, 18.1 mmol)。随后混合物在 $2-3^\circ\text{C}$ 小搅拌 8 小时, 并用饱和 NaHCO_3 淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机提取物用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 (无水)干燥。纯化过程在快速柱色谱硅胶上用乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂进行得到 2-(3-氯-苯基)-咪唑-4-甲酸甲酯(4.1g, 59%)为黄色固体。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8.30 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H)。

[0814] 实施例 312

[0815] 1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异咪唑-3-基]-乙醇

[0816] 步骤 1: 5-(5-氯-2-氟-苯基)-异咪唑-3-甲醛: 在一个配备搅拌棒和干燥管的 50 ml 圆底烧瓶中加入 5-(5-氯-2-氟-苯基)-异咪唑-3-甲酸乙酯(0.78 g, 2.89 mmol)和二氯甲烷(10 ml)。将溶液冷却至 -78°C 并向该搅拌过的溶液中加入氢化二异丁基铝(1M 己烷, 5.3 ml, 5.3 mmol)。得到的混合物在 -78°C 下搅拌 3 小时。用十水合硫酸钠淬灭反应。所得混合物在 63°C 下搅拌 15 分钟, 之后通过硅藻土层过滤。滤液在真空中浓缩分离出灰白色固体, 该固体用己烷研磨分离出标题化合物为白色固体(0.55g, 84%)。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 10.2 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, 1H)。步骤 2: 1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异咪唑-3-基]-乙醇: 在配备搅拌棒的 50 ml 圆底烧瓶中加入 5-(5-氯-2-氟-苯基)-异咪唑-3-甲醛(0.55 g, 2.42 mmol)和四氢呋喃(6 ml)。将混合物冷却至 0°C , 并加入甲基碘化镁(3M 在二乙醚中, 3.23 ml, 9.67 mmol)。所得混合物在 0°C 下搅拌 3 小时。用盐酸(1N, 含水, 10 ml)淬灭反应, 用二乙醚(3X50 ml)萃取。合并的有机相用水(50 ml), 盐水(50 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤并在真空中浓缩。粗制残余物在硅胶上用含 10%乙酸乙酯的己烷溶液纯化分离得到希望得到

的化合物为透明油状物(179 mg, 31%)。

[0817] 实施例 313

[0818] 1-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基]-乙醇

[0819] 3-氯-苯甲羟肟酰氯(例如 Kim, Jae Nyoung; Ryu, Eung K; J. Org. Chem. (1992), 57(24), 6649-50) (2.84 g, 14.8 mmol)在苯 (50 ml) 中混悬并冷却至 0°C。加入 3-丁炔-2-醇(2.10 g, 29.9 mmol)和三乙胺(1.89 ml, 26.7 mmol)。混合物在 60°C 下加热 1.5 小时, 冷却并用苯和 1N 盐酸溶液稀释。搅拌后, 分离苯层蒸发至干, 粗制品通过快速色谱在二氧化硅上用庚烷/乙酸乙酯=5/1 的溶液纯化, 在真空中干燥后得到标题化合物(0.49 g, 15%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.64 (d, 3 H), 5.07 (dq, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.68 (m, 1 H), 7.79 (m, 1 H)

[0820] 实施例 314

[0821] [5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇

[0822] 步骤 1: (5-氯-2-氟-苯基乙炔)-三甲基-甲硅烷: 在配备了搅拌棒和回流冷凝器的 250 ml 圆底烧瓶中加入 4-氯-2-溴-1-氟-苯(5 g, 23.9 mmol)、三苯基膦(250 mg, 0.10 mmol)、(三甲基甲硅烷基)乙炔 (5.2 ml, 36.5 mmol)和三乙胺(60 ml)。反应混合物用氩气清洗, 加入醋酸钯 (II)(108 mg, 0.05 mmol)。得到的混合物在氩气氛中回流搅拌过夜。反应混合物通过小片硅藻土用乙酸乙酯过滤, 滤液在真空中浓缩。分离出的残余物在硅胶上吸收并用己烷过滤。滤液在真空中浓缩分离出标题化合物为棕色油状(5.42 g)。步骤 2: 4-氯-2-乙炔基-1-氟-苯: 在配备搅拌棒的 250 ml 圆底烧瓶中加入(5-氯-2-氟-苯基乙炔)-三甲基-甲硅烷(5.42 g, 23.9 mmol)、碳酸钾(16.5 g, 120 mmol)和甲醇(60 ml)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。用己烷(200 ml)稀释反应混合物并用水(250 ml)洗涤。用己烷(2X100 ml)萃取水相。合并的有机相用盐水(200 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤并在真空中浓缩分离希望得到的化合物为棕色油状(3.56 g)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.47 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 3.36 (s, 1H)。步骤 3: 氯-肟基-乙酸乙酯: 在配备搅拌棒的 1 L 圆底烧瓶中加入甘氨酸乙酯盐酸盐 (20 g, 143 mmol)和水(30 ml)。溶液冷却至 0°C 后按次序加入浓盐酸(11.8 ml, 143 mmol)逐滴加入亚硝酸钠(9.89 g, 143 mmol)在水(15 ml)中的溶液。10 分钟后加

入相同当量的浓盐酸和亚硝酸的水溶液。反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。用乙醚(4X100 ml)萃取反应混合物。合并的有机相经干燥(硫酸钠), 过滤并在真空中浓缩分离到柠檬黄的固体。该固体从己烷中重结晶分离得白色固体(11 g, 51%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 9.98 (bs, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.38 (t, 3H)。步骤 4: 5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙酯: 在配备搅拌棒的 250 ml 圆底烧瓶中加入 4-氯-2-乙炔基-1-氟-苯(2 g, 12.9 mmol)、氯-肟基-乙酸乙酯(3.92 g, 25.9 mmol)、碳酸氢钠(7.07 g, 84.1 mmol)和甲苯(50 ml)。反应混合物在室温下搅拌 48 小时。随后在真空中浓缩。残余物溶解于乙酸乙酯(200 ml), 继而用水 (150 ml)、盐水(150 ml)洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤并在真空中浓缩。粗制残余物在硅胶上用含 3%丙酮的己烷溶液纯化分离得标题化合物为灰色固体(1.56 g)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.00 (dd, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.51 (q, 2H), 1.47 (t, 3H)。步骤 5: [5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇: 在一个配备了搅拌棒和干燥管的 50 ml 圆底烧瓶中加入 5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙酯(0.78 g, 2.89 mmol)和四氢呋喃 (10 ml)。向该被搅拌的溶液中加入氢化铝锂 (0.12 g, 2.89 mmol)在四氢呋喃中 (2 ml) 的溶液。得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应用十水合硫酸钠淬灭。得到的混合物在 63℃ 下搅拌 15 分钟, 之后通过硅藻土垫过滤。滤液在真空中浓缩分离得标题化合物为黄色固体(0.65 g, 99%)。¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.73 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.45 (bs, 1H)。

[0823] 实施例 315

[0824] 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙酰肼

[0825] 步骤 1: 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙酸: 室温下将 3-氯-苯甲酰肼(3.4 g, 20 mmol)和琥珀酸酐(2. g, 20 mmol)在乙酸乙酯(50 ml)中混合 15 分钟。用乙醚稀释反应混合物, 过滤出沉淀得到 5.1 g 的 4-[N'-(3-氯-苯甲酰基)-联氨基]-4-氧代-丁酸。¹HNMR (CDCl₃+DMSO-d₆), δ (ppm): 10.01 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (t, 1H) 和 2.35 (m, 4H)。该固体与浓 H₂SO₄ 混合并在室温下搅拌 45 分钟, 然后将反应混合物小心地加入碎冰(400g)中。过滤出沉淀得到 4.07 g (80.6 %) 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙酸为白色固体。¹HNMR (DMSO-d₆) δ(ppm): 12.4 (w, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91

(d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 3.15 (t, 2H) 和 2.82 (t, 2H)。步骤2: 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙酰肼: 在室温下将 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙酸(2.52 g, 10 mmol)与碘甲烷(5.68 g, 40 mmol)和 K_2CO_3 (5.52 g, 40 mmol) 在 DMF (25 ml) 中混合过夜。用乙酸乙酯稀释反应混合物并用水洗涤 3 次, 用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩得到 2.57 g 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙酸甲酯。将该甲酯(2.54 g, 9.52 mmol)与 98% 水合肼(4.76 g, 95.2 mmol)在甲醇(10 ml)中混合 1 小时。反应混合物经浓缩, 用水稀释, 过滤得到 2.17 g (81.4 %) 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丙酰肼为白色固体。 1H NMR ($CDCl_3$ +DMSO- d_6) δ (ppm): 8.75 (w, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 3.45 (w, 2H), 3.19 (t, 2H) 和 2.68 (t, 2H)。

[0826] 实施例 316

[0827] 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丁酰肼

[0828] 步骤 1: 2-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基}-丙二酸二甲酯: 在 70°C 下将 2-(1-氯-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑(331 mg, 1.36 mmol) 与 丙酸二甲酯(360 mg, 2.76 mmol)和 DBU (207 mg, 1.36 mmol)在乙腈 3 ml)中混合过夜。反应混合物用二氯甲烷稀释并用水洗涤。有机层经干燥并浓缩。残余物用含 5-20% 乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到 357 mg (74.3 %) 2-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基}-丙二酸二甲酯为白色固体。 1H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) 和 1.51 (d, 3H)。步骤2: 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丁酸甲酯: 2-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基}-丙二酸二甲酯(352.8 mg, 1.0 mmol)与氯化钠 (76.3 mg, 1.3 mmol)和一滴水在 DMSO (1.5 ml) 中于 175°C 下混合 1 小时。反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。有机层用水洗涤并浓缩。残余物在柱色谱上用含 10-20% 乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到 215 mg (76.8 %) 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丁酸甲酯为透明油状。 1H NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H) 和 1.50 (d, 3H)。步骤3: 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丁酰肼: 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丁酸甲酯(215 mg, %)通过在室温下将 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-丁酸甲酯(215

mg, 0.766 mmol)与水合肼(0.74 ml)在甲醇(3 ml)中反应2.5小时得到。¹H NMR (CDCl₃), δ(ppm): 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.23 (w, 1H), 3.93 (w, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H)和1.50 (d, 3H)。

[0829] 实施例 317

[0830] 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙亚氨酸乙酯盐酸盐

[0831] 步骤 1: 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酰胺: 将 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酸(1.6 g, 6.33 mmol)与 SOCl₂ (10 ml)在室温下反应过夜。反应混合物被真空浓缩。残余物与 THF (20 ml)混合并用 28 % NH₃-H₂O (5 ml)在 0℃ 下淬灭反应。搅拌 2 小时后, 反应混合物用二氯甲烷稀释, 并用水和盐水洗涤。有机层经干燥, 浓缩并用己烷研磨得到 1.21 g (76 %) 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酰胺。¹H NMR (CDCl₃), δ(ppm): 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 5.60 (dw, 2H), 3.32 (t, 2H) 和 2.87 (t, 2H)。步骤 2: 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙腈: 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酰胺(1.2 g, 4.77 mmol)与吡啶 (0.829 g, 10.5 mmol)和三氟醋酸酐(1.2 g, 5.72 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中在室温下混合 2 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释并用水和盐水洗涤。有机层干燥后得到 1.1 g (98%) 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙腈为浅棕色油状。¹H NMR (CDCl₃), δ(ppm): 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 5.60 (dw, 2H), 3.35 (t, 2H)和 3.01 (t, 2H)。步骤 3: 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙亚氨酸乙酯盐酸盐: 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙腈(1.1 g, 4.71 mmol)与 24 % HCl 在乙醇(8 ml)中混合过夜。过滤出沉淀并用乙醚洗涤得到 0.99 g (66 %) 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙亚氨酸乙酯盐酸盐为白色固体。¹H NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 11.70 (w, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.22 (t, 2H)和 1.28 (t, 3H)。

[0832] 实施例 318

[0833] 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酰肼

[0834] 步骤 1: 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酸: 3-氯-N-羟基-苄脒(4.52 g, 26.5 mmol)与琥珀酸酐(2.65 mg, 26.5 mmol)在 DMF (5 ml)中在 150℃ 下加热一小时。反应混合物冷却并用乙酸乙酯稀释。有机溶液用水和盐水洗涤, 在真空中浓缩。残余物用含 20%乙酸乙酯的己烷溶液研磨得到 4.0 g (60 %) 3-

[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酸为白色固体。¹HNMR (CDCl₃), δ(ppm): 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 3.28 (t, 2H)和3.04 (t, 2H)。步骤2: 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酰肼: 将上述酸与碘乙烷(1.6g, 10.5 mmol)和 K₂CO₃ (1.46, 10.5 mmol)在 DMF (5 ml)中反应5分钟形成3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酸乙酯。将该乙酯用37% 联氨 (2ml) 在乙醇(5 ml)中的溶液在80℃下处理2小时得到595 mg (65% 在3个步骤中) 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酰肼为灰白色固体。¹HNMR (CDCl₃) δ(ppm): 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.00 (w, 1H), 3.95 (w, 2H), 3.34 (t, 2H) 和 2.79 (t, 2H)。

[0835] 实施例 319

[0836] [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙酰肼

[0837] 步骤1: (N-羟基甲脒基)-乙酸乙酯: 向氰乙酸乙酯(9.9 g, 0.1 mol)的乙醇溶液(40 ml)中, 加入氢氧化钠(4 g, 0.1 mol)在水(40 ml)中的溶液和5 M 盐酸羟胺(20 ml)的混合溶液, 反应混合物在50℃下搅拌过夜。浓缩后, 反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层经干燥并再次浓缩。残余物在柱色谱上用含30-70%乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到3.32 g (22.7 %) (N-羟基甲脒基)-乙酸乙酯为白色固体。¹HNMR (CDCl₃) δ(ppm): 5.04 (ws, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.19 (s, 2H) 和 1.30 (t, 3H)。步骤2: [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙酸乙酯: 5℃下向(N-羟基甲脒基)-乙酸乙酯(1.46 g, 10 mmol)和三乙胺的二氯甲烷溶液(10 ml)中缓慢加入3-氯苯甲酰氯(1.75 g, 10 mmol), 反应混合物搅拌10分钟。将DMF (8 ml)加入反应混合物, 并在135℃下加热2小时。标准后处理, 产品用二氯甲烷在色谱柱上洗脱得到1.2 g (45 %) [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙酸乙酯为淡黄色油状。¹HNMR (CDCl₃) δ(ppm): 8.168 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.91 (s, 2H) 和 1.31 (t, 3H)。步骤3: [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙酰肼: 5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙酸乙酯(0.64 g, 2.4 mmol)与37% 联氨(1.6 ml)在乙醇 (ethanol) (10 ml)中在80℃下混合4小时。反应混合物经浓缩后用水稀释。过滤出沉淀, 用水洗涤得到0.51 g (83.3 %) [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙酰肼。

[0838] 实施例 320

[0839] (R)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酰肼

[0840] 步骤 1: (R)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酸甲酯: 0℃下向(R)-2-甲基琥珀酸 4-甲酯(2.2 g, 15 mmol)和三乙胺(4.54 g, 45 mmol)在 THF (30 ml)的溶液中, 逐滴加入氯甲酸异丁酯(2.16 g, 15.8 mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入 3-氯-N-羟基-苄脒(2.56 g, 15 mmol)。反应混合物在室温下再搅拌 30 分钟, 然后在 135℃下与 DMF 加热 45 分钟。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。有机层经干燥和浓缩得到 4.0 g (95 %) (R)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酸甲酯为浅黄色油状。步骤 2: (R)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酰肼: (R)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酰肼(430 mg, 77%)通过在 65℃下将(R)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酸甲酯(461.4 mg, 2.0 mmol)与水合肼 (2mL)在甲醇(2 mL)中反应 1 小时获得。¹HNMR (CDCl₃) δ(ppm): 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.98 (w, 1H), 3.93 (w, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H)和 1.59 (d, 3H)。

[0841] 下列化合物按照与实施例 320 相似的方法制备:

实施例号	名称
321	3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-3-甲基-丁酰肼

[0842] 实施例 322

[0843] 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-哌啶-2-酮

[0844] 在 0℃下将 1.33 ml (3.32 mmol) n-BuLi (2.5 M 在己烷中)逐滴加入 157 mg (1.58 mmol) d-戊内酯在 5.3 ml THF 中形成的溶液。在 0℃下搅拌 2 小时后, 一次加入 400 mg (1.58 mmol)3-氯甲基-5-[3-氯-苯基]-[1,2,4]噁二唑并继续搅拌 3 小时。加入 NH₄Cl(饱和)淬灭反应, 混合物用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并的有机相经干燥并浓缩。快速色谱法(SiO₂, 庚烷/EtOAc 1:8)得到 113 mg (25%)黄白色固体。¹HNMR (CDCl₃)δ ppm 1.80 (m, 1 H) 1.89 (m, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 2.91 (m, 1 H) 2.98 (m, 1 H) 3.35 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 5.83 (s, 1 H) 7.46 (t, 1 H) 7.55 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.00 (d, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

[0845] 下列化合物按照实施例 322 相似的方法制备:

实施例号	名称
323	3-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-哌啶-2-酮

[0846] 实施例 324

[0847] 3-氯甲基-5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑和 1-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-1H-苯并三唑

[0848] 将 2-氯-N-羟基-乙脒(781 mg, 7.2 mmol)、5-氯-噻吩-3-甲酸(1.4 g)、HBTU (3.55 g)和 DIPEA (1.3 g)在 DMF (20 ml)中的溶液在环境温度下搅拌 1 小时, 之后在 120℃下氩气中加热 4 小时。在真空中除去溶剂, 残余物在硅胶色谱上用 0-20% EtOAc 的正庚烷溶液纯化得到 38.5 mg 最先洗脱的 3-氯甲基-5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑为糖浆状, 之后得到 65 mg 较慢洗脱的 1-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-1H-苯并三唑为白色固体。3-氯甲基-5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑: ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8.01 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.63 (s, 2H)。1-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-1H-苯并三唑: ¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 7.97 (m, 2H), 7.52 (dt, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 5.70 (s, 2H)。

[0849] 实施例 325

[0850] (4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙腈

[0851] 在 100℃下 4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇 (197 mg, 1.0 mmol)、氯乙腈(95 ml, 1.5 mmol)、碳酸钠(424 mg, 4 mmol)和碘化钾(332mg, 2.0 mmol)一起搅拌 3 小时, 其中 2 小时后再加入氯乙腈 (60ml, 0.5 mmol)。反应冷却后, 用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机溶液经干燥, 过滤并蒸发。硅胶色谱(二氯甲烷: 甲醇 19:1)得到 150 mg 所期望的化合物。

[0852] 实施例 326

[0853] 2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-丙酸[0854] 在室温

下将(R)-2-氯-丙酸(500 mg, 4.6 mmol)、4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇 (1.09 g, 5.58 mmol)和碳酸钾(1.94 g, 14.03 mmol)溶解于乙腈(15 ml)。反应

进行 2.5 小时后在乙酸乙酯(350 ml)和水之间分配三次, 用 1 M HCl 盐酸洗涤, 用饱和盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。该阶段中反应并未完成, 粗制品在 DMF (10 ml) 中搅拌过夜。重复萃取过程, 并且用 SPE(固相萃取)色谱仪在硅胶上用 300 ml 乙酸乙酯, 100 ml 1%, 和 100 ml 3% 甲酸的乙酸乙酯溶液纯化得到标题化合物(150.7 mg, 12%)。¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 7.52 (dd, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.21 (q, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.64 (d, 3H)。

[0855] 下列化合物按照与实施例 326 相似的方法制备:

实施例号	名称
327	2-(4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-丙酸

[0856] 实施例 328

[0857] 3-(3-氯-苯基)-5-(4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0858] 标题化合物(2.08 g, 81.5 %)通过室温下 5-氯甲基-3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑 (1.9 g, 8.29 mmol) 与 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇 (1.0 g, 8.71 mmol) 和 K₂CO₃ (4.58 g, 33.2 mmol) 在 DMF (19 ml) 中反应过夜获得。¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.43 (t, 1H), 4.69 (s, 2H) 和 3.64(s, 3H)。

[0859] 实施例 329

[0860] {3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0861] 标题化合物通过 4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇 (53 mg, 0.27 mmol)、3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(75 mg, 0.24 mmol) 和碳酸钾(101 mg, 0.73 mmol) 在乙腈(2.5 ml) 中反应制备得到。用 SPE(快速) 色谱用含 65% 乙酸乙酯的己烷溶液纯化得到产品(88.0mg, 79%, 白色固体)。¹H NMR (CDCl₃) δ(ppm): 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0862] 下列化合物按照与实施例 41 相似的方法制备:

实施 例号	名称	¹ H NMR	MS
330	4-(4-环丙基-5-{1-[5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基 硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡 啶	8.88 (d, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 5.42 (q, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.98 (d, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.79 (m, 2H)	
331	4-(5-{1-[5-(3-甲氧基-苯基)- [1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫 基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3- 基)-吡啶	8.69 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.93 (q, 1H), 3.78 (t, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.86 (d, 3H)	
332	4-{4-甲基-5-[1-(5-间甲苯基- [1,2,4]噁二唑)乙基硫基]-4H- [1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.71 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 4.94 (q, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (d, 3H)	
333	5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H- [1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-邻 甲苯基-[1,2,4]噁二唑	2.58 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 4.65 (s, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.29 (s, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H)	370.0
334	5-(3-氯-苯基)-3-(4-环丙基-5-噻 吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫 基甲基)-[1,2,4]噁二唑	0.87 (m, 2 H) 1.18 (m, 2 H) 3.47 (ddd, J=6.95, 3.41, 3.28 Hz, 1 H) 4.70 (s, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.67 (m, 2 H) 7.77 (m, 2 H) 8.04 (d, 2 H)	415.9

335	2-{3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-5-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑-4-基}-乙醇	2.36 (s, 3 H) 4.03 (t, 2 H) 4.30 (t, 2 H) 4.57 (s, 2 H) 7.11 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H)	417.9
336	4-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶	1.38 (t, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 4.66 (m, 4 H) 7.19 (m, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.94 (d, 1 H) 9.28 (s, 1 H)	398.0
337	3-(4-乙基-5-呋喃-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	1.34 (t, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 4.06 (q, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.36 (ddd, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.85 (d, 2 H).	386.0
338	{3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-5-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑-4-基}-乙酸甲酯	2.36 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 7.21 (m, 2 H) 7.47 (m, 2 H) 7.73 (d, 1 H) 7.86 (m, 1 H)	445.9
339	5-(2-氟-5-甲基-苯基)-3-[5-呋喃-2-基-4-(2-甲氧基-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	2.26 (s, 3 H) 3.16 (s, 3 H) 3.57 (t, 2 H) 4.42 (t, 2 H) 4.44 (s, 2 H) 6.60 (s, 1 H) 7.10 (m, 2 H) 7.37 (m, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	416.0

340	3-(4-环丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	0.87 (m, 2 H) 1.14 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 3.39 (dt, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 6.72 (s, 1 H) 7.09 (d, 1 H) 7.39 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.87 (d, 1 H) 7.93 (s, 1 H)	398.0
341	3-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-环丙基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	0.32 (m, 2 H) 0.56 (m, 2 H) 1.14 (d, 1 H) 4.00 (d, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 7.16 (ddd, 2 H) 7.43 (m, 1 H) 7.50 (t, 2 H) 7.99 (dd, 1 H)	448.1
342	4-{5-[3-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶	1.40 (t, 3 H) 4.63 (q, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 7.20 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 8.06 (dd, 1 H) 8.29 (d, 1 H) 8.86 (d, 1 H) 9.26 (s, 1 H).	417.8
343	3-(5-环戊基-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑	1.29 (t, 3 H) 1.66 (m, 3 H) 1.87 (m, 2 H) 2.02 (m, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 3.01 (s, 2 H) 3.90 (d, 2 H) 4.52 (s, 2 H) 7.39 (d, 2 H) 7.90 (d, 2 H)	370.2
344	3-(3-氯-苯基)-5-{4-乙基-5-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基}-[1,2,4]噁二唑	1.18 (t, 3 H) 2.95 (t, 2 H) 3.09 (t, 2 H) 3.72 (q, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 4.66 (s, 2 H) 6.81 (d, 2 H) 7.09 (d, 2 H) 7.40 (t, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 7.92 (d, 1 H) 8.03 (s, 1 H)	456.1

345	5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-对甲 苯基氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑- 3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	1.23 (t, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 4.02 (d, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 6.92 (d, 2 H) 7.09 (d, 2 H) 7.65 (t, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 8.04 (m, 2 H)	442.1
346	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(2-甲氧基- 乙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三 唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二 唑	3.14 (s, 3 H) 3.57 (t, 2 H) 4.30 (t, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.64 (m, 2 H) 7.78 (m, 2 H) 8.03 (d, 2 H)	433.9
347	3-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-乙基-5- 甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3- 基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.98 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.16 (明显的 t, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).	384.9
348	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5- 甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3- 基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.05 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.21 (明显的 t, 1H); 4.62 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).	384.9
349	5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-甲氧 基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫 基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.07 (明显的 s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (明显的 t, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).	366.9

350	3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.02 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (明显的 t, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).	366.9
351	4-(5-{1-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	1.82 (d, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 4.93 (q, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 7.23-7.31 (m, 2 H), 7.44 (d, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.63 (d, 2 H).	399.1
352	3-(4-烯丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑	4.6 (s, 2 H), 4.8 (d, 2 H), 5.0 (d, 1 H), 5.2 (d, 1 H), 5.9 (m, 1 H), 6.5 (m, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7.4 (t, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 8.0 (d, 1 H), 8.1 (s, 1 H)	399.95
353	3-(4-烯丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑	4.5 (s, 2 H) 4.8 (d, 2 H) 5.0 (d, 1 H) 5.2 (d, 1 H) 5.9 (m, 1 H) 6.5 (m, 1 H) 7.0 (d, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (d, 1 H) 8.2 (m, 1 H)	371.98
354	5-(4-烯丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-呋喃-2-基-[1,2,4]噁二唑	4.7 (s, 2 H) 4.8 (m, 2 H) 5.0 (d, 1 H) 5.2 (d, 1 H) 5.9 (m, 1 H) 6.5 (dt, 2 H) 7.1 (dd, 2 H) 7.6 (dd, 2 H)	356.01

355	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	1.4 (t, 3 H) 3.7 (s, 3 H) 4.1 (q, 2 H) 4.6 (s, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.8 (d, 2 H) 6.9 (d, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.6 (d, 1 H) 8.0 (d, 1 H) 8.1 (s, 1 H)	457.91
356	3-(3-氯-苯基)-5-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	1.4 (t, 3 H) 3.7 (s, 3 H) 4.1 (q, 2 H) 4.8 (s, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.8 (d, 2 H) 6.9 (d, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.9 (d, 1 H) 8.0 (s, 1 H)	457.97
357	{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-甲醇	1.4 (t, 3 H) 4.2 (d, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.9 (d, 1 H) 8.0 (s, 1 H)	352.09
358	3-(3-氯-苯基)-5-[4-乙基-5-(2-甲氧基-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	1.3 (t, 3 H) 3.0 (t, 2 H) 3.3 (s, 3 H) 3.8 (t, 2 H) 3.9 (q, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (ddd, 1 H) 7.9 (dt, 1 H) 8.0 (t, 1 H)	380.12
359	3-(3-氯-苯基)-5-[4-乙基-5-甲基硫基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	1.4 (t, 3 H) 2.1 (s, 3 H) 3.8 (s, 2 H) 4.0 (q, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (ddd, 1 H) 7.9 (dt, 1 H) 8.0 (t, 1 H)	382.07

360	3-(3-氯-苯基)-5-(5-乙氧基甲基-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	2 (t, 3 H) 1.3 (t, 3 H) 3.5 (q, 2 H) 4.0 (q, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (ddd, 1 H) 7.9 (dt, 1 H) 8.0 (t, 1 H)	379.13
361	5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-羧酸甲酯		
362	2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑	1.4 (t 3 H) 4.2 (q, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 6.6 (dd, 1 H) 7.1 (d, 1 H) 7.2 (m, 1 H) 7.5 (ddd, 1 H) 7.6 (d, 1 H) 8.0 (dd, 1 H)	406.07
363	2-(3-氯-苯基)-5-(4-环丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑	0.9 (m, 2 H) 1.2 (m, 2 H) 3.2 (m, 1 H) 4.8 (s, 2 H) 6.6 (m, 1 H) 7.0 (d, 1 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.9 (m, 1 H) 8.0 (m, 1 H)	399.86

364	5-(3-氯-苯基)-3-{1-[4-乙基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑	1.3 (t, 3 H) 1.9 (d, 3 H) 2.0 (m, 1 H) 2.1 (m, 1 H) 2.3 (m, 1 H) 2.8 (m, 1 H) 3.8 (m, 2 H) 4.0 (m, 1 H) 4.1 (m, 1 H) 5.0 (m, 1 H) 5.1 (m, 1 H) 7.4 (t, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.0 (m, 1 H) 8.1 (s, 1 H)	406.04
365	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-哒嗪	1.4 (t, 3 H) 1.9 (d, 3 H) 4.1 (m, 2 H) 5.2 (q, 1 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.0 (m, 1 H) 8.1 (m, 1 H) 9.4 (m, 1 H) 9.5 (s, 1 H)	414.12
366	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-吡啶	1.0 (t, 3 H) 1.9 (d, 3 H) 3.7 (m, 2 H) 4.2 (m, 2 H) 5.0 (q, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.9 (d, 1 H) 8.1 (s, 1 H) 8.5 (m, 2 H)	427.06
367	5-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶-2-醇	1.3 (t, 3 H) 1.9 (d, 3 H) 3.9 (m, 2 H) 5.1 (q, 1 H) 6.7 (d, 1 H) 7.5 (t, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (m, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.0 (d, 1 H) 8.1 (s, 1 H) 13.1 (s, 1 H)	429.1
368	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯酚	1.2 (t, 3 H) 1.9 (d, 3 H) 3.9 (q, 2 H) 5.1 (q, 1 H) 6.9 (d, 2 H) 7.3 (d, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.9 (m, 1 H) 8.1 (m, 1 H) 10.2 (s, 1 H)	428.08

369	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-4-(四氢-呋喃-2-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	1.54 (m, 1 H) 1.86 (m, 2 H) 2.02 (m, 1 H) 3.71 (m, 4 H) 3.79 (m, 1 H) 4.13 (m, 3 H) 4.60 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.82 (m, 2 H) 6.92 (m, 2 H) 7.44 (t, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.95 (d, 1 H) 8.07 (s, 1 H)	
370	5-(3-氯-苯基)-3-[4-环丙基-5-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	1.14 (m, 4 H) 3.10 (s, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.70 (s, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 6.82 (d, 2 H) 6.95 (d, 2 H) 7.45 (t, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.99 (d, 1 H) 8.10 (s, 1 H)	
371	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	1.38 (t, 3 H) 4.27 (q, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 6.58 (m, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.53 (m, 1 H) 7.59 (m, 1 H) 8.06 (m, 1 H)	
372	3-(4-乙基-5-甲氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑	1.29 (t, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.99 (m, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 7.87 (m, 2 H)	346
373	3-[4-乙基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑	1.30 (t, 3 H) 1.97 (m, 1 H) 2.10 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.80 (m, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 3.99 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.54 (m, 2 H) 4.98 (m, 1 H) 7.36 (m, 2 H) 7.86 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)	372

374	2-(3-氯-苯基)-5-{1-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑	1.18 (m, 3 H) 1.95 (d, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.90 (q, 2 H) 5.15 (q, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.35 (m, 1 H) 7.45 (m, 3 H) 7.81 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H)	
375	4-{5-[3-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶	1.43 (t, 3 H), 4.64 (q, 2 H), 4.87 (s, 2 H), 7.18 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 8.29 (dd, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 9.30 (d, 1 H)	402.1
376	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶	4.12 (s, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 8.28 (dd, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.30 (d, 1 H)	404.1
377	3-(3-氯-苯基)-5-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).	390.96
378	5-(3-甲基硫基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.92 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).	

379	2-[5-(3-甲基硫基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-1H-苯并咪唑		
380	5-(2,5-二甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.87 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 4.56 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	
381	5-(2-氟-5-甲基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.83 (dd, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).	388.10
382	5-(3-环丙基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.87 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).	
383	4-{5-[2(3-氯-苯基)-噁唑-4-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (d, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).	

384	4-[4-甲基-5-(5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.82 (bs, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).	
385	4-{4-甲基-5-[5-(3-甲基硫基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.81 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.55 (3H).	
386	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.83 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).	
387	2-甲基-4-[3-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.74 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).	
388	1-{3[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯基}-乙酮	8.67 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).	
389	4-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.81 (dd, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	383.09

390	2-甲基-4-[4-甲基-5-(5-间甲基苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.68 (dd, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.4 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).	
391	3-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.76 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	
392	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).	
393	3-(4-丁基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑	8.07 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.17 (dd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).	
394	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-甲氧基-丙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.01 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.90 (m, 2H).	

395	3-(4-苄基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑	8.09 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 4.57 (s, 2H).	
396	5-(3-氯-苯基)-3-(4-呋喃-2-基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.10 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.32 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.60 (s, 2H).	457.02
397	3-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.93 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).	
398	5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.11 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).	
399	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-2-甲基-吡啶	8.69 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.49 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).	
400	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.08 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).	409.00

401	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.08 (m, 1H) 8.29 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).	404.07
402	3-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.92 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	
403	5-(3-氯-苯基)-3-(5-噻吩-2-基-4-噻吩-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	(CD3OD作为溶剂): 8.05 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.51 (s, 2H).	
404	5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	(CD3OD 作为溶剂): 8.08 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 1.29 (m, 3H).	405.10
405	3-{5-[3-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.90 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	

406	4-{5-[3-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.81 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	
407	4-{5-[5-(5-溴-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).	448.02
408	3-{5-[5-(5-溴-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.92 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	
409	5-(5-溴-2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.23 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).	452.90
410	5-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-苯基-[1,2,4]噁二唑	8.06 (d, 2H) 7.34 (d, 1H), 7.51 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).	
411	3-{5-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.92 (s, 1H), 8.78 (d, 1H) 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	

412	4-{5-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (d, 2H), 7.93 (d, 1H) 7.90 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).	
413	5-(3-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.90 (d, 1H) 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).	
414	3-[4-甲基-5-(5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.91 (s, 1H), 8.78 (d, 1H) 8.23 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).	
415	3-(4-甲基-5-噁吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噁吩-3-基-[1,2,4]噁二唑	8.22 (d, 1H) 7.74 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	
416	2-氯-4-[3-(4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.92 (s, 1H), 8.78 (d, 1H) 8.65 (d, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).	
417	2-氯-4-[3-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.65 (d, 1H) 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).	

418	2-氯-4-[3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.64 (d, 1H) 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).	
419	4-[4-甲基-5-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.12 (d, 2H) 7.63 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).	
420	3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-5-苯基-[1,2,4]噁二唑	8.11 (d, 2H) 7.74 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	
421	5-(5-溴-2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-[1,2,4]噁二唑	(CD3OD 作为溶剂): 8.21 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).	
422	3-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基]-4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑	(CD3OD 作为溶剂): 7.84 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (m, 1H) 7.50 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).	404.05
423	2-氯-4-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.64 (d, 1H), 8.01 (s, 1H) 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).	392.00

424	4-{5-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.83 (d, 2H), 7.85 (d, 1H) 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).	
425	3-(3-氟-苯基)-5-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.84 (d, 1H) 7.74 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	
426	3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑	(CD3OD 作为溶剂): 7.89 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)	384.13
427	3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	(CD3OD 作为溶剂): 7.85 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).	402.09
428	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	(CD3OD 作为溶剂): 8.75 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.30 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.56 (s, 2H).	452.10

429	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 1.36 (m, 3H).	
430	3-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	(CD3OD 作为溶剂): 8.87 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.07 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 1.26 (m, 3H).	400.12
431	5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	(CD3OD 作为溶剂): 7.79 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).	405.07
432	3-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	(CD3OD 作为溶剂): 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.55 (s, 2H).	452.12
433	3-(4-呋喃-2-基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑	(CD3OD 作为溶剂): 7.87 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.31 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).	436.16

434	5-(5-氟-2-甲基-苯基)-3-(4-呋喃-2-基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	(CD3OD 作为溶剂):7.75 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).	454.12
435	5-(3-氯-苯基)-3-(4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.23 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (s, 2H).	375.09
436	3-[3-(4-甲基-5-吡啶-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈	8.92 (s, 1H), 8.78 (d, 1H) 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).	376.20
437	3-[3-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈	8.82 (d, 2H), 8.43 (s, 1H) 8.35 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).	376.10
438	3-[3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈	8.42 (s, 1H), 8.35 (d, 1H) 7.89 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).	

439	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.08 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 1.39 (t, 3H).	423.12
440	2-氯-4-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.64 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 1.40 (t, 3H).	406.00
441	3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑	8.23 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 1.40 (t, 3H).	376.10
442	3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑	7.93 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).	384.10
443	4-[4-乙基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.80 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).	379.20

444	3-[4-乙基-5-(5-间甲基- [1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基)- 4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	(CD3OD 作为 溶剂):8.87 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (t, 3H).	379.20
445	3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H- [1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5- (2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二 唑	7.88 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).	
446	4-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯 基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫 基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).	398.20
447	3-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯 基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫 基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.87 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 2.39 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).	
448	3-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑- 3-基甲基硫基]-5-吡啶-4-基- [1,2,4]三唑-4-基胺	(DMSO-D6作为溶剂): 8.75 (dd, 2H), 8.05 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.65 (s, 2H).	387.05

449	4-{5-[5-(5-溴-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.81 (dd, 2H), 8.24 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 1.29 (m, 3H).	464.02
450	5-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑	7.75 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	
451	3-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈	8.42 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 1.40 (t, 3H).	395.10
452	3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-苯基-[1,2,4]噁二唑	8.13 (d, 2H), 7.49 (br m, 5H), 7.20 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 1.40 (t, 3H).	370.09
453	4-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲氧基-吡啶	8.36 (d, 1H), 7.51 (br m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 1.42 (t, 3H).	
454	3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.06 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).	

455	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	399.10
456	2-甲基-4-[3-(4-甲基-5-噁吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.73 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) 2.68 (s, 3H).	
457	4-[3-(4-乙基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-吡啶	8.73 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.41 (t, 3H).	
458	5-(4-乙基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噁吩-2-基-[1,2,4]噁二唑	7.78 (d, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 1.41 (t, 3H).	376.00
459	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 1.41 (t, 3H).	418.10

460	4-[3-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.75 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 1.41 (t, 3H).	
461	3-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-苄腈	8.11 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.83 (d, 1H), 7.63(m, 3H), 7.50 (t, 1H), 4.63 (s, 2H) 和 3.68 (s, 3H)	
462	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.67(m, 1H), 7.50 (m, 5H), 4.61 (s, 2H) 和 3.66 (s, 3H).	
463	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (m, 6H), 4.61 (s, 2H) 和 3.64 (s, 3H).	
464	4-{5-[5-(2,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (dd, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 1.32 (m, 3H).	
465	5-(2,5-二氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.06 (dd, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).	

466	5-(2,5-二氟-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.80 (dd, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).	406.10
467	4-{5-[5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	7.80 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 1.40 (t, 3H).	
468	5-(2,5-二氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.07 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.49 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 1.38 (t, 3H).	
469	5-(2,5-二氟-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.80 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 1.37 (t, 3H).	406.10
470	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (dd, 2H), 8.11 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.48 (t, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.99 (q, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).	
471	4-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (dd, 2H), 7.87 (dd, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (q, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).	

472	3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑	7.91 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 1.38 (t, 3H).	376.10
473	3-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑	7.90 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) 2.68 (s, 3H).	
474	4-[4-甲基-5-(3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).	
475	5-(4-甲基-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑	8.05 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).	
476	5-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑	8.05 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 1.40 (t, 3H).	376.10
477	5-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-噻吩-3-甲脒	8.18 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	401.00

478	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(2-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.13 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.52(m, 4H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.63 (s, 2H) 和 3.54 (s, 3H).	
479	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.52(m, 5H), 7.27 (m, 1H), 4.62 (s, 2H) 和 3.66 (s, 3H).	403.00
480	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.59(m, 4H), 7.49 (t, 1H), 7.22 (m, H), 4.61 (s, 2H) 和 3.64 (s, 3H).	403.10
481	3-(5-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87(m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 4.60 (s, 2H) 和 3.85 (s, 3H).	
482	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.88 (s, 3H) 和 3.65 (s, 3H).	
483	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.59(m, 3H), 7.49 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.89 (s, 3H) 和 3.63 (s, 3H).	415.00

484	3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	7.86 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.58 (q, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).	386.10
485	3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑	7.91 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.10 (q, 1H), 6.58 (q, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).	368.20
486	3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	7.97 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.16 (m, 2H), 2.41 (d, 3H), 1.37 (m, 3H).	
487	3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-4-基胺	(CD3OD 作为溶剂): 8.72 (m, 2H), 8.17 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).	
488	3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-5-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑-4-基胺	(CD3OD 作为溶剂): 8.05 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).	

489	3-吡啶-4-基-5-(5-间甲基苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑-4-基胺	(CD ₃ OD 作为溶剂):8.73 (dd, 2H), 8.17 (dd, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.389 (s, 3H).	
490	3-噻吩-2-基-5-(5-间甲基苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基)-[1,2,4]三唑-4-基胺	(CD ₃ OD 作为溶剂):8.05 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.23 (q, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).	
491	3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑	8.23 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	360.10
492	5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.11 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	389.00
493	4-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-吡啶	8.73 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).	

494	5-(2,5-二氟-苯基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.80 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).	390.09
495	4-[4-乙基-5-(5-噻吩-3-基-异噁唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.81 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	371.00
496	4-乙基-3-呋喃-2-基-5-(5-噻吩-3-基-异噁唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑	7.77 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	359.10
497	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.54 (s, 3H), 7.47 (t, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.06 (q, 2H) 和 1.36 (t, 3H).	
498	5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-对甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.13 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53(m, 4H), 7.20 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (q, 3H) , 2.45(s, 1H) 和 1.32 (t, 3H).	
499	5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-间甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.29-7.50(m, 5H), 4.66 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 2.45 (s, 1H) 和 1.32 (t, 3H).	

500	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-硝基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.52 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (dd, 2H), 7.76(t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.10 (q, 2H) 和 1.41 (t, 3H).	
501	4-{5-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	7.80 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).	
502	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(2,5-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.96 (q, 2H) 和 1.27 (t, 3H).	
503	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3-氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.04 (q, 2H) 和 1.34 (t, 3H).	
504	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.13 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.3(m, 6H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (q, 2H) 和 1.34 (t, 3H).	

505	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-噁唑-2-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.78 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.44(m, 1H), 7.29 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.04 (q, 2H) 和 1.34 (t, 3H).	
506	3-[5-(3-氯-苯基)-噁唑-2-基甲基硫基]-4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44(m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.10 (q, 2H) 和 1.35 (t, 3H).	404.00
507	3-[5-(3-氯-苯基)-噁唑-2-基甲基硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.19 (q, 2H) 和 1.33 (t, 3H).	388.00
508	5-(2-氯-5-甲基-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.83 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (t, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (t, 3H).	
509	4-{5-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).	

510	3-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲基硫基]-4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.78 (s, 1H), 7.64 (m, 1H) 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).	404.00
511	3-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基甲基硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.77 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).	388.10
512	4-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶		
513	5-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	(DMSO-D6作为溶剂): 7.82(dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (m,1H), 7.25 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).	
514	4-{5-[5-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.78(d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.68 (m,1H), 4.67 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).	

515	4-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.81 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (t, 3H).	
516	4-乙基-3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.71 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).	
517	4-乙基-3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.72 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (t, 3H).	
518	5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 4.72(s, 2H), 4.12 (q, 2H) 和 1.42 (t, 3H).	391.00
519	3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 4.83(s, 2H), 4.13 (q, 2H) 和 1.44 (t, 3H).	
520	3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑	8.23 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.12 (q, 2H) 和 1.41 (t, 3H).	

521	5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3-噻吩-3-基-[1,2,4]噁二唑	8.05 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.12 (q, 2H) 和 1.43 (t, 3H).	
522	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.12 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).	
523	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.10 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).	
524	3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑	7.91 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (q, 2H) 和 1.41 (t, 3H).	
525	3{3-[5-(3-氯-噻吩-2-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-苄腈	8.35(m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.58 (d,1H), 7.09 (d,1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).	
526	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 9.93 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	400.10

527	2-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑	8.00 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	389.00
528	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.31 (t, 3H).	
529	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-4-呋喃-2-基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	
530	4-[3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-吡啶	8.74 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.69 (s, 1H) 和 1.42 (t, 3H).	
531	3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.90 (s, 3H) 和 1.41 (t, 3H).	

532	5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	7.63 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.12 (q, 2H) 和 1.42 (t, 3H).	
533	5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噁二唑	7.77 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.13 (q, 2H) 和 1.42 (t, 3H).	
534	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.07 (dd, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.13 (q, 2H) 和 1.42 (t, 3H).	
535	3-[3-((4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄腈	8.40 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.12 (q, 2H) 和 1.42 (t, 3H).	381.10
536	3-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基甲基硫基]-4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑	7.75 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.07 (q, 2H) 和 1.40 (t, 3H).	
537	3-[5-(3-氯-苯基)-噁唑-2-基甲基硫基]-4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑	7.58 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.32 (d, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.09 (q, 2H) 和 1.39 (t, 3H).	
538	4-乙基-3-(5-噻吩-3-基-异噁唑-3-基甲基硫基)-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑	7.78 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (q, 2H) 和 1.39 (t, 3H).	

539	4-{3-[5-(3-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-2-甲基-吡啶	8.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).	
540	4-{3-[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-2-甲基-吡啶	8.74 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).	
541	4-{3-[5-(4-氯-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-2-甲基-吡啶	8.73 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).	
542	4-{3-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-2-甲基-吡啶	8.73 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).	
543	4-[3-(4-乙基-5-对甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-吡啶	8.74 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.31 (t, 3H).	

544	3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑	(DMSO-D6作为溶剂): 7.93(m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.80 (m,1H), 7.67 (m, 2H), 7.25 (m,1H), 4.61 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).	388.10
545	4-{4-乙基-5-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.78(bs, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.68 (m,1H), 7.27 (m,1H), 4.70 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).	383.10
546	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(3,5-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).	
547	5-(3-氯-苯基)-3-[5-(2,6-二氟-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 1.42 (t, 3H).	
548	2-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-甲基-苯酚	9.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).	399.90

549	3-{1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.73 (bs, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.59 (m, 2H), 5.05 (q, 1H), 4.13 (q, 2H), 1.91 (d, 3H), 1.27 (t, 3H).	401.10
550	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.8 (dd, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.15 (q, 1H), 4.05 (q, 2H), 1.95 (d, 3H), 1.34 (t, 3H).	
551	3-[5-(4-丁氧基-苯基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.02 (q, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.51 (q, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.01 (t, 3H).	
552	3-(5-苯并[1,3]间二氧环戊烯(dioxol)-5-基-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).	
553	3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).	391.90

554	3-(4-乙基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)硫基甲基)-5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑	(DMSO-D6 作为溶剂): 8.21(m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	
555	4-乙基-3-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.71 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 5.06 (q, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91 (d, 3H), 1.28 (t, 3H).	
556	4-(4-乙基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (dd, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.15 (q, 1H), 4.01 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.94 (d, 3H), 1.30 (t, 3H).	410.10
557	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).	
558	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基)硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.56 (q, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).	

559	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).	
560	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.81 (bs, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).	
561	3-[5-(3-氯-苯基)-4-甲基-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (t, 3H).	
562	3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑	7.61(d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.22 (m,2H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (q, 2H),2.32 (s,3H), 1.38 (t, 3H).	
563	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-甲基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.13 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (t, 3H).	

564	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).	
565	4-{5-[4-氯-5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基甲基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.81 (d, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).	
566	3-[4-氯-5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基甲基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.99 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	
567	2-氯-4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基甲基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-甲基吡啶	8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).	
568	3-[5-(5-溴-呋喃-2-基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	

569	2-氯-4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.59 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 1.42 (t, 3H).	
570	2-氯-4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-甲氧基-吡啶	8.11 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).	464.10
571	2-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-甲基-苄腈	8.02 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.17 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).	
572	5-(3-氯-苯基)-3-[4-乙基-5-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	8.14 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.94 (1H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.29 (t, 3H).	
573	3-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.61 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	393.10

574	3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-5-氟-苄腈	8.21(m, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	
575	4-乙基-3-(5-苯基-异噁唑-3-基甲基硫基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.77 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.12 (q, 2H) 和 1.39 (t, 3H).	
576	4-甲基-3-(5-苯基-异噁唑-3-基甲基硫基)-5-噻吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑	7.77 (m, 3H), 7.50 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 4.56 (s, 2H) 和 3.67 (s, 3H)	
577	4-乙基-3-呋喃-2-基-5-(5-苯基-异噁唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑	7.77 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.22 (q, 2H) 和 1.38 (t, 3H).	
578	4-[4-乙基-5-(5-苯基-异噁唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.82 (w, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.45 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.06 (q, 2H) 和 1.39 (t, 3H).	
579	4-[4-甲基-5-(5-苯基-异噁唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.81 (w, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.46 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.60 (s, 2H) 和 3.68 (s, 3H).	

580	2-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-5-间甲苯基-[1,3,4]噁二唑	7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).	368.10
581	4-[4-甲基-5-(5-间甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.81 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.4 (s, 3H).	365.10
582	4-[4-乙基-5-(5-间甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.81 (d, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.33 (t, 3H).	379.10
583	4-{5-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (d, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	405.90
584	3-[3-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈	8.79 (bs, 2H), 8.46 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).	

585	3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈	8.45(dd, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).	397.10
586	3-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈	8.45 (dd, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).	
587	3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈	8.41 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	379.10
588	3-[5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苄腈	8.36 (m, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.2 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	379.10
589	3-[3-(4-甲基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈	8.41 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).	
590	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.08 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).	394.90

591	2-氯-4-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.63 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	390.00
592	2-氯-4-[3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.63 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).	
593	2-(3-氯-苯基)-5-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,3,4]噁二唑	7.98 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).	
594	2-(3-氯-苯基)-5-(4-甲基-5-噻唑-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑	8.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).	
595	2-(3-氯-苯基)-5-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑	8.00 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.60 (d of d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).	
596	2-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑	8.00 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.42 (t, 3H).	

597	4-{4-乙基-5-[5-(4-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.79 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.32 (d, 3H), 1.37 (t, 3H).	
598	3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基硫基)-5-(4-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑	7.67 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).	374.00
599	3-(3-氯-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基硫基)-[1,2,4]噁二唑	8.02 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).	
600	4-{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.79 (dd, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	
601	4-{4-乙基-5-[5-(3-硝基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.87 (m, 3H), 8.42 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.66 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 1.45 (t, 3H).	

602	2-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-硝基-苯基)-[1,3,4]噁二唑	8.87 (t, 1H), 8.39 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.41 (t, 3H).	
603	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.79 (d, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 1.20 (q, 2H), 0.83 (m, 2H).	411.00
604	3-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑	7.77 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).	428.20
605	5-(3-氯-苯基)-3-[1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑	8.08 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.93 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.91 (d, 3H).	404.92
606	5-(3-氯-苯基)-3-[1-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑	8.1(d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.17 (t, 1H), 5.11 (q, 1H), 4.11 (q, 2H), 1.93 (d, 3H), 1.34 (t, 3H).	418.90

607	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (dd, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 5.05 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.94 (d, 3H).	400.07
608	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (dd, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.47 (t, 1H), 5.20 (q, 1H), 4.06 (q, 2H), 1.96 (d, 3H), 1.33 (t, 3H).	414.05
609	3-[5-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈	8.84 (s, 2H), 8.30 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 1.43 (t, 3H).	
610	3-[5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈	8.27 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	
611	3-[5-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈	8.83 (d, 2H), 8.31 (m, 2H), 7.84 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).	
612	3-[5-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苄腈	8.82 (s, 2H), 8.33 (m, 2H), 7.86 (t, 3H), 7.67 (t, 1H), 4.91 (d, 2H), 1.24 (m, 3H), 0.88 (m, 2H).	402.20

613	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	(CD3OD作为溶剂): 8.80 (s (br), 2H), 7.96 (m, 2H), 7.81(d,2H), 7.61 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).	
614	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	(CD3OD作为溶剂): 8.75 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.60 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).	412.16
615	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	7.80 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.32 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).	430.11
616	2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,3,4]噁二唑	8.02 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (t, 3H).	
617	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.83 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).	

618	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (bs, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).	
619	2-(3-氯-苯基)-5-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,3,4]噁二唑	8.01 (dd重叠峰, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.51(m, 4H), 7.00(d, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).	
620	2-(3-氯-苯基)-5-[1-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑	7.97 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.59 (d of d, 1H), 5.16 (q, 1H), 4.17 (q, 2H), 2.02 (d, 3H), 1.28 (t, 3H).	
621	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-[1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑	8.06 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 4.93 (q, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.91 (d, 3H).	
622	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (dd, 2H), 8.07 (dd, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 5.07 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.95 (d, 3H).	418.10

623	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (dd, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.22 (t, 1H), 5.21 (q, 1H), 4.08 (q, 2H), 1.97 (d, 3H), 1.35 (t, 3H).	
624	2-氯-4-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吡啶	8.83 (m, 2H), 8.65 (m, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.76 (t, 2H), 4.82 (2H), 3.31 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.86 (m, 2H).	
625	4-{5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.83 (t, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.61 (d, 1H).	
626	4-{4-乙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (d, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (t, 3H).	397.08
627	4-{4-环丙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (s, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (q, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.39 (d, 3H), 1.21 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).	409.15

628	2-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑	7.77 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 2.37 (d, 3H), 1.23 (t, 3H).	
629	2-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑	7.81 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (d, 3H), 1.31 (t, 3H).	426.15
630	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (dd, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.60 (dd, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.37 (t, 3H).	417.02
631	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.81 (dd, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.20 (q, 1H), 4.05 (q, 2H), 1.95 (d, 3H), 1.34 (t, 3H).	431.10
632	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.82 (dd, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).	403.10

633	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.81 (dd, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.60 (dd, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.06 (q, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.93 (d, 3H).	417.10
634	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.80 (dd, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).	429.10
635	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.78 (dd, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.40 (q, 1H), 3.24 (m, 1H), 1.98 (d, 3H), 1.88 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).	443.20
636	3-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.90 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	
637	3-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑	7.88 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 5.08 (q, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.92 (d, 3H), 1.34 (t, 3H).	

638	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	1.96 (d, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 5.10 (q, 1 H) 7.38 (t, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 7.84 (m, 1 H) 7.93 (m, 1 H) 8.74 (d, 2 H)	
639	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.80 (bs, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 5.31 (q, 1H), 4.06 (q, 2H), 2.04 (d, 3H), 1.31 (t, 3H).	414.10
640	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (bs, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.54 (q, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.06 (d, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).	426.07
641	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.06 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).	
642	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-(5-呋喃-3-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.06 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).	

643	4-氯-2-[3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯酚	10.08(s,1H), 7.88(d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.17 (t,1H), 7.06 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	
644	2-氯-4-[5-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶	8.83 (d, 2H), 8.60 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).	
645	2-氯-4-[5-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.60 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 1.43 (t, 3H).	
646	2-氯-4-[5-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶	8.81 (d, 2H), 8.60 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.32 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.87 (q, 2H).	
647	2-氯-4-[5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡啶	8.57 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).	
648	2-氯-4-{5-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基}-吡啶	8.59 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).	

649	2-(3-氯-苯基)-5-{1-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑	8.00 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.07 (q, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.00 (d, 3H).	
650	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.81 (bs, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.17 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.02 (d, 3H).	
651	5-(5-溴-2-氟-苯基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.20 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.38 (t, 3H).	
652	2-(3-氯-苯基)-5-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,3,4]噁二唑	8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.03 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).	
653	4-{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.79 (d, 2H), 8.09 (t, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 0.86 (m, 2H).	412.07

654	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.78 (s, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (t, 2H), 7.54 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.85 (d, 2H).	
655	4-(5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (s, 2H), 7.79 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (d, 3H).	
656	4-(4-乙基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.81 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (d, 3H), 1.24 (m, 3H).	
657	4-(4-环丙基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.78 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (d, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).	
658	4-(4-环丙基甲基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.83 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.03 (d, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).	

659	2-(2-氟-5-甲基-苯基)-5-{1-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑	7.98 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.03 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (d, 3H).	
660	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.80 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.32 (q, 1H), 4.08 (q, 2H), 2.04 (d, 3H), 1.35 (t, 3H).	
661	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.55 (q, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.06 (d, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).	
662	2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-[1-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑	8.97 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.18 (q, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.33 (t, 3H).	
663	2-(5-氯-2-氟-苯基)-5-{1-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑	7.99 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.06 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.98 (d, 3H).	

664	4-(4-环丙基甲基-5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-异噁唑-3-基]-乙基硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.78 (dd, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.12 (q, 1H), 3.87 (dd, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (d, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.19 (m, 2H).	
665	4-(5-{1-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.78 (bs, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.05 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.94 (d, 3H).	
666	4-(4-环丙基-5-{1-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.76 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.45 (q, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.98 (d, 3H), 1.22 (m, 2H), 0.88 (m, 2H).	
667	4-(5-{1-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-甲基-吡啶	8.65 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.10 (q, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.00 (d, 3H).	
668	4-(5-{1-[4-乙基-5-(4-甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶	8.65 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.26 (q, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.02 (d, 3H), 1.24 (t, 3H).	

669	4-{5-[1-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-2-甲基-吡啶	8.79 (d, 2H), 8.67 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 5.33 (q, 1H), 4.08 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (d, 3H), 1.30 (t, 3H).	
670	4-{5-[1-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-2-甲基-吡啶	8.77 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 7.72 (m, 4H), 5.55 (q, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.04 (d, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).	
671	4-{5-[1-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-2-甲基-吡啶	8.61 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.02 (q, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.96 (d, 3H).	
672	2-(3-氯-苯基)-5-{1-[4-甲基-5-(2-甲基-噻唑-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑	7.99 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 5.03 (q, 1H), 3.82 (t, 3H), 2.73 (d, 3H), 1.98 (d, 3H).	
673	3-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.88 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 5.14 (q, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.02 (d, 3H).	

674	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-吡啶	8.66 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 5.13 (q, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.00 (d, 3H).	
675	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.68 (dd, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (t, 1H) 5.37 (q, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.90 (d, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).	
676	5-(3-氯-苯基)-3-{1-[5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑	8.01 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 4.88 (q, 1H) 3.78 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.83 (d, 3H).	
677	4-(5-{1-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.70 (dd, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.41 (q, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.90 (d, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).	
678	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-{1-{5-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基}-乙基}-[1,2,4]噁二唑	8.05 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.01 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.90 (d, 3H).	

679	4-[5-(4-乙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-甲基-吡啶	8.79 (d, 2H), 8.67 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).	
680	4-[5-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-甲基-吡啶	8.78 (d, 3H), 8.68 (d, 1H), 7.74 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.21 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).	
681	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.79 (d, 2H), 8.12 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).	
682	4-[5-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-甲基-吡啶	8.66 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.60 (d of d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).	
683	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-4-环丙基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (bs, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 5.30 (q, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.05 (t, 3H), 0.94 (ms, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.19 (m, 2H).	

684	4-(5-{1-[5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶	8.66 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.17 (m, 3H), 5.13 (q, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.00 (d, 3H).	
685	4-(5-{1-[5-(3-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基]-乙基}-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-甲基-吡啶	8.65 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48-7.20 (m, 4H), 5.15 (q, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.01 (d, 3H).	
686	3-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈	8.77 (dd, 2H), 8.49 (dd, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.74 (dd, 2H), 7.43 (t, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).	
687	4-氯-2-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯酚	10.15 (bs, 1H), 8.77 (dd, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).	
688	4-{4-环丙基-5-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.77 (dd, 2H), 7.72 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.84 (m, 2H).	

689	4-{4-环丙基-5-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.7 (q, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.7 (q, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)	
690	4-{4-环丙基-5-[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.67 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)	
691	4-[4-环丙基-5-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶	8.69 (q, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.67 (q, 2H), 7.32 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)	
692	3-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈	8.71 (b s, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83 (d d, 1H), 7.67 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)	
693	4-{4-环丙基-5-[5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.75 (t, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.82 (m, 2H)	

694	4-{4-环丙基-5-[1-(5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基硫基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.67 (d d, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.67 (d d, 2H), 7.33 (m, 2H), 5.36 (q, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.92 (d, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)	
695	4-(4-环丙基-5-{1-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.69 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.04 (d d, 1H), 5.35 (q, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 1.91 (d, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.7 (m, 2H)	
696	4-{5-[5-(2-氯-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.69 (d, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)	
697	2-[3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-甲基-苯酚	9.89 (s, 1H), 8.7 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.01 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)	
698	4-(5-{1-[5-(2-氯-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.69 (d d, 2H), 7.8 (q, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.4 (q, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.93 (d, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)	

[0863]实施例 699

[0864] {3-[3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯基}-甲醇

[0865] 将[3-(3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲醇(32 mg, 0.14 mmol)、4-甲基-5-噁吩-3-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇 (41 mg, 0.21 mmol) 和碳酸钾(29 mg, 0.21 mmol)溶解于无水乙腈中并在氮气氛围中回流 1 小时。在真空中除去溶剂, 残余物溶解于 NaHCO₃ (水溶液) 并用二氯甲烷(3)萃取。有机相经干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。经快速色谱法用含 3%甲醇的二氯甲烷纯化分离得到标题化合物(43 mg, 80%)为无色油状。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.71 (s, 1H)。

[0866] 下列化合物按照与实施例 699 相似的方法制备:

实 施 例号	名称	¹ H NMR	MS
700	3-[5-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯酚		
701	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(四氢-呋喃-2-基甲基)-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	1.5 (m, 1 H) 1.8 (m, 2 H) 2.0 (m, 1 H) 3.7 (m, 1 H) 3.8 (m, 1 H) 4.1 (s,m, 3 H) 4.5 (dd, 2 H) 7.1 (dd, 1 H) 7.4 (t, 2 H) 7.5 (m, 2 H) 7.9 (dd, 1 H) 8.0 (m, 1 H)	460
702	(2-氯-苯基)-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-异丁基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-甲醇	0.8 (2 d, 6 H) 2.0 (m, 1 H) 3.5 (dd, 1 H) 3.6 (dd, 1 H) 4.5 (s, 2 H) 6.3 (d, 1 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (明显的三重峰, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 8.0 (明显的 d, 1 H) 8.1 (m, 1 H)	490

703	5-(2-氟-5-甲基-苯基)-3-[5-噻吩-2-基-4-(2,2,2-三氟-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑	2.4 (s, 3 H) 4.6 (s, 2 H) 4.8 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.8 (m, 1 H)	455.9
-----	--	--	-------

[0867] 实施例 704

[0868] 3-(2,5-二氟-苯基)-5-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0869] 将 5-氯甲基-3-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑 (23 mg, 0.10 mmol) 和 4-乙基-5-噻吩-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮 (23 mg, 0.11 mmol) 溶解于无水 DMF (1 ml) 并加入碳酸钾 (21 mg, 0.15 mmol)。搅拌 22 小时后加入乙酸乙酯, 得到的混合物用水洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 用 MgSO_4 干燥并蒸发。用庚烷: 乙酸乙酯为 1: 1 的溶液经快速色谱法纯化得到标题化合物 (20 mg, 50%)。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 7.64 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 1.32 (t, 3H)。

[0870] 下列化合物按照与实施例 704 相似的方法制备:

实施例号	名称	^1H NMR	MS
705	5-呋喃-3-基-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	3.71 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.88 (dd, 1 H) 7.17 (dd, 1 H) 7.48 (dd, 1 H) 7.51 (dd, 1 H) 7.54 (t, 1 H) 8.18 (m, 1 H)	345.92

706	3-(氯-苯基)-5-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	3.78 (s, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 6.57 (dd, 1 H) 7.09 (d, 1 H) 7.38 (t, 1 H) 7.46 (m, 1 H) 7.58 (d, 1 H) 7.91 (d, 1 H) 8.01 (m, 1 H)	373.96
707	3-(3-氯-苯基)-5-(5-呋喃-3-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	3.63 (s, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 6.85 (d, 1 H) 7.39 (t, 1 H) 7.47 (dt, 1 H) 7.56 (t, 1 H) 7.87 (br. s, 1 H) 7.91 (dt, 1 H) 8.01 (t, 1 H)	373.96
708	5-(3-氯-苯基)-3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	3.77 (s, 3 H) 4.50 (s, 2 H) 6.55 (dd, 1 H) 7.07 (d, 1 H) 7.43 (t, 1 H) 7.55 (m, 2 H) 7.95 (dt, 1 H) 8.05 (t, 1 H)	373.96
709	5-(3-氯-苯基)-3-(5-呋喃-3-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	3.63 (s, 3 H) 4.49 (s, 2 H) 6.84 (br. s, 1 H) 7.43 (t, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 8.04 (m, 1 H)	373.97
710	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶	4.06 (s, 3 H) 4.63 (s, 2 H) 7.43 (t, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.95 (d, 1 H) 8.05 (t, 1 H) 8.27 (dd, 1 H) 8.85 (d, 1 H) 9.25 (d, 1 H)	385.97

711	4-{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶	4.06 (s, 3 H) 4.75 (s, 2 H) 7.35 (t, 1 H) 7.42 (ddd, 1 H) 7.88 (dt, 1 H) 7.97 (t, 1 H) 8.24 (dd, 1 H) 8.84 (d, 1 H) 9.23 (d, 1 H)	385.97
712	3-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-乙基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	1.29 (t, 3 H) 4.07 (q, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 7.08 (m, 2 H) 7.35 (m, 2 H) 7.44 (dd, 1 H) 7.87 (dd, 1 H)	421.99
713	3-(5-氯-2-氟-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	1.32 (t, 3 H) 4.18 (q, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 6.51 (dd, 1 H) 7.02 (dd, 1 H) 7.10 (dd, 1 H) 7.37 (ddd, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.91 (dd, 1 H)	406.02
714	5-(氯-噁吩-2-基)-3-(4-乙基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	1.30 (t, 3 H) 4.09 (q, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 6.96 (d, 1 H) 7.11 (dd, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.47 (dd, 1 H) 7.60 (d, 1 H)	409.92
715	5-(氯-噁吩-2-基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	1.33 (t, 3 H) 4.21 (q, 2 H) 4.52 (s, 2 H) 6.54 (dd, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.05 (dd, 1 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.62 (d, 1 H)	393.96
716	5-(氯-噁吩-3-基)-3-(4-乙基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	1.36 (t, 3 H) 4.12 (q, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 7.15 (dd, 1 H) 7.43 (m, 2 H) 7.48 (dd, 1 H) 7.94 (d, 1 H)	409.92

717	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基}-苯酚	1.30 (t, 3 H) 4.02 (q, 2 H) 4.51 (s, 2 H) 5.07 (s, 2 H) 6.72 (m, 4 H) 7.39 (t, 1 H) 7.49 (m, 1 H) 7.89 (m, 1 H) 7.99 (t, 1 H)	443.9
718	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基硫基]-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基}-苯酚	1.33 (t, 3 H) 4.05 (q, 2 H) 4.70 (s, 2 H) 5.11 (s, 2 H) 6.74 (m, 4 H) 7.13 (t, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 7.93 (dd, 1 H)	461.9
719	3-(2,5-二氟-苯基)-5-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	7.75 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.43 (t, 3H)	389.9
720	3-(2,5-二氟-苯基)-5-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.17 (dd, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)	375.8
721	4-(5-{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.74 (d, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.56 (d, 2 H), 7.44 (m, 1 H), 7.36 (明显的 t, 1 H), 5.06 (q, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 1.96 (d, 3 H).	400

722	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基硫基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-嘧啶	0.90 (m, 2 H), 1.22 (m, 2 H), 3.49 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 7.26 (t, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 8.88 (d, 1 H) 9.33 (s, 1 H)	430.1
723	2-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-5-甲氧基-嘧啶	1.32 (t, 3 H), 1.94 (d, 3 H), 4.00 (s, 3H), 4.50 (m, 2 H), 5.20 (q, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 8.56 (d, 2 H).	444.1
724	2-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-嘧啶	1.34 (t, 3 H), 1.94 (d, 3 H), 4.50 (m, 2 H), 5.26 (q, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 8.92 (d, 2 H).	414
725	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲氧基-吡啶	1.32 (t, 3 H), 1.97 (d, 3 H), 3.99 (s, 3H), 4.06 (m, 2 H), 5.19(q, 1 H), 6.98 (bs, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.98 (dt, 1 H), 8.10 (m, 1 H) 8.31 (d, 1 H).	443.1
726	5-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲氧基-吡啶	1.30 (t, 3 H), 1.96 (d, 3 H), 3.99(m, 2H), 4.00 (s, 3 H), 5.16 (q, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.11 (t, 1 H) 8.40 (d, 1 H).	443

727	2-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-5-甲氧基-吡啶	1.30 (t, 3 H), 1.93 (d, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.52 (m, 2 H), 5.13 (q, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.99 (dt, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 8.25 (d, 1 H) 8.30 (d, 1 H).	443.1
728	3-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-6-甲氧基-哒嗪	1.38 (t, 3 H), 1.96 (d, 3 H), 4.20 (s, 3 H), 4.61 (m, 2 H), 5.20 (q, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.56 (t, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H)	444
729	3-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	0.77 (m, 2 H), 1.14 (m, 2 H), 1.99 (d, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 5.44 (q, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.15 (m, 2 H), 8.72 (d, 1 H) 9.05 (s, 1 H).	
730	4-{5-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基硫基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	3.69 (s, 3 H) 4.73 (s, 2 H) 7.39 (t, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 7.60 (m, 2 H) 7.92 (m, 1 H) 8.02 (t, 1 H) 8.79 (m, 2 H)	384.91

[0871] 实施例 731

[0872] 5-(3-氯-苯基)-3-(5-呋喃-2-基-4-异丁基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0873] 标题化合物按照如 Graybill 等 Tetrahedron lett. 2002 43, 5305-5309 中所述的方法, 从呋喃-2-甲酰肼(55.2 mg, 0.44 mmol)、1-异硫氰基-2-甲基-丙烷(47ml, 0.38 mmol)和 3-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑(45.0 mg, 0.20 mmol)

和作为碱的 P-BEMP (136 mg, 0.30 mmol) 制备获得。纯化过程经快速色谱法(含 33-66% EtOAc 的庚烷)得到产品为油状(12.7 mg, 15.6%)。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.08 (s, 1 H), 7.97 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.01 (d, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.86 (d, 6H)。

[0874] 通法: 将噻吩-2-卡巴肼(1.5 当量)和异硫氰酸酯(1.3 当量) 溶解于 DMF (1 ml) 中。加入在聚苯乙烯中的 2-叔-丁亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢化-1,3,2-二 diazaphosphorine(1 当量), 然后该反应在环境温度下在 Bohdan miniblock 上振荡 1 小时, 之后在 45°C 下再振荡 1 小时。树脂用 1:1 的二噁烷水洗几次。在 miniblock 上 1:1 的二噁烷水中, 85°C 下持续 48 小时进行环闭合。树脂用乙腈(2 '2ml)洗。3-(氯甲基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑加入反应中, 在乙腈中振摇, 50°C 下 2 小时。过滤产物, 通过 MS-指导的制备-HPLC 纯化, 经 15 分钟用梯度 0-100% 的乙腈。

[0875] 以下的化合物根据实施例 731 相似地制备:

实 施 例号	名称	¹ H NMR	MS
732	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-甲基硫基-丙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑		464.0
733	5-(3-氯-苯基)-3-(4-己基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑		460.0

734	5-(3-氯-苯基)-3-(4-环丙基甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑		430.0
735	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-氟-苄基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑		484.0
736	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-甲基-苄基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑		480.0
737	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(2-甲基-丁基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑		446.0
738	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-甲基-丁基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑		446.0

739	5-(3-氯-苯基)-3-[4-(2-氟-苄基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基]-[1,2,4]噁二唑		484.0
-----	--	--	-------

[0876] 实施例 740

[0877] 5-(3-氯-苯基)-3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基氧基甲基)-[1,2,4] 噁二唑

[0878] [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-甲醇(28.0 mg, 0.13 mmol)、4-乙基-3-甲烷磺酰基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑(35.2 mg, 0.13 mmol)和碳酸铯(130 mg)溶解于二甲基甲酰胺中,并在环境温度氩气氛下搅拌 46 小时。蒸干后,粗制品通过 12g 的二氧化硅色谱分离,庚烷/乙酸乙酯 4/1 至 2/1。收集适当的部分,蒸干并在真空下干燥得到标题化合物(17.0 mg, 33%)。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.13 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.04 (q, 2H), 1.38 (t, 3H)。

[0879] 根据实施例 740 类似地制备以下的化合物:

实 施 例号	名称	¹ H NMR	MS
741	4-{5-[5-(5-氯-2-氟-2-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.92 (s 宽峰, 2 H), 8.12 (明显的 dd, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 (s 宽峰, 2 H), 7.25 (明显的 t, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 3.66 (s, 3 H).	388

742	4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙氧基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.82 (s 宽峰, 2 H), 8.07-7.94 (m, 2 H), 7.69 (s 宽峰, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 6.47 (q, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.02 (d, 3 H).	384.1
743	4-(5-{1-[3-(3-氯-苯基)-异噁唑-5-基]-乙氧基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	1.92 (d, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 6.36 (q, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.66 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 8.75 (m, 2 H)	383.1
744	3-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙氧基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶		

[0880] 根据实施例 740 类似地制备以下的化合物, 例外是氢化钠作为碱使用, 反应在 80°C 加热:

745	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.77 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.14 (d, 2H), 0.89 (m, 2H)	
-----	--	--	--

746	4-{5-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲氧基]-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶	8.77 (d, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.7 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 1.13 (d, 2H), 0.82 (m, 2H)	
-----	---	---	--

[0881] 实施例 747

[0882] 5-(2-甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0883] HBTU (171 mg, 0.45 mmol)和 HOBt(8 mg, 0.06 mmol)加入 2-甲氧基苯甲酸(68 mg, 0.45 mmol)和 DIPEA (192 ml, 1.11 mmol)的 DMF (3 ml)溶液中。10 分钟后, 加入 N-羟基-2-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)硫基)-乙脒 (100 mg, 0.37 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 7 小时, 然后在 110°C 下搅拌过夜。冷却后, 反应混合物用水稀释, 并用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相干燥浓缩。快速色谱法(庚烷/EtOAc 1:2)得到 1.9 mg (11%)的期望的产物。

[1667] ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.99 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

[0884] 根据实施例 747 类似地制备下列化合物:

实施例号	名称	¹ H NMR	MS
748	5-呋喃-2-基-3-(4-甲基-5-噁吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑	3.72 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 6.61 (dd, 1 H) 7.16 (dd, 1 H) 7.30 (dd, 1 H) 7.47 (dd, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.67 (dd, 1 H)	345.92

749	3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯甲酸甲酯		414.0
750	5-(2-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑		374.0
751	5-(2,5-二氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑		392.0
752	3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-5-(3-乙烯基-苯基)-[1,2,4]噁二唑		382.1
753	5-(3-二氟甲氧基-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑		422.0

754	5-(4-甲氧基-噻吩-3-基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑		392.0
755	5-(2-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑		390.0
756	5-(4-氟-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑		374.0

[0885] 实施例 757

[0886] 3-(3-氯-苯基)-5-[1-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4] 噁二唑

[0887] DMF 在室温下加入 2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-丙酸(50 mg, 0.186 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)(35.7 mg, 0.186 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBT) (28.5 mg, 0.186 mmol)和 3-氯-N-羟基-苄胺(29.3 mg, 0.172 mmol)的混合物，搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯(75 ml)稀释，用水洗 3 次，一次用 1.0 M HCl (30 ml)、饱和的 NaHCO₃ (30 ml) 和饱和的盐水(30 ml)，通过无水硫酸钠干燥，过滤，真空下浓缩。DMF(1 ml)加入到残留物中，得到的溶液在 135℃下加热 3 小时，产生环化得到噁二唑。冷却后，反应混合物用乙酸乙酯(75 ml)稀释，用水洗 3 次，一

次用 1.0 M HCl (30 ml)、饱和的 NaHCO₃(30 ml)和饱和的盐水(30 ml), 通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 在真空下浓缩。标题化合物(46.5 mg, 66.9%)通过硅胶采用 SPE 色谱法纯化, 使用 50 ml 40%、150 ml 50% 的乙酸乙酯的己烷溶液。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.03 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H), 4.99 (q, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.97 (d, 3H)。

[0888]根据实施例 757 类似地制备以下的化合物:

实 施 例号	名称	¹ H NMR	MS
758	3-(5-{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.88 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.00 (d, 3H)	

[0889]根据实施例 10 类似地制备以下的化合物:

实施例号	名称
759	5-(1-氯-乙基)-3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑
	3-(1-氯-乙基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑
761	3-(1-氯-乙基)-5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
762	3-(1-氯-乙基)-5-(2-氯-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
763	3-(1-氯-乙基)-5-(2,5-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑
764	3-(1-氯-乙基)-5-(2-氟-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑
765	3-[3-(1-氯-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苄腈

[0890]根据实施例 40 类似地制备以下的化合物:

实 施 例号	名称	¹ H NMR	MS
766	4-(5-{1-[5-(2-氯-5-甲基-苯基)- [1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}- 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡 啶	8.74 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5 (q, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.92 (d, 3H)	
767	4-(5-{1-[5-(2,5- 二 氟 - 苯 基)- [1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}- 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡 啶	8.67 (d, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.57 (d d, 2H), 7.2 (m, 2H), 5 (q, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.87 (d, 3H)	
768	4-(5-{1-[5-(2-氟-5-甲基-苯基)- [1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}- 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡 啶	8.77 (d, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 5.02 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)	
769	4-(4-环丙基-5-{1-(5-(2-氟-5-甲 基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基)- 乙基硫基}-4H-[1,2,4]三唑-3- 基)-吡啶	8.75 (d, 2H), 7.9 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.45 (q, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2 (d, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.79 (m, 2H)	

770	3-{3-[1-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-苄腈	8.76 (d d, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.59 (m, 2H), 5.07 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.91 (d, 3H)	
771	3-{3-[1-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-苄腈	8.77 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 5.49 (q, 1H), 3.25 (m, 1H), 2 (d, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.81 (m, 2H)	
772	3-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基硫基}-5-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑-4-基胺	8.77 (br s, 2H), 8.18 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.88 (q, 1H), 1.98 (d, 3H)	

[0891]按照与实施例 316 类似的方法制备下列化合物。

实施例号	名称
773	3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-甲基-丙酰肼
774	外消旋-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酰肼

[0892]按照与实施例 318 类似的方法制备下列化合物。

实施例号	名称
775	2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-环丙烷甲酰肼

[0893]实施例 776

[0894] 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2,2-二甲基-丙酰肼

[0895] 50℃下在乙醇(150mL)中加热 3,3-二甲基-二氢-呋喃-2,5-二酮(6.4g)过夜。真空中去除溶剂,并用己烷研磨残留物,得到 2,2-二甲基-琥珀酸 4-乙酯(4.66g),其不用进一步纯化即可使用。将叔丁醇(7.5mL)加入 2,2-二甲基-琥珀酸 4-乙酯(2.74g, 15.7mmol)在二氯甲烷(62mL)中的混合物,,其中二氯

甲烷中含有硫酸镁 (7.5g) 和浓缩硫酸 (0.85mL), 混合物于室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液, 并用二氯甲烷萃取产物, 盐水溶液洗涤, 干燥和浓缩, 得到无色油状二酯 (1.89g)。用含有氢氧化钾 (2.75g) 的乙醇 (50mL) 和水 (25mL) 的混合物于室温下处理粗样品 2 小时, 以水解乙酯。用 1N HCl (水溶液) 酸化反应, 并用乙醚萃取, 干燥并浓缩得到 2,2-二甲基-琥珀酸 1-叔丁基酯 (1.4g)。按照实施例 320 (步骤 1) 的条件下处理该酸, 以得到 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (1.9g)。50 °C 下用甲酸 (19mL) 处理 20 分钟, 使该叔丁基酯去保护。浓缩粗品, 并用乙醚和己烷的混合物研磨得到 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-2,2-二甲基-丙酸。于 -78 °C 下向 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-2,2-二甲基-丙酸 (561mg, 2mmol) 和三乙胺 (1.1mL, 8mmol) 的 THF (9ml) 溶液中滴加氯甲酸异丁酯 (0.31mL, 2.4mmol)。搅拌 1 小时后, 加入水合肼 (1mL, 11mmol)。室温下搅拌反应混合物 1 小时, 并浓缩。加入少量的冰淬灭任何过量反应物并沉淀产物, 该产物通过过滤收集得到标题化合物 482mg。

[0896]按照与实施例 320 类似的方法制备下列化合物。

实施例号	名称
777	(S)- {1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-肼基羰基-乙基} -氨基甲酸叔丁酯

[0897] 实施例 778

[0898] 3-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑

[0899] 步骤 1: 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酸 (乙氧基-噻吩-2-基-亚甲基) -酰肼: 将 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-丙酰肼 (266.9mg, 1mmol) 与乙醇 (6ml) 中的噻吩-2-甲羟肟酸乙酯 (191.6mg, 1mmol) 混合, 并在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 干燥并真空浓缩。粗品用己烷研磨, 得到白色固体 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-丙酸 (乙氧基-噻吩-2-基-亚甲基) -酰肼 (305mg, 75 %)。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.99(ws, 1H), 8.09(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.41(m, 4H), 7.08(dd, 1H), 4.27(q, 2H), 3.34(m, 4H) 和 1.41(t, 3H)。步骤 2: 3-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]

三唑-3-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑: 将 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙酸(乙氧基-噻吩-2-基-亚甲基)-酰肼(81mg, 0.2mmol)与 2M 甲胺(THF 中 0.3ml)的乙醇溶液(2ml)在 70~80℃下混合过夜。用硅胶浓缩反应混合物,并用含 0.5~2.0%甲醇的乙酸乙酯经柱层析纯化,得到 54mg (72.5%) 3-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):8.08(s,1H),7.97(d,1H),7.41(m,4H), 7.20(dd, 1H),3.80(s, 3H), 3.68(dd, 2H),3.38 (dd, 2H)。

[0900] 按照与实施例 778 类似的方法制备下列化合物。

实施例号	名称	¹ H NMR	MS
779	3-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑	8.08 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.47(m, 4H), 7.20 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.72 (dd, 2H), 3.38 (dd, 2H) 和 1.47 (t, 3H)	
780	5-(3-氯-苯基)-3-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.61(s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.48 (s, 2H) 和 3.92 (s, 3H)	
781	2-(3-氯-苯基)-5-[2-(5-呋喃-2-基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑	8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (t, 2H) 和 3.38 (t, 2H)	
782	2-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑	8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.39 (t, 2H) 和 1.43 (t, 3H)	

783	2-(3-氯-苯基)-5-[2-(4-环丙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-[1,3,4]噁二唑	8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 3.67 (dd, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.33 (m, 1H) 1.25 (m, 2H) 和 0.93 (m, 2H)	383.12
-----	--	---	--------

[0901] 实施例 784

[0902] 4-(5- {2-[3-(3-氯苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-乙基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶

[0903] 步骤 1: 异烟酸 {4-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-1-乙氧基-亚丁基} -酰肼: 将 3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]- 丙亚氨酸乙酯盐酸盐 (473.3mg, 1.5mmol) 与异烟酰肼 (205.7mg, 1.5mmol) 的乙醇 (8ml) 溶液在 60 °C 混合 1 小时, 然后在室温混合 2 小时。用二氯甲烷稀释反应混合物, 并用水冲洗。干燥有机层, 真空浓缩, 残留物用乙醚研磨得到 490mg (78.9%) 白色固体异烟酸 {4-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1-乙氧基-亚丁基} -酰肼。

[0904] 步骤 2: 通过异烟酸 {4-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-1-乙氧基-亚丁基} -酰肼 (60mg, 0.15mmol) 与 2M 甲胺 (0.45ml, 0.9mmol) 的乙醇 (1ml) 溶液于 60°C 反应过夜, 获得白色固体 4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-乙基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶 (47.1mg, 82%)。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.77(d, 2H), 8.02(s, 1H), 7.91(d, 2H), 7.58(d, 2H), 7.42(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.66(t, 2H) 和 3.38(t, 2H)。

[0905] 按照与实施例 784 类似的方法制备下列化合物。

实施例号	名称	¹ H NMR	MS
785	4-(5- { 2-[3-(3- 氯 - 苯 基)- [1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基} -4-乙基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基)-吡啶	8.79 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.40 (t, 2H) 和 1.44 (t, 3H)	
786	4-(5-{2-[3-(3-氯苯基)- [1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基} -4-环丙基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基)-吡啶	8.77 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.73(d, 2H), 7.44 (m, 2H), 3.72(t, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.38 (m, 1H), 1.23 (m, 2H) 和 0.79 (m, 2H)	

[0906] 实施例 787

[0907] 4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-丙基} -4-环丙基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基)-吡啶

[0908] 步骤 1: N-环丙基-异烟酰胺: 120℃下在密封玻璃瓶中将异烟酸乙酯 (3.0g, 20mmol) 与环丙胺 (2ml) 混合 40 小时。用乙醚研磨反应混合物得到 1.62g (50%) 灰白色固体 N-环丙基-异烟酰胺。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.73 (d, 2H), 7.60 (d, 2H) 和 6.55 (w, 1H), 2.92 (m, 1H), 0.90 (m, 2H) 和 0.66 (m, 2H)。
 步骤 2: N-环丙基-异烟亚胺酰氯盐酸盐: 将 N-环丙基-异烟酰胺 (1.62 g, 10 mmol) 用 SOCl₂ (12 g, 100 mol) 在 80℃下处理过夜。浓缩反应混合物并用二氯甲烷研磨得到 1.3 g (64%) 的 N-环丙基-异烟亚胺酰氯盐酸盐为黄色固体。
 步骤 3: 4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基} -4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶: (R)-3-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丁酰肼(56 mg, 0.2 mmol)与 N- 环丙基-异烟亚胺酰氯盐酸盐(40.6 mg, 0.2 mmol)和 K₂CO₃(60 mg, 0.43 mmol)在 DMF (1 ml)中于 100 °C 混合 3 小时。用二氯甲烷稀释反应混合物, 然后用水洗涤。浓缩有机层并用含有 5-6% 甲醇的乙酸乙酯溶液纯化得到 32 mg (39%) 的标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.73(d, 2H),

7.45(m, 2H), 4.15 (q, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.31 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.25 (m, 2H)和 0.79 (m, 2H)。

[0909] 按照与实施例 787 类似的方法制备下列化合物:需要注意的是一些反应提供没有甲胺基或环丙胺的 1,3,4-噁二唑环化产物而不是三唑产物或还有三唑产物。

实施例号	名称	¹ H NMR	MS
788	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-2-甲基-丙基} -4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.74 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 3.48(s, 2H), 3.09 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.16 (m, 2H) 和 0.68 (m, 2H)	
789	4-(5- {2-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-丙基} -4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.76 (w, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72(d, 2H), 7.44 (m, 2H), 4.13(m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.25 (m, 2H) 和 0.79 (m, 2H)	
790	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-1-甲基-乙基} -4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.78 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.25 (m, 2H), 0.98 (m, 1H), 0.74 (m, 1H)	

791	顺式 4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-环丙基} -4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.73 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (dd, 1H), 2.00 (td, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.83 (m, 2H)	
792	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-1,1-二甲基-乙基} -[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶	8.82 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.70 (s, 6H)	
793	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-2-甲基-丙基} -[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶	8.76 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.69 (s, 6H)	
794	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-1-甲基-乙基} -[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶	8.82 (d, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 1.66 (d, 3H)	
795	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-环丙基} -[1,3,4] 噁二唑-2-基)-吡啶	8.77 (d, 2H), 7.81 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 3.07 (q, 1H), 2.99 (q, 1H), 2.41 (q, 1H), 2.08 (td, 1H)	
796	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-环丙基} -4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.76 (d, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.51 (q, 1H), 2.02 (dt, 1H)	

797	4-(5- {2-[5-(3-氯苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-丙基} -4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.79 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H), 1.66 (d, 3H)	
798	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-丙基} -[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶	8.81 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 3.91 (q, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 1.65 (d, 3H)	
799	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-丙基} -4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.80 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 4.07 (q, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 1.68 (d, 3H)	
800	4-(5- {2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-丙基} -4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶	8.78 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 4.15 (q, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.31 (m, 2H), 1.67 (d, 3H), 1.25 (m, 2H), 0.81 (m, 2H)	
801	(S)-[1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-2-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯		

[0910]实施例 802

[0911] (S)-1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-

[1,2,4]三唑-3-基)-乙胺

[0912] (S)-1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(135 mg)与 96%甲酸 (1.3 mL) 混合,并在 50℃加热 1 小时。真空浓缩反应混合物。残留物用饱和碳酸氢钠淬灭,并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并浓缩。通过快速柱硅胶色谱法,用含有 2-3% (2 M 氨 甲醇) 的二氯甲烷纯化,得到 106 mg 灰白色固体标题化合物。¹H NMR (CDCl₃):δ ppm 8.73 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 5.02 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.47 (br s, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)

[0913] 实施例 803

[0914] (S)-1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基]-二甲基-胺

[0915]将氰基硼氢化钠(0.1 mL, 1M 在 THF 中)加入(S)-1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙胺(30 mg)的甲醇 (0.8 mL)的溶液,该溶液包含 96% 甲酸 (0.1 mL)和 37%福尔马林溶液(0.1 mL)。残留物用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并浓缩。通过快速柱硅胶色谱法,用含有 3% (2 M 氨 甲醇)的二氯甲烷纯化,得到 22 mg 的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃):δ ppm 8.76 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.45 (br s, 6H), 1.26 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.79 (m, 1H)

[0916] 实施例 804

[0917] 8-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶

[0918] 将 37 mg (0.25 mmol) Me₃OBF₄ 加入 60 mg (0.21 mmol) 3-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-吡啶-2-酮在 2 ml CH₂Cl₂ 中的溶液。混合物室温下搅拌过夜。用 CH₂Cl₂ 稀释反应混合物,用 NaHCO₃ (饱和) 洗涤,干燥并浓缩。残留物溶于 3 ml EtOH 中并加入 22 mg (0.16 mmol) 异烟酰胺。溶液用微波在 120℃加热 10 分钟。冷却反应混合物,在减压下去除挥发物。利用制备 HPLC

纯化粗产品, 提供 17 mg (20%) 的期望产物。¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 1.75 (m, 1H) 1.99 (m, 1H) 2.21 (m, 2H) 3.16 (dd, 1H) 3.73 (m, 1H) 3.85 (dd, 1H) 4.07 (m, 1H) 4.19 (m, 1H) 7.47 (t, 1H) 7.56 (m, 1H) 7.67 (m, 2H) 8.01 (m, 1H) 8.11 m, 1H) 8.76 (d, 2H)。

[0919] 按照与实施例 804 类似的方法制备下列化合物:

实施例号	名称	¹ H NMR	MS
805	8-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶	1.69 (m, 1 H) 1.99 (m, 1 H) 2.18 (m, 2 H) 3.11 (m, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 3.87 (m, 1 H) 4.02 (m, 1 H) 4.24 (m, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 7.47 (m, 3 H) 7.56 (m, 1 H) 8.01 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=1.77 Hz, 1 H)	
806	8-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶	1.76 (m, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 2.21 (m, 2 H) 3.22 (dd, , 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.87 (dd, 1 H) 4.09 (m, 1 H) 4.19 (m, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 8.10 (dd, 1 H) 8.77 (m, 2 H)	

[0920] 实施例 807

[0921] 5-(5-溴-4-甲基-4H-[1,2,4] 三唑-3-基硫基甲基)-3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑

[0922] 3-(3-氯-苯基)-5-(4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑与 30 ml 氯仿/吡啶(25/1)溶液 于室温混合。然后滴加溴的氯仿溶液(0.5 ml), 并将反应混合物在 70℃加热过夜。用氯仿稀释反应混合物, 用饱和 NH₄Cl 洗涤两次, 用硫酸钠干燥有机层, 浓缩, 用二乙醚研磨残留物, 得到标题化合物 (1.5 g, 57.5 %, 黄色固体)。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.43 (t, 1H), 4.66 (s, 2H)和 3.59 (s, 3H)。

[0923] 实施例 808

[0924] 3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯胺

[0925] 在 0℃ 下向 {3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯(88.0 mg, 0.19 mmol)的二氯甲烷 (3 ml)溶液加入 TFA (1.5 ml), 并搅拌 1 小时。反应混合物升温至室温, 真空去除溶剂。向所得残留物中加入二氯甲烷, 混合物冷却至 0℃, 加入饱和碳酸氢钠并搅拌至溶液变碱性 (pH~8)。然后将混合物转移至分液漏斗中, 用二氯甲烷萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并真空中浓缩。所得残留物用乙醚研磨, 分离得到 61.1mg (87%) 3-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-苯胺(淡黄色固体)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.81 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.23 (m, 4H), 6.84 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

[0926] 按照与实施例 98 类似的方法制备下列化合物:

实施 例号	名称	¹ H NMR	MS
809	5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-磺酰基甲基-[1,2,4] 噁二唑		423.01
810	5-(3-氯-苯基)-3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-亚磺酰基甲基-[1,2,4] 噁二唑		

[0927] 按照与实施例 93 类似的方法制备下列化合物:

实施例号	名称	¹ H NMR	MS
811	2-甲基-6-[3-(4-甲基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-吡啶		

[0928] 实施例 812

[0929] 4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶-2-醇

[0930] 将 HBr (1 ml)和 HOAc (1 ml)加入到 4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基硫基}-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲氧基-吡啶 (9 mg, 0.02

mmol)中, 在 80℃下搅拌反应。向反应中加入饱和 NaHCO₃ (水溶液), 用二氯甲烷萃取混合物三次。干燥合并的有机相, 并浓缩得到标题化合物(8.5 mg, 99%)。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.37 (t, 3 H), 1.96 (d, 3 H), 4.10 (q, 2 H), 5.23 (q, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 7.49 (t, 2 H), 7.59 (m, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H)。

实施例 813

[0931] 4-(5-{2-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-丙基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶

[0932] 在 0℃, 将 84 微升(0.21 mmol, 2.5 M) n-BuLi 滴加入到 37 mg (0.21 mmol) 4-(4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶在 2.1 ml THF 的溶液中。20 分钟后, 滴加 60 mg (0.21 mmol) 3-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜。加入 NH₄Cl(饱和), 然后用 EtOAc 萃取混合物两次。干燥有机相并浓缩。快速色谱法(CH₂Cl₂/MeOH 20:1)得到 7.7 mg (10%) 的期望产物。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1.57 (d, 3 H) 3.16 (m, 1H) 3.38 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.84 (d, 1 H) 7.46 (t, 1 H) 7.55 (m, 1 H) 7.58 (m, 2 H) 7.98 (m, 1 H) 8.10 (t, 1 H) 8.77 (d, 2 H)。

[0933] 实施例 814

[0934] [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺

[0935]在氮气氛围中, 10 mg (0.4 mmol) NaH 加入 38 mg (0.2 mmol) 甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺在 3 ml DMF 中的溶液。10 分钟后加入 50 mg (0.22 mmol) 3-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑在 2 ml DMF 中的溶液。搅拌 45 分钟后, 加入 NH₄Cl(饱和), 并且用 CHCl₃ 萃取混合物两次。干燥有机相, 并浓缩。快速层析(CH₂Cl₂/MeOH 20:1)得到 41mg (54%) 的期望产物。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 3.07 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.56 (s, 2 H) 7.45 (m, 1 H) 7.55 (m, 1 H) 7.62 (d, 2 H) 7.98 (d, 1 H) 8.09 (m, 1 H) 8.73 (d, 2 H)。

实施例 815

[0936] 8-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-

[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶

[0937] 室温下, 将 32 mg (1.31 mmol) NaH 加入 193 mg (0.96 mmol) 3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶在 10 ml DMF 中的溶液。10 分钟后, 200 mg (0.87mmol) 5-(3-氯-苯基)-3-氯甲基-[1,2,4]噁二唑加入反应混合物。反应混合物在室温下搅拌过夜。用 NH_4Cl (饱和)稀释反应混合物, 并用 EtOAc 萃取两次。用水洗涤合并的有机相, 干燥并浓缩。快速层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1)得到 111mg (32%) 的白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 2.24 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 4.15 (m, 2 H) 5.01 (s, 2 H) 7.46 (t, 1H) 7.56 (d, 1 H) 7.62 (d, 2 H) 7.99 (d, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.70 (d, 2 H)。

[0938] 按照与实施例 815 类似的方法制备下列化合物:

实施例号	名称	^1H NMR	MS
816	8-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶		
817	8-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基]-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶		
818	8- {1-[5-(3-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-乙基} -3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶	1.81 (d, 3 H) 2.19 (m, 2 H) 3.47 (m, 2 H) 4.12 (m, 2 H) 6.07 (q, 1 H) 7.42 (m, 1 H) 7.49 (m, 1 H) 7.61 (m, 2 H) 7.91 (m, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 8.70 (m, 2 H)	
819	8-[5-(5-氯-2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]-3-呋喃-2-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶	2.23 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 4.20 (m, 2 H) 4.97 (s, 2 H) 6.49 (m, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 7.19 (t, 1 H) 7.48 (m, 1 H) 7.51 /m, 1 H) 8.06 (m, 1 H)	

820	8- {1-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基} -3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶	1.74 (d, 3 H) 2.17 (m, 2 H) 3.45 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 5.96 (m, 1 H) 7.44 (t, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.97 (m, 1 H) 8.08 (m, 1 H) 8.67 (d, 2 H)	
-----	---	---	--

[0939] 实施例 821

[0940] 3-(4-乙基-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)甲基-5-(1H-吡咯-3-基)-[1,2,4]噁二唑

[0941] 3-氯甲基-5-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-[1,2,4]噁二唑(50 mg)和氢氧化钾(50 mg)在甲醇(5 ml)中加热2小时。用乙酸乙酯(10 ml)稀释混合物,用水和盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。利用快速硅胶层析用含有40%乙酸乙酯的庚烷溶液以57%收率分离得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.8 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.1 (q, 2H), 1.4 (t, 3H)。

[0942] 实施例 822

[0943] 4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶 1-氧化物

[0944] 将 4-{5-[5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基硫基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-吡啶和湿润的 57%-86% MCPBA (52.4 mg, 0.20-0.30 mmol)溶于二氯甲烷(4 ml)中,并搅拌16小时。经反相制备性LC纯化反应混合物得到标题化合物(7.5 mg, 8%)。 ¹H NMR (CDCl₃) , δ (ppm): 8.33 (d, 2 H), 8.06 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.46 (apparent t, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H)。

[0945] 实施例 823

[0946] 5-(3-氯-苯基)-3-(2-呋喃-2-基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑

[0947] 将 2-呋喃-2-基-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮(描述于 Takeuchi, H.,

Hagiwara, S., Eguchi, S., Tetrahedron (1989) 6375-6386) (50 mg, 0.30 mmol) 溶于二噁烷 (3 ml), 并加入 Lawesson 试剂(136 mg, 0.34 mmol)。反应混合物加热回流过夜, 然后恢复至室温, 此时加入 DIPEA (212 ml, 1.22 mmol) 和 3-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑(140 mg, 0.61 mmol)。所得混合物加热回流 5 小时, 然后保持在室温过夜。加入乙酸乙酯, 并先用水后用盐水洗涤反应混合物。用 MgSO_4 干燥有机相并蒸发。利用快速层析使用含有 1% 甲醇的氯仿溶液得到标题化合物 (13 mg, 11%)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ (ppm): 7.96 (m, 1 H), 7.90 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

[0948] 实施例 824

[0949] 5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-[4-(2-氟-乙基)-5-噻吩-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基-噁二唑

[0950] 向 2-{3-[5-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑-4-基}-乙醇 (46 mg, 0.11 mmol) 在无水 THF (15 ml) 中的冷却溶液 (-15°C) 中滴加 DAST (32 ml, 0.24 mmol)。混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 然后用 MeOH (1 ml) 淬灭。减压去除溶剂, 残留物在盐水和 EtOAc 之间分配。水层用 EtOAc (2 x 20 ml) 萃取。合并的有机层用盐水(10 ml)洗涤, 干燥(MgSO_4)并在减压下浓缩。通过快速层析(EtOAc:庚烷 2:1)和制备 HPLC 纯化得到白色固体标题化合物(11 mg, 22%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.05 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.63 (m, 3H), 4.45 (m, 2H)。

[0951] 实施例 825

[0952] 5-(5-氯-噻吩-3-基)-3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)甲基-噁二唑

[0953] 根据制备 2-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基-噻吩-2-基-咪唑的方法, 除了用摩尔当量的碳酸铯代替碳酸钾作为碱, 从 1-[5-(5-氯-噻吩-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲氧基-1H-苯并三唑(32.3 mg, 0.097 mmol) 和 4-乙基-5-呋喃-2-基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮(23 mg)使用含有 50% EtOAc 的正庚烷溶液作为层析洗脱剂, 制备标题化合物, 得到 21 mg。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 7.95

(d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)。

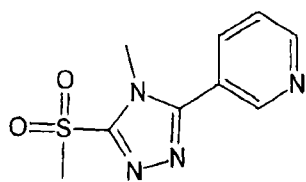
[0954] 实施例 826

[0955] 3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-羟基-苄腈

[0956] 使用 Rogers 等人, Tetrahedron Letters (2002) 43: 3585-3587 的一般方法制备标题化合物。在 0℃向 3-[3-(4-乙基-5-呋喃-2-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-氟-苄腈(20mg, 0.050 mmol)、2-(甲基磺酰基-乙醇)(9.38 mg, 0.075 mmol)和 DMF (0.05 M)的搅拌溶液加入 NaH (5.8 mg, 0.150 mmol)。搅拌 20 分钟, 去掉冰浴。再搅拌 20 分钟并加温至室温。用 1 N HCl 溶液淬灭反应混合物, 并在乙酸乙酯和盐水之间分层。干燥有机层(Na_2SO_4), 过滤并浓缩至干燥。通过快速层析利用乙酸乙酯, 然后用含有 5% 甲醇的乙酸乙酯溶液来纯化粗有机物, 得到标题化合物 (8.1 mg, 41%, 白色固体)。 ^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm): 8.25 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.38 (t, 3H)。

[0957] 实施例 827

[0958] 3-[4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶

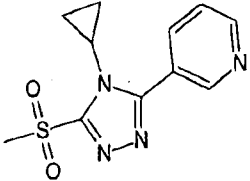
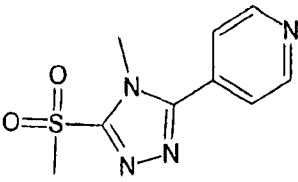
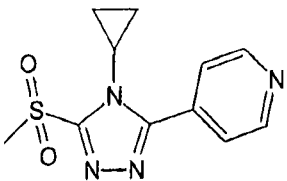


[0959]

[0960] 将 KMnO_4 (5g, 32 mmol) 加入 3-[4-甲基-5-(甲基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶 (6.0g, 29 mmol) 在 H_2O (40 mL) 和醋酸 (100 mL) 的溶液中。在室温搅拌 1 小时后, 加入 NaOH 溶液(4M)碱化反应。加入 CHCl_3 , 并通过硅藻土过滤混合物。分层, 水相用 CHCl_3 洗涤。干燥合并的有机相并浓缩得到 3.67 g (53 %)的标题化合物。 ^1H NMR: 3.59 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 7.52 (m, 1H) 8.02 (dt, 1H) 8.83 (dd, 1H) 8.91 (m, 1H)

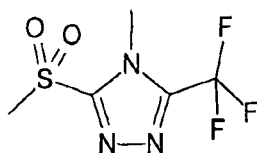
[0961] 按照与 3-[4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶类似的方法

法制备下列化合物:

结构	名称	¹ H NMR	实施例号
	3-[4-环丙基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶	0.98 (m, 2H) 1.26 (m, 2H) 3.61 (s, 3H) 3.68 (m, 1H)	828
	4-[4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶	(DMSO-D6): 3.6 (s, 3 H) 3.9 (s, 3 H) 7.8 (s, 2 H) 8.8 (s, 2 H)	829
	4-[4-环丙基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶	8.86 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.01 (m, 2H).	830

[0962] 实施例 831

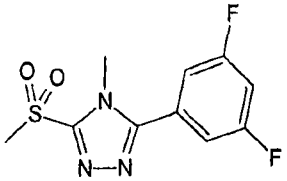
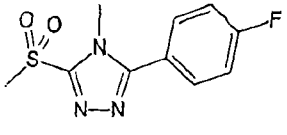
[0963] 4-甲基-3-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑



[0964]

[0965] 在 0℃, 向 4-甲基-3-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑(4.15 g, 21.0 mmol) 的 DCM (150 ml) 溶液中分次加入 mCPBA (57-86%, 15.1 g, 52.6 mmol)。室温下搅拌过夜后, 加入 DCM (150 ml)。用 NaHCO₃ 饱和溶液、Na₂S₂O₃ 饱和溶液和盐水洗涤所得混合物, 干燥并蒸发得到 4.4 g (91%) 的标题化合物。MS (M⁺-1) = 228。

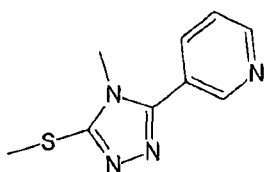
[0966] 按照与 4-甲基-3-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑类似的方法制备下列化合物:

结构	名称	分析数据	实施例号
	3-(3,5-二氟苯基)-4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): 3.60 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 7.56 (s, 3 H) MS ($\text{M}+1$) 242	832
	3-(4-氟苯基)-4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑	MS (M^++1) 256	833

[0967] 中间体化合物的制备

[0968] 实施例 834

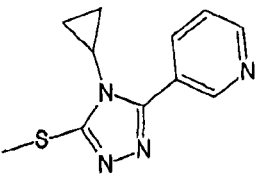
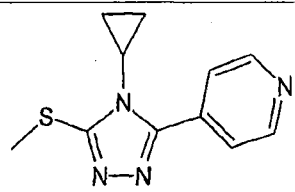
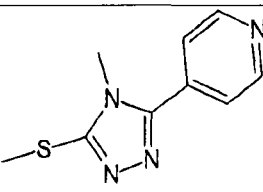
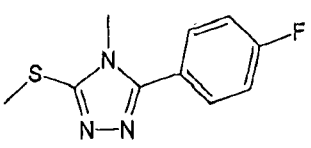
[0969] 3-[4-甲基-5-(甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶



[0970]

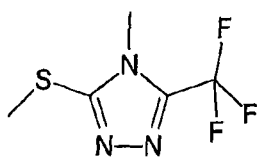
[0971] 将在 EtOH (10 mL) 中的 MeI (2 mL, 32 mmol) 加入 4-甲基-5-吡啶-3-基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮在 1 M NaOH (70 mL, 70 mmol) 中的混合物中。室温下搅拌 1 小时后, 加入 DCM, 并分层。用 DCM 洗涤水相, 合并有机层经干燥并浓缩得到 6.5g (98 %) 的标题化合物。 ^1H NMR: 2.76 (s, 3H) 3.59 (s, 3H) 7.43 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 8.71 (m, 1H) 8.86 (m, 1H)

[0972] 按照与 3-[4-甲基-5-(甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶类似的方法制备下列化合物:

结构	名称	分析数据	实施 例号
	3-[4-环丙基-5-(甲基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶	LC-MS (M^+ +1): 233	835
	4-(4-环丙基-5-甲基硫基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	^1H NMR: 8.77 (d, 2H), 7.75 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).	836
	4-[4-甲基-5-(甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶	^1H NMR (DMSO- d_6): 2.7 (s, 3 H) 3.6 (s, 3 H) 7.7 (m, 2 H) 8.8 (d, 2 H)	837
	3-[4-氟苯基-4-甲基-5-(甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑	直接用于下一步制备 3-(4-氟苯基-4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-吡啶	838

[0973] 实施例 839

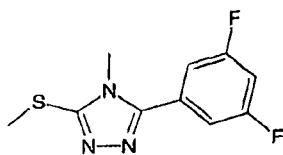
[0974] 4-甲基-3-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑



[0976] 将在 TFA (46.7 ml) 中的 4-甲基氨基硫脲 (10.0g, 95.09 mmol) 加热回流过夜。蒸发去除过量的 TFA。残留物溶于 1M NaOH (100 ml) 水溶液后，滴加在 EtOH (22 ml) 中的 CH_3I (4.47 ml, 71.17 mmol)。所得混合物搅拌过夜。部分蒸发溶剂诱导结晶。用 H_2O 稀释后，经过滤收集固体，干燥后得到标题化合物 (5.2 g, 28%)。MS (M^+ +1) 198

[0977] 实施例 840

[0978] 3-(3,5-二氟苯基)-4-甲基-5-(甲硫基)-4H-1,2,4-三唑

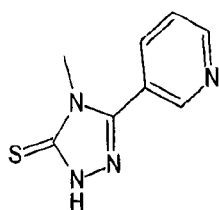


[0979]

[0980] 标题化合物作为合成 5-(3,5-二氟苯基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺的副产物获得。¹H NMR (DMSO-D₆): 2.66 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H). MS (M⁺+1) 242。

[0981] 实施例 841

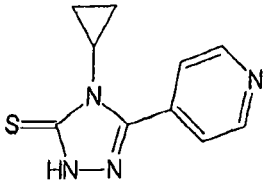
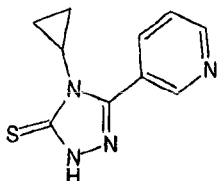
[0982] 4-甲基-5-吡啶-3-基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮



[0983]

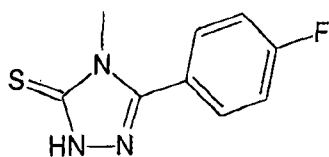
[0984] 烟酰胺 (10 g, 73 mmol) 和异硫氰酸甲酯 (5.6 g, 76 mmol) 在 2-丙醇 (150 ml) 中混合, 并在 70°C 加热过夜。反应冷却至室温并蒸发至干。将 H₂O (180 mL) 和 NaHCO₃ (12.8 g, 152 mmol) 加于残留物并且混合物回流过夜。反应混合物冷至室温, 用浓盐酸酸化, 经过滤收集得到标题化合物, 13.1 g (93%), LC-MS (M⁺+1): 193

[0985] 按照与 4-甲基-5-吡啶-3-基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮类似的方法制备下列化合物:

结构	名称	分析数据	实施 例号
	4-环丙基-5-吡啶-4-基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮	$^1\text{H-NMR}$: 0.63 (m, 2 H) 1.00 (m, 2 H) 3.25 (m, 1 H) 7.75 (d, 2 H) 8.74 (m, 2 H)	842
	4-环丙基-5-吡啶-3-基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮	LC-MS ($\text{M}^+ + 1$): 219	843

[0986] 实施例 844

[0987] 5-(4-氟苯基)-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮

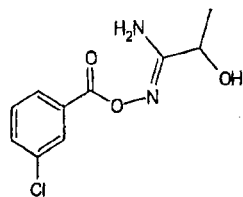


[0988]

[0989] 向 4-甲基氨基硫脲 (4.24g, 40.30 mmol) 的吡啶 (50 ml) 溶液中滴加 4-氟苯甲酰氯 (4.9 ml, 40.00 mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜。蒸发去除吡啶, 残留物用饱和 NaHCO_3 水溶液回流加热过夜。冷至室温后, 过滤收集产物, 用水洗涤, 真空干燥, 得到 3.22g (38%), 其不需进一步纯化用于下一步。 $^1\text{H NMR}$: 3.9 (m, 3 H) 6.98 (t, 2 H) 7.92 (m, 2 H)。

[0990] 实施例 845

[0991] N'-[(3-氯苯甲酰基)氧基]-2-羟基丙烷亚胺酰胺



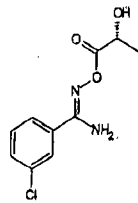
[0992]

[0993] 6.45 g 粗 N',2-二羟基丙烷亚胺酰胺与 23.5 mL DEA 的 TBDF (200 mL) 溶液在冰浴上冷却。向该浆液中加入 21.94 g 3-氯苯甲酰氯。混合物加温至

室温并搅拌 2h。加入 Et₂O (200 mL), 用饱和 NH₄Cl 水溶液冲洗, 将水层再萃取后, 合并有机层并浓缩、经真空干燥后得到 27.24 g 的粗制标题化合物, 其直接用于下一步骤 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇。LC-MS (M⁺+1): 243

[0994] 实施例 846

[0995] 3-氯-N'-{[(2R)-2-羟基丙酰基]氧基}苯甲脒

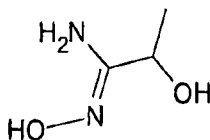


[0996]

[0997] 在氩气中 0℃ 下 3.82 g (22.4 mmol) 3-氯-N'-羟基苯甲脒和 2.00 g (22.2 mmol) 的(R)-乳酸 溶于 DCM (50mL) 和 DMF (15mL) 中。5 分钟后加入 3.4 mL (33.2 mmol) DIC 和 3.50 g (25.9 mmol) HOBt。15 分钟后混合物加温至室温并再搅拌 3 小时, 随后过滤并用 DCM 洗涤。滤液在真空中干燥至近干, 用 EA 处理, 并用 NaHCO₃ 水溶液、之后用水, 最后用 2 M 柠檬酸水溶液洗涤。EA 层用 Na₂SO₄ 和二氧化硅的混合物过滤。通过快速色谱柱 (Hep/EA=4/1 至 2/1 至 1/2) 得到油状物, 并用 Et₂O 研磨并干燥得到 4 g (75%) 的标题化合物。¹H NMR: 7.69 (t, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.50 (q, 1 H), 1.54 (d, 3 H)

[0998] 实施例 847

[0999] N',2-二羟基丙烷亚胺酰胺



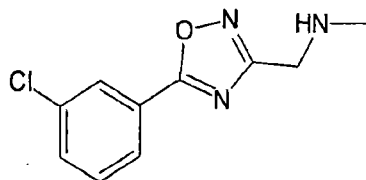
[1000]

[1001] 室温下, 44.2 g (0.64 mol) 盐酸羟胺和 25.5 g (0.64 mol) 氢氧化钠溶于乙醇 (500 mL) 并搅拌 3 小时。过滤后, 向滤液中加入 8.11 g (0.11 mol) 2-羟基丙腈, 再搅拌 4 小时。浓缩至干燥, 得到标题化合物, 其可直接用于下一步。¹H NMR (DMSO-D₆): 8.88 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 4.00 (q, 1 H), 1.19 (d,

3 H)。

[1002] 实施例 848

[1003] 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-N-甲基甲胺

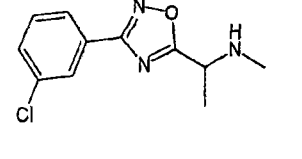
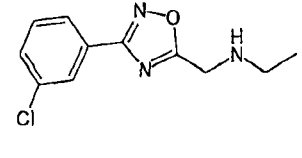
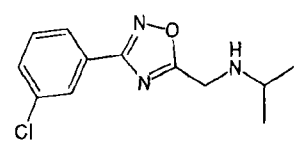
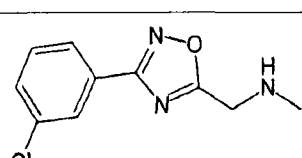


[1004]

[1005] 将 MeNH_2 在 EtOH (6 mL, 8 M, 48 mmol) 中的溶液 加入 3-(氯甲基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑(1.5 g, 6.5 mmol) 的 EtOH (20 mL) 溶液中。20 小时后, 蒸发去除溶剂, 残留物真空干燥得到 1.47g (100%) 标题化合物。LC-MS ($\text{M}^+ + 1$): 224

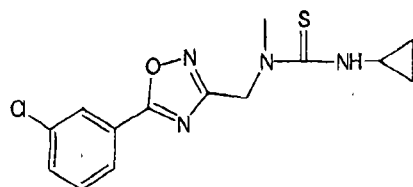
[1006] 按照与 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-N-甲基甲胺类似的方法制备下列化合物:

结构	名称	$^1\text{H-NMR}$	实施例号
	[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-环丙-胺	8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.89 (m, 1H), 1.75 (brs, 1H), 1.09 (d, 6H).	849
	{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-乙基} -环丙-胺	8.12 (s, 1H), 8 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 4.2 (q, 1H), 2.14 (brs, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 0.43 (brm, 4H).	850
	[5-(3-氯苯基)-[异噁唑-3-基甲基]-甲基-胺	7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).	851

	{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-乙基}-N-甲基-胺	8.03 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 1.04 (q, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (br, 1H), 1.51 (d, 3H).	852
	[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-乙基-胺	8.02 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.73 (br. m, 1H), 1.11 (t, 3H).	853
	[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-异丙-胺	7.98 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.23 (brs, 1H), 2.2 (m, 1H), 0.37 (m, 4H).	854
	[3-(3-氯苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基]-甲基-胺	8.13 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.52 (dm, 1H), 7.47 (t, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).	855

[1007] 实施例 856

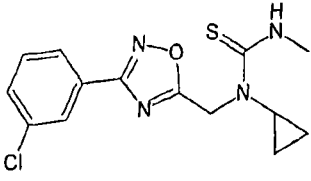
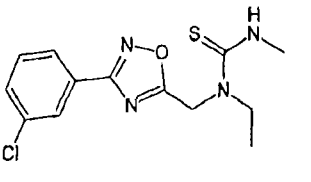
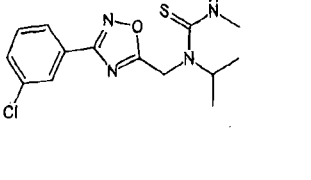
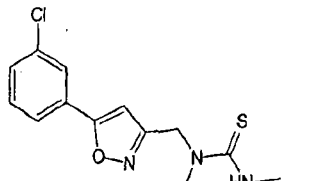
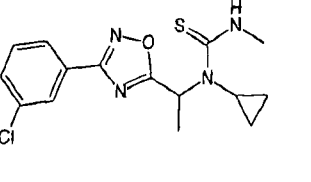
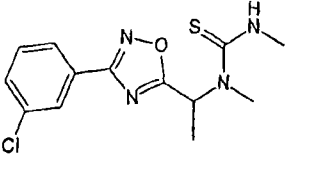
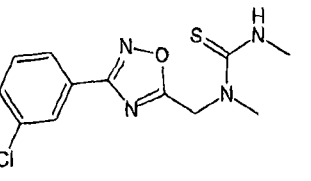
[1008] N-([5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基)-N'-环丙基-N-甲基硫脲



[1009]

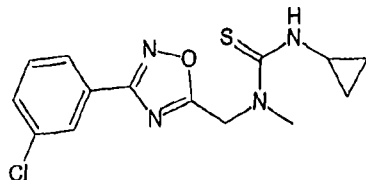
[1010] 将异硫氰酸环丙基酯(650 mg, 6.6 mmol)加入 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-N-甲基甲胺(1.47 g, 6.5 mmol)的 EtOH (20 mL)溶液。3 小时后, 过滤所形成的沉淀, 并用冷 EtOH 洗涤, 得到 1.63g (78%)的标题化合物。LC-MS ($M^+ + 1$): 323。

[1011]按照与 N-([5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基)-N'-环丙基-N-甲基硫脲类似的方法制备下列化合物:

结构	名称	¹ H-NMR	实施 例号
	1-[3-(3-氯-苯基)- [1,2,4] 噁二唑-5-基 甲基]-1-环丙基- 3-甲基-硫脲	8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.82 (br, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.25 (d, 3H), 2.91 (br, 1H), 1.05 (br, 4H).	857
	1-[3-(3-氯-苯基)- [1,2,4] 噁二唑-5-基 甲基]-1-乙基-3- 甲基-硫脲	8.08 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.1 (br, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.21 (d, 3H), 1.33 (t, 3H).	858
	1-[3-(3-氯-苯基)- [1,2,4] 噁二唑-5-基 甲基]-1-异丙基- 3-甲基-硫脲	8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 6.45 (br, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.96 (m, 1H), 3.21 (d, 3H), 1.26 (m, 4H).	859
	1-[5-(3-氯苯基)-异噁 唑-3-基甲基]-1,3- 二甲基-硫脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 7.98 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.94 (s, 3H).	860
	1-{1-[3-(3-氯-苯基)- [1,2,4] 噁二唑-5-基] -乙基}-1-环丙基- 3-甲基-硫脲	8.00 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.84 (br, 1H), 3.26 (d, 3H), 2.55 (br, 1H), 1.9 (d, 3H), 0.91 (br, 2H), 0.76 (br, 2H).	861
	1-{1-[3-(3-氯-苯基)- [1,2,4] 噁二唑-5-基] -乙基}-1,3-二甲 基-硫脲	8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 5.99 (br, 1H), 3.21 (d, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.72 (d, 3H), 1.4 (q, 1H).	862
	1-[3-(3-氯-苯基)- [1,2,4] 噁二唑-5-基 甲基]-1,3-二甲基 -硫脲	8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 5.91 (w, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.32 (s, 3H) 和 3.23 (d, 3H).	863

[1012] 实施例 864

[1013] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-3-环丙基-1-甲基-硫基脲

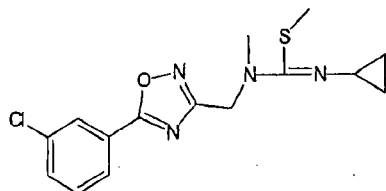


[1014]

[1015] 室温下, 3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基-甲基-胺(415 mg, 1.85 mmol)与氯仿 (5 mL)中的异硫氰酸环丙基酯(220 mg, 2.22 mmol)混合 2 小时。浓缩反应混合物, 并用 Et₂O 研磨残留物得到标题化合物 (406 mg, 67.9 %)。¹H-NMR: 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.00 (w, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.45 (s, 3H) 5 0.94 (m, 2H)和 0.69 (m, 2H)。

[1016] 实施例 865

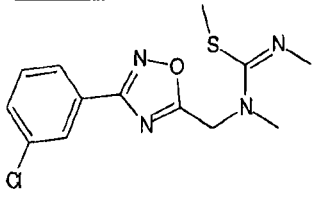
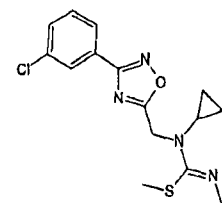
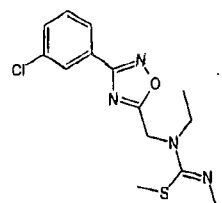
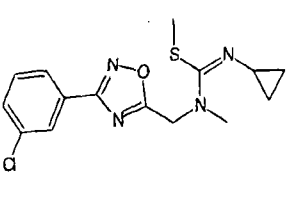
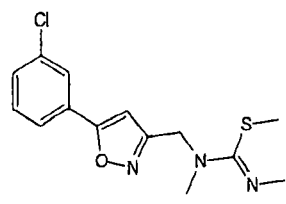
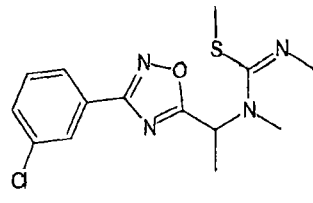
[1017] N-{[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基}-N'-环丙基-N-甲基亚胺硫代氨基甲酸甲酯



[1018]

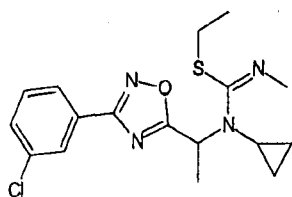
[1019]在 EtOH (20 mL)中混合 MeI (320 μL, 5.1 mmol)和 N-{[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基}-N'-环丙基-N-甲基硫脲 (1.59 g, 4.9 mmol), 并在 70°C 加热 2 小时。反应冷至室温, 并加入 NaOH (1M) 至 pH=10。加入 EA, 搅拌混合物 5 分钟。分层, 并用 EA 萃取水相。干燥并浓缩有机相。用柱层析(Hep-EA 1:1)纯化产物得到 960 mg (59%) 的标题化合物。 LC-MS (M⁺+1): 337

[1020] 按照与 N-{[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲基}-N'-环丙基-N-甲基亚胺硫代氨基甲酸甲酯类似的方法制备下列化合物:

结构	名称	¹ H-NMR	实施例号
	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-1,2,3-三甲基-异硫脲	8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (d, 3H) 和 2.37 (s, 3H).	866
	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-1-环丙基-2,3-二甲基-异硫脲	8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).	867
	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-1-乙基-2,3-二甲基-异硫脲	8.08 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.2 (t, 3H).	868
	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-3-环丙基-1,2-二甲基-异硫脲	8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.72 (m, 2H) 和 0.56 (m, 2H).	869
	1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基]-1,2,3-三甲基-异硫脲	7.70 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	870
	1-[1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]乙基]-1-乙基-1,2,3-三甲基-异硫脲	8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 5.75 (br, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.7 (d, 3H).	871

[1021] 实施例 872

[1022] 1-{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-1-环丙基-2-乙基-3-甲基-异硫脲

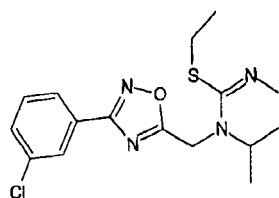


[1023]

[1024] 1-{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-1-环丙基-3-甲基-硫脲 (287 mg, 0.85 mmol) 与碘乙烷 (484 mg, 3.4 mmol) 的 MeOH (5 mL) 溶液在 60℃ 下混合过夜。浓缩反应混合物，并用饱和碳酸钠碱化，然后用 DCM 萃取。干燥有机相，浓缩得到标题化合物 (298 mg, 96%)。¹H-NMR: 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 5.51 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.85- 3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.79 (d, 3H), 1.30 (t, 3H), 0.83 (m)

[1025] 实施例 873

[1026] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-2-乙基-1-异丙基-3-甲基-异硫脲

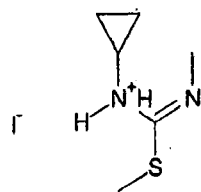


[1027]

[1028] 按照与 1-{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基}-1-环丙基-2-乙基-3-甲基-异硫脲类似的方法制备标题化合物。¹H-NMR: 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.88 (q, 2H), 1.35 (t, 3H) 和 1.23 (s, 6H)

[1029] 实施例 874

[1030] *N*-环丙基-*N'*-甲基亚胺硫代氨基甲酸甲酯氢碘酸盐

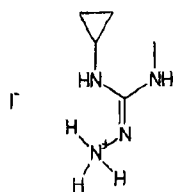


[1031]

[1032] 将 MeI (265 ml, 4.2 mmol) 加入 N-环丙基-N'-甲基硫脲 (500 mg 3.8 mmol) 的丙酮 (10 ml) 溶液, 加热回流混合物。搅拌 20 分钟后停止加热, 减压下去除溶剂, 得到 960mg 粗制标题化合物, 其可直接用于下一步。

[1033] 实施例 875

[1034] N-环丙基-N'-甲基甲脒(carbonohydrazonic)二酰胺氢碘酸盐

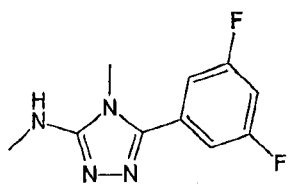


[1035]

[1036] 粗制 N-环丙基-N'-甲基亚胺硫代氨基甲酸甲酯氢碘酸盐(960 mg, 3.5 mmol) 与水合联氨 (240 ml, 3.9 mmol) 的乙醇溶液 混合, 并加热回流 3 小时。混合物在 7°C 下保持 12 小时, 得到粗标题化合物 (0.9 g), 其直接用于下一步。

[1037] 实施例 876

[1038] 5-(3,5-二氟苯基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺



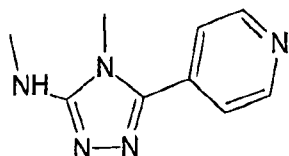
[1039]

[1040] 向 N,N'-二甲基亚胺硫代氨基甲酸甲酯氢碘酸盐(5.0 g, 20.3 mmol) 的吡啶 (30 ml) 溶液中加入 3,5-二氟苯甲酰肼 (3.5 g, 20.3 mmol), 混合物回流加热 24 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倒入冰/H₂O, 经过滤去除所形成的沉淀。用 CHCl₃ 萃取滤液, 干燥并浓缩有机相。用 Et₂O 洗涤残留物, 然后使用 CHCl₃: MeOH = 99:1 至 10:1 的溶液通过柱层析纯化。连同作为副产物的 3-(3,5-二氟苯基)-4-甲基-5-(甲硫基)-4H-1,2,4-三唑 (0.44 g, 9%), 得到标题化合物(0.83 g, 18%)。¹H NMR (DMSO-D₆): 2.83 (d, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 6.20 (d, 1 H) 7.35 (m, 3 H),

MS ($M^+ + 1$) 225。

[1041] 实施例 877

[1042] 甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺

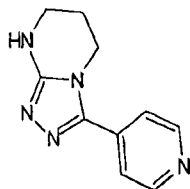


[1043]

[1044] 1000 mg (4.35 mmol) N-氨基-N',N''-二甲基-胍氢碘酸盐 (Henry; Smith; J.Amer.Chem.Soc; 73; 1951; 1858)和 774 mg (4.35 mmol) 异烟酰氯盐酸盐在吡啶 (3 mL)中的混合物在微波辐射下于 160°C 加热 5 分钟。加入饱和 K_2CO_3 水溶液, 用 $CHCl_3$ 萃取混合物。干燥并浓缩有机相。从 EtOH、水和 EA 重结晶, 得到 216 mg (26%) 标题化合物。 1H NMR (DMSO- d_6): 2.85 (d, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.25 (d, 1 H) 7.65 (m, 2 H) 8.67 (m, 2 H)。

[1045] 实施例 878

[1046] 3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶

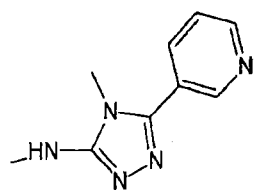


[1047]

[1048] 750 mg (3.1 mmol) (1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)-联氨氢碘酸盐(Krezel, Izabella; Pharmazie; 1994; p. 27-31)和 552 mg (3.1 mmol)异烟酰氯盐酸盐在 3 ml 吡啶中的溶液在 120°C 加热过夜。冷却反应混合物, 并用饱和 K_2CO_3 水溶液稀释, 并用氯仿萃取。干燥并浓缩合并的有机提取物。快速层析(DCM/MeOH 10:1) 得到 83 mg (18%) 标题化合物。 1H NMR: 1.91 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 4.13 (m, 2 H) 7.67 (m, 2 H) 8.65 (m, 2 H)

[1049] 实施例 879

[1050] N, 4-二甲基-5-吡啶-3-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

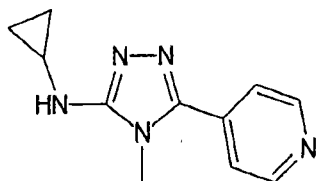


[1051]

[1052] 将N-氨基-N',N''-二甲基-胍(500 mg, 2.17 mmol) [J. Amer. Chem. Soc; 1951; 第 1858 页] 和烟酰氯盐酸盐(385 mg, 2.17 mmol) 在吡啶 (10 mL)中的混合物回流过夜。加入饱和 K_2CO_3 水溶液并用 $CHCl_3$ 萃取混合物。干燥并浓缩有机相。粗产物 240 mg (61%)不需进一步纯化可用于下一步骤。LC-MS ($M^+ + 1$): 190

[1053] 实施例 880

[1054] N-环丙基-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

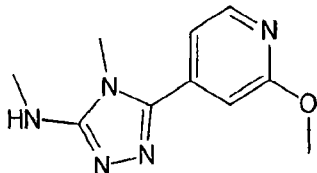


[1055]

[1056] 将异烟酰氯氢溴酸盐(630 mg, 3.5 mmol)加入 N- 环丙基-N'-甲基甲脒二酰胺氢碘酸盐(900 mg 3.5 mmol)在吡啶 (10 ml)中的混合物, 室温下搅拌混合物 2 小时。微波辐射下混合物在 160℃加热 10 分钟。加入水(50 ml), 并用 DCM 萃取混合物。干燥并浓缩合并的有机相, 利用制备性 HPLC 获得期望产物。LCMS ($M^+ + 1$) 216

[1057] 实施例 881

[1058] 5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺



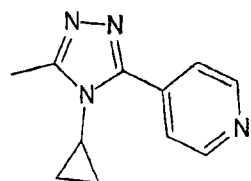
[1059]

[1060] 2-氯异烟酸 (2.2 g, 13.8 mmol)在亚硫酸氯(50 ml) 中回流 5 小时。蒸

发溶剂(与甲苯共蒸发), 将残留物溶于吡啶 (25 ml)中, 将其分次加入溶解在吡啶 (25 ml)中的N, N'-二甲基甲脒二酰胺氢碘酸盐(3.0 g, 13.0 mmol)中。反应混合物在 120℃加热过夜并蒸发溶剂, 随后加入水(10 ml)并过滤。用制备性 HPLC 纯化剩下的水溶液得到 0.54 g (19%)中间体 5-(2-氯吡啶-4-基)-N,4-二甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-胺。¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.51 (dd, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.86 (d, 3 H)。该中间体(0.52g, 2.3 mmol) 溶于 MeOH (35 ml)中, 加入甲醇钠(4.4 ml 的 30% MeOH 溶液, 23.3 mmol)。混合物回流过夜, 加入盐水并用 CHCl₃ 萃取。干燥(MgSO₄)并浓缩合并的有机相, 得到标题化合物 (0.28 g, 55 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.26 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.26 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.85 (d, 3H)。

[1061] 实施例 882

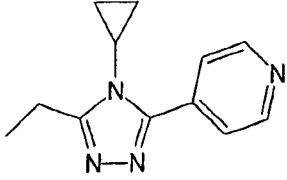
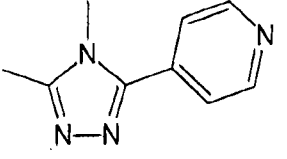
[1062] 4-(4-环丙基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶



[1063]

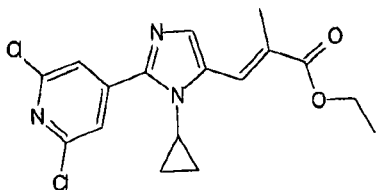
[1064] 室温下, 将草酰氯(860 ml, 10 mmol)缓慢加入 N-环丙基乙酰胺 (1 g, 10 mmol) [Bouzoubaa, Mohamed, J.Med.Chem.; 28; 7; 1985; 896-900]和 2,6-二甲基吡啶(2.33 ml, 20 mmol)的 DCM (30 ml) 溶液中。搅拌 30 分钟后, 加入异烟酰肼 (1.37 g, 10 mmol)。室温下搅拌混合物 3 小时。然后在减压下去除溶剂。加入饱和碳酸钠水溶液(15 ml), 并且回流加热混合物 2 小时, 然后用 EA 萃取。干燥并浓缩合并的有机相。所得固体从 EA 重结晶得到标题化合物 1.1 g。¹H NMR: 0.7 (m, 2 H) 1.2 (m, 2 H) 2.6 (s, 3 H) 3.3 (ddd, 1 H) 7.7 (m, 2 H) 8.7 (d, 2 H)

[1065] 按照与 4-(4-环丙基-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶类似地方式制备下列化合物:

结构	名称	¹ H NMR	实施例号
	4-(4-环丙基-5-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	0.69 (m, 2 H) 1.15 (d, 2 H) 1.48 (t, 3 H) 1.66 (s, 2 H) 2.95 (q, 2 H) 3.28 (s, 1 H) 7.71 (d, 2 H) 8.75 (d, 2 H)	883
	4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	8.76 (dd, 2 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H)	884

[1066] 实施例 885

[1067] 3-[3-环丙基-2-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-丙烯酸乙酯

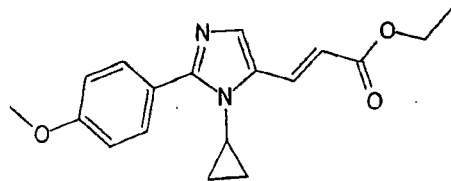


[1068]

[1069] 3-环丙基-2-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-3H-咪唑-4-甲醛 (1.48 g, 5.25 mmol)、三乙基-2-磷酸基丙酯(1.46 ml, 6.83 mmol) 和 DBU(1.02 ml, 6.83 mmol) 溶于乙腈中 (20 ml)。在 78℃ 搅拌过夜后, 反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 用 DCM 萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤和真空浓缩合并的有机相。使用含 6%EA 的 DCM 在硅胶上纯化粗品, 经分离的残留物用己烷研磨, 分离得标题化合物 (1.66 g, 86%)。¹H-NMR: 7.86 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.29 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)。

[1070] 实施例 886

[1071] 3-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-丙烯酸乙酯

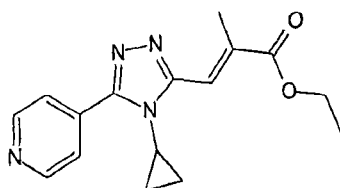


[1072]

[1073] 将 3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲醛 (500 mg, 2.06 mmol)、三乙基磷乙酸酯 (0.53 ml, 2.68 mmol) 和 DBU (0.40 ml, 2.68 mmol) 溶于乙腈 (5 ml)。在 78°C 搅拌过夜后, 反应混合物冷却至室温, 用水 (50 ml) 稀释, 用 DCM 萃取。干燥 (Na_2SO_4)、过滤和真空浓缩合并的有机相。使用含 50% 的己烷在硅胶上纯化, 得到标题化合物 (471 mg, 73%)。 $^1\text{H-NMR}$: 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 1.36 (t, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。

[10741 实施例 887]

[1075] 3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-丙烯酸乙酯

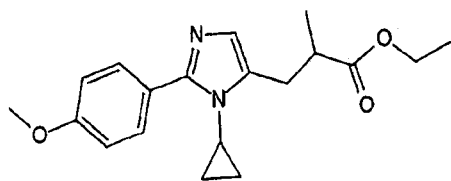


[1076]

[1077] 室温下, (4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-甲醇 (6.8 g, 31.4 mmol) 与 MnO_2 (40 g, 0.46 mol) 在乙腈中混合 2 小时, 然后在 80°C 下再加热 30 分钟。反应混合物经硅藻土过滤。在 80-90°C, 滤液与 2-(二乙氧基-磷酰基)-丙酸乙酯 (12.35 g, 51.8 mmol) 和 DBU (7.17 g, 47 mmol) 混合 4 小时。反应混合物经浓缩后, 溶于 EA, 以及用水和盐水冲洗。干燥、浓缩和用己烷研磨有机相, 得到标题化合物 5.76 g (61%)。 $^1\text{H-NMR}$: 8.78 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.43 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.24 (m, 2H) 和 0.73 (m, 2H)。

[10781 实施例 888]

[1079] 3-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-丙酸乙酯

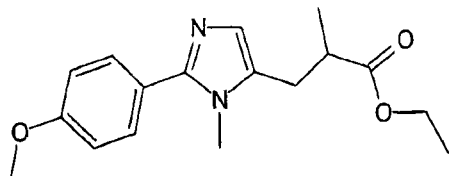


[1080]

[1081] 将 3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲醛 (475 mg, 1.96 mmol)、三乙基-2-磷酸基丙酸酯(0.63 ml, 2.94 mmol) 和 DBU (0.44 ml, 2.94 mmol) 溶于乙腈 (5 ml)。在 78℃ 搅拌过夜后, 反应混合物冷却至室温, 用水(50 ml)稀释, 用 DCM 萃取。干燥(Na_2SO_4)、过滤和真空浓缩合并的有机相, 得到 3-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-丙烯酸乙酯, 其溶于乙醇并且在常压下 10% Pd/C (0.5 g) 上氢化 24 小时。反应混合物经硅藻土垫过滤并浓缩。在硅胶(EA/DCM=1/1)上纯化后, 分离得到的产物溶于 Et_2O (10 ml), 并用 HCl (在 Et_2O 中 1N, 4 ml) 处理。浓缩所得混合物并用 Et_2O 研磨残留物, 分离出标题化合物固体(466 mg)。 $^1\text{H-NMR}$: 7.90 (d, 2H), 7.10 (m, 3H), 4.16 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 1.37 (d, 3H), 1.27 (m, 5H), 0.75 (m, 2H)。

[1082] 实施例 889

[1083] 3-[2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-丙酸乙酯

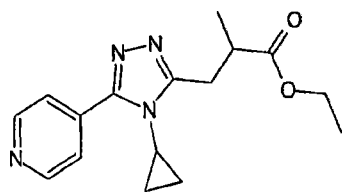


[1084]

[1085] 按照与 3-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-丙酸乙酯类似地方式制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$: 7.52 (dd, 2H), 6.99 (dd, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.27 (m, 6H)。

[1086] 实施例 890

[1087] 3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-丙酸乙酯



[1088]

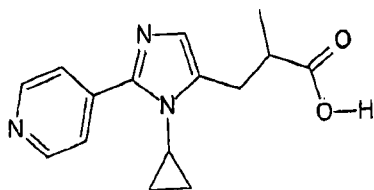
[1089] 3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-丙烯酸乙酯 (5.76 g, 19.3 mmol) 用 10 % Pd / C (3.0 g) 在 EtOH (100 ml) 中氢化过夜。过滤并浓缩反应混合物。残留物用己烷研磨，得到标题化合物 3.1 g (53 %)。¹H-NMR: 8.76 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.88 (q, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.18 (m, 2H) 和 0.73 (m, 2H)。

[1090] 按照与 3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-丙酸乙酯类似地方式制备下列实施例:

结构	名称	¹ H-NMR	实施例号
	3-(3-环丙基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-2-甲基-丙酸乙酯	8.69 (dd, 2H), 7.68 (dd, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.69 (m, 2H).	891
	3-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-丙酸乙酯	7.66 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.80 (br. s, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).	892

[1091] 实施例 893

[1092] 3-(3-环丙基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-2-甲基-丙酸



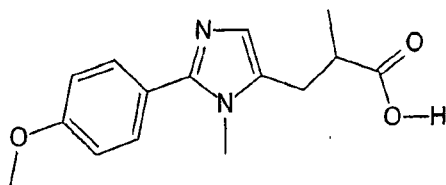
[1093]

[1094] 3-(3-环丙基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-2-甲基-丙酸乙酯 (1.02 g,

3.40 mmol)与 MeOH (8 ml)和氢氧化钠(在水中 1N, 5.1 ml, 5.10 mmol)混合。室温下搅拌混合物 5 小时, 随后真空浓缩。用 HCl 水溶液 (2N, 6 ml)处理所分离的残留物分离得到标题化合物 (702 mg, 76%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.63 (dd, 2H), 7.74 (dd, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.19 (d, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。

[1095] 实施例 894

[1096] 3-[2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-丙酸

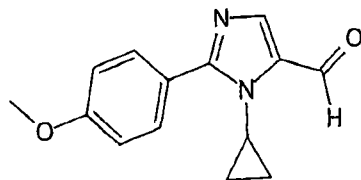


[1097]

[1098]按照与 3-(3-环丙基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-2-甲基-丙酸类似的方法, 合成标题化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.52 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

[1099] 实施例 895

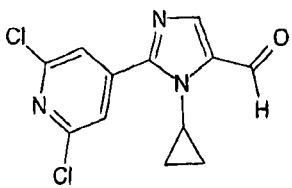
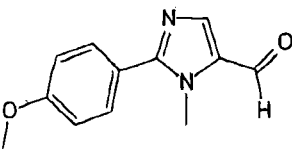
[1100] 3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲醛



[1101]

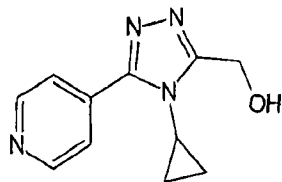
[1102]将 N-环丙基-4-甲氧基-苯甲脒(0.90 g, 4.75 mmol)、2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛(1.37 g, 7.12 mmol)和 K₂CO₃ (0.98 g, 7.12 mmol)与氯仿(10 ml)和水(1.2 ml)混合, 随后在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物干燥(Na₂SO₄)后, 过滤并真空浓缩滤液, 经快速层析(含 40% EA 的己烷)纯化粗残留物, 分离得标题化合物(973 mg, 85%)。¹H-NMR: 9.83 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 1.13 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)。

[1103] 按照与 3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-甲醛类似的方式制备下列实施例:

结构	名称	¹ H-NMR	实施例号
	3-环丙基-2-(2,6-二氯-吡啶-4-基)-3H-咪唑-4-甲醛	9.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).	896
	2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛	9.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.04 (dd, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).	897

[1104] 实施例 898

[1105] 4-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-甲醇

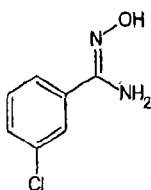


[1106]

[1107] 在密封瓶中将 4-(4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶 (6.85 g, 36.8 mmol)和 37 % 甲醛 (30 mL)混合, 并于 135℃加热过夜。用硅胶浓缩反应混合物, 然后与 MeOH 混合。过滤混合物并用 MeOH 洗涤。滤液用硅胶再次浓缩, 并上载于快速柱, 用含 10%MeOH (2M NH₃) 的 DCM 洗脱, 得到标题化合物(6.8 g, 85 %)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 8.75(d, 2H), 7.84 (d, 2H), 5.63 (t, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.66 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)。

[1108] 实施例 899

[1109] 3-氯-N'-羟基苯甲亚胺酰胺(hydroxybenzenecarboximidamide)

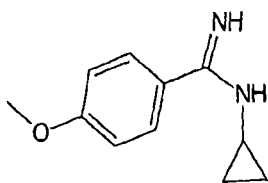


[1110]

[1111] 室温下, 将 3.35 mL (30.0 mmol) 3-氯苄腈的乙醇 (40 mL) 溶液加入 2.47 g (35.5 mmol) 盐酸羟胺和 1.42 g (35.5 mmol) NaOH 的水 (20 mL) 溶液中, 然后在 90°C 加热 24 小时。冷却后, 浓缩反应混合物, 并用水稀释残留物, 随后过滤并干燥得到 1.13 g (93%) 的标题化合物。¹H NMR: 8.11 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 1H)。

[1112] 实施例 900

[1113] N-环丙基-4-甲氧基-苯甲脒

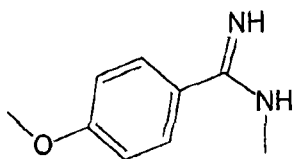


[1114]

[1115] 将 4-甲氧基-苯甲亚氨酸乙酯盐酸盐(1.25 g, 5.8 mmol)、DCM (5 ml) 和环丙胺(0.92 ml, 13.3 mmol)混合。室温下搅拌 3 小时后, 真空浓缩反应混合物。用冷氢氧化钠水溶液 (1M) 处理残留物, 并用 EA 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并真空浓缩, 分离出标题化合物(0.90 g, 82%)。¹H-NMR: 7.64 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.3 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.62 (m, 2H)。

[1116] 实施例 901

[1117] 4-甲氧基-N-甲基-苯甲脒



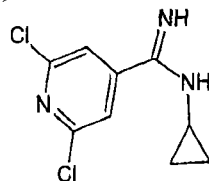
[1118]

[1119] 盐酸甲胺(2.28 g, 33.8 mmol)悬浮于甲苯 (16 ml) 中。将所得混合物冷却至 0°C 后, 在氩气气氛中滴加三甲基铝 (2M 在甲苯中), 随后将混合物加热至室温, 并搅拌 2 小时。然后向该混合物加入 4-甲氧基苄腈的甲苯 (16ml) 溶液, 随后在 80°C 搅拌 24 小时。冷却混合物至室温, 缓慢倾倒入硅胶 (10g) 的 CHCl₃ (75ml) 浆状物。浆状物在室温下搅拌 15 分钟, 并使用 MeOH 过滤。

浓缩滤液。所分离的残留物溶于水 (50ml), 并用 CHCl_3 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 分离标题化合物(1.25 g)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7.68 (d, 2H), 6.91 (dd, 2H), 6.33 (br. s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

[1120] 实施例 902

[1121] 2,6-二氯-N-环丙基-异烟肼

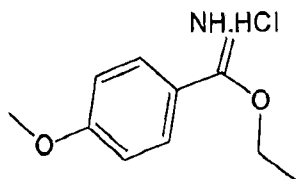


[1122]

[1123] 将 2,6-二氯吡啶-4-腈(5 g, 28.9 mmol)、甲醇 (50 ml)和甲醇钠(0.66 ml, 2.89 mmol)混合, 并在室温下搅拌 3 小时。 0°C 下加入含 HCl 的 EtOH (24% w/w, 10 ml)和环丙胺(3 mL, 43.4 mmol)中的混合物, 随后在室温下搅拌过夜。真空中浓缩反应混合物。用冷 NaOH 水溶液 (1N, 75 ml)处理所分离的残留物, 并用 EA 萃取。合并的有机相用 NaOH 水溶液和盐水依次洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。用 Et_2O 精制所分离的残留物, 分离出标题化合物 (3.82 g)。 $^1\text{H-NMR}$: 7.59 (br. s, 2H), 4.96 (br. s, 2H), 2.60 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。

[1124] 实施例 903

[1125] 4-甲氧基-苯甲亚氨酸乙酯盐酸盐

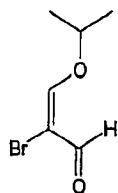


[1126]

[1127] 0°C 下混合 4-甲氧基苄腈和含 24% 盐酸的 EtOH 溶液。该混合物在室温下搅拌过夜, 随后真空浓缩。用 Et_2O 研磨所分离的残留物, 分离出标题化合物(1.25 g)。 $^1\text{H-NMR}$: 12.3 (br. s, 1H), 11.6 (br. s, 1H), 8.43 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.91 (t, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.61 (t, 3H)。

[1128] 实施例 904

[1129] 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛

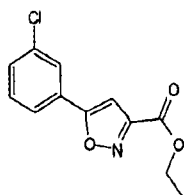


[1130]

[1131] 在共沸情况下, 将 2-溴丙二醛、对甲苯磺酸一水合物, 2-丙醇和环己烷的混合物在装有迪安斯塔克分水器的烧瓶中于 86℃ 搅拌。进一步蒸馏去除另外的 40% 原始溶剂体积。混合物冷却至 0℃, 然后真空浓缩, 分离出标题化合物(13.2 g)。¹H-NMR: 9.16 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 1.47 (d, 6H)。

[1132] 实施例 905

[1133] 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-羧酸乙酯

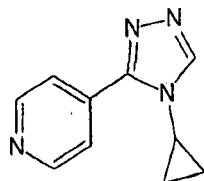


[1134]

[1135] 4-(3-氯-苯基)-2,4-二氧代-丁酸乙酯(3.0 g, 11.8 mmol)和盐酸羟胺(2.46 g, 35.4 mmol) 在 MeOH (60 mL) 中的溶液在 80℃ 加热 4 小时。冷却后, 过滤混合物, 并用冷 MeOH 洗涤得到标题化合物 (2.0 g, 71%)。¹H NMR: 7.82 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.03 (s, 3H)。

[1136] 实施例 906

[1137] 4-(4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶

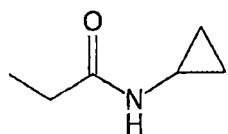


[1138]

[1139] 4-环丙基-5-吡啶-4-基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮(11.11 g, 51 mmol)缓慢分次加入在 EtOH (200 mL)中的湿的雷尼镍(90 g)。反应混合物在 60 °C 加热 3.5 小时, 然后通过硅藻土过滤。浓缩滤液得到标题化合物(6.85 g, 72.3 %)。¹H-NMR: 8.76 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 3.75(m, 1H), 1.08 (m, 2H) 和 0.94 (m, 2H)。

[1140] 实施例 907

[1141] N-环丙基丙酰胺

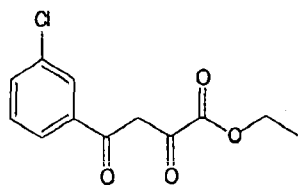


[1142]

[1143] 丙酸酐(6.41 ml, 50.0 mmol)和环丙胺(3.48 ml, 50.0 mmol)在苯(50 ml)中的溶液加热回流 6 小时, 然后蒸发掉溶剂。从 EA/hex 重结晶, 得到标题化合物(1.45 g, 26%)。¹H NMR: 0.48 (m, 2 H) 0.76 (m, 2 H) 1.13 (t, 3 H) 2.14 (q, 2 H) 2.69 (m, 1 H)

[1144] 实施例 908

[1145] 4-(3-氯-苯基)-2,4-二氧代-丁酸乙酯

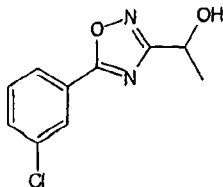


[1146]

[1147] 在 0 °C, 将氢化钠(60% 油分散剂, 1.24 g, 31.1 mmol)分次加入 3-氯苯乙酮 (4.0 g, 25.9 mmol) 和草酸二乙酯(4.54 g, 31.1 mmol) 在 DMF (32 mL)中的溶液。混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 80 °C 加热 0.5 小时。冷却后用 3N HCl 处理混合物, 然后用 EA 稀释。有机层用水和饱和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤和浓缩。然后使用含 0-10% EA 的 hex 溶液, 经柱层析纯化所得残留物, 得到标题化合物 (4.43g, 67%)。¹H NMR: 15.12 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 1.41 (m, 3H)。

[1148] 实施例 909

[1149] 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇



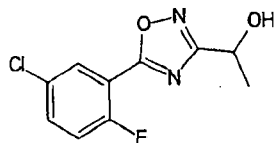
[1150]

[1151] 将 27.2 g 粗 N'-[(3-氯苯甲酰)氧基]-2-羟基丙烷亚胺酰胺溶于乙醇 (250 mL), 并回流 1 小时, 随后加入 14.0 g (170 mmol) 醋酸钠在水 (40 mL) 中的溶液。回流过夜后, 冷却至室温, 加入水 (250 mL), 混合物真空浓缩至其容积的 1/2, 产生沉淀并过滤, 从 EA/Hep 重结晶得到 6.45 g (25%) 的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$: 8.14 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 5.04 - 5.14 (m, 1 H), 2.51 (d, 1 H), 1.67 (d, 3 H)

[1152] 实施例 910

[1153] 1-[5-(5-氯-2-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇

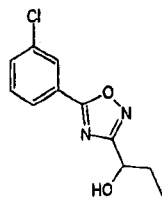


[1154]

[1155] 按照与 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇类似的方法制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$: 8.12 (dd, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 1 H), 5.12 (q, 1 H), 1.68 (d, 3 H)

[1156] 实施例 911

[1157] 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]丙烷-1-醇

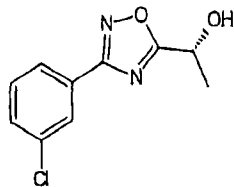


[1158]

[1159] 0℃下将丙醛肟醇(9.62 g, 113 mmol)缓慢加于羟胺(100 ml, 1.27 M 在 EtOH 中)。在室温下持续搅拌 3 小时, 然后在减压条件下浓缩反应混合物至干燥, 得到粗 (E/Z)-N',2-二羟基丁亚胺酰胺(9.1 g, 68%)。粗(E/Z)-N',2-二羟基丁亚胺酰胺 (8.0 g, 67.7 mmol)溶于吡啶 (350 ml), 0℃下缓慢加入 3-氯苯甲酰氯 (8.72 ml, 67.7 mmol)。室温搅拌 1 小时后, 加热回流混合物过夜。冷却至室温后, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液, 并用 DCM 萃取混合物。有机相用水和盐水洗涤, 干燥并浓缩。柱层析得 7.15 g (44 %)标题化合物。¹H NMR: 1.04 (t, 3 H) 2.00 (m, 2 H) 2.35 (m, 1 H) 4.87 (m, 1 H) 7.47 (t, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 8.02 (m, 1 H) 8.14 (m, 1 H)

[1160] 实施例 912

[1161] (+)-(1R)-1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙醇

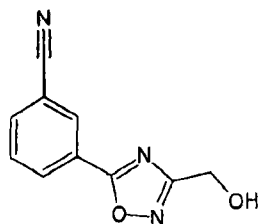


[1162]

[1163] 将 1.53 g (18.6 mmol) 醋酸钠的水 (12 mL) 溶液加入溶于乙醇 (50 mL) 的 3.88 g (16.0 mmol) 3-氯-N'-{[(2R)-2-羟基丙酰基]氧基} 苯甲亚胺酰胺。混合物在 90℃加热 5.5 小时, 然后蒸发至干燥, 经快速柱层析(Hep/EA = 9/1)纯化得到 2.3 g (65%)标题化合物。¹H NMR: 8.09 (t, 1 H), 7.97 (td, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 5.15 (qd, 1 H), 2.57 (d, 1 H), 1.72 (d, 3 H)

[1164] 实施例 913

[1165] 3-[3-(羟基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]苄腈

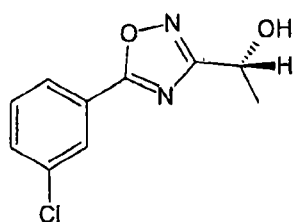


[1166]

[1167] 将羟胺(50% 水溶液, 5.7 g, 172 mmol)滴加至羟基乙腈 (55% 水溶液, 8.9 g, 156 mmol)的水 (100 ml)溶液, 并在室温下搅拌 4 小时。蒸发掉水, 将残留物溶于 EtOH, 并干燥(Na_2SO_4)。在 0°C , 将 3-氰基苯甲酰氯 (9.5 g, 57.1 mmol) 在 THF (10 ml)中的溶液滴加入获得的粗 (1E)-N',2-二羟基乙亚胺酰胺 (4.7 g, 51.9 mmol)和 DEA (8.0 g, 62.3 mmol)在 THF (10 ml)中的浆状物。反应混合物在 0°C 搅拌 2 小时, 用 Et_2O 稀释, 并洗涤(NH_4Cl aq.)。用 Et_2O 萃取水相, 并干燥 (Na_2O_5) 有机相。所获得的粗(1E)-N'-[(3-氰基苯甲酰)氧基]-2- 羟基乙亚胺酰胺 (5.0 g, 22.8 mmol)溶于 EtOH (50 ml)。加入 NaOAc (2.8 g, 34.2 mmol), 混合物回流过夜。浓缩反应混合物, 沉淀从 EtOH 重结晶得到标题化合物 (1.4 g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.51 (m, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 5.78 (t, 1 H), 4.63 (t, 2 H)。

[1168] 实施例 914

[1169] (+)-(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇

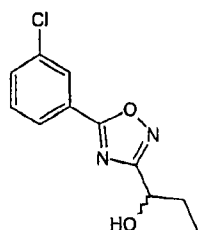


[1170]

[1171] 7.13 g (26.7 mmol) (+)-(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙基醋酸酯和 2.33 g (56.7 mmol) 氢氧化锂单水合物与 1:1 THF/水 (100mL)混合, 并搅拌 18 小时。真空中减少至混合物体积的 1/2, 随后用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。蒸发和干燥后, 得到 5.8 g (97%)标题化合物。 ^1H NMR: 8.14 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 5.04 - 5.14 (m, 1 H), 2.42 (br s, 1 H), 1.67 (d, 3 H)

[1172] 实施例 915

[1173] (+)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]丙烷-1-醇

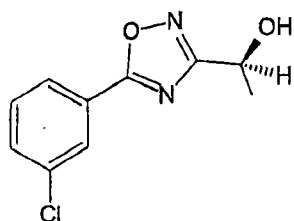


[1174]

[1175] 按照与(+)-(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇类似的方法合成标题化合物, 并且直接下一步用于(+)-4-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶的合成。

[1176] 实施例 916

[1177] (-)-(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇

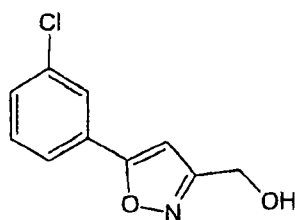


[1178]

[1179] 从所描述的合成(+)-(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙基乙酯的反应中分离标题化合物。在柱层析的洗脱期间进行分离, 得到 5 g (50%) 标题化合物。¹H NMR: 8.14 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 5.04 - 5.14 (m, 1 H), 2.51 (d, 1 H), 1.67 (d, 3 H)。

[1180] 实施例 917

[1181] [5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-甲醇

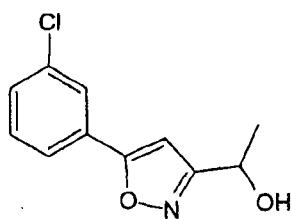


[1182]

[1183]室温下, 将氢化锂铝(320 mg, 8.4 mmol) 缓慢加入 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酸乙酯(2.0 g, 8.4)的 THF (100 ml)溶液。1 小时后用水淬灭反应, 然后用 EA 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤和浓缩。使用含 15-40% EA 的 hex. 经柱层析纯化所得残留物, 得到标题化合物 (1.32g, 75%)。 ^1H NMR: 7.78 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.84 (d, 2H), 2.23 (t, 1H)。

[1184] 实施例 918

[1185] 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇



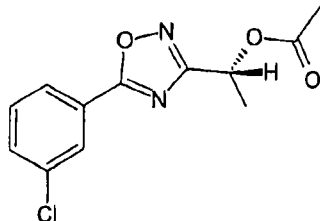
[1186]

[1187] 步骤 1: 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-羧酸甲酯: 4-(3-氯-苯基)-2,4-二氧代-丁酸乙酯(3.0 g, 11.8 mmol)和盐酸羟胺(2.46 g, 35.4 mmol)的 MeOH (60 ml)溶液在 80℃加热 4 小时。冷却后, 过滤混合物, 并用冷甲醇洗涤, 得到 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-羧酸甲酯(2.0 g, 71%)。 ^1H NMR: 7.82 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.03 (s, 3H)。步骤 2: 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇: 在装备搅拌棒的螺旋瓶盖的管形瓶中, 混合甲基碘化镁(3M 在 Et_2O 中) (0.79 ml, 2.38 mmol)、甲苯 (1 ml)、四氢呋喃 (0.39 ml, 4.77 mmol) 和 TEA (1 ml, 7.15 mmol)。冷却至 0℃后, 加入 5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-羧酸甲酯(300 mg, 1.19 mmol)在甲苯 (5 ml) 中的溶液, 随后在 0℃搅拌 5 小时。用 1N HCl 水溶液 (6.5 ml, 6.5 mmol) 淬灭混合物, 用甲苯 (35 ml) 稀释, 依次用水, 饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。真空浓缩有机相。所分离的残留物溶于 MeOH (8 ml), 并加入 20% KOH 水溶液(1 ml), 随后在 45℃搅拌 30 分钟, 然后真空浓缩。残留物溶于甲苯 (60 ml), 随后依次用水、饱和 aq 碳酸氢钠和水洗涤。真空浓缩有机相。使用含 2% EA 的己烷溶液经硅胶纯化粗残留物, 分离出所期望的化合物 (156 mg, 60%)。 ^1H -NMR: 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)。步骤 3: 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇: 在装备搅拌棒的螺旋瓶盖的管形瓶中, 混合 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇(100 mg, 0.45 mmol)、硼氢化钠(34 mg, 0.90 mmol)和 MeOH (3 ml), 随后在室温搅拌 3 小时, 并用水和盐水淬灭, 用 DCM 萃取。

合并有机相经干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩, 分离标题化合物。 ^1H -NMR: 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.07 (q, 1H), 3.45 (br. s, 1H), 1.58 (d, 3H)。

[1188] 实施例 919

[1189] (+)-(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙酸乙酯

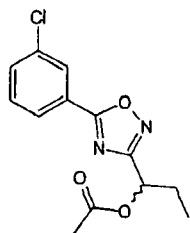


[1190]

[1191] 在氩气保护下, 12.1 g (53.9 mmol) 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇 和 1.60 g Novozyme 435[®] 在甲苯 (750 mL) 中反应。加入 5.0 mL (54.2 mmol) 乙酸乙烯酯后, 反应在室温下过夜进行, 随后用硅藻土过滤, 并用 DCM 洗涤。使用无水 DCM, 随后 EA/Hep = 1/1 溶液在二氧化硅上纯化滤液, 得到 7.1 g (49%) 的标题化合物。 ^1H NMR: 8.13 (t, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 6.07 (q, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.69 (d, 3 H)

[1192] 实施例 920

[1193] (+)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]丙基乙酸酯

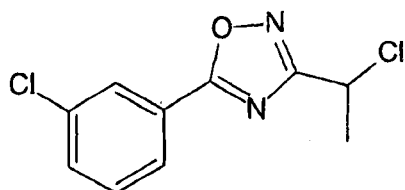


[1194]

[1195] 按照与 (+)-(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙酸乙酯 类似的方法制备标题化合物, 其中在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 6 小时。 ^1H NMR: 1.00 (t, 3 H) 2.07 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 5.90 (t, 1 H) 7.46 (t, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.98 - 8.06 (m, 1 H) 8.13 (t, 1 H)

[1196] 实施例 921

[1197] 3-(1-氯乙基)-5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑



[1198]

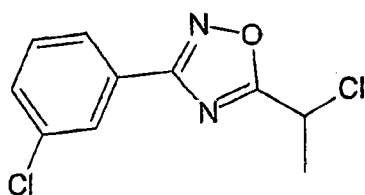
[1199] 将 5 滴 DMF 加入 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙醇 (12.3 g, 54.9 mmol) 的 SOCl_2 (150 mL) 溶液中, 反应在 70°C 加热 5 小时。蒸发掉过量的 SOCl_2 , 通过柱层析(Hep 100% 至 Hep/EA=5/1)纯化残留物, 得到 12.4 g (93 %) 的标题化合物。 ^1H NMR: 1.96 (d, 3H) 5.20 (q, 1H) 7.46 (t, 1H) 7.59 (m, 1H) 8.04 (m, 1H) 8.17 (t, 1H)

[1200] 以与 3-(1-氯乙基)-5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑类似的方式合成下列实施例。

结构	名称	^1H -NMR	实施例号
	5-(5-氯-2-氟-苯基)-3-氯甲基)-[1,2,4]噁二唑	8.16 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.72 (s, 3H).	922
	3-氯甲基-5-(3-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑	7.93 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).	923

[1201] 实施例 924

[1202] 5-(1-氯乙基)-3-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑

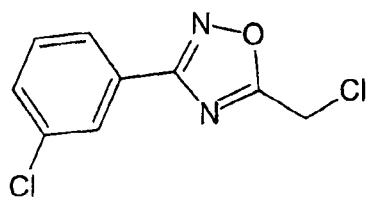


[1203]

[1204] 在氩气中, 将 1.80 g 3-氯-N'-羟基苄基亚胺酰胺和 3.7 mL DEA 溶于 DCM (100 mL), 并在冰/水浴中冷却, 随后加入 2-氯丙酰氯。室温下 1 小时后, 浓缩混合物, 粗品置于 DMF (120 mL) 中, 随后在 120°C 加热 2 小时。在硅藻土上浓缩混合物, 并经柱层析(hep 100%至 hep/EA = 7/3)纯化, 得到标题化合物(1.72 g, 67%)。¹H NMR: 8.09 (t, 1 H), 7.93 - 8.02 (m, 1 H), 7.38 - 7.54 (m, 2 H), 5.22 (q, 1 H), 2.02 (d, 3 H)

[1205] 实施例 925

[1206] 5-氯甲基-3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑

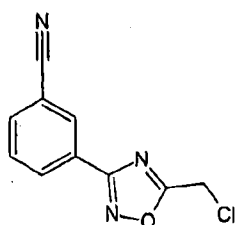


[1207]

[1208] 按照与 5-(1-氯乙基)-3-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑类似的方法制备标题化合物。¹H NMR: 8.07 (t, 1 H), 7.93 - 7.98 (m, 1 H), 7.46-7.52 (m, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 4.74 (s, 2 H)

[1209] 实施例 926

[1210] 3-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄腈



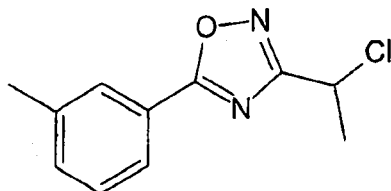
[1211]

[1212] 按照与 5-(1-氯乙基)-3-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑类似的方法制备标题

化合物。¹H NMR: 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 4.77 (s, 2H)。

[1213] 实施例 927

[1214] 3-(1-氯-乙基)-5-间甲苯基-[1,2,4]噁二唑

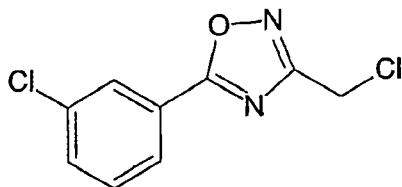


[1215]

[1216] 在 0℃, 将 2-氯-N-羟基-丙脒(218 mg, 1.78 mmol)和三乙胺(0.677 ml, 4.86 mmol)加入 3-甲基-苯甲酰氯 (250 mg, 1.62 mmol) 的 DCM (10.0 ml) 溶液中, 所得混合物搅拌 20 分钟。浓缩溶液, 向残留物加入 DMF (20 ml) 并在 120℃ 加热 20 分钟。使用含 10-20% EA 的己烷溶液经快速层析纯化产物, 得到 0.250 g (在 2 个步骤间收率 59%) 的标题化合物。GCMS (M/Z)=222。

[1217] 实施例 928

[1218] 3-氯甲基-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑

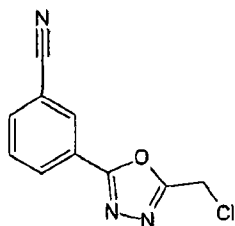


[1219]

[1220] 步骤 A. 从 3-氯苯甲酸 (2.82 g, 18 mmol)、EDCl (3.46 g, 18 mmol)、HOBT (2.76 g, 18 mmol) 和 2-氯-N-羟基-乙脒(1.75 g, 16.2 mmol) [Chem. Ber. 1907, 40, 1639] 在 DMF (40 mL) 中的混合物获得 非环状中间体。步骤 B: 在 DMF (40 mL) 中加热得到环状化合物, 使用含 2% 丙酮的己烷在硅胶上通过 SPE 柱层析上纯化得到标题化合物 (1.46 g, 在 2 个步骤间收率 39%)。¹H NMR: 8.17 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.69 (s, 2H)。

[1221] 实施例 929

[1222] 3-[5-(氯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苄腈

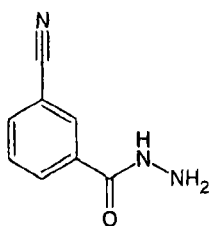


[1223]

[1224] 将 *N'*-(氯乙酰基)-3-氰基苯甲酰肼 (795 mg, 3.34 mmol) 和 P_2O_5 (4.7 g, 33.4 mmol) 加于 DMF (6 ml) 和甲苯 (4 ml) 中。反应混合物回流 2 小时。加入 K_2CO_3 (饱和水溶液) 至 pH 呈碱性, 并用 DCM 萃取混合物。合并有机层(Na_2SO_4)经干燥, 并使用含 0-100%EA 的庚烷经快速层析纯化, 得到标题化合物 (209 mg, 29%)。 1H NMR: 8.29 (m, 2 H), 7.82 (m, 1 H), 7.66 (t, 1 H), 4.78 (s, 2 H)。

[1225] 实施例 930

[1226] 3-氰基苯甲酰肼

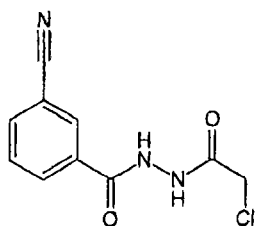


[1227]

[1228] 3-氰基苯甲酰氯 (4.8 g, 29.0 mmol) 溶于 DCM (20 ml), 在 0°C 分次加入 MeOH (40 ml)。在 0°C 搅拌混合物 1 小时, 室温下 2 小时。蒸发掉溶剂, 粗品甲酯溶于 EtOH (50 ml), 并加入联氨 (24% 水溶液, 9 ml, 45 mmol)。反应混合物回流 48 小时, 蒸发掉溶剂(与水共蒸发)。用制备性 HPLC 纯化残留物, 得到标题化合物 (1.8 g, 39%)。 1H NMR: (DMSO- d_6): 9.98 (br s, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 4.61 (br s, 2 H)。

[1229] 实施例 931

[1230] *N'*-(氯乙酰基)-3-氰基苯甲酰肼

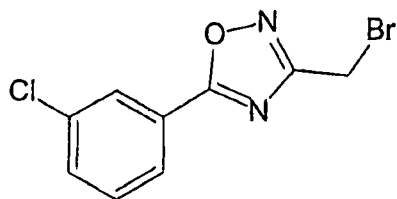


[1231]

[1232] 将 3-氰基苯甲酰肼 (1.6 g, 10.0 mmol) 加入 THF (40 ml) 和 DMF (10 ml) 中。在 0℃ 加入 TEA (1.4 ml, 10.0 mmol), 随后加入氯乙酰氯 (1.0 ml, 12.6 mmol), 反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 在室温搅拌 2 小时。蒸发掉 THF, 向残留物中加入水, 随后在硅藻土上过滤, 并用制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (1.6 g, 69%)。¹H NMR: (DMSO-d₆): 10.62 (br s, 2 H), 8.28 (m, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 4.22 (s, 2 H)。

[1233] 实施例 932

[1234] 3-(溴甲基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑

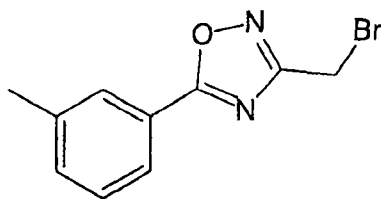


[1235]

[1236] 在氮气氛围中, 3-(氯甲基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑 (1.38 g, 6.0 mmol) 和 LiBr (0.90 g, 10.3 mmol) 在 THF (50 ml) 中加热回流过夜。冷至室温后, 加入 EA, 有机相用 H₂O 和盐水洗涤, 干燥, 蒸发得到标题化合物 (1.40 g, 85%)。MS (M⁺+1) 275。

[1237] 实施例 933

[1238] 3-(溴甲基)-5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑

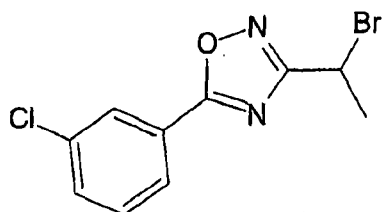


[1239]

[1240]按照与 3-(溴甲基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑类似的方法制备标题化合物。MS ($M^+ + 1$) 253.

[1241] 实施例 934

[1242] 3-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑

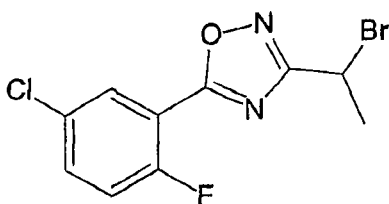


[1243]

[1244] 在 0°C, 将 NBS (396 mg, 2.22 mmol) 的 THF (2 ml) 溶液滴加至三苯基膦 (583 mg, 2.22 mmol) 的 THF (2 ml) 溶液。搅拌 20 分钟后, 加入 1-[5-(3-氯-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-乙醇 (416 mg, 1.85 mmol) 在 THF (2 ml) 中的溶液。在减压去除溶剂之前, 在室温下持续搅拌过夜。快速层析(hex/EA 6:1)得到 168 mg (32%) 标题化合物。¹H NMR: 2.12 (d, 3 H) 5.21 (q, 1H) 7.47 (t, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 8.15 (s, 1 H)

[1245] 实施例 936

[1246] 3-(1-溴乙基)-5-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑

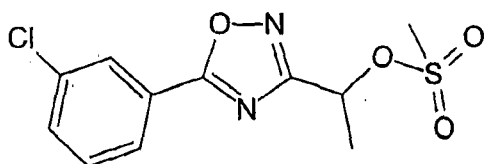


[1247]

[1248] 将 1.6 g 1-[5-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙醇溶于苯(30 mL)中, 随后加入 0.6 mL 三溴化磷。加热回流 90 分钟后, 加入水 (15 mL)。加入固体 NaHCO₃, 随后用 CHCl₃ 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥并去除溶剂后, 在 2mm 层析板上进行纯化(hex 100%至 hex/EA = 99/1), 得到 0.60 g (32%) 的标题化合物。¹H NMR: 8.15 (dd, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 5.23 (q, 1 H), 2.13 (d, 3 H)

[1249] 实施例 937

[1250] 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙基甲磺酸酯



[1251]

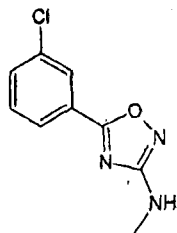
[1252] 将甲磺酰氯 (40 ml, 0.49 mmol) 加入 TEA (95 ml, 0.67 mmol) 和 1-[5-(3-氯-苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-乙醇 (100 mg, 0.45 mmol) 在 DCM(5 ml) 中的混合物中。搅拌 15 分钟后, 混合物用水和盐水洗涤, 干燥并浓缩得到标题化合物 (135 mg)。¹H NMR: 1.9 (d, 3 H) 3.1 (s, 3 H) 5.9 (q, 1 H) 7.5 (t, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 8.0 (m, 1 H) 8.1 (t, 1 H)

[1253] 与 1-[5-(3-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]乙基甲磺酸酯类似的方式合成下列实施例。

结构	名称	¹ H NMR	实施例号
	[5-(3-氯苯基) 异噁唑-3-基]甲基甲磺酸酯	7.80 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.16 (s, 3H).	938
	[5-(3-氰苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基甲磺酸酯	(DMSO-d ₆): 8.56 (m, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H).	939

[1254] 实施例 940

[1255] 5-(3-氯苯基)-N-甲基-1,2,4-噁二唑-3-胺

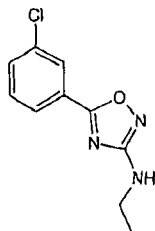


[1256]

[1257] 在 90°C, 羟基碳亚胺酰二溴 (2.21 g, 10.89 mmol) 经 1 小时 20 分钟分次加于 3-氯苄腈 (3.00 g, 21.29 mmol) 和 NaHCO_3 (2.9 g, 34.87 mmol) 的甲苯 (3 ml) 溶液中。持续搅拌 3 小时, 然后冷却反应至室温, 用 EA 稀释, 用水洗涤。干燥并浓缩有机相。快速层析(hex/EA10:1)后, 得到 3-氯苄腈和 3-溴-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑的混合物。1.0 g 混合物溶于 MeNH_2 (4 ml, 8.5 M 在 EtOH 中), 并在微波反应器中于 60°C 加热 30 分钟。在减压下去除挥发物, 残留物溶于水, 用 CHCl_3 萃取。干燥并浓缩有机相。从 EA 重结晶得到 137 mg 标题化合物。 ^1H NMR: 3.00 (d, 3 H) 4.35 (bs, 1 H) 7.43 (t, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.92 (d, 1 H) 8.03 (s, 1 H)

[1258] 实施例 941

[1259] 5-(3-氯苯基)-N-乙基-1,2,4-噁二唑-3-胺

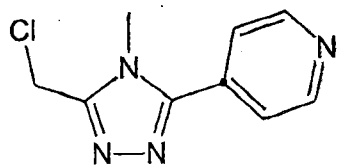


[1260]

[1261] 按照与 5-(3-氯苯基)-N-甲基-1,2,4-噁二唑-3-胺类似的方法合成标题化合物。 ^1H NMR: 1.28 (t, 3 H) 3.36 (q, 2 H) 7.43 (t, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H)

[1262] 实施例 942

[1263] 4-[5-(氯甲基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶



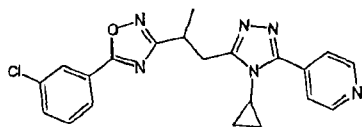
[1264]

[1265] 将磺酰二氯 (0.58 ml, 8.34 mmol)的 DCM (8 ml)溶液缓慢加入冷却 (-10℃) 的 4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 (454 mg, 2.61 mmol)的 DCM (25 ml)和 DMF (8 ml)溶液, 然后将溶液搅拌 2 小时。加入 NaHCO₃(饱和), 用 EA 萃取混合物。干燥并浓缩有机相。从 EA 重结晶得到 124 mg (23%)标题化合物。¹H NMR: 3.83 (s, 3 H) 4.84 (s, 2 H) 7.62 (d, 2 H) 8.82 (d, 2 H)。

[1266] 最终化合物的制备

[1267] 实施例 943

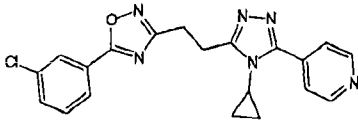
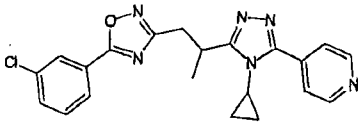
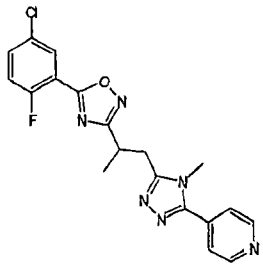
[1268] 4-(5-{2-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

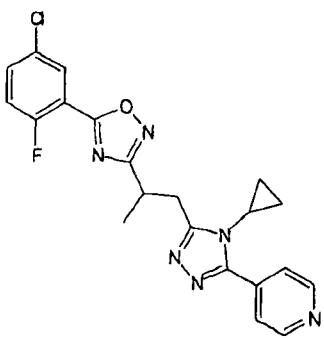
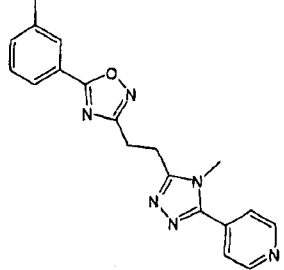
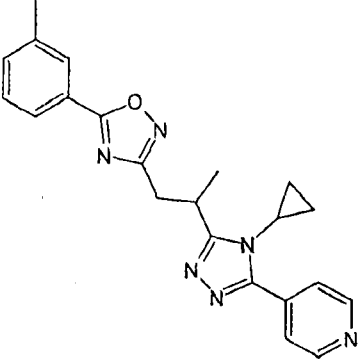


[1269]

[1270] 在氮气氛围中于-78℃下,将n-BuLi (210 ml, 2.5 M在己烷中, 0.52 mmol)滴加于 4-(4-环丙基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 (80 mg, 0.4 mmol)的 THF (10 ml)溶液中。搅拌 15 分钟后,加入 3-(1-溴-乙基)-5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑(115 mg, 0.4 mmol)的 THF (2 ml)溶液。混合物在-78℃搅拌 2 小时, 然后在室温下 1 小时。减压去除溶剂,用制备性 HPLC 获得期望的化合物 20 mg。¹H NMR: 0.7 (m, 2 H) 1.2 (ddd, 2 H) 1.6 (d, 3 H) 3.2 (dd, 1 H) 3.3 (ddd, 1 H) 3.6 (dd, 1 H) 3.9 (m, 1 H) 7.5 (t, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (m, 2 H) 8.0 (m, 1 H) 8.1 (t, 1 H) 8.7 (m, 2 H)

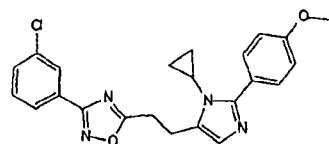
[1271] 以与 4-(5-{2-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶类似的方式合成下列实施例:

结构	实 施 例号	名称	¹ H-NMR
	944	4-(5-{2-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	0.72 - 0.78 (m, 2 H) 1.21 (m, 2 H) 3.35 (m, 1 H) 3.41 - 3.48 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 2 H) 7.47 (m, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.73 (m, 2 H) 7.95 - 8.03 (m, 1 H) 8.11 (tm, 1 H) 8.76 (d, 2 H).
	945	4-(5-{2-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-甲基乙基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	0.62 - 0.72 (m, 1 H) 0.81 - 0.92 (m, 1 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.52 (d, 3 H) 3.24 (m, 1 H) 3.35 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 7.41 (t, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.68 (d, 2 H) 7.91 (d, 1 H) 8.01 (t, 1 H) 8.70 (d, 2 H)
	946	4-(5-{2-[5-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	1.58 (d, 3 H) 3.17 (m, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 7.20 (t, 1 H) 7.52 (m, 1 H) 7.59 (d, 2 H) 8.07 (m, 1 H) 8.77 (s, 2 H)

	947	4-(5-{2-[5-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-4-环丙基-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	0.69 - 0.81 (m, 2 H) 1.15 - 1.27 (m, 2 H) 1.59 (d, 3 H) 3.23 (m, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.57 (m, 1 H) 3.92 - 4.03 (m, 1 H) 7.20 (t, J=9.35 Hz, 1 H) 7.52 (m, 1 H) 7.77 (d, 2 H) 8.07 (m, 1 H) 8.76 (d, 2 H)
	948	4-(4-甲基-5-{2-[5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	2.41 (s, 3 H) 3.28 - 3.37 (m, 2 H) 3.44 - 3.52 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 7.38 (m, 2 H) 7.61 (d, 2 H) 7.85 - 7.90 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.78 (bs, 2 H)
	949	4-(4-环丙基-5-{1-甲基-2-[5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	0.69 (m, 1 H) 0.87 (m, 1 H) 1.14 - 1.24 (m, 2 H) 1.55 (d, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 3.26 (m, 1 H) 3.35 (m, 1 H) 3.57 (m, 1 H) 3.85 - 3.95 (m, 1 H) 7.37 (d, 2 H) 7.73 (m, 2 H) 7.81 - 7.89 (m, 2 H) 8.73 (bs, 2 H)

[1272] 实施例 950

[1273] 3-(3-氯-苯基)-5-{2-[3-氯丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑



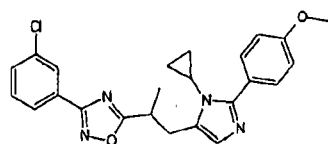
[1274]

[1275] 3-氯-N'-羟基苯甲亚胺酰胺 (54.3 mg, 0.32 mmol)、3-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-丙酸乙酯(100 mg, 0.32 mmol)和叔丁醇钠(30.6 mg, 0.32 mmol)在 EtOH (1 ml)和甲苯(1 ml)中混合, 随后在 100℃ 搅拌 24 小时。然

后真空浓缩混合物, 使用含 50%EA 的己烷溶液经柱层析纯化残留物, 然后用 Et₂O 研磨, 分离出标题化合物(27 mg)。¹H-NMR: 8.1 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.47 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。

[1276] 实施例 951

[1277] 3-(3-氯-苯基)-5-{2-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-1-甲基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑

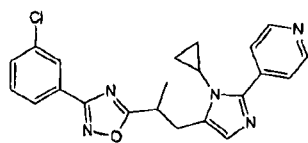


[1278]

[1279] 按照与 3-(3-氯-苯基)-5-{2-[3-环丙基-2-(4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑类似的方法合成标题化合物。¹H-NMR: 8.1 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.85(s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.58 (d, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

[1280] 实施例 952

[1281] 4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-1-环丙基-1H-咪唑-2-基)-吡啶



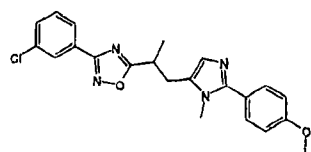
[1282]

[1283]将 3-氯-N-羟基-苯甲脒 (486 mg, 2.85 mmol), 3-(3-环丙基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-2-甲基-丙酸 (702 mg, 2.59 mmol)、EDCl (546 mg, 2.85 mmol)和 HOBt 水合物 (385 mg, 2.85 mmol)与 DMF(20 ml)混合, 并在室温下搅拌过夜。用水稀释反应液, 并用 EA 萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水接连洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。在 120℃ DMF (10 ml) 加热残留物 2 小时。反应混合物冷却至室温, 用 EA (50ml) 稀释, 用水、盐水接连

洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。使用含 2%MeOH 的 DCM 溶液经柱层析纯化粗品,分离标题化合物(404 mg)。 $^1\text{H-NMR}$: 8.69 (dd, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.19 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。

[1284] 实施例 953

[1285] 3-(3-氯-苯基)-5-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1-甲基-乙基}-[1,2,4]噁二唑

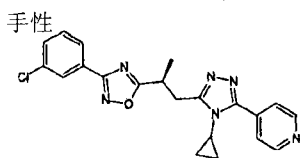


[1286]

[1287] 按照与 4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-1-环丙基-1H-咪唑-2-基)-吡啶类似的方法合成标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$: 8.1 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.50 (m, 4H), 6.97 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.57 (d, 3H)。

[1288] 实施例 954

[1289] (S)-4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶



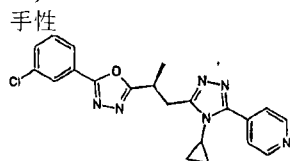
[1294]

[1291] 3-氯-N-羟基-苯甲脒 (0.7 g, 4.1 mmol)与叔丁醇钾(0.373 g, 3.33 mmol)在正丙醇中于 80℃混合 10 分钟后,将 3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-丙酸乙酯(1.0g, 3.33 mmol)加入反应混合物,并在 100℃加热 3 小时。浓缩反应混合物,并用饱和氯化铵淬灭,用 DCM 萃取。用 MgSO_4 干燥有机层,柱层析纯化,用 Et_2O 研磨,得到外消旋 4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-4-环丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶 (0.8g, 59%)。通过用 EtOH : hex. (1:4)

在 Chiracel OJ 分离得到标题产物: $^1\text{H-NMR}$: 8.78(d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.31 (m, 2H), 1.67 (d, 3H), 1.25 (m, 2H)和 0.78 (m, 2H)。

[1292] 实施例 955

[1293] 4-(5-((2S)-2-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基)-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

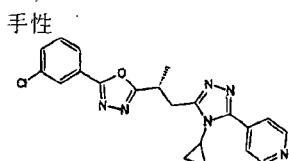


[1294]

[1295] 在密封烧瓶中于 120°C , 将 3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-丙酸乙酯(2.14 g, 7.1 mmol) 与一水联氨在乙醇中混合 2 小时。浓缩反应混合物, 并用乙醚研磨, 得到 3-(4-环丙基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2-甲基-丙酰肼。该化合物与 3-氯-苯甲亚氨酸乙酯盐酸盐(0.722 g, 7.8 mmol) 在乙醇中于 130°C 混合过夜。浓缩反应混合物, 用饱和碳酸钠淬灭, 用 DCM 萃取。干燥有机层, 用含 5 % 甲醇 (2M NH_3) 的 DCM 溶液经柱层析纯化, 得到外消旋 4-(5-{2-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-丙基}-4-环丙基-4H[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶 1.19 g (41.1 %)。使用乙醇作为洗脱剂在 Chiralpak AD 上分离该物质(70 mg) 得到标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$: 8.77(d, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.47(t, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.24 (m, 2H) 和 0.79 (m, 2H)。

[1296] 实施例 956

[1297] 4-(5-((2R)-2-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基)-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶



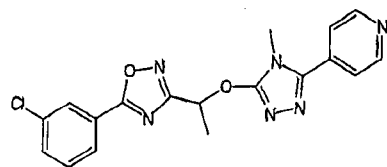
[1298]

[1299]在实施例 4-(5-((2S)-2-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基)-4-环丙

基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶中经手性 LC 分离得到标题化合物。

[1300] 实施例 957

[1301] 4-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

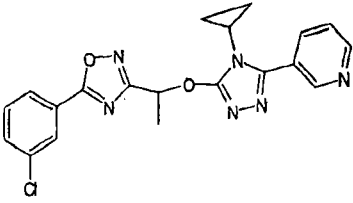
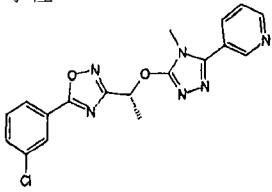
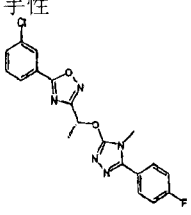


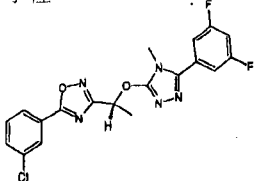
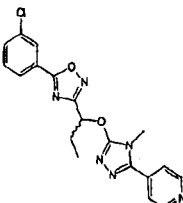
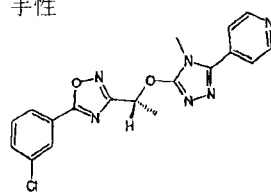
[1302]

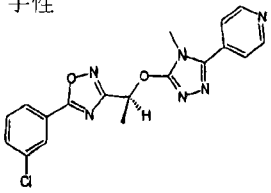
[1303]在氩气氛下,将 1.45 g (6.08 mmol) 4-[4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶、1.73 g (7.70 mmol) 1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙醇和 4.03 g (12.3 mmol) 碳酸铯溶于 DMF (25 mL)中,并在 30℃搅拌 3 天。过滤和蒸发至干燥后,在 4mm 硅胶层析板(DCM/MeOH = 100/0-90/10)上纯化粗品。进一步在 2mm 硅胶层析板(Hep/EA/MeOH = 15/15/1)上纯化得到 0.36 g (15%)标题化合物。¹H-NMR: 8.75 (br s, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 6.39 (q, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 1.94 (d, 3 H)。

[1304]按照与 4-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶类似的方法合成下列实施例。

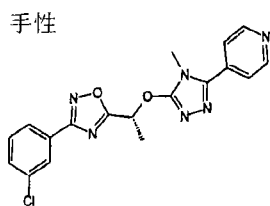
结构	实 施 例 号	名 称	¹ H-NMR
手性 	958	5-(3-氯苯基)-3-((1R)-1-{[4-甲基-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]氧基}乙基)-1,2,4-噁二唑	8.13 (m, 1 H) 8.01 (m, 1 H) 7.58 (m, 1 H) 7.48 (m, 1 H) 6.24 (q, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 1.90 (d, 3 H).

	959	3-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基}-4-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	1.04 (m, 4H) 1.96 (d, 3H) 3.21 (m, 1H) 6.41 (q, 1H) 7.45 (m, 2H) 7.58 (m, 1H) 8.03 (d, 1H) 8.15 (m, 2H) 8.70 (bd, 1H) 9.08 (bs, 1H)
手性 	960	3-(5-{(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	1.95 (d, 3H) 3.59 (s, 3H) 6.39 (q, 1H) 7.46 (m, 1H) 7.49 (t, 1H) 7.58 (m, 1H) 8.02 (m, 2H) 8.14 (t, 1H) 8.72 (bd, 1H) 8.89 (bs, 1H)
手性 	961	5-(3-氯苯基)-3-((1R)-1-{[5-(4-氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]氧基}乙基)-1,2,4-噁二唑	8.14 (m, 1 H) 8.02 (m, 1 H) 7.93 - 7.99 (m, 2 H) 7.57 (m, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 7.06 (m, 2 H) 6.30 (q, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 1.90 (d, 3 H).

手性 	962	5-(3-氯苯基)-3-((1R)-1-[5-(3,5-二氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]氧基}乙基)-1,2,4-噁二唑	1.93 (d, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 6.37 (m, 1 H) 6.86 - 6.97 (m, 1 H) 7.20 (d, 2 H) 7.46 (t, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 8.00 (d, 1 H) 8.12 (s, 1 H)
	963	(+)-4-(5-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	1.12 (t, 3 H) 2.25 - 2.36 (m, 2 H) 3.64 (s, 3 H) 6.22 (t, J=6.57 Hz, 1 H) 7.46 (t, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 3 H) 7.97 - 8.05 (m, 1 H) 8.12 (t, 1 H) 8.70 - 8.78 (m, 2 H).
手性 	964	(-)-4-(5-((1R)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	8.74 (d, 2 H), 8.13 (t, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.60 (dd, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 6.39 (q, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 1.94 (d, 3 H).

手性 	965	(+)-4-(5-((1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙氧基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶	8.71 (d, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 6.36 (q, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 1.91 (d, 3 H).
---	-----	---	---

[1306] (-)-4-(5-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶



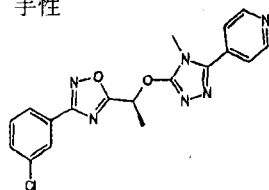
[1307]

[1308] 将 0.57 g (2.54 mmol) (+)-(1R)-1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙醇、0.64 g (2.68 mmol) 4-[4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶和 0.90 g (2.76 mmol) 碳酸铯在 65℃ 下搅拌 6 小时, 随后用水稀释。用 EA 萃取, 用柠檬酸水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 随后用 2mm 薄层离心板(Hep/EA/MeOH=10/10/1)纯化, 得到 0.81 g (83%) 外消旋的 4-(5-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶。使用 100%2-丙醇在 Chiralpak AD 制备性手性分离得到 0.25 g 标题化合物, 作为第二个洗脱的对映体。¹H-NMR: 8.76 (d, 2 H), 8.07 (t, 1 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 6.45 (q, 1H), 3.66 (s, 3 H), 1.99 (d, 3 H)

[1309] 实施例 967

[1310] (+)-4-(5-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

手性

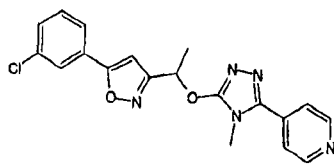


[1311]

[1312] 在实例 (-)-4-(5-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙氧基}-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶中, 在制备性手性 HPLC 分离期间, 0.2g 标题化合物作为第一个洗脱的对映体被分离。¹H-NMR: 8.77 (d, 2 H), 8.07 (t, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 7.68 (dd, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 6.45 (q, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 1.99 (d, 3 H)

[1313] 实施例 968

[1314] 4-(5-{1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙氧基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶

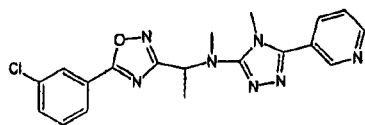


[1315]

[1316] 1-[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醇 (63.4 mg, 0.28 mmol)、DMF 和氢化钠(60% 油分散剂, 15.1 mg, 0.38 mmol)在惰性气体氮中混合, 并在室温下搅拌 1 小时, 随后加入 4-[4-甲基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶 (45 mg, 0.19 mmol)。在 80℃ 搅拌 24 小时后, 混合物冷却至室温, 用 EA 稀释, 随后依次用水和盐水洗涤。干燥有机相(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。使用含 5% MeOH 的 EA 溶液, 经柱层析纯化粗残留物, 分离出标题化合物(11.7 mg)。¹H-NMR: 8.81 (bs, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.36 (q, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)。

[1317] 实施例 969

[1318] *N*-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-*N*,4-二甲基-5-吡啶-3-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

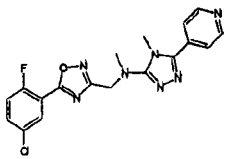
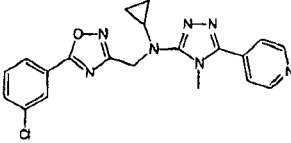


[1319]

[1320] 将 NaH (14 mg, 0.35 mmol) 加入 N,4-二甲基-5-吡啶-3-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (33 mg, 0.18 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液。30 分钟后, 向混合物加入 3-(1-氯乙基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑 (80 mg, 0.18 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液, 反应在 60°C 搅拌过夜。加入盐水, 用 EA 萃取混合物。干燥并浓缩有机相。经柱层析(DCM 比 DCM-MeOH 30:1)纯化, 得到 31 mg (43%) 标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$: 1.71 (d, 3H) 2.97 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 4.88 (q, 1H) 7.46 (m, 2H) 7.56 (d, 1H) 8.00 (d, 1H) 8.10 (d, 2H) 8.71 (bs, 1H) 8.92 (bs, 1H)

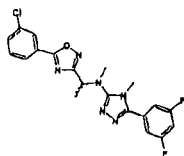
[1321] 以与 N-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-3-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺类似的方式合成下列实施例。

结构	实施 例号	名称	$^1\text{H-NMR}$
	970	3-吡啶-4-基-8-[1-(5-间甲基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶	1.76 (d, 3 H) 2.18 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) 3.46 (t, 2H) 4.15 (m, 2 H) 5.99 (q, 2 H) 7.40 (d, 2 H) 7.62 (d, 2 H) 7.89 (d, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.70 (d, 2 H).
	971	N,4-二甲基-N-{[5-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺	2.43 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 4.56 (s, 2H) 7.40 (d, 2H) 7.66 (d, 2H) 7.92 (m, 2H) 8.77 (bs, 2H)

	972	N-{[5-(5-氯-2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺	3.04 (s, 3H) 3.66 (s, 3H) 4.56 (s, 2H) 7.19 (m, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.64 (bs, 2H) 8.03 (m, 1H) 8.72 (bs, 2H)
	973	N-{[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-N-环丙基-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺	¹ H NMR: 0.6 (s, 2 H) 0.8 (d, 2 H) 3.1 (s, 1 H) 3.7 (s, 3 H) 4.7 (s, 2 H) 7.4 (t, 1 H) 7.5 (d, 1 H) 7.6 (d, 2 H) 7.9 (d, 1 H) 8.1 (s, 1 H) 8.7 (s, 2 H)

[1322] 实施例 974

[1323] (+)-N-{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-(3,5-二氟苯基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

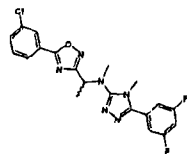


[1324]

[1325] 在氮气中室温下向 5-(3,5-二氟苯基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.47 g, 2.10 mmol) 的 DMF (10 ml) 溶液中加入 NaH (77 mg, 3.20 mmol)。搅拌 15 分钟后, 加入 1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基甲磺酸酯 (0.70 g, 2.30 mmol) 的 DMF 10 ml 溶液。3 小时后, 用 NH₄Cl 饱和溶液稀释混合物, 然后用 EA 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 干燥和蒸发。使用 hex.:EA=1:1 经硅胶层析纯化得到 400 mg 的外消旋的 N-{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-(3,5-二氟苯基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺, 其经使用制备性手性 HPLC 在 Chiralpak AD 柱(hex./2-丙醇 80/20 至 100% 2-丙醇) 分离得到 183 mg (21%) 标题化合物, 其为最后洗脱的。¹H-NMR: 1.68 (d, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.62 (s, 3 H) 4.79 (q, 1 H) 6.80 - 6.90 (m, 1 H) 7.19 (d, 2 H) 7.40 (t, 1 H) 7.49 (d, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 8.04 (s, 1 H)

[1326] 实施例 975

[1327] (-)-*N*-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-(3,5-二氟苯基)-*N*,4-二甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-胺

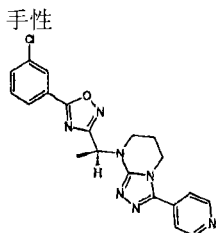


[1328]

[1329] 在制备(+)-*N*-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-(3,5-二氟苯基)-*N*,4-二甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-胺的实例中,在制备性手性 HPLC 期间,186 mg 标题化合物作为第一洗脱对映体分离出。¹H-NMR: 1.68 (d, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.62 (s, 3 H) 4.79 (q, 1 H) 6.80 - 6.90 (m, 1 H) 7.19 (d, 2 H) 7.40 (t, 1 H) 7.49 (d, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 8.04 (s, 1 H)。

[1330] 实施例 976

[1331] (+)-8-{(1*S*)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶

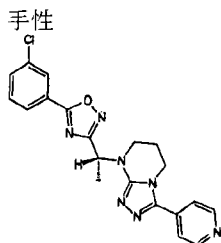


[1332]

[1333] 在氮气下,将 NaH (716 mg, 29.8 mmol)缓慢加入 3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶 (5.0 g, 24.8 mmol)的 DMF (250 ml)溶液。10 分钟后,加入 3-(1-氯乙基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑 (6.0 g, 24.8 mmol)的 DMF (200 ml)溶液,随后室温搅拌过夜。加入 NH₄Cl 饱和溶液后,加入水。用 EA 和 DCM 萃取混合物。合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。从 EA 重结晶得到 2.24 g (22%) 外消旋产物 8-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶。在 Chiralpak AD (100% 2-丙醇)柱上作为洗脱出的第二个对映体分离得到标题化合物。¹H-NMR: 1.74 (d, 3 H) 2.17 (m, 2 H) 3.45 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 5.96 (m, 1 H) 7.44 (t, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.97 (m, 1 H) 8.08 (m, 1 H) 8.67 (d, 2 H)

[1334] 实施例 977

[1335] (-)-8-{(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶

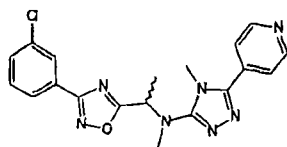


[1336]

[1337] 在(+)-8-{(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶的实例中,在制备性手性 HPLC 期间,将标题化合物作为第一洗脱对映体分离出。¹H-NMR: 1.74 (d, 3 H) 2.17 (m, 2 H) 3.45 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 5.96 (m, 1 H) 7.44 (t, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.97 (m, 1 H) 8.08 (m, 1 H) 8.67 (d, 2 H)

[1338] 实施例 978

[1339] (-)-N-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

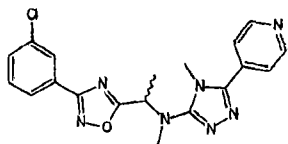


[1340]

[1341] 在 Chiralpak AD (100% 2-丙醇)上制备性手性 HPLC 作为最后洗脱的异构体分离得到标题化合物。¹H-NMR: 8.74 (s, 2 H), 8.05 (t, 1 H), 7.87 - 8.00 (m, 1 H), 7.56 - 7.69 (m, 2 H), 7.32 - 7.53 (m, 2 H), 5.03 (q, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 1.81 (d, 3 H)

[1342] 实施例 979

[1343] (+)-N-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

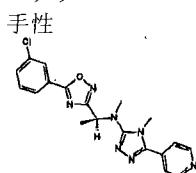


[1344]

[1345] 在 Chiralpak AD (100% 2-丙醇)上制备性手性 HPLC 作为第一洗脱异构体分离得到标题化合物。¹H-NMR: 8.74 (s, 2 H), 8.05 (t, 1 H), 7.87 - 8.00 (m, 1 H), 7.56 - 7.69 (m, 2 H), 7.32 - 7.53 (m, 2 H), 5.03 (q, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 1.81 (d, 3 H)

[1346] 实施例 980

[1347] (-)-N-{(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

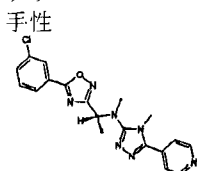


[1348]

[1349] 外消旋的 N-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺在 Chiralpak AD (100% 2-丙醇)上制备性手性 HPLC 分离得到标题化合物。其最后被洗脱。

[1350] 实施例 981

[1351] (+)-N-{(1R)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

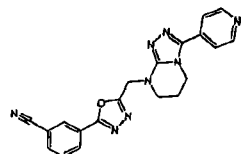


[1352]

[1353] 在制备性手性 HPLC 分离 (-)-N-{(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺的实例中, 标题化合物作为第一个洗脱对映体被分离出。

[1354] 实施例 982

[1355] 3-[5-(3-吡啶-4-基-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑[4,3- α])嘧啶-8-基甲基][1,3,4]噁二唑-2-基]苄腈



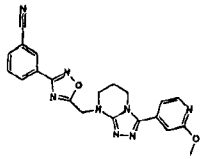
[1356]

[1357] 3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶 (172 mg, 0.85 mmol) 和 3-[5-(氯甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苄腈 (94 mg, 0.43 mmol) 溶于丁酮(5 ml), 加入 K_2CO_3 (118 mg, 0.85 mmol) 和 KI (35 mg, 0.21 mmol)。回流反应混合物 1 小时, 蒸发溶剂。残留物溶于 K_2CO_3 (水溶液, 1M, 25 ml), 并用 DCM 萃取。合并的有机层经干燥(Na_2SO_4), 用制备性 HPLC 纯化得到标题化合物 (27 mg, 16%)。 1H -NMR: 8.75 (d, 2H), 8.30 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (dd, 2H), 5.57 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 1.99 (m, 2H)。

[1358] 按照与 3-[5-(3-吡啶-4-基-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-8-基甲基)[1,3,4]噁二唑-2-基]苄腈类似的方法制备下列化合物。

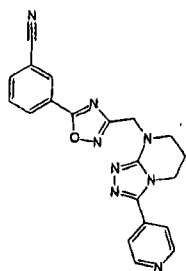
[2225] 实施例

结构	实施 例号	名称	1H -NMR
	983	3-{5-[3-(2-甲氧吡啶-4-基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-8-基甲基][1,3,4]噁二唑-2-基]苄腈	8.31 (s, 1H), 8.26 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 1.96 (s, 2H).
	984	3-(5-{[甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-氨基]-甲基}[1,3,4]噁二唑-2-基]苄腈	8.77 (s, 2H), 8.30 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

	985	3-{5-[3-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑[4,3-α]嘧啶-8-基甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苄腈	8.29 (m, 3 H), 7.77 (d, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.17 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.63 (m, 2 H), 2.29 (m, 2 H).
---	-----	---	--

[1359] 实施例 986

[1360] 3-{3-[(3-吡啶-4-基-6,7-二氢[1,2,4]三唑[4,3-α]嘧啶-8(5H)-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-5-基}苄腈

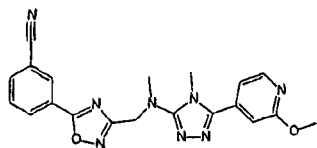


[1361]

[1362] [5-(3-氰苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基甲磺酸酯 (0.278 g; 0.99 mmol) 和 3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑[4,3-α]嘧啶 (0.220 g; 1.09 mmol) 溶于丁酮(20 ml), 分次加入碳酸钾(0.275 g; 1.99 mmol)。冷却至室温前回流加热 18 小时。真空浓缩混合物, 并加入 DCM(20 ml)。混合物用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 蒸发并使用制备性 HPLC 层析纯化得到标题化合物 (5.4 mg)。 $^1\text{H-NMR}$: 8.77 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.56 (m, 2H) 5.51 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.19 (m, 2H)。

[1363] 实施例 987

[1364] 3-(3-{[5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基](甲基氨基)甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苄腈



[1365]

[1366] 在 10°C 下, 将氢化钠(0.013 g, 0.53 mmol)分次加入搅拌的 5-(2-甲氧吡啶-4-基)-N,4-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.086 g; 0.39 mmol) 的 DMF (10 ml)

溶液中。搅拌混合物 30 分钟, 滴加 5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基甲磺酸酯(0.1 g; 0.36 mmol)的 DMF (1 ml)溶液。用水 (30ml) 淬灭之前, 混合物在室温下搅拌 3 小时。所得混合物用 EA (3 x 40 ml)萃取。合并有机相, 干燥(Na_2SO_4)并蒸发得到粗产物, 其经制备性 HPLC 纯化得到标题化合物 (0.061 g; 42.3%)。 $^1\text{H-NMR}$: 8.49 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。

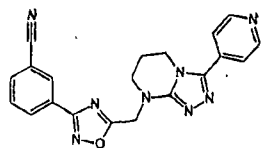
[1367] 以与 3-(3-{[5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基](甲基)氨基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苄腈类似的方式制备下列实施例。

结构	实 施 例号	名称	$^1\text{H-NMR}$
	988	3-(3-{[甲基[4-甲基-5-吡啶-4-基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)氨基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苄腈	8.41(s, 1H), 8.33 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.71-7.65 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).
	989	3-(3-{[3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-8(5 <i>H</i>)-基]甲基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苄腈	8.40 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 2.23 (m, 2H).
	990	N-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑]-3-基}乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-胺	8.72 (d, 2H) 8.09 (s, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.62 (d, 2H) 7.54 (d, 1H) 7.44 (t, 1H) 4.85 (d, 1H) 3.70 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.73 (d, 3H)

[1368] 实施例 991

[1369] 3-{5-[(3-吡啶-4-基-6,7-二氢[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-8(5*H*)-基)甲基]-

1,2,4-噁二唑-3-基}苄腈

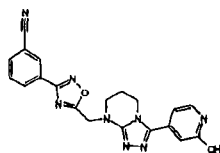


[1370]

[1371] 3-[5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苄腈 (98.2 mg, 0.447 mmol)和3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶 (62.2 mg, 0.309 mmol)悬浮于乙腈 (2 ml)和异丙醇 (2.4 ml)中。搅拌45分钟后,加入碳酸钾(88.1 mg, 0.637 mmole)。在微波炉中(130℃)加热混合物30分钟。过滤产物,然后在制备性HPLC上纯化得到29 mg 标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆): 8.72 (dd, 2H), 8.36 (br t, 1H), 8.30 (dt, 1H), 8.08 (dt, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.68 (dd, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (t, 2H)。

[1372] 实施例 992

[1373] 3-{5-[3-(2-羟基-吡啶-4-基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶-8-基甲基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-苄腈

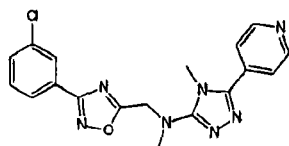


[1374]

[1375] 按照与 3-{5-[(3-吡啶-4-基-6,7-二氢[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶-8(5H)-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基}苄腈类似的方法合成标题化合物。¹H-NMR: 8.34 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.64 (m, 2 H), 2.27 (m, 2 H)

[1376] 实施例 993

[1377] N-[[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基]-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

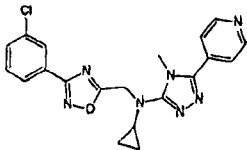
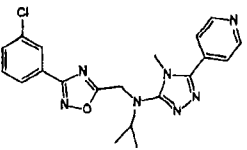
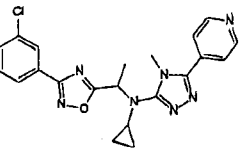
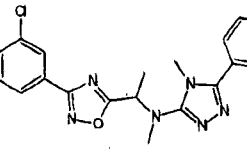


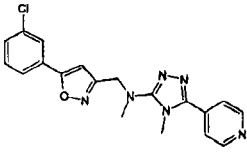
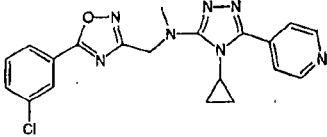
[1378]

[1379] 在 85℃下, 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基]-1,2,3-三甲基-异硫脲 (55 mg, 0.177 mmol)与异烟酰肼 (29.1 mg, 0.212 mmol)在乙醇(1 mL)中混合。反应混合物用 DCM 稀释, 并用水洗涤。用含 5-7 % MeOH 的 EA 溶液经柱层析纯化产物, 并用 Et₂O 研磨, 得到标题化合物(22.5 mg, 40 %). ¹H-NMR: 8.80 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.47(t, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.15 (s, 3H)。

[1380]按照与 N-{[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺类似的方式合成下列实施例。

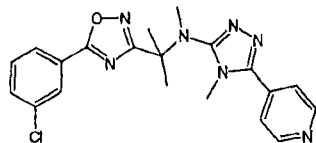
结构	实 施 例号	名称	¹ H-NMR
	994	N-{[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-4-环丙基-N-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺	8.75(d, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 3H) 1.12 (m, 2H) 和 0.95 (m, 2H).
	995	[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲基]-乙基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺	8.74 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 4.78 (d, 2H), 3.74 (d, 3H), 3.41 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).

	996	[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲基]-乙基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺	8.74 (d, 2H), 8 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 0.82 (br, 2H), 0.7 (br, 2H).
	997	N-{[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-N-异丙基-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺	8.79 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (m, 1H) 和 1.35 (d, 6H).
	998	N-{1-[3-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基}-N-环丙基-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺	8.80(d, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 1.87 (d, 3H), 0.73 (m, 2H), 0.55 (m, 1H) 和 0.42 (m, 1H).
	999	{1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基]-乙基}-甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-胺	8.79 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 5.06 (q, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.87 (d, 3H).

	1000	[5-(3-氯-苯基)-异噁唑-3-基甲基]-甲基-(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-胺	¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 8.79 (d, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).
	1001	N-{{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-4-环丙基-N-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺	0.90 (m, 2H) 1.11 (m, 2H) 3.22 (s, 3H) 3.34 (m, 1H) 4.79 (s, 1H) 7.45 (t, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.76 (d, 2H) 7.96 (d, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.68 (bs, 2H)

[1381] 实施例 1002

[1382] N-{{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-甲基乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺



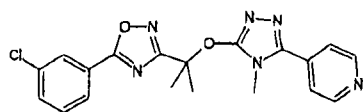
[1383]

[1384] 将 n-BuLi(132 ml 2.5 M 在 hex. 中, 0.33 mmol) 加入二异丙基胺 (55ml, 0.39mmol)。在 0℃ 搅拌 20 分钟后, 混合物冷却至 -78℃, 加入 N-{{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (110 mg, 0.28 mmol)。15 分钟后加入碘甲烷(20 μl, 0.33 mmol), 然后温度升至室温。搅拌 2 小时后加入 5 滴水。真空去除溶剂后, 将粗品用 DCM 吸收, 用水和盐水洗涤, 干燥并浓缩。通过制备性 HPLC 得到 20mg 期望的产品。¹H-NMR: 1.7 (s, 6 H) 2.8 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 7.5 (t, 1 H) 7.6 (d, 1 H) 7.7 (s, 2 H) 8.0 (d, 1 H) 8.1 (s, 1 H) 8.8 (s, 2 H)

[1385] 实施例 1003

[1386] 4-(5-{{[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1-甲基乙氧基}-4-甲基-4H-

1,2,4-三唑-3-基)吡啶

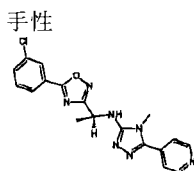


[1387]

[1388] 在0℃向二异丙胺 (55.0 ml, 0.39 mmol)的 THF (3 ml)溶液缓慢加入 nBuLi (2.5M, hex., 135 ml)。20 分钟后, 混合物冷却至-78℃, 并加入 (-)-4-(5-((IR)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙氧基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 (107 mg, 0.28 mmol) 在 THF (2 ml)中的溶液。所得混合物搅拌 45 分钟后, 加入 CH₃I (22 ml, 0.34 mmol)并且反应在室温下搅拌 1 小时。加入 NH₄Cl 饱和溶液, 并用 EA 萃取。有机相用 H₂O 和盐水洗涤, 干燥并蒸发。使用 CHCl₃:MeOH 50: 1 的溶液经硅胶随后经制备性 HPLC 纯化残留物得到标题化合物 (22 mg, 20%)。¹H-NMR: 2.11 (s, 6 H) 3.63 (s, 3 H) 7.45 (d, 1 H) 7.52 - 7.57 (m, 1 H) 7.59 (d, 2 H) 7.98 (d, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.72 (d, 2 H)

[1389] 实施例 1004

[1390] N-{(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺

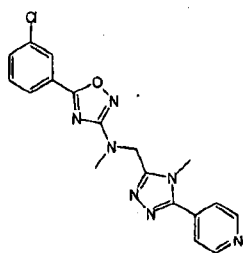


[1391]

[1392] N-{(1S)-1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,4-二甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (3.1 mg, 7.8 mmol)与人微粒体蛋白(来自个体含 70% 3A4)在 pH7.4 的 50%乙腈磷酸盐缓冲溶液中培养 3 小时, 然后在减压下浓缩。用 CHCl₃ 萃取混合物。干燥并浓缩有机提取物。经制备性 HPLC 纯化得到 0.5 mg (16 %)标题化合物。¹H-NMR: 1.77 - 1.83 (d, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 5.38 - 5.48 (m, 1 H) 7.48 (m, 1 H) 7.54-7.62 (m, 2H) 8.01 (m, 1H) 8.12 (m, 1H) 8.74 (s, 2 H)。

[1393] 实施例 1005

[1394] 5-(3-氯苯基)-N-甲基-N-[(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-胺

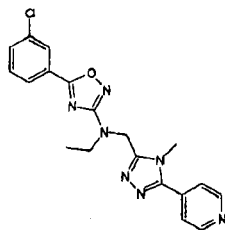


[1395]

[1396] 室温下, NaH(7.0 mg, 0.35 mmol)加入 5-(3-氯苯基)-N-甲基-1,2,4-噁二唑-3-胺 (60 mg, 0.29 mmol)的 DMF (3 ml)溶液。5 分钟后, 加入溶解于 DMF (3 ml)中的 4-[5-(氯甲基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶 (60 mg, 0.29 mmol)。室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入饱和 NH_4Cl 水溶液, 用 EA 萃取混合物。有机相用 H_2O 和盐水洗涤, 干燥并蒸发。快速层析(DCM/MeOH 20:1)得到 60 mg (54%) 标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$: 3.12 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 4.94 (s, 2 H) 7.46 (t, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 2 H) 7.95 (m, 1 H) 8.06 (t, 1 H) 8.79 (m, 2 H)。

[1397] 实施例 1006

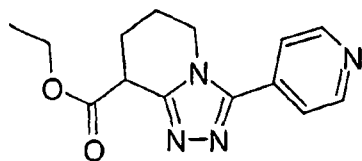
[1398] 5-(3-氯苯基)-N-乙基-N-[(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-胺



[1399]

[1400] 按照与 5-(3-氯苯基)-N-甲基-N-[(4-甲基-5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-胺类似的方法制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$: 1.21(t, 3 H) 3.53 (q, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.95 (s, 2 H) 7.46 (d, 1 H) 7.53 (d, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.95 (m, 1 H) 8.05 (m, 1 H) 8.77 (d, 2 H)。

[1401] 实施例 1007

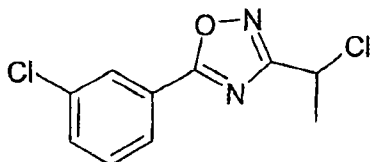
[1402] 3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3- α]吡啶-8-羧酸乙酯

[1403]

[1404] 与 3-吡啶-4-基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-*c*][1,2,4]三唑类似, 从 2-氧代哌啶-3-羧酸乙酯(2.57 g, 15 mmol), Me_3OBF_4 (2.66 g, 18 mmol)和异烟酰肼 (2.06 g, 15 mmol)在 DCM (150 ml)和 EtOH (16 ml)中制备标题化合物。从 EA 重结晶得到 1.67 g (41%)。 $^1\text{H-NMR}$: 1.29 (t, 3H), 2.03 (m, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 2 H), 2.32 (m, 1 H), 4.01 - 4.12 (m, 1 H), 4.16 - 4.27 (m, 4 H), 7.64 (d, 2 H), 8.74 (d, 2 H)

[1405] 实施例 1008

[1406] 3-(1-氯乙基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑

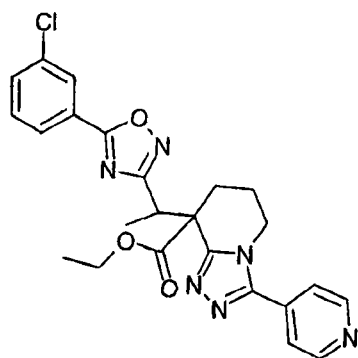


[1407]

[1408] 将 5 滴 DMF 加于 1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙醇 (12.3 g, 54.9 mmol)的 SOCl_2 (150 mL)溶液, 反应在 70°C 加热 5 小时。蒸发过量 SOCl_2 , 残留物经柱层析(Hep 比 Hep-EA 5:1)纯化得到 12.4 g (93 %)标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$: 1.96 (d, 3H) 5.20 (q, 1H) 7.46 (t, 1H) 7.59 (m, 1H) 8.04 (m, 1H) 8.17 (t, 1H)

[1409] 实施例 1009

[1410] 8-{1-[5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-8-羧酸乙酯



[1411]

[1412] 3-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3- α]吡啶-8-羧酸乙酯 (182 mg, 0.67 mmol) 的 DMF (2 ml) 溶液加于搅拌的 NaH (20 mg, 0.81 mmol) 在 DMF (2 ml) 中的混合物。45 分钟后, 加入 3-(1-氯乙基)-5-(3-氯苯基)-1,2,4-噁二唑 (180 mg, 0.74 mmol) 的 DMF (1 ml) 溶液, 所得溶液在 65℃ 搅拌 3 小时, 然后冷却至室温。加入 NH_4Cl 饱和水溶液, 并用 EA 萃取混合物。有机相用 H_2O 和盐水洗涤, 干燥并蒸发。柱层析(DCM/MeOH 20:1)得到 207 mg (65%) 标题化合物, 其为非对映体异构体混合物。 $^1\text{H-NMR}$: 1.27 (t, 3 H), 1.34 (t, 3 H), 1.48 (d, 3 H), 1.55 (d, 3 H), 2.15 (m, 2 H), 2.18 (m, 4 H), 2.61 (m, 2 H), 4.00 (m, 2 H), 4.18 - 4.29 (m, 4 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 4.55 (q, 1 H), 4.65 (q, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.69 (d, 2 H), 7.83 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 8.75 (d, 2H), 8.76 (d, 2 H)

[14131] 药学实施例

[1414] *I* 类受体拮抗剂活性的 FLIPR 测定

[1415] 对于 FLIPR 分析, 细胞接种于胶原蛋白包被清洁带黑边 96 孔板底部, 接种 24 小时后进行 $[\text{Ca}^{2+}]$ 移动性分析。96 孔板中的细胞培养物, 加载 4 μM 乙酸甲酯溶液在 0.01% 聚醚中形成荧光钙指示剂 fluor-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon)。所有的测试在包含 127 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM MgCl_2 、0.7 mM NaH_2PO_4 、2 mM CaCl_2 、0.422 mg/ml NaHCO_3 、2.4 mg/ml HEPES、1.8 mg/ml 葡萄糖和 1 mg/ml BSA Fraction IV (pH 7.4) 的缓冲液中进行。

[1416] 使用 0.800 W 的激光装置和 0.4 秒 CCD 摄像快门速度, 并且激发光和发射光波长分别为 488 nm 和 562 nm, 进行 FLIPR 实验。每次 FLIPR 试验用 160 μL 存在于细胞板上每孔的缓冲液开始。从拮抗剂板加入 40 μL , 随

后从激动剂板加入 50 μ L。每次添加后, 荧光信号以 1 秒间隔 50 次取样, 随后以 5 秒间隔 3 次取样。取样期间反应测量为反应的峰高。

[1417] EC_{50}/IC_{50} 测定来自数据, 这些数据得自重复两次的浓度反应曲线(CRC)的 8 个点。通过对所有反应板中所观察的最大反应缩放比例得到激动剂的 CRC。拮抗剂对激动剂刺激的阻断在样本板的 14 个对照孔中被规范为激动剂的平均反应。

[1418] 在未受损完整细胞中三磷酸肌醇(IP3)周转的测量

[1419] 稳定表达人 mGluR5d 受体的 GHEK 以 40×10^4 细胞/孔接种于聚 L-赖氨酸包被的 24 孔板中, 培养基中包含 1 μ Ci/孔 [3H]肌醇。细胞培养过夜(16h), 然后冲洗 3 次, 37°C 在补充有 1 单位/ml 丙酮酸谷氨酰胺转氨酶和 2 mM 丙酮酸盐的 HEPES 缓冲盐水(146 mM NaCl, 4.2 mM KCl, 0.5 mM $MgCl_2$, 0.1% 葡萄糖, 20 mM HEPES, pH 7.4)中培养 1 小时。细胞用 HEPES 缓冲盐水冲洗一次, 然后在包含 10 mM LiCl HEPES 缓冲盐水中预培养 10 分钟。加入化合物(激动剂), 并在 37°C 培养 30 分钟。通过预培养测试化合物 15 分钟, 然后谷氨酸盐(80 μ M)或 DHPG (30 μ M)存在下培养 30 分钟来测定拮抗剂活性。通过在冰上加入 0.5 ml 高氯酸 (5%), 并在 4°C 培养至少 30 分钟终止反应。如下文所述, 在 15 ml Falcon 管中收集样品, 并使用 Dowex 柱分离三磷酸肌醇。

[1420] 使用重力一进样离子交换柱对三磷酸肌醇测量

[1421] 离子一交换柱的制备

[1422] 用蒸馏水冲洗离子交换树脂(Dowex AG1-X8 甲酸盐形式, 200-400 目, BIORAD)三次, 并在 4°C 保存。1.6 ml 树脂加于每个柱中, 并用 3 ml 2.5 mM HEPES, 0.5 mM EDTA, pH 7.4 冲洗。

[1423] 样品处理

[1424] 在 15 ml Falcon 管中收集样品, 并用 0.375 M HEPES, 0.75 M KOH 中和。加入 4 ml HEPES / EDTA (2.5 / 0.5 mM, pH 7.4)来沉淀高氯酸钾。上清液加于所制备的 Dowex 柱。

[1425] 分离三磷酸肌醇

[1426] 用 8 ml 30 mM 甲酸铵洗脱甘油磷脂酰肌醇

[1427] 用 8 ml 700 mM 甲酸铵/100 mM 甲酸洗脱总三磷脂肌醇, 并在闪烁管中收集洗脱物。计数与 8 ml 闪光物混合的洗脱物。

[1428] 对抗 tlesr 化合物活性的筛选。

[1429] 使用两种性别的成年 Labrador 猎狗, 训练在 Pavlov 网兜中站立。形成粘膜至皮肤食管造口术, 在进行任何试验前使狗完全恢复。

[1430] 对运动性的测量

[1431] 简而言之, 在禁食约 17 小时并且自由供应水后, 经食管造口术引入多腔塞孔/侧孔装置(Dentsleeve, Adelaide, South Australia)来测量胃、食管下括约肌(LES)和食道压力。使用低相容性压力灌注泵(Dentsleeve, Adelaide, South Australia)用水来灌注该装置。空气灌注管经口方向测量吞咽, 在 LES 上 3cm 铂电极监测 pH。所有的信号受到扩大, 在 10 Hz 获得于个人电脑。

[1432] 当获得没有禁食的胃/LES III 相运动活动的基线测量值, 在前肢静脉经静脉施用(i.v., 0.5 ml/kg)安慰剂 (0.9% NaCl)或测试化合物。静脉施用 10 分钟后, 经该装置的中央腔以 100ml/分钟将营养餐(10% 蛋白胨、5% D-葡萄糖、5%脂肪乳剂, pH 3.0)灌胃, 至终体积 30 ml/kg。灌注营养餐后以 500 ml/分钟灌注空气, 直至获得 10 ± 1 mmHg 的胃部压力。使用灌注泵来进一步空气灌输或从胃部通空气, 在整个试验中保持压力在该水平。从营养灌注开始时间到空气灌注结束的试验时间是 45 分钟。该方法已被确认是激发 TLESRs 可信赖的手段。

[1433] TLESRs 定义为在食管下括约肌(意指胃内部压力)以 >1 mmHg/s 的速率降低。在其开始之前, 其缓解不应先于咽部信号 ≤ 2 s, 该情况下缓解归类为吞咽诱导。在 LES 和胃之间的压力差应小于 2 mmHg, 并且完全缓解的持续时间大于 1 s。

[1434] 缩写

BSA	牛血清白蛋白
CCD	电极偶联装置
CRC	浓度反应曲线

DHPG 3,5-二羟基苯基甘氨酸
EDTA 乙二胺四乙酸
FLIPR 荧光度图像板读数器
GHEK 含有 GLAST 的人胚胎肾
GLAST 谷氨酸/天冬氨酸转运子
HEPES 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸 (缓冲)
IP3 三磷酸肌醇

[1435] 结果

[1436] 在上面描述的测试中所测量的典型 IC_{50} 值是 $10\ \mu\text{M}$ 或更低。在本发明的一方面, IC_{50} 低于 $2\ \mu\text{M}$ 。在本发明的另一方面, IC_{50} 低于 $0.2\ \mu\text{M}$ 。在本发明的另一方面, IC_{50} 低于 $0.05\ \mu\text{M}$ 。