

[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 200480038216.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/433 (2006.01)

C07D 285/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007年1月17日

[11] 公开号 CN 1897939A

[22] 申请日 2004.10.28

[21] 申请号 200480038216.1

[30] 优先权

[32] 2003.10.31 [33] US [31] 60/516,561

[86] 国际申请 PCT/US2004/036028 2004.10.28

[87] 国际公布 WO2005/041959 英 2005.5.12

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.20

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 G·-H·扩 L·沈 A·王

Y·张

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 李连涛

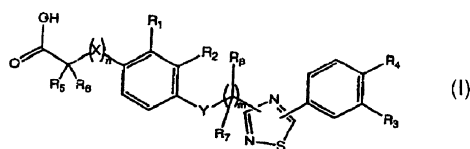
权利要求书9页 说明书113页

[54] 发明名称

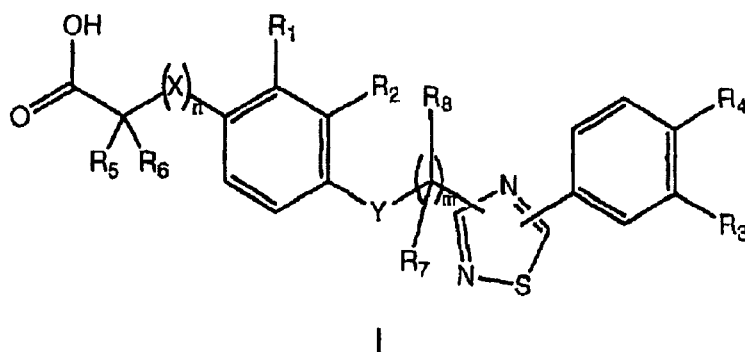
适用作过氧化物酶体增生物激活受体
(PPAR) 双重激动剂的苯氧基乙酸衍生物

[57] 摘要

本发明的特征在于式(I)的苯基氧基乙酸和类似物, 包含它们的组合物以及使用它们作为 PPAR 调节剂治疗或抑制例如脂血障碍的方法。



1. 式 (I) 化合物:



其中 m 是 1、2 或 3;

n 是 0 或 1;

X 是 S 或 O;

Y 是 S、 CH_2 或 O;

R_1 和 R_2 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤素和 -NRaRb ，其中各 R_a 和 R_b 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

各 R_3 和 R_4 独立选自 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 NRcRd ，其中各 R_c 和 R_d 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基; 且其中至少一个 R_c 和 R_d 不是 H; 以及

各 R_5 和 R_6 独立选自 H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、(C_{3-5} 环烷基) C_{1-3} 烷基和 NReRf ，其中各 R_e 和 R_f 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基; 或 R_5 和 R_6 一起形成螺 C_{3-6} 环烷基，或具有 1-3 个选自 O、S 和 N 杂原子的螺 5-或 6-元杂环; 以及

各 R_7 和 R_8 独立选自 H、 C_{1-5} 烷基和 C_{3-5} 环烷基;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 m 是 1 或 2。
3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 m 是 1。
4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 n 是 1。
5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 X 是 O。
6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Y 是 S 或 O。
7. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Y 是 S。
8. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Y 是 O。

9. 根据权利要求1的化合物, 其中 R_1 选自 H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基和卤素。

10. 根据权利要求1的化合物, 其中 R_1 选卤素、甲基和甲氧基, 以及如果是甲基和甲氧基, R_1 可以是取代的或未取代的。

11. 根据权利要求1的化合物, 其中 R_2 是 H、卤素、甲氧基或甲基。

12. 根据权利要求1的化合物, 其中 R_2 是 H、氟或氯。

13. 根据权利要求1的化合物, 其中各 R_3 和 R_4 独立选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 NRcRd。

14. 根据权利要求1的化合物, 其中各 R_3 和 R_4 独立选自 H、氟、氯、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基。

15. 根据权利要求1的化合物, 其中各 R_3 和 R_4 独立选自 H、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、三氟乙基和三氟乙氧基。

16. 根据权利要求1的化合物, 其中各 R_5 和 R_6 独立选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基。

17. 根据权利要求1的化合物, 其中至少一个 R_5 和 R_6 是甲基、甲氧基、乙基和乙氧基; 以及另一个选自 H、甲氧基、甲基、乙基和乙氧基。

18. 根据权利要求1的化合物, 其中各 R_7 和 R_8 独立选自 H 和 C_{1-3} 烷基。

19. 根据权利要求1的化合物, 其中 R_7 和 R_8 之一是 H 以及另一个是 H、甲基和乙基。

20. 根据权利要求1的化合物, 其中 R_7 和 R_8 是 H。

21. 根据权利要求1的化合物, 其中 X 是 O; Y 是 S 和 O; R_1 选自 H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基和卤素; 各 R_5 和 R_6 独立选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基; 以及各 R_7 和 R_8 独立选自 H 和 C_{1-3} 烷基。

22. 根据权利要求1的化合物, 其中 m 是 1 或 2 以及 n 是 1。

23. 根据权利要求1的化合物, 其中各 R_3 和 R_4 独立选自 H、氟、氯、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基; 以及 R_1 选自 H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基和卤素。

24. 根据权利要求1的化合物, 其中各 R_3 和 R_4 独立选自 H、氟、

氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和三氟乙氧基。

25. 根据权利要求1的化合物，其中

m 是 1 或 2；

n 是 0 或 1；

X 是 S 或 O；

Y 是 S、CH₂ 或 O；

R₁ 和 R₂ 独立选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤素和-NRaRb，其中各 Ra 和 Rb 独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；

各 R₃ 和 R₄ 独立选自 H、卤素、氟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 NRcRd，其中各 Rc 和 Rd 独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；且其中至少一个 Rc 和 Rd 不是 H；

各 R₅ 和 R₆ 独立选自 H、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基、C₃₋₅ 环烷基、(C₃₋₅ 环烷基)C₁₋₃ 烷基和 NReRf，其中各 Re 和 Rf 独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；或 R₅ 和 R₆ 一起形成螺 C₃₋₆ 环烷基；以及

各 R₇ 和 R₈ 独立选自 H 和 C₁₋₂ 烷基。

26. 根据权利要求1的化合物，其中

m 是 1 或 2；

n 是 0 或 1；

X 是 S 或 O；

Y 是 S 或 O；

R₁ 和 R₂ 独立选自 H、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、卤素和-NRaRb，其中各 Ra 和 Rb 独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；

各 R₃ 和 R₄ 独立选自 H、卤素、氟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 NRcRd，其中各 Rc 和 Rd 独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；且其中至少一个 Rc 和 Rd 不是 H；

各 R₅ 和 R₆ 独立选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基；以及

各 R₇ 和 R₈ 是 H。

27. 根据权利要求1的化合物，选自：

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸；

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸；

2-甲基-2-[2-甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基)-苯氧基]-丙酸;

2-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(2,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

1-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-环戊酸;

1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-环戊酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[5-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[5-(4-异丙基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[5-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸; 以及

2-甲基-2-{4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸。

28. 根据权利要求1的化合物, 选自:

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯基硫烷基}-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(4-叔-丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸; 以及

2-甲基-2-(2-甲基-4-{3-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-丙基}-苯氧基)-丙酸。

29. 根据权利要求1的化合物, 选自:

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-苯氧基)-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-苯氧基)-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯基硫烷基}-丙酸;

2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基-甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基-甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸; 以及

2-{4-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基-甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸。

30. 根据权利要求1的化合物, 选自:

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲

氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基-甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸; 以及

2-{4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基-甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸。

31. 根据权利要求 31 的化合物, 选自:

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-苯氧基)-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-苯氧基)-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-苯基硫烷基)-丙酸;

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基硫烷基)-2-甲基-丙酸;

2- (4-{2-[3- (3,4-二氯-苯基) -[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基硫烷基) -2-甲基-丙酸;

2-甲基-2- (2-甲基-4-{2-[3- (4-三氟甲氧基-苯基) -[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯基硫烷基) -丙酸;

2- (4-{2-[3- (3-氯-4-三氟甲氧基-苯基) -[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯基硫烷基) -2-甲基-丙酸; 以及

2- (4-{2-[3- (3,4-二氯-苯基) -[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯基硫烷基) -2-甲基-丙酸。

32. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 1 的化合物。

33. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 21 的化合物。

34. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 23 的化合物。

35. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 25 的化合物。

36. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 26 的化合物。

37. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 27 的化合物。

38. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 28 的化合物。

39. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 29 的化合物。

40. 一种药物组合物, 含有药学上可接受的载体和权利要求 30 的化合物。

41. 一种治疗或抑制 PPAR δ 介导的病情或 PPAR α 介导的病情或二者的进展的方法, 所述方法包括给予需要治疗的患者药学有效量的权利要求 31 的组合物。

42. 根据权利要求 41 的方法, 其中 PPAR δ 介导的病情选自高脂血症、动脉粥样硬化、心血管疾病、高胆固醇血症、II 型糖尿病、胰岛素抗性、受损的葡萄糖耐受、脂血障碍、低-HDL-C、高甘油三酯

血症，以及 PPAR α 介导的病情选自 X 综合征（或新陈代谢综合征）、脂血障碍、高血压、肥胖症、以及受损的禁食葡萄糖、胰岛素抗性、II 型糖尿病、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高甘油三酯血症和低-HDL-C。

43. 一种治疗患者体内至少一种 PPAR δ 介导的病情和至少一种 PPAR α 介导的病情的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者药理学有效量的权利要求 32 的组合物。

44. 根据权利要求 41 的方法，其中所述方法进一步包括治疗至少一种 PPAR γ 介导的病情。

45. 根据权利要求 43 的方法，其中所述方法进一步包括治疗至少一种 PPAR γ 介导的病情。

适用作过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR) 双重激动剂的苯氧基乙酸衍生物

相关申请的交叉参考

本申请要求申请日为 2003 年 10 月 31 日的美国临时申请 No. 60/516,561 的优先权。

关于联邦资助研究开发的声明

下述本发明的研究开发不是由联邦资助的。

发明背景

本发明特征为 4-((苯氧基烷基)硫基)-苯氧基乙酸和类似物, 包含它们的组合物以及使用它们的方法。

细胞核受体家族(一组配体激活的转录因子)成员, 过氧化物酶体增生物激活受体 α (PPAR α) 是调节与脂肪酸代谢和胰岛素作用相关基因的必要的转录因子。

PPAR α 受体主要在肝中发现。由 PPAR α 调节的基因包括涉及脂肪酸 β -氧化的酶、肝脂肪酸转运蛋白和高密度脂蛋白(HDL)的重要组分 apo A1。选择性、高亲和性 PPAR α 激动剂增加肝脂肪酸的氧化, 这依次降低甘油三酯和游离脂肪酸的循环。已知可用于治疗高血脂症的贝特类(fibrates)药物是弱的 PPAR α 激动剂。

各种用于治疗高血脂症、糖尿病或动脉粥样硬化的已知的 PPAR α 激动剂的实例包括贝特类如非诺贝特(Fenofibrate)、吉非罗齐伊(Gemfibrozil)(Parke-Davis/Pfizer、Mylan、Watson)、氯苯丁酯(Clofibrate)(Wyeth-Ayerst、Novopharm)、扎贝特和环丙贝特, 以及脲基贝特类如 GW7647、GW9578 和 GW9820 (GlaxoSmithKline)。

糖尿病是由多因素引起或促进的疾病, 特征在于高血糖, 其与死亡率增加和过早死亡相关, 因为增加了患微血管和大血管(macrovascular)疾病如肾病、神经病、视网膜病、动脉粥样硬化、多囊卵巢综合症(PCOS)、高血压、缺血、中风和心脏病的危险。I型糖尿病(IDDM)是由胰岛素遗传缺陷引起的, 该激素调节葡萄糖

代谢。已知 II 型糖尿病是非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)，起因于在主要的胰岛素-敏感组织即肌肉、肝和脂肪组织内对于胰岛素调节葡萄糖和脂质代谢的作用产生深度抗性。该胰岛素抗性或降低的胰岛素敏感性导致肌肉内胰岛素对于葡萄糖摄取、氧化和储存的活性不足以及脂肪组织内对于脂解和肝内对于葡萄糖产生和分泌的遏制作用不足。许多 II 型糖尿病人也是肥胖的，肥胖被认为引起和/或加重许多健康和社会问题如冠心病、中风、阻塞性睡眠呼吸暂停、痛风、高脂血症、骨关节炎、生育能力降低和心理社会功能损害。

已表明一类噻唑烷二酮化合物 (glitazones) 通过结合受体家族中的过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR) 可改善 NIDDM 的许多症状。它们在若干 NIDDM 动物模型中提高了肌肉、肝和脂肪组织内的胰岛素敏感性，导致校正了提高的葡萄糖、甘油三酯和非酯化游离脂肪酸的血浆水平，而没有出现任何低血糖。但是，在动物和/或人研究中出现了不期望的作用，包括肥大、血液稀释和肝毒性。

目前开发的许多 PPAR γ 激动剂具有噻唑烷二酮环作为共有结构单元。已证明 PPAR γ 激动剂对于治疗 NIDDM 和涉及胰岛素抗性的其它紊乱非常有效。在美国已批准曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮用于治疗 II 型糖尿病。还指示了包含苯并咪唑的噻唑烷二酮衍生物可用于治疗过敏性肠紊乱 (IBD)、炎症和白内障 (JP 10195057)。

心血管疾病 (CVD) 是世上的普遍疾病并经常与其它病情如糖尿病和肥胖症相关。进行了许多人口研究以试图确定 CVD 的危险因子；其中，高血浆浓度的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高血浆浓度的甘油三酯 (>200mg/dl) 和低水平的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 被认为是最重要的。目前几乎没有瞄向低 HDL-C 和甘油三酯的疗法。

过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR) 是调节涉及葡萄糖和脂质内环境稳定的基因表达的代谢敏感子。PPAR α 亚型激动剂如 LOPID® (吉非贝齐) 和 TRICOR® (非诺贝特) 以及 PPAR γ 亚型激动剂如 AVANDIA® (罗格列马来酸盐) 分别被用于治疗脂血障碍和肥胖症。该核受体家族的另一成员过氧化物酶体增生物激活受体 δ (PPAR δ) 也是必要的转录因子，已报道其涉及调节涉及脂质代谢和能量消耗的基因。PPAR δ 还表现了“关口”受体作用，调节其它 PPAR 的表达 (Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99 (5): 2613-

2618)。各受体亚型具有完全不同的组织分布：1) PPAR α 表明在肝中最高表达，2) PPAR γ 主要出现在脂肪组织中，以及3) PPAR δ 在成年大鼠中具有最广泛的分布——无所不在 (Braissant et al., 1996, *Endocrinology* 137 (1): 354-366) 并存在迄今所测试的所有人体组织包括肝、肾、腹部脂肪和骨骼肌内 (Auboef et al., 1997, *Diabetes* 46 (8): 1319-1327)。

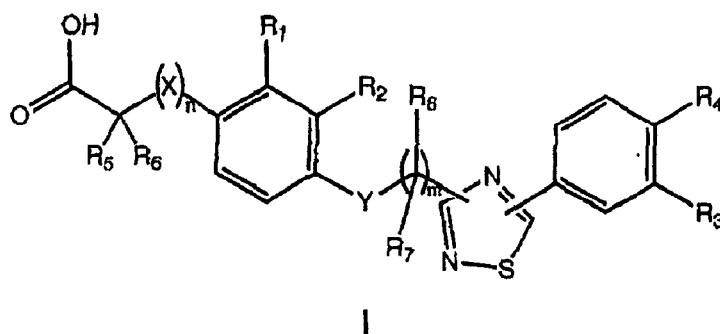
最近，报道了 PPAR δ 的蛋白配体，更好地理解其在脂肪代谢中的功能。这些化合物在 db/db 小鼠 (Leibowitz et al., 2000, *FEBS Lett.* 473 (3): 333-336) 和肥胖猕猴 (Oliver et al., 2001, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98 (9): 5306-5311) 中的主要作用是提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 并降低甘油三酯，对于葡萄糖 (尽管降低了猴体内的胰岛素水平) 几乎没有作用。HDL-C 通过被称为反向胆固醇转运的过程从外周细胞除去胆固醇。第一步为限速步骤，将细胞胆固醇和磷脂转化为 HDL 的载脂蛋白 A-I 成分，该步骤由结合 ATP 的盒式转运子 A1 (ABCA1) 介导 (Lawn et al., 1999, *J. Clin. Investigation* 104 (8): R25-R31)。已表明 PPAR δ 的激活通过转录调节 ABCA1 而提高 HDL-C 水平 (Oliver et al., 2001, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98 (9): 5306-5311)。通过诱导巨噬细胞内 ABCA1 mRNA 表达，PPAR δ 激动剂可提高患者体内 HDL-C 水平并从载满脂质的巨噬细胞除去过量胆固醇，由此抑制动脉粥样硬化损伤的发生。现有的高胆固醇血症的疗法包括他汀药物，其降低 LDL-C 但对于 HDL-C 几乎无效，以及贝特药物，该 PPAR α 激动剂具有低效力并仅诱发中等的 HDL-C 升高。此外，类似于贝特药物 PPAR δ 激动剂还可降低甘油三酯，其是心血管疾病和糖尿病的另一危险因子。升高的游离脂肪酸水平已表明有助于胰岛素抗性和糖尿病的进程 (Boden, G. *PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS* (1999 May-Jun), 111 (3), 241-8)。

多样适用于高脂血症、糖尿病或动脉粥样硬化的已知的 PPAR δ 激动剂例如包括 L-165041 (Leibowitz et al., 2000) 和 GW501516 (Oliver et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2001), 98 (9), 5306-5311)。使用 GW501516 治疗分化的 THP-1 单细胞诱发了 ABCA1 mRNA 表达并增加了胆固醇从

这些细胞的外流。

发明简介

本发明特征为下面的式 (I) 化合物:



其中 m 是 1、2 或 3;

n 是 0 或 1;

X 是 S 或 O;

Y 是 S、 CH_2 或 O;

R_1 和 R_2 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤素和 -NRaRb ，其中各 Ra 和 Rb 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

各 R_3 和 R_4 独立选自 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 NRcRd ，其中各 Rc 和 Rd 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基; 且其中至少一个 Rc 和 Rd 不是 H; 以及

各 R_5 和 R_6 独立选自 H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、(C_{3-5} 环烷基) C_{1-3} 烷基和 NReRf ，其中各 Re 和 Rf 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基; 或 R_5 和 R_6 一起形成螺 C_{3-6} 环烷基，或具有 1-3 个选自 O、S 和 N 杂原子的螺 5-或 6-元杂环; 以及

各 R_7 和 R_8 独立选自 H、 C_{1-5} 烷基和 C_{3-5} 环烷基;

或其药学上可接受的盐。

本发明的特征还在于包括一种或多种式 (I) 化合物和药物载体或赋形剂的组合物。

这些组合物和下面的方法可进一步包括其它药物活性物，比如降脂药或降压药或两者。

本发明另一方面包括以多种方法应用所公开化合物或组合物治

疗、预防或抑制直接或间接由 PPAR δ 介导的病情进程的方法。所述病情包括但不限于糖尿病、肾病、神经病、视网膜病、多囊卵巢综合症、高血压、局部缺血、中风、炎性肠紊乱、炎症、白内障、心血管疾病、新陈代谢 X 综合征、高-LDL-胆固醇血症、血脂障碍（包括高甘油三酯血症、高胆固醇血症、混合血脂质过多症以及次-HDL-胆固醇血症）、动脉粥样硬化、肥胖症以及与脂类代谢和能量体内平衡并发症相关的其它紊乱。

本发明的一个实施方案是治疗 PPAR 介导的病情如 PPAR δ 介导的病情和任选一种或多种 PPAR α 或 PPAR γ 介导的病情的方法，PPAR α 或 PPAR γ 介导的病情可以与所述 PPAR 介导的病情相同或不同，所述方法包括给予需要治疗的患者药理学有效量的本文所述化合物或组合物。

本发明的另一实施方案是抑制 PPAR δ 介导病情发作和/或抑制进程的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者药理学有效量的本文所述化合物或组合物。

可以使用 PPAR δ 激动剂治疗的病情例如包括但不限于糖尿病、心血管疾病、新陈代谢 X 综合征、高胆固醇血症、次-HDL-胆固醇血症、高-LDL-胆固醇血症、血脂障碍、动脉粥样硬化和肥胖症。血脂障碍包括高甘油三酯血症和混合血脂质过多症。例如，血脂障碍（包括高脂血症）可以是一种或多种下列病情：低 HDL (<35 或 40 mg/dl)、高甘油三酯 (>200 mg/dl) 以及高 LDL (>150 mg/dl)。

可以使用 PPAR α 激动剂治疗的病情例如包括综合征 X（或新陈代谢综合征）、血脂障碍、高血压、肥胖症、受损的禁食葡萄糖(impaired fasting 葡萄糖)、胰岛素抗性、II 型糖尿病、动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高甘油三酯血症和非醇性脂肪肝。

本发明的其它特征和优势可根据下面的详细讨论、实施例和权利要求而显然得出。

发明详述

本发明特征为包含上面概述部分中式 (I) 化合物的组合物以及它们的使用方法。

本发明的优选化合物是 PPAR δ 激动剂，当给予高胆固醇血症、高

甘油三酯血症、低-HDL-C、肥胖症、糖尿病和/或新陈代谢 X 综合征患者时其具有至少一种且优选两种或三种下面特性：1) 提高 HDL-C 水平，2) 降低甘油三酯，3) 降低游离脂肪酸，以及 4) 降低胰岛素水平。HDL-C 和甘油三酯水平的改善有利于心血管健康。此外，甘油三酯和游离脂肪酸水平的降低有助于降低肥胖并改善和预防糖尿病。

根据本发明的一个方面，本发明化合物是双重 PPAR 化合物，换言之，它们既是 PPAR δ 激动剂又是 PPAR α 激动剂，优选地，其化合物的 EC₅₀ 效力相对于 PPAR δ 低于 0.2 μ M 且相对于 PPAR α 的效力低于 3 μ M。例如，更优选的双重 PPAR α - δ 激动剂是相对于 PPAR δ 的 EC₅₀ 效力低于 0.03 μ M 且相对于 PPAR α 的效力低于 1 μ M 的那些化合物。

根据本发明的另一方面，本发明化合物是全-PPAR 激动剂，即，化合物具有 PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ 激动剂活性，优选其 EC₅₀ 效力相对于 PPAR δ 低于 0.2 μ M；相对于 PPAR α 的效力低于 3 μ M；以及相对于 PPAR γ 的效力低于 1 μ M。更优选地，全-PPAR 激动剂的 EC₅₀ 效力相对于 PPAR δ 低于 0.03 μ M；相对于 PPAR α 的效力低于 1 μ M；以及相对于 PPAR γ 的效力低于 0.7 μ M。

PPAR δ ，其广泛地被表达，起关口受体的作用，调节其它核受体如其它 PPAR 的表达/活性。例如，已证明 PPAR δ 阻滞 PPAR-介导的脂肪形成和乙酰-CoA 氧化酶的表达；还证明了其与核受体辅阻遏物 SMRT（类视色素和甲状腺素受体的静息介质）、SHARP（SMART 和组蛋白脱乙酰酶相关的阻遏蛋白）以及 HDACs（组蛋白脱乙酰酶）相关。由此，由这些核受体直接介导的病情如肥胖症和 II 型糖尿病可由 PPAR δ 间接介导（例如参见，Shi et al., 2002、Proc Natl. Acad. Sci USA, 99 (5): 2613-2618）

本发明的某些方面涉及治疗高甘油三酯血症，提高 HDL 水平，降低 LDL 水平和/和降低总胆固醇。优选地，这些治疗方法伴随着副作用如水肿的程度、时间或等级的改善，这些副作用通常与其它现有疗法相关。

本发明进一步描述如下。说明书排列如下：A) 术语；B) 化合物；C) 合成；D) 制剂和给药；E) 应用；F) 生物实施例；G) 其它实施方案；以及权利要求。

A. 术语

本文所用术语“受试者”是指动物，优选哺乳动物，最优选人，其是治疗、观察或试验的对象。

本文所用术语“治疗有效量”意指在组织系统、动物或人体内产生研究者、兽医、医生或其它临床从业人员所寻找的生物或药物应答的活性化合物或药物的量，其包括改善、预防、治疗或延缓所治疗疾病或紊乱症状的发作或进程。

直接或间接由 PPAR 介导的病情包括但不限于糖尿病、肾病、神经病、视网膜病、多囊卵巢综合症、高血压、局部缺血、中风、炎性肠紊乱、炎症、白内障、心血管疾病、新陈代谢 X 综合征、高-LDL-胆固醇血症、血脂障碍（包括高甘油三酯血症、高胆固醇血症、混合血脂质过多症以及次-HDL-胆固醇血症）、动脉粥样硬化、肥胖症以及与脂类代谢和能量体内平衡并发症相关的其它紊乱。

为了治疗的目的，本文所用术语“联合有效量 (jointly effective amount)”意指在组织系统、动物或人体内产生研究者、兽医、医生或其它临床从业人员所寻找的生物或药物应答的单独或联合使用的各活性化合物或药物的量，其包括改善所治疗疾病或紊乱的症状。为了预防目的（即，抑制紊乱的发作或进程），术语“联合有效量”是指单独或联合使用的各活性化合物或药物的量，其在受试者体内治疗或抑制研究者、兽医、医生或其它临床从业人员所寻找的紊乱的发作或进程。由此，本发明提供其中两种或多种药物的联合，例如 (a) 各药物以独立治疗或预防有效量给药；(b) 联合中的至少一种药物以低于单独给药时的治疗或预防剂量给药，但与根据本发明的第二种或其它药物联合给药时，该量是治疗或预防有效的；或者 (c) 全部两种（或多种）药物以低于单独给药时的治疗或预防剂量给药，但一起给药时该量是治疗或预防有效的。

除非另有说明，本文所用的以及单独或作为取代基部分使用的“烷基”和“烷氧基”包括具有 1-8 个碳原子的直链或支链，如 C₁₋₆、C₁₋₄、C₃₋₈、C₂₋₅ 或其它范围，以及除非另有说明，包括取代的和未取代的部分。例如 C₁₋₆ 烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基和 2-甲基戊基等。烷氧基由前述直链或

支链烷基形成。“烷基”和“烷氧基”包括未取代的或具有一个或多个取代基的被取代的部分，如 1-5、1-3 或 2-4 个取代基。取代基可以相同（二羟基、二甲基）、相似（氯、氟）或不同（氟代苄基-或氨基甲基-取代）。取代的烷基例如包括卤代烷基（如氟甲基、氯甲基、二氟甲基、全氟甲基、2-溴乙基、三氟甲基以及 3-碘环戊基）、羟基烷基（如羟甲基、羟乙基、2-羟基丙基）、氨基烷基（如氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基以及 2-氨基丙基）、烷氧基烷基、硝基烷基、烷基烷基、氰基烷基、苯基烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基、苯氧基烷基、杂芳氧基烷基（如 2-吡啶氧基烷基）、杂环氧基-烷基（如 2-四氢吡喃氧基-烷基）、硫烷基烷基（如 MeS-烷基）苯硫基烷基（如 pHS-烷基）、羧烷基，等等。二（C₁₋₃ 烷基）氨基基团除了具有两个相同烷基的二烷基氨基如二甲基氨基或二乙基氨基外，还包括独立选择的烷基以形成例如甲基丙基氨基和异丙基甲基氨基。

术语“链烯基”包括具有至少一个碳-碳双键（sp²）的上述任选取代的直链和支链烃基。链烯基包括乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基（或烯丙基）、异丙烯基（或 1-甲基乙烯）、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁二烯基、戊烯基、己-2,4-二烯基等。具有双键和三键混合的烃基（如 2-戊烯-4-炔基）在此归类于炔基中。链烯基包括环烯基。顺式和反式或（E）和（Z）形式也包括在本发明范围内。“链炔基”可被一个或多个取代基取代，包括但不限于羟基链炔基以及硫代链炔基。

术语“链炔基”包括具有至少一个碳-碳双键（sp）的上述任选取代的直链和支链烃基。链炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和戊炔基。具有双键和三键混合的烃基（如 2-戊烯-4-炔基）在此归类于炔基中。炔基不包括环炔基。

如本文所用，术语“Ac”，无论单独使用或作为取代基的部分，意指乙酰基（CH₃CO）。本文所用术语“酰基”是指具有羰基（C=O）和一个或多个烷基或亚烷基的取代基。例如 C₂₋₄ 酰基包括但不限于，乙酰基、CH₃CH₂-（C=O）-CH₂-以及 CH₃CH₂CH₂（C=O）-。

术语“卤素”或“卤”应包括碘、溴、氯和氟。

如本文所用，术语“芳基”或“Ar”是指未取代或取代的芳香烃环系如苯基或萘基。当 Ar 或芳基被取代时，其可具有 1-3 个独立选自下列的取代基：C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、氟代 C₁-C₈ 烷基（如三

氟甲基)、氟代 C_1-C_8 烷氧基(如三氟甲氧基)、卤素、氰基、 C_1-C_8 烷基羰基如乙酰基、羧基、羧基、羟基、氨基、硝基、 C_1-C_4 烷基氨基(即, $-NH-C_1-C_4$ 烷基)、 C_1-C_4 二烷基氨基(即, $-N-[C_1-C_4$ 烷基] $_2$ 其中烷基可以相同或不同)、或未取代、单-、二-或三-取代的苯基,其中苯基上的取代基独立选自 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、氟代 C_1-C_8 烷基、氟代 C_1-C_8 烷氧基、卤素、氰基、乙酰基、羧基、羧基、羟基、氨基、硝基、二烷基氨基或具有 1-3 个选自 N、O 和 S 的五或六元杂芳基。

本文所用术语“杂芳基”代表稳定的、未取代的或取代的 5 或 6 元单环或双环芳香环系,其由碳原子或 1-3 各选自 N、O 和 S 的杂原子组成。杂芳基可以在导致形成稳定结构的任一杂原子或碳原子处连接。杂芳基例如包括但不限于苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、吡喃基、furazanyl、呋喃基、咪唑基、吡唑基、中氮茛基(indoliziny)、二氢吲哚基、吲哚基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、quinoliny、喹啉基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基或三唑基。当杂芳基被取代时,该杂芳基可以具有 1-3 个取代基,包括但不限于 C_1-C_8 烷基、卤素和芳基。

术语“杂环基”包括任选取代的在环中具有碳原子和至少一个杂原子(O、S、N)或杂原子部分(SO_2 、CO、CONH、COO)的非芳香环。杂环基可以是饱和的、部分饱和的、非芳香的或稠合的。杂环例如包括环己基亚胺、咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、吡喃基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基以及噻吩基。

除非另有说明,杂芳基和杂环基可具有通过碳原子如 2-呋喃基或 2-咪唑基或者通过杂原子如 N-哌啶基或 1-吡唑基使其与分子其它部分相连的价键。优选的单环杂环具有 5-7 个环原子或 5-6 个环原子;在环内可有 1-5 个杂原子或杂原子部分,优选 1-3 个或 1-2 个杂原子或杂原子部分。

杂环基和杂芳基还包括稠合环如双环,如任选与任选取代的 5-或 6-元碳环或杂环芳环稠合的环。例如,“杂芳基”包括包含 1、2 或 3 个氮原子的任选取代 6-元杂芳环与任选取代的 5-或 6-元碳环或杂环芳

环稠合。与所述 5-或 6-元芳环稠合的所述 5-或 6-元杂环芳环是 6 元环时可包含 1、2 或 3 个碳原子，或是 5 元环时可包含 1、2 或 3 个选自氧、氮和硫的杂原子。

应理解为，分子中特定位置的任何取代基和变量的定义独立于该分子中其它位置的定义。应理解为，本发明化合物的取代基和取代模式可由本领域普通技术人员选择，以提供化学稳定且易于通过本领域已知技术以及本文所述方法合成的化合物。

当化学部分相组合时，如乙氧基甲基和苯基乙基，以外周朝向分子其它部分连接点的方向描述该术语。例如，乙氧基甲基是 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -以及苯基乙基是由 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -连接于分子其它部分的苯基（而非苯基连接于分子并在苯基上具有 CH_3CH_2 基团作为取代基）。当使用括弧时，它们表示外周取代。

如本文所用，术语“组合物”意在包括以特定量含有特定成分的产品以及由特定量的特定组分组合而直接或间接得到的产品。

本发明的化合物在下一部分进一步描述。

B. 化合物

本发明的特征在于包含如上所述式 (I) 化合物的组合物以及其使用方法。除非另有说明，在式 (I) 中，各烃基（烷基、链烯基、链炔基、环烷基、环烯基，等等）或杂烃基（heterocarbyl）（杂环基、杂芳基、杂原子部分如磺酰基、氨基、酰胺基，等等）可以是取代的或未取代的，例如“烷基”包括取代的或未取代的烷基，“杂环基”和“芳基”以及“烷氧基”等也可以是取代的或未取代的。例如，当 R_4 是“甲基或甲氧基”时，除非另有说明，这些术语整体上包括：甲基、甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、氯二氟甲基、氯二氟甲氧基、二氟氟甲基以及二氟氟甲氧基，等等。

本发明化合物例如包括式 (I) 化合物，其中：(a) m 是 1 或 2；(b) m 是 1；(c) n 是 1；(d) X 是 O； Y 是 S 或 O；(e) Y 是 S；(f) R_1 选自 H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基以及卤素；(g) R_1 选自卤素、甲基和甲氧基，以及如果是甲基或甲氧基， R_1 可以被取代或未取代；(h) R_2 是 H、卤素、甲氧基或甲基；(i) R_2 是 H、氟或氯；(j) 各 R_3 和 R_4 独立选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 NRcRd ；(k) 各 R_3 和 R_4 独立选自 H、氟、氯、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基；(l) 各 R_3 和 R_4 独立选

自 H、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、氟甲基、氟甲氧基、三氟乙基和三氟乙氧基；(m) 各 R_5 和 R_6 独立选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；(n) 至少一个 R_5 和 R_6 是甲基、甲氧基、乙基和乙氧基；另一个选自 H、甲氧基、甲基、乙基和乙氧基；(o) 各 R_7 和 R_8 独立选自 H 和 C_{1-3} 烷基；(p) R_7 和 R_8 之一是 H 且另一个是 H、甲基、或乙基；(q) 各 R_7 和 R_8 是 H；(r) X 是 O；Y 是 S 或 O； R_1 选自 H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基和卤素；各 R_5 和 R_6 独立选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；以及各 R_7 和 R_8 独立选自 H 和 C_{1-3} 烷基；(s) m 是 1 或 2 且 n 是 1；(t) 各 R_3 和 R_4 独立选自 H、氟、氯、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基；以及 R_1 选自 H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基和卤素；(u) 各 R_3 和 R_4 独立选自 H、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟乙基和三氟乙氧基；或上述的组合。

式 (I) 化合物例如还可包括下列化合物，其中：(v) m 是 1 或 2；n 是 0 或 1；X 是 S 或 O；Y 是 S、 CH_2 或 O； R_1 和 R_2 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤素和 $-NRaRb$ ，其中各 Ra 和 Rb 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；各 R_3 和 R_4 独立选自 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 $NRcRd$ ，其中各 Rc 和 Rd 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；以及其中至少一个 R_3 和 R_4 不是 H；以及各 R_5 和 R_6 独立选自 H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、(C_{3-5} 环烷基) C_{1-3} 烷基和 $NReRf$ ，其中各 Re 和 Rf 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；或 R_5 与 R_6 一起形成螺 C_{3-6} 环烷基；以及各 R_7 和 R_8 独立选自 H 和 C_{1-2} 烷基。

式 (I) 化合物例如还可包括下列化合物，其中：(w) m 是 1 或 2；n 是 0 或 1；X 是 S 或 O；Y 是 S 或 O； R_1 和 R_2 独立选自 H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、卤素和 $-NRaRb$ ，其中各 Ra 和 Rb 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；各 R_3 和 R_4 独立选自 H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 $NRcRd$ ，其中各 Rc 和 Rd 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；以及其中至少一个 R_3 和 R_4 不是 H；以及各 R_5 和 R_6 独立选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基；以及各 R_7 和 R_8 是 H。

式 (I) 化合物的具体例子包括：

2-甲基-2-[2-甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基)-苯氧基]-丙酸；

2-甲基-2-[2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲

氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(2,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

1-[2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基]-环戊酸;

1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-环戊酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[5-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[5-(4-异丙基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[5-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基

甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸; 以及

2-甲基-2-{4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸。

根据一方面, 优选化合物包括:

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸;

2-甲基-2-{3-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯基硫烷基}-丙酸;

2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸;

2-{4-[3-(4-叔-丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸;

2-甲基-2-(2-甲基-4-{3-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-丙基}-苯氧基)-丙酸。

根据另一方面, 优选化合物包括:

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-苯氧基)-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-

2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-

2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]乙基硫烷基}-苯氧基)-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯基硫烷基}-丙酸

2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸

2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸

2-{4-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯基硫烷基}-2-甲基-丙酸。

最优的化合物例如包括:

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

2-{4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸, 以及

2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸。

其它优选的化合物包括:

2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸

2-{4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}

基}-2-甲基-丙酸

2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]乙基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{2-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-苯基硫烷基)-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基硫烷基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{2-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基}-2-甲基-苯基硫烷基)-2-甲基-丙酸

2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-苯基硫烷基)-丙酸

2-(4-{2-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯基硫烷基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{2-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯基硫烷基)-2-甲基-丙酸。

本发明的药物化合物包括药物组合物，包含药学上可接受的载体和如附录的权利要求 1、20、22、24、25、26、27 或 28 所述的化合物。

当本发明化合物具有至少一个手性中心时，它们由此可以以对映体存在。当这些化合物具有两个或多个手性中心时，它们还可以以非对映异构体存在。可理解所有这些异构体及其混合物都包括在本发明范围内。而且，一些结晶形态的化合物可以以多晶型物存在，且这些多晶型物同样包括在本发明范围内。另外，一些化合物可与水（即水合物）或普通有机溶剂形成溶剂化物，且这些溶剂化物也将包括在本

发明范围内。

发明提供所公开的化合物以及所公开的化合物的紧密相关的药学上可接受的形式，如其盐、酯、酰胺、酸、水合物或溶剂合物形式；被屏蔽或被保护的形式；以及外消旋混合物，或对映体纯或光学纯的形式。

药学上可接受的盐、酯和酰胺包括羧酸盐（如 C_{1-8} 烷基、环烷基、芳基、杂芳基和非芳香杂环）、氨基酸加成盐、酯和酰胺，它们具有合理的利益/风险比，药理学上有效并适于与患者的组织接触，同时没有不适当的毒性、刺激性或过敏性反应。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐（naphthylate）、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和十二烷基磺酸盐。盐可包括碱金属和碱土金属阳离子（如钠、钾、钙和镁）以及非毒性的铵、季铵和胺阳离子如四甲基铵、甲胺、三甲胺和乙胺。例如参见 S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, 其结合到本发明中作为参考。本发明代表性的药学上可接受的酰胺包括衍生自氨、伯 C_{1-6} 烷基胺和仲二（ C_{1-6} 烷基）胺的那些酰胺。仲胺包括含有至少一个氮原子和任选 1-2 个其它杂原子的 5-或 6-元杂环或杂芳环部分。优选的酰胺衍生自氨、 C_{1-3} 烷基伯胺和二（ C_{1-2} 烷基）胺。本发明代表性的药学上可接受的酯包括 C_{1-7} 烷基、 C_{5-7} 环烷基、苯基和苯基（ C_{1-6} ）烷基酯。优选的酯包括甲酯。

本发明还包括具有一个或多个被保护基掩蔽的功能基（如氨基或羧基）的公开化合物。一些这样掩蔽或保护的化合物是药学上可接受的；其它将用作中间体。本文公开的合成中间体和其轻微的改变也将在本发明范围内。

羟基保护基

羟基的保护包括甲基醚、取代的甲基醚、取代的乙基醚、取代的苄基醚以及甲硅烷基醚。

取代的甲基醚

取代的甲基醚例如包括甲氧基甲基、甲基硫基甲基、叔丁基硫基

甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、对-甲氧基苄氧基甲基、(4-甲氧基苯氧基)甲基、愈创木酚甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、四氢吡喃基、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基 S,S-二氧代、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基吡啶-4-基、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基和2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基。

取代的乙基醚

取代基的乙基醚例如包括1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对-氯苯基、对-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基和苄基。

取代的苄基醚

取代的苄基醚例如包括对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤素苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、对-苯基苄基、2-和4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧代、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苯基二苯基甲基、二(对-甲氧基苯基)苯基甲基、三(对-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯酰氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基甲基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧基)蒎基、1,3-苯并 dithiolan-2-基和苄基异噻唑基 S,S-二氧代。

甲硅烷基醚

甲硅烷基醚例如包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基和叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基。

酯

除了醚外，羟基可被保护为酯。酯例如包括甲酯、苯甲酰甲酯、乙酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对-氯苯氧基乙酸酯、对-P-苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯（乙酰丙酸酯）、4,4-（乙撑基二硫代）戊酸酯、辛戊酸酯、金刚烷酸酯（adamantoate）、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯（mesitoate）。

碳酸酯

碳酸酯例如包括甲基、甲氧基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-（三甲基甲硅烷基）乙基、2-（苯基磺酰基）乙基、2-（三苯基磷酰基）乙基、异丁基、乙烯基、烯丙基、对-硝基苄基、苄基、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基和甲基二硫代碳酸酯。

辅助断裂

辅助断裂例如包括 2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-（二溴甲基）苯甲酸酯、2-甲酰苯磺酸酯、2-（甲基硫基甲氧基）乙基碳酸酯、4-（甲基硫基甲氧基）丁酸酯和 2-（甲基硫基甲氧基甲基）苯甲酸酯。

混杂酯

混杂酯例如包括 2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-（1,1,3,3-三甲基丁基）苯氧基乙酸酯、2,4-二（1,1-二甲基丙基）苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、（E）-2-甲基-2-丁烯酸酯（tigloate）、邻-（甲氧基羰基）苯甲酸酯、对-P-苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基 N,N,N',N'-四甲基磷酸二胺酯、N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基和 2,4-二硝基苯基苯磺酸酯。

磺酸酯

磺酸酯例如包括硫酸酯、甲磺酸酯、苄基磺酸酯和对甲苯磺酸酯。

氨基保护基

氨基的保护包括氨基甲酸酯、酰胺和特别的-NH 保护基。

氨基甲酸酯例如包括氨基甲酸甲酯和乙酯、取代的氨基甲酸乙酯、辅助断裂的氨基甲酸酯、光解断裂的氨基甲酸酯、脲型衍生物和

混杂的氨基甲酸酯。

氨基甲酸酯

氨基甲酸酯的甲基和以及例如包括甲基和乙基、9-苄基甲基、9-(2-硫代)苄基基、9-(2,7-二溴)苄基甲基、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧基-10,10,10,10-四氢硫基咕吨基)]甲基和4-甲氧基苯甲酰甲基。

取代的乙基

取代的氨基甲酸乙酯例如包括 2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-苯基乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、1,1-二甲基-2-卤素乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-二苯基基)乙基、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-和 4'吡啶基)乙基、2-(N,N-二环己基氨基甲酰基)乙基、叔丁基、1-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂酰基、4-硝基肉桂酰基、8-喹啉基、N-羟基哌啶基、烷基二硫基、苄基、对-甲氧基苄基、对-硝基苄基、对-溴苄基、对-氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亚磺酰基苄基、9-蒎基甲基和二苯基甲基。

辅助断裂

辅助断裂例如包括 2-甲基硫基乙基、2-甲基磺酰基乙基、2-(对-甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-dithianyl)]甲基、4-甲基硫基苯基、2,4-二甲基硫基苯基、2-磷酰基乙基、2-三苯基磷酰基异丙基、1,1-二甲基-2-氟基乙基、间-氯-对-乙酰氧基苄基、对-(二羟基硼烷基)苄基、5-苯并异噁唑甲基和 2-(三氟甲基)-6-色酮甲基。

光解

光解例如包括间-硝基苯基、3,5-二甲氧基苄基、硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基和苯基(邻-硝基苯基)甲基。

脲型衍生物

脲型衍生物例如包括吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对-甲苯磺酰基氨基羰基和 N'-苯基氨基硫基羰基。

混杂碳酸酯

混杂碳酸酯例如包括叔-戊基、S-苄基硫代碳酸酯、对-氟基苄基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基甲基、对-癸氧基苄基、二异丙基甲基、2,2-二甲氧基羰基乙烯基、邻-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苄基、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基氨基甲酰基)丙基、1,1-二甲基丙炔基、

二(2-吡啶基)甲基、2-吡喃基甲基、2-碘乙基、异龙脑基、异丁基、异烟醇基、p-(p'-甲氧基苯基偶氮)苄基、1-甲基环丁基、1-甲基环己基、1-甲基-1-环丙基甲基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基、1-甲基-1-(对-苯基偶氮苯基)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基、苯基、对-(苯基偶氮)苄基、2,4,6-三-叔丁基苯基、4-(三甲基铵)苄基和2,4,6-三甲基苄基。

酰胺的例子包括:

酰胺

N-甲酰基、N-乙酰基、N-氯乙酰基、N-三氯乙酰基、N-三氟乙酰基、N-苯基乙酰基、N-3-苯基丙酰基、N-picolinoyl、N-3-吡啶基氨基甲酰基、N-苯甲酰基苯基内酰胺衍生物、N-苯甲酰基、N-对-苯基苯甲酰基。

辅助断裂

N-邻-硝基苯基乙酰基、N-邻-硝基苯氧基乙酰基、N-乙酰乙酰基、(N'-二硫基苄氧基羰基氨基)乙酰基、N-3-(对-羟基苯基)丙酰基、N-3-(邻-硝基苯基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻-硝基苯氧基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻-苯基偶氮苯氧基)丙酰基、N-4-氯丁酰、N-3-甲基-3-硝基丁酰、N-邻-硝基肉桂烯醛基、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、N-邻-硝基苯甲酰基、N-邻-(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰基和4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮。

环亚胺衍生物

N-酞酰亚胺、N-二硫代琥珀酰基、N-2,3-二苯基马来酰基、N-2,5-二甲基吡咯基、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加成物、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮和1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮。

特别的NH保护基

特别的NH保护基例如包括

N-烷基和N-芳基胺

N-甲基、N-烯丙基、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基、N-3-乙酰氧基丙基、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧基-3-吡咯啉-3-基)、季铵盐、N-苄基、N-di(4-甲氧基苯基)甲基、N-5-二苯并环庚基、N-三苯基甲基、N-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基、N-9-苯基苄基、N-2,7-二氯-9-

苄基甲撑基、N-二茂铁基甲基和 N-2-吡啶甲基胺 N'-氧化物。

亚胺衍生物

N-1,1-二甲基硫基甲撑基、N-亚苄基、N-对-甲氧基亚苄基、N-二苯基甲撑基、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]甲撑基和 N-(N',N'-二甲基氨基甲撑基)。

羧基保护基

酯

酯例如包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对-氯苯氧基乙酸酯、苯甲酸酯。

取代的甲酯

取代的甲酯例如包括 9-苄基甲基、甲氧基甲基、甲基硫基甲基、四氢吡喃基、四氢吡喃基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄氧基甲基、苯甲酰甲基、对-溴苯甲酰甲基、 α -甲基苯甲酰甲基、对-甲氧基苯甲酰甲基、氨基甲酰基甲基和 N-酰酰亚胺甲基

2-取代的乙酯

2-取代的乙酯例如包括 2,2,2-三氯乙基、2-卤素乙基、 ω -氯烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲基硫基乙基、1,3-dithianyl-2-甲基、2-(对-硝基苯基亚磺酰)乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(二苯基膦)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、叔丁基、环戊基、环己基、烯丙基、3-丁烯-1-基、4-(三甲基甲硅烷基)-2-丁烯-1-基、肉桂酰基、 α -甲基肉桂酰基、苯基、对-(甲基硫基)苯基和苄基。

取代的苄酯

取代的苄酯例如包括三苯基甲基、二苯基甲基、二(邻-硝基苯基)甲基、9-蒎基甲基、2-(9,10-二氧)蒎基甲基、5-二苯并环庚基、1-茛基甲基、2-(三氟甲基)-6-铬酰甲基、2,4,6-三甲基苄基、对-溴苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、4-(甲基亚磺酰基)苄基、4-硫代苄基、胡椒基、4-吡啶甲基和对-P-苄基

甲硅烷基酯

甲硅烷基酯例如包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基和二叔丁基甲基甲硅烷基。

活化酯

活化酯例如包括硫醇。

混杂衍生物

混杂衍生物例如包括噁唑、2-烷基-1,3-噁唑啉、4-烷基-5-氧基-1,3-噁唑啉、5-烷基-4-氧基-1,3-二氧戊烷、原酯、苯基和五氨基钴(III)复合物。

甲锡烷酯

甲锡烷酯例如包括三乙基甲锡烷基和三正丁基甲锡烷基。

C. 合成

发明提供根据传统有机合成方法以及矩阵或组合合成法制备所述公开的化合物的方法。流程 A-G 描述所提出的合成路线。采用这些流程、以下的指导原则以及实施例化合物 1-28, 本领域技术人员可研发出本发明范围之内所给出的化合物的同型的或类似的方法。这些方法是代表性的优选合成流程, 但不意在限制本发明的范围。

本领域技术人员将认识到: 本发明化合物的合成可能受到购买在此公开的任何流程中所述的中间体或被保护的中间体化合物的影响。本领域技术人员还将认识到: 在制备本发明化合物的任何过程中, 可能必须和/或需要对任何有关分子上的敏感或活性基团进行保护。这可通过常规的保护基(例如在 "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991 中公开的那些保护基)完成。这些保护基团可以在方便的阶段采用本领域已知的方法除去。

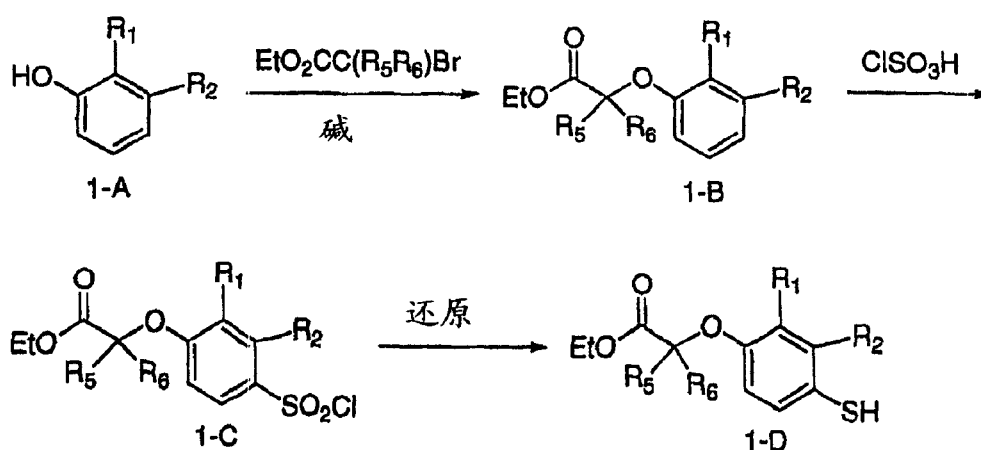
当本发明化合物制备方法产生立体异构体混合物时, 这些异构体可以通过常规技术如制备色谱法分离。化合物可以制备为外消旋体, 或通过对映有择(enantiospecific)合成或经拆分制备各对映体。例如通过常规技术可将化合物拆分成它们的组分对映体, 如通过成盐形成非对映体对。还可通过形成非对映酯或酰胺而拆分化合物, 随后经色谱分离并除去手性助剂。可供选择地, 使用手性 HPLC 柱可拆分化合物。

所述合成路线的实例包括合成实施例 1-38。与这些实施例的目标

化合物类似的化合物可以根据并在很多情况下已根据类似的路线制备。这些公开的化合物可用于基础研究并可作为在下一部分中所述的药物。

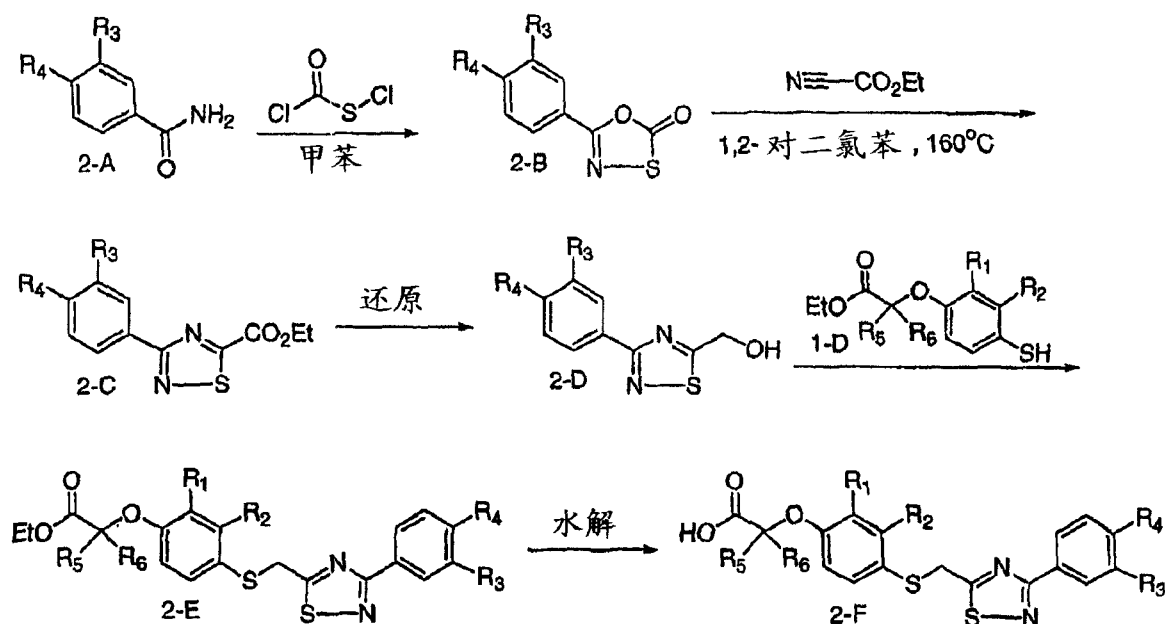
通用指导

流程图 1 中间体 1-D 的合成



根据流程图 1, 其中 R_1 、 R_2 、 R_5 和 R_6 如上定义 (除了 R_5 和 R_6 不形成螺 $C_{3,6}$ 环烷基或螺 5-6-元杂环), 可购得的许多苯酚 1-A (如 3-甲基苯酚、2-乙基苯酚、2-丙基苯酚、2,3-二甲基苯酚、2-氯苯酚、2,3-二氯苯酚、2-溴苯酚和 2-氨基苯酚) 通过与适当的卤乙酸酯如溴乙酸乙酯或 2-溴-2-甲基丙酸乙酯在适当碱如 CS_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaH 存在下、在适当溶剂如 CH_3CN 或 THF 存在下经烷基化形成苯氧基乙酸乙酯 1-B。使用适当的磺酰化试剂如氯磺酸对于苯氧基乙酸乙酯的磺酰化选择性发生在对位, 得到 4-氯磺酰基苯氧基乙酸乙酯 1-C。使用金属作为还原剂, 如锡或锌, 在酸性介质如乙醇或二氧六环存在下, 实现磺酰氯 1-C 向苯硫醇 1-D 的转化。

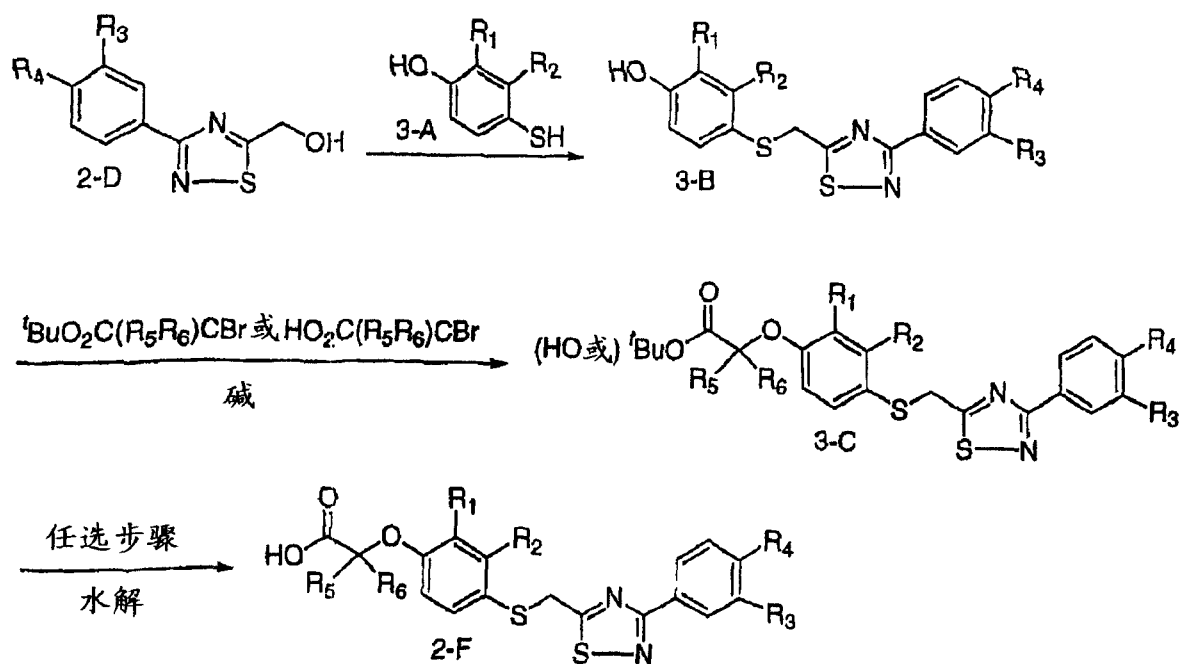
流程图 2 化合物 2-F 的合成



在流程图 2 中，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如上定义（除了 R_5 和 R_6 不形成螺 C_{3-6} 环烷基或螺 5-或 6-元杂环基），苯基噁噻唑酮 2-B 通过可购得的许多苯酰胺（如 $R_3 = CF_3$ ，或 $R_4 = -OCF_3$ 、 CF_3 、 OCH_3 、 Cl 、 Br 或 1，或 $R_3 = R_4 = Cl$ ）与氯羰基亚磺酰氯在适当溶剂如甲苯中反应而形成。在适当的高沸点溶剂如氯苯或 1,2-二氯苯中热解噁噻唑酮 2-B 并使用氰甲酸乙酯俘获所产生的氯苯硫化物，得到苯基-[1,2,4]噁二唑-5-羧酸乙酯 2-C。使用适当还原剂如硼氢化钠、氢化铝锂或二异丁基氢化铝将噁二唑羧酸酯 2-C 还原为相应的醇 2-D。可以通过两步获得苯氧基乙酸乙酯 2-E：（1）在标准条件下通过使用甲磺酰氯和三乙胺在适当溶剂如 CH_2Cl_2 中将醇 2-D 转化为甲磺酸酯，或在三苯基膦和四溴化碳或四氯化碳存在下将醇 2-D 转化为溴化物或氯化物，（2）在氨气下，在适当溶剂如 CH_3CN 、DMF 或 THE 中，使用适当碱如 CS_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaH 用甲磺酸酯、溴化物或氯化物中间体制备烷基化根据上面流程图 1 制备的苯硫醇 1-D。可供选择地，苯氧乙酸乙酯 2-E 的合成在标准 Mitsunobu 条件下经一步就可实现。优选条件包括使用三芳基膦如三苯基膦和偶氮二酮基试剂如偶氮二羧酸二乙酯，在适宜溶剂如 THF 中。在标准皂化条件下苯氧基乙酸乙酯 2-E

在氮气中转化为酸 2-F。优选的水解条件包括在含水醇溶剂体系如水-甲醇中使用 NaOH 作为碱或在水-THF 更温和体系中使用 LiOH 作为碱。

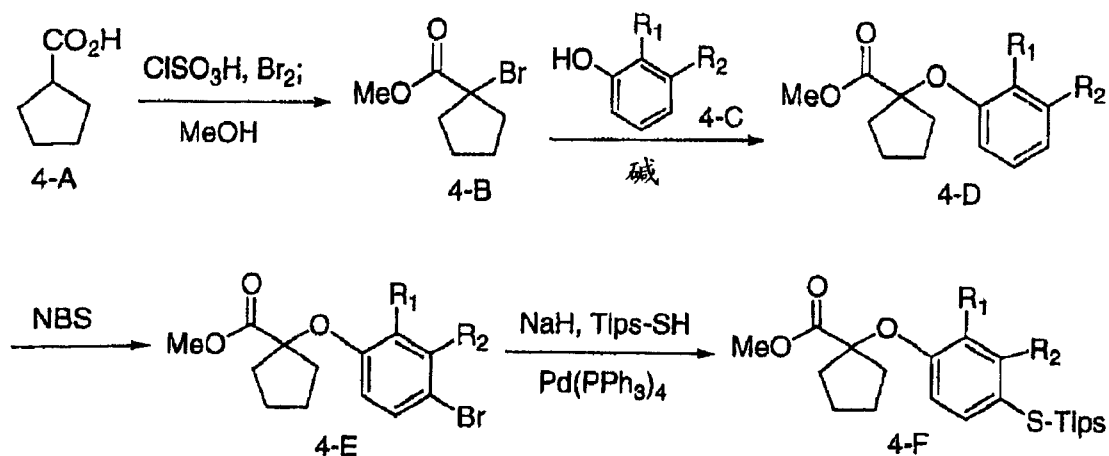
流程图 3 化合物 2-F 的合成



可供选择地，可如流程图 3 中所示进行[1,2,4]噻二唑苯氧基乙酸 2-F 的合成，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如上定义（除了 R_5 和 R_6 不形成螺 C_{3-6} 环烷基或螺 5-或 6-元杂环基），在合成的较后步骤中装备取代的乙酸侧链。化合物 3-B 可通过两步获得：（1）在标准条件下通过在适当溶剂如 CH_2Cl_2 中使用甲磺酰氯和三乙胺将醇 2-D 转化为甲磺酸酯，（2）使用适当碱如 CS_2CO_3 、 K_2CO_3 或 NaH 在适当溶剂如 CH_3CN 、DMF 或 THE，在氮气下使得 4-巯基苯酚 3-A 和甲磺酸酯中间体选择性烷基化。可供选择地，化合物 3-B 的合成在标准 Mitsunobu 条件下经一步就可实现。优选条件包括使用三芳基磷如三苯基磷和偶氮二酮基试剂如偶氮二羧酸二乙酯，在适宜溶剂如 THF 中。在适当碱如 CS_2CO_3 或 NaH 存在下，使用适当取代的 holoacetic acid 如 2-溴异丁酸或 holoacetic acid 酯如 2-溴异丁酸叔丁酯经烷基化 3-B 的苯酚基而装备取代的乙酸侧链，得到 3-C。当 3-C 中的侧链是乙酸酯时，使用本领域公知的常规反应可释放羧基。例如通过使用适当强酸如三

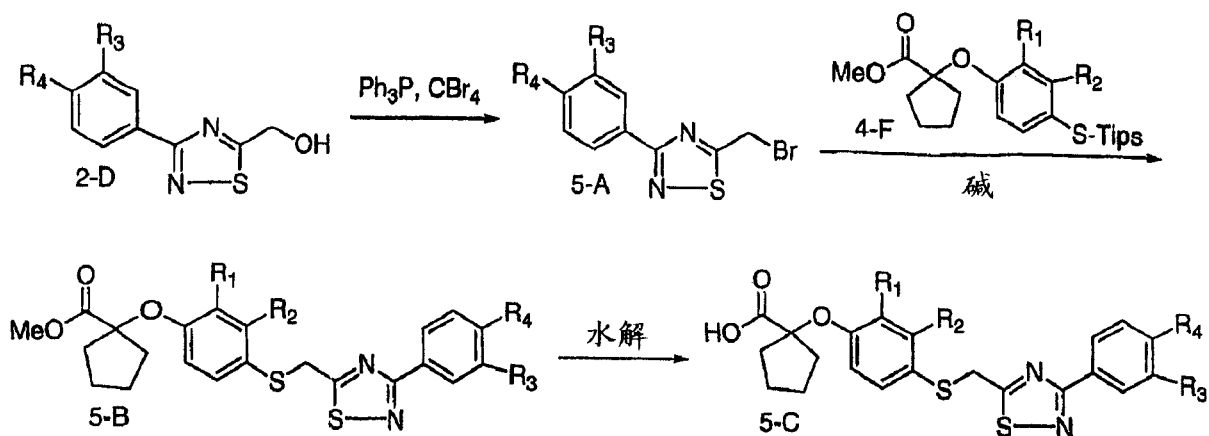
氟乙酸在适当溶剂如二氯甲烷中将 3-C 的叔丁酯衍生物转化为酸 2-F。

流程图 4 中间体 4-F 的合成



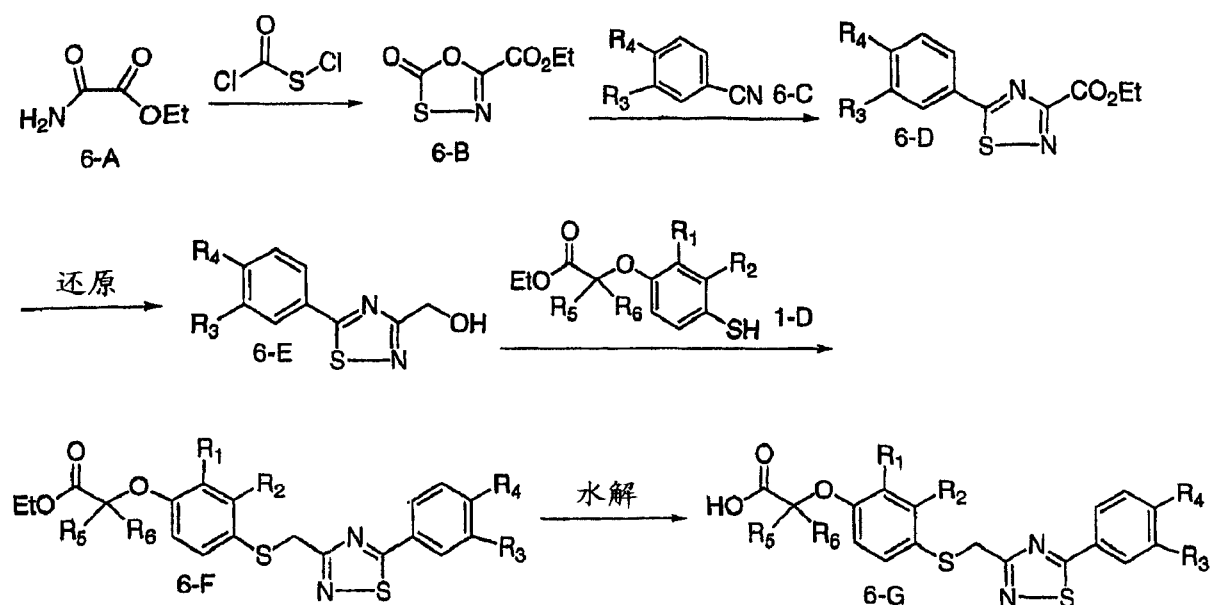
根据流程图 4，其中 R_1 和 R_2 如上式 (1) 定义，在强酸如氯磺酸存在下使用溴溴化环戊酸 4-A 随后在回流甲醇中甲基化制备 1-溴环戊酸甲酯 4-B。通过使用适当碱如 CS_2CO_3 用 1-溴环戊酸甲酯 4-B 烷基化苯酚 4-C 得到 1-苯氧基环戊酸甲酯 4-D。在适当溶剂如 CH_3CN 中使用 N-溴代丁二酰亚胺芳香溴化 4-D 得到溴化物 4-E。在适当碱如 NaH 和钯催化剂如四(三苯基膦)钯存在下通过溴化物 4-E 与三异丙基甲硅烷基硫醇反应得到三异丙基甲硅烷基硫化物 4-F。

流程图 5 化合物 5-C 的合成



在流程图 5 中, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上式 (1) 定义, 在三苯基膦和四溴化碳存在将醇 2-D 转化为溴化物 5-A。在适当溶剂如 CH_3CN 、DMF 或 THF 存在下, 使用适当碱如 CS_2CO_3 或四丁基氟化铵, 通过溴化物 5-A 与上面流程图 4 制备的三异丙基甲硅烷基硫化物 4-F 反应得到苯氧基环戊酸甲酯 5-B。在标准皂化条件下, 甲酯 5-B 在氨气中转化为羧酸 5-C。优选的水解条件包括在含水醇溶剂体系如水-甲醇中使用 NaOH 作为碱或在水-THF 更温和体系中使用 LiOH 作为碱。

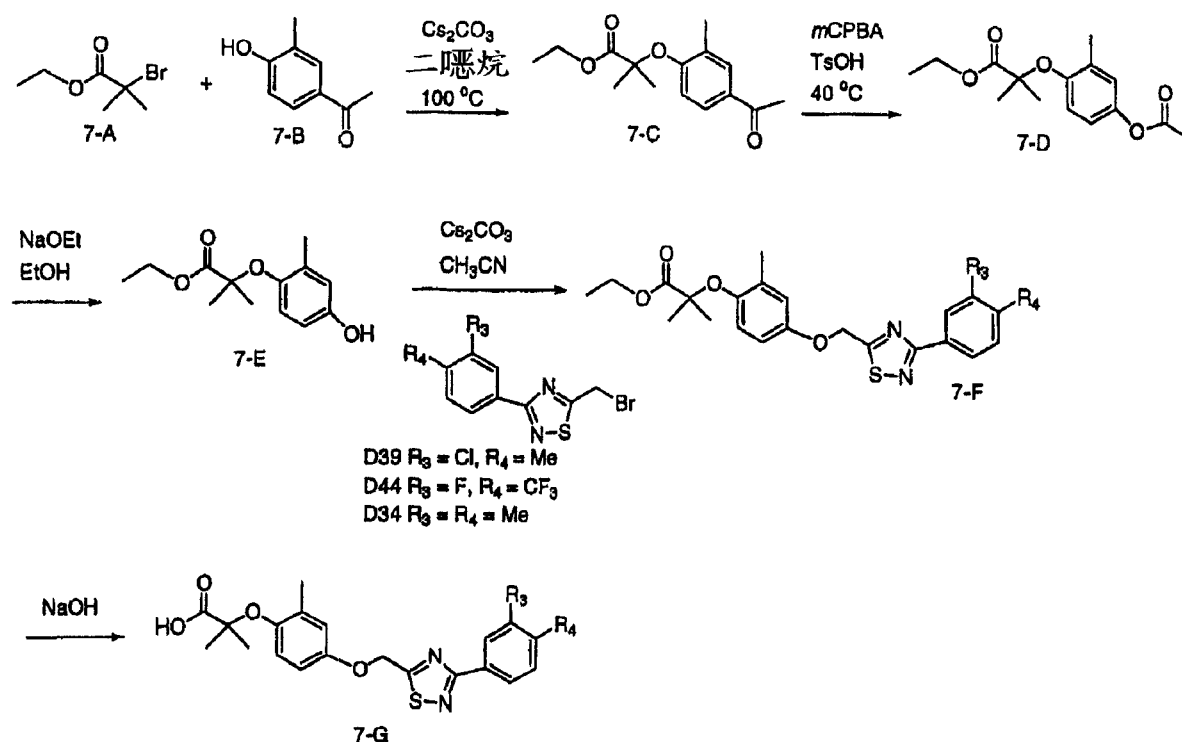
流程图 6 化合物 6-G 的合成



根据流程图 6, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如上式 (1) 定义, 在适当溶剂如甲苯中通过氨基草酸乙酯 6-A 与氯羰基亚磺酰氯反应形成噁噻唑酮 6-B。在适当的高沸点溶剂如氯苯或 1,2-二氯苯中热解噁噻唑酮 6-B 并使用氰苯 6-C 俘获所产生的氰苯硫化物, 得到苯基-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯 6-D。使用适当还原剂如硼氢化钠、氯化铝锂或二异丁基氯化铝将噻二唑羧酸酯 6-D 还原为相应的醇 6-E。可以通过两步获得苯氧基乙酸乙酯 6-F: (1) 在或在三苯基膦和四溴化碳或四氯化碳存在下将醇 6-E 转化为溴化物或氯化物, (2) 在氨气下, 在适当溶剂如 CH_3CN 、DMF 或 THE 中, 使用适当碱如 CS_2CO_3 、 K_2CO_3 或

NaH 用甲磺酸酯、溴化物或氯化物中间体制备烷基化根据上面流程图 1 制备的苯硫醇 1-D。在标准皂化条件下苯氧基乙酸乙酯 6-F 在氨气中转化为酸 6-G。优选的水解条件包括在含水醇溶剂体系如水-甲醇中使用 NaOH 作为碱或在水-THF 更温和体系中使用 LiOH 作为碱。

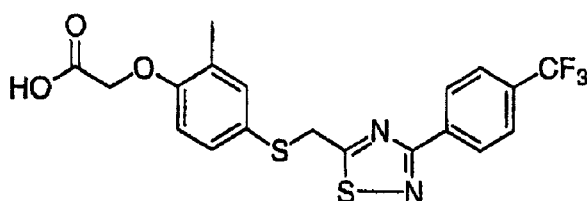
流程图 7 化合物 7-G 的合成



根据流程图 7，其中 R_3 和 R_4 如上式 (I) 定义，7-A 和 7-B 反应得到 7-C，其经 mCPBA 氧化得到 7-D。7-D 经水解得到 7-E。使用化合物如 D39、D44 和 D34 处理得到 7-F，进一步水解得到化合物 7-G。

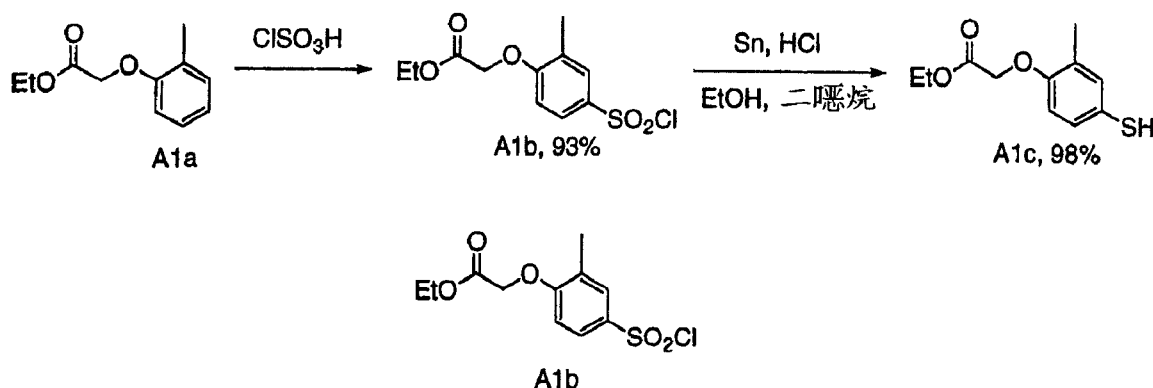
实施例

实施例 1



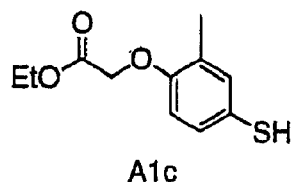
{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-
苯氧基}-乙酸

流程图 A1



(4-氯磺酰-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯

于 4°C 向包含氯磺酸 (15.0 mL, 226 mmol) 的烧瓶中缓慢加入 (2-甲基苯氧基) 乙酸乙酯 A1 a (10.0 g, 51.6 mmol)。于 4°C 搅拌该混合物 30 分钟并室温搅拌 2 小时, 然后倾入冰水中。沉淀的白色固体经过滤, 水洗涤, 真空干燥过夜得到 14.0 g (93%) A1 b, 为白色固体 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.84 (m, 2 H), 6.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 315 ($\text{M} + \text{Na}^+$)。

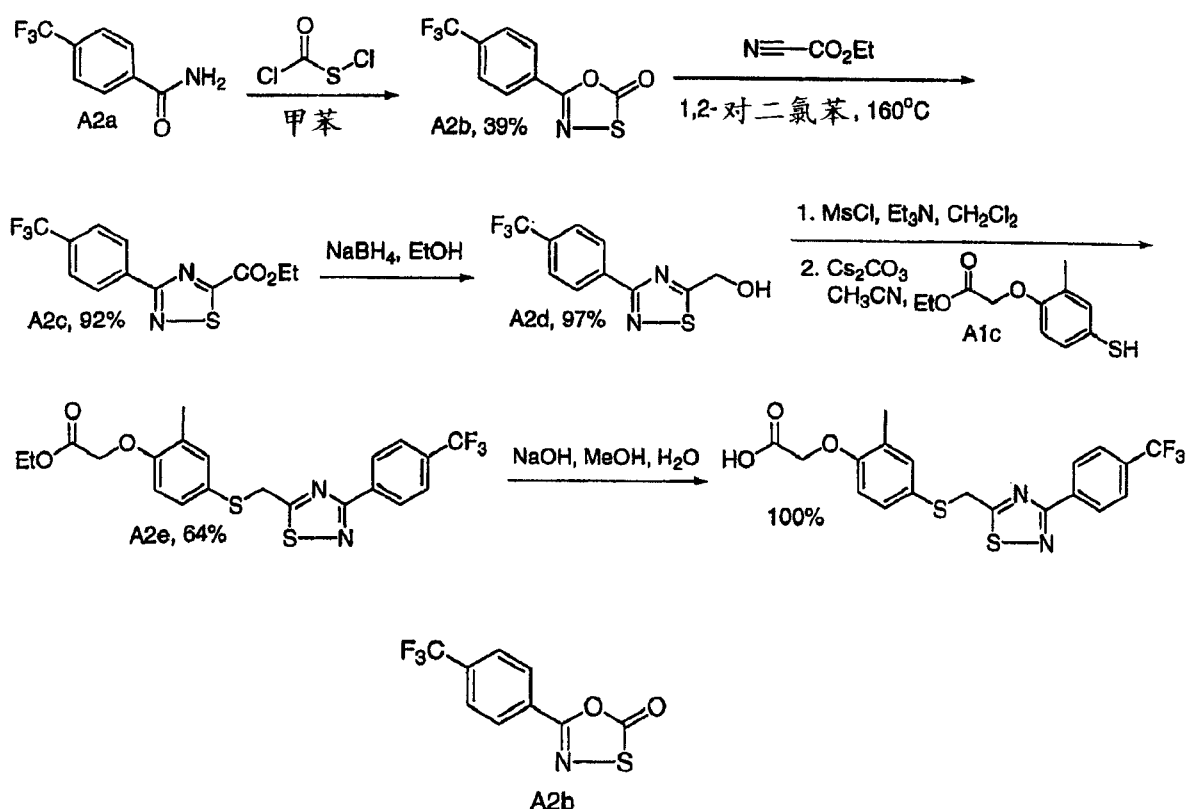


(4-巯基-2-甲基-苯氧基)-乙酸乙酯

向 A1b (4.70 g, 16.1 mmol) 的 EtOH (20 mL) 溶液中加入 4.0 M HCl 的二氧六环 (20 mL) 溶液, 随后逐份加入 100 目锡粉 (9.80 g, 82.6 mmol)。该混合物回流 2 小时, 倾入 CH_2Cl_2 /冰 (100 mL) 中并

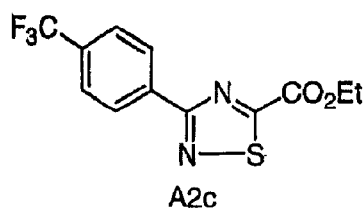
过滤。分离滤液，水层经 CH_2Cl_2 萃取。用水洗涤合并的有机相，干燥，浓缩得到 3.56 g (98%) A1c，为黄色油状物； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.03 (m, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。

流程图 A2



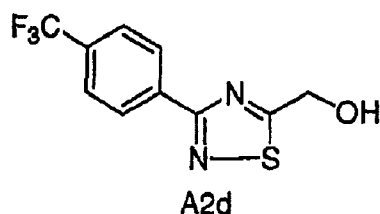
5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噁噻唑-2-酮

将 4-三氟甲基苯甲酰胺 A2a (2.57 g, 13.6 mmol)、氯羰基亚磺酰氯 (3.57 g, 27.2 mmol) 在甲苯 (35 mL) 中的混合物于 60°C 加热 15 小时并浓缩。加入 CH_2Cl_2 并过滤混合物。白色固体经 CH_2Cl_2 洗涤并于高真空干燥得到 922 mg (36%) 的 4-三氟甲基苯甲酰胺 A2a，为回收的起始原料。滤液经浓缩和柱层析得到 1.31 g (39%) 的 A2b，为白色结晶； $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H)。



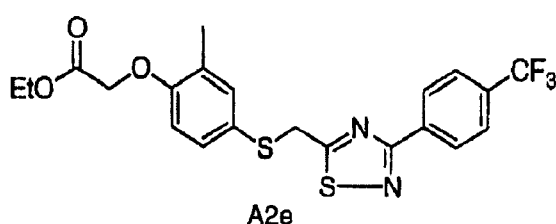
3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

A2b (448 mg, 1.81 mmol) 和 氰基甲酸乙酯 (722 mg, 7.29 mmol) 在 1,2-二氯苯 (7 mL) 中的反应混合物于 160°C 加热 20 小时。冷至室温后, 反应混合物经柱色谱法纯化得到 505 mg (92%) 的 A2c, 为黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 303 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

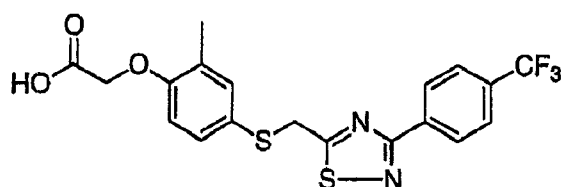
室温下, 向 A2c (200 mg, 0.662 mmol) 的 EtOH (10 mL) 溶液加入 NaBH_4 (64 mg, 1.7 mmol)。搅拌 2 小时后, 加入几滴水以猝灭过量的氢化物。蒸发 EtOH, 残留物在 CH_2Cl_2 和水之间分配。干燥有机相并浓缩得到 167 mg (97%) 的 A2d, 为灰白色结晶; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 2.65 (brs, 1 H); MS (ES) m/z : 261 ($\text{M}+\text{H}^+$).



{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸乙酯

室温搅拌 A2d (88 mg, 0.34 mmol), 甲磺酰氯 (58 mg, 0.51 mmol) 和三乙胺 (70 mg, 0.69 mmol) 在 CH_2Cl_2 (3 mL) 中的混合物 1.5 小时。该混合物经水洗涤, 有机相再用 CH_2Cl_2 萃取。干燥合并的有机层并浓缩得到 111 mg 甲磺酸酯, 为黄色固体。

粗甲磺酸酯 (111 mg) 和 (4-巯基-2-甲基-苯氧基) 乙酸乙酯 A1c (111 mg, 0.491 mmol) 在 CH_3CN (4 mL) 中的混合物在 N_2 下脱气约 15 分钟。加入 CS_2CO_3 (214 mg, 0.656 mmol) 后, 该混合物于 N_2 下搅拌过夜, 经珠色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化得到 102 mg (64%, 3 步) 的 A2e, 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

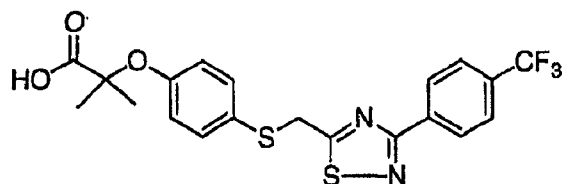


{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸

A2e (77 mg, 0.16 mmol) 和 2 M NaOH (0.30 mL, 0.60 mmol) 在 MeOH (4 mL) 中的混合物于 N_2 下搅拌 30 分钟并浓缩。加入 EtOAc 和水, 该混合物经浓 HCl 酸化。分离有机相并使用 EtOAc 萃取水相。合并的有机层经干燥浓缩得到 70 mg (97%) 目标化合物, 化合物 1, 为灰白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 441 ($\text{M}+\text{H}^+$); FAB-HRMS (M^+). 计算值为

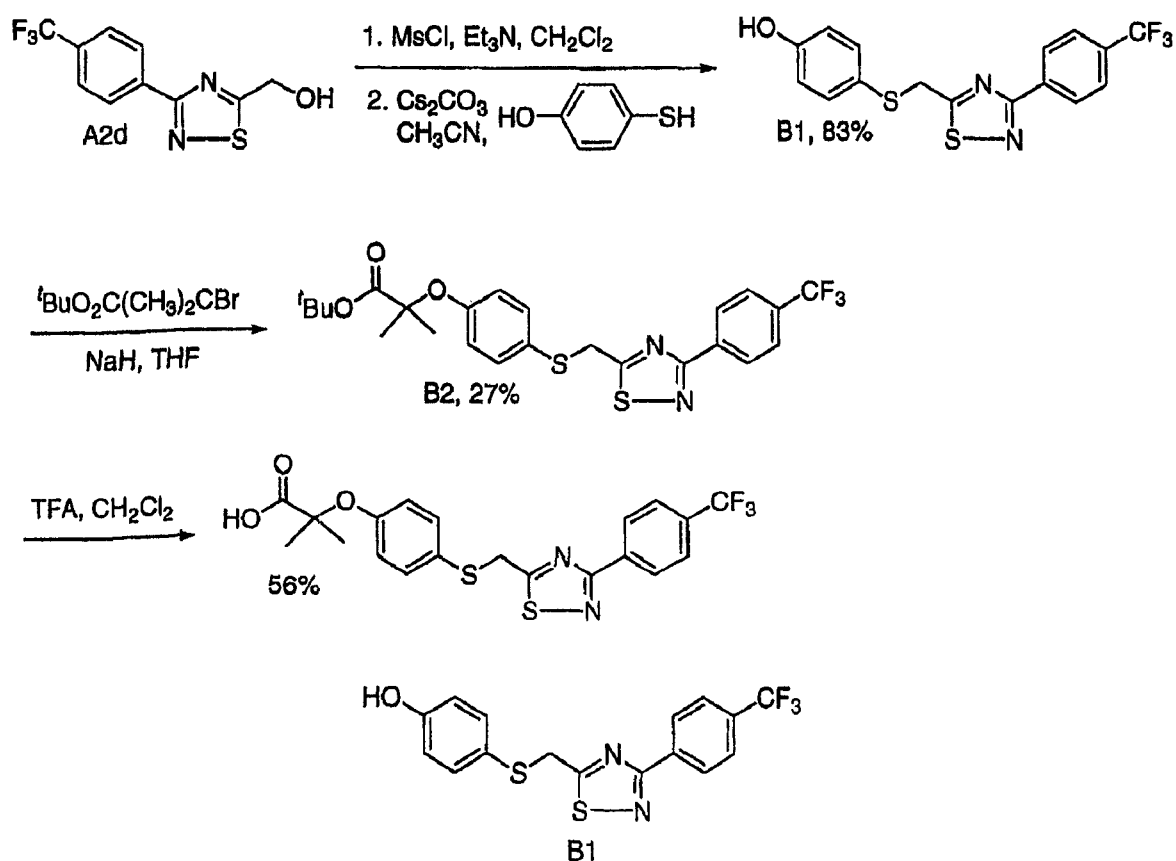
440.0476, 测定值为 440.0465。

实施例 2



2-甲基-2-{4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

流程图 B

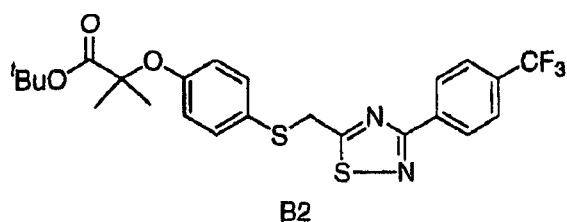


4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯酚

于 0°C 向 A2d (795 mg, 3.06mmol) 的 CH₂Cl₂ (30 mL) 溶液

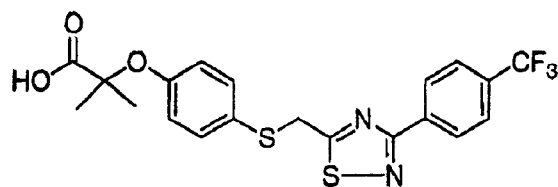
加入甲磺酰氯 (518 mg, 4.52mmol) 和三乙胺 (617 mg, 6.11mmol)。该混合物于室温搅拌 1 小时并在水和 CH_2Cl_2 (80 mL) 之间分配。有机层经盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 并经柱色谱法 (EtOAc/己烷) 得到 859 mg (83%) 甲磺酸酯, 为白色固体。

甲磺酸酯 (210 mg, 0.621mmol) 与 4-巯基苯酚 (113 mg, 0.897mmol) in CH_3CN (8 mL) 的混合物在 N_2 下脱气约 10 分钟。加入 CS_2CO_3 (242 mg, 0.742mmol) 后, 该混合物于室温搅拌 40 分钟, 浓缩并经柱色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化得到 228 mg (100%) 的 B1, 为白色结晶固体。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.97 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



2-甲基-2-[(4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基]-丙酸叔丁酯

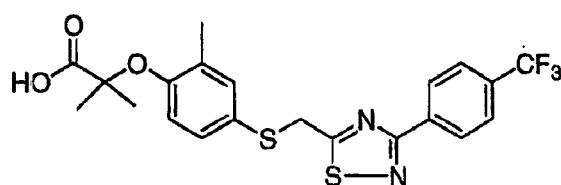
向包含 NaH (36 mg, 0.90 mmol; 60%于矿油中) 的三颈瓶中加入 B1 (220 mg, 0.598mmol) 的 THF 溶液。于 0°C 向混合物中加入 2-溴异丁酸叔丁酯 (287 mg, 1.29mmol)。于 70°C 加热 2 小时后, 加入更多的 2-溴异丁酸叔丁酯 (215 mg, 0.970 mmol) 并持续加热过夜。该混合物经水 (0.1 mL) 猝灭, 浓缩并经色谱法 (EtOAc/己烷) 得到 81 mg (27%) 的 B2; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 1.55 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 511 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



2-甲基-2-{4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-
苯氧基}-丙酸

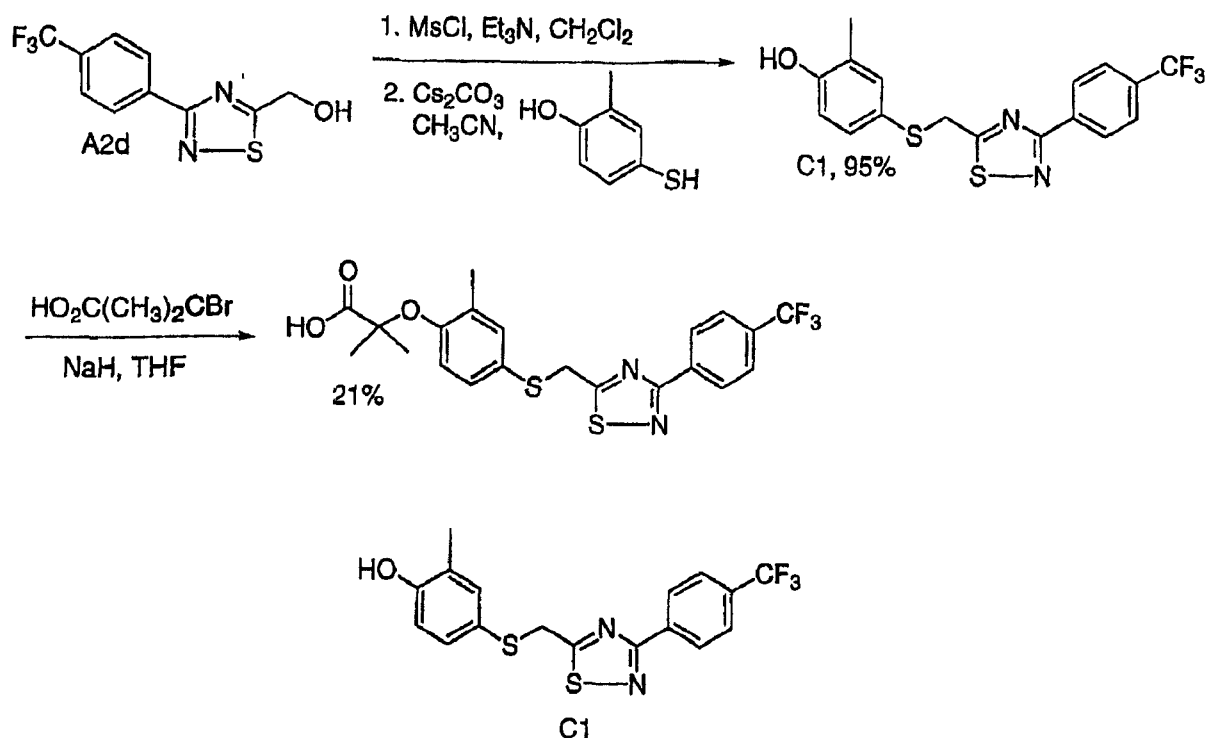
室温搅拌 B2 (80 mg, 0.16 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 溶液和三氟乙酸(0.5 mL)的混合物 1.5 小时, 浓缩, 并经两次柱色谱法(EtOAc/己烷, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 得到 40 mg (56%) 目标化合物, 化合物 2, 为浅黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 1.59 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 453 (M-H^+).

实施例 3



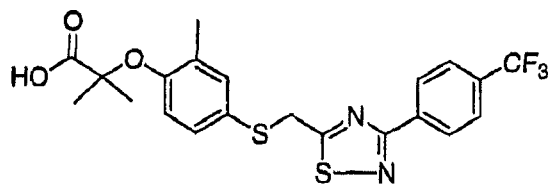
2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫
烷基]-苯氧基}-丙酸

流程图 C



2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯酚

使用 4-巯基-2-甲基苯酚替代 4-巯基苯酚并根据制备 B1 中相同的方法得到 C₁ (95%, 白色结晶固体); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 383 (M+H⁺).

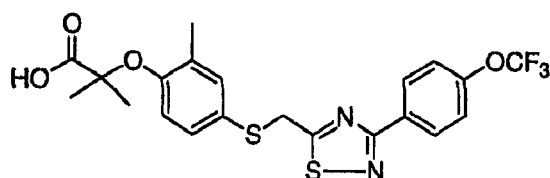


2-甲基-2-[2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基]-丙酸

向 C1 (39 mg, 0.10mmol) 的 THF (1 mL) 溶液加入 NaH (20 mg, 0.50 mmol; 60%于矿油中) 并于 60°C 加热该混合物 30 分钟, 期间

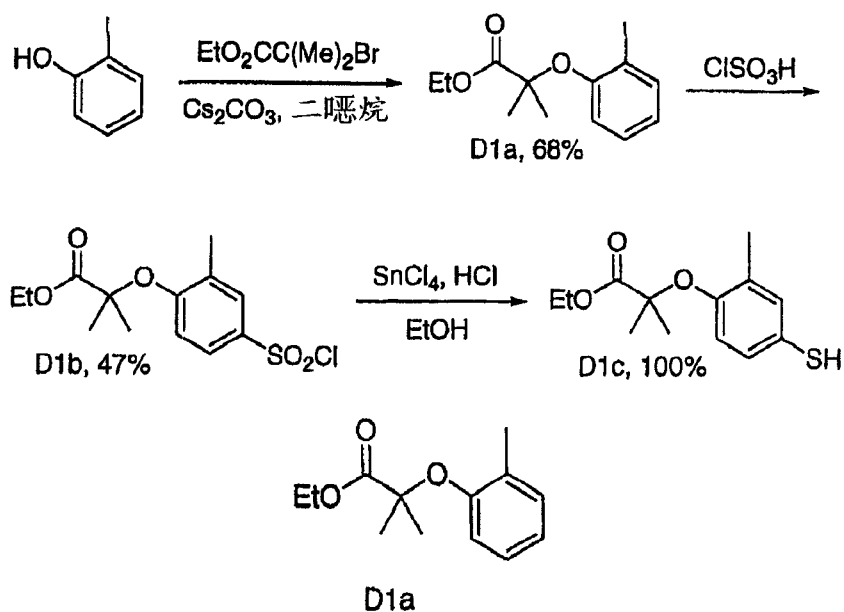
溶液变为蓝色然后变为褐色。加入 2-溴异丁酸 (34 mg, 0.20mmol) 并于同样温度加入该混合物 1 小时, 用 1 N HCl 酸化并用 CH_2Cl_2 稀释。分离有机相, 经盐水洗涤, 干燥, 浓缩并经柱色谱法 (EtOAc/己烷) 分离出 10 mg (21%) 目标化合物, 化合物 3, 为黄色油状物; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.30\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C, 53.22; H, 4.17; N, 5.91。测定值: C, 53.36; H, 3.88; N, 5.62。

实施例 4



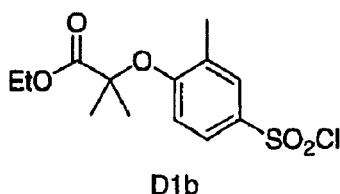
2-甲基-2-{2-甲基-4[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑基-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

流程图 D1



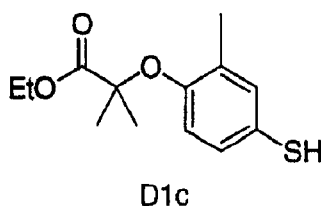
2-甲基-2-邻-甲苯氧基-丙酸乙酯

向 2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (8.27 mL, 64.0 mmol) 和 2-甲基苯酚 (7.60g, 70.2mmol) 在二氧六环中 (100 mL) 的混合物加入 CS_2CO_3 (31.3 g, 96.0mmol)。该混合物于 100°C 回流 4 小时后允许冷至室温, 减压蒸发溶剂。残留物在 Et_2O 中溶解并使用 1 N NaOH 洗涤, 干燥, 浓缩得到 9.69 g (68%) 的 D1a; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz)。



2-(4-氯磺酰基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

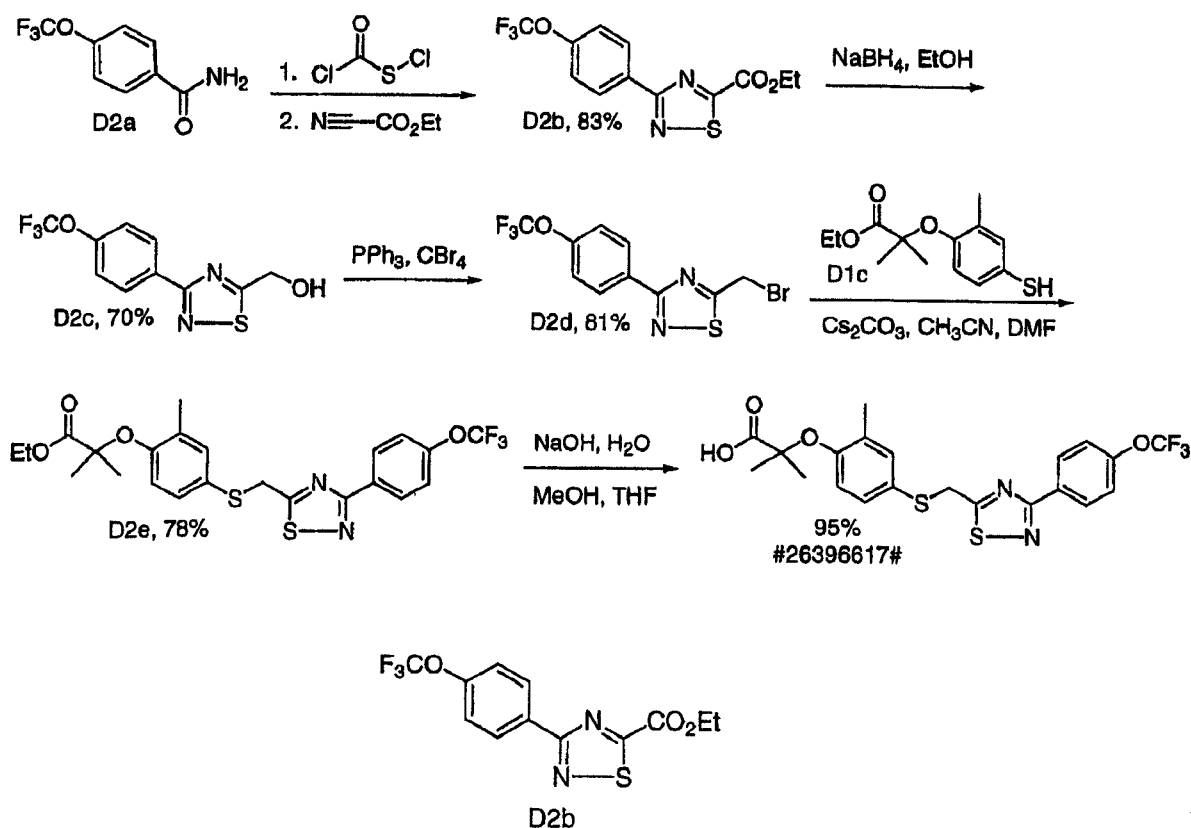
于 0°C 向包含 D1 a (11.3 g, 0.0510 mol) 的烧瓶中缓慢加入 ClSO_3H (15.2 mL, 0.229mol)。允许升至室温并搅拌溶液 1 小时。搅拌后, 将反应混合物倾入冰中。过滤固体, 经水洗涤, 真空干燥得到 7.7 g (47%) 的 D1 b; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.70 (s, 6 H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz); MS (ES) m/z : 343 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。



2-(4-巯基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

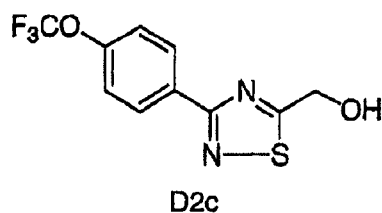
向 D1b (2.00 g, 6.25mmol) 的 EtOH (7.8 mL) 溶液加入 HCl 的二氧六环 (4.0 M, 7.8 mL, 31mmol) 溶液和锡粉 (3.70 g, 31.2mmol)。回流该混合物 3 小时, 倾入冰中, 使用 CH_2Cl_2 (50 mL \times 3) 萃取。合并有机层冰经 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 浓缩滤液得到 3.37 g (100%) 的 D1c; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz); MS (ES) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

流程图 D2



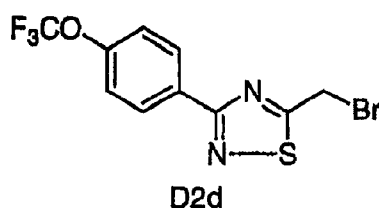
3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

根据与制备 A2c 相同的方法得到 D2b (白色固体, 97%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (m, 2 H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 2 H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。



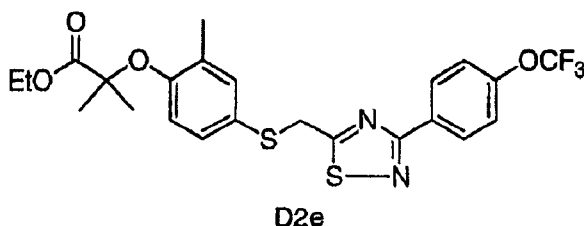
[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

根据与制备 A2d 相同的方法得到 D2b(白色固体, 97%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (m, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 5.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 277 ($\text{M}+\text{H}^+$).



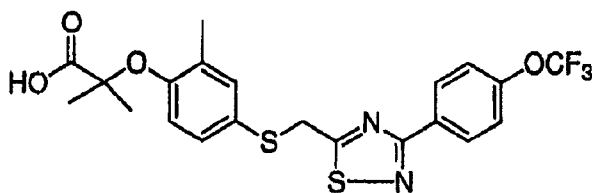
5-溴甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

向 D2c (679 mg, 2.46mmol) 的 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液加入四溴化碳 (896 mg, 2.70mmol) 和三苯基膦 e (707 mg, 2.70mmol)。于 0°C 搅拌该混合物 1 小时室温搅拌 1 小时, 浓缩, 经柱色谱法纯化得到 678 mg (81%) 的 D2d, 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (m, 2 H), 7.31 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 2 H), 4.82 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-甲基-2-[2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基]-丙酸乙酯

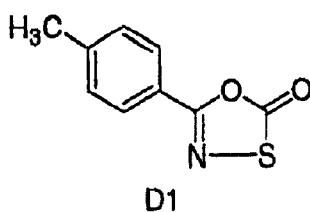
向 D2d (73 mg, 0.22mmol) 和 2-(4-巯基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯 D1c (52 mg, 0.21mmol) 在 CH₃CN (1.5 mL) 和 DMF (0.1 mL) 中的混合物加入 CS₂CO₃ (100mg, 0.31mmol)。室温搅拌 15 分钟后, 浓缩该混合物。残留物经 EtOAc 稀释, 水和盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 并经柱色谱法得到 82 mg (78%) 的 D2e; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 513 (M+H⁺)。C₂₃H₂₃F₃N₂O₄S₂ 的元素分析计算值: C, 53.90; H, 4.52; N, 5.47。测定值: C, 54.25; H, 4.37; N, 5.40。



2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

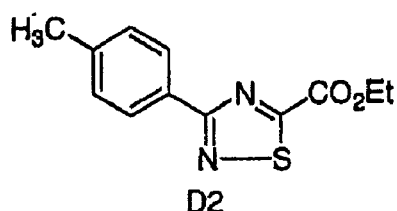
D2e (80 mg, 0.16mmol) 的 MeOH (1.0 mL) 和 THF (1.0 mL) 溶液经 2 N NaOH (1.0 mL, 2.0mmol) 处理 4 小时并浓缩。残留物经 EtOAc 和水稀释, 经 HCl 浓酸化。分离有机层并用 EtOAc 萃取水层。合并的有机层经盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 并经柱色谱法得到 71 mg (95%) 的 4, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.30-7.23 (m, 3 H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 507 (M+Na⁺)。C₂₁H₁₉F₃N₂O₄S₂ 的元素分析计算值: C, 52.06; H, 3.95; N, 5.78。测定值: C, 52.38; H, 3.74; N, 5.52。

实施例 5



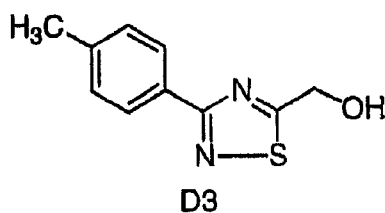
5-对-甲苯基-[1,3,4]噻嗪-2-酮

根据与制备 A2b 相同的方法得到 D1; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3H).



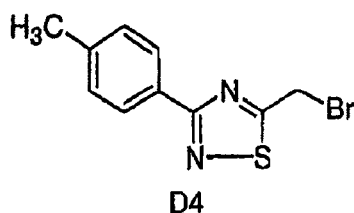
3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

根据与制备 A2c 相同的方法得到 D2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).



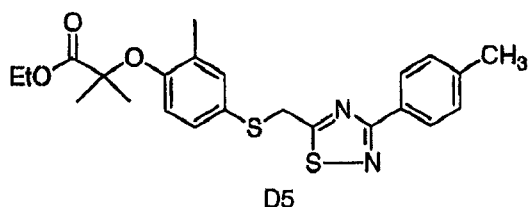
(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-甲醇

根据与制备 A2d 相同的方法得到 D3; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 2.69 (brs, 1 H), 2.41 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 207 ($\text{M}+\text{H}^+$).



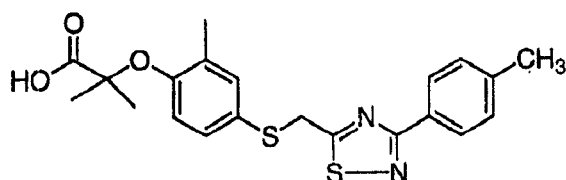
5-溴甲基-3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑

根据与制备 D2d 相同的方法得到 D4; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 271 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-甲基-2-[2-甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基)-苯氧基]-丙酸乙酯

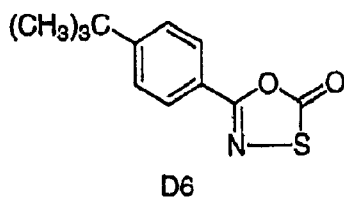
根据与制备 D2e 相同的方法得到 D5; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.27-7.24 (m, 3 H), 7.14 (dd, $J = 8.5$, 2.3 Hz, 1 H); 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 443 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-甲基-2-[2-甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基)-苯氧基]-丙酸

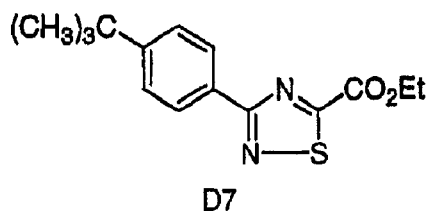
根据与制备化合物 4 相同的方法得到化合物 5; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.28-7.24 (m, 3 H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 415 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 6



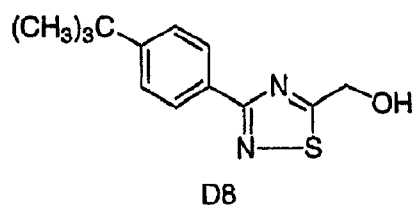
5-(4-叔丁基-苯基)-[1,3,4]噻唑-2-酮

D6 (澄清油状物, 70%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H).



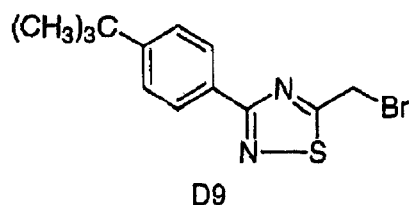
3-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

D7 (黄色结晶, 81%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.37 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 291 ($\text{M}+\text{H}^+$).



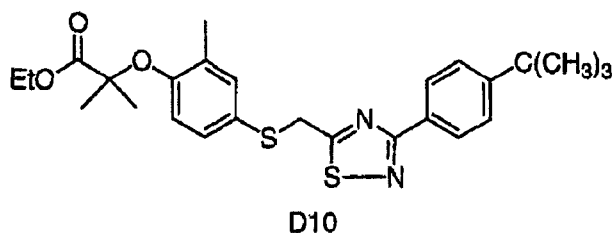
[3-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

D8 (100%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 1.36 (s, 9 H); MS (ES) m/z: 249 ($\text{M}+\text{H}^+$).



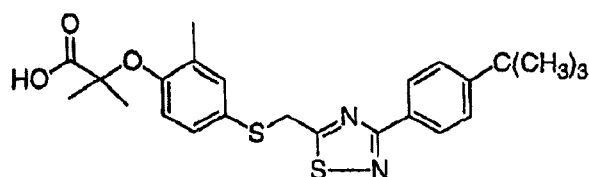
5-溴甲基-3-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

D9 (白色结晶, 55%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (m, 2H), 7.49 (m, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 1.36 (s, 9 H); MS (ES) m/z: 313 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

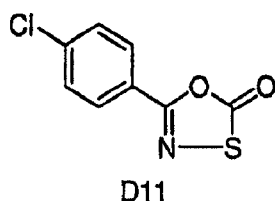
D10 (浅黄色油状物, 58%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.35 (s, 9 H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 485 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[3-(4-叔丁基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

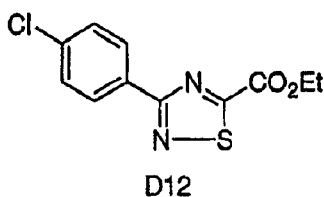
化合物 6 (黄色胶状物, 81%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H), 1.35 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 的元素分析计算值: C, 62.27; H, 6.25; N, 6.05。测定值: C, 62.48; H, 6.11; N, 5.83。

实施例 7



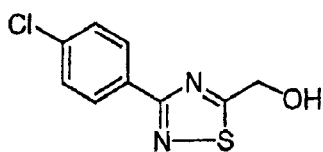
D115- (4-氯-苯基) -[1,3,4]噻噻唑-2-酮

D11 (浅褐色结晶固体, 63%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H)。



3-(4-氯-苯基) -[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

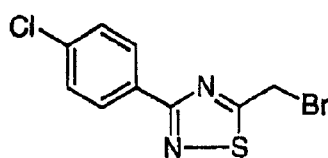
D12 (白色固体, 94%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 269 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



D13

[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

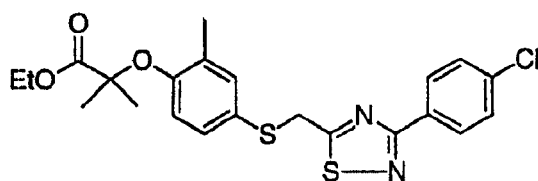
D13 (灰白色固体, 87%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}^+$).



D14

5-溴甲基-3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑

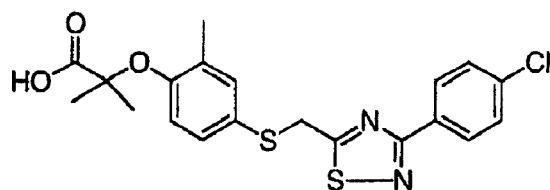
D14 (白色固体, 65%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 4.81 (s, 2 H).



D15

2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

D15 (浅黄色油状物, 92%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

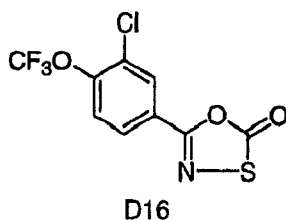


2-14-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
2-甲基-丙酸

化合物 7 (浅黄色固体, 70%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 435 ($\text{M} + \text{H}^+$). $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 的元素分析计算值: C, 55.23; H, 4.40; N, 6.44.

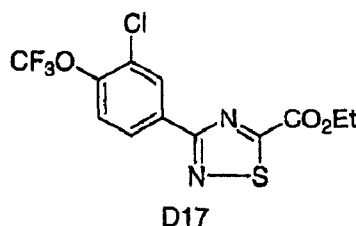
测定值: C, 54.87; H, 4.20; N, 6.24.

实施例 8



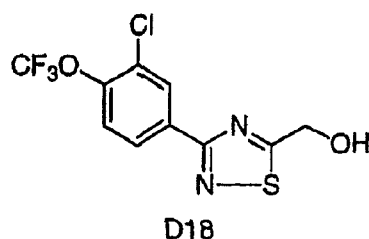
5-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,3,4]噻唑-2-酮

D16 (浅褐色固体, 88%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.92 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 8.6, 1.1$, 1 H).



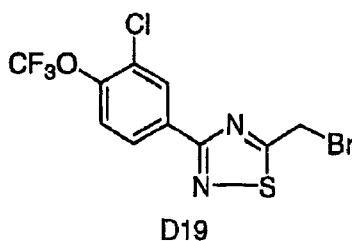
3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

D17 (白色结晶, 36%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1 H), 8.31 (dd, $J = 8.6, 2.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 1.4$, 1 H), 4.56 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H); MS (ES) m/z : 375 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



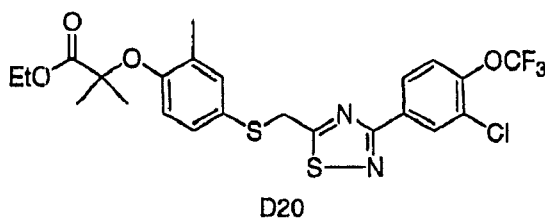
[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

D18 (浅褐色固体, 93%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1 H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 2.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 1.4$, 1 H), 5.18 (s, 2 H).



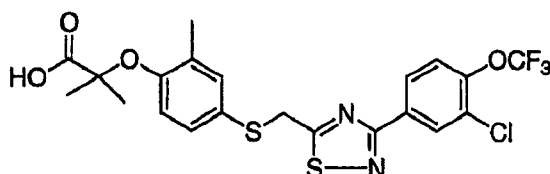
5-溴甲基-3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

D19 (65%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1 H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 2.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 1.5$, 1 H), 4.81 (s, 2 H).



2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

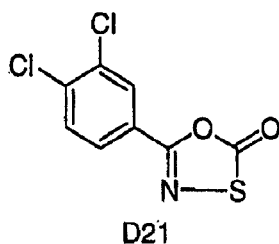
D20 (浅黄色油状物, 90%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.16 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 547 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

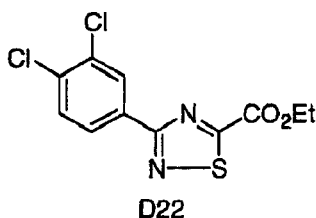
化合物 8 (浅黄色胶状物, 34%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.16 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 519 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 9



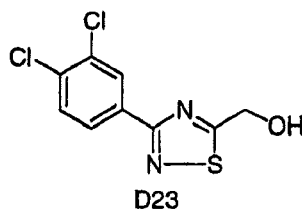
5-(3,4-二氯-苯基)-[1,3,4]噻唑-2-酮

D21 (灰白色固体, 94%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.4$, 1 H).



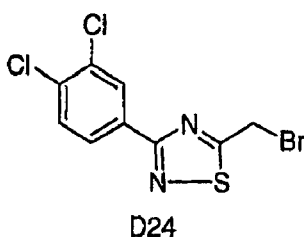
3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

D22 (黄色固体, 91%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.20 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4$, 1 H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 303 ($\text{M}+\text{H}^+$).



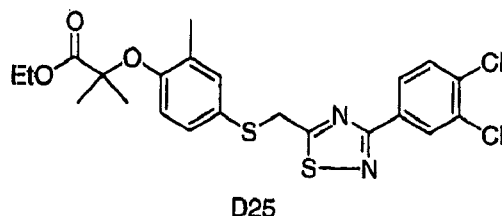
[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

D23 (浅黄色固体, 86%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.4$, 1 H), 4.99 (s, 2 H).



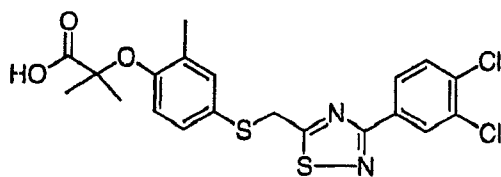
5-溴甲基-3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑

D24 (白色固体, 57%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.4, 1$ H), 4.81 (s, 2 H)。



2-[4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯

D25 (浅黄色油状物, 99%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 497 ($\text{M}+\text{H}^+$).

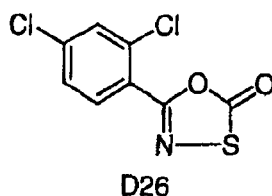


2-[4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基]-2-甲基-丙酸

化合物 9 (浅黄色固体, 82%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}^+$). $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.10 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C, 50.98; H, 3.89; N, 5.94。测定值: C, 50.60;

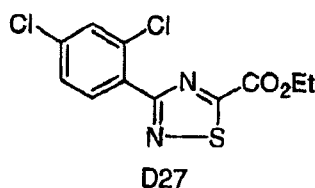
H, 3.53; N, 5.71.

实施例 10



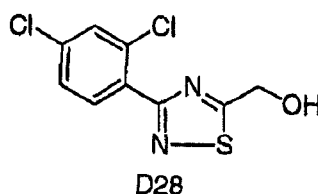
5-(2,4-二氯-苯基)-[1,3,4]噻唑-2-酮

D26 (灰白色固体, 54%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.39 (m, 1 H).



3-(2,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

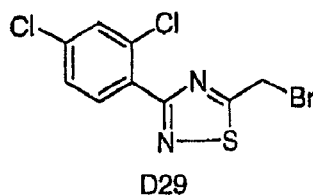
D27 (浅褐色固体, 55%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 303 ($\text{M} + \text{H}^+$).



[3-(2,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

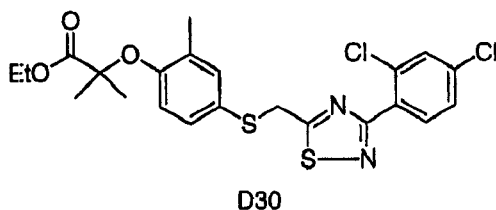
D28 (白色固体, 56%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 2.1$

Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 261 (M+H) +.



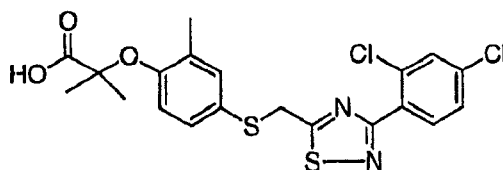
5-溴甲基-3-(2,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑

D29 (白色固体, 87%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 325 (M+H⁺).



2-{4-[3-(2,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

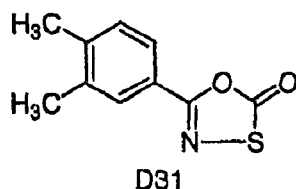
D30 (澄清油状物, 88%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 497 (M+H⁺).



2-{4-[3-(2,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

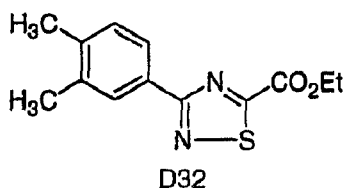
化合物 10 (浅黄色固体, 81%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}^+$). $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 的元素分析计算值: C, 51.17; H, 3.87; N, 5.97。测定值: C, 50.80; H, 3.53; N, 5.72。

实施例 11



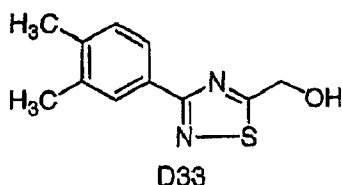
5-(3,4-二甲基-苯基)-[1,3,4]噁噻唑-2-酮

D31 (白色固体, 47%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1 H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 2.33 (s, 6 H)。



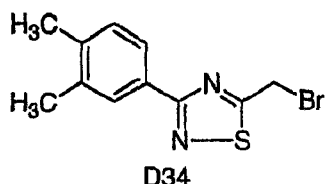
3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

D32 (棕色结晶, 47%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1 H), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 263 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



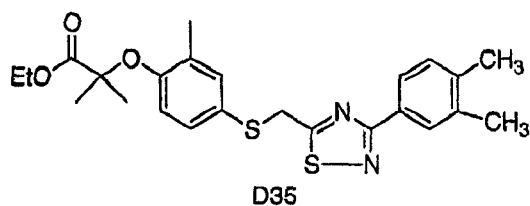
[3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

D33 (白色固体, 85%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 2.62 (brs, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 221 ($\text{M}+\text{H}^+$).



5-溴甲基-3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

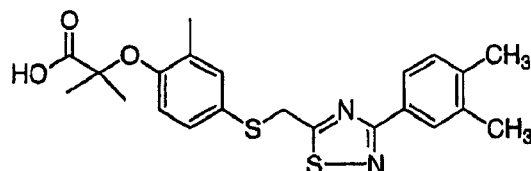
D34 (白色固体, 91%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1 H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

D35 (澄清油状物, 97%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.3$ Hz,

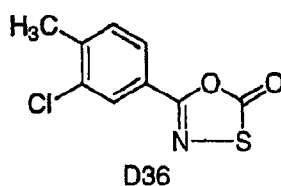
1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 457 (M+H⁺).



2-{4-[3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

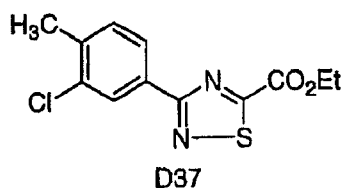
化合物 11 (浅黄色固体, 76%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1 H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 429 (M+H⁺).

化合物 12



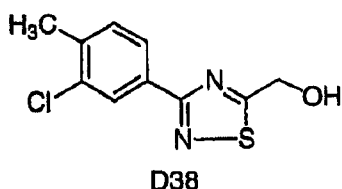
5-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,3,4]噻噻唑-2-酮

D36 (浅棕色固体, 57%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) # 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).



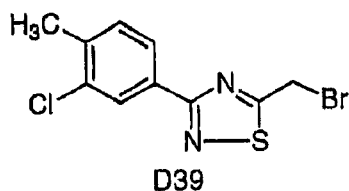
3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

D37 (白色固体, 87%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.15 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 283 ($\text{M}+\text{H}^+$).



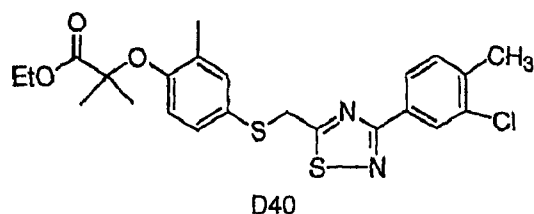
[3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

D38 (白色固体, 90%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 241 ($\text{M}+\text{H}^+$).



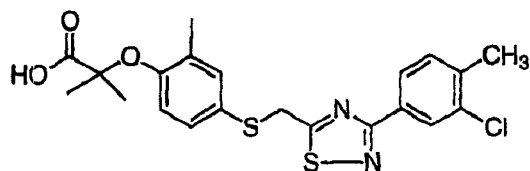
5-溴甲基-3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

D39 (白色固体, 75%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 305 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

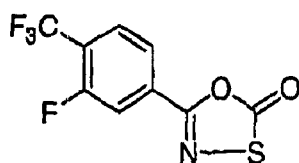
D40 (白色固体, 98%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 477 ($\text{M}+\text{H}^+$),



2-{4-[3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

化合物 12 (浅黄色固体, 75%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.01 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H).

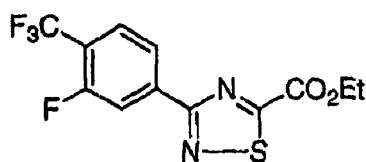
实施例 13



D41

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噻唑-2-酮

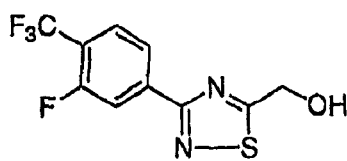
D41 (灰白色固体, 96%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 7.77 (m, 1 H).



D42

3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-羧酸乙酯

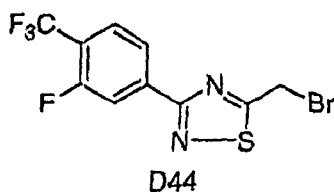
D42 (棕色结晶, 69%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 7.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 321 ($\text{M} + \text{H}^+$).



D43

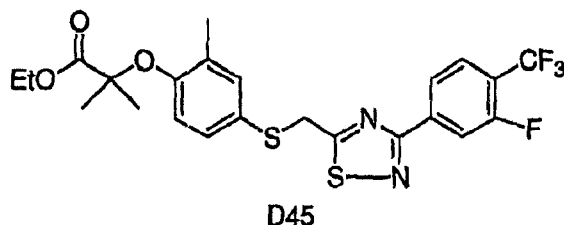
[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-甲醇

D43 (黄色油状物, 88%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 279 ($\text{M} + \text{H}^+$).



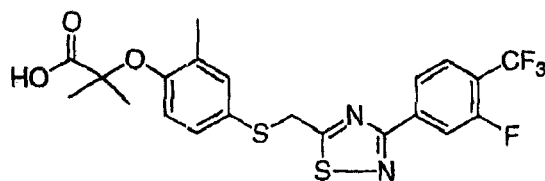
5-溴甲基-3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

D44 (白色固体, 66%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

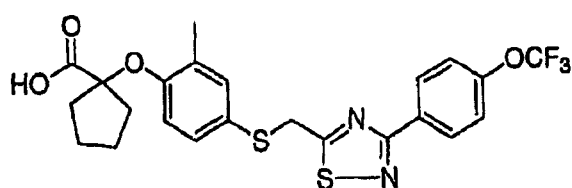
D45 (澄清油状物, 79%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 6.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

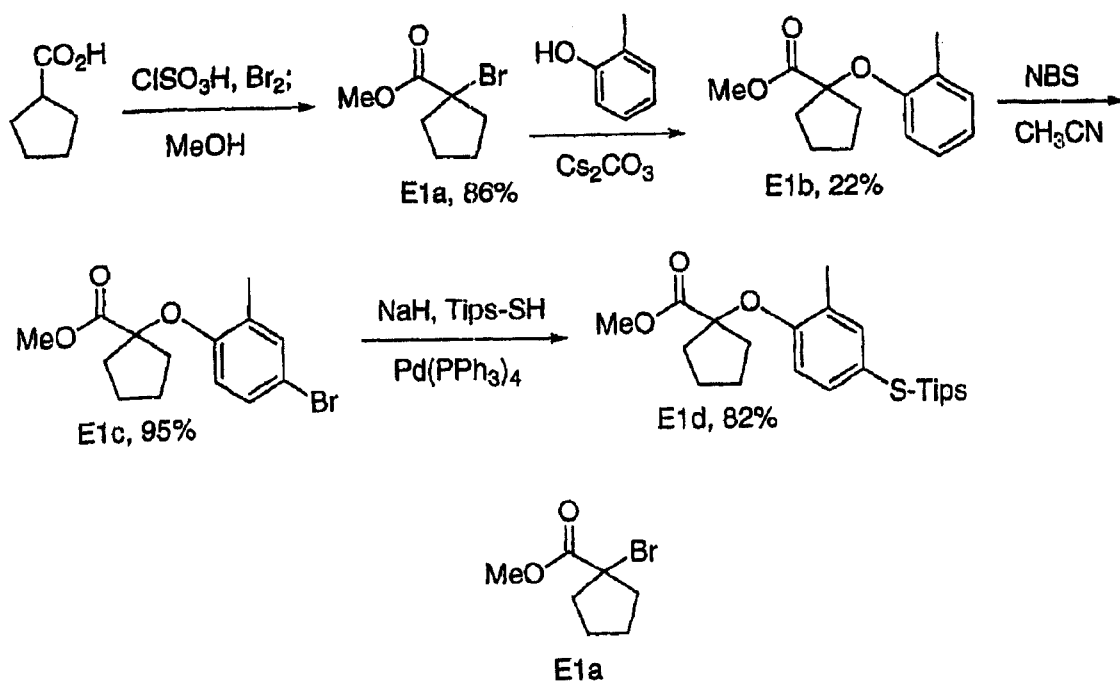
化合物 13 (黄色油状物, 99%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 487 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 14



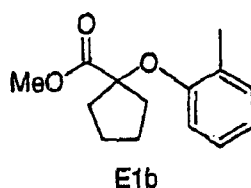
1-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-环戊酸

流程图 E1



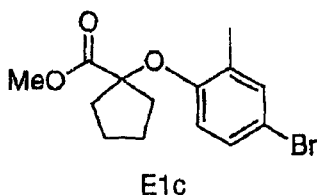
1-溴-环戊酸甲酯

向环戊酸 (1.14 g, 10.0mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 溶液中加入溴 (1.60 g, 10.0mmol) 和氯磺酸 (1.17 g, 10.0mmol)。回流反应混合物 2 小时并浓缩。在 MeOH (30 mL) 中溶解残留物并回流该混合物过夜。除去溶剂后, 残留物经 Et₂O 稀释, 水 (x2) 和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得到 79 g (86%) 的 E1a; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, 3 H), 2.33-2.28 (m, 4 H), 2.03-1.95 (m, 2 H), 1.85-1.75 (m, 2 H)。



1-邻-甲苯氧基-环戊酸甲酯

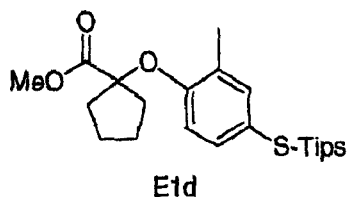
向 2-甲基苯酚 (90 mg, 0.83mmol) 的 CH₃CN (2 mL) 溶液中加入 CS₂CO₃ (678 mg, 2.08mmol) 随后加入 E1a (207 mg, 1.00mmol)。于 70°C 加热该混合物 4.5 小时, 经水稀释, Et₂O 稀释。萃取物经干燥, 浓缩和柱层析法 (EtOAc/己烷: 1/12) 得到 52 mg (22%) 的 E1b; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.83 (td, J = 7.4, 0.7 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.29-2.17 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 235 (M+H⁺)。



1-(4-溴-2-甲基-苯氧基)-环戊酸甲酯

向 E1b (76 mg, 0.32mmol) 的 CH₃CN (1.5 mL) 溶液中加入 N-溴丁二酰亚胺 (63 mg, 0.35mmol)。室温搅拌 1.5 小时后, 加入其它的 N-溴丁二酰亚胺 (29 mg, 0.16mmol) 并再搅拌混合物 1 小时。减

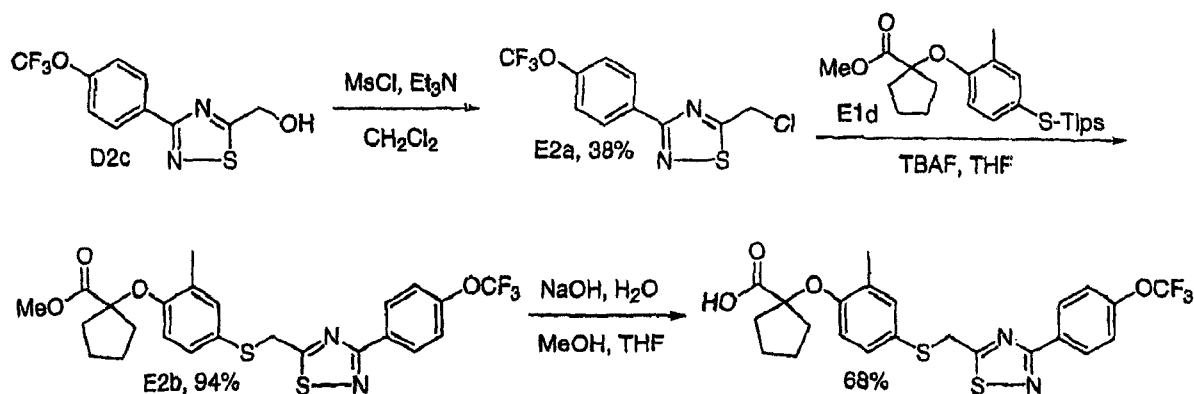
压除去溶剂后，残留物经柱层析纯化 (CH_2Cl_2 /己烷: 1/1) 生成 95 mg (95%) 的 E1c; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 0.5$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1 H), 6.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.28-2.12 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 1.82-1.77 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 314 ($\text{M}+\text{H}^+$).

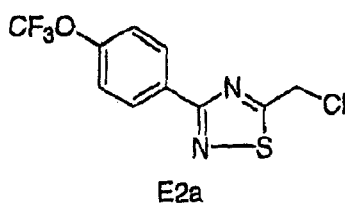


1-(2-甲基-4-三异丙基硅烷硫烷基-苯氧基)-环戊酸甲酯

向 NaH (17 mg, 0.43mmol; 60%于矿油中) 在甲苯 (1.5 mL) 中的悬浮液加入三异丙基硅烷硫醇 (82 mg, 0.43mmol)。室温搅拌 30 分钟后，向该混合物中加入 E1c (122 mg, 0.390mmol) 的 THF (1 mL) 溶液和四(三苯基膦)钯 (45 mg, 0.039mmol) 混合物，该混合物于 N_2 下脱气。于 90°C 加热 4 小时后，蒸发溶剂并经柱色谱法 (EtOAc/己烷: 1/8) 纯化残留物得到 135 mg (82%) of E1d; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.25-2.13 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.82-1.77 (m, 4 H), 1.27-1.19 (m, 3 H), 1.07 (s, 9 H), 1.04 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 423 ($\text{M}+\text{H}^+$).

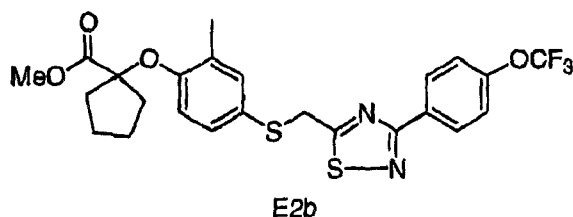
流程图 E2





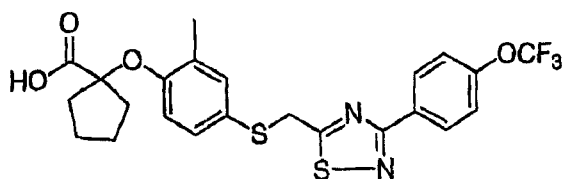
5-氯甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

于 0°C, 向 D2c (483 mg, 1.75mmol) 的 CH₂Cl₂ (6 mL) 溶液中加入甲磺酰氯和三乙胺 (886 mg, 8.77mmol)。该混合物于室温搅拌 23 小时并在水和 CH₂Cl₂ 之间分配。有机相经盐水洗涤, 干燥, 浓缩并经柱色谱法得到 197 mg (38%) 的 E2a, 为浅黄色固体; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (m, 2 H), 7.32 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 295 (M+H⁺)。



1-(2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基)-环戊酸甲酯

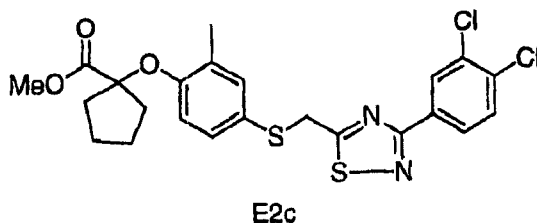
0°C 下, 向 E2a (53 mg, 0.18mmol) 和 E1d (76 mg, 0.18mmol) 在 THF (0.5 mL) 的混合物逐滴加入 0°C 1.0 M 四丁基氟化铵 ammonium fluorid (0.18 mL, 0.18mmol) 的 THF 溶液。在相同的温度搅拌 15 分钟后, 浓缩混合物并经柱层析法纯化得到 88 mg (94%) E2b, 为澄清油状物; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.2Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.80-1.76 (m, 4H); MS (ES) m/z: 525 (M+H⁺)。



1-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-
苯氧基}-环戊酸

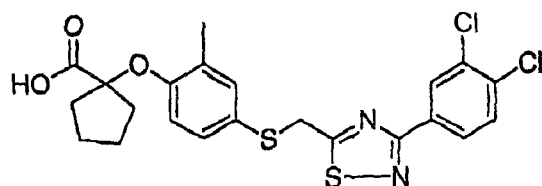
化合物 14 (68%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (m, 2 H), 7.30-7.27 (m, 3 H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.36-2.27 (m, 2 H), 2.21-2.15 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.82-1.78 (m, 4 H). $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ 的元素分析计算值: C, 54.11; H, 4.15; N, 5.49。测定值: C, 53.98; H, 4.15; N, 5.29。

实施例 15



1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-环戊酸甲酯

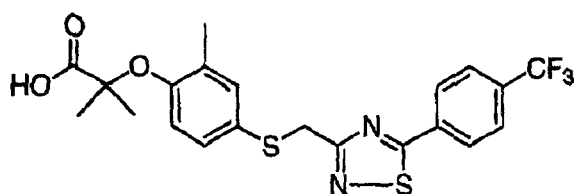
E2c (浅黄色油状物, 93%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.07 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.28-2.12 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.81-1.76 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 509 ($\text{M}+\text{H}^+$).



1-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-环戊酸

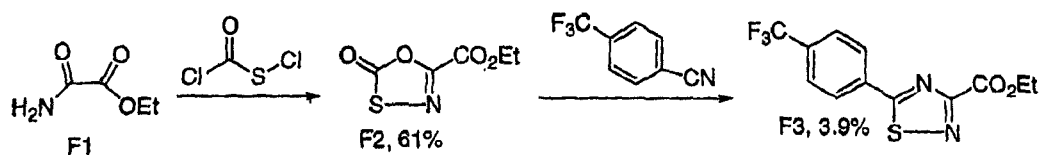
化合物 15 (浅黄色油状物, 35%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.28-7.26 (m, 1 H), 7.17 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 2.36-2.27 (m, 2 H), 2.21-2.15 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.82-1.79 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 495 ($\text{M}+\text{H}^+$).

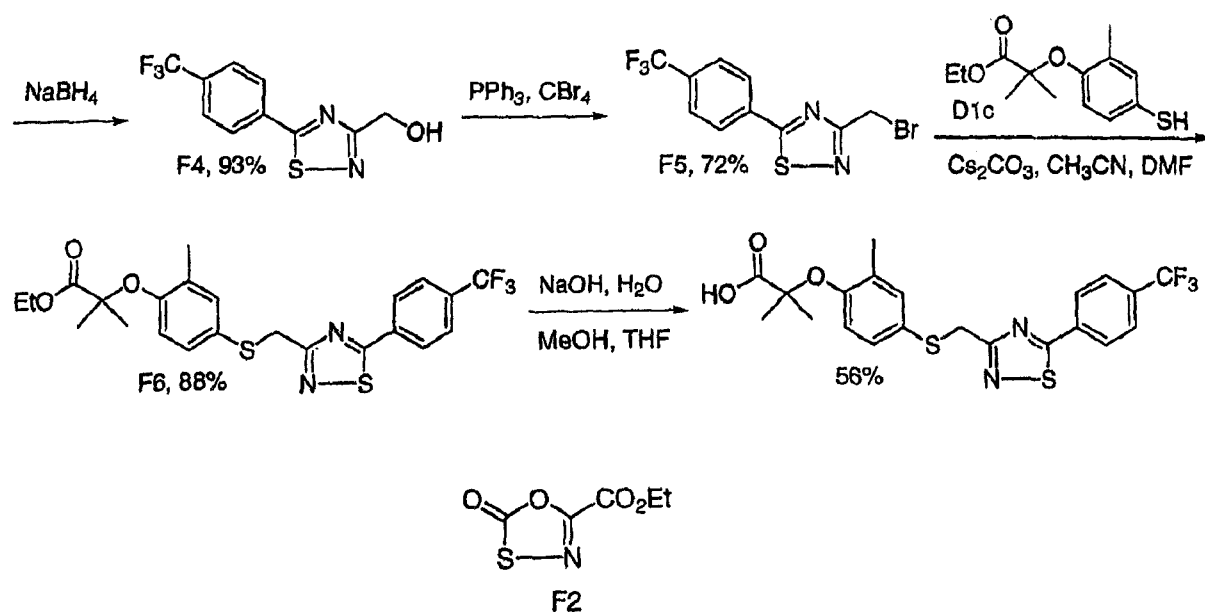
实施例 16



2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

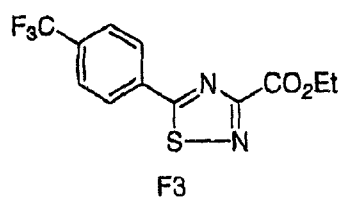
流程图 F





2-氧基-[1,3,4]噁塞唑-5-羧酸乙酯

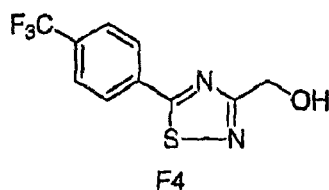
向草氨酸乙酯 (8.80 g, 75.2mmol) 的甲苯 (75 mL) 悬浮液加入氯羰基亚磺酰氯 (8.85 g, 67.5mmol)。回流混合物 7 小时然后室温搅拌过夜。未反应的草氨酸乙酯为白色沉淀, 经过滤除去, 浓缩滤液。残留物溶解于甲苯中, 经饱和 NaHCO_3 洗涤, MgSO_4 洗涤, 浓缩得到 8.02 g (61%) 的 F2, 为浅棕色油状物, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。



5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-羧酸乙酯

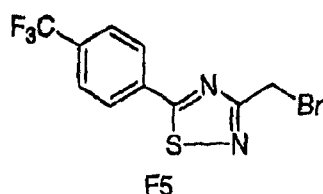
于 160°C 加热 F2 (1.77 g, 10.1mmol) 和 4-三氟甲基苄腈 (8.63 g, 50.5mmol) 的 1,2-二氯苯 (10 mL) 溶液 4 天。冷至室温后, 该混合物经柱色谱法纯化得到 120 mg (3.9%) 的 F3, 为浅棕色结晶; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS

(ES) m/z: 303 (M+H⁺)



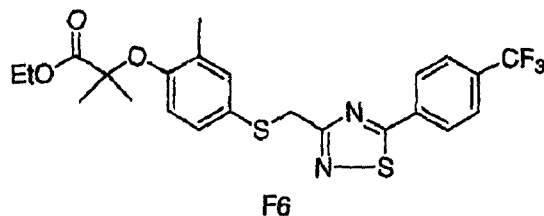
[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-甲醇

根据制备 A2d 相同的方法得到 F4 (黄色固体, 93%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.01 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 261 (M+H⁺).



3-溴甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

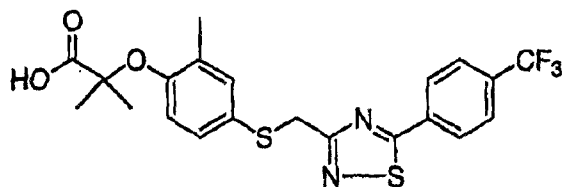
根据制备 D2d 相同的方法得到 F5 (浅黄色油状物, 72%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.71 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 323 (M+H⁺).



2-甲基-2-(2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基)-丙酸乙酯

根据制备 D2e 相同的方法得到 F6 (澄清油状物, 88%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz,

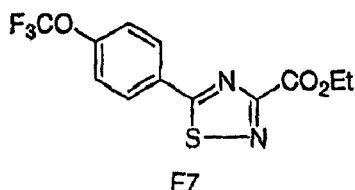
2 H), 7.24 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 2.4\text{ Hz}$, 1 H), 6.55 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 4.22 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.22 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H); MS (ES) m/z : 497 ($M+H^+$).



2-甲基-2-{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-丙酸

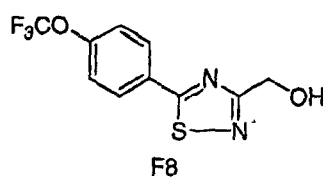
化合物 16 (56%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2 H), 7.76 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2 H), 7.28 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 2.3\text{ Hz}$, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 469 ($M+H^+$). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 的元素分析计算值: C, 53.84; H, 4.09; N, 5.98. 测定值: C, 54.26; H, 4.12; N, 5.68.

实施例 17



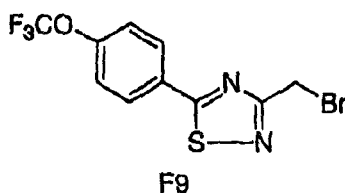
5-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-羧酸乙酯

F7 (白色固体, 34%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (m, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2 H), 4.55 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H); MS (ES) m/z : 319 ($M+H^+$).



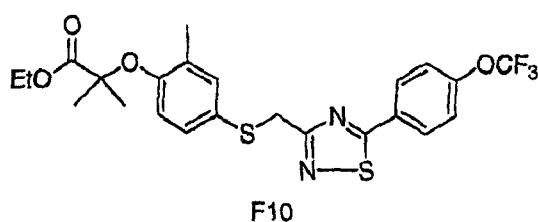
[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-甲醇

F8 (白色固体, 94%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (m, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2 H), 2.70 (brs, 1 H).



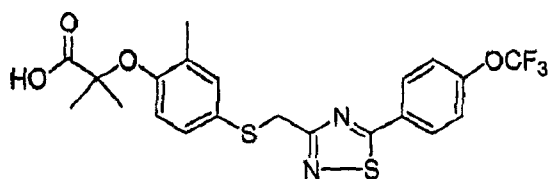
3-溴甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

F9 (澄清油状物, 87%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (m, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.69 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-甲基-2-[[2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基]-丙酸乙酯

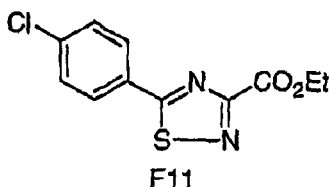
F10 (澄清油状物, 92%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (m, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 513 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-甲基-2-[[2-甲基-4[[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基]-丙酸

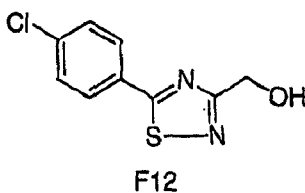
化合物 17 (澄清胶状物, 80%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (m, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 485 ($\text{M}+\text{H}^+$). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ 的元素分析计算值: C, 52.06; H, 3.95; N, 5.78. 测定值: C, 52.16; H, 3.70; N, 5.63.

实施例 18



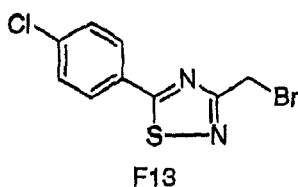
5-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-羧酸乙酯

F11 (浅褐色固体, 13%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 269 ($\text{M}+\text{H}^+$).



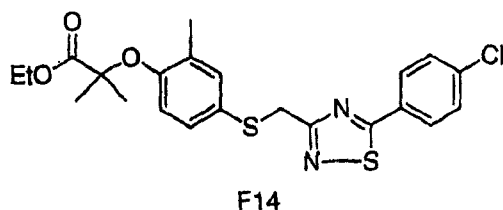
[5-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-甲醇

F12 (97%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.98 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}^+$).



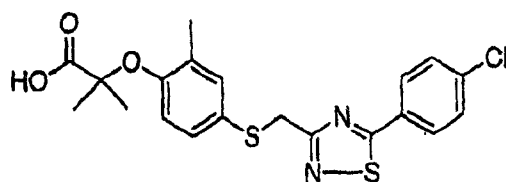
3-溴甲基-5-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑

F13 (白色固体, 84%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.68 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 289 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[5-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

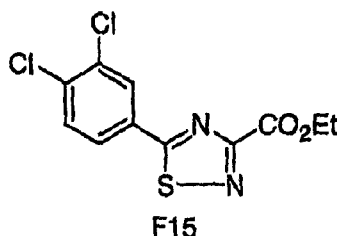
F14 (澄清油状物, 83%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-{4-[5-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
2-甲基-丙酸

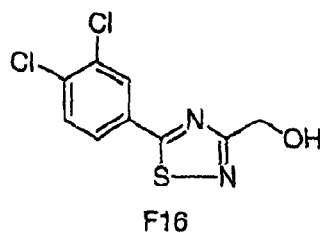
化合物 18 (澄清胶状物, 55%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.4$, 2.3 Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 435 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 19



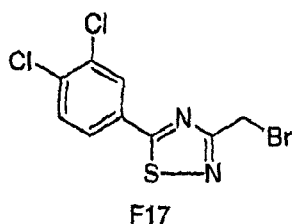
5-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-羧酸乙酯

F15 (灰白色固体, 31%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.85 (dd, $J = 8.3$, 2.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 305 ($\text{M}+\text{H}^+$).



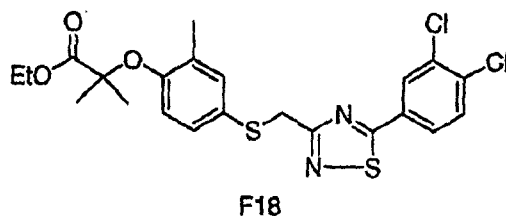
[5-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-甲醇

F16 (白色固体, 84%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.78 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 261 ($\text{M}+\text{H}^+$).



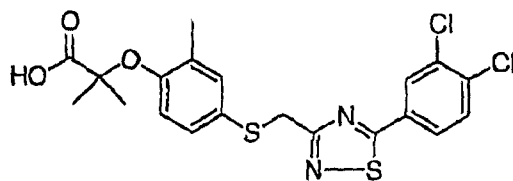
3-溴甲基-5-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑

F17 (白色固体, 83%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 349 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



2-{4-[5-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

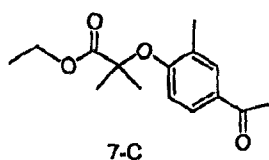
F18 (澄清油状物, 79%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 497 ($\text{M} + \text{H}^+$).



2-{4-[5-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

化合物 19 (白色胶状物, 86%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}^+$). $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ 的元素分析计算值: C, 51.17; H, 3.87; N, 5.97. 测定值: C, 51.06; H, 3.68; N, 5.63.

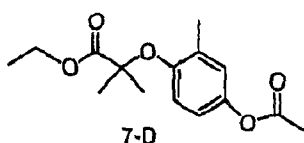
实施例 20



2-(4-乙酰基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

如上流程图 7 中所示, 化合物 7-A (7.93 g, 40.65 mmol)、7-B (6.10 g, 40.65 mmol) 和碳酸铯 (13.2 g, 40.65 mmol) 的混合物在二氧六环 (100 mL) 中回流 18 小时。冷却后, 该混合物在乙酸乙酯和水之间分配。干燥有机层并浓缩。经柱色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化得到化合物 7-C (6.169 g, 57%) 为无色油状物: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.67-7.70 (dd, $J=2.1, 8.6$ Hz, 1 H), 6.60-6.63 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.19-4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 265 ($\text{M}+\text{H}^+$).

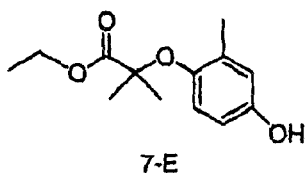
实施例 21



2-(4-乙酰氧基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

将化合物 7-C (2.14 g, 8.10 mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (25 mL) 中。加入 mCPBA (77 wt%, 3.18 g, 14.17 mmol) 和 TsOH 单水合物 (154 mg, 0.81 mmol)。回流搅拌该混合物 4 小时并冷却。加入固体 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 随后加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、 NaHCO_3 和盐水。干燥有机相并蒸发。经柱色谱法纯化 (使用 EtOAc/己烷洗脱) 得到化合物 7-D (1.858g, 82%), 为浅黄色油状物: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.74-6.78 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.20-4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.23-1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z: 298 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

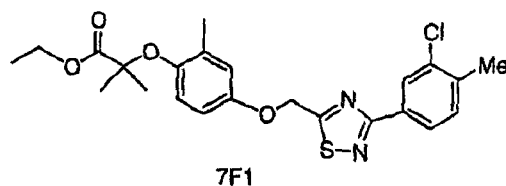
实施例 22



2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

化合物 7-D (1.858 g, 6.63 mmol) 与 THF (10 mL) 混合。加入 NaOEt 的 EtOH (2.68 M, 6.63 mmol) 溶液。室温搅拌该混合物 2 小时并浓缩。残留物在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。干燥有机相并浓缩。经柱色谱法纯化 (使用 EtOAc/己烷洗脱) 得到化合物 7-E (1.28g, 81%), 为浅黄色油状物: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.62-6.65 (m, 2H), 6.48-6.52 (dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 4.22-4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.26-1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z: 261 ($\text{M}+\text{Na}$)

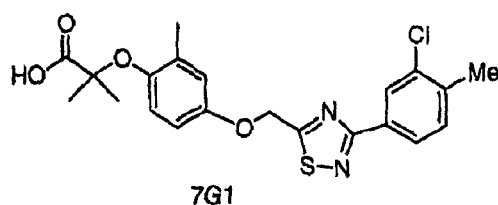
实施例 23



2-(4-[3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

化合物 7-E (124 mg, 0.521 mmol) 和化合物 D39 (157 mg, 0.521 mmol) 与 MeCN 混合。加入碳酸铯 (340 mg, 1.04 mmol) 后, 室温搅拌该混合物 2 小时并在和水之间分配。干燥有机相并蒸发。残留物经柱色谱法纯化 (使用 EtOAc/己烷洗脱) 得到化合物 7F1 (198 mg, 83%), 为白色固体: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.06-8.08 (dd, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.23-4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.26-1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 461 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 24

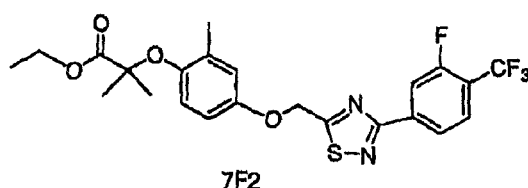


2-{4-[3-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

向化合物 7F1 (183 mg, 0.398 mmol) 的 THF (2.0 mL) 和 MeOH (1.0 mL) 溶液加入 2N NaOH。室温搅拌所得红色溶液 5.5 然后用 1 N HCl 酸化。混合物经 EtOAc 萃取, 干燥有机萃取液并浓缩。经柱色谱法纯化 (使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 洗脱) 得到化合物 7G1 (化合物 20,

71 mg, 41%), 为浅黄色固体: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.72 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.26-5.33 (m, 2H); 4.0 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); MS (ES) m/z : 433 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 58.26; H, 4.89; N, 6.47; 测定值: C, 57.85; H, 4.86; N, 6.46.

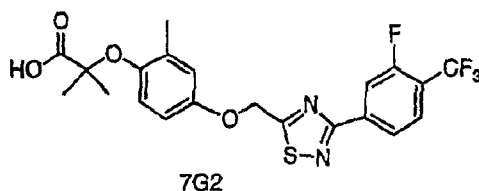
实施例 25



2-{4-[3-氟-4-三氟甲基-苯基]-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基}-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

根据化合物 7F1 所述的相同方法制备化合物 7F2 (78%), 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12-8.20 (m, 2H), 7.69-7.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.22-4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.25-1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 499 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 26

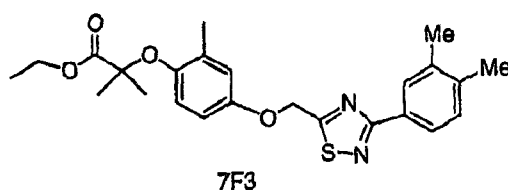


2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

根据化合物 7G1 所述的相同方法制备化合物 7G2 (化合物 21)

(78%), 为无色油状物: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.26 (m, 2H), 7.99-8.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ES) m/z : 471 ($\text{M}+\text{H}^+$), 469 ($\text{M}-\text{H}^+$); HRMS for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: Found 470.0914 (calcd. 470.0923).

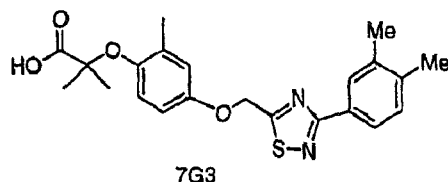
实施例 27



2-{4-[3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

根据化合物 7F1 所述的相同方法制备化合物 7F3 (77%), 为白色固体: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.22-4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.25-1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 441 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 28

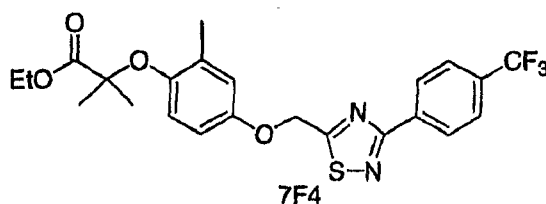


2-{4-[3-(3,4-二甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

根据化合物 7G1 所述的相同方法制备化合物 7G3 (化合物 22),

为白色固体: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1 H), 8.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.75-6.79 (dd, $J = 3.2, 8.7$ Hz, 1 H), 5.48 (s, 2H), 2.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (s, 6H); MS (ES) m/z : 411 ($\text{M}-\text{H}^+$), 413 ($\text{M}+\text{H}^+$); $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的 HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 413.1533 (计算值: 413.1535)。

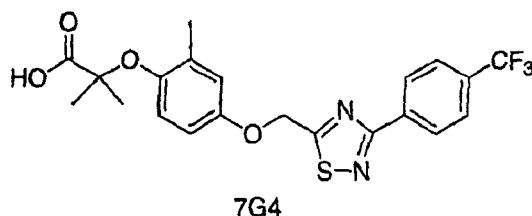
实施例 29



2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

根据化合物 7F1 所述的相同方法制备化合物 7F4 (72%), 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 481 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 30

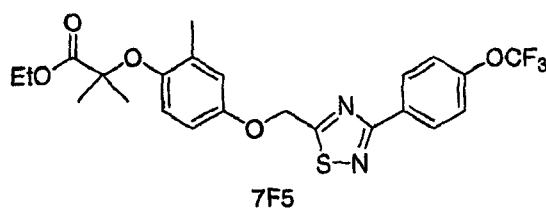


2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸

根据化合物 7G1 所述的相同方法制备化合物 7G4 (化合物 23),

为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.83 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 453 ($\text{M}+\text{H}^+$). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的元素分析计算值: C, 55.75; H, 4.23; N, 6.19。测定值: C, 55.57; H, 4.00; N, 6.03。

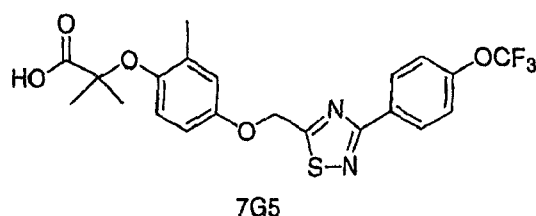
实施例 31



2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-yl 甲氧基]-苯氧基}-丙酸乙酯

根据化合物 7F1 所述的相同方法制备化合物 7F5 (92%, 白色结晶固体); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 497 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 32

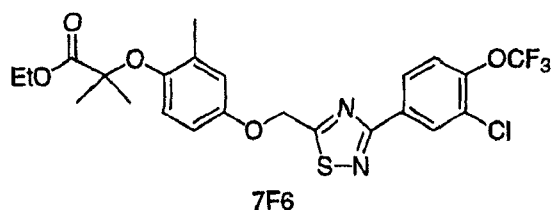


2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸

根据化合物 7G1 所述的相同方法制备化合物 7G5 (化合物 24)

(78%, 白色结晶状固体); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.83 (m, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.53 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 53.84; H, 4.09; N, 5.98. Found: C, 53.69; H, 3.91; N, 5.82.

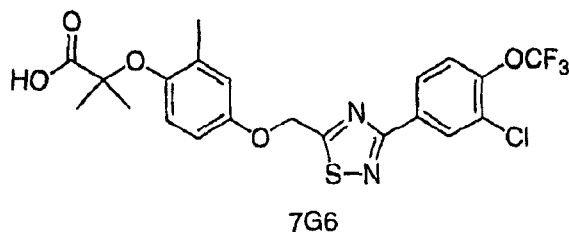
实施例 33



2-{4-[3-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯

根据化合物 7F1 所述的相同方法制备化合物 7F6 (90%, 白色结晶样固体); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.19 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.6$, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 531 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 34

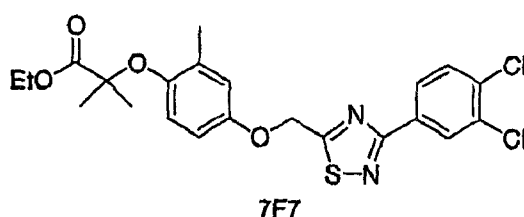


2-甲基-2-{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-苯氧基}-丙酸

根据化合物 7G1 所述的相同方法制备化合物 7G6 (化合物 25)

(88%, 白色结晶样固体); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.83-6.82 (m, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.53 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 503 ($\text{M} + \text{H}^+$). $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 的元素分析计算值: C, 50.16; H, 3.61; N, 5.57。测定值: C, 50.16; H, 3.33; N, 5.43。

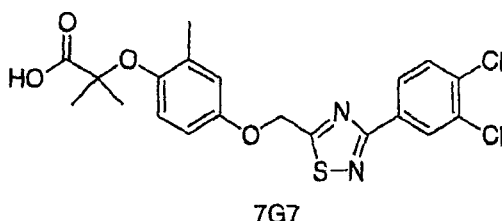
实施例 35



2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-
2-甲基-丙酸乙酯

根据化合物 7F1 所述的相同方法制备化合物 7F7 (76%, 白色结晶样固体); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.71 (m, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 481 ($\text{M} + \text{H}^+$).

实施例 36

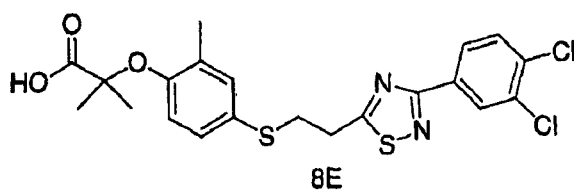


2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-
2-甲基-丙酸

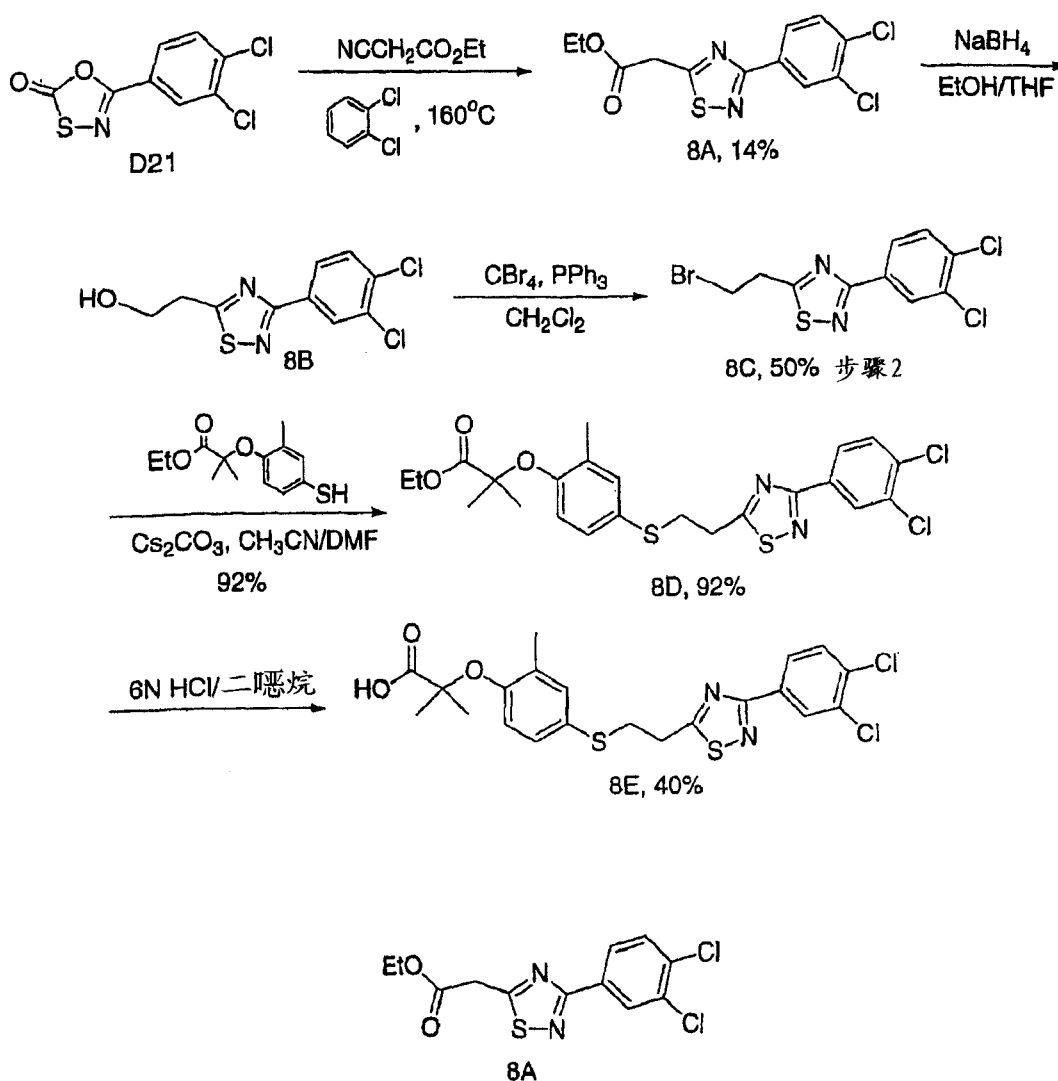
根据化合物 7G1 所述的相同方法制备化合物 7G7 (化合物 27)

(35%, 白色结晶样固体); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1 H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.52 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 37

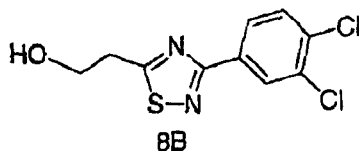


2-(4-{2-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸



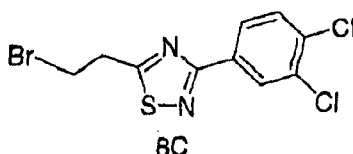
[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙酸乙酯

将 D21 (1 g, 4.03 mmol) 和 氰基乙酸乙酯 (1.8 g, 16.1 mmol) 在 1,2-二氯苯 (18 mL) 中的反应混合物于 160°C 加热 20 小时。冷至室温后, 反应混合物经柱色谱法纯化得到 180 mg (14%) 的 8A, 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.25 (s, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 317 ($\text{M}+\text{H}^+$).



2-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙醇

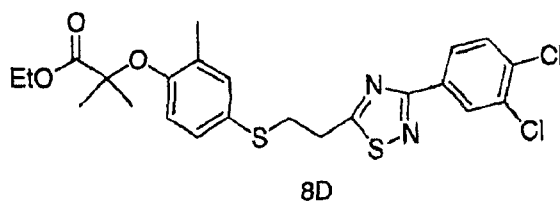
室温下向 8A (180 mg, 0.57 mmol) 的 EtOH-THF (8 mL-2 mL) 溶液加入 NaBH_4 (136 mg, 3.6 mmol)。搅拌 20 小时后, 加入几滴水以猝灭过量的氢化物。蒸发溶剂, 残留物在 CH_2Cl_2 和水之间分配。干燥有机相并浓缩。粗混合物经柱色谱法纯化得到 100 mg (64%) 的 8B, 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 4.11 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H)。



5-(2-溴-乙基)-3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑

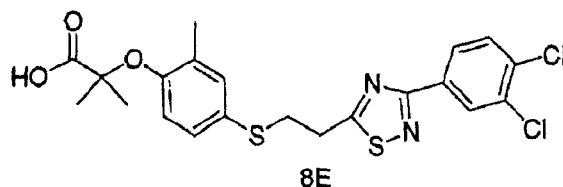
0°C 下, 向 8B (100 mg, 0.36 mmol) 在 CH_2Cl_2 (4 mL) 中的溶液加入 CBr_4 (157 mg, 0.47 mmol) 和 PPh_4 (124 mg, 0.47 mmol)。室温搅拌 20 小时后, 蒸发溶液, 残留物经柱色谱法纯化得到 106 mg

(86%) 的 8C, 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 3.83-3.78 (m, 2 H), 3.73-3.69 (m, 2 H)。



2-(4-{2-[3,4-二氯-苯基]-[1,2,4]噻二唑-5-基}-乙基硫烷基)-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯

向 8C (106 mg, 0.314 mmol) 和 (4-巯基-2-甲基-苯氧基) 乙酸乙酯 A1c (84 mg, 0.330 mmol) 的 CH_3CN (4 mL) 混合物中加入 CS_2CO_3 (154 mg, 0.472 mmol), 该混合物在 N_2 下搅拌 1 小时, 浓缩, 经柱色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化得到 140 mg (87%) 的 8D, 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.10 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$, 2 H), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.60 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 511 ($\text{M}+\text{H}^+$).

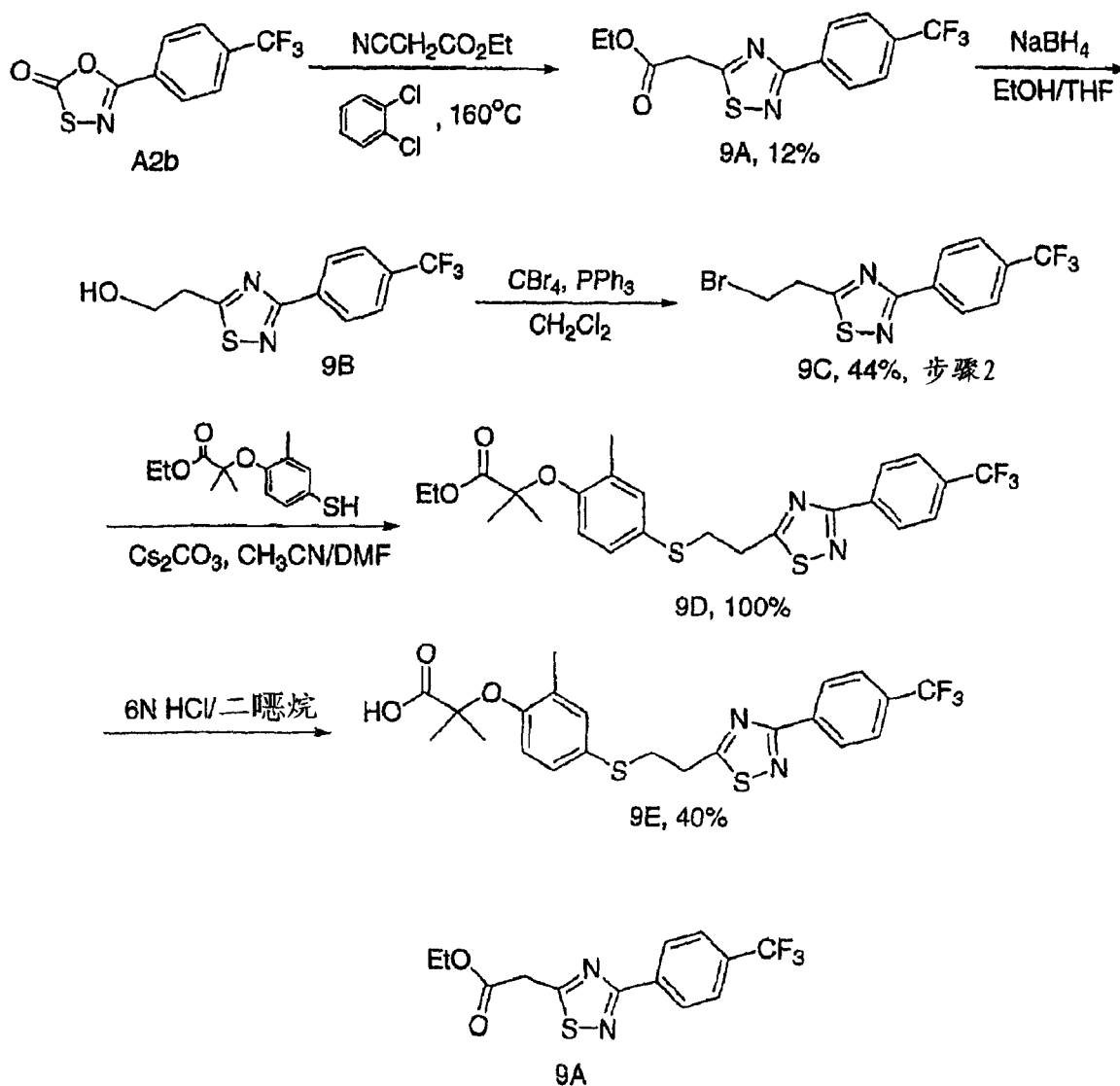


2-(4-{2-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸

将 8D (37 mg, 0.072 mmol) 和 6 N HCl (2 mL) 在 1,4-二氧六环 (1 mL) 中的混合物于 100°C 加热 24 小时。冷却后, 该反应混合物经乙醚萃取 ($5\text{mL} \times 3$)。干燥合并的有机层, 浓缩并经柱色谱法纯

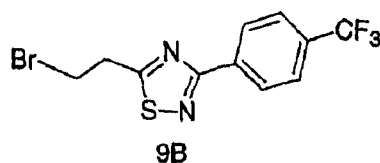
化得到 20 mg(40%)目标化合物 8E(化合物 27),为白色固体;¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.3 Hz, 1.9 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.38 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H); MS(ES) m/z: 483 (M+H⁺). HRMS/z calcd for C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₃S₂: 482.0292; 测定值: 482.0302。

实施例 38



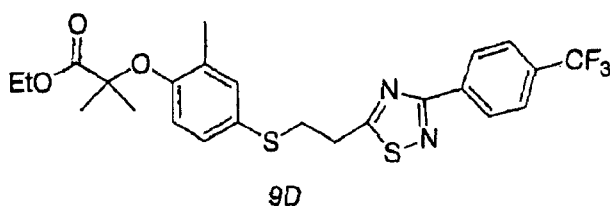
9A[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙酸乙酯

使用 A2b 替代 D21 并根据制备 8A 同样的方法得到 9A (12%, 白色结晶样固体); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.27 (s, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 317 ($\text{M}+\text{H}^+$).



5-(2-溴-乙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

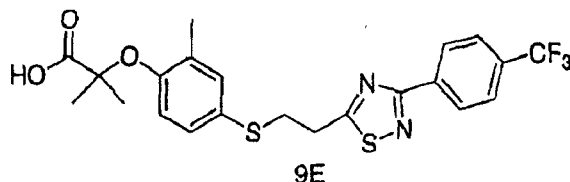
室温下向 8A (220 mg, 0.696 mmol) 的 EtOH-THF (3 mL-2mL) 溶液加入 NaBH_4 (136 mg, 3.6 mmol)。搅拌 20 小时后, 加入几滴水猝灭过量的氢化物。蒸发溶剂, 残留物在 CH_2Cl_2 和水之间分配。干燥有机相并浓缩得到 190 mg 粗醇。于 0°C 向上述粗中间体的 CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液加入 CBr_4 (299 mg, 0.901 mmol) 和 PPh_4 (236 mg, 0.901 mmol)。室温搅拌 20 小时后, 蒸发溶剂, 残留物经柱色谱法纯化得到 100 mg (44%, 2 步) 9C, 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 3.84-3.80 (m, 2 H), 3.76-3.71 (m, 2 H)。



2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-苯氧基)-丙酸乙酯

使用 9C 替代 8D 并根据制备 8E 相同的方法得到 9D (100%, 白色固体); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.16 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$, 2 H),

3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.28 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 511 (M+H⁺).



2-甲基-2-(2-甲基-4-{2-[3-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-乙基硫烷基}-苯氧基)-丙酸

使用 9D 替代 8D 并根据制备 8E 相同的方法得到 9E (化合物 28, 40%, 白色固体); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.43 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 481 (M-H⁺). C₂₁H₂OCl₂N₂O₃S₂ 的 HRMS/z 计算值: 482.0946; 测定值: 482.0952。

D. 制剂和给药

本发明化合物为 PPAR δ 激动剂, 因此可用于治疗或抑制 PPAR δ 介导的疾病的进程, 这些疾病如心血管疾病、新陈代谢 X 综合征、高胆固醇血症、次-HDL-胆固醇血症、高-LDL-胆固醇血症、脂血障碍、动脉粥样硬化、肥胖症及其并发症。例如, 肥胖症并发症包括如神经病、肾病和视网膜病。

本发明的特征在于提供一种治疗患有 PPAR δ 介导的疾病的患者的方法, 该方法包括给予所述患者治疗有效量的包含本发明化合物的药用组合物。本发明还提供一种治疗或抑制患者体内糖尿病或损害的葡萄糖耐受性的进程的方法, 其中该方法包括给予所述患者治疗有效量的包含本发明化合物的药用组合物。

可将本发明化合物配制成供多种给药目的的药用形式。为制备这些药用组合物, 将有效量的作为活性组分的碱或酸加成盐形式的具体化合物与药学上可接受的载体紧密混合。

依据所要求给药的制剂的形式，载体可采用多种不同的形式。这些药用组合物理想上采用适合于（优选）口服给药或非肠道给药的单位剂型。例如，在制备口服剂型的组合物中，可采用任何常用的药用介质。在口服液体制剂如混悬剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂中，这些介质包括水、二醇类、油类、醇类等；或者在粉末剂、丸剂、胶囊剂和片剂中的固体载体，诸如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。从给药难易上看，片剂和胶囊剂是最有利的口服单位剂型，其中通常使用固体药用载体。对于胃肠外组合物，虽然可包括例如帮助溶解的其它组分，但载体通常包括至少大部分的无菌水。例如，可制备注射溶液剂，其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合液。也可制备注射用混悬剂，其中可使用适当的液体载体、悬浮剂等。在适于经皮给药的组合物中，所述载体任选包括渗透增强剂和/或适当的湿润剂，任选与极小比例的适合的任何性质的添加剂组合，所述添加剂对皮肤不引起明显的不良作用。这些添加剂可促使对皮肤的给药和/或可有助于制备所要求的组合物。这些组合物可以以各种途径，诸如经皮贴剂、局部贴剂（spot-on）、软膏剂形式给药。式 I 化合物的酸加成盐由于比其对应的碱的形式能增加水溶性，所以更适于制备水溶性组合物。

特别适于将上述的药用组合物配制成易于给药和均匀剂量的剂量单位形式。本说明书中所用的剂量单位形式指单一剂量的适合的物理上分散的单位形式，各单位包含经计算能产生所要求的治疗效应的预定量的活性成分和与之混和的所需要的药用载体。这些剂量单位形式的实例为片剂（包括刻纹片剂或包衣片剂）、胶囊剂、丸剂、粉末袋装剂、包药干糊片剂、注射用溶液剂或混悬剂、匙量散剂、匙量片剂等及其单独的多剂量形式。

药学上可接受的酸加成盐包括所公开的化合物能形成的治疗活性的无毒的酸加成盐形式。后者一般可通过将所述碱用适当的酸处理获得。适当的酸包括例如无机酸，诸如氢卤酸，如盐酸或氢溴酸；硫酸；硝酸；磷酸等酸；或有机酸，诸如乙酸、丙酸、羧基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、棕榈酸等酸。术语加成盐还包括所公开组分

及其盐能形成的溶剂化物。这些溶剂化物是例如水合物、醇合物等。可通过用碱处理，将所述盐的形式可逆地转化为游离碱的形式。

立体异构体形式的定义包括式(1)化合物可具有的所有可能的异构体形式。除另有提出或指明，各化合物的化学名称指所有可能的立体化学上的异构体形式的混合物，所述混合物包括该碱性分子结构的所有非对映异构体和对映体形式。更具体的讲，立体中心可具有(R)-或(S)-构型；双价环状饱和基团上的取代基可具有顺式-或反式-构型。本发明包括立体化学上的异构体形式，包括非对映异构体及其所公开化合物的任何比例的混合物。所公开的化合物还可以以其互变异构体形式存在。这些形式虽然在上文或下式中未明确指明，但都包括在本发明的范围之内。

治疗由PPAR δ 介导的疾病或病症中的本领域技术人员从下文提供的实验结果和其它信息中，可以很容易地确定有效日剂量。一般认为治疗有效量将为0.001 mg-5 mg/kg体重，更优选0.01 mg/kg-0.5 mg/kg体重。可以在全天当中间以适宜的时间间隔，将治疗有效剂量分成2次、3次、4次或更多次的分剂量给药。可将该亚剂量配制成单位剂型，例如每单位剂型含有0.05 mg至250 mg或750 mg，尤其是0.5-50mg的活性组分。实例包括2mg、4mg、7mg、10mg、15mg、25mg和35mg剂型。也可将本发明的化合物制成定时释放或皮下或透皮贴剂的制剂。还可将所公开的化合物配制成喷雾剂或其它局部或可吸入的制剂。

确切的给药剂量和频率依据所使用的具体式(1)化合物、被治疗的具体病症、被治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重和总体健康状况以及病人可能正服用的其它药物而决定，这对于本领域技术人员是熟知的。此外，很明显，依据被治疗的患者反应不同和/或主治医生对开出本发明化合物处方的评估不同，可降低或增加该有效的日剂量。因此，此处所提到的有效日剂量的范围只是作为一个指导。

下一部分包括涉及所公开的化合物和组合物的使用的详细信息。

E. 用途

本发明的化合物具有药物活性，例如可作为PPAR δ 激动剂并优选作为PPAR α/δ 双重激动剂。根据本发明的一个方面，优选所述化合物是选择性PPAR δ 激动剂，具有10或者10以上，优选15, 25, 30, 50,

100 或更高的活性指标（例如 PPAR δ 的效价比 PPAR α/γ 的效价高）。根据另一方面，这些化合物是双重的 PPAR α 和 PPAR δ 激动剂。

根据本发明，公开的化合物和组合物适用于缓解与下面病情或疾病相关的症状、适用于治疗或预防这些疾病：I 期高脂血症、临床前高脂血症、II 期高脂血症、高血压、CAD（冠状动脉疾病）、动脉粥样硬化、冠心病、心血管疾病、高胆固醇血症、以及高甘油三酯血症、II 型糖尿病、胰岛素抗性、受损的葡萄糖耐受、脂血障碍以及低 HDL-C。本发明优选的化合物适用于降低低密度脂蛋白（LDL）、中密度脂蛋白（IDL）和/或小密度 LDL 以及其它 atherogenic 分子或引起动脉粥样硬化样并发症的分子的血浆水平，由此降低心血管并发症。优选的化合物还适用于升高高密度脂蛋白（HDL）血浆水平，降低甘油三酯、LDL 和/或游离脂肪酸的血浆水平。还合意地降低禁食血浆葡萄糖（FPG）HbA1c。

PPAR α 介导的疾病包括综合征 X（或新陈代谢综合征）、脂血障碍、高血压、肥胖症、胰岛素抗性、受损的禁食葡萄糖、II 型胰岛素、动脉粥样硬化、非醇性 steatohepatitis、高胆固醇血症、高甘油三酯血症和低 HDL-C。

根据本发明的一方面，公开的化合物可用于治疗或抑制 PPAR- δ 介导的病情以及任选地额外的 PPAR- α 介导病情的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者药理学有效量的本发明组合物。

本发明另一方面是使用方法，其中 PPAR δ 介导的病情选自高脂血症、动脉粥样硬化、心血管疾病、高胆固醇血症、II 型糖尿病、胰岛素抗性、和受损的葡萄糖耐受以及本文公开的其他病情，PPAR α 介导的病情选自 X 综合征（或新陈代谢综合征）、脂血障碍、高血压、肥胖症、以及受损的禁食葡萄糖、胰岛素抗性、II 型糖尿病以及本文公开的其他病情。

本发明另一方面是治疗患者体内至少一种 PPAR δ 介导的病情和至少一种 PPAR α 介导的病情的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者药理学有效量的本发明的组合物。

本发明的特点还在于药物组合物，其包括，但非限制，一种或多种公开的化合物以及药理学上可接受的载体或赋形剂。

1. 剂量

根据抑制方法, 考虑如年龄、体重、总体健康、所需治疗症状的类型等因素, 本领域技术人员将可确定用于患者的适当剂量。一般地, 有效量将为 0.1 mg-1000 mg/kg 每天, 优选 1-300 mg/kg 体重, 对于正常体重的成年受试者, 日剂量将为 10-5000 mg。胶囊、片剂或其它剂型(如液体或膜包衣片)可以为 5-200 mg, 如 10、15、25、35、50 mg、60 mg 以及 100 mg 并可根据公开的方法给药。

2. 制剂

单位剂型包括片剂、胶囊、丸剂、粉剂、粒剂、含水和非水口服溶液和悬浮液、以及包装在适于亚分为个体剂量的容器中的胃肠外溶液。

单位剂型还适用于各种给药方法, 包括控释制剂比如皮下注射植入物。给药方法包括口服、直肠、肠胃外(静脉注射, 肌肉注射, 皮下注射)、脑池内、叶鞘内、腹膜内、膀胱内、局部(滴剂、粉剂、软膏剂、凝胶剂或乳剂), 以及通过吸入(口腔或鼻喷入法)。肠胃外制剂包括药学上可接受的含水或非水溶液、分散液、悬浮液、乳剂, 及其制剂的无菌粉剂。载体例如包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇)、植物油以及可注射的有机酯比如油酸乙酯。通过使用涂层比如卵磷脂、表面活性剂、或维持适当的粒径可维持流动性。固体剂型的载体包括(a) 填料或膨胀剂, (b) 粘合剂, (c) 湿润剂, (d) 崩解剂, (e) 溶液缓凝剂, (f) 吸收促进剂, (g) 吸附剂, (h) 润滑剂, (i) 缓冲剂, 以及(j) 气雾剂基质。

组合物还可包含助剂比如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分配剂; 抗菌剂比如 parabens、氯丁醇、苯酚以及山梨酸; 等渗剂比如糖或氯化钠; 吸收-延长剂比如单硬脂酸铝和明胶; 和吸收-增强剂。

3. 联合疗法

本发明的化合物可以与其它药学上的活性药物联合使用。这些药物包括降脂药和降压药如他汀类药物和贝特类药物。

所公开的药用组合物或所公开的联合药物, 无论是否是配制于同一组合物之中的制剂, 确定其用于治疗 and 预防目的的有效剂量的方法在本领域是已知的。用于治疗目的时,

本文所用术语“联合有效量”意指在组织系统、动物或人体内产生研究者、兽医、医生或其它临床从业人员所寻找的生物或药物应答

的单独或联合使用的各活性化合物或药物的量，其包括改善所治疗疾病或紊乱的症状。为了预防目的（即，抑制紊乱的发作或进程），术语“联合有效量”是指单独或联合使用的各活性化合物或药物的量，其在受试者体内治疗或抑制研究者、兽医、医生或其它临床从业人员所寻找的紊乱的发作或进程。由此，本发明提供其中两种或多种药物的联合，例如（a）各药物以独立治疗或预防有效量给药；（b）联合中的至少一种药物以低于单独给药时的治疗或预防剂量给药，但与根据本发明的第二种或其它药物联合给药时，该量是治疗或预防有效的；或者（c）全部两种（或多种）药物以低于单独给药时的治疗或预防剂量给药，但一起给药时该量是治疗或预防有效的。

抗糖尿病药包括噻唑烷二酮类和非噻唑烷二酮类胰岛素敏化剂，其可以通过在靶器官或靶组织中增强胰岛素的作用而降低外周胰岛素抗性。

以下一些药物已知能结合并激活细胞核受体过氧化物酶体增殖体激活的受体- γ (PPAR γ)，PPAR γ 增加特定胰岛素响应基因的转录。

PPAR γ 激动剂的实例是噻唑烷二酮类，例如：

- (1) 罗格列酮 (2,4-噻唑烷二酮、5-((4-(2-(甲基-2-吡啶基氨基)乙氧基)苯基)甲基)-、(Z)-2-丁烯二酸酯 (1:1) 或 5-((4-(2-(甲基-2-吡啶基氨基)乙氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑烷二酮，被称为 AVANDIA；还被称为 BRL 49653、BRL 49653C、BRL 49653c、SB 210232 或马来酸罗格列酮)；
- (2) 吡格列酮 (2,4-噻唑烷二酮、5-((4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基)甲基)-、单盐酸盐，(+)-或 5-((4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑烷二酮，被称为 ACTOS、ZACTOS 或 GLUSTIN；还被称为 AD 4833、U 72107、U 72107A、U 72107E、吡格列酮盐酸盐 (USAN))；
- (3) 曲格列酮 (5-((4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)苯基)甲基)-2,4-噻唑烷二酮，被称为 NOSCAL、REZULIN、ROMOZIN 或 PRELAY；还被称为 CI 991、CS 045、GR 92132、GR 92132X)；

(4) 伊格列酮 (isaglitazone) ((+)-5-[[6-[(2-氟苯基)甲氧基]-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮或 5-((6-((2-氟苯基)甲氧基)-2-萘基)甲基)-2,4-噻唑烷二酮或 5-(6-(2-氟苄氧基)萘-2-甲基)噻唑烷-2,4-二酮, 还被称为 MCC-555 或尼格列酮 (neoglitazone)); 以及

(5) 5-BTZD。

此外, 用作胰岛素敏化剂的非噻唑烷二酮类包括但不限于:

(1) JT-501(JTT501、PNU-1827、PNU-716-MET-0096 或 PNU 182716: 异噻唑烷-3,5-二酮, 4-((4-(2-苯基-5-甲基)-1,3-噻唑基)乙基苯基-4)甲基-);

(2) KRR-297 (5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺或 5-((2,4-二氧代-5-噻唑烷基)甲基)-2-甲氧基-N-((4-(三氟甲基)苯基)甲基)苯甲酰胺); 以及

(3) 法格列酮 (L-酪氨酸, N-(2-苯甲酰基苯基)-邻-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)乙基)-或 N-(2-苯甲酰基苯基)-O-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)乙基)-L-酪氨酸或 GW2570 或 GI-262570)。

其它药物也显示具有 PPAR 调节剂活性如 PPAR γ 、SPPAR γ 和/或 PPAR δ/γ 激动剂活性。实例如下:

(1) AD 5075;

(2) R119702 5-(4-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑基-2-甲氧基)苄基)噻唑啉-2,4-二酮盐酸盐, 或 CI 1037 或 CS 011);

(3) CLX-0940 (过氧化物酶体增生物激活受体 α 激动剂/过氧化物酶体增生物激活受体 γ 激动剂);

(4) LR-90(2,5,5-四(4-氟苯基)-1,3-二氧六环-2-羧酸, PPAR δ /激动剂);

(5) Tularik (PPAR γ 激动剂);

(6) CLX-0921 (PPAR γ 激动剂);

(7) CGP-52608 (PPAR 激动剂);

(8) GW-409890 (PPAR 激动剂);

(9) GW-7845 (PPAR 激动剂);

- (10) L-764406 (PPAR 激动剂);
- (11) LG-101280 (PPAR 激动剂);
- (12) LM-4156 (PPAR 激动剂);
- (13) 利沙司他 (CT-112);
- (14) YM 440 (PPAR 激动剂);
- (15) AR-H049020 (PPAR 激动剂);
- (16) GW 0072 (4-(4-((2S, 5S)-5-(2-(二(苯基甲基)氨基)-2-氧代乙基)-2-庚基-4-氧基-3-噻唑烷基)丁基)苯甲酸);
- (17) GW 409544 (GW-544 或 GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrate);
- (22) GW 1929 (N-(2-苯甲酰基苯基)-O-(2-(甲基-2-吡啶基氨基)乙基)-L-酪氨酸, 被称为 GW 2331、PPAR α /激动剂);
- (23) SB 219994 ((S)-4-(2-(2-苯并噁唑基甲基氨基)乙氧基)- α -(2,2,2-三氟乙氧基)苯丙酸或 3-(4--(2-(N-(2-苯并噁唑基)-N-甲基氨基)乙氧基)苯基)-2(S)-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸或苯丙酸, 4-(2-(2-苯并噁唑基甲基氨基)乙氧基)- α -(2,2,2-三氟乙氧基)-, (α S)-, PPAR α /激动剂);
- (24) L-796449 (PPAR α / γ 激动剂);
- (25) 非诺贝特 (丙酸, 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-, 1-甲基乙基酯, 被称为 TRICOR、LIPCOR、LIPANTIL、LIPIDIL MICRO PPAR α 激动剂);
- (26) GW-9578 (PPAR α 激动剂);
- (27) GW-2433 (PPAB α /激动剂);
- (28) GW-0207 (PPAR γ 激动剂);
- (29) LG-100641 (PPAR γ 激动剂);
- (30) LY-300512 (PPAR γ 激动剂);

- (31) NID525-209 (NID-525);
- (32) VDO-52 (VD 邻-52);
- (33) LG 100754 (过氧化物酶体增生物激活受体激动剂);
- (34) LY-510929 (过氧化物酶体增生物激活受体激动剂);
- (35) 贝沙罗汀 (4-(1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)乙烯基)苯甲酸, 被称为 TARGRETIN、TARGRETYN、TARGREXIN; 还被称为 LGD 1069、LG 100069、LG 1069、LDG 1069、LG 69、RO 264455); 以及
- (36) GW-1536 (PPAR α /激动剂)。
- (B) 其它的胰岛素敏化剂包括但不限于:
 - (1) INS-1 (D-手性肌醇或 D-1,2,3,4,5,6-六羟基环己烷);
 - (2) 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP-1B) 抑制剂;
 - (3) 糖原合成酶激酶-3 (GSK3) 抑制剂;
 - (4) β 肾上腺素受体激动剂如 ZD 2079 ((R)-N-(2-(4-(羧甲基)苯氧基)乙基)-N-(2-羟基-2-苯乙基)氯化铵, 也被称为 ICID 2079) 或 AZ 40140;
 - (5) 糖原磷酸化酶抑制剂;
 - (6) 果糖-1,6-二磷酸酯酶抑制剂;
 - (7) 吡啶甲酸铬, 硫酸氧钒 (氧基硫酸钒);
 - (8) KP 102 (有机-钒化合物);
 - (9) 多聚烟酸铬;
 - (10) 钾通道激动剂 NN 414;
 - (11) YM268 (5,5'-甲撑基-二(1,4-亚苯基)二甲撑基二(噻唑烷-2,4-二酮);
 - (12) TS 971;
 - (13) T174 ((+)-5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-(2-萘甲基)苯并噻唑);
 - (14) SDZ PGU 693 ((+)-反式-2(S-((4-氯苯氧基)甲基)-7 α -(3,4-二氯苯基)四氢吡咯并(2,1-b)噻唑-5(6H)-酮);
 - (15) S 15261 ((-)-4-(2-((9H-芴-9-基乙酰基)氨基)乙基)苯甲酸 2-((2-甲氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)

- 氨基) 乙酯);
- (16) AZM 134 (Alizyme);
 - (17) ARIAD;
 - (18) R 102380;
 - (19) PNU 140975 (1-(胍基亚胺甲基)胍基) 乙酸;
 - (20) PNU 106817 (2-(胍基亚胺甲基)胍基) 乙酸;
 - (21) NC 2100 (5-(7-(苯基甲氧基)-3-喹啉) 甲基)-2,4-噻唑烷二酮;
 - (22) MXC 3255;
 - (23) MBX 102;
 - (24) ALT 4037;
 - (25) AM 454;
 - (26) JTP 20993 (2-(4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基) 乙氧基) 苄基)-丙二酸二甲酯);
 - (27) Dexlipotam (5 (R) - (1,2-二硫戊环-3-基) 戊酸, 还被称为 (R) - α 硫辛酸或 (R) -硫辛酸);
 - (28) BM 170744 (2,2-二氯-12-(对-氯苯基) 十二烷酸);
 - (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-甲基-2-(2-噻吩) 噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并噻吩-7-基甲基) 噻唑烷-2,4-二酮);
 - (30) BM131258 (5-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并噻吩-7-基甲基) 噻唑烷-2,4-二酮);
 - (31) CRE 16336 (EML 16336);
 - (32) HQL 975 (3-(4-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙氧基) 苯基)-2 (S) - (丙基氨基) 丙酸);
 - (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-吡啶基) 乙氧基) 苯基) 甲基) 噻唑烷-2,4-二酮);
 - (34) DRF 554158;
 - (35) DRF-NPGC;
 - (36) CLX 0100、CLX 0101、CLX 0900 或 CLX 0901;
 - (37) IkappaB Kinase (IKK B) 抑制剂;
 - (38) 促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 抑制剂; p38 MAPK 刺激剂;

- (39) 磷脂酰-肌醇 (inositide) 三磷酸酯;
 - (40) 胰岛素再循环受体抑制剂;
 - (41) 葡萄糖转运蛋白 4 调节剂;
 - (42) TNF- α 拮抗剂;
 - (43) 血浆细胞分化抗原-1 (PC-1) 拮抗剂;
 - (44) 脂肪脂质-结合蛋白 (ALBP/aP2) 抑制剂;
 - (45) 磷酸多糖素
 - (46) Galparan;
 - (47) Receptron;
 - (48) 胰岛细胞成熟因子;
 - (49) 胰岛素增强因子 (IPF 或胰岛素增强因子-1);
 - (50) 偶合结合蛋白的生长调节素 C (也被称为 IGF-BP3、IGF-BP3、SomatoKine);
 - (51) Diab II(被称为 V-411)或 Glucanin, 由 Biotech Holdings Ltd.或 Volque Pharmaceutical 生产;
 - (52) 葡萄糖-6 磷酸酯酶抑制剂;
 - (53) 脂肪酸葡萄糖转运蛋白;
 - (54) 糖皮质激素受体拮抗剂; 以及
 - (55) 谷氨酸: 果糖-6-磷酸盐酰胺转移酶 (GFAT) 调节剂。
- (C) 双胍类, 其减少肝中葡萄糖的产生并增加葡萄糖的摄取。

实例包括二甲双胍, 如

- (1) 1,1-二甲双胍 (例如, Metformin-DepoMed、Metformin-Biovail Corporation 或 METFORMIN GR (二甲双胍胃滞留聚合物)); 以及
- (2) 盐酸二甲双胍 (N,N-二甲基亚酰胺二碳酰亚酰胺基二酰胺一盐酸盐, 也被称为 LA 6023、BMS 207150、GLUCOPHAGE 或 GLUCOPHAGE XR。

(D) α -葡萄糖苷酶抑制剂, 其抑制 α -葡萄糖苷酶。 α -葡萄糖苷酶将果糖转化为葡萄糖, 由此延缓碳水化合物的消化。未被消化的碳水化合物随后在肠中降解, 降低了餐后的葡萄糖峰值。实例包括但不限于:

- (1) 阿卡波糖 (D-葡萄糖, O-4,6-二脱氧-4-(((1S-

- ($1\alpha,4\alpha,5\beta,6\alpha$) -4,5,6-素羟基-3-(羟基甲基)-2-环己烯-1-基)氨基)- α -D-吡喃葡萄糖基-(1-4)-O- α -D-吡喃葡萄糖基-(1-4)-, 还被称为 AG-5421、Bay-g-542、BAY-g-542、GLUCOBAY、PRECOSE、GLUCOR、PRANDASE、GLUMIDA 或 ASCAROSE);
- (2) 米格列醇 (3,4,5-吡啶三醇, 1-(2-羟基乙基)-2-(羟基甲基)-, ($2R(2\alpha,3\beta,4\alpha,5\beta)$)-或 ($2R,3R,4R,5S$))-1-(2-羟基乙基)-2-(羟基甲基)-3,4,5-吡啶三醇, 还被称为 BAY 1099、BAY M1099、BAY-m-1099、BAYGLITOL、DIASTABOL、GLYSET、MIGLIBAY、MITOLBAY、PLUMAROL);
- (3) CKD-711 (0-4-脱氧-4-((2,3-环氧-3-羟基甲基-4,5,6-三羟基环己烷-1-基)氨基)- α -b-吡喃葡萄糖基-(1-4)- α -D-吡喃葡萄糖基-(1-4)-D-吡喃葡萄糖);
- (4) 乙格列酯 (4-(2-(($2R,3R,4R,5S$))-3,4,5-三羟基-2-(羟基甲基)-1-吡啶基)乙氧基)苯甲酸乙酯, 还被称为 BAY o 1248 或 MKC 542);
- (5) MOR 14 (3,4,5-吡啶 etriol, 2-(羟基甲基)-1-甲基-($2R(2\alpha,3\beta,4\alpha,5\beta)$)-, 也被称为 N-甲基脱氧 nojirimycin 或 N-甲基脱二氧亚胺基葡萄糖醇 (methylnoranoline));
- (6) 伏格列波糖 (3,4-二脱氧-4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙基)氨基)-2-C-(羟基甲基)-D-表-肌醇或 D-表-肌醇, 3,4-二脱氧-4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙基)氨基)-2-C-(羟基甲基)-, 还被称为 A 71100、AO 128、BASEN、GLUSTAT、VOGLISTAT。

(E) 胰岛素素包括常规或短期起效的、立即起效的和长效的胰岛素、非注射或可吸入的胰岛素、组织选择性胰岛素、葡萄糖磷酸化激肽 (D-chiroinositol), 胰岛素类似物 (如在天然氨基酸序列上带有微小差异的胰岛素分子和胰岛素的小分子模拟物 (胰岛素模拟剂)) 以及核内体调节剂。实例包括但不限于:

- (1) Biota;
- (2) LP 100;

- (3) (SP-5-21)-氧代二(1-吡咯烷二硫代甲酸酯-S,S') 钒;
- (4) 天冬胰岛素(人胰岛素(28B-L-天冬氨酸)或 B28-天冬氨酸-胰岛素, 还被称为胰岛素 X14、INA-X14、NOVORAPID、NOVOMIX 或 NOVOLOG);
- (5) 地特胰岛素(人 29B-(N6-(1-氧代四癸基)-L-赖氨酸)-(1A-21A)、(1B-29B)-胰岛素或 NN 304);
- (6) 赖脯胰岛素("28B-L-赖氨酸-29B-L-脯氨酸人胰岛素, 或赖氨酸(B28), 脯氨酸(B29)人胰岛素类似物, 也被称为赖氨酸-脯氨酸胰岛素、LY 275585、HUMALOG、HUMALOG MIX75/25 或 HUMALOG MIX 50/50);
- (7) 甘胰岛素(人(A21-甘氨酸, B31-精氨酸, B32-精氨酸)胰岛素 HOE 901, 也被称为 LANTUS、OPTISULIN);
- (8) 胰岛素锌混悬液, 长效的(Ultralente), 也被称为 HUMULIN U 或 ULTRALENTE
- (9) 胰岛素锌混悬液(Lente), 70%结晶 30%无定型胰岛素混悬液, 也被称为 LENTEILETIN II、HUMULIN L 或 NOVOLIN L;
- (10) HUMULIN 50/50 (50%中性精蛋白锌胰岛素和 50%胰岛素注射液);
- (11) HUMULIN 70/30(70%中性精蛋白锌胰岛素 NPH 和 30%胰岛素注射液), 也被称为 NOVOLIN 70/30、NOVOLIN 70/30 PenFill、NOVOLIN 70/30 Prefilled;
- (12) 中性精蛋白锌胰岛素混悬液, 如 NPHILETIN II、NOVOL: IN N、NOVOLINN PenFill、NOVOLIN NPrefilled、HUMULIN N;
- (13) 常规胰岛素注射液, 如 ILETIN II Regular、NOVOLIN R、VELOSULIN BR、NOVOLIN R PenFill、NOVOLIN RPrefilled、HUMULIN R 或 Regular U-500 (Concentrated);
- (14) ARIAD;
- (15) LY 197535;
- (16) L-783281; 以及

- (17) TE-17411。
- (F) 胰岛素分泌调节剂，如
- (1) 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 及其模拟物;
 - (2) 葡萄糖-胰岛素释放肽 (GIP) 及其模拟物;
 - (3) 肠促胰岛素肽 (exendin) 及其类似物;
 - (4) 二肽基蛋白酶 (DPP 和 DPPIV) 抑制剂如
 - (4a) DPP-728 或 LAF 237 (2-吡咯烷甲脒, 1-(((2-((5-氟基-2-吡啶基)氨基)乙基)氨基)乙酰基), 被称为 NVP-DPP-728、DPP-728A、LAF-237);
 - (4b) P 3298 或 P32/98 (二-(3N-((2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酰基)-1,3-噻唑烷)富马酸酯);
 - (4c) TSL 225 (色胺酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸);
 - (4d) 缬氨酸吡咯烷 (Valine pyrrolidide) (valpyr);
 - (4e) 1-氨基烷基异喹啉-4-羧酸酯及其类似物;
 - (4f) SDZ 272-070 (1-(L-缬氨酰基)吡咯烷);
 - (4g) TMC-2A、TMC-2B 或 TMC-2C;
 - (4h) 二肽脒 (2-氟基吡咯烷) (pyrrolodides);
 - (4i) CD26 抑制剂; 以及
 - (4j) SDZ 274-444;
 - (5) 胰高血糖素拮抗剂如 AY-279955; 以及
 - (6) 淀粉不溶素 (amylin) 激动剂, 其包括但不限于普兰林肽 (AC-137, Symlin、tripro-淀粉不溶素或普兰林肽乙酸盐)。

本发明化合物也可以增加胰岛素敏感性, 并且发现与现行使用的 PPAR~激动剂相比, 本发明化合物增加体重较小。口服抗糖尿病药物可包括胰岛素、磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、AGI's、PPAR α 激动剂、PPAR γ 激动剂和双重 PPAR α/γ 激动剂。

本发明化合物还可增加脂肪和/或脂质代谢, 提供了减轻体重、减轻脂肪重量、降低体重指数、降低脂质 (如降低甘油三酯) 或治疗肥胖症或过重病情的方法。降脂药例如包括胆酸多价螯合剂、脂肪酸衍

生物、烟酸和 HMGCoA 还原酶抑制剂。具体实例包括他汀类如 LIPITOR®、ZOCOR®、PRAVACHOLLESCOL®和 MEVACOR®、匹伐他汀 (nisvastatin) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) 及其缓释剂型如 ADX-159 (缓释洛伐他汀) 以及 Colestid、Locholest、Questran、Atromid、Lopid 和 Tricor。

降血压药物例如包括抗高血压药物, 如血管紧张素转移酶 (ACE) 抑制剂 (喹那普利、雷米普利、卡托普利、洛汀新、群多普利片、蒙诺、赖诺普利片、盐酸莫昔普利片、马来酸依那普利和捷赐瑞)、肾上腺素能阻断剂 (如卡度雷、台苯齐林、硫酸胍那决尔、高特灵、盐酸哌唑嗪和盐酸哌唑嗪-泊利塞嗪制剂)、 α/β 肾上腺素能阻断剂 (如卡维地洛、盐酸拉贝洛尔和拉贝洛尔)、钙通道阻断剂 (如硝苯吡啶、卡兰、卡地尼、盐酸地尔硫草、盐酸维拉帕米延迟释放片、盐酸地尔硫草缓释胶囊剂、伊拉地平、异博定、尼莫通、Norvace、波依定、心痛定、心痛定 XL、Sula、盐酸地尔硫草缓释胶囊剂, 伐斯可和盐酸维拉帕米缓释胶囊剂)、利尿剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (如坎地沙坦, Avapro、科素亚和代文)、 β 肾上腺素能阻断剂 (如盐酸索他洛尔制剂、Blocadren、艾司洛尔、卡替洛尔制剂、普萘洛尔、卡尔伦、Lavatol、Lopressor, 醋丁洛尔胶囊、天诺敏、琥珀酸美托洛尔控释片剂和富马酸比索洛尔)、血管扩张剂 (如贴保宁、硝酸异山梨酯缓释胶囊剂、锶 (SR)、依姆多、益辛保、硝酸异山梨酯制剂、硝酸异山梨酯划痕片、硝酸异山梨酯片剂、硝酸甘油注射剂、硝酸甘油透皮释放贴片、硝酸甘油舌下喷雾剂、耐绞宁和硝酸异山梨酯) 及其联合制剂 (如马来酸伊拉普利制剂、氨氯地平和盐酸贝那普利胶囊剂、盐酸维拉帕米和群多普利制剂、马来酸伊拉普利和苹果酸地尔硫草缓释片剂、洛汀新 HCT、赖诺普利和氢氯噻嗪片剂, Unitedc、马来酸伊拉普利和氢氯噻嗪片剂、Zestoretic)。

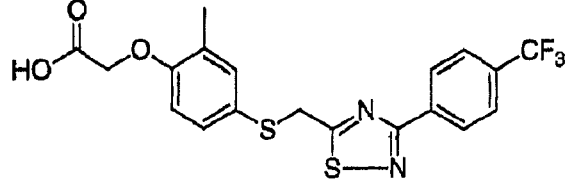
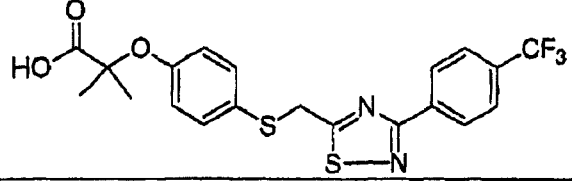
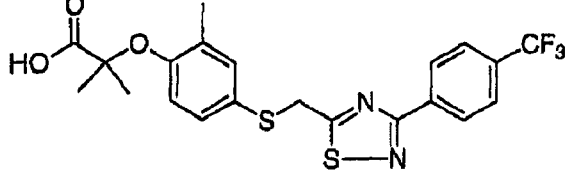
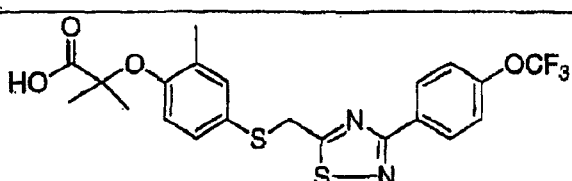
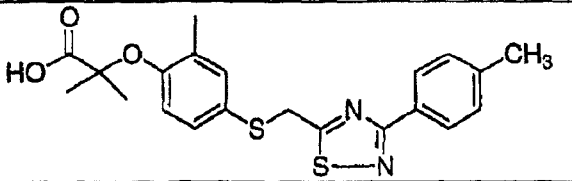
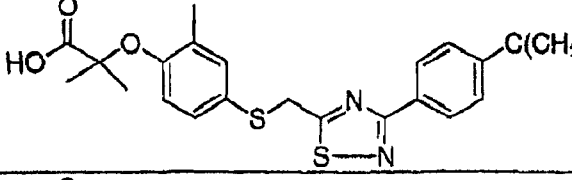
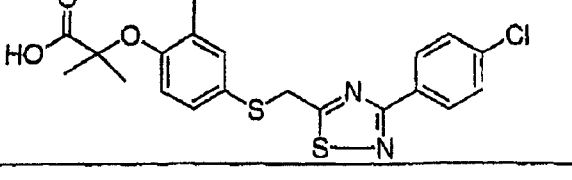
F. 生物学实施例

使 HK293 细胞在添加了 10% FBS 和谷氨酰胺 (Invitrogen) 的 DMEM/F12 培养基中生长并于 37°C 在 5% CO₂ 孵育箱中孵育。用 DMRIE-C 试剂 (Invitrogen) 在不含血清的培养基 (Opti-MEM, Invitrogen) 中, 用两种哺乳动物表达质粒共转染, 一种包含编码与酵母 GAL4 DNA 结合区域相融合的任一 PPAR α 、 β 或 δ 配体结合区

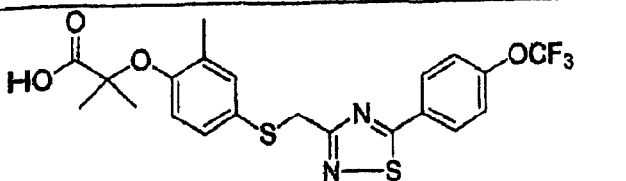
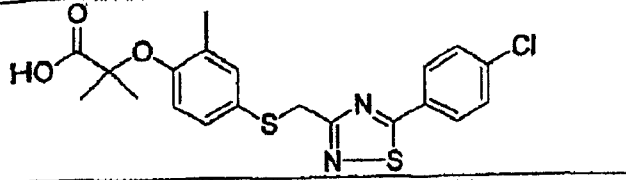
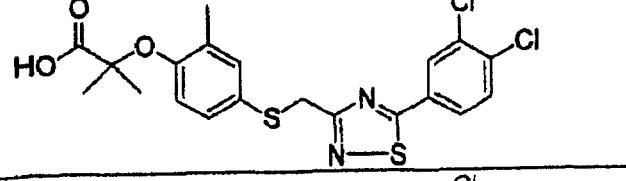
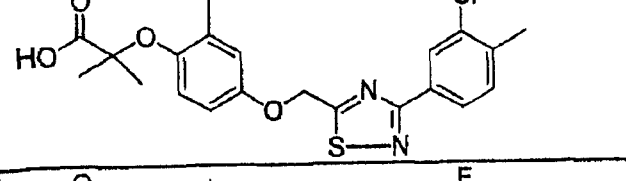
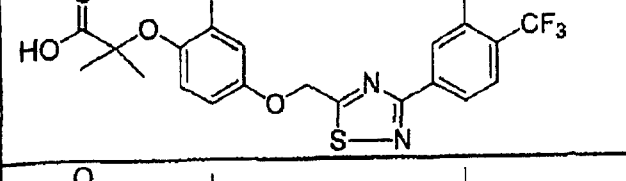
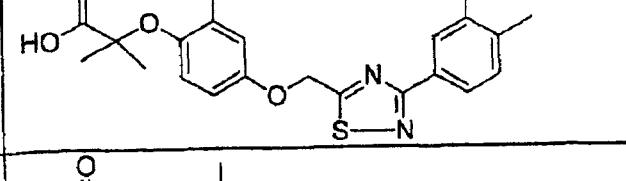
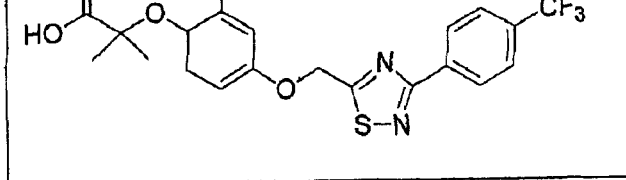
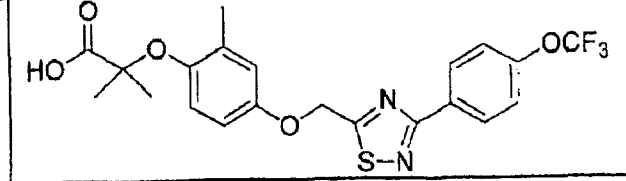
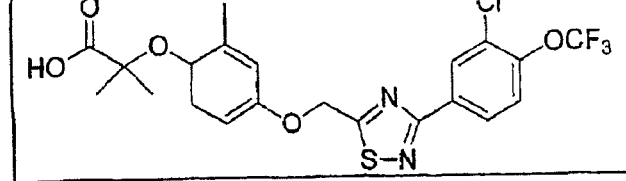
域的 DNA 序列，另一种包含与萤火虫荧光素酶 cDNA 报道基因相融合的酵母 GAL4 (UAS) 的启动子序列。次日，用补充有经 5% 炭处理过的血清 (Hyclone) 和谷氨酰胺的 DMEM/F12 培养基替换该培养基。6 小时后，细胞经胰蛋白酶作用并以 50,000 个细胞/孔的密度接种于 96 孔培养板中，如上孵育过夜。细胞经测试化合物或媒介物处理，并如上孵育 18-24 小时。采用 Promega 的 Steady-Glo 荧光素酶测定试剂盒来测定荧光素酶报道基因的活性。DMRIE-C 试剂购自 GIBCO Cat. No. 10459-014。OPTI-MEM I 无血清培养基购于 GIBCO (Cat. No. 31985)。Steady-Glo 荧光素酶测定试剂盒购于 Promega (Part # E254B)。

制备并测试了许多实施例化合物，得到了大量体外结果。下面是例示性的化合物和数据，有时，当表示了多个 EC_{50} 值时，进行了多次测量。当然，不同的式 (I) 化合物可具有不同于下面任一化合物的活性。

表 1 体外数据

化合物号	结构	EC ₅₀ (δ) nM	EC ₅₀ (α) nM	EC ₅₀ (γ) nM
1		10	468	
2		20	155	
3		7.5	87	448
4		3.2	33	11643
5		47	222	>3000
6		93	64	>3000
7		18	186	>3000

8		2.8	28	>3000
9		13	104	>3000
10		102	476	>3000
11		93	115	>3000
12		27	68	669
13		5.2	34	640
14		>1000	736	>3000
15		>1000	>3000	>3000
16		26	425	>3000

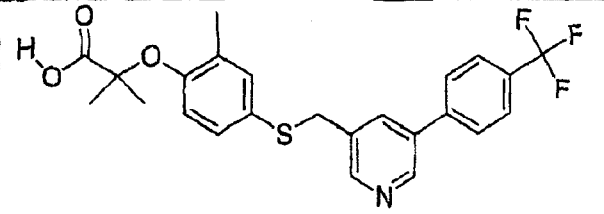
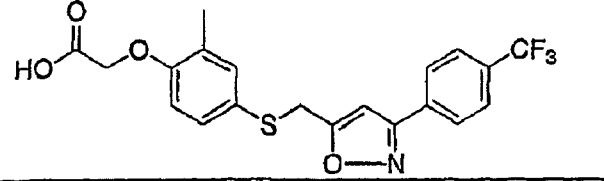
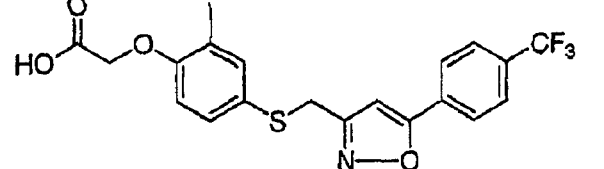
17		58	656	>3000
18		237	>3000	>3000
19		229	>3000	>3000
20		148	297	>3000
21		3	85	>3000
22		534	643	>3000
23		3.05	94	>3000
24		12.3	93.5	>3000
25		13	96.8	>3000

26		113.8	503.7	>3000
27		9.3	123	>1000
28		1.7	37.3	465

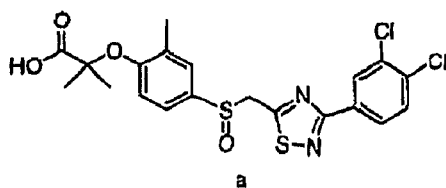
表 2 中的化合物也是有意义的，其同样地被制备并测试。

表 2 有意义化合物的体外数据

有意义 化合物	结构	EC ₅₀ (δ) nM	EC ₅₀ (α) nM	EC ₅₀ (γ) nM
a		412	>3000	>3000
b		1.6	>3000	>3000
c		4.5	>1000	>3000
d		150	>3000	>3000

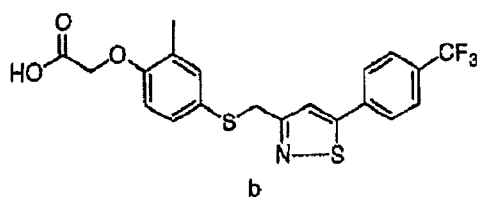
e		37	>3000	>3000
f		20	>3000	>3000
g		1.5	2208	>3000

下面是这些有意义化合物的物理参数 (a-g):



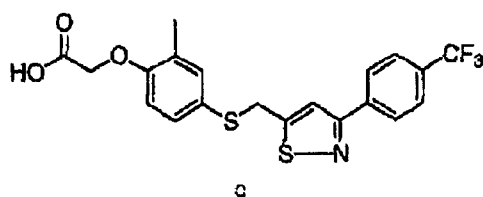
2-{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基甲亚磺酰基]-2-甲基-苯氧基}-2-甲基-丙酸

化合物 a: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.99-8.02 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.77-7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.84-5.05 (dd, $J = 3.6, 8.6$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); MS(ES) m/z : 484 ($\text{M}+\text{H}^+$); $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0.40\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C, 48.76; H, 3.85; N, 5.69; 测定值: C, 48.62; H, 3.58; N, 5.56.



{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-异噻唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-
乙酸

化合物 b: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 440 ($\text{M}+\text{H}^+$). $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C, 53.35; H, 3.85; N, 3.11. 测定值: C, 53.20; H, 3.51; N, 2.91.

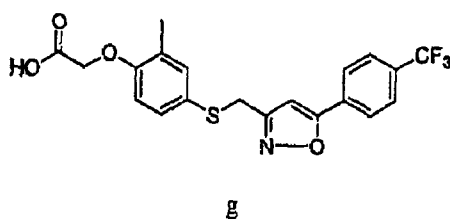


{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-异噻唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-
乙酸

化合物 c: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 440 ($\text{M}+\text{H}^+$). $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ 的元素分析计算值: C, 54.66; H, 3.67; N, 3.19. 测定值: C, 54.30; H, 3.52; N, 3.06.

{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-异噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-
乙酸

化合物 f: 为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 446 ($M+\text{Na}^+$).



{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-异噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-
乙酸

化合物 g: 为灰白色固体; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 446 ($M+\text{Na}^+$). $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ 的元素分析计算值: C, 56.73; H, 3.81; N, 3.31。测定值: C, 56.76; H, 3.46; N, 3.20。

G. 其它实施方案

本发明的特征和原理在此讨论、实施例和权利要求书中得到了阐述。本发明的各种改变和改进对于本领域普通技术人员来讲都是很显而易见的，其它的实施方案也包括在该发明的范围之内。此处引用的公开发表物全部结合到本发明中作为参考