



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1997619 B

(45) 授权公告日 2010.08.25

(21) 申请号 200580021393.3

C07D 213/30 (2006.01)

(22) 申请日 2005.06.21

C07D 239/26 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07C 323/20 (2006.01)

04103116.2 2004.07.01 EP

C07C 69/736 (2006.01)

05101986.7 2005.03.14 EP

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07C 235/34 (2006.01)

2006.12.26

(56) 对比文件

(86) PCT申请的申请数据

W0 03/084916 A, 2003.10.16, 全文.

PCT/EP2005/006670 2005.06.21

W0 2004/022533 A, 2004.03.18, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

EP 1380562 A, 2004.01.14, 全文.

W02006/002802 EN 2006.01.12

审查员 张靖

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·埃比 J·阿克曼 A·宾杰利

U·格雷特爾 B·库恩

H-P·梅尔基 M·迈尔

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭

(51) Int. Cl.

C07C 59/68 (2006.01)

C07C 59/70 (2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 56 页

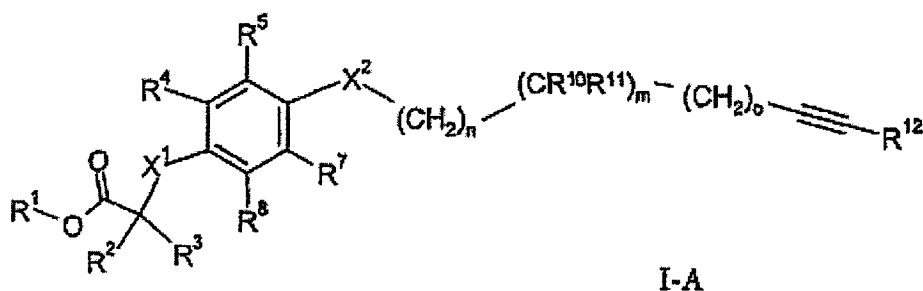
(54) 发明名称

包含乙炔基的苯基衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物及其药用盐和 / 或酯, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 之一是式 (II) 并且 X^1 、 X^2 、 R^1 至 R^{12} 、 m 、 n 和 o 如说明书中定义。本发明另外涉及含有该化合物的药物组合物, 它们的制备方法和它们在治疗和 / 或预防由 PPAR δ 和 / 或 PPAR α 激动剂调节的疾病中的应用。

1. 下式化合物,



其中

X^1 是 O 或 S ;

R^1 是氢或 C_{1-7} -烷基 ;

R^2 是氢或 C_{1-7} -烷基 ;

R^3 是氢或 C_{1-7} -烷基 ;

R^4 和 R^8 彼此独立地选自由下列各项组成的组 : 氢, C_{1-7} -烷基和卤素 ;

R^5 和 R^7 彼此独立地选自由下列各项组成的组 : 氢, C_{1-7} -烷基和卤素 ;

X^2 选自由下列各项组成的组 :

S 和 O ;

R^{10} 选自由下列各项组成的组 : C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟 - C_{1-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基 - C_{1-7} -烷基 ;

R^{11} 选自由下列各项组成的组 : 氢, C_{1-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基 - C_{1-7} -烷基 ;

或 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-6} -环烷基环 ;

m 是 0 并且 n 和 o 之和是 1, 2 或 3 ;

R^{12} 是未取代的苯基或被 1-3 个选自由下列各项组成的组的基团取代的苯基 : C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷氧基, 卤素, 氟 - C_{1-7} -烷基, 氟 - C_{1-7} -烷氧基和氰基 ;

及其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的式 I-A 化合物, 其中 R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 中至少一个选自由下列各项组成的组 : C_{1-7} -烷基和卤素。

3. 根据权利要求 2 的式 I-A 化合物, 其中 R^4 选自由下列各项组成的组 : C_{1-7} -烷基和卤素。

4. 根据权利要求 1-3 中任何一项的式 I-A 化合物, 其中 R^1 是氢。

5. 根据权利要求 1-3 中任何一项的式 I-A 化合物, 其中 X^1 是 O。

6. 根据权利要求 1-3 中任何一项的式 I-A 化合物, 其中 R^2 和 R^3 是 C_{1-7} -烷基。

7. 根据权利要求 1-3 中任何一项的式 I-A 化合物, 其中 R^2 和 R^3 是氢。

8. 根据权利要求 1-3 中任何一项的式 I-A 化合物, 其中 X^2 是 S。

9. 根据权利要求 1-3 中任何一项的式 I-A 化合物, 其中 X^2 是 O。

10. 根据权利要求 1-3 中任何一项的式 I-A 化合物, 其中 n 和 o 之和是 2 或 3。

11. 根据权利要求 1-3 中任何一项的式 I-A 化合物, 其中 R^{12} 是被卤素、 C_{1-7} -烷氧基、氟 - C_{1-7} -烷基或氟 - C_{1-7} -烷氧基取代的苯基。

12. 根据权利要求 1 的式 I-A 化合物, 其选自由下列各项组成的组 :

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸,

{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

{2-甲基-4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

{2-甲基-4-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

{4-[3-(4-氯-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸,

{4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸,

[2-甲基-4-(3-苯基-丙-2-炔基硫烷基)-苯氧基]-乙酸,

{4-[3-(4-氟-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸,

{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

2-{4-[5-(4-氯-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

2-{4-[4-(4-氯-苯基)-丁-3-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-乙酸,

2-{2,5-二氯-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

2-{4-[5-(3-氟-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

2-{4-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

外消旋-2-甲基-2-{2-甲基-4-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

2-{3-氟-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

2-{3-氟-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

2-{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

及其药用盐。

13. 根据权利要求1的式 I-A 化合物,其选自由下列各项组成的组:

{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

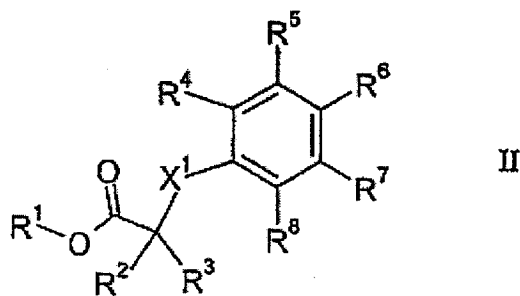
2-{2,5-二氯-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

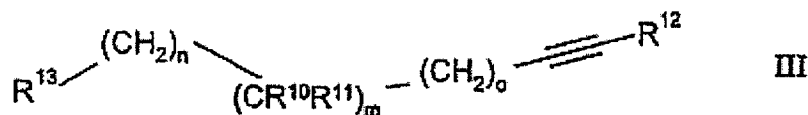
及其药用盐。

14. 用于制备根据权利要求1-13中任何一项的化合物的方法,该方法包括

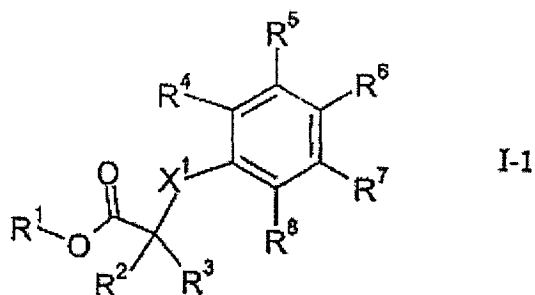
a) 将下式化合物,



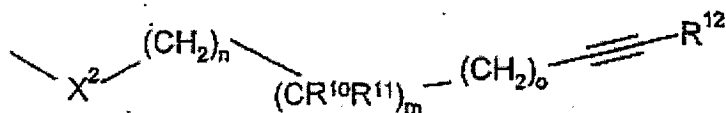
其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基, X^1 和 R^2 至 R^5 、 R^7 和 R^8 如权利要求1中定义,并且 R^6 选自 -OH 或 -SH,与下式化合物反应,



其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 m 、 n 和 o 如权利要求1中定义,并且 R^{13} 是 -OH、-Cl、-Br 或 -I,以获得下式化合物,



其中 R^6 是



并且其中 X^2 是 O 或 S, R^1 是 C_{1-7} -烷基, 并且 X^1 , R^2 至 R^5 , R^7 , R^8 , R^{10} 至 R^{12} 和 m , n 和 o 如权利要求 1 中定义,

并且任选地水解酯基以获得其中 R^1 是氢的式 I-A 化合物。

15. 药物组合物, 其包含根据权利要求 1 至 13 中任何一项的化合物以及药用载体和 / 或辅剂。

16. 根据权利要求 1 至 13 中任何一项的化合物在制备药物中的应用, 所述药物用于治疗和 / 或预防由 PPAR δ 和 / 或 PPAR α 激动剂调节的疾病。

17. 根据权利要求 16 的应用, 用于治疗和 / 或预防糖尿病, 非胰岛素依赖型糖尿病, 增加的脂质和胆甾醇水平, 动脉粥样硬化疾病, 代谢综合征, 肥胖症、升高的血压, 内皮功能障碍, 促凝血状态, 异常脂肪血症, 多囊卵巢综合征, 炎症疾病, 和增殖性疾病。

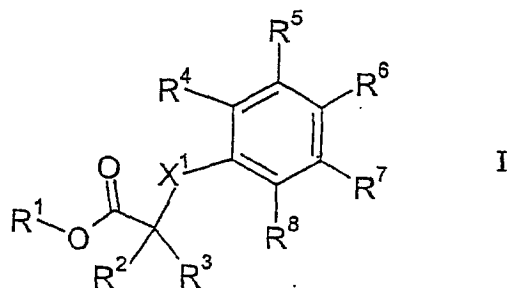
18. 根据权利要求 17 的应用, 其中增加的脂质和胆甾醇水平是低 HDL-胆甾醇、高 LDL-胆甾醇、或高甘油三酯水平。

19. 根据权利要求 18 的应用, 用于治疗和 / 或预防低 HDL-胆甾醇水平、高 LDL-胆甾醇水平、高甘油三酯水平、和代谢综合征。

包含乙炔基的苯基衍生物

[0001] 本发明涉及下式的新的含有乙炔基的苯基衍生物,

[0002]



[0003] 及其药用盐和酯,其中

[0004] X^1 是 O 或 S;

[0005] R^1 是氢或 C_{1-7} -烷基;

[0006] R^2 是氢或 C_{1-7} -烷基,

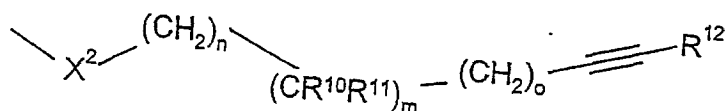
[0007] R^3 是氢或 C_{1-7} -烷基;

[0008] R^4 和 R^8 彼此独立地选自由下列各项组成的组:氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -链炔基, 氟- C_{1-7} -烷基, 氟- C_{1-7} -烷氧基, 氰基- C_{1-7} -烷基和氰基;

[0009] R^5 , R^6 和 R^7 彼此独立地选自由下列各项组成的组:氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -链炔基, 氟- C_{1-7} -烷基, 氟- C_{1-7} -烷氧基, 氰基- C_{1-7} -烷基和氰基;

[0010] 并且 R^5 、 R^6 和 R^7 之一是

[0011]



[0012] 其中

[0013] X^2 选自由下列各项组成的组:

[0014] S, O, NR^9 , $(CH_2)_pNR^9CO$ 和 $(CH_2)_pCONR^9$;

[0015] R^9 选自由下列各项组成的组:氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟- C_{1-7} -烷基, 羟基- C_{2-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基- C_{2-7} -烷基;

[0016] R^{10} 选自由下列各项组成的组: C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟- C_{1-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基;

[0017] R^{11} 选自由下列各项组成的组:氢, C_{1-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基;

[0018] 或 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-6} -环烷基环;

[0019] m, o, p 是 0, 1 或 2; n 是 0, 1, 2 或 3; 并且 m, n 和 o 之和是 1 至 5; 并且

[0020] R^{12} 是芳基或杂芳基。

[0021] 已经发现式 I 化合物有效用作脂质调节剂和胰岛素敏化剂。特别地, 式 I 化合物

是 PPAR 激动剂。

[0022] 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 是核激素受体超家族成员。PPARs 是调节基因表达和控制多条代谢途径的配体 - 活化的转录因子。已经描述了三种亚型, PPAR α 、PPAR δ (也称作 PPAR β) 和 PPAR γ 。PPAR δ 是遍在表达的。PPAR α 主要在肝、肾和心脏中表达。存在至少两种主要的 PPAR γ 同工型。PPAR γ 1 在大多数组织中表达, PPAR γ 2 几乎仅在脂肪组织中表达。PPARs 调节各种生理反应, 包括调节葡萄糖和脂质稳态和代谢、能量平衡、细胞分化、炎症和心血管事件。

[0023] 接近半数患有冠心病的所有患者具有低浓度的血浆 HDL 胆固醇。HDL 的防动脉粥样硬化功能 (atheroprotective function) 是大约在 25 年前被首次强调的, 并且刺激了影响 HDL 水平的遗传和环境因子的探索。HDL 的保护作用来自其在称作反向胆固醇转运过程中所起的作用。HDL 介导了从外周组织中的细胞, 包括动脉壁的动脉粥样硬化病灶中的那些, 清除胆固醇。HDL 然后将其胆固醇传递给肝和胆固醇代谢器官, 用以转化成胆汁并排出。来自 Framingham 研究的数据显示, HDL-C 水平是独立于 LDL-C 水平的冠心病风险的前兆。HDL-C 小于 35mg/dl 的 20 岁及 20 岁以上的美国人为 16% (男性) 和 5.7% (女性)。当前通过各种制剂形式的烟酸治疗实现了 HDL-C 相当大的提高。但是, 相当大的副作用限制了该方法的治疗潜力。

[0024] 在美国的一千四百万确诊的 2 型糖尿病患者中, 多达 90% 超重或者肥胖, 并且高比例的 2 型糖尿病患者脂蛋白浓度异常。总胆固醇 > 240mg/dl 的发病率在男性糖尿病患者中为 37%, 女性为 44%。LDL-C > 160mg/dl 的各自的比率分别为 31% 和 44%, 而 HDL-C < 35mg/dl 是分别为 28% 和 11%。糖尿病是患者控制血液中葡萄糖水平的能力因为对胰岛素作用的响应被部分削弱而降低的疾病。II 型糖尿病 (T2D) 也称作非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM), 在发达国家有 80-90% 的所有糖尿病患者受其折磨。在 T2D 中, Langerhans 胰岛持续产生胰岛素。但是, 胰岛素作用的靶器官, 主要是肌肉、肝和脂肪组织, 却对胰岛素刺激表现出深度抗性。机体通过产生非生理性的高水平胰岛素持续进行补偿, 但是由于胰腺胰岛素生产能力的耗尽和丧失, 胰岛素水平在疾病的晚期最终降低。因此, T2D 是和多种并发症 (co-morbidities) 相关的心血管 - 代谢综合征, 所述并发症包括胰岛素抗性、异常脂肪血症 (dyslipidemia)、高血压、内皮功能障碍和炎性动脉粥样硬化。

[0025] 目前对异常脂肪血症和糖尿病的一线治疗通常包括低脂肪和低葡萄糖膳食、锻炼和减重。然而, 顺应性是有限的且随着疾病的进展, 各种代谢缺陷的治疗变得必不可少, 例如使用针对异常脂肪血症的脂质调节剂如斯特汀 (statin) 和 fibrates 和针对胰岛素抗性的降血糖药, 例如磺酰脲或二甲双胍。最近已经引入了有前途的一类新药 (胰岛素敏化剂), 该药物使患者对其自身胰岛素恢复敏感, 由此使血糖和甘油三酯水平恢复至正常, 并且在许多情形中避免或减少了对外源性胰岛素的需求。吡格列酮 (pioglitazone) (ActosTM) 和罗西格列酮 (rosiglitazone) (AvandiaTM) 属于噻唑烷二酮 (TZD) 类 PPAR γ - 激动剂, 并且是它们类别中第一个在几个国家被批准用于 NIDDM 的药物。然而, 这些化合物存在副作用, 包括罕见的但却是严重的肝毒性 (正如使用曲格列酮所观察到的)。它们还增加患者体重。因此, 迫切需要新的、更有效的具有更大安全性和更低副作用的药物。近期的研究提供证据表明, PPAR δ 的激动将导致具有增强治疗潜力的化合物, 即这些化合物应当改善脂质分布 (profile), 与当前治疗相比, 对于 HDL-C 升高具有优异的效果, 并且对于胰岛素水平

的正常化具有附加的正面效果 (Oliver 等 ;Proc Nat Acad Sci USA 2001 ;98 :5306-11)。近期观察也提示,除了 PPAR α 在减少甘油三酯中的公知作用,存在独立的 PPAR α 介导的对胰岛素敏化的作用 (Guerre-Millo 等 ;J Biol Chem 2000 ;275 :16638-16642)。因此,选择性的 PPAR δ 激动剂或具有附加 PPAR α 活性的 PPAR δ 激动剂可以显示优异的治疗功效而没有使用 PPAR γ 激动剂看到的诸如增重的副作用。

[0026] 本发明的新化合物优于本领域中已知的化合物,因为它们结合并同时和非常有效地选择性激活 PPAR δ 或共激活 PPAR δ 和 PPAR α ,具有大大改善的药代动力学性质。因此,这些化合物结合了 PPAR δ 和 PPAR α 活化的抗脂血异常 (anti-dyslipidemic) 和降血糖 (anti-glycemic) 作用,而对于 PPAR γ 没有作用。因此,HDL 胆固醇增加,甘油三酯减少 (=改善的脂质分布),并且血糖和胰岛素减少 (=胰岛素敏化)。此外,这些化合物还可以降低 LDL 胆固醇、降血压并对抗炎性动脉粥样硬化。另外,这些化合物也可以有效用于治疗炎症性疾病,如类风湿性关节炎、骨关节炎、和银屑病。由于 PPAR δ 选择性激动剂和 PPAR δ 和 α 共激动剂致力于组合的异常脂肪血症和 T2D 疾病综合征的多个方面,所以预计它们与本领域中已经已知的化合物相比具有增强的治疗潜能。

[0027] 与已知化合物相比,本发明的化合物进一步显示改善的药理学性质。

[0028] 除非另有说明,列出下列定义来举例说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0029] 单独或和其它基团组合的术语“烷基”是指 1 到 20 个碳原子、优选 1 到 16 个碳原子、更优选 1 到 10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂肪烃基。

[0030] 单独或和其它基团组合的术语“低级烷基”或“C₁₋₇-烷基”是指 1 到 7 个碳原子、优选 1 到 4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语进一步示例为诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基和本文具体例举的基团。

[0031] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0032] 术语“氟-低级烷基”或“氟-C₁₋₇-烷基”是指被氟单-或多取代的低级烷基。氟-低级烷基的实例有例如 -CF₃, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂ 和本文具体例举的基团。

[0033] 术语“烷氧基”是指基团 R'-O-,其中 R' 是烷基。术语“低级-烷氧基”或“C₁₋₇-烷氧基”是指基团 R'-O-,其中 R' 是低级烷基。低级烷氧基的实例有例如,甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,异丁氧基和己氧基。优选在本文中具体例举的低级烷氧基。

[0034] [0034] 单独或组合的术语“低级链烯基”或“C₂₋₇-链烯基”表示直链或支链烃残基,该烃残基包含烯键和至多 7 个、优选至多 6 个、特别优选至多 4 个碳原子。链烯基的实例为乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和异丁烯基。优选的实例是 2-丙烯基。

[0035] 单独或组合的术语“低级链炔基”或“C₂₋₇-链炔基”表示直链或支链烃残基,该烃残基包含三键和至多 7 个、优选至多 6 个、特别优选至多 4 个碳原子。链炔基的实例有乙炔基,1-丙炔基,或 2-丙炔基。

[0036] 术语“环烷基”或“C₃₋₇-环烷基”表示含有 3-7 个碳原子的饱和碳环基团,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0037] 术语“芳基”是指苯基或萘基,优选可以任选地被以下各项单-或多-取代的、特别是单-或二-取代的苯基:卤素,羟基,CN,CF₃,NO₂,NH₂,N(H,低级-烷基),N(低级-烷

基)₂,羧基,氨基羰基,低级烷基,低级氟-烷基,低级-烷氧基,低级氟-烷氧基,芳基和/或芳氧基。优选的取代基是卤素,-CF₃,-OCF₃,低级-烷基和/或低级-烷氧基。优选具体列举的芳基基团。

[0038] 术语“杂芳基”是指可含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和/或硫的原子的芳香族 5- 或 6- 元环,如呋喃基,吡啶基,1,2-、1,3- 和 1,4- 二噻基,噻吩基,异噻唑基,噻唑基,咪唑基或吡咯基。术语“杂芳基”还指含有两个 5- 或 6- 元环的二环芳族基团,其中一个或两个环可以含有 1、2 或 3 个选自氮、氧或硫的原子,如例如咪唑或喹啉,或部分氢化的二环芳族基团,如例如二氢咪唑基。杂芳基可以具有如在先结合术语“芳基”所述的取代模式。优选的杂芳基有例如,吡啶基,噻吩基和呋喃基,其可以任选地如上所述被取代,优选被以下各项取代: 卤素,低级氟-烷基,如 -CF₃,低级氟-烷氧基,如 -OCF₃,低级-烷基和/或低级-烷氧基。

[0039] 术语“保护基”是指用于暂时封闭官能团的反应性的基团,如例如酰基,烷氧羰基,芳氧羰基,甲硅烷基,亚胺衍生物。公知的保护基有例如叔丁氧羰基,苄氧羰基,苄基甲氧羰基或二苯亚甲基,其可以用于保护氨基;或低级烷基,β-三甲基甲硅烷基乙基-和 β-三氯乙基-酯,其可以用于保护羧基。

[0040] “异构体”是具有相同分子式但是在它们原子的键合性质或顺序上或在它们原子的空间排列上不同的化合物。差异在于它们的原子的空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此非镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而非可重叠的镜像立体异构体被称为“对映体”,或者有时称为旋光异构体。与四个不全同的取代基键合的碳原子被称为“手性中心”。

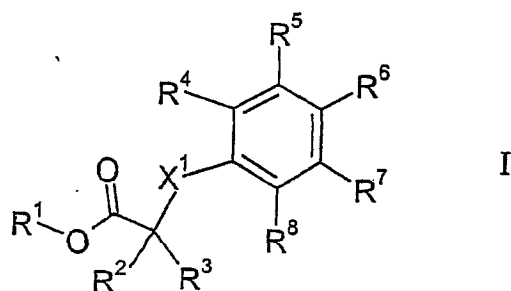
[0041] 术语“药用盐”包括式 (I) 化合物与药用碱的盐,如碱金属盐,例如 Na⁺ 和 K⁺ 盐,碱土金属盐,例如 Ca⁺ 和 Mg⁺ 盐,和铵或取代的铵盐,如例如三甲基铵盐。术语“药用盐”也涉及这些盐,

[0042] 式 (I) 的化合物也可以是溶剂化的、例如水合的。可以在制备过程中进行溶剂化或例如可以因最初无水的式 (I) 化合物的吸湿特性而进行(水化)。术语药用盐还包括生理上可接受的溶剂化物。

[0043] 术语“药用酯”包括式 (I) 化合物的衍生物,其中羧基已经被转化为酯。适当的酯类的实例有低级-烷基酯、羟基-低级-烷基酯、低级-烷氧基-低级-烷基酯、氨基-低级-烷基酯、一-或二-低级-烷基-氨基-低级-烷基酯、吗啉代-低级-烷基酯、吡咯烷基-低级-烷基酯、哌啶子基-低级-烷基酯、哌嗪子基-低级-烷基酯、低级-烷基-哌嗪子基-低级-烷基酯和芳烷基酯。甲酯、乙酯、丙酯、丁酯和苄酯是优选的酯。特别优选甲酯和乙酯。术语“药用酯”进一步包括其中已经用无机或有机酸将羟基转化为相应的酯的式 (I) 化合物,所述无机或有机酸如硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等,它们对于活生物体是非毒性的。

[0044] 详细地,本发明涉及式 (I) 化合物,

[0045]



[0046] 其中

[0047] X^1 是 O 或 S ;

[0048] R^1 是氢或 C_{1-7} -烷基 ;

[0049] R^2 是氢或 C_{1-7} -烷基,

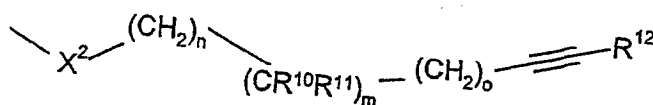
[0050] R^3 是氢或 C_{1-7} -烷基 ;

[0051] R^4 和 R^8 彼此独立地选自由下列各项组成的组: 氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基 - C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -链炔基, 氟 - C_{1-7} -烷基, 氟 - C_{1-7} -烷氧基, 氰基 - C_{1-7} -烷基和氰基 ;

[0052] R^5 , R^6 和 R^7 彼此独立地选自由下列各项组成的组: 氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基 - C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -链炔基, 氟 - C_{1-7} -烷基, 氟 - C_{1-7} -烷氧基, 氰基 - C_{1-7} -烷基和氰基 ;

[0053] 并且 R^5 、 R^6 和 R^7 之一是

[0054]



[0055] 其中

[0056] X^2 选自由下列各项组成的组 :

[0057] S, O, NR^9 , $(CH_2)_pNR^9CO$ 和 $(CH_2)_pCONR^9$;

[0058] R^9 选自由下列各项组成的组: 氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟 - C_{1-7} -烷基, 羟基 - C_{2-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基 - C_{2-7} -烷基 ;

[0059] R^{10} 选自由下列各项组成的组: C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟 - C_{1-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基 - C_{1-7} -烷基 ;

[0060] R^{11} 选自由下列各项组成的组: 氢, C_{1-7} -烷基, 和 C_{1-7} -烷氧基 - C_{1-7} -烷基 ;

[0061] 或 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-6} -环烷基环 ;

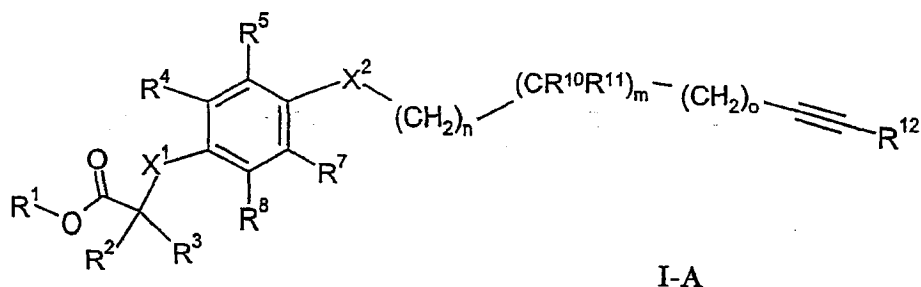
[0062] m, o, p 是 0, 1 或 2 ; n 是 0, 1, 2 或 3 ; 并且 m, n 和 o 之和是 1 至 5 ;

[0063] R^{12} 是芳基或杂芳基 ;

[0064] 及其药用盐和 / 或酯。

[0065] 本发明优选的式 I 化合物是下式化合物,

[0066]



[0067] 其中

[0068] X^1, X^2, R^1 至 R^4, R^8, R^{10} 至 R^{12}, m, n 和 o 如本文以上定义；

[0069] R^5 和 R^7 彼此独立地选自由下列各项组成的组：氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -链炔基，氟- C_{1-7} -烷基，氟- C_{1-7} -烷氧基，氰基- C_{1-7} -烷基和氰基；

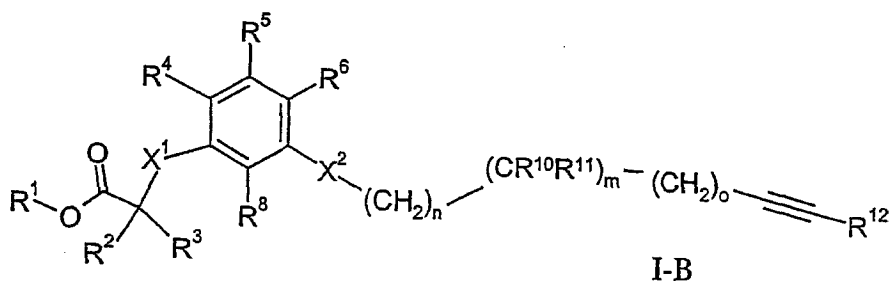
[0070] 及其药用盐和 / 或酯。

[0071] 更优选按照本发明的那些式 I-A 化合物，其中 R^4, R^5, R^7 和 R^8 中至少一个选自由下列各项组成的组： C_{1-7} -烷基， C_{1-7} -烷氧基和卤素，特别优选那些式 I-A 化合物，其中 R^4 是 C_{1-7} -烷基，卤素或 C_{1-7} -烷氧基。还更优选那些式 I-A 化合物，其中 R^4 和 R^8 之一是甲基并且另一个是氢。

[0072] 还优选式 I-A 化合物，其中 R^4, R^5, R^7 和 R^8 中至少一个是卤素，特别优选其中卤素是指氯的那些式 I-A 化合物，更优选其中 R^4 和 R^7 是氯的那些式 I-A 化合物。

[0073] 还优选具有下式的式 I 化合物，

[0074]



[0075] 其中

[0076] X^1, X^2, R^1 至 R^4, R^8, R^{10} 至 R^{12}, n, m 和 o 如上文所定义；

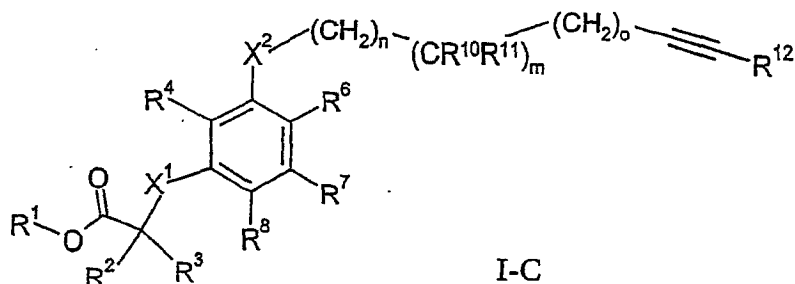
[0077] R^5 和 R^6 彼此独立地选自由下列各项组成的组：氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -链炔基，氟- C_{1-7} -烷基，氟- C_{1-7} -烷氧基，氰基- C_{1-7} -烷基和氰基；

[0078] 及其药用盐和 / 或酯。

[0079] 更优选按照本发明的那些式 I-B 化合物，其中 R^4, R^5, R^6 和 R^8 中至少一个选自由下列各项组成的组： C_{1-7} -烷基，卤素和 C_{1-7} -烷氧基，特别优选那些式 I-B 化合物，其中 R^4 是 C_{1-7} -烷基，卤素或 C_{1-7} -烷氧基。还更优选那些式 I-B 化合物，其中 R^4 和 R^8 之一是甲基并且另一个是氢。

[0080] 进一步优选的式 I 化合物具有下式，

[0081]



[0082] 其中

[0083] X^1, X^2, R^1 至 R^4, R^8, R^{10} 至 R^{12}, m, n 和 o 如上文所定义；[0084] R^6 和 R^7 彼此独立地选自由下列各项组成的组：氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -链炔基，氟- C_{1-7} -烷基，氟- C_{1-7} -烷氧基，氰基- C_{1-7} -烷基和氰基；

[0085] 及其药用盐和 / 或酯。

[0086] 更优选按照本发明的那些式 I-C 化合物，其中 R^4, R^6, R^7 和 R^8 中至少一个选自由下列各项组成的组： C_{1-7} -烷基，卤素和 C_{1-7} -烷氧基，特别优选那些式 I-C 化合物，其中 R^4 是 C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基。还更优选那些式 I-C 化合物，其中 R^4 和 R^8 之一是甲基并且另一个是氢。[0087] 优选的式 I 化合物是其中 R^1 是氢的那些。[0088] X^1 选自 O 或 S。优选其中 X^1 是 O 的式 I 化合物。更优选那些式 I 化合物，其中 X^1 是 O 并且 R^2 和 R^3 中至少一个是 C_{1-7} -烷基，特别优选那些式 I 化合物，其中 X^1 是 O 并且 R^2 和 R^3 是 C_{1-7} -烷基。[0089] 因此，优选其中 R^2 和 R^3 是 C_{1-7} -烷基的化合物，特别优选其中 R^2 和 R^3 是甲基的那些化合物。[0090] 还优选其中 R^2 和 R^3 是氢的式 I 化合物。[0091] X^2 选自由下列各项组成的组：S, O, NR^9 , $(CH_2)_pNR^9CO$ 和 $(CH_2)_pCONR^9$ ，其中 R^9 选自由下列各项组成的组：氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，氟- C_{1-7} -烷基，羟基- C_{2-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基- C_{2-7} -烷基。[0092] 优选式 I 化合物，其中 X^2 选自由下列各项组成的组：S, O 和 NR^9 ，并且 R^9 是氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，氟- C_{1-7} -烷基，羟基- C_{2-7} -烷基，或 C_{1-7} -烷氧基- C_{2-7} -烷基，特别优选其中 X^2 是 S 或 O 的式 I 化合物。[0093] 一组特别优选的式 I 化合物是其中 X^2 是 S 的那些。[0094] 另一组特别优选的化合物是其中 X^2 是 O 的那些。[0095] 另一组式 I 化合物是那些，其中 X^2 是 $(CH_2)_pNR^9CO$ 或 $(CH_2)_pCONR^9$ ， R^9 选自由下列各项组成的组：氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，氟- C_{1-7} -烷基，羟基- C_{2-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基- C_{2-7} -烷基，并且整数 p 是 0, 1 或 2。优选地， R^9 是氢或 C_{1-7} -烷基。优选的 p 为 1。[0096] R^{10} 选自由下列各项组成的组： C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，氟- C_{1-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， R^{11} 选自由下列各项组成的组：氢， C_{1-7} -烷基，和 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基；或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-6} -环烷基环。优选的是式 I 化合物，其中 R^{10} 选自由下列各项组成的组： C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，氟- C_{1-7} -烷基和 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷

基,并且 R¹¹ 是氢或 C₁₋₇-烷基。

[0097] 整数 m 是 0,1 或 2。优选其中 m 是 0 的式 I 化合物。

[0098] 整数 n 是 0,1,2 或 3,并且整数 o 是 0,1 或 2。特别优选式 I 化合物,其中 X² 是 S 或 O, m 是 0 并且 n 和 o 之和 1,2 或 3。

[0099] 另外,优选其中 R¹² 是芳基的式 I 化合物。更优选那些式 I 化合物,其中 R¹² 是未取代的苯基或被 1-3 个选自由下列各项组成的组的基团取代的苯基: C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷氧基, 卤素, 氟 -C₁₋₇-烷基, 氟 -C₁₋₇-烷氧基和氰基, 特别优选其中 R¹² 是被卤素、C₁₋₇-烷氧基、氟 -C₁₋₇-烷基或氟 -C₁₋₇-烷氧基取代的苯基的那些化合物。特别优选 R¹² 是被三氟甲氧基取代的苯基的那些化合物。

[0100] 另一组优选的式 I 化合物是其中 R¹² 是杂芳基的那些。特别优选那些式 I 化合物,其中 R¹² 是未取代的吡啶基或被 1-3 个选自由下列各项组成的组的基团取代的吡啶基: C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷氧基, 卤素, 氟 -C₁₋₇-烷基, 氟 -C₁₋₇-烷氧基和氰基, 尤其优选其中 R¹² 是被氟 -C₁₋₇-烷基或氟 -C₁₋₇-烷氧基取代的吡啶基的那些化合物。

[0101] 优选的式 I 化合物的实例有以下各项:

[0102] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸,

[0103] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸,

[0104] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸,

[0105] {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

[0106] {2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

[0107] {2-甲基-4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

[0108] {2-甲基-4-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

[0109] {4-[3-(4-氯-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸,

[0110] {4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸,

[0111] -乙酸,

[0112] {4-[3-(4-氟-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸,

[0113] {2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

[0114] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0115] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0116] 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0117] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0118] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0119] 2-{4-[4-(4-氯-苯基)-丁-3-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0120] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0121] {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-乙酸,

[0122] 2-{2,5-二氯-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0123] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0124] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0125] 2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0126] 2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0127] 2-{4-[5-(3-氟-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0128] 2-{4-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0129] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0130] 2-甲基-2-(4-{[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酰氨基]-甲基}-苯氧基)-丙酸,

[0131] 2-甲基-2-[4-({甲基-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酰]-氨基}-甲基)-苯氧基]-丙酸,

[0132] 外消旋-2-甲基-2-{2-甲基-4-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0133] 2-{3-氟-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0134] 2-{3-氟-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0135] 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基甲氧基}-苯氧基)-丙酸,

[0136] 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丙基甲氧基}-苯氧基)-丙酸,

[0137] 2-{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0138] 及其药用盐和/或酯。

[0139] 还特别优选本发明的下列式 I 化合物:

[0140] {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸,

[0141] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0142] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸,

[0143] 2-{2,5-二氯-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0144] 2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸,

[0145] 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基甲氧基}-苯氧基)-丙酸,

[0146] 及其药用盐和/或酯。

[0147] 此外,式 I 化合物的药用盐和式 I 化合物的药用酯单独地构成本发明的优选实施方案。

[0148] 式 I 化合物可以含有一个或多个不对称碳原子并且可以以旋光纯对映异构体、对映异构体的混合物如例如外消旋物、旋光纯非对映异构体、非对映异构体混合物、非对映异构体的外消旋物或非对映异构体的外消旋物的混合物的形式存在。例如通过不对称合成或不对称色谱法(使用手性吸附剂或洗脱剂的色谱法)拆分外消旋物可以获得旋光形式。本发明包括所有这些形式。

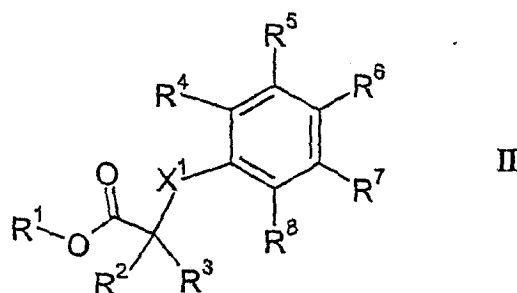
[0149] 式 I 化合物还可以含有 C₁₋₇-链烯基。顺式-和反式-异构体的所有形式被本发明涵盖。

[0150] 应当理解本发明通式 I 的化合物可以在官能团上衍生化以提供能够在体内转变回为母体化合物的衍生物。能够在体内产生通式 I 的母体化合物的生理学上可接受和代谢不稳定的衍生物也属于本发明的范围内。

[0151] 本发明的另一方面是制备如上定义的式 I 化合物的方法,该方法包括

[0152] a) 将下式化合物,

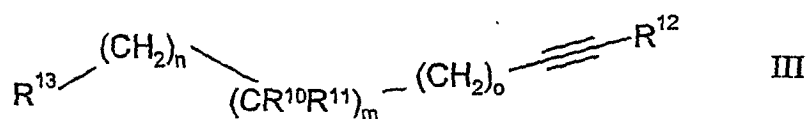
[0153]



[0154] 其中 R¹ 是 C₁₋₇-烷基, X¹ 和 R² 至 R⁸ 如本文以上定义,并且 R⁵、R⁶ 或 R⁷ 之一选自 -OH、-SH 或 -NHR⁹,其中 R⁹ 如本文以上定义,

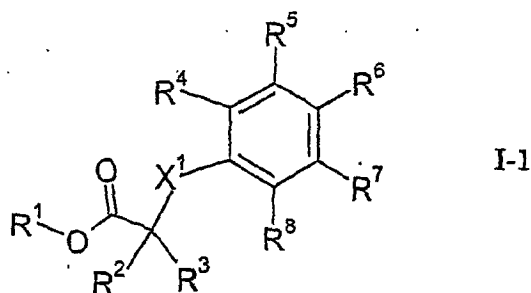
[0155] 与下式化合物反应,

[0156]

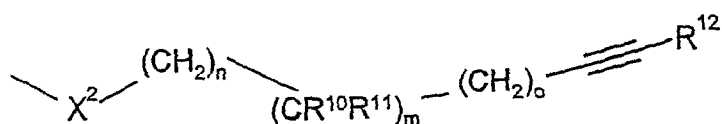


[0157] 其中 R¹⁰、R¹¹、R¹²、m、n 和 o 如本文以上定义,并且 R¹³ 是 -OH、-Cl、-Br、-I 或另外的离去基,以获得下式化合物,

[0158]

[0159] 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 之一是

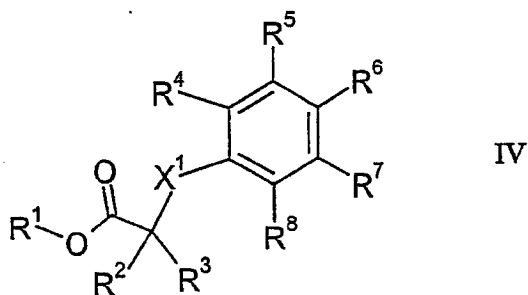
[0160]

[0161] 并且其中 X^2 是 O、S 或 $-NR^9$, R^1 是 C_{1-7} -烷基, 并且 X^1 、 R^2 至 R^{12} 和 m 、 n 和 o 如本文以上定义,[0162] 并且任选地水解酯基以获得其中 R^1 是氢的式 I 化合物;

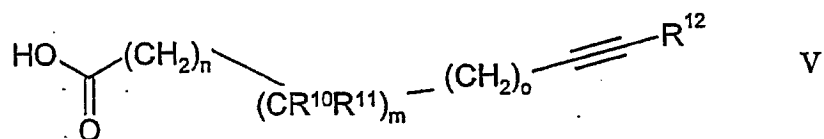
[0163] 或备选地,

[0164] b) 将下式化合物,

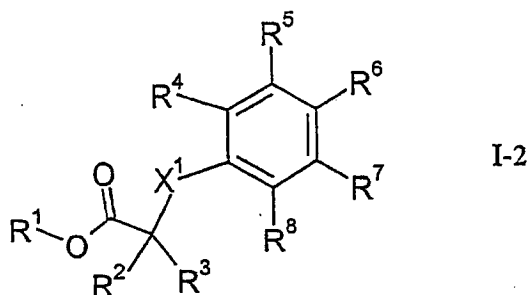
[0165]

[0166] 其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基, R^2 至 R^8 如本文以上定义并且 R^5 、 R^6 或[0167] R^7 之一是 $-(CH_2)_p-NHR^9$, 其中 R^9 和 p 如权利要求 1 中定义, 与下式化合物反应,

[0168]

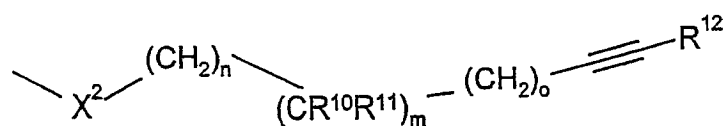
[0169] 其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 m 、 n 和 o 如本文以上定义, 以获得下式化合物,

[0170]



[0171] 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 之一是

[0172]



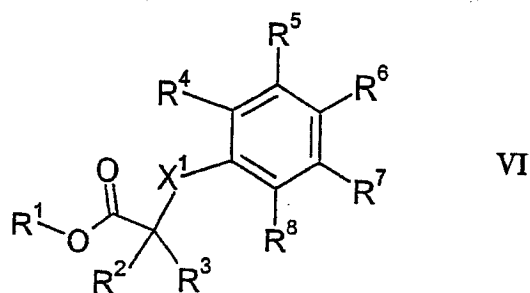
[0173] 其中 X^2 是 $-(\text{CH}_2)_p\text{---NR}^9\text{CO---}$, R^1 是 C_{1-7} -烷基并且 X^1 、 R^2 至 R^{12} 和 m 、 n 、 o 和 p 如本文以上定义,

[0174] 并且任选地水解酯基以获得其中 R^1 是氢的式 I 化合物;

[0175] 或备选地,

[0176] c) 将下式化合物,

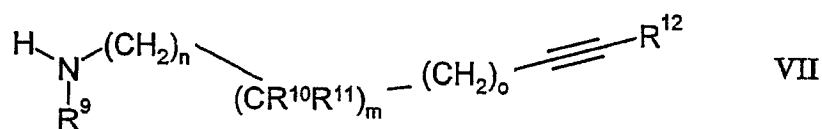
[0177]



[0178] 其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基, R^2 至 R^8 如本文以上定义, 并且 R^5 、 R^6 或

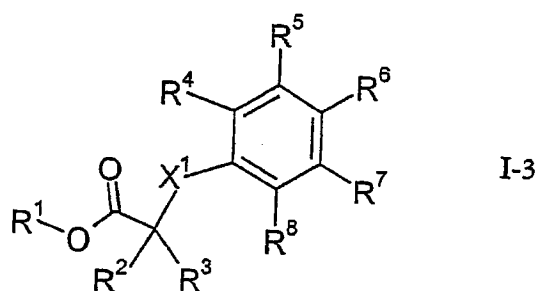
[0179] R^7 之一是 $-(\text{CH}_2)_p\text{---COOH}$, 并且 p 如本文以上定义, 与下式化合物反应,

[0180]



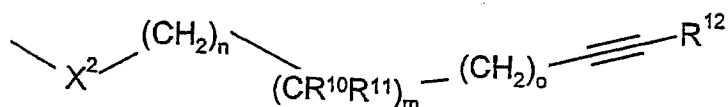
[0181] 其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 m 、 n 和 o 如本文以上定义, 以获得下式化合物,

[0182]



[0183] 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 之一是

[0184]



[0185] 其中 X^2 是 $-(\text{CH}_2)_p\text{---CONR}^9$, R^1 是 C_{1-7} -烷基并且 X^1 、 R^2 至 R^{12} 和 m 、 n 、 o 和 p 如本文以上定义,

[0186] 并且任选地水解酯基以获得其中 R^1 是氢的式 I 化合物。

[0187] 如上所述,本发明式 (I) 化合物可以用作治疗和 / 或预防由 PPAR δ 和 / 或 PPAR α 激动剂调节的疾病的药物。这些疾病的实例有糖尿病,特别是非胰岛素依赖型糖尿病,增加的脂质和胆甾醇水平,特别是低 HDL- 胆甾醇、高 LDL- 胆甾醇、或高甘油三酯水平,动脉粥样硬化疾病,代谢综合征 (X 综合征),升高的血压,内皮功能障碍,促凝血状态,异常脂肪血症,多囊卵巢综合征,炎症性疾病 (如例如局限性回肠炎,炎性肠病,结肠炎,胰腺炎,胆汁郁积 / 肝脏纤维变性,类风湿性关节炎,骨关节炎,银屑病和其它皮肤病症,和具有炎症成分的疾病,如例如早老性痴呆或受损的 / 可改善的认知功能) 和增殖性疾病 (癌症,如例如脂肪肉瘤,结肠癌,前列腺癌,胰腺癌和乳腺癌)。优选作为治疗低 HDL 胆甾醇水平、高 LDL 胆甾醇水平、高甘油三酯水平、和代谢综合征 (X 综合征) 的药物的应用。

[0188] 本发明因此还涉及药物组合物,其含有如上定义的化合物和药用载体和 / 或辅料。

[0189] 另外,本发明涉及如上定义的化合物,其用作治疗活性物质,特别是作为治疗和 / 或预防由 PPAR δ 和 / 或 PPAR α 激动剂调节的疾病的活性物质。这些疾病的实例有糖尿病,特别是非胰岛素依赖型糖尿病,增加的脂质和胆甾醇水平,特别是低 HDL- 胆甾醇、高 LDL- 胆甾醇、或高甘油三酯水平,动脉粥样硬化疾病,代谢综合征 (X 综合征),升高的血压,内皮功能障碍,促凝血状态,异常脂肪血症,多囊卵巢综合征,炎症性疾病如类风湿性关节炎,骨关节炎,银屑病和其它皮肤病症,和增殖性疾病。

[0190] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗和 / 或预防由 PPAR δ 和 / 或 PPAR α 激动剂调节的疾病的方法,该方法包括向人或动物施用式 (I) 的化合物。这些疾病的优选实例有糖尿病,特别是非胰岛素依赖型糖尿病,增加的脂质和胆甾醇水平,特别是低 HDL- 胆甾醇、高 LDL- 胆甾醇、或高甘油三酯水平,动脉粥样硬化疾病,代谢综合征 (X 综合征),升高的血压,内皮功能障碍,促凝血状态,异常脂肪血症,多囊卵巢综合征,炎症性疾病如类风湿性关节炎,骨关节炎,银屑病和其它皮肤病症,和增殖性疾病。

[0191] 本发明另外涉及如上定义的化合物在治疗和 / 或预防由 PPAR δ 和 / 或 PPAR α 激动剂调节的疾病中的应用。这些疾病的优选实例有糖尿病,特别是非胰岛素依赖型糖尿病,增加的脂质和胆甾醇水平,特别是低 HDL- 胆甾醇、高 LDL- 胆甾醇、或高甘油三酯水平,动脉粥样硬化疾病,代谢综合征 (X 综合征),升高的血压,内皮功能障碍,促凝血状态,异常脂肪血症,多囊卵巢综合征,炎症性疾病如类风湿性关节炎,骨关节炎,银屑病和其它皮肤病症,和增殖性疾病。

[0192] 另外,本发明涉及如上定义的化合物在制备药物中的应用,所述药物用于治疗 and / 或预防由 PPAR δ 和 / 或 PPAR α 激动剂调节的疾病。这些疾病的优选实例有糖尿病,特别是非胰岛素依赖型糖尿病,增加的脂质和胆甾醇水平,特别是低 HDL- 胆甾醇、高 LDL- 胆甾醇、或高甘油三酯水平,动脉粥样硬化疾病,代谢综合征 (X 综合征),升高的血压,内皮功能障碍,促凝血状态,异常脂肪血症,多囊卵巢综合征,炎症性疾病如类风湿性关节炎,骨关节炎,银屑病和其它皮肤病症,和增殖性疾病。这些药物包含如上定义的化合物。

[0193] 式 (I) 化合物可以通过以下提供的方法、通过实施例中提供的方法或通过类似方法制备。对于单个反应步骤的适当的反应条件对于本领域技术人员是已知的。原材料或者可商购或者可以通过类似于以下提供的方法的方法、通过本文引用的参考文献描述的方法、或通过本领域已知的方法制备。

[0194] 在反应路线 1 至反应路线 5 中描述了具有通式结构 I 的化合物、特别是按照式 Ia 至 Ik 的化合物的合成。反应路线 6 至反应路线 8 描述了炔烃结构单元 (building block) 5 和 6 (反应路线 1) 的合成, 与 11 和 12 (反应路线 3)、6 和 7 (反应路线 5) 和酸 5 和胺 6 (反应路线 4) 相同。

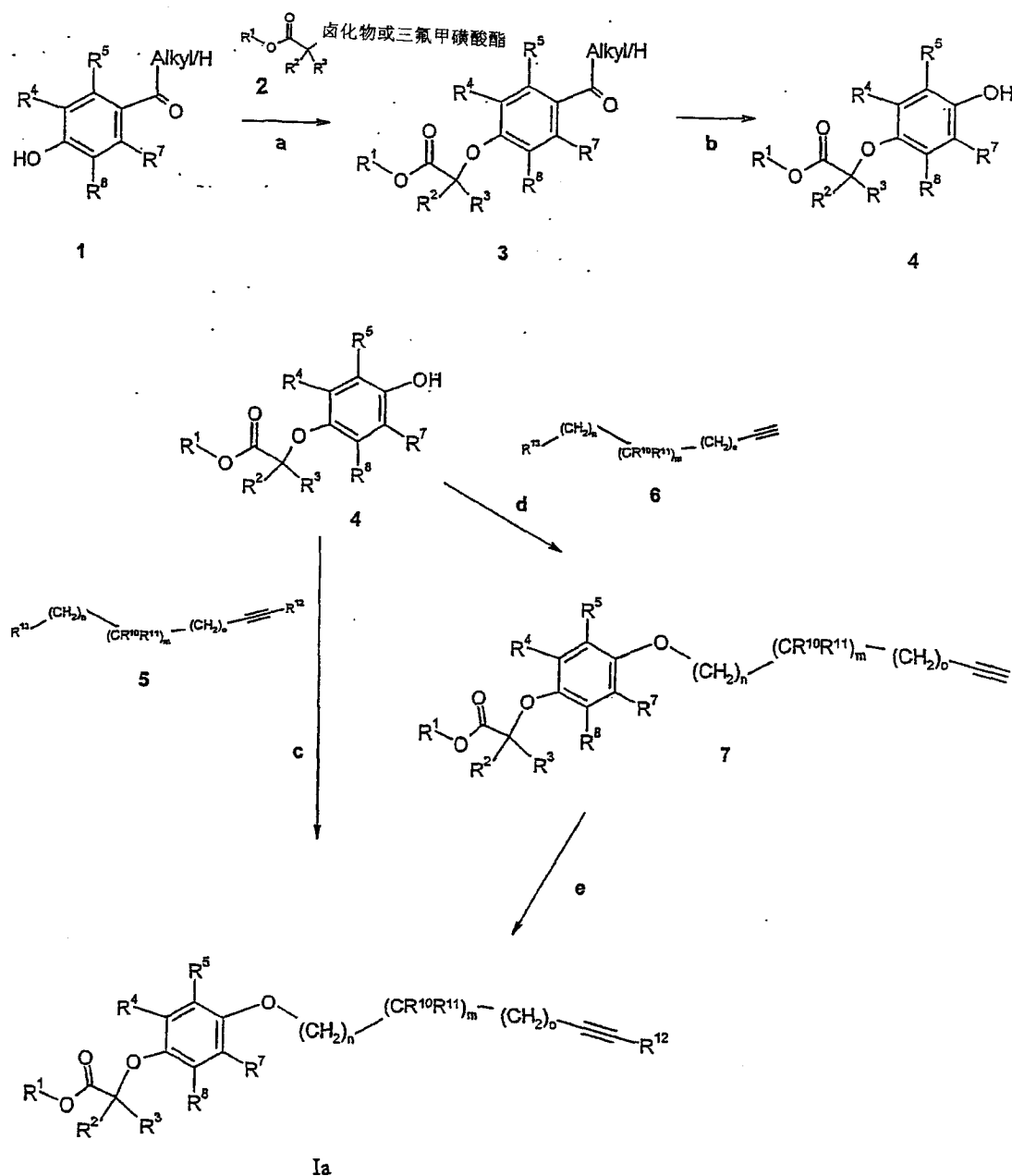
[0195] 可以按照反应路线 1 完成本发明具有通式结构 I 的化合物、特别是其中 X^1 和 X^2 等于氧的式 Ia 的化合物的合成。

[0196] 羟基醛或羟基芳基烷基酮 1 是已知的或者可以通过本领域已知的方法制备, 例如通过将下列反应顺序应用于酚 1, 其中任选地 R^4 、 R^5 、 R^7 或 R^8 之一是氟原子: i) 将酚羟基保护为甲氧基; ii) 将羰基保护为缩醛或酮缩醇; iii) 脱质子化和烷基化以引入另外的取代基 R^4 、 R^5 、 R^7 或 R^8 ; iv) 整体或顺序脱保护。将酚 1 与式 2 的 α 卤代酯在碱如碳酸钾或碳酸铯的存在下在溶剂中在室温至 140°C 的温度范围内进行反应, 获得相应的醚化合物 3 (步骤 a), 所述溶剂如丙酮, 甲基-乙基酮, 乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺。例如在溶剂如二氯甲烷中使用间-氯过苯甲酸的 Baeyer Villiger 氧化, 并随后酯裂解, 获得化合物 4 (步骤 b)。炔烃 5 (如反应路线 6-8 所示制备) 与酚 4 按照众所周知的方法缩合 (步骤 c): 如果 R^{13} 表示羟基, 例如通过 Mitsunobu-反应, 使用三苯膦和偶氮二羧酸二叔丁酯、偶氮二羧酸二异丙酯或偶氮二羧酸二乙酯作为试剂; 该转化优选在溶剂如甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃中在环境温度下进行。

[0197]

反应路线 1

[0198]

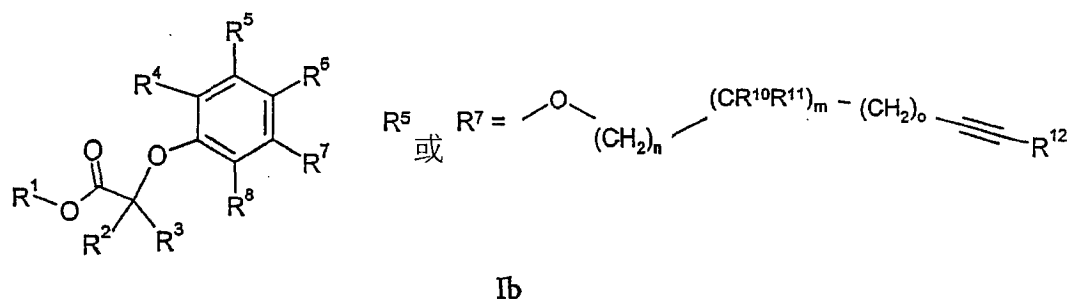


[0199] 备选地,如果 R¹³ 表示卤化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯部分,炔烃 5 可以与酚 4 在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、丙酮或甲基-乙基酮中在弱碱如碳酸铯或碳酸钾的存在下,在室温至 140℃ 的温度下、优选在 50℃ 左右反应,获得醚化合物 Ia (步骤 c)。R¹² 也可以表示保护基,例如三甲基甲硅烷基。例如通过使用 n-Bu₄NF 去除保护基,形成游离乙炔,其可以通过如下所述的 Sonogashira- 反应改变,获得新的醚化合物 Ia。该转化可以在酯 Ia (R¹² = H, R¹ = 烷基) 或在酸 Ia (R¹² = H, R¹ = H) 上实行。备选地,酚 4 可以与炔烃 6 (如反应路线 6 至 8 所示制备) 反应获得炔烃 7 (步骤 d)。R¹³ = OH 的炔烃 5 或 6 也可以原位转化为相应的三氟甲磺酸酯,例如用三氟甲磺酸酐 / 2,6-二叔丁基吡啶在二氯甲烷中在 0℃ 至室温下处理。所述三氟甲磺酸酯然后可以与酚 4 在溶剂中,在弱碱如碳酸铯或碳酸钾的存在下,在室温至 140℃ 的温度范围内、优选在 50℃ 左右反应,分别获得醚化合物 Ia (步骤 c) 或 7 (步骤 d),所述溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、丙酮或甲基-乙基酮。中间体 7 可以进一步经受 Sonogashira 偶联条件 (例如参见反应路线 6

和 7 中的描述, 或 Natchus, Michael G. ; Bookland, Roger G. ; Laufersweiler, Matthew J. ; Pikul, Staszek ; Almstead, Neil G. ; De, Biswanath ; Janusz, Michael L ; Hsieh, Lily C ; Gu, Fei ; Pokross, Matthew E. ; Patel, Vikram S. ; Garver, Susan M. ; Peng, Sean X. ; Branch, Todd M. ; King, Selane L. ; Baker, Timothy R. ; Foltz, David J. ; Mieling, Glen E. Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44 (7), 1060-1071) 以获得最终化合物 Ia (步骤 e)。式 Ia 的酯可以任选地按照标准方法被水解, 例如通过在极性溶剂混合物如四氢呋喃 / 乙醇 / 水中用碱金属氢氧化物如 LiOH 或 NaOH 处理, 导致羧酸 Ia。

[0200] 具有相同反应顺序的类似反应路线适用于异构化合物系列, 获得通式 I 的化合物, 特别是按照式 Ib 的化合物:

[0201]

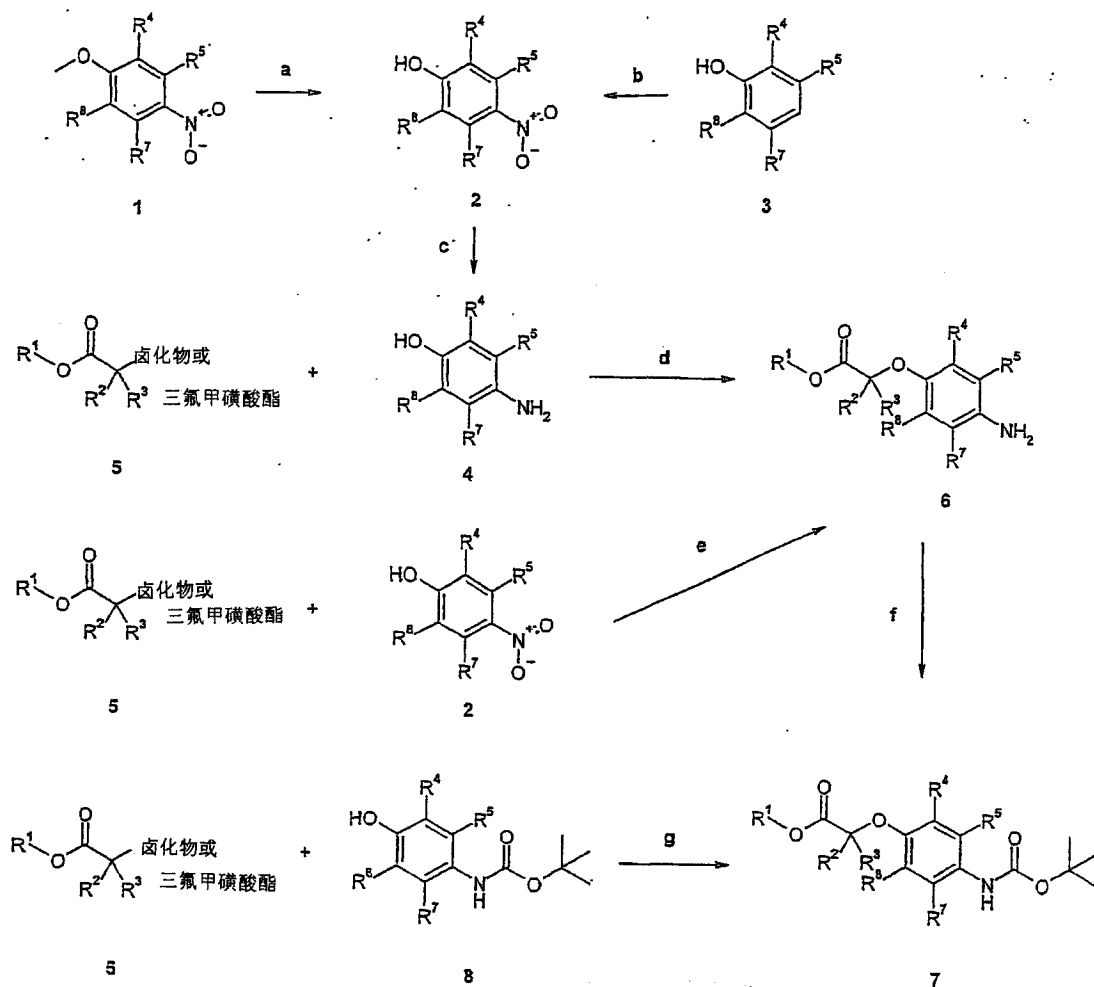


[0202] 根据反应路线 2 和 3 可以完成具有通式结构 I 的化合物、特别是按照其中 X¹ 等于 O 且 X² 等于氮的式 Ic 的化合物的合成。

[0203]

反应路线 2

[0204]



[0205] 反应路线 2 的硝基-酚 2 可商购、已知或者可以由茴香醚 1 通过脱甲基化来合成, 所述脱甲基化是在乙酸中在室温和 120°C 之间用 62% HBr 水溶液进行的 (步骤 a)。备选地, 可以按照完全确立的方法将酚 3 在对位上硝化, 例如在溶剂如 Et₂O 中, 使用 NaNO₃ 在水 / 浓盐酸中的溶液, 接着在室温下加入乙酸酐 [按照 P. Keller, Bull. Soc. Fr. 1994, 131, 27-29 的方法], 获得酚 2 (步骤 b)。硝基-酚 2 然后在醇如 EtOH 或 MeOH 中、在 Pd/C 和任选地酸如 HCl 或 AcOH 的存在下在室温下氢化, 获得苯胺 4 (步骤 c)。中间体 4 然后在 K₂CO₃ 或 Cs₂CO₃ 的存在下在溶剂如乙腈或丙酮中, 在 10°C 和 60°C 之间、优选在室温下用化合物 5 (例如溴乙酸 5) 0-烷基化, 以获得反应路线 2 的中间体 6 (步骤 d)。活化的酯 5 可商购或者可以通过本领域已知的方法合成。三氟甲磺酸酯 5 可以由相应的醇制备。苯胺 6 可以备选地由化合物 5 和硝基酚 2 以两步方法合成: 首先通过如上所述的 0-烷基化, 接着使用催化量的 Pd/C、在醇如 MeOH 或 EtOH 中、任选地在 AcOH 或 HCl 的存在下氢化 (步骤 e)。在四氢呋喃中在室温和溶剂回流温度之间的温度下使用二碳酸二叔丁酯的 BOC-保护获得化合物 7 (步骤 f)。化合物 7 也可以如关于合成化合物 6 所述使用 K₂CO₃ 或 Cs₂CO₃, 直接由化合物 5 和 BOC-保护的苯胺 8 (其例如通过在标准条件下用二碳酸二叔丁酯处理苯胺 4 可获得) 合成 (步骤 g)。

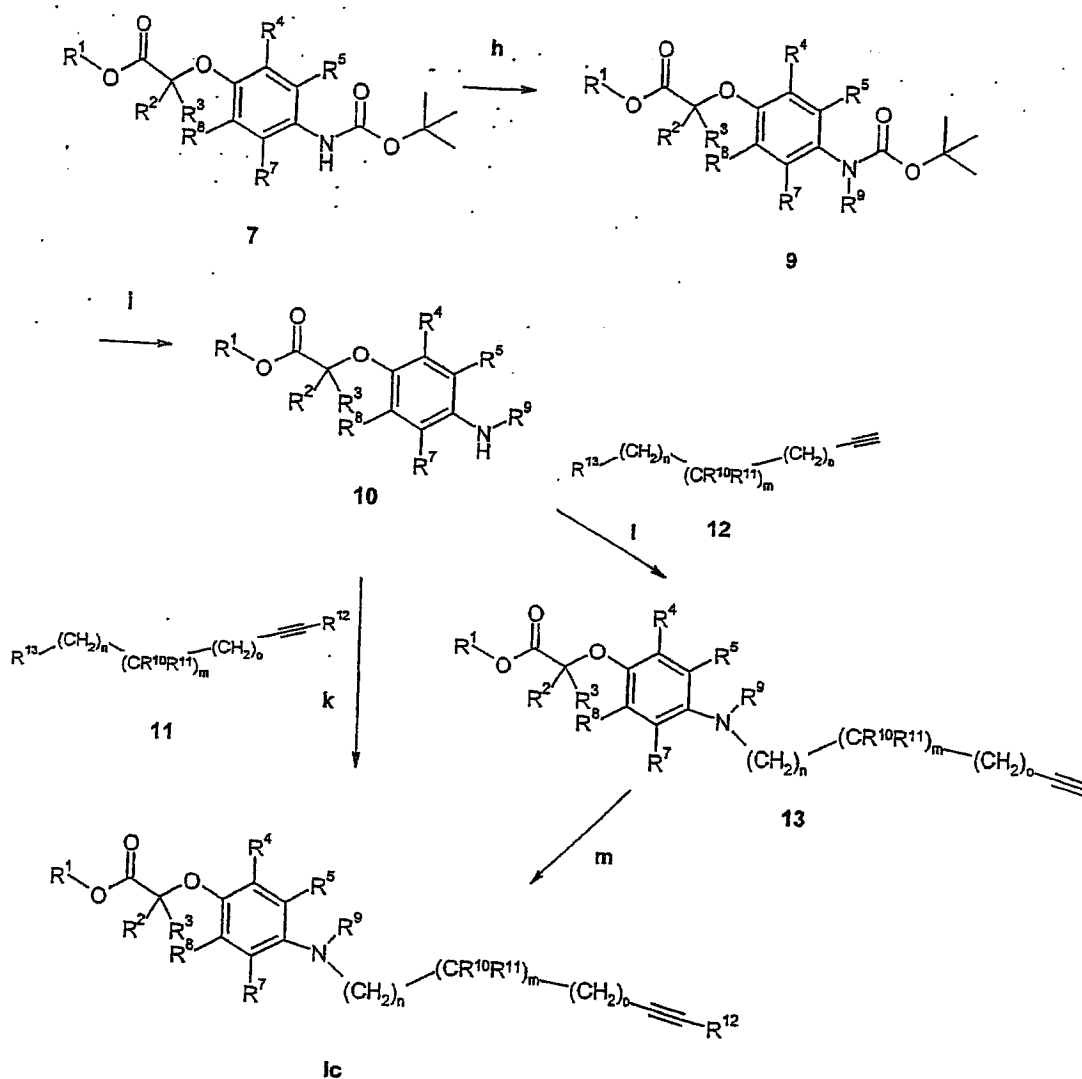
[0206] 反应路线 3 的中间体 7 (等于反应路线 2 的化合物 7) 可以使用氢化钠和反应性 R⁹-卤化物 / 甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯任选地在氮上被烷基化, 以获得化合物 9 (步骤 h, 反应路线 3)。在 0°C 至室温下的标准 BOC-脱保护 (TFA/CH₂Cl₂, 或二噁烷中 HCl) 获得苯胺

10(步骤 i, 反应路线 3)。使用 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二甲基乙酰胺或四氢呋喃中的氢化钠或钠、碳酸钾或碳酸铯, 在 0°C 至室温下与活化炔烃 H(R^{13} 是卤化物, 甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯) 反应, 获得化合物 Ic(步骤 k)。 R^{12} 也可以表示保护基, 例如三甲基甲硅烷基。例如通过使用 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 去除保护基, 形成游离乙炔, 其可以通过如下所述的 Sonogashira 反应改变, 获得新的醚化合物 Ic。该转化可以在酯 Ic($R^{12} = \text{H}$, $R^1 = \text{烷基}$) 或在酸 Ic($R^{12} = \text{H}$, $R^1 = \text{H}$) 上实行。第二个苯胺化合物 Ic($R^9 = \text{H}$) 可以用 NaH_2PO_3 水溶液和甲醛在室温和 65°C 之间还原性甲基化 [Loibner, H., Pruckner, A., Stuetz, A., Tetrahedron Lett. 1984, 25, 2535-2536] 以获得 $R^9 = \text{Me}$ 的化合物 Ic。备选地, 苯胺 10 可以与炔烃 12(如反应路线 6 至 8 中所示制备) 反应以获得炔烃 13。中间体 13 可以进一步经受 Sonogashira 偶联条件(例如参见反应路线 6 和 7 中的描述, 或 Natchus, Michael G.; Bookland, Roger G.; Laufersweiler, Matthew J.; Pikul, Staszek; Almstead, Neil G.; De, Biswanath; Janusz, Michael J.; Hsieh, Lily C.; Gu, Fei; Pokross, Matthew E.; Patel, Vikram S.; Garver, Susan M.; Peng, Sean X.; Branch, Todd M.; King, Selane L.; Baker, Timothy R.; Foltz, David J.; Mieling, Glen E. Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(7), 1060-1071) 以获得最终化合物 Ic(步骤 m)。随后在四氢呋喃/EtOH 或另外的适当溶剂中用 LiOH、NaOH 或 KOH 水溶液水解, 生成反应路线 3 的化合物 Ic, 为游离酸的形式。

[0207]

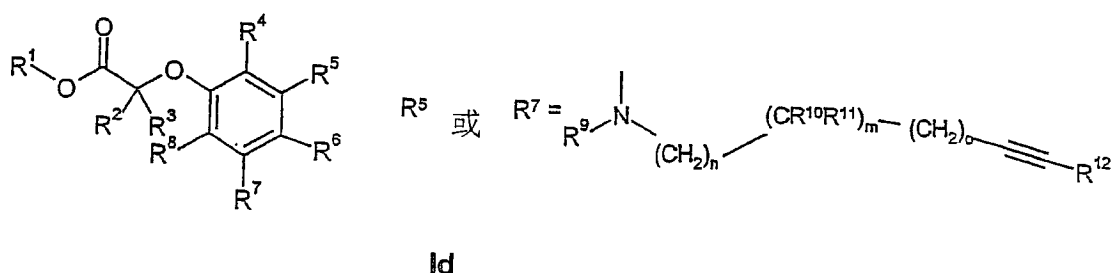
反应路线 3

[0208]



[0209] 具有相同反应顺序的类似反应路线适用于异构化合物系列, 获得通式 I 的化合物, 特别是按照式 Id 的化合物:

[0210]



[0211] 作为反应路线 2 所述的顺序的备选方案, 含氮中间体可以由适当的携带酚式羟基部分的中间体制备。在这些中间体中, 任选地携带一个或多个保护官能团, 酚式 OH 基团可以通过本领域已知的方法被相应的芳族 NH_2 官能团替换。例如通过 Tetrahedron Letters 43(42), 7617-7619 (2002) 中所述的三步顺序: i) 将酚部分转化为其三氟甲磺酸酯 (三氟甲磺酸酐, 2,6-二甲基吡啶, 4-二甲基氨基吡啶, 二氯甲烷, 0°C 至室温; ii) 用二苯甲酮亚胺, 二-钨-三(二亚苄基丙酮)复合物, S-(-)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘, 碳酸铯, 甲苯, 在 Schlenk 管中, 在约 120°C 的温度下处理三氟甲磺酸酯; iii) 在湿四氢呋喃中优选在室温下用催化量的盐酸处理, 释放芳族 NH_2 部分。

[0212] 根据反应路线 4 可以完成具有通式结构 I 的化合物、特别是按照其中 X^1 等于 0 和 X^2 等于 $(CH_2)_pNR^9CO$ 或 $(CH_2)_pCONR^9$ 的式 Ie 和 If 的化合物的合成。

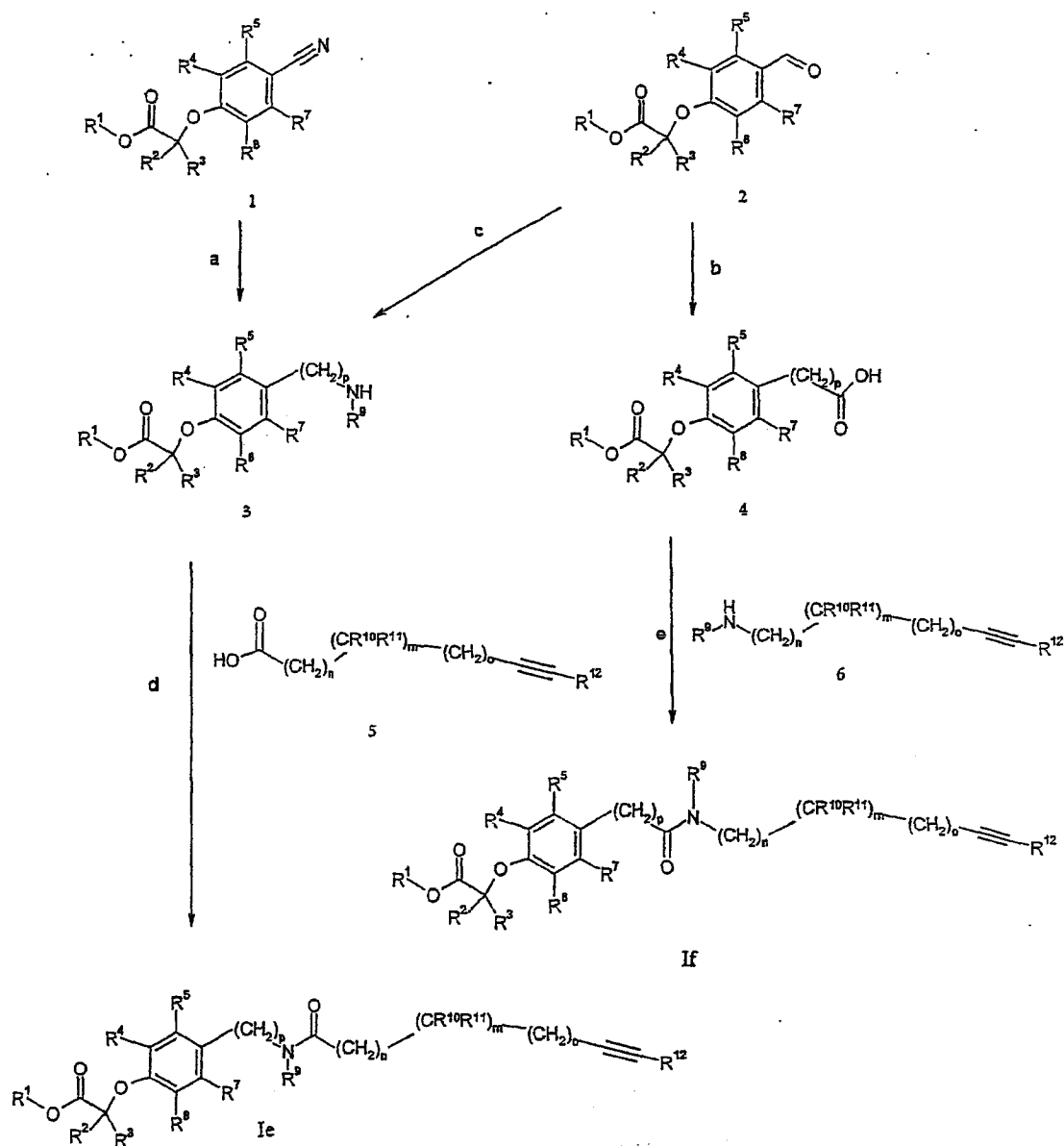
[0213] 腈 1 和醛 2 可以由相应的氰基 - 或甲酰基 - 酚 (其是已知的、可商购的或可以通过本领域已知的方法制备) 通过与活化酯 (反应路线 2 中的化合物 5) 在碱如碳酸钾或碳酸铯的存在下, 在溶剂如丙酮、甲基 - 乙基酮、乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中, 在室温至 140°C 的温度范围内反应来制备。腈化合物 1 的氢化, 例如在乙酸和乙醇的混合物中使用披钼木炭, 获得 $p = 1$ 的化合物 3 (步骤 a)。 $p = 0$ 的化合物 3 的制备已经在反应路线 2 和 3 (化合物 6, 反应路线 2, 和化合物 10, 反应路线 3) 中描述。

[0214] $p = 2$ 的化合物 3 可以由化合物 2 以两步方法制备: i) 用硝基 - 甲烷和乙酸铵在约 110°C 的温度下处理以形成相应的硝基苯乙烯化合物; ii) 在强酸如硫酸或盐酸的存在下、在溶剂如乙醇或乙酸中、和在室温至 100°C 的温度范围内用披钼木炭氢化 (步骤 c)。为了引入取代基 R^9 , 可以类似于如反应路线 2 和 3 所述进行化合物 3 的 BOC- 保护, 接着烷基化和随后去除 BOC 基团。通过在标准条件下将醛 2 氧化为芳香族酸 4 可以制备化合物 4 (例如在叔丁醇和水的混合物中和在 3- 甲基 -2- 丁烯的存在下, 在大约室温的温度下用亚氯酸钠、磷酸二氢钠) (步骤 b)。

[0215]

反应路线 4

[0216]

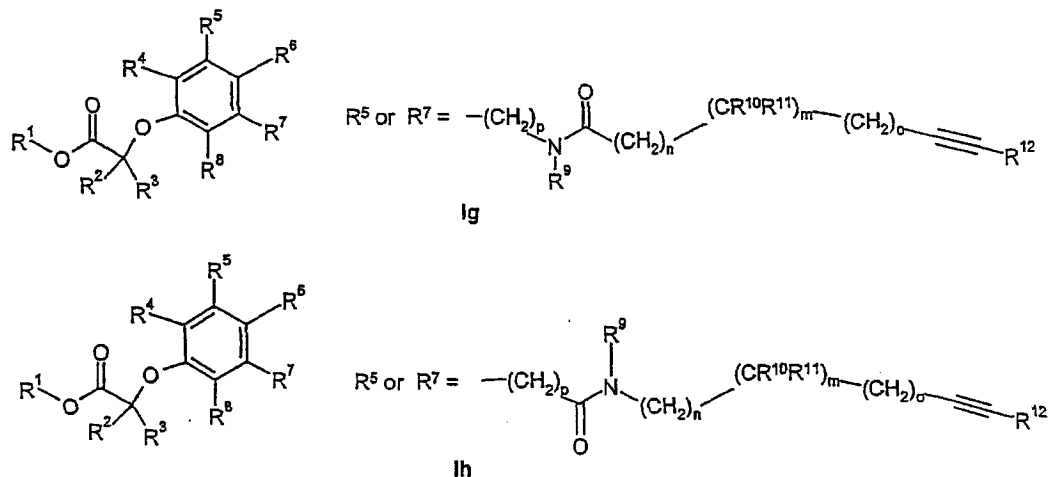


[0217] $p = 1$ 的化合物 4 可以由化合物 2 如下制备: 通过使用 (甲氧基甲基)-三苯基氯化磷作为试剂的 Wittig 反应, 用酸处理 Wittig 产物, 将形成的醛氧化为相应的酸 (步骤 b)。 $p = 2$ 的化合物 4 可以由化合物 2 如下制备: 通过使用例如二甲基 (苄氧基-羰基) 甲基膦酸酯的 Horner-Emmons 反应, 接着通过例如用披钨木炭氢化同时将双键还原和释放酯官能团 (步骤 b)。胺 3 或酸 4 与酸 5 或胺 6 的缩合可以使用公知的关于酰胺形成的方法来进行, 如在 0°C 和室温之间的温度下使用二氯甲烷中的 N -(3-二甲基氨基丙基)- N' -乙基-碳二亚胺-盐酸盐和 4-二甲基氨基-吡啶, 获得化合物 1e (步骤 d) 或 1f (步骤 e)。 R^{12} 也可以表示保护基, 例如三甲基甲硅烷基。例如通过使用 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 去除保护基, 形成游离乙炔, 其可以通过如下所述的 Sonogashira 反应改变, 以获得新的醚化合物 1e 或 1f。该转化可以在酯 1e 或 1f ($R^{12} = \text{H}$, $R^1 = \text{烷基}$) 上或在酸 1e 或 1f ($R^{12} = \text{H}$, $R^1 = \text{H}$) 上进行。备选地, 胺 3 或酸 4 可以与 $R^{12} = \text{H}$ 的炔烃 5 或 6 (如反应路线 6 至 8 所示制备) 缩合, 获得炔烃 1e ($R^{12} = \text{H}$) (步骤 d) 或 1f ($R^{12} = \text{H}$) (步骤 e)。中间体 1e ($R^{12} = \text{H}$) 或 1f ($R^{12} = \text{H}$) 可以进一步通过如反应路线 6 和 7 所述的 Sonogashira 偶联加工为最终的化合物 1e 或 1f [例如参见反应路线 6 和 7 中的描述或 Natchus, Michael G.; Bookland, Roger G.; Lauffersweiler,

Matthew J. ;Pikul, Staszek ;Almstead, Neil G. ;De, Biswanath ;Janusz, Michael J. ;Hsieh, Lily C ;Gu, Fei ;Pokross, Matthew E. ;Patel, Vikram S. ;Garver, Susan M. ;Peng, Sean X. ;Branch, Todd M. ;King, Selane L. ;Baker, Timothy R. ;Foltz, David L ;Mielsing, Glen E. Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44 (7), 1060-1071]. 式 Ie 或 If 的酯可以任选地按照标准方法被水解, 例如通过在极性溶剂混合物如四氢呋喃 / 乙醇 / 水中用碱金属氢氧化物如 LiOH 或 NaOH 处理, 获得羧酸 Ie 或 If。

[0218] 具有相同反应顺序的类似反应路线适用于异构化合物系列, 获得通式 I 的化合物, 特别是按照式 Ig 和 Ih 的化合物:

[0219]

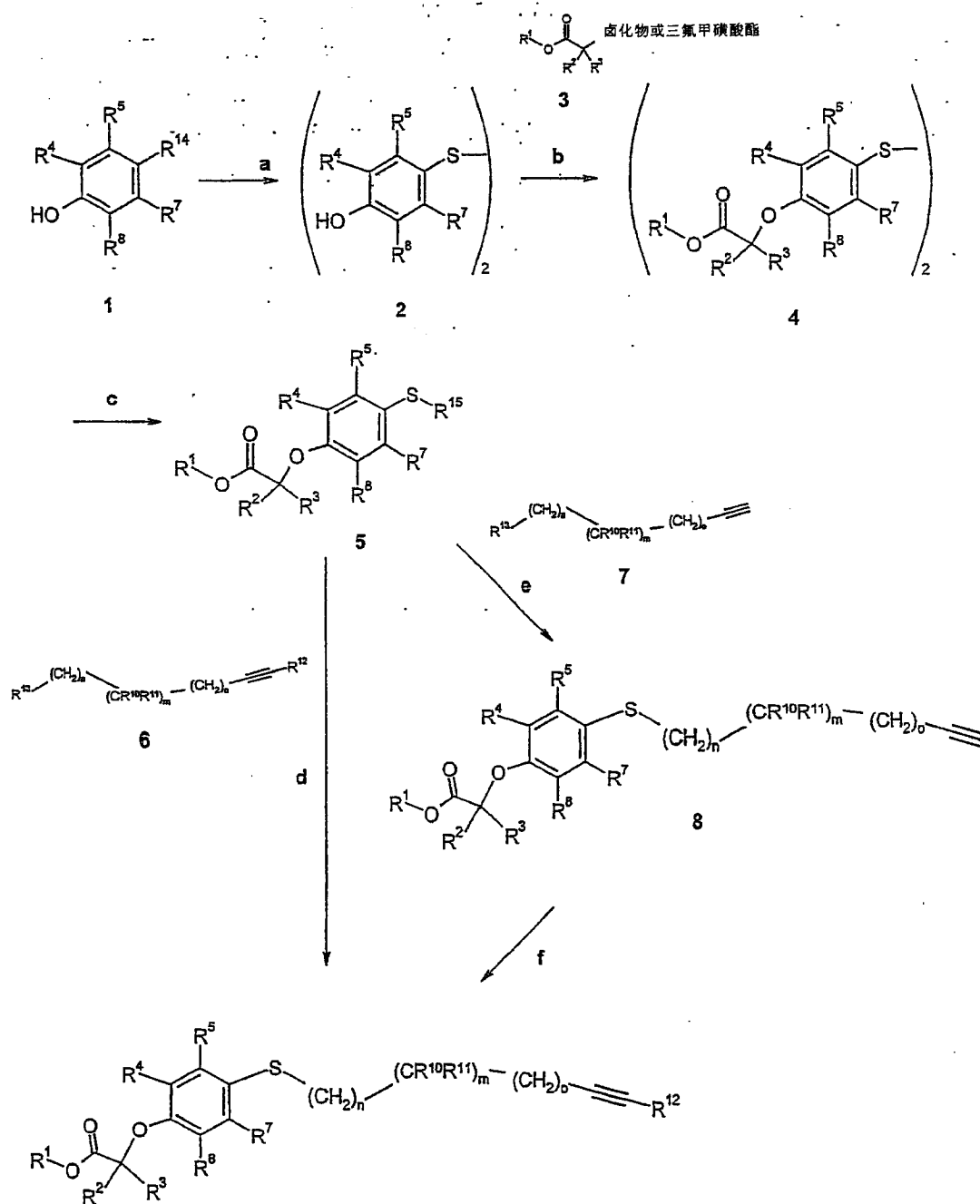


[0220] 非常类似于 X^1 和 / 或 X^2 等于 0 的相应类似物的合成 (反应路线 1), 可以完成具有通式结构 I 的化合物、特别是 X^1 和 / 或 X^2 等于 S 的式 Ii 的化合物的合成 (反应路线 5)。

[0221]

反应路线 5

[0222]



ii

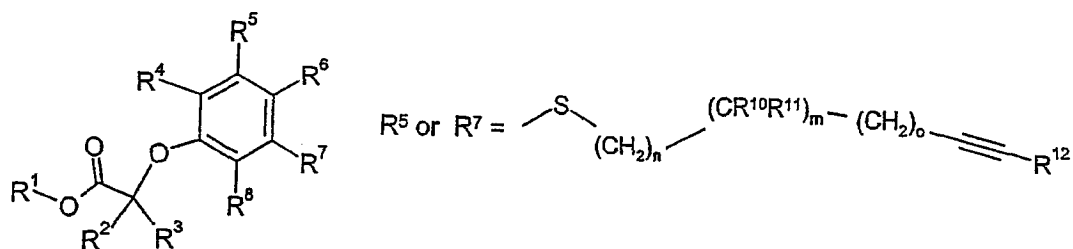
[0223] 适当的含硫中间体 1 ($R^{14} = \text{SH}$ 或 SCN) 是已知的, 可以通过本领域已知的方法制备或者如 W Zhi-Liang 和 AP Kozikowski (Journal of Organic Chemistry (2003), 68 (23), 9116-9118) 所述由酚中间体制备: 在溶剂如甲醇中, 优选在 0°C 和室温之间, 用硫氰酸钠、溴化钠和溴处理酚中间体, 获得相应的 4-氰硫基-酚; 随后在溶剂如四氢呋喃中, 在约 0°C 的温度下用氢化铝锂还原, 释放相应的 4-巯基-酚 1 ($R^{14} = \text{SH}$)。备选地, 携带芳族 SH 部分的中间体可以制备自携带酚式羟基官能团的适当的中间体。在这些任选地携带一个或多个保护官能团的中间体中, 酚式 OH 基团可以通过本领域已知的方法被相应的 SH 官能团替代。例如通过如 J. Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals 43 (7), 683-691, (2000) 所述的三步顺序: i) 将酚部分转化为其三氟甲磺酸酯 (三氟甲磺酸酐, 三乙胺, 二氯甲烷, 低温下, 优选约 -30°C); ii) 在溶剂混合物如甲苯和四氢呋喃中, 在 60°C 至 150°C 的温度范

围内,用三异丙基硅烷硫羟酸酯、四(三苯膦)-钯(0)处理;在甲醇中,优选在0℃左右用氯化氢处理甲硅烷基硫,释放酚SH部分。备选地,可以在水中在室温至回流温度下用NaOH水解氰硫基酚1,并在高温下、优选在95℃作用在DMSO中氧化为二硫酚2(步骤a)。上述苯硫酚1也可以氧化为二硫酚2(步骤a)。酚2与式3的 α 卤代酯或三氟甲磺酸酯在碱如碳酸钾或碳酸铯的存在下,在溶剂如丙酮、甲基-乙基酮、乙腈或N,N-二甲基甲酰胺中,在室温至100℃的温度范围内反应,获得相应的醚化合物4(步骤b)。如文献[Netherton, Matthew R.;Fu, Gregory C. Organic Letters(2001),3(26),4295-4298]所述在室温下在DMF中用(n-Bu₃PH)BF₄和Hunig's碱将二硫酚还原,获得苯硫酚5(R¹⁵=H)(步骤c)。该反应也可以使用乙酸酐进行,获得稳定的化合物5(R¹⁵=Ac)(步骤c)。

[0224] 炔烃6(如反应路线6至8所示制备)与苯硫酚5(R¹⁵=H)按照公知方法缩合(步骤d);如果R¹³表示羟基,例如通过Mitsunobu-反应,使用三苯膦和偶氮二羧酸二叔丁酯、偶氮二羧酸二异丙酯或偶氮二羧酸二乙酯作为试剂;该转化优选在溶剂如甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃中在环境温度下进行。备选地,如果R¹³表示卤化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯部分,炔烃6可以与S-乙酰保护的5(R¹⁵=Ac)在溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、丙酮或甲基-乙基酮中在甲醇和弱碱如碳酸铯或碳酸钾的存在下,在0℃至140℃的温度下、优选在室温左右下反应,获得醚化合物Ii(步骤d)。R¹²也可以表示保护基,例如三甲基甲硅烷基。例如通过使用n-Bu₄NF去除保护基,形成游离乙炔,其可以通过如下所述的Sonogashira反应改变,获得新的醚化合物Ii。该转化可以在酯Ii(R¹²=H,R¹=烷基)或在酸Ii(R¹²=H,R¹=H)上实行。备选地,类似于步骤d所述的转化,化合物5(R¹⁵=H或Ac)可以与炔烃7反应获得炔烃8(步骤e)。中间体8可以经受Sonogashira偶联条件(例如参见反应路线6和7中的描述,或Natchus, Michael G.;Bookland, Roger G.;Laufersweiler, Matthew J.;Pikul, Staszek;Almstead, Neil G.;De, Biswanath;Janusz, Michael J.;Hsieh, Lily C;Gu, Fei;Pokross, Matthew E.;Patel, Vikram S.;Garver, Susan M.;Peng, Sean X.;Branch, Todd M.;King, Selane L.;Baker, Timothy R.;Foltz, David J.;Mieling, Glen E. Journal of Medicinal Chemistry(2001),44(7),1060-1071)以获得最终化合物Ii(步骤f)。R¹³=OH的炔烃6或7也可以原位转化为相应的三氟甲磺酸酯,例如用三氟甲磺酸酐/2,6-二叔丁基吡啶在CH₂Cl₂中在0℃至室温下处理。所述三氟甲磺酸酯然后与苯硫酚5(R¹⁵=H)在溶剂中,在弱碱如碳酸铯或碳酸钾的存在下,在室温至140℃的温度范围内、优选在50℃左右反应,获得醚化合物Ii(步骤d或e),所述溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、丙酮或甲基-乙基酮。式Ii的酯可以任选地按照标准方法被水解,例如通过在极性溶剂混合物如四氢呋喃/乙醇/水中用碱金属氢氧化物如LiOH或NaOH处理,导致羧酸Ii。

[0225] 具有相同反应顺序的类似反应路线适用于异构化合物,获得通式I的化合物,特别是按照式Ik的化合物:

[0226]



11k

[0227] $X^1 = S$ 的通式 I 的化合物可以由适当的苯硫酚前体制备, 所述苯硫酚前体它们本身可以通过应用上述方法将适当的酚中间体转化为相应的苯硫酚而获得。

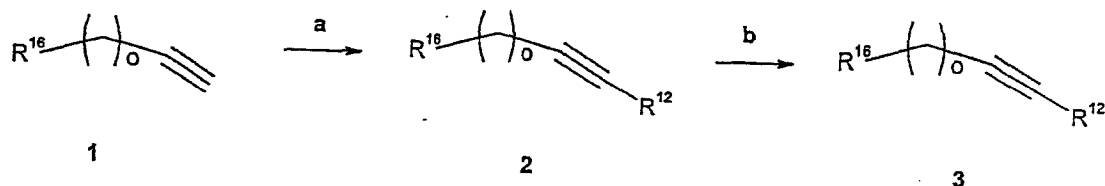
[0228] 通式 I 的化合物可以含有一个或多个立构中心并且可以任选地通过本领域公知的方法分离成旋光纯的对映异构体或非对映异构体, 例如通过 HPLC 色谱法, 在手性 HPLC 柱上的色谱法, 使用手性洗脱剂的色谱法, 或用旋光纯的醇衍生化以形成酯, 其可以通过常规 HPLC 色谱法分离并然后转化回对映异构体纯的酸 I ($R^1 = H$)。此外, 外消旋化合物可以经由非对映体的盐, 通过用旋光纯的胺结晶而被分离成它们的对映体, 所述胺如例如 (R) 或 (S)-1-苯基-乙胺, (R) 或 (S)-1-萘-1-基-乙胺, 番木鳖碱, 奎宁或奎尼定。

[0229] 反应路线 6 至 8 描述了炔烃结构单元 5 和 6 (反应路线 1) 的合成, 与 11 和 12 (反应路线 3)、6 和 7 (反应路线 5) 和酸 5 和胺 6 结构单元 (反应路线 4) 相同。

[0230]

反应路线 6

[0231]



[0232] 羟基炔烃 1 ($R^{16} = OH$) 或氨基炔烃 1 ($R^{16} = NHR^9$ 或 N-保护的 NR^9) 或炔烃酯 1 ($R^{16} = COO$ 烷基) 是已知的或者可以通过本领域已知的方法制备。炔烃 1 进行钯-和铜介导的与卤代芳基或卤代杂芳基的偶联反应, 获得炔烃 2 (步骤 a), 其中 R^{12} 是芳基或杂芳基。这些 Sonogashira 偶联的进行优选使用催化量的: $Pd(PPh_3)_4/CuI$, 在 $45^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 下在哌啶中, 类似于文献方法 [Stara, Irena G.; Stary, Ivo; Kollarovic, Adrian; Teply, Fikp; Saman, David; Fiedler, Pavel. Collect. Czech. Chem. Commun. (1999), 64(4), 649-672]; $Pd(PPh_3)_4/CuI/Et_3N$, 在 DMF 中在室温下 [Natchus, Michael G.; Bookland, Roger G.; Laufersweiler, Matthew J.; Pikul, Staszek; Almstead, Neil G.; De, Biswanath; Janusz, Michael J.; Hsieh, Lily C.; Gu, Fei; Pokross, Matthew E.; Patel, Vikram S.; Garver, Susan M.; Peng, Sean X.; Branch, Todd M.; King, Selane L.; Baker, Timothy R.; Foltz, David J.; Mieling, Glen E. Journal of Medicinal Chemistry (2001), 44(7), 1060-1071]; 或 $Pd(PPh_3)_2Cl_2/CuI/Et_3N$, 在室温下在乙腈或 THF 中 [Thorand, Stephan; Krause, Norbert; Journal of Organic Chemistry (1998), 63(23), 8551-8553] (步骤 a)。

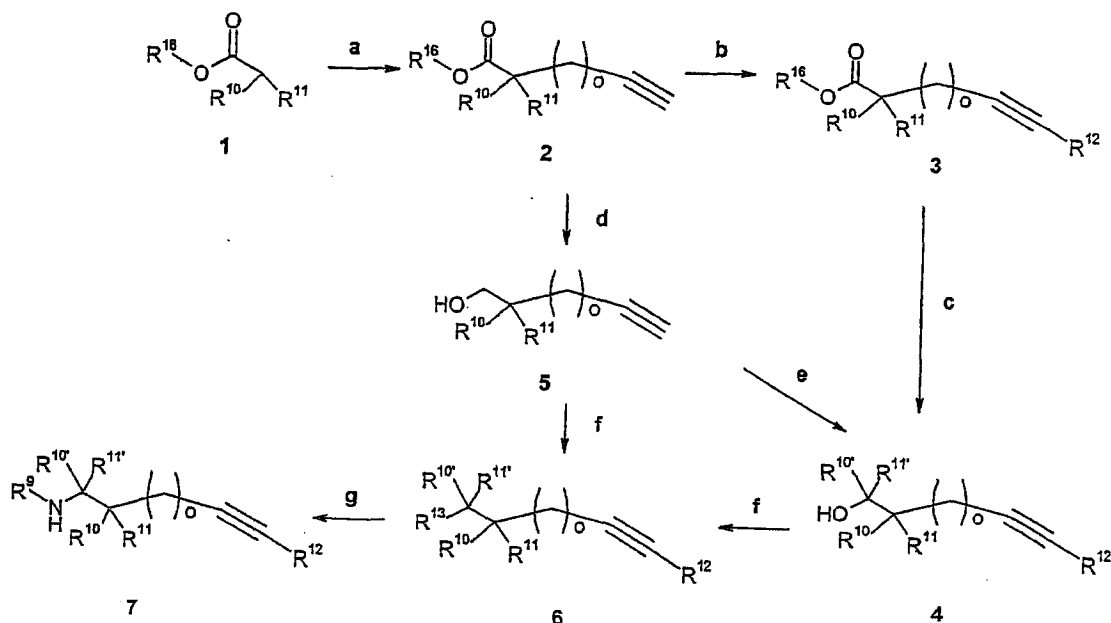
[0233] 最后, 反应路线 6 的醇 2 ($R^{16} = OH$) 可以转化为式 3 化合物 ($R^{16} = O$ 甲磺酸酯, O -p- 甲苯磺酸酯, 卤化物或三氟甲磺酸酯), 例如通过在碱如三乙胺的存在下、优选在 $-20^\circ C$

至室温的温度范围内在二氯甲烷中用甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯处理,或在 0℃至室温下在二氯甲烷中用亚硫酸(二)氯处理,或通过溶剂如四氢呋喃中、优选在室温和溶剂回流温度之间的温度范围内与四氯化碳或四溴化碳和三苯膦反应,或通过二氯甲烷中在 -30℃至室温之间用三氟甲磺酸酐、2,6-二甲基吡啶和 4-二甲基氨基吡啶处理;由此获得式 3 化合物,分别为甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯、氯化物、溴化物或三氟甲磺酸酯(步骤 b)。酯 2 ($R^{16} = \text{COO 烷基}$) 或胺 2 ($R^{16} = \text{N-保护的 NR}^9$) 的脱保护产生酸 3 ($R^{16} = \text{COOH}$) 或胺 3 ($R^{16} = \text{NHR}^9$),并且可以使用本领域公知的方法来完成(步骤 b)。在反应路线 6 中描述的所有反应与末端炔烃相容,因此在反应路线 6 中 R^{12} 也可以是氢原子。

[0234]

反应路线 7

[0235]



[0236] α 单-或二-取代的酯 2 (R^{10} 和 / 或 $R^{11} \neq \text{H}$) 可以如下合成:通过在溶剂如四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷中用碱如 LDA 或 HMDS 处理酯 1 ($R^{16} \neq \text{H}$),接着在 -78℃至室温之间的温度下加入一种或顺序地两种不同的烷基卤和一种炔烃卤化物 ($o > 0$),任选地使用 DMPU 或 HMPA 作为共溶剂(步骤 a, 反应路线 7)。为了合成 o 为 0 的炔烃 2,可以通过本领域已知的方法用 R^{10} -和 / 或 R^{11} -烷基卤将 3-丁炔酸衍生物在 α 碳原子上烷基化。如反应路线 6 的步骤 a 所述的 Sonogashira 偶联提供炔烃 3(步骤 b)。备选地,炔烃 3 可以使用适当的炔烃卤化物由酯 1 直接合成。 R^{12} 也可以表示保护基,例如三甲基甲硅烷基。例如通过使用 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 去除保护基可以任选地在中间体 3,4 或 7 中的每一个上进行,以获得游离的乙炔,其可以通过反应路线 6 的步骤 a 所述的 Sonogashira 反应改变,以形成新中间体 3,4 或 7。酯 2 或 3 的水解获得酸 2 或 3 ($R^{16} = \text{H}$;用于反应路线 4 的酸结构单元 5)。化合物 2 或 3 也可以是手性的并且可以任选地通过本领域公知的方法分离成旋光纯的对映体,例如在手性 HPLC 柱上的色谱法,或通过用旋光纯的醇衍生化以形成酯,其可以通过常规 HPLC 色谱法分离并然后转化回对映异构体纯的酸。此外,化合物 1 可以转化为手性酰胺,其可以用于不对称烷基化反应,这是本领域技术人员公知的。酯 3 可以随后在 -78℃至 0℃、优选在 -20℃下在溶剂如 THF 中用氢化铝锂还原,以获得醇 4 ($R^{10'} = R^{11'} = \text{H}$) (步骤 c)。酯 3 ($R^{16} \neq \text{H}$) 可以通过与烷基有机金属试剂反应进一步转化为 $R^{10'} = R^{11'}$ 的叔醇 4,优选在溶

剂如四氢呋喃或醚中使用烷基 Grignard 化合物,优选在 -15°C 至溶剂回流温度之间(步骤 c); $\text{R}^{10'}$ 和 $\text{R}^{11'}$ 表示如关于 R^{10} 和 R^{11} 定义的取代基。 $\text{R}^{10'}$ 不等于 $\text{R}^{11'}$ 的醇 4 可以通过连续步骤制备:i) 皂化为酸;ii) 任选地在 Cu(I) 盐的存在下,在醚或四氢呋喃中用 $\text{R}^{10'}\text{Li}$ 处理,获得烷基酮 $-\text{COR}^{10'}$;iii) 随后在醚或四氢呋喃中与 $\text{R}^{11'}\text{Li}$ 或氢化铝锂反应(步骤 c)。此外,酯 3 可以通过两步方法转化为仲醇 4($\text{R}^{10'} \neq \text{H}; \text{R}^{11'} = \text{H}$):i) 通过本领域已知的方法还原为相应的醛,例如通过在优选 -70°C 左右的温度下用氢化二异丁基铝处理;ii) 优选在上述关于酯 3 向叔醇 4 转化提供的条件下,通过与烷基有机金属化合物反应,将醛转化为相应的仲醇 4(步骤 c);该步骤可以任选地以对映体选择(enantioselective)或非对映体选择(diastereoselective)的方式,使用本领域技术人员公知的方法进行。酯 3 也可以通过标准的 Weinreb 合成转化为仲醇 4:i) 皂化为酸;ii) 与甲氧基-甲基胺形成 Weinreb 酰胺;iii) 与有机锂试剂反应和随后氢化二异丁基铝还原为醇 4(步骤 c)。备选地,炔烃 2 可以首先用氢化铝锂还原形成醇 5(步骤 d),其如反应路线 6 的步骤 a 所述经受 Sonogashira 偶联反应条件,获得结构单元 4(步骤 e)。醇 4 和 5 可以转化为活化的式 6 的结构单元($\text{R}^{13} = \text{O}$ 甲磺酸酯, $\text{O}p$ - 甲苯磺酸酯,卤化物或三氟甲磺酸酯),例如通过在二氯甲烷中在碱如三乙胺或吡啶的存在下、优选在 -20°C 至室温的温度范围内用甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯处理,可能接着在 2-丁酮中在回流温度下使用碘化钠的 Finkelstein 反应,或者通过在 CH_2Cl_2 中在 0°C 下用三氟甲磺酸酐/2,6-二叔丁基吡啶处理,以获得化合物 6,分别为甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯、碘化物或三氟甲磺酸酯(步骤 f)。在溶剂如 DMA、DMF 或二氯甲烷中在室温下使用过量的相应胺,式 6 的化合物可以进一步转化为胺 7(步骤 g)。在反应路线 7 中描述的所有反应与末端炔烃相容,因此在反应路线 7 中 R^{12} 也可以是氢原子。

[0237]

反应路线 8

[0238]

[0239] 通过本领域公知的方法,包含链长 m 、 n 和 o 的醇 1(反应路线 6 中的醇 2 和反应路线 7 中的醇 4 或 5) 可以转化为链长为 $m+1$ 或 $n+1$ 个碳原子的类似物,例如通过将 1 的伯羟基转化为适当的离去基,例如卤化物 2(步骤 a),接着与氰化物反应形成腈 3(步骤 b) 和皂化为酸 4(步骤 c)。酸 4 可以进一步转化为伯醇 5($\text{R}^{10'} = \text{H}, \text{R}^{11'} = \text{H}$),例如通过酯化和随后氢化铝锂还原(步骤 d)。任选地,该醇 5 可以通过关于由醇 1 合成醇 5 所述的反应顺序延伸至 $n+1$ 个碳原子的链长。含有一个或多个手性中心的醇-化合物 5 可以通过本领域公知的方法任选地分离成旋光纯的对映异构体或非对映异构体,例如通过 HPLC 色谱法,在手性 HPLC 柱上的色谱法,或用旋光纯的酸衍生化以形成酯,其可以通过常规 HPLC 色谱法分离。 α 单-或双取代的酸 6($\text{R}^{10'}$ 和 / 或 $\text{R}^{11'} \neq \text{H}; \text{R}^{10'} =$ 在开始定义的 $\text{R}^{10}; \text{R}^{11'} =$ 在开始定义的 R^{11}) 可以如下合成:通过将酸 4 转化为相应的酯,在溶剂如四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷中用碱如 LDA 或 HMDS 处理它们,接着加入一种或顺序地两种不同的烷基卤,反应优选在 -78°C 至室温下进行,接着酯水解,获得酸 6(步骤 e)。如反应路线 7 的步骤 c 所述,酸 6 的相应酯可以用作原材料来引入另外的取代基 $\text{R}^{10'}$ 和 $\text{R}^{11'}$ 。

[0240] 化合物 6 可以含有一个或多个立构中心并且可以任选地通过本领域公知的方法分离成旋光纯的对映异构体或非对映异构体,例如通过 HPLC 色谱法,在手性 HPLC 柱上的色谱法,或用旋光纯的醇衍生化以形成酯,其可以通过常规 HPLC 色谱法分离并然后转化回

对映异构体纯的酸 6。此外,化合物 4 可以转化为手性酰胺,其可以用于不对称烷基化反应,这是本领域技术人员众所周知的。酸 6 的酯化和随后氢化铝锂还原获得醇 5(步骤 f)。酸 6 也可以通过标准的 Weinreb 合成转化为仲醇 5:i) 与甲氧基-甲基胺形成 Weinreb 酰胺;ii) 与有机锂试剂反应和随后氢化二异丁基铝还原为醇 5(步骤 f)。该步骤可以任选地以对映体选择或非对映体选择的方式,使用本领域技术人员公知的方法进行。醇 5 可以转化为活化的式 7 的结构单元 ($R^{13} = O$ 甲磺酸酯, $Op-$ 甲苯磺酸酯, 卤化物或三氟甲磺酸酯), 例如通过在二氯甲烷中在碱如三乙胺或吡啶的存在下、优选在 -20°C 至室温的温度范围内用甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯处理, 任选地接着在 2-丁酮中在回流温度下使用碘化钠的 Finkelstein 反应, 或者通过在 CH_2Cl_2 中在 0°C 下用三氟甲磺酸酐 / 2,6-二叔丁基吡啶处理, 以获得化合物 7, 分别为甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯、碘化物或三氟甲磺酸酯(步骤 g)。在溶剂如 DMA、DMF 或二氯甲烷中在室温下使用过量的相应胺, 式 7 的化合物可以进一步转化为胺 8(步骤 h)。胺 8 也可以通过形成相应的酰胺, 随后使用本领域技术人员公知的方法还原, 由酸 4 或 6 合成(步骤 i)。在反应路线 8 中描述的所有反应都与末端炔烃相容 ($R^{12} = \text{H}$), 除了步骤 e, 在步骤 e 中需要应用本领域公知的方法来保护末端炔烃, 例如使用三甲基硅烷基基团。

[0241] 进行下列试验以便测定式 (I) 化合物的活性。

[0242] 可以在下列文献中找到有关进行试验的背景信息: Nichols JS 等“对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 配体结合结构域的闪烁亲近测定法的研发”(“Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain”), (1998)-《生物化学年鉴》(Anal. Biochem.) 257: 112-119。

[0243] 通过 RT-PCR 分别从人脂肪细胞和小鼠肝 cRNA 中获得人 PPAR δ 和 PPAR α 以及小鼠 PPAR γ 的全长 cDNA 克隆, 将它们克隆入质粒载体并通过 DNA 测序验证。构建细菌和哺乳动物表达载体以产生与 PPAR δ (aa 139-442)、PPAR γ (aa 174-476) 和 PPAR α (aa 167-469) 配体结合结构域 (LBD) 融合的谷胱甘肽-s-转移酶 (GST) 和 Gal4 DNA 结合结构域蛋白。为了完成该步骤, 通过 PCR 由全长克隆扩增编码 LBDs 的克隆的序列的部分且然后将它们亚克隆入质粒载体。通过 DNA 序列分析验证最终的克隆。

[0244] 通过标准方法在大肠杆菌菌株 BL21 (pLysS) 细胞中进行 GST-LBD 融合蛋白的诱导、表达和纯化(参考文献:《最新分子生物学方案》(Current Protocols in Molecular Biology), Wiley Press, 由 Ausubel 等编辑)。

[0245] 放射性配体结合试验

[0246] 在 HNM10 (50mM Hepes, pH 7.4, 10mM NaCl, 5mM MgCl_2 , 0.15mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 15mM DTT) 中测试 PPAR δ 受体的结合情况。对于每个 96 孔反应, 将 500ng 等量的 GST-PPAR δ -LBD 融合蛋白和放射性配体、例如 20000dpm [2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基-二氟甲硫基]-苯氧基]-乙酸通过振荡与 50 μl 的终体积中的 10 μg SPA 珠粒 (PharmaciaAmersham) 结合。将所得淤浆在 RT 下保温 1 小时并以 1300g 离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液并在 50 μl HNM 中再悬浮含有受体包被的珠粒的半干性沉淀。加入放射性配体, 反应体系在 RT 下温育 1 小时, 测定在试验化合物的存在下进行的闪烁近似计数。所有结合试验均在 96 孔平板上进行且使用 OptiPlates (Packard)

在 Packard TopCount 上测定结合配体的量。按照一式三份制作 10^{-10}M – 10^{-4}M 浓度范围内的剂量反应曲线。

[0247] 在 TKE50 (50mM Tris-HCl, pH 8, 50mM KCl, 2mM EDTA, 0.1mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 10mM DTT) 中测试 PPAR α 受体的结合情况。对于每个 96 孔反应, 通过振荡将 140ng 等量的 GST-PPAR α -LBD 融合蛋白与 50 μ l 的终体积中的 10 μ g SPA 珠粒 (PharmaciaAmersham) 结合。将所得淤浆在 RT 下保温 1 小时并以 1300g 离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液并在 50 μ l TKE50 中再溶解含有受体包被的珠粒的半干性沉淀。对于放射性配体结合, 例如加入 50 μ l 中的 10000dpm 2(S)-(2- 苯甲酰基 - 苯基氨基)-3-[4-[1,1- 二氟-2-(5- 甲基-2- 苯基 - 噁唑-4- 基)- 乙氧基]- 苯基]- 丙酸或 2,3- 二氟-2(S)- 甲氧基-3-[4-[2-(5- 甲基-2- 苯基 - 噁唑-4- 基)- 乙氧基]- 苯并 [b] 噻吩-7- 基)- 丙酸, 将该反应体系在 RT 下温育 1 小时并进行闪烁近似计数。所有结合试验均在 96 孔平板上进行且使用 OptiPlates (Packard) 在 PackardTopCount 上测定结合配体的量。在有 10^{-4}M 未结合化合物存在的情况下测定非特异性结合值。按照一式三份制作 10^{-10}M – 10^{-4}M 浓度范围内的剂量反应曲线。

[0248] 在 TKE50 (50mM Tris-HCl, pH 8, 50mM KCl, 2mM EDTA, 0.1mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 10mM DTT) 中测试 PPAR γ 受体的结合情况。对于每个 96 孔反应, 通过振荡使 140ng 等量的 GST-PPAR γ -LBD 融合蛋白与 10 μ g SPA 珠粒 (PharmaciaAmersham) 在 50 μ l 终体积中结合。将所得淤浆在 RT 下保温 1 小时并以 1300g 离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液并在 50 μ l TKE 中再溶解含有受体包被的珠粒的半干性沉淀。对于放射性配体结合, 例如加入 50 μ l 中的 10000dpm 2(S)-(2- 苯甲酰基 - 苯基氨基)-3-[4-[1,1- 二氟-2-(5- 甲基-2- 苯基 - 噁唑-4- 基)- 乙氧基]- 苯基]- 丙酸, 将该反体系在 RT 下温育 1 小时并进行闪烁近似计数。所有结合试验均在 96 孔平板上进行且使用 OptiPlates (Packard) 在 Packard TopCount 上测定结合配体的量。在有 10^{-4}M 未结合化合物存在的情况下测定非特异性结合值。按照一式三份制作 10^{-10}M – 10^{-4}M 浓度范围内的剂量反应曲线。

[0249] 荧光素酶转录报道基因试验

[0250] 使幼仓鼠肾细胞 (BHK21 ATCC CCL10) 生长在 37°C 下和 95% O_2 : 5% CO_2 气中的含有 10% FBS 的 DMEM 培养基中。以 10^5 个细胞 / 孔的密度将细胞接种在 6 孔平板上, 然后用 pFA-PPAR δ -LBD、pFA-PPAR γ -LBD 或 pFA-PPAR α -LBD 表达质粒 + 报道质粒进行批量转染。按照推荐的方案使用 Eugene 6 试剂 (Roche Molecular Biochemicals) 完成转染。在转染后 6 小时通过胰蛋白酶消化收集细胞并以 10^4 个细胞 / 孔的密度接种在 96 孔平板上。使细胞粘着 24 小时后, 除去培养基并用 100 μ l 不含酚红而含有测试物质或对照配体 (DMSO 终浓度 0.1%) 的培养基替换。在将细胞与物质一起温育 24 小时后, 丢弃 50 μ l 上清液, 然后加入 50 μ l 荧光素酶 Constant-Light 试剂 (Roche Molecular Biochemicals) 以裂解细胞并引发荧光素酶反应。用 Packard TopCount 测定荧光素酶的发光。将在试验化合物存在下的转录激活表示为相对于在不存在所述物质下温育的细胞的倍数活化 (fold-activation)。使用 Xlfit 程序 (ID Business Solutions Ltd. UK) 计算 EC₅₀ 值。

[0251] 本发明化合物的游离酸 (R^1 是氢) 对于 PPAR δ 显示出的 IC₅₀ 值为 0.5nM–10 μ M、优选 1nM–250nM, 对于 PPAR α 显示出的 IC₅₀ 值为 1nM–10 μ M、优选 5nM–500nM。其中 R^1 不是氢的化合物在体内转化为其中 R^1 是氢的化合物。下表显示对于选择的本发明的一些化合

物的测量值。

[0252]

	PPAR α IC ₅₀ (μ mol/l)	PPAR γ IC ₅₀ (μ mol/l)	PPAR δ IC ₅₀ (μ mol/l)
实施例 4	0.014	> 10	0.039
实施例 13	0.021	> 10	0.120
实施例 17	0.018	> 10	0.203

[0253] [0253] 式 (I) 的化合物和它们的药用盐和酯可用作药物,例如以药物制剂形式用于经肠的、肠胃外或局部给药。它们可以这样给药,例如经口给药,其形式如片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂;直肠给药,如以栓剂形式;肠胃外给药,如以注射液或输液形式;或者局部给药,如以软膏剂、乳膏剂或油剂形式。

[0254] 药物制剂的制备可以是以本领域技术人员熟悉的方式进行的,将所述的式 (I) 化合物和它们的药用盐连同合适的、非毒性的、惰性的、治疗相容的固体或液体载体物质以及如果需要,与普通的药物辅料一起制成盖仑给药形式。

[0255] 合适的载体材料不仅有无机载体材料,而且有有机载体材料。因此,可以使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐作为用于片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的合适载体材料为,例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇(但是,根据活性成分的性质,软明胶胶囊可能不需要载体)。制备溶液或糖浆的合适载体材料为,例如水、多元醇、蔗糖,转化糖等。注射液的合适载体材料为,例如水,醇类,多元醇,甘油和植物油。栓剂的合适载体材料为,例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的合适载体材料为甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液态蜡、液体石蜡、液态脂肪醇、甾醇类、聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0256] 可考虑使用常用的稳定剂、防腐剂、湿润和乳化剂、稠度改善剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂以及掩蔽剂和抗氧化剂作为药物辅料。

[0257] 根据所要控制的疾病、患者的年龄和个体状况以及给药方式,式 (I) 化合物的剂量可以在宽范围内变化,当然,在每个具体病例中将和个体需求相适合。对于成年患者,可考虑的日剂量为约 1mg 到约 1000mg,特别是约 1mg 到约 100mg。取决于剂量,便利的将日剂量以数个剂量单位施用。

[0258] 药物制剂便利地包含约 0.1-500mg、优选 0.5-100mg 的式 (I) 化合物。

[0259] 如下实施例用于更详细地说明本发明。然而,它们不是以任何方式限制本发明的范围。

[0260]

实施例

[0261] 缩略语:

[0262] EtOAc = 乙酸乙酯, n-BuLi = n-丁基锂, DEAD = 偶氮二羧酸二乙酯, DIAD = 偶氮二羧酸二异丙酯, DIBAL-H 溶液 = 氢化二异丁基铝溶液, DMF = N, N-二甲基甲酰胺, DMPU = 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮, eq. = 当量, h = 一个(多个)小时, DMSO = 二甲亚砜, EDCI = N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐, HPLC = 高效液相色谱法, HMDS = 六甲基二硅烷基胺, HMPA = 六甲基磷三酰胺, i. V. = 在真空中, LDA = 二异丙基氨基化锂, PdCl₂(Ph₃P)₂ = 二氯双(三苯膦)钯(II), Pd(Ph₃P)₄ = 四(三苯膦)钯, POCl₃ = 氯化磷, RT = 室温, TBME = 叔丁基甲基醚, TFA = 三氟乙酸, TFAA = 三氟乙酸酐, THF = 四氢呋喃。

[0263]

实施例 1

[0264] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

[0265] A]4,4'-联硫基二-邻-甲酚

[0266] 在 85 °C 下向 33.0g(825.6mmol)NaOH 在 200ml 水中的搅拌的溶液加入 44.0g(266.3mmol) 的 2-甲基-4-氰硫基-酚 [Wei, Zhi-Liang; Kozikowski, Alan P., A Short and Efficient Synthesis of the Pharmacological Research Tool GW501516 for the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ , Journal of Organic Chemistry (2003), 68 (23), 9116-9118]。将温度升高至 95 °C, 将混合物搅拌过夜。在冷却后 (10 °C), 加入乙醚和 90ml 浓 HCl 水溶液。用乙醚萃取水相 (两次)。用盐水洗涤有机相, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发。将残余物溶解在 300ml 的 DMSO 中并在 95 °C 下加热 2 小时。随后, 将溶液倒在冰水上, 用三份 1 升的 TBME 萃取。用 700ml 的水洗涤有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发以获得 42.1g 的标题化合物。

[0267] B]2-{4-[4-(1-乙氧羰基-1-甲基-乙氧基)-3-甲基-苯基二硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

[0268] 在 45 °C 下向 25.0g(89.8mmol) 4,4'-联硫基二-邻-甲酚和 52.7ml(360mmol) 溴异丁酸乙酯在 600ml DMF 中的溶液缓慢加入碳酸铯。将反应混合物在 45 °C 下搅拌 5 小时, 过滤, 蒸发, 然后在 EtOAc 和饱和 NH_4Cl 水溶液之间分配。用 EtOAc 两倍萃取, 用水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发溶剂, 接着快速色谱法分离 (SiO_2 , n-己烷/EtOAc 5 : 1), 获得 21.6g 的纯标题化合物。

[0269] C]2-(4-乙酰基硫烷基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0270] 向 9.2g(31.7mmol) 的 $[(n\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ [Netherton, Matthew R.; Fu, Gregory C, Air-Stable Trialkylphosphonium Salts: Simple, Practical, and Versatile Replacements for Air-Sensitive Trialkylphosphines. Applications in Stoichiometric and Catalytic Processes, Organic Letters (2001), 3 (26), 4295-4298] 在 150ml DMF (用氩气脱气) 中的溶液加入 11.5g(22.6mmol) 的 2-{4-[4-(1-乙氧羰基-1-甲基-乙氧基)-3-甲基-苯基二硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯。加入 5.43ml(31.7mmol) N-乙基二异丙基胺和 0.416ml(23.1mmol) 的水。在 2h 40min 后, 加入 5.14ml(54.4mmol) 的乙酸酐, 在 1h 20min 后, 用乙酸异丁酯稀释反应体系, 用 0.1N HCl 和盐水洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩并通过硅胶色谱法使用 EtOAc/n-庚烷 1 : 4 纯化, 获得 12.56g 的标题化合物, 为无色油。

[0271] MS : 319 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

[0272] D]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0273] 将 0.150g(0.47mmol) 的甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基酯 (实施例 1G) 和 0.115g(0.39mmol) 的 2-(4-乙酰基硫烷基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (实施例 1C) 溶解在 1.0ml 的乙腈和 0.1ml 的 MeOH 中, 用 0.07g(0.47mmol) 的 NaI 和 0.177g(0.54mmol) 的 Cs_2CO_3 处理。在环境温度下剧烈搅拌 2 天和过滤后, 蒸发溶剂, 将残余物溶解在二氯甲烷并再次过滤和蒸发。通过快速色谱法 (SiO_2 , 二氯甲烷/n-庚烷 1 : 1)

纯化,提供 0.118g 的标题化合物,为淡黄色油。

[0274] MS :480.2 (M)⁺。

[0275] E]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

[0276] 将 0.105g (0.22mmol) 以上制备的 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸乙酯溶解在 4ml 的 THF/EtOH(1 : 1) 中,在 0°C 下用 0.66ml (0.66mmol) 1N LiOH 处理,保持在环境温度下 22h。将反应混合物置入乙醚中,用 10% KHSO₄ 水溶液和 10% NaCl 水溶液洗涤。用乙醚萃取水相(两次)。干燥 (Na₂SO₄) 有机相并蒸发。将粗产物在戊烷中沉淀 (RT 至 4°C) 并滤析以获得 28mg 的标题化合物,为无色油。

[0277] MS :451.1 (M-H)⁻。

[0278] 如下制备用于 1D] 的甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯:

[0279] F]5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇

[0280] 将 5g (17mmol) 1-碘-3-三氟甲氧基-苯,973mg (1mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 160mg (1mmol) 碘化亚铜在 130ml 哌啶中的混合物在 50°C 下在氩气氛下搅拌 30min。在 50°C 下在 60min 内加入 2.125g (25mmol) 4-戊炔-1-醇。将温度升高至 80°C,在该温度下搅拌混合物 3h。冷却反应混合物至环境温度,倒入 10% KHSO₄ 的饱和水溶液/冰水 1/1 中,并用叔丁基甲基醚萃取两次。用水和盐水洗涤合并的萃取液(两次),并通过硫酸钠干燥。减压下去除溶剂,通过柱色谱法(硅胶,庚烷/AcOEt)纯化残余物以获得 3.4g 的标题化合物,为橙色油。

[0281] MS :244.2 (M)⁺。

[0282] G] 甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯

[0283] 在搅拌下在 15 分钟内向 2.02g (8.3mmol) 的 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇和 1.73ml (12.4mmol) Et₃N 在 100ml 的二氯甲烷中的冰冷溶液加入 0.67ml (8.7mmol) 甲磺酰氯,保持温度在 0-10°C。在 RT 下搅拌反应混合物 1h 15min。加入水,在 5min 后,将反应体系在乙醚和水之间分配。再次用乙醚萃取水(两次),用 10% NaCl 水溶液洗涤有机相,干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩,获得 2.50g 的标题化合物,为淡棕色油。

[0284] MS :322.1 (M)⁺。

[0285]

实施例 2

[0286] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

[0287] A]2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0288] 类似于实施例 1D] 所述方法,将 2-(4-乙酰基硫烷基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(实施例 1C]) 与 1-(4-碘-丁-1-炔基)-4-三氟甲基-苯(实施例 2E]) 反应,以获得标题化合物,为无色油。

[0289] MS :450.2 (M)⁺。

[0290] B]2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

[0291] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯

基)-丁-3-炔基硫烷基]-苯氧基]-丙酸乙酯,获得标题化合物,为淡黄色油。

[0292] MS:421.1 (M-H)⁻。

[0293] 如下制备用于 2A] 中的 1-(4-碘-丁-1-炔基)-4-三氟甲基-苯:

[0294] C]4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔-1-醇

[0295] 合成按照下述文献的方法进行:Stara, Irena G.;Stary, Ivo;Kollarovic, Adrian;Teply, Filip;Saman, David;Fiedler, Pavel, Coupling reactions of halobenzenes with alkynes. The synthesis of phenylacetylenes and symmetrical or unsymmetrical 1,2-diphenylacetylenes, Collect. Czech. Chem. Commun. (1999), 64(4), 649-672。向 5.0g (17.83mmol) 1-碘-4-三氟甲基-苯在 65ml 哌啶中的脱气(氩气)溶液加入 1.03g (0.89mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 0.17g (0.89mmol) CuI。将反应混合物在 50℃ 下搅拌 10min, 然后在 1h 内滴加 2.03ml (26.75mmol) 的丁-3-炔-1-醇。在加入丁-3-炔-1-醇的过程中, 在 30 分钟后开始将油浴缓慢加热至 80℃。在该温度下搅拌反应混合物 3h, 然后用淬冷的 10% KHSO₄ 水溶液/Et₂O 萃取(三次)。用 10% NaCl 水溶液洗涤有机相, 干燥(Na₂SO₄) 并蒸发。通过硅胶快速色谱法(n-庚烷/EtOAc 9:1 至 4:1) 纯化, 获得 3.58g 的标题化合物, 为黄色油。

[0296] MS:214.0 (M)⁺。

[0297] D] 甲磺酸 4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔酯

[0298] 类似于实施例 1G] 所述方法, 4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔-1-醇和甲磺酰氯获得标题化合物, 为淡黄色油。

[0299] MS:291.7 (M)⁺。

[0300] E] 1-(4-碘-丁-1-炔基)-4-三氟甲基-苯

[0301] 向 3.16g (10.81mmol) 甲磺酸 4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔酯在 100ml 2-丁酮中的溶液加入 3.24g (21.62mmol) NaI。将混合物在 90℃ 下加热 2h。蒸发溶剂, 将残余物悬浮在二氯甲烷中, 加入乙醚, 过滤悬浮液。蒸发有机相, 获得 3.46g 的标题化合物, 为橙色液体。

[0302] MS:323.9 (M)⁺。

[0303] 实施例 3

[0304] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

[0305] A] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0306] 类似于实施例 1D] 所述的方法, 将 2-(4-乙酰基硫烷基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(实施例 1C]) 与甲磺酸 5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯(实施例 3D]) 反应, 获得 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸乙酯, 为淡棕色油。

[0307] MS:480.3 (M)⁺。

[0308] B] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

[0309] 类似于实施例 1E] 所述的方法, 皂化 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸乙酯, 获得标题化合物, 为淡黄色油。

基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸乙酯,获得标题化合物,为无色油。

[0310] MS:451.1 (M-H)⁻。

[0311] 如下制备用于 3A] 的甲磺酸 5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯:

[0312] C]5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇

[0313] 类似于实施例 1F] 所述的方法,1-碘-3-三氟甲氧基-苯和戊-4-炔-1-醇获得标题化合物,为红色液体。

[0314] MS 245.3 (M+H)⁺

[0315] D] 甲磺酸 5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯

[0316] 类似于实施例 1G] 所述的方法,5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇和甲磺酰氯获得标题化合物,为淡棕色油。

[0317] MS 243.1 (M-CH₃SO₂)⁺。

[0318] 实施例 4

[0319] {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸

[0320] A] (4-乙酰基硫烷基-2-甲基-苯氧基)-乙酸叔丁酯

[0321] 类似于实施例 1B] 和实施例 1C], 4,4'-联硫基二-邻-甲酚(实施例 1A]) 和溴乙酸叔丁酯获得标题化合物,为白色固体。

[0322] MS:319 (M+Na)⁺。

[0323] B] {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸叔丁酯

[0324] 类似于实施例 1D] 所述方法, (4-乙酰基硫烷基-2-甲基-苯氧基)-乙酸叔丁酯(实施例 4A]) 与甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯(实施例 1G]) 反应以获得标题化合物,为淡黄色油。

[0325] MS:480.3 (M)⁺。

[0326] C] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

[0327] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化 {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸叔丁酯,接着结晶(乙醚/正戊烷),获得标题化合物,为白色晶体, mp. 94-95°C。

[0328] MS:423.0 (M-H)⁻。

[0329] 实施例 5

[0330] {2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸

[0331] A] (2-甲基-4-丙-2-炔基硫烷基-苯氧基)-乙酸叔丁酯

[0332] 将 3.50g (11.81mmol) 的 (4-乙酰基硫烷基-2-甲基-苯氧基)-乙酸叔丁酯(实施例 4A]) 和 1.97ml (17.71mmol) 的炔丙基溴溶解在 60ml 的乙腈和 3ml 的 MeOH 中,用 6.62g (14.17mmol) Cs₂CO₃ 处理。在环境温度下剧烈搅拌 3h 和过滤后,蒸发溶剂,将残余物溶解在 EtOAc 中。用 1N NaOH 水溶液(两次)和 10% NaCl 水溶液洗涤有机相。在用 EtOAc(两次)萃取水相之后,干燥(Na₂SO₄) 有机相并蒸发以获得 3.48g 的标题化合物,为黄色油。

[0333] MS:293.1 (M+H)⁺。

[0334] B] {2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸叔

丁酯

[0335] 将 96.0mg (0.33mmol) (2-甲基-4-丙-2-炔基硫烷基-苯氧基)-乙酸叔丁酯, 0.053ml (0.36mmol) 1-碘-4-三氟甲基-苯和 0.086 (0.621mmol) Et₃N 在 1ml DMF 中的脱气 (氩气) 溶液用 37.9mg (0.03mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 12.5mg (0.07mmol) 的 CuI 处理。在室温下搅拌 2h 后, 反应体系在 HCl 和醚之间分配 (三次)。用饱和 NH₄Cl 水溶液和盐水洗涤有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发溶剂, 接着快速色谱法分离 (SiO₂, n-庚烷/EtOAc 1 至 5%), 获得 76mg 的标题化合物, 为黄色油。

[0336] MS : 437.4 (M+H)⁺。

[0337] C] {2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸

[0338] 将 75mg (1.7mmol) 上述制备的 {2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸叔丁酯在 2ml 二氯甲烷中的溶液在 0℃ 下用 0.4ml TFA 处理, 并在 RT 下搅拌 3h。蒸发反应体系, 溶解在甲苯中并再次蒸发 (两次)。通过在 SiO₂ 上通过快速色谱法纯化, 使用 CH₂Cl₂/MeOH (98 : 2 至 9 : 1) 梯度, 获得 30mg 的标题化合物, 为白色晶体, mp. 130-131℃。

[0339] MS : 379.2 (M-H)⁻。

[0340]

实施例 6

[0341] {2-甲基-4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸

[0342] A] {2-甲基-4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸叔

丁酯

[0343] 类似于实施例 5B] 所述的方法, (2-甲基-4-丙-2-炔基硫烷基-苯氧基)-乙酸叔丁酯 (实施例 5A]) 和 1-碘-3-三氟甲基-苯获得标题化合物, 为无色油。

[0344] MS : 437.2 (M+H)⁺。

[0345] B] {2-甲基-4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸

[0346] 类似于实施例 5C] 所述的方法, {2-甲基-4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸叔丁酯获得标题化合物, 为白色固体, mp. 81-82℃。

[0347] MS : 379.0 (M-H)⁻。

[0348]

实施例 7

[0349] {2-甲基-4-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸

[0350] A] {2-甲基-4-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸叔

丁酯

[0351] 类似于实施例 5B] 所述的方法, (2-甲基-4-丙-2-炔基硫烷基-苯氧基)-乙酸叔丁酯 (实施例 5A]) 和 1-碘-2-三氟甲基-苯获得标题化合物, 为淡黄色油。

[0352] MS : 437.2 (M+H)⁺。

[0353] B] {2-甲基-4-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸

[0354] 类似于实施例 5C] 所述的方法, {2-甲基-4-[3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-苯氧基}-乙酸叔丁酯获得标题化合物, 为灰白色固体, mp. 95-97℃。

[0355] MS : 379.0 (M-H)⁻。

[0356]

实施例 8

[0357] {4-[3-(4-氯-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸

[0358] A] 4-[3-(4-氯-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基]-乙酸叔丁酯

[0359] 类似于实施例 5B] 所述的方法, (2-甲基-4-丙-2-炔基硫烷基-苯氧基)-乙酸叔丁酯 (实施例 5A)) 和 1-氯-4-碘-苯获得标题化合物, 为淡黄色油。

[0360] MS :403.3 (M+H)⁺。

[0361] B] {4-[3-(4-氯-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基]-乙酸

[0362] 类似于实施例 5C] 所述的方法, {4-[3-(4-氯-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸叔丁酯获得标题化合物, 为淡棕色固体, mp. 106-108°C。

[0363] MS :345.0 (M-H)⁻。

[0364] 实施例 9

[0365] {4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸

[0366] A] {4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸叔丁酯

[0367] 类似于实施例 5B] 所述的方法, (2-甲基-4-丙-2-炔基硫烷基-苯氧基)-乙酸叔丁酯 (实施例 5A)) 和 1-碘-4-甲氧基-苯获得标题化合物, 为黄色油。

[0368] MS :399.2 (M+H)⁺。

[0369] B] {4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸

[0370] 类似于实施例 1E] 所述的方法, {4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸叔丁酯获得标题化合物, 为橙色固体, mp. 143-144°C。

[0371] MS :343.1 (M+H)⁺。

[0372] 实施例 10

[0373] -乙酸

[0374] A] [2-甲基-4-(3-苯基-丙-2-炔基硫烷基)-苯氧基]-乙酸叔丁酯

[0375] 类似于实施例 5B] 所述的方法, (2-甲基-4-丙-2-炔基硫烷基-苯氧基)-乙酸叔丁酯 (实施例 5A)) 和碘-苯获得标题化合物, 为无色油。

[0376] MS :369.1 (M+H)⁺。

[0377] B] [2-甲基-4-(3-苯基-丙-2-炔基硫烷基)-苯氧基]-乙酸

[0378] 类似于实施例 1E] 所述的方法, [2-甲基-4-(3-苯基-丙-2-炔基硫烷基)-苯氧基]-乙酸叔丁酯获得标题化合物, 为黄色固体, mp. 90-92°C。

[0379] MS :311.1 (M-H)⁻。

[0380] 实施例 11

[0381] {4-[3-(4-氟-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸

[0382] A] {4-[3-(4-氟-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸叔丁酯

[0383] 类似于实施例 5B] 所述的方法, (2-甲基-4-丙-2-炔基硫烷基-苯氧基)-乙酸叔丁酯 (实施例 5A)) 和 1-氟-4-碘-苯获得标题化合物, 为黄色油。

[0384] MS :387.2 (M+H)⁺。

[0385] B] {4-[3-(4-氟-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸

[0386] 类似于实施例 1E] 所述的方法, {4-[3-(4-氟-苯基)-丙-2-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸叔丁酯获得标题化合物, 为黄色油。

[0387] MS :329.2 (M-H)⁻。

[0388]

实施例 12

[0389] {2- 甲基 -4-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 丁 -3- 炔基硫烷基]- 苯氧基 }- 乙酸

[0390] A] (4- 丁 -3- 炔基硫烷基 -2- 甲基 - 苯氧基)- 乙酸叔丁酯

[0391] 类似于实施例 5A] 所述的方法, (4- 乙酰基硫烷基 -2- 甲基 - 苯氧基)- 乙酸叔丁酯 (实施例 4A) 和 4- 氯 - 丁 -1- 炔获得标题化合物, 为橙色油。

[0392] MS :307. 2 (M+H)⁺。[0393] B] {2- 甲基 -4-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 丁 -3- 炔基硫烷基]- 苯氧基 }- 乙酸叔丁酯

[0394] 类似于实施例 5B] 所述的方法, (4- 丁 -3- 炔基硫烷基 -2- 甲基 - 苯氧基)- 乙酸叔丁酯 (实施例 12A) 和 1- 氟 -4- 碘 - 苯获得标题化合物, 为黄色油。

[0395] MS :450. 2 (M)⁺[0396] C] {2- 甲基 -4-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 丁 -3- 炔基硫烷基]- 苯氧基 }- 乙酸

[0397] 类似于实施例 1E] 所述的方法, {2- 甲基 -4-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 丁 -3- 炔基硫烷基]- 苯氧基 }- 乙酸叔丁酯获得标题化合物, 为白色粉末, mp. 129-130°C。

[0398] MS :392. 9 (M-H)⁻。

[0399]

实施例 13

[0400] 2- 甲基 -2-{2- 甲基 -4-[5-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 戊 -4- 炔基氧基]- 苯氧基 }- 丙酸

[0401] A] 2- 甲基 -2-(2- 甲基 -4- 戊 -4- 炔基氧基 - 苯氧基)- 丙酸乙酯[0402] 向 0. 95g (4. 0mmol) 2-(4- 羟基 -2- 甲基 - 苯氧基)-2- 甲基 - 丙酸乙酯 (在 WO 02/092590 中描述) 和 0. 42ml (4. 0mmol) 5- 氯 - 戊 -1- 炔在 20ml 乙腈中的溶液加入 0. 60g (4. 0mmol) NaI 和 1. 56g (4. 80mmol) Cs₂CO₃。在 50°C 下搅拌混合物 3 天, 每天加入 0. 42ml (4. 0mmol) 5- 氯 - 戊 -1- 炔和 1. 56g (4. 80mmol) Cs₂CO₃ (两次)。在环境温度下搅拌另外 2 天并过滤后, 蒸发溶剂。将残余物再溶解在二氯甲烷中, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发。通过快速色谱法 (SiO₂, n- 庚烷 /EtOAc 2. 5 至 5%) 纯化, 获得 1. 11g 的标题化合物, 为无色油。[0403] MS :304. 1 (M)⁺。[0404] B] 2- 甲基 -2-{2- 甲基 -4-[5-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 戊 -4- 炔基氧基]- 苯氧基 }- 丙酸乙酯[0405] 合成的进行按照如下文献的方法 :Stara, Irena G. ;Stary, Ivo ;Kollarovic, Adrian ;Teply, Filip ;Saman, David ;Fiedler, Pavel, Coupling reactions of halobenzenes with alkynes. The synthesis of phenylacetylenes and symmetrical or unsymmetrical 1,2-diphenylacetylenes, Collect. Czech. Chem. Commun. (1999), 64(4), 649-672。向 178mg (0. 60mmol) 1- 碘 -4- 三氟甲氧基 - 苯在 2ml 哌啶中的脱气 (氩气) 溶液加入 29mg (0. 03mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 5mg (0. 03mmol) CuI。在 50°C 下搅拌反应混合物 10min, 然后在 1h 内滴加 152mg (0. 50mmol) 2- 甲基 -2-(2- 甲基 -4- 戊 -4- 炔基氧基 - 苯氧基)- 丙酸乙酯 (实施例 13A) 在 2ml 哌啶中的溶液。在加入期间, 在 30min 后开始, 将油浴缓慢加热至 80°C。在该温度下搅拌反应混合物 3h, 然后用淬冷的 10% KHSO₄ 水溶液 /Et₂O 萃取 (三次)。用 10% NaCl 水溶液洗涤有机相, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发。通过硅胶快速色谱法 (n- 庚

烷/EtOAc 95 : 5 至 9 : 1) 纯化, 获得 190mg 的标题化合物, 为淡黄色粘性油。

[0406] MS :464.3 (M)⁺。

[0407] C]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0408] 类似于实施例 1E] 所述方法, 将 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯水解, 获得标题化合物, 为白色粉末, mp. 90-91°C, dec。

[0409] MS :435.2 (M-H)⁻。

[0410] 实施例 14

[0411] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0412] A]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0413] 类似于实施例 13B] 所述方法, 2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸乙酯 (实施例 13A]) 和 1-碘-4-三氟甲氧基-苯获得标题化合物, 为淡黄色粘性油。

[0414] MS :448.3 (M)⁺。

[0415] B]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0416] 类似于实施例 1E] 所述方法, 将 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯水解以获得标题化合物, 为白色粉末, mp. 114-115°C, dec。

[0417] MS :419.1 (M-H)⁻。

[0418] 实施例 15

[0419] 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0420] A]2-{4-[5-(4-氯-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

[0421] 类似于实施例 13B] 所述方法, 2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸乙酯 (实施例 13A]) 和 1-氯-4-碘-苯获得标题化合物, 为黄色粘性油。

[0422] MS :414.3 (M, 1Cl)⁺。

[0423] B]2-{4-[5-(4-氯-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0424] 类似于实施例 1E] 所述方法, 2-{4-[5-(4-氯-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯被水解, 获得标题化合物, 为灰白色粉末, mp. 119-120°C, dec。

[0425] MS :385.1 (M-H, 1Cl)⁻。

[0426] 实施例 16

[0427] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0428] A]2-(4-丁-3-炔基氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0429] 将 2.38g (10.00mmol) 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (在 WO 02/092590 中描述) 和 1.63g (5.00mmol) Cs_2CO_3 在 25ml 乙腈中在回流下加热 5min。加入 2.34 (10.0mmol) 甲苯磺酸 3-丁炔酯, 继续加热 2.5h。然后加入 1.63g (5.00mmol) Cs_2CO_3 和 2.34 (10.0mmol) 的甲苯磺酸 3-丁炔酯, 混合物在 60°C 下搅拌 (2.5h)。温度升高至 95°C, 继续搅拌 12 小时。每 3h 加入 1.63g (5.0mmol) Cs_2CO_3 和 2.34g (10.0mmol) 的甲苯磺酸 3-丁炔酯。蒸发溶剂, 将残余物再溶解在二氯甲烷中, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发。通过快速色谱法 (SiO_2 , n-庚烷/EtOAc 2.5%) 纯化, 获得 0.67g 的标题化合物, 为淡黄色油。

[0430] MS :290.2 (M)⁺。

[0431] B]2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0432] 类似于实施例 13B) 所述方法, 2-(4-丁-3-炔基氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (实施例 16A)) 和 1-碘-4-三氟甲基-苯获得标题化合物, 为黄色粘性油。

[0433] MS :434.2 (M)⁺。

[0434] C]2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0435] 类似于实施例 1E) 所述方法, 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯被水解以获得标题化合物, 为淡黄色粘性油。

[0436] MS :405.3 (M-H)⁻。

[0437] 实施例 17

[0438] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0439] A]2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0440] 类似于实施例 13B) 所述方法, 2-(4-丁-3-炔基氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (实施例 16A)) 和 1-碘-4-三氟甲氧基-苯获得标题化合物, 为淡黄色粘性油。

[0441] MS :450.2 (M)⁺。

[0442] B]2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0443] 类似于实施例 1E) 所述方法, 2-甲基-2-{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-3-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯被水解以获得标题化合物, 为白色粉末, mp. 62-71°C, 缓慢分解。

[0444] MS :421.2 (M-H)⁻。

[0445] 实施例 18

[0446] 2-{4-[4-(4-氯-苯基)-丁-3-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0447] A]2-{4-[4-(4-氯-苯基)-丁-3-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

[0448] 类似于实施例 13B) 所述方法, 2-(4-丁-3-炔基氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (实施例 16A)) 和 1-氯-4-碘-苯获得标题化合物, 为淡黄色粘性油。

[0449] MS :400. 2 (M, 1Cl)⁺。

[0450] B] 2-{4-[4-(4-氯-苯基)-丁-3-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0451] 类似于实施例 1E] 所述方法, 2-{4-[4-(4-氯-苯基)-丁-3-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯被水解以获得标题化合物, 为白色粉末, mp. 68-69°C, 分解。

[0452] MS :371. 0 (M-H, 1Cl)⁻。

[0453] 实施例 19

[0454] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0455] A] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0456] 将 152mg (0. 50mmol) 2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸乙酯 (实施例 13A)], 124mg (0. 55mmol) 2-溴-5-(三氟甲基) 吡啶和 0. 21ml (1. 5mmol) Et₃N 在 5ml 乙腈中的脱气 (氩气) 溶液用 18mg (0. 03mmol) 的 PdCl₂(PPh₃)₂ 和 3mg (0. 03mmol) 的 CuI 处理。在室温下搅拌 3h 后, 反应混合物在冷 10% KHSO₄ 水溶液和乙醚之间分配 (三次)。用 10% NaCl 水溶液洗涤有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发溶剂, 接着快速色谱法分离 (SiO₂, n-庚烷/EtOAc 95 : 5 至 9 : 1), 获得 170mg 的标题化合物, 为黄色粘性油。

[0457] MS :450. 4 (M+H)⁺。

[0458] B] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0459] 类似于实施例 1E] 所述方法, 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯被水解以获得标题化合物, 为橙色粘性油。

[0460] MS :420. 1 (M-H)⁻。

[0461] 实施例 20

[0462] {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-乙酸

[0463] A] {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-乙酸乙酯

[0464] 向 110mg (0. 52mmol) (4-羟基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯 (W002092590) 和 169mg (0. 52mmol) 甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯 (实施例 1G) 在 5ml 乙腈中的溶液加入 15. 7mg (0. 10mmol) NaI 和 188mg (0. 58mmol) Cs₂CO₃。将混合物在室温下搅拌 2 天, 在回流下搅拌 4. 75h。在过滤后, 蒸发溶剂。将残余物再溶解在二氯甲烷中, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发。通过快速色谱法 (SiO₂, n-庚烷/EtOAc 95 : 5) 纯化, 获得 143mg 的标题化合物, 为淡黄色油。

[0465] MS :436. 2 (M)⁺。

[0466] B] {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-乙酸

[0467] 类似于实施例 1E] 所述方法, {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-乙酸乙酯被水解以获得标题化合物, 为白色晶体, mp. 124. 6-126. 7°C。

[0468] MS :408. 2 (M)⁺。

[0469]

实施例 21

[0470] 2-{2,5-二氯-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0471] A] 苯甲酸 2,5-二氯-4-(1-乙氧羰基-1-甲基-乙氧基)-苯酯

[0472] 在氩气气氛下向 1.4g(5mmol) 苯甲酸 2,5-二氯-4-羟基-苯酯 (D. Koike, Gunma Daigaku Kyoyobu Kiyō 1968, 2, 13-28), 2.6g(7.9mmol) 碳酸铯和痕量碘化钾在 80ml 乙腈中的悬浮液加入 1.1ml(7.4mmol) 溴-乙酸乙酯。将混合物在环境温度下搅拌 14h, 倒在 1N HCl/冰水 1/1 之上, 用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水/水 1/1 洗涤并通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂, 通过柱色谱法 (硅胶, 庚烷/AcOEt) 纯化残余物, 获得 0.5g(1.3mmol, 25%) 的标题化合物, 为无色油。

[0473] MS :396.1 (M, 1Cl)⁺。

[0474] B] 2-(2,5-二氯-4-羟基-苯氧基)-2-甲基-丙酸甲酯

[0475] 在 5 分钟内在氩气气氛下向 500mg(1.3mmol) 苯甲酸 2,5-二氯-4-(1-乙氧羰基-1-甲基-乙氧基)-苯酯在 11.5ml 甲醇中的冰冷溶液加入 145mg(6.3mmol) 钠在 11.5ml 甲醇中的溶液。在环境温度下搅拌溶液 4h, 冷却至 0℃, 小心用 1N HCl 中和。减压下去除溶剂, 将残余物溶解在乙酸乙酯和盐水/冰水 1/1 中。分离各层, 用乙酸乙酯萃取水层两次。合并的有机层用盐水/冰水 1/1 洗涤并通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂, 通过柱色谱法 (硅胶, 庚烷/AcOEt) 纯化残余物, 获得 219mg(0.8mmol, 62%) 的标题化合物, 为无色油。

[0476] MS :279.1 (M+H, 1Cl)⁺。

[0477] C] 2-{2,5-二氯-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸甲酯

[0478] 类似于实施例 20A] 所述方法, 在乙腈中在溶剂回流温度下用甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯 (实施例 1G]) 处理 2-(2,5-二氯-4-羟基-苯氧基)-2-甲基-丙酸甲酯 3h, 获得标题化合物, 为无色油。

[0479] MS :505.3 (M+H, 1Cl)⁺。

[0480] D] 2-{2,5-二氯-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0481] 类似于实施例 1E] 所述方法, 2-{2,5-二氯-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸甲酯被水解以获得标题化合物, 为无色油。

[0482] MS :508.5 (M+NH₄, 1Cl)⁺。

[0483]

实施例 22

[0484] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0485] A] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0486] 向 50mg(0.21mmol) 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (在 WO 02/092590 中描述), 48mg(0.21mmol) 5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇 (实施例 3C]) 和 70 μl(0.25mmol) 三丁基膦 (50-19 μmol) 在 5ml 四氢呋喃中的冰冷溶液加入 43mg(0.25mmol) N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧酰胺。去除冷却浴, 继续搅拌 14h。混合物

在硅藻土上过滤,减压去除溶剂,获得黄色油,其通过柱色谱法(硅胶,庚烷/AcOEt)纯化,获得 34mg (80 μ mol, 36%) 的标题化合物,为无色油。

[0487] MS :465.4 (M+H)⁺。

[0488] B]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0489] 类似于实施例 1E] 所述方法,2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯被水解以获得标题化合物,为无色油。

[0490] MS :435.1 (M-H)⁻。

[0491] 实施例 23

[0492] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0493] A]5-(3-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔-1-醇

[0494] 类似于实施例 1F] 所述方法,1-碘-3-三氟甲基-苯与 4-戊炔-1-醇在 Pd(PPh₃)₄ 和碘化亚铜的存在下反应,获得标题化合物,为棕色油。

[0495] MS :228.2 (M)⁺。

[0496] B]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0497] 类似于实施例 21A] 所述方法,2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(描述于 WO 02/092590)与 5-(3-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔-1-醇在 N,N',N'-四甲基偶氮二羧酰胺和三丁基膦的存在下反应,获得标题化合物,为无色油。

[0498] MS :449.4 (M+H)⁺。

[0499] C]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0500] 类似于实施例 1E] 所述方法,2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯被水解以获得标题化合物,为无色油。

[0501] MS :421.1 (M+H)⁺。

[0502] 实施例 24

[0503] 2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0504] A]2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

[0505] 将 0.082g (0.30mmol) 2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇(实施例 24E]) 在 0.3ml CH₂Cl₂ 中的溶液在 0℃ 下用 0.08ml (0.36mmol) 2,6-二叔丁基吡啶和 0.05ml (0.33mmol) 三氟甲磺酸酐处理。在 0℃ 下 2.5h 和室温下 0.5h 后,蒸发溶液,溶解在 1ml 乙腈中,加入 0.071g (0.30mmol) 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(描述于 WO 02/092590) 和 0.205g (0.63mmol) Cs₂CO₃ 在 2ml 乙腈中的溶液。将混合物在室温下搅拌 20h 和在回流温度下搅拌 1h。在过滤后,将残余物溶解在二氯甲烷中,干燥(Na₂SO₄),过滤并蒸发。通过快速色谱法(SiO₂, n-庚烷/EtOAc 2%) 纯化,获得 0.096g 的标题化合物,为淡黄色油。

[0506] MS :492.3 (M)⁺。

[0507] B]2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0508] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化 2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯,获得标题化合物,为淡黄色油。

[0509] MS :463.1 (M-H)⁻。

[0510] 如下制备用于 24A] 的 2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇:

[0511] C]2,2-二甲基-戊-4-炔酸乙酯

[0512] 合成的进行按照如下文献的方法:Crimmins, Michael T.; Mascarella, S. Wayne; DeLoach, Joe A., Journal of Organic Chemistry 1984, 49 (16), 3033-5。

[0513] 将 22.0ml (2.0M 在 THF/n-庚烷/乙基苯中, 44mmol) LDA 在 40ml THF 中的溶液在 10min 内在 -78℃ 下用 5.47ml (40mmol) 异丁酸乙酯在 4.7ml THF 中处理。在该温度下 1h 后,滴加 4.90ml (80 重量%, 在甲苯中, 44mmol) 的炔丙基溴在 7.5ml THF 中的溶液。将溶液自然升温至 0℃, 在 2h 后,用 10% KHSO₄ 水溶液小心处理,用醚(三次)萃取。用 10% KHSO₄ 水溶液和 10% NaCl 水溶液洗涤有机相。将有机相干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发以获得 5.70g 的标题化合物,为挥发性橙色液体。

[0514] GC/MS :154 (M)⁺。

[0515] D]2,2-二甲基-戊-4-炔-1-醇

[0516] 将在 200ml 无水 THF 中的 3.86g (25mmol) 以上合成的 2,2-二甲基-戊-4-炔酸乙酯冷却至 -20℃,用 30ml (1.0M 在 THF, 30mmol) 的 LAH- 溶液缓慢处理 (15min)。在该温度下搅拌反应体系 20 分钟,冷却 (-78℃),用在 13ml 10% KHSO₄ 水溶液中的 8.3g MgSO₄·7H₂O, 8.3g 硅胶水解。去除冷却浴,加入 THF 和水,搅拌混合物 30min 并过滤。在蒸发后,将残余物溶解在 CH₂Cl₂ 中,通过 Na₂SO₄ 干燥并蒸发,获得 2.75g 的标题化合物,为挥发性橙色液体。

[0517] GC/MS :112 (M)⁺。

[0518] E]2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇

[0519] 合成的进行按照如下文献的方法:Stara, Irena G.; Stary, Ivo; Kollarovic, Adrian; Teply, Filip; Saman, David; Fiedler, Pavel, Collect. Czech. Chem. Commun. 1999, 64 (4), 649-672。

[0520] 向 3.56g (12.00mmol) 1-碘-4-三氟甲氧基-苯在 40ml 哌啶中的脱气(氩气)溶液加入 0.58g (0.50mmol) Pd(PPh₃)₄ 和 0.095g (0.50mmol) CuI。将反应混合物在 50℃ 下搅拌 10min,然后在 1h 内滴加在 20ml 哌啶中的 1.25g (10.00mmol) 以上合成的 2,2-二甲基-戊-4-炔-1-醇。在加入期间,在 30 分钟后开始将油浴缓慢加热至 80℃。在该温度下搅拌反应混合物 2h,然后用淬冷的 10% KHSO₄ 水溶液/乙醚萃取(三次)。用 10% NaCl 水溶液洗涤有机相,干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发。通过硅胶快速色谱法 (n-庚烷/EtOAc 2 : 1 至 1 : 1) 纯化,获得 1.91g 的标题化合物,为黄色油。

[0521] MS :272.2 (M)⁺。

[0522] 实施例 25

[0523] 2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-2-甲基-苯

氧基}-2-甲基-丙酸

[0524] A]2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

[0525] 将 0.109g (0.40mmol) 2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔-1-醇 (实施例 24E) 在 0.4ml CH₂Cl₂ 中的溶液在 0℃ 下用 0.11ml (0.48mmol) 2,6-二叔丁基吡啶和 0.07ml (0.44mmol) 三氟甲磺酸酐处理。在 0℃ 下 1.5h 后,蒸发溶剂,溶解在 1.5ml 乙腈中,加至 0.142g (0.48mmol) 的 2-(4-乙酰基硫烷基)-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (实施例 1C) 和 0.274g (0.84mmol) 的 Cs₂CO₃ 在 2.5ml 的乙腈和 0.1ml 的 MeOH 中悬浮液。在环境温度下剧烈搅拌 20h 和过滤后,蒸发溶剂,将残余物再溶解在二氯甲烷中并再次过滤和蒸发。通过快速色谱法 (SiO₂, n-庚烷 /EtOAc 2.5%) 纯化,获得 0.18g 的标题化合物,为无色粘性油。

[0526] MS :509.4 (M+H)⁺。

[0527] B]2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0528] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化 2-{4-[2,2-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯,获得标题化合物,为淡黄色粘性油。

[0529] MS :479.2 (M-H)⁻。

[0530]

实施例 26

[0531] 2-{4-[5-(3-氟-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0532] A]2-{4-[5-(3-氟-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0533] 将 0.098g (0.44mmol) 1-氟-3-碘苯在 4ml 乙腈中的脱气 (氩气) 溶液用 0.111g (0.40mmol) 2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸 (实施例 26B), 0.014g (0.02mmol) PdCl₂(Ph₃P)₂, 0.004g (0.02mmol) 的 CuI 和 0.17ml (1.20mmol) 三乙胺处理。将反应体系搅拌 2.5h, 然后用淬冷的 10% KHSO₄ 水溶液 / 乙醚萃取 (三次)。用 10% NaCl 水溶液洗涤有机相, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发。通过硅胶快速色谱法 (1. n-庚烷 / EtOAc 4 : 1 和 2. CH₂Cl₂/MeOH 2% -10%) 进行纯化。蒸发纯级分, 溶解在乙醚中, 用 10% KHSO₄ 水溶液 / 乙醚洗涤 (三次)。干燥 (Na₂SO₄) 有机相并蒸发, 获得 0.10g 的标题化合物, 为橙色粘性油。

[0534] MS :369.1 (M-H)⁻。

[0535] 如下制备用于 26A] 的 2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸:

[0536] B]2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸

[0537] 类似于实施例 1E] 所述方法, 皂化 2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸乙酯 (实施例 13A), 获得标题化合物, 为淡黄色粘性油。

[0538] MS :275.1 (M-H)⁻。

[0539]

实施例 27

[0540] 2-{4-[5-(4-氯-3-氟-苯基)-戊-4-炔基氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0541] 类似于实施例 24E] 所述方法,1-氯-2-氟-4-碘苯和 2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸(实施例 26B)],接着通过实施例 26A] 所述的纯化,获得标题化合物,为灰白色粉末,mp. 106-107°C,分解。

[0542] MS :403.3 (M-H, 1Cl)⁻。

[0543] 实施例 28

[0544] 2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0545] A]2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0546] 类似于实施例 24E] 所述方法,5-氯-2-三氟甲基-嘧啶(实施例 28B]) 和 2-甲基-2-(2-甲基-4-戊-4-炔基氧基-苯氧基)-丙酸(实施例 26B)],接着快速色谱法纯化(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 2.5 至 10%) 和乙醚/正戊烷沉淀,获得标题化合物,为白色粉末,mp. 95-97°C,分解。

[0547] MS :421.1 (M-H)⁻。

[0548] 如下制备用于 28A] 的 5-氯-2-三氟甲基-嘧啶:

[0549] B]5-氯-2-三氟甲基-嘧啶

[0550] 将 4.70g(85% 纯度,35.65mmol) 的三氟乙脒和 10.93g(35.65mmol) 的((Z)-2-氯-3-二甲基氨基-亚烯丙基)-二甲基-铵;六氟磷酸盐 [Davies, IanW.; Marcoux, Jean-Francois; Wu, Jimmy; Palucki, Michael; Corley, EdwardG.; Robbins, Michael A.; Tsou, Nancy; Ball, Richard G.; Dormer, Peter; Larsen, Robert D.; Reider, Paul J, Journal of Organic Chemistry 2000,65(15),4571-4574] 在 70ml 乙腈中的溶液用 4.33ml(42.78mmol) 三乙基胺处理,并在室温下搅拌 4h。将反应体系倒入 250ml 的水并用乙醚萃取(三次)。用水洗涤有机相(两次),干燥(Na₂SO₄) 并小心蒸发,获得 3.66g 的标题化合物,为橙色挥发性液体。

[0551] MS :182.0 (M, 1Cl)⁺。

[0552] 实施例 29

[0553] 2-甲基-2-(4-{[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酰氨基]-甲基}-苯氧基)-丙酸

[0554] A]2-甲基-2-(4-{[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酰氨基]-甲基}-苯氧基)-丙酸乙酯

[0555] 将 0.16g(0.68mmol) 的 2-(4-氨基甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 [PCTInt. Appl. WO 2002/096895 A1] 和 0.16g(0.62mmol) 的 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸(实施例 29D]) 溶解在 4ml 的二氯甲烷中。将该溶液冷却至 0°C,然后加入 0.14g(0.74mmol) 的 N-(3-二甲基氨基-丙基)-N'-乙基-碳二亚胺-盐酸盐,在环境温度下搅拌反应体系 28 小时。随后将它倒入 10% KHSO₄ 水溶液/乙醚并用乙醚两倍萃取;用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并蒸发。通过快速色谱法(SiO₂; n-庚烷/AcOEt = 9 : 1 至 1 : 2) 纯化粗产物,获得 0.14g 的标题化合物,为淡棕色油。

[0556] MS :478.1 (M+H)⁺。

[0557] B]2-甲基-2-(4-{[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酰氨基]-甲基}-苯氧基)-丙酸乙酯

基)-丙酸

[0558] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化 2-甲基-2~(4-{[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酰氨基]-甲基}-苯氧基)-丙酸乙酯获得标题化合物为白色晶体, mp. 127-128°C, 分解。

[0559] MS :467.1 (M+NH₄)⁺。

[0560] 如下制备用于 29A] 的 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸:

[0561] C]5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸甲酯

[0562] 类似于实施例 19A] 所述方法,戊-4-炔酸甲酯 [Wulff, W. D., McCallum, J., Stuart;Kunng, Fen Ann, Journal of the American Chemical Society 1988,110(22), 7419-34] 和 1-碘-4-三氟甲氧基-苯获得标题化合物,为棕色油。

[0563] MS :272.1 (M)⁺

[0564] D]5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸

[0565] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸甲酯,获得标题化合物,为淡棕色晶体。

[0566] MS :256.9 (M-H)⁻。

[0567] 实施例 30

[0568] 2-甲基-2-[4-({甲基-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酰]-氨基}-甲基)-苯氧基]-丙酸

[0569] A] (4-羟基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0570] 将 4.3g (21mmol) 的 4-羟基苄基胺氢溴酸盐和 5.49g (65mmol) NaHCO₃ 在 17ml 二噁烷和 4ml 的水中的溶液用 5.06g (23mmol) 二碳酸二叔丁酯处理,在室温下搅拌 4h。用水/二氯甲烷萃取有机相(两次),干燥 (MgSO₄),并蒸发以获得 4.75g 的标题化合物,为无色油。

[0571] MS :223.1 (M⁺)。

[0572] B]2-[4-(叔丁氧羰基氨基-甲基 V 苯氧基)]-2-甲基-丙酸乙酯

[0573] 将 5.85g (26mmol) 的 (4-羟基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯和 10.14ml (68mmol) 溴异丁酸乙酯溶解在 70ml 乙腈中。然后加入 10.86g (79mmol) 碳酸钾,将反应混合物在 80°C (回流) 下搅拌 20h。然后将它冷却到环境温度,蒸发溶剂。残余物在水和乙醚之间分配,用乙醚萃取两次;用水洗涤有机相,干燥 (MgSO₄) 并蒸发。通过快速色谱法 (SiO₂, n-庚烷 /AcOEt = 4 : 1) 纯化粗产物,最后获得 8.05g 的标题化合物,为无色油。

[0574] MS :337.1 (M)⁺。

[0575] C]2-{4-[(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-甲基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

[0576] 向 4.0g (12mmol) 以上制备的 2-[4-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯在 37ml DMF 中的冰冷和搅拌溶液冷却 (0°C),用 0.78g (55%, 在油中, 18mmol) 氢化钠处理,在 30min 后,用 5.93ml (95mmol) 的 CH₃I 处理。反应体系在 0°C 至室温下搅拌 16h。随后,将溶液倒在冰水上,调节至 pH 1 (用 HCl 水溶液),用乙醚萃取(两次)。用水洗涤有机层,干燥 (MgSO₄),蒸发通过快速色谱法 (SiO₂, 庚烷 /AcOEt = 9 : 1) 纯化,最终获得 3.68g 的标题化合物,为无色油。

[0577] MS :352.3 (M+H⁺)。

[0578] D] 2-甲基-2-(4-甲基氨基甲基-苯氧基)-丙酸乙酯

[0579] 将以上制备的 2-[4-[(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-甲基]-苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯在 50ml 二氯甲烷中的溶液在 0℃ 下用 3.98ml TFA 处理,并在室温下搅拌 16h。蒸发反应体系,用冰水处理,用 NaHCO₃ (pH = 8) 中和并用二氯甲烷萃取(两次)。用水洗涤有机相,干燥 (MgSO₄),并蒸发以获得 2.77g 的粗产物。通过在 SiO₂ 上的使用 CH₂Cl₂/MeOH (95 : 5) 的快速色谱法纯化,获得 1.95g 的标题化合物,为棕-黄色油。

[0580] MS :252.2 (M+H)⁺。

[0581] E] 2-甲基-2-[4-({甲基-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基]-氨基}-甲基)-苯氧基]-丙酸乙酯

[0582] 类似于实施例 29A] 所述方法,将 2-甲基-2-(4-甲基氨基甲基-苯氧基)-丙酸乙酯与 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸(实施例 29D)] 反应,获得标题化合物,为淡棕色油。

[0583] MS :492.2 (M+H)⁺。

[0584] F] 2-甲基-2-[4-({甲基-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基]-氨基}-甲基)-苯氧基]-丙酸

[0585] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化 2-甲基-2-[4-({甲基-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基]-氨基}-甲基)-苯氧基]-丙酸乙酯,获得标题化合物,为灰白色泡沫。

[0586] MS :464.1 (M+NH₄)⁺。

[0587] 实施例 31

[0588] 外消旋-2-甲基-2-{2-甲基-4-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0589] A] 外消旋-2-甲基-2-{2-甲基-4-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0590] 类似于实施例 24A] 所述方法,外消旋-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-己-5-炔-2-醇(实施例 31E)) 和 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(描述于 WO 02/092590) 获得标题化合物,为黄色油。

[0591] MS :478.2 (M)⁺。

[0592] B] 外消旋-2-甲基-2-{2-甲基-4-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸

[0593] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化外消旋-2-甲基-2-{2-甲基-4-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯,接着如实施例 26A] 所述纯化,获得标题化合物,为黄色油。

[0594] MS :449.2 (M-H)⁻。

[0595] 如下制备用于 31A] 的外消旋-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-己-5-炔-2-醇:

[0596] C] 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸甲氧基-甲基-酰胺

[0597] 将 1.00g (3.87mmol) 的 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸(实施例 29D)] 在 50ml CH₂Cl₂ 中的溶液用 0.45g (4.65mmol) N,0-二甲基羟基胺盐酸盐,0.55ml (5.03mmol) N-甲基吗啉处理,并且在 0℃ 下用 0.97g (5.03mmol) N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 处理。反应体系自然过夜升温至环境温度,在 10% KHSO₄ 水溶液/乙

醚之间分配（三次）。用饱和 NaHCO_3 水溶液、10% NaCl 洗涤有机相，干燥（ Na_2SO_4 ），获得 1.165g 的标题化合物，为棕色油。

[0598] MS :302.1 (M+H)⁺。

[0599] D]6-(4-三氟甲氧基-苯基)-己-5-炔-2-酮

[0600] 向 1.11ml (3M 在乙醚中, 3.32mmol) 的甲基镁化溴在 4ml 醚中的冷却溶液 (0°C) 滴入 0.77g (2.56mmol) 5-(4-三氟-甲氧基-苯基)-戊-4-炔酸甲氧基-甲基-酰胺在 4ml 乙醚中的溶液。在该温度下搅拌反应混合物 3h, 在乙醚中稀释, 用饱和 NH_4Cl 水溶液、10% KHSO_4 和 10% NaCl 水溶液洗涤。用乙醚萃取水相（两次），干燥（ Na_2SO_4 ）有机相，蒸发以获得 0.68g 的标题化合物，为黄色油。

[0601] MS :256.1 (MH)⁺。

[0602] E] 外消旋-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-己-5-炔-2-醇

[0603] 在 15min 内 将 1.46ml (1.2M 在 甲 苯 中, 1.75mmol) 的 DIBAL-H 滴入 0.23g (0.88mmol) 6-(4-三氟甲氧基-苯基)-己-5-炔-2-酮在 4ml 的 THF 中的干冰冷却的 (-30°C) 溶液。反应体系升温 (0°C, 1h 10min) 并用 10% KHSO_4 水溶液中和。用乙醚萃取混合物（三次），用 10% NaCl 水溶液洗涤有机相，干燥（ Na_2SO_4 ）并蒸发以获得 0.24g 的标题化合物，为淡棕色油。

[0604] MS :258.1 (M)⁺。

[0605]

实施例 32

[0606] 2-{3-氟-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0607] A]2-{3-氟-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

[0608] 类似于实施例 20A] 所述方法, 2-(3-氟-4-羟基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯（实施例 32E）和甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯（实施例 1G）获得标题化合物，为棕色油。

[0609] MS :468.2 (M)⁺。

[0610] B]2-{3-氟-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0611] 类似于实施例 1E] 所述方法, 2-{3-氟-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯被水解, 在如实施例 26A] 所述纯化后获得标题化合物，为黄色固体, mp. 65.5-68.5°C。

[0612] MS :439.1 (M-H)⁻。

[0613] 如下制备用于 32A] 的 2-(3-氟-4-羟基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯：

[0614] C]2-(4-乙酰基-3-氟-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0615] 将 12.0g (77.9mmol) 的 2-氟-4-羟基苯乙酮, 27.9g (85.6mmol) 的碳酸铯和 11.6ml (77.9mmol) 的 2-溴-2-甲基-丙酸乙酯在 200ml 的 DMF 中的悬浮液在 50°C 下加热 3 天。一天两次加入另外的 12.7g (38.9mmol) 的碳酸铯和 5.8ml (38.9mmol) 的 2-溴-2-甲基-丙酸乙酯（总共 2.5 当量）。用 10% KHSO_4 水溶液中和混合物, 并用乙醚萃取（三次）。用 10% KHSO_4 水溶液、10% NaCl 水溶液洗涤有机相，干燥（ Na_2SO_4 ）并蒸发。通过使用 n-庚

烷 /AcOEt 9 : 1 至 6 : 1 的硅胶快速色谱法纯化粗产物, 获得 16.7g 的标题化合物, 为无色油。

[0616] MS :268.2 (M)⁺。

[0617] D]2-(4-乙酰氧基-3-氟-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0618] 将 3.0g (11.2mmol) 的 2-(4-乙酰氧基-3-氟-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯在 30ml 二氯甲烷中的溶液用 4.1g (70%, 16.8mmol) 的 3-氯过苯甲酸处理。反应体系在 RT 下搅拌。在 1 天后, 加入另外 1.2g (70%, 4.7mmol)、在 2 天后加入另外的 0.8g (70%, 3.1mmol)、在 3 天后加入另外的 0.6g (70%, 2.3mmol) 的 3-氯过苯甲酸。将混合物倒在冰 /10% 焦亚硫酸二钠水溶液上, 用乙醚萃取 (三次)。用 10% NaHCO₃ 水溶液、饱和 NH₄Cl 水溶液、10% NaCl 水溶液洗涤, 通过硫酸钠干燥, 获得 3.2g 的标题化合物, 为淡黄色油。

[0619] MS :302.2 (M+NH₄)⁺。

[0620] E]2-(3-氟-4-羟基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0621] 在 0°C 下将 3.10g (10.9mmol) 的 2-(4-乙酰氧基-3-氟-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯在 30ml 乙醇中的溶液用 2.26g (16.4mmol) 的 K₂CO₃ 处理。将混合物在 RT 下搅拌 1 天, 然后用 10% KHSO₄ 水溶液中和, 用乙醚萃取 (三次)。有机相用 10% KHSO₄ 水溶液、10% NaCl 水溶液洗涤, 通过硫酸钠干燥。粗产物通过使用庚烷 /AcOEt 97.5 : 2.5 至 4 : 1 的硅胶快速色谱法纯化, 获得 2.48g 的标题化合物, 为无色晶体。

[0622] MS :242.3 (M)⁺。

[0623] 实施例 33

[0624] 2-{3-氟-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0625] A]2-{3-氟-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

[0626] 类似于实施例 20A] 所述方法, 2-(3-氟-4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (实施例 33H) 和甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯 (实施例 1G) 获得标题化合物, 为淡黄色粘性油。

[0627] MS :482.2 (M)⁺。

[0628] B]2-{3-氟-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0629] 类似于实施例 1E] 所述方法, 2-{3-氟-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯被水解以获得标题化合物, 为白色粉末, mp. 116-118°C。

[0630] MS :453.2 (M-H)⁻。

[0631] 如下制备用于 33A] 的 2-(3-氟-4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯:

[0632] C]2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-[1,3] 二氧戊环

[0633] 将 5.00g (30.00mmol) 2-氟-4-甲氧基苯乙酮, 1.11ml (33.00mmol) 乙二醇和 0.28g (1.49mmol) 对甲苯磺酸水合物在 50ml 甲苯中的溶液在 Dean-Stark 装置中回流 2.5 天。在 0.5 和 1.5 天后, 加入附加的 1.11ml (33.00mmol) 乙二醇和 0.28g (1.49mmol) 对甲

苯磺酸水合物。冷却后,在乙醚中稀释反应物,用饱和 NaHCO_3 水溶液(两次)和 10% NaCl 水溶液洗涤。用乙醚萃取水相,干燥(Na_2SO_4)有机相并蒸发。通过快速色谱法(SiO_2 ; n -庚烷/ AcOEt = 95 : 5)纯化粗产物,获得 4.90g 的标题化合物,为棕色液体(含有约 10% 原材料,见 $^1\text{H-NMR}$)。

[0634] MS :212.2 (M) $^+$

[0635] D]1-(2-氟-4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酮

[0636] 将 17.69ml (1.6M 在 n -己烷中, 28.30mmol) n -BuLi 缓慢加入以上制备的 4.29g (20.21mmol) 2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-[1,3]-二氧戊环在 100ml THF 中的冷却溶液(-78°C)。在该温度下搅拌反应体系。然后在 20min 内加入 5.03ml (80.86mmol) 碘甲烷,在 -78°C 下 6h 后,用 5ml 乙醚中的 3.24ml (56.60mmol) 乙酸终止反应。将反应混合物置入乙醚中,用 10% KHSO_4 水溶液和 10% NaCl 水溶液洗涤。用乙醚萃取水相(两次)。干燥(Na_2SO_4)并蒸发。将粗产物溶解在 30ml 二噁烷中,用 6.74ml 6M HCl 水溶液缓慢处理。在 2h 后,将反应物置入乙醚中,用 10% NaCl 水溶液洗涤(两次)。用乙醚洗涤水相(两次)。干燥(Na_2SO_4)有机相,蒸发并通过快速色谱法(SiO_2 ; n -庚烷/ CH_2Cl_2 = 4 : 1)纯化,获得 1.60g 的标题化合物。

[0637] MS :182.1 (M) $^+$ 。

[0638] E]1-(2-氟-4-羟基-3-甲基-苯基)-乙酮

[0639] 将 1.09g (5.96mmol) 1-(2-氟-4-甲氧基-3-甲基-苯基)-乙酮的溶液溶解在 12ml 乙酸和 6ml 62% HBr 水溶液中。在室温下搅拌反应混合物 2h,加热至 120°C 6h,冷却,用乙醚洗涤,小心用饱和 NaHCO_3 水溶液($\text{pH} = 8$)中和。用乙醚萃取水相(两次),用 10% NaCl 水溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4)并蒸发获得 0.78g 粗产物,为暗红色胶质。

[0640] MS :167.3 (M-H) $^-$ 。

[0641] F]2-(4-乙酰基-3-氟-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0642] 将 0.21g (0.62mmol) 的粗制 1-(2-氟-4-羟基-3-甲基-苯基)-乙酮, 0.45g (1.37mmol) 的碳酸铯和 0.24ml (1.25mmol) 的 2-溴-2-甲基丙酸乙酯在 5ml 的 DMF 中的悬浮液在 50°C 下加热 7h。加入附加的 0.10g (0.31mmol) 的碳酸铯和 0.06ml (0.31mmol) 2-溴-2-甲基丙酸乙酯,在 50°C 下搅拌 11h。用 10% KHSO_4 水溶液中和混合物,用乙醚萃取(三次)。用 10% KHSO_4 水溶液、10% NaCl 水溶液洗涤有机相,干燥(Na_2SO_4)并蒸发。通过使用 n -庚烷/ AcOEt 95 : 5 的硅胶快速色谱法纯化粗产物,获得 0.048g 的标题化合物,为黄色液体。

[0643] MS :282.1 (M) $^+$ 。

[0644] G]2-(4-乙酰氧基-3-氟-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0645] 类似于实施例 32D) 所述方法,在 6 天期间内用总共 4.5 当量的 3-氯过苯甲酸氧化 2-(4-乙酰基-3-氟-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯,获得标题化合物,为橙色半固体残余物。

[0646] MS :142.1 (M) $^+$ 。

[0647] H]2-(3-氟-4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0648] 类似于实施例 32E) 所述方法,在 88h 期间内水解 2-(4-乙酰氧基-3-氟-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯,获得标题化合物,为棕色半固体残余物。

[0649] MS :256.2 (M)⁺。

[0650] 实施例 34

[0651] 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基甲氧基}-苯氧基)-丙酸

[0652] A]2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基甲氧基}-苯氧基)-丙酸乙酯

[0653] 将 0.100g (0.25mmol) 1-[3-(1-碘甲基-环丁基)-丙-1-炔基]-4-三氟甲氧基-苯 (实施例 34G), 0.060g (0.25mmol) 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 (描述于 WO 02/092590) 和 0.099g (0.30mmol) Cs₂CO₃ 在 2ml 乙腈中的悬浮液在室温下搅拌 16h 和在回流下搅拌 7h。加入 0.041g (0.15mmol) Cs₂CO₃, 在回流温度下搅拌 12h。在过滤后, 将残余物溶解在二氯甲烷中, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发。通过快速色谱法 (SiO₂, n-庚烷和然后 n-庚烷/EtOAc 5%) 纯化, 获得 0.139g 的标题化合物, 为淡黄色油。

[0654] MS :504.3 (M)⁺。

[0655] B]2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基甲氧基}-苯氧基)-丙酸

[0656] 类似于实施例 1E] 所述方法, 皂化 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基甲氧基}-苯氧基)-丙酸乙酯, 接着如实施例 26A] 所述进行纯化, 获得标题化合物, 为淡黄色油。

[0657] MS :475.1 (M-H)⁻。

[0658] 如下制备用于 34A] 的 1-[3-(1-碘甲基-环丁基)-丙-炔基]-4-三氟甲氧基-苯:

[0659] C]1-丙-2-炔基-环丁烷羧酸乙酯

[0660] 类似于实施例 24C] 所述方法, 环丁烷羧酸乙酯和炔丙基溴的反应获得标题化合物, 为棕色液体。

[0661] MS :166.1 (M)⁺。

[0662] D]1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁烷羧酸乙酯

[0663] 类似于实施例 24E] 所述方法, 1-丙-2-炔基-环丁烷羧酸乙酯和 1-碘-4-三氟甲氧基苯的反应获得标题化合物, 为黄色油。

[0664] MS :326.2 (M)⁺。

[0665] E] {1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基-甲醇

[0666] 类似于实施例 31E] 所述方法, 1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁烷羧酸乙酯用 3 当量的 DIBAL-H (1.2M 溶液, 在甲苯中) 还原, 获得标题化合物, 为黄色油。

[0667] MS :284.1 (M)⁺。

[0668] F] 甲磺酸 1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基甲酯

[0669] 类似于实施例 1G] 所述方法, {1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁基}-甲醇和甲磺酰氯获得标题化合物, 为黄色油。

[0670] MS :362.1 (M)⁺。

[0671] G]1-[3-(1-碘甲基-环丁基)-丙-1-炔基]-4-三氟甲氧基-苯

[0672] 向 0.78g (2.15mmol) 甲磺酸 1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丁

基甲酯在 30ml 2-丁酮中的溶液加入 0.65g (4.30mmol) NaI。在 90℃ 下加热混合物 9h。蒸发溶剂,将残余物悬浮在二氯甲烷中,加入乙醚,过滤悬浮液。蒸发有机相,获得 0.74g 的标题化合物,为暗棕色油。

[0673] MS :394.1 (M)⁺。

[0674]

实施例 35

[0675] 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丙基甲氧基}-苯氧基)-丙酸

[0676] A] 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丙基甲氧基}-苯氧基)-丙酸乙酯

[0677] 类似于实施例 24E] 所述方法,2-甲基-2-[2-甲基-4-(1-丙-2-炔基-环丙基甲氧基)-苯氧基]-丙酸乙酯 (实施例 35I]) 和 1-碘-4-三氟甲氧基苯的反应获得标题化合物,为淡黄色油。

[0678] MS :490.2 (M)⁺。

[0679] B] 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丙基甲氧基}-苯氧基)-丙酸

[0680] 类似于实施例 1E] 所述方法,皂化 2-甲基-2-(2-甲基-4-{1-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙-2-炔基]-环丙基甲氧基}-苯氧基)-丙酸乙酯,获得标题化合物,为淡黄色油。

[0681] MS :461.1 (M-H)⁻。

[0682] 如下制备用于 35A] 的 2-甲基-2-[2-甲基-4-(1-丙-2-炔基-环丙基甲氧基)-苯氧基]-丙酸乙酯:

[0683] C] 环丙烷羧酸叔丁酯

[0684] 酯化在按照如下文献描述的条件下进行:Wright, Stephen W.; Hageman, David L.; Wright, Ann S.; Mc Clure, Lester D., Tetrahedron Letters 1997, 38(42), 7345-7348。将 8.04ml (150mmol) 浓硫酸加入剧烈搅拌的 72.22g (600mmol) MgSO₄ 在 450ml CH₂Cl₂ 中的悬浮液。将混合物搅拌 20min,之后加入 11.90ml (150mmol) 环丙烷羧酸。最后加入 55.59ml (750mmol) 叔丁醇。紧密密封混合物,在室温下搅拌 18h。用饱和 NaHCO₃ 水溶液猝灭反应,搅拌直至所有 MgSO₄ 溶解。用乙醚萃取水相 (两次)。用水 (5x)、饱和 NaCl 水溶液洗涤有机相,干燥 (Na₂SO₄) 以获得 10.38g 的标题化合物,为挥发性的淡黄色液体。

[0685] D] 1-(3-三甲基硅烷基-丙-2-炔)-环丙烷羧酸叔丁酯

[0686] 在 -78℃ 下在 15min 内用 2.84g (20mmol) 环丙烷羧酸叔丁酯在 20ml THF 中处理 14.0ml (2.0M 在 THF/n-庚烷/乙基苯中, 28mmol) LDA 在 100ml THF 中的溶液。在 -78℃ 下 6h 后,在 20min 期间内加入 3-(三甲基甲硅烷基)炔丙基溴和 29ml DMPU 在 40ml THF 中的溶液。过夜,溶液自然升温至室温,倒在冰/饱和 NH₄Cl 水溶液上,用乙醚萃取 (三次)。用 10% KHSO₄ 水溶液、水 (5x)、10% NaCl 水溶液洗涤有机相,干燥 (Na₂SO₄) 以获得 5.59g 的标题化合物,为挥发性暗棕色液体。

[0687] MS :253.4 (MH-H)⁺。

[0688] E] [1-(3-三甲基硅烷基-丙-2-炔基)-环丙基]-甲醇

[0689] 类似于实施例 24D] 所述方法,用 LAH (1M 在 THF 中) 还原粗制 1-(3-三甲基硅烷

基-丙-2-炔)-环丙烷羧酸叔丁酯,在自然升温至环境温度后(在2.75h内)获得标题化合物,为黄色油。

[0690] GC/MS:182(M)⁺。

[0691] F] 甲磺酸 1-(3-三甲基硅烷基-丙-2-炔基)-环丙基甲酯

[0692] 类似于实施例 1G] 所述方法, [1-(3-三甲基硅烷基-丙-2-炔基)-环丙基]-甲醇和甲磺酰氯获得标题化合物,为黄色油。

[0693] MS:278.3(M+NH₄)⁺。

[0694] G][3-(1-碘甲基-环丙基)-丙-1-炔基]-三甲基-硅烷

[0695] 类似于实施例 34G] 所述方法,甲磺酸 1-(3-三甲基硅烷基-丙-2-炔基)-环丙基甲酯和 NaI 在回流温度下 30min 后获得标题化合物,为橙色油。

[0696] GC/MS:293(M+H)⁺。

[0697] H] 2-甲基-2-{2-甲基-[1-(3-三甲基硅烷基-丙-2-炔基)-环丙基甲氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

[0698] 类似于实施例 20A] 所述方法, [3-(1-碘甲基-环丙基)-丙-1-炔基]-三甲基-硅烷和 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(描述于 W002/092590) 在室温下 18h 后获得标题化合物,为淡黄色油。

[0699] MS:402.3(M)⁺。

[0700] I] 2-甲基-2-[2-甲基-4-(1-丙-2-炔基-环丙基甲氧基)-苯氧基]-丙酸乙酯

[0701] 将 0.201(0.50mmol) 2-甲基-2-{2-甲基-4-[1-(3-三甲基硅烷基-丙-2-炔基)-环丙基甲氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯在 5ml THF 中的溶液在 0°C 下用 0.55ml (1M 溶液,在 THF 中,0.55mmol) 的 n-Bu₄NF 处理,在该温度下搅拌 1.5h。然后用水稀释反应混合物,用乙醚萃取(三次)。用水洗涤有机层,干燥(Na₂SO₄)并蒸发以获得 0.152g 的标题化合物,为淡黄色油。

[0702] MS:330.2(M)⁺。

[0703] 实施例 36

[0704] 2-{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0705] A] 1-(4-羟基-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-乙酮

[0706] 在氩气气氛下将 1.16ml (16mmol) 乙酰氯在 5min 内加入冰冷的 2.4g (16.4mmol) AlCl₃ 在 5ml 1,2-二氯乙烷中的悬浮液中。在 5min 期间内加入 1.13g (8.2mmol) 5-甲氧基-2-甲基-酚(PCT Int. Appl. W0 2003/084916 A2) 在 2.4ml 1,2-二氯乙烷中的溶液。将混合物自然升温至环境温度,在 4 小时后倒在冰水上,用二氯甲烷萃取两次。用冰水/0.5M NaOH 溶液 1/1 和盐水洗涤合并的萃取液,通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂,获得黄色油,将其溶解在 3.5ml 甲醇,7ml THF 和 7ml 1M LiOH 溶液的混合物中。将溶液在环境温度下搅拌 30min,减压部分去除溶剂。加入冰水/1M HCl 溶液 1/1,用乙酸乙酯萃取溶液两次。用盐水洗涤合并的萃取液,通过硫酸钠干燥。蒸发溶剂,留下黄色固体,将其从二氯甲烷/甲醇/庚烷中结晶,获得 441mg (2.45mmol, 30%) 的标题化合物,为无色晶体。

[0707] MS:179.4(M-H)⁻。

[0708] B] 2-(4-乙酰基-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0709] 将 416mg (2.3mmol) 1-(4-羟基-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-乙酮, 0.69ml (4.6mmol) 2-溴-2-甲基-丙酸乙酯, 1.58g (4.9mmol) 碳酸铯和痕量的碘化钾在 25ml 乙腈中的悬浮液在回流条件下加热 14h。将混合物倒在 1M HCl 溶液 / 冰水 1/1 中, 用乙酸乙酯萃取两次。用盐水 / 冰水洗涤合并的萃取液, 通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂, 获得黄色油, 将其通过柱色谱法 (硅胶, 庚烷 / AcOEt) 纯化, 获得 450mg (1.5mmol, 66%) 的标题化合物, 为无色油。

[0710] MS : 295.5 (M+H)⁺。

[0711] C] 2-(4-乙酰氧基-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

[0712] 将 531mg (1.8mmol) 2-(4-乙酰基-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯, 545mg (3.2mmol) 3-氯过苯甲酸和 34mg (0.2mmol) 4-甲苯磺酸在 24ml 二氯甲烷中的溶液在回流条件下加热 72h。将混合物冷却至室温, 用冰水 / 碘化钠溶液洗涤两次, 用冰水 / NaHSO₃ 水溶液洗涤两次。通过硫酸钠干燥有机层, 减压去除溶剂, 通过柱色谱法 (硅胶, 庚烷 / AcOEt) 纯化获得的棕色固体, 获得 235mg (0.8mmol, 42%) 的标题化合物, 为黄色油。

[0713] MS : 311.3 (M+H)⁺。

[0714] D] 2-(4-羟基-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸甲酯

[0715] 将新鲜制备的 91mg (4mmol) 钠在 5.4ml 甲醇中的溶液在 5min 内加入冰冷的 235mg (0.8mmol) 2-(4-乙酰氧基-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯在 5.4ml 甲醇中的溶液。将溶液自然升温至环境温度, 在 5h 后, 减压去除溶剂。加入冰水 / 1M HCl 1/1, 用二氯甲烷萃取混合物两次。合并的萃取液通过硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 获得 153mg (0.6mmol, 76%) 的标题化合物, 为棕色油, 其用于下一步骤而不进一步纯化。

[0716] MS : 254.2 (M)⁺。

[0717] E] 2-{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸甲酯

[0718] 以类似于实施例 1D) 所述方法, 将 2-(4-羟基-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸甲酯与甲磺酸 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔酯 (实施例 1G) 在 NaI 和 Cs₂CO₃ 的存在下在乙腈中在回流条件下反应 4h, 获得 2-{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸甲酯, 为无色油。

[0719] MS : 481.0 (M+H)⁺。

[0720] F] 2-{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸

[0721] 以类似于实施例 1E) 所述方法, 皂化 2-{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-戊-4-炔基氧基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸甲酯, 获得标题化合物, 为棕色油。

[0722] MS : 467.4 (M+H)⁺。

[0723] 实施例 A

[0724] 含有下列成分的薄膜包衣片剂可以以常规方式进行制备 :

[0725]

[0726] 筛分活性成分, 与微晶纤维素混和, 将混合物与聚乙烯吡咯烷酮的水溶液制粒。将颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混和, 压制分别获得 120 或 350mg 的核心。将核心用上述

薄膜包衣的水溶液 / 悬浮液包衣。

[0727]

实施例 B

[0728] 可以以常规方式制备含有下列成分的胶囊：

[0729]

<u>成分</u>	<u>每胶囊</u>
式(I)化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

[0730] 筛分各组分并混合和填充到 2# 胶囊中。

[0731]

实施例 C

[0732] 注射液可以具有下列组成：

[0733] 式 (I) 化合物	3. 0mg
[0734] 明胶	150. 0mg
[0735] 酚	4. 7mg
[0736] 碳酸钠	至获得最终 pH 为 7
[0737] 注射液用水	加至 1. 0ml

[0738]

实施例 D

[0739] 可以以常规方式制备含有下列成分的软明胶胶囊：

[0740] 胶囊内容物	
[0741] 式 (I) 化合物	5. 0mg
[0742] 黄蜡	8. 0mg
[0743] 氢化大豆油	8. 0mg
[0744] 部分氢化植物油	34. 0mg
[0745] 大豆油	110. 0mg
[0746] 胶囊内容物重量	165. 0mg
[0747] 明胶胶囊	
[0748] 明胶	75. 0mg
[0749] 甘油 85%	32. 0mg
[0750] Karion 83	8. 0mg (干物质)
[0751] 二氧化钛	0. 4mg
[0752] 氧化铁黄	1. 1mg

[0753] 将活性成分溶解在其它成分的温热熔融体中, 将混合物填充到适当尺寸的软明胶胶囊中。按照通常方法处理填充的软明胶胶囊。

[0754]

实施例 E

[0755] 可以以常规方式制备含有下列成分的小药囊：

[0756] 式 (I) 化合物	50. 0mg
[0757] 乳糖, 细粉	1015. 0mg

- | | | |
|--------|-----------------------|----------|
| [0758] | 微晶纤维素 (AVICEL PH 102) | 1400.0mg |
| [0759] | 羧甲基纤维素钠 | 14.0mg |
| [0760] | 聚乙烯吡咯烷酮 K30 | 10.0mg |
| [0761] | 硬脂酸镁 | 10.0mg |
| [0762] | 调味添加剂 | 1.0mg |
- [0763] 将活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混和,与聚乙烯吡咯烷酮在水中的混合物一起制粒。将颗粒与硬脂酸镁和调味添加剂混和并装入小药囊。