



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101400657 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 30

(21) 申请号 200780008382. 0

A61K 31/5383(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 03. 08

A61P 25/28(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 43/00(2006. 01)

063562/2006 2006. 03. 09 JP

C07D 233/90(2006. 01)

322728/2006 2006. 11. 30 JP

C07D 403/10(2006. 01)

60/780, 517 2006. 03. 09 US

C07D 405/06(2006. 01)

60/861, 702 2006. 11. 30 US

C07D 471/04(2006. 01)

C07D 487/04(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 498/04(2006. 01)

2008. 09. 09

(56) 对比文件

(86) PCT申请的申请数据

W0 2005115990 A1, 2005. 12. 08, 全文.

PCT/JP2007/054532 2007. 03. 08

William J. Ross et al. Antiparasitic

(87) PCT申请的公布数据

Nitroimidazoles. 3. Synthesis of 2-(4-Carboxystyryl)-5-nitro-1-vinylimidazole and Related Compounds. 《J. Med. Chem.》. 1973, 第16卷(第4期), 347-352.

W02007/102580 JA 2007. 09. 13

(73) 专利权人 卫材 R&D 管理有限公司

Masahiro Onoa et al. Synthesis

地址 日本东京都

(72) 发明人 木村禎治 北泽则孝 金子敏彦

and biological evaluation of (E)-3-styrylpyridine derivatives as amyloid imaging agents for Alzheimer's disease. 《Nuclear Medicine and Biology》. 2005, 第32卷(第4期), 329-335.

佐藤信明 川野弘毅 伊藤康一

土井江梨子 高石守 佐佐木健雄

土幸隆司 宫川武彦 萩原博昭

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张朔

(51) Int. Cl.

C07D 233/64(2006. 01)

A61K 31/4178(2006. 01)

A61K 31/4196(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

A61K 31/4985(2006. 01)

Zhi-Ping Zhuang et al. Structure-Activity Relationship of Imidazo[1,2-a]pyridines as Ligands for Detecting &acirc

-Amyloid Plaques in the Brain. 《J. Med. Chem.》. 2002, 第46卷(第2期), 237-243.

审查员 刘卫东

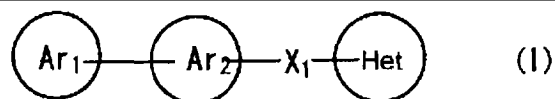
权利要求书 9 页 说明书 211 页

(54) 发明名称

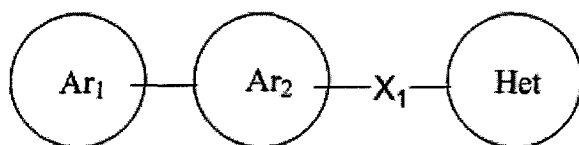
多环肉桂酰胺衍生物

(57) 摘要

公开了式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐, 其中: Ar₁代表可以被 C1-6 烷基等取代的咪唑基等, Ar₂代表可以被 C1-6 烷氧基等取代的苯基等, X₁代表双键等, 且 Het 代表可以被 C1-6 烷基等取代的咪唑基等。该化合物或盐可有效地作为用于与 Aβ 有关的疾病的治疗剂或预防剂。



1. 式 I 化合物或其药理学上可接受的盐：



I,

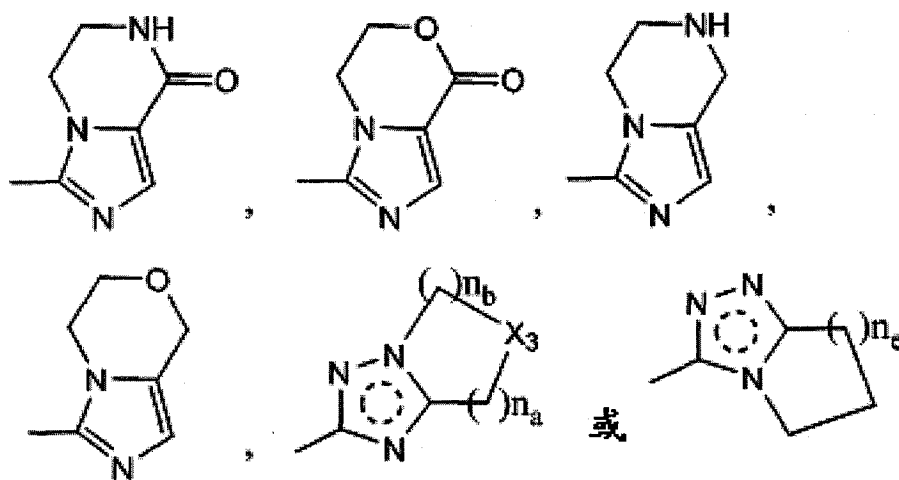
其中：

Ar₁ 代表可以被 C1-6 烷基所取代的咪唑基，

Ar₂ 代表可以被选自 C1-6 烷氧基或卤素原子的取代基所取代的苯基或吡啶基，

X₁ 代表 -CH = CR⁴，其中 R⁴ 代表氢原子或卤素原子，且

Het 是选自以下的稠合的咪唑基或三唑基：



其中 X₃ 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的亚甲基、亚氨基或氧原子，且 n_a 和 n_b 独立地代表整数 0 至 3；n_c 代表整数 1 至 3；并且 Het 可以被 1 至 3 个选自以下取代基集合 A4 的取代基所取代：

取代基集合 A4：(1) 氢原子，(2) 卤素原子，(3) 羟基，(4) 氰基，(5) 硝基，(6) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基，(7) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷氧基，(8) 可以被 1 或 2 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的氨基，(9) 可以被 1 或 2 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的氨甲酰基，(10) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的苯基或萘基，(11) 可以被卤素原子所取代的吡啶基，(12) 可以被卤素原子所取代的苯甲基，(13) 可以被卤素原子所取代的苯乙基；

取代基集合 A5：(1) 氢原子，(2) 卤素原子，(3) 氰基，(4) 硝基，(5) C1-6 烷基，(6) C1-6 烷氧基，其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代，(7) 二 (C1-6 烷基) 氨基，和 (8) 苯基。

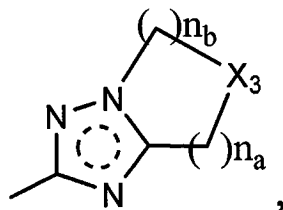
2. 根据权利要求 1 的化合物或其药理学上可接受的盐，其中 Ar₂ 是吡啶基。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其药理学上可接受的盐，其中 Ar₂ 是苯基。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐，其中 Ar₂ 被 C1-6 烷氧基所取代。

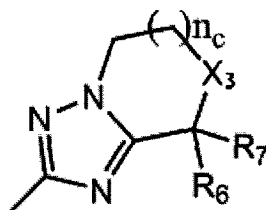
5. 根据权利要求 1 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 X_1 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

6. 根据权利要求 1 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:



其中 X_3 、 n_a 和 n_b 为权利要求 1 所定义的。

7. 根据权利要求 6 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

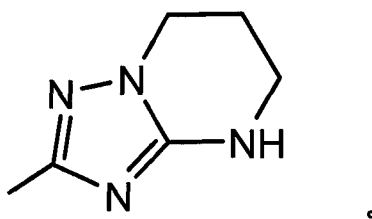


其中 R^6 和 R^7 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, X_3 代表亚甲基或氧原子,且 n_c 代表整数 0 至 2。

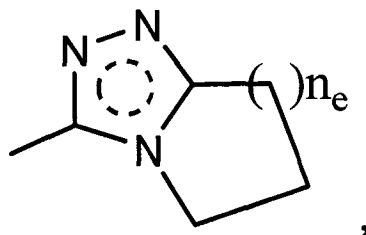
8. 根据权利要求 7 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 R^6 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的苯基或萘基;或者可以被卤素原子所取代的吡啶基。

9. 根据权利要求 7 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 R^7 代表选自如下的取代基:(1) 氢原子,(2) 卤素原子,(3) 羟基,(4) 氰基,(5) C1-6 烷基,(6) C1-6 烷氧基,和 (7) 氨基。

10. 根据权利要求 1 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:



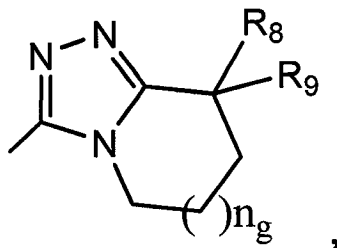
11. 根据权利要求 1 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:



其中 n_e 为权利要求 1 所定义的。

12. 根据权利要求 11 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 是可以被 1 至 3 个

选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团：



其中 R^8 和 R^9 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, 且 n_g 代表整数 0 至 2。

13. 根据权利要求 12 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 R^8 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的苯基或萘基; 或者可以被卤素原子所取代的吡啶基。

14. 根据权利要求 12 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 R^9 代表选自如下的取代基: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) C1-6 烷基, (6) C1-6 烷氧基, 和 (7) 氨基。

15. 根据权利要求 1 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中化合物选自:

1) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮,

2) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮,

3) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮,

4) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

5) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪,

6) 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶,

7) (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

8) (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

9) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

10) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

11) (+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

12) (-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

13) (+)-2-{(Z)-1- 氟 -2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

14) (-)-2-{(Z)-1- 氟 -2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

15) (+)-2-{(E)-2-[5- 甲氧基 -6-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

16) (-)-2-{(E)-2-[5- 甲氧基 -6-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 吡啶 -3- 基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

17) (+)-2-{(E)-2-[3- 氟 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

18) (-)-2-{(E)-2-[3- 氟 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

19) (+)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(2,4,6- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

20) (-)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(2,4,6- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

21) 7-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-6,7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1,2-b] [1,2,4] 三唑 -7- 醇,

22) (-)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -8- 醇,

23) (+)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -8- 醇,

24) (+)-2-{(E)-2-[2- 氟 -5- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

25) (-)-2-{(E)-2-[2- 氟 -5- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

26) (-)-8-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -8- 醇,

27) (+)-8-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -8- 醇,

28) (+)-8- 氟 -8-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

29) (-)-8- 氟 -8-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

30) (-)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(4- 甲氧基苯基)-5,6,7,8- 四氢 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

31) (+)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(4- 甲氧基苯基)-5,6,7,8- 四氢 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

32) (-)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,

4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

33) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

34) (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

35) (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

36) (-)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

37) (+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

38) (-)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

39) (+)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

40) (-)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

41) (+)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

42) 7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑,

43) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈,

44) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈,

45) (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈,

46) (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈,

47) (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺,

48) (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺,

49) 2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

50) (-)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

51) (+)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

52) 2-[(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

53) (+)-2-[(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

54) (-)-2-[(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

55) 2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

56) (-)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

57) (+)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

58) (-)-2-[(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

59) (+)-2-[(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

60) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑,

61) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑,

62) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,

63) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,

64) (+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

65) (-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

66) 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5,6,7-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]咪啶,

67) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

68) (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

69) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

70) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

71) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

72) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

73) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

74) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

75) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

76) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

77) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

78) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

79) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲苯基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

80) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲苯基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

81) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

82) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

83) (+)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

84) (-)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

85) (+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

86) (-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

87) (+)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苄腈,

88) (-)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苄腈,

89) (+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

90) (-)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

91) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

92) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

93) (+)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

94) (-)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

95) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

96) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

97) (+)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,

98) (-)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,

99) (+)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,

100) (-)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,

101) {4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲胺,

102) (S)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

103) (R)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

104) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

105) (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

106) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑,

107) (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑,

108) (S)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂~~革~~,
草,

109) (R)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,

4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂~~草~~,

110) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]氮杂~~草~~,

111) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]氮杂~~草~~,

112) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

113) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

114) (-)-8-(2-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

115) (+)-8-(2-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

116) 8-(2-溴-4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

117) 8-(2-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

118) 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

119) 8-(3-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,和

120) 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。

16. 药物,包含作为活性成分的根据权利要求1至15任一项的化合物或其药理学上可接受的盐。

17. 根据权利要求16的药物,该药物用于预防或治疗由 β -淀粉状蛋白引起的疾病。

18. 根据权利要求17的药物,其中由 β -淀粉状蛋白引起的疾病是阿尔茨海默病、痴呆、唐氏综合征或淀粉样变。

多环肉桂酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及药物,更具体而言,涉及多环肉桂酰胺衍生物和包含作为活性成分的该衍生物的 β -淀粉状蛋白(下文称为 A β)生成抑制剂,它们可有效地用于治疗由 A β 引起的神经变性疾病如阿尔茨海默病或唐氏综合征。

背景技术

[0002] 阿尔茨海默病是以神经元变性和损失以及老年斑形成和神经原纤维变性为特征的疾病。目前,阿尔茨海默病仅通过采用以乙酰胆碱酯酶抑制剂为代表的症状改善剂的对症治疗来进行治疗,还没有研制出抑制该疾病发展的基础治疗法。为了产生用于阿尔茨海默病的基础治疗法,需要研制控制病状发作的原因的方法。

[0003] 认定作为淀粉状蛋白前体蛋白(下文称为 APP)的代谢物的 A β -蛋白高度参与神经元的变性和损失以及痴呆症状的发作(例如参见非专利文献 1 和非专利文献 2)。A β -蛋白在 C-末端具有作为主要组分的由 40 个氨基酸组成的 A β 40 和其中氨基酸数目增加 2 个的 A β 42。已知 A β 40 和 A β 42 具有高聚集性(例如参见非专利文献 3)并且是老年斑的主要组分(例如参见非专利文献 3、非专利文献 4 和非专利文献 5)。此外,还已知 APP 和早老素基因中的突变可增加 A β 40 和 A β 42,这在家族性阿尔茨海默病中观察到(例如参见非专利文献 6、非专利文献 7 和非专利文献 8)。因此,减少 A β 40 和 A β 42 生成的化合物已经被期望作为阿尔茨海默病的发展抑制剂或预防剂。

[0004] A β 通过由 β -分泌酶(secretase)和随后由 γ -分泌酶切割 APP 而生成。出于该原因,为了减少 A β 生成,已经作出努力来产生 γ -分泌酶和 β -分泌酶抑制剂。已知的这些分泌酶抑制剂中有许多例如是肽和肽模拟物,例如 L-685,458(例如参见非专利文献 9)和 LY-411575(例如参见非专利文献 10、非专利文献 11 和非专利文献 12)。专利文献 1 描述了作为非肽类化合物的含有多个芳香环的一组化合物,但是专利文献 1 第 17 页的式(VI)化合物与本发明的化合物的不同之处在于它们仅限于含有 2-氨基噻唑基作为主要结构的一组化合物。

[0005] 非专利文献 1:Klein WL 和其他 7 位作者,“阿尔茨海默病所侵袭的脑:低聚 A β 配体(ADDL)存在提示可逆性记忆损失的分子基础”(Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands(ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss), Proceeding National Academy of Science USA, 2003 年 9 月 2 日; 100(18), 第 10417-10422 页;

[0006] 非专利文献 2: Nitsch RM 和其他 16 位作者,“对抗 β -淀粉状蛋白的抗体减缓阿尔茨海默病中的认知衰退”(Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease), Neuron, 2003 年 5 月 22 日; 38, 第 547-554 页;

[0007] 非专利文献 3: Jarrett JT 和其他 2 位作者,“ β -淀粉状蛋白的羧基末端对淀粉状蛋白的接种而言是关键的:就阿尔茨海默病的发病机制而言的牵涉”(The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of

amyloid formation:Implications for the pathogenesis ofAlzheimer' s disease), Biochemistry,1993,32(18),第 4693-4697 页;

[0008] 非专利文献 4:Glenner GG 和其他 1 位作者,“阿尔茨海默病:新的脑血管淀粉状蛋白的纯化和表征的初始报告”(Alzheimer' s disease:initialreport of the purification and characterization of a novel cerebrovascularamyloid protein), Biochemical and biophysical research communications,1984 年 5 月 16 日,120(3),第 885-890 页;

[0009] 非专利文献 5:Masters CL 和其他 5 位作者,“阿尔茨海默病和唐氏综合征中的淀粉状蛋白斑核心蛋白”(Amyloid plaque core protein inAlzheimer disease and Down syndrome), Proceeding National Academy ofScience USA,1985 年 6 月,82(12),第 4245-4249 页;

[0010] 非专利文献 6:Gouras GK 和其它 11 位作者,“人脑中神经细胞内 A β 42 聚集”(Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain), AmericanJournal of Pathology,2000 年 1 月,156(1),第 15-20 页;

[0011] 非专利文献 7:Scheuner D 和其他 20 位作者,“所分泌的与阿尔茨海默病的老年斑中类似的 β -淀粉状蛋白通过早老素 1 和 2 以及与家族性阿尔茨海默病有关的 APP 突变在体内被增加”(Secreted amyloid β -protein similar tothat in the senile plaques of Alzheimer' s disease is increased in vivo by thepresenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer' sdisease), Nature Medicine,1996 年 8 月,2(8),第 864-870 页;

[0012] 非专利文献 8:Forman MS 和其他 4 位作者,“瑞士型突变淀粉状蛋白前体蛋白对神经元和非神经元细胞中 β -淀粉状蛋白聚集和分泌的差别作用”(Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor proteinon β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronalcells), The Journal of Biological Chemistry, 1997 年 12 月 19 日,272(51),第 32247-32253 页;

[0013] 非专利文献 9:Shearman MS 和其他 9 位作者,“天冬氨酰蛋白酶中间态模拟物 L-685,458 是 β -淀粉状蛋白前体 γ -分泌酶活性的强效抑制剂”(L-685,458,an Aspartyl Protease Transition State Mimic, Is a PotentInhibitor of Amyloid β -Protein Precursor γ -Secretase Activity), Biochemistry,2000 年 8 月 1 日,39(30), 第 8698-8704 页;

[0014] 非专利文献 10:Shearman MS 和其他 6 位作者,“指向催化位点的 γ -分泌酶复合物抑制剂在Notch S3 和 β -APP切割之间就药理学而言没有区别”(Catalytic Site-Directed γ -Secretase Complex Inhibitors Do NotDiscriminate Pharmacologically between Notch S3 and β -APP Cleavages), Biochemistry,2003 年 6 月 24 日,42(24),第 7580-7586 页;

[0015] 非专利文献 11:Lanz TA 和其他 3 位作者,“采用 γ -分泌酶抑制剂 N2-[(2S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙酰基]-N1-[(7S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂~~革~~-7-基]-L-丙氨酸酰胺 (LY-411575) 在年轻(无斑)Tg2576 小鼠的脑、脑脊髓液和血浆中进行的 A β 药效学的研究”(Studiesof A β pharmacodynamics

in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the γ -secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b, d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575)), The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2004 年 4 月, 309(1), 第 49-55 页;

[0016] 非专利文献 12: Wong GT 和其他 12 位作者, “用 γ -分泌酶抑制剂 LY-411,575 进行的长期治疗抑制 β -淀粉样蛋白肽生成和改变淋巴组织生成和肠细胞分化” (Chronic treatment with the γ -secretase inhibitor LY-411,575 inhibits β -amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation), The journal of biological chemistry, 2004 年 5 月 26 日, 279(13), 第 12876-12882 页;

[0017] 专利文献 1: W02004/110350。

[0018] 发明的公开内容

[0019] 本发明所要解决的问题

[0020] 如上所述, 抑制来自 APP 的 A β 40 和 A β 42 生成的化合物已经被期望作为由 A β 起的疾病 (以阿尔茨海默病为代表) 的治疗剂或预防剂。但是, 抑制 A β 40 和 A β 42 生成的高效非肽类化合物尚且是未知的。因此, 需要有新的抑制 A β 40 和 A β 42 生成的低分子量化合物。

[0021] 解决该方法

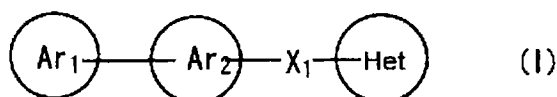
[0022] 由于进行了广泛细致的研究, 本发明人已经首次发现了抑制来自 APP 的 A β 40 和 A β 42 生成的非肽类肉桂酰胺化合物, 因而发现了用于由 A β 引起的疾病 (以阿尔茨海默病为代表) 的预防剂或治疗剂。该发现已经使本发明得以完成。

[0023] 具体而言, 本发明涉及以下 1) 至 42):

[0024] 1) 式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐:

[0025] [式 1]

[0026]



[0027] 其中:

[0028] Ar₁ 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A1 的取代基所取代的咪唑基、三唑基或四唑基,

[0029] Ar₂ 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A2 的取代基所取代的苯基、嘧啶基或吡啶基,

[0030] x₁ 代表 -C $\equiv$ C- 或 -CR³=CR⁴- 或 -CR⁵= (其中 R³、R⁴ 和 R⁵ 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A3 的取代基), 且

[0031] Het 是单价或二价的, 代表可以被 1 至 3 个选自以下取代基集合 A4 的取代基所取代的:

[0032] (1) 5 元芳香族杂环基团,

[0033] (2) 与 6 至 14 元非芳香族杂环基团稠合的 5 元芳香族杂环基团, 或

[0034] (3) 与 5 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团。

[0035] 取代基集合 A1 : (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 氰基, (4) 硝基, (5) C3-8 环烷基, (6) C2-6 链烯基, (7) C2-6 炔基, (8) C1-6 烷氧基, (9) C3-8 环烷氧基, (10) 甲酰基, (11) C1-6 烷基羰基, 和 (12) C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基、氰基、C1-6 烷氧基、C3-8 环烷基和 C1-6 烷基羰基的取代基所取代)。

[0036] 取代基集合 A2 : (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、氰基、C1-6 烷基、C2-6 链烯基、C2-6 炔基和 C3-8 环烷基的取代基所取代), (6) C3-8 环烷氧基, (7) C2-6 链烯基氧基, 和 (8) C2-6 炔基氧基;

[0037] 取代基集合 A3 : (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团, (4) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元芳香族杂环基团, (5) C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 甲酰基、卤素原子、羟基、具有保护基团的羟基、氰基、C2-6 链烯基、C2-6 炔基、C3-8 环烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 烷基硫基、C1-6 烷基亚磺酰基、C1-6 烷基磺酰基、C1-6 烷基羰基、氨基 (其中氨基可以被 1 至 2 个任选具有 1 至 3 个卤素原子的 C1-6 烷基所取代)、可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团、可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元芳香族杂环基团、可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元非芳香族杂环基团、可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元非芳香族杂环基团和 -X-A (其中 x 代表亚氨基、-O- 或 -S-, 且 A 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团)), 和 (6) 可以被 1 至 3 个卤素原子取代的 C1-6 烷氧基;

[0038] 取代基集合 A4 : (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) 硝基, (6) C3-8 环烷基, (7) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C2-6 链烯基, (8) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C2-6 炔基, (9) C3-8 环烷氧基, (10) C3-8 环烷硫基, (11) 甲酰基, (12) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基羰基, (13) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基硫基, (14) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基亚磺酰基, (15) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基磺酰基, (16) 肟基, (17) C1-6 烷氧基亚氨基, (18) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基, (19) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷氧基, (20) 可以被 1 或 2 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的氨基, (21) 可以被 1 或 2 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的氮甲酰基, (22) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团, (23) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元芳香族杂环基团, (24) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元非芳香族杂环基团, (25) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元非芳香族杂环基团, (26) C2-6 链烯基氧基, (27) C2-6 炔基氧基, (28) C3-8 环烷基亚磺酰基, (29) C3-8 环烷基磺酰基, (30) -X-A (其中 x 代表亚氨基、-O- 或 -S-, 且 A 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团或 5 至 14 元芳香族杂

环基团), (31)-CO-A(其中 A 如上文所定义), (32) = CH-A(其中 A 如上文所定义), (33) 羧基, 和 (34) C1-6 烷氧基羰基;

[0039] 取代基集合 A5: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) 硝基, (6) C3-8 环烷基, (7) C2-6 链烯基, (8) C2-6 炔基, (9) C3-8 环烷氧基, (10) C3-8 环烷硫基, (11) 甲酰基, (12) C1-6 烷基羰基, (13) C1-6 烷硫基, (14) C1-6 烷基亚磺酰基, (15) C1-6 烷基磺酰基, (16) 肟基, (17) C1-6 烷氧基亚氨基, (18) C1-6 烷基(其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6、6 至 14 元芳香族烃环基团(其中 6 至 14 元芳香族烃环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代)和 5 至 14 元芳香族杂环基团(其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代)的取代基所取代), (19) C1-6 烷氧基(其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6、6 至 14 元芳香族烃环基团(其中 6 至 14 元芳香族烃环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代)和 5 至 14 元芳香族杂环基团(其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代)的取代基所取代), (20) 可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基, (21) 可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氮甲酰基, (22) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族烃环基团, (23) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 5 至 14 元芳香族杂环基团, (24) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元非芳香族烃环基团, (25) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 5 至 14 元非芳香族杂环基团, (26) C2-6 链烯基氧基, (27) C2-6 炔基氧基, (28) C3-8 环烷基亚磺酰基, (29) C3-8 环烷基磺酰基, (30) -X-A(其中 x 代表亚氨基、-O- 或 -S-, 且 A 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族烃环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团), (31)-CO-A(其中 A 如上文所定义), (32) = CH-A(其中 A 如上文所定义), (33) 羧基, 和 (34) C1-6 烷氧基羰基;

[0040] 取代基集合 A6:

[0041] (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) 可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基, (6) C1-6 烷基(其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基、氰基、可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基的取代基所取代), 和 (7) C1-6 烷氧基(其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基、氰基、可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基的取代基所取代)。

[0042] 2) 根据 1) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar₁ 是咪唑基或三唑基;

[0043] 3) 根据 1) 或 2) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar₁ 是咪唑基;

[0044] 4) 根据 1) 至 3) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar₁ 被 1 或 2 个选自如下的取代基所取代: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) C3-8 环烷基, (4) C2-6 链烯基, (5) C2-6 炔基, 和 (6) C1-6 烷基(其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代);

[0045] 5) 根据 1) 至 4) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar₁ 被 C1-6 烷基所取代;

[0046] 6) 根据 1) 至 5) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar₂ 是嘧啶基、吡啶基或苯基;

[0047] 7) 根据 1) 至 5) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar₂ 是吡啶基;

[0048] 8) 根据 1) 至 5) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar₂ 是苯基;

[0049] 9) 根据 1) 和 6) 至 8) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar_2 被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (6) C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自 C1-6 烷基、C2-6 链烯基、C2-6 炔基和 C3-8 环烷基的取代基所取代), (7) C2-6 链烯基氧基, 和 (8) C2-6 炔基氧基;

[0050] 10) 根据 1) 和 6) 至 9) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar_2 被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 氰基, 和 (4) C1-6 烷氧基;

[0051] 11) 根据 1) 和 6) 至 10) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar_2 被 C1-6 烷氧基所取代;

[0052] 12) 根据 1) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 x_1 是 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 或 $-\text{CR}^3 = \text{CR}^4-$ (其中 R^3 和 R^4 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A3 的取代基);

[0053] 13) 根据 1) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 x_1 是 $-\text{CR}^5 =$ (其中 R^5 代表选自取代基集合 A3 的取代基);

[0054] 14) 根据 1) 或 12) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 x_1 是 $-\text{C} \equiv \text{C}-$;

[0055] 15) 根据 1) 或 12) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 x_1 代表 $-\text{CR}^3 = \text{CR}^4-$ (其中 R^3 和 R^4 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A3 的取代基);

[0056] 16) 根据 1)、12) 或 15) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 x_1 代表 $-\text{CR}^3 = \text{CR}^4-$ (其中 R^3 和 R^4 代表 (1) 氢原子, (2) C1-6 烷基, (3) C1-6 烷氧基, 或 (4) 卤素原子);

[0057] 17) 根据 1)、12)、15) 或 16) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 x_1 是 $-\text{CH} = \text{CH}-$;

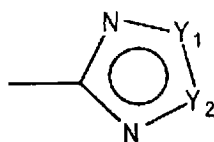
[0058] 18) 根据 1) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 是单价的并且是可以被 1 至 3 个选自如 1) 中所述的取代基集合 A4 的取代基所取代的 (1) 5 元芳香族杂环基团, (2) 与 6 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团, 或 (3) 与 5 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团;

[0059] 19) 根据 1) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 是二价的并且是可以被 1 至 3 个选自 1) 中所述的取代基集合 A4 的取代基所取代的 (1) 5 元芳香族杂环基团, (2) 与 6 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团, 或 (3) 与 5 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团;

[0060] 20) 根据 1) 或 18) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 是由下式表示的 5 元芳香族杂环基团:

[0061] [式 2]

[0062]



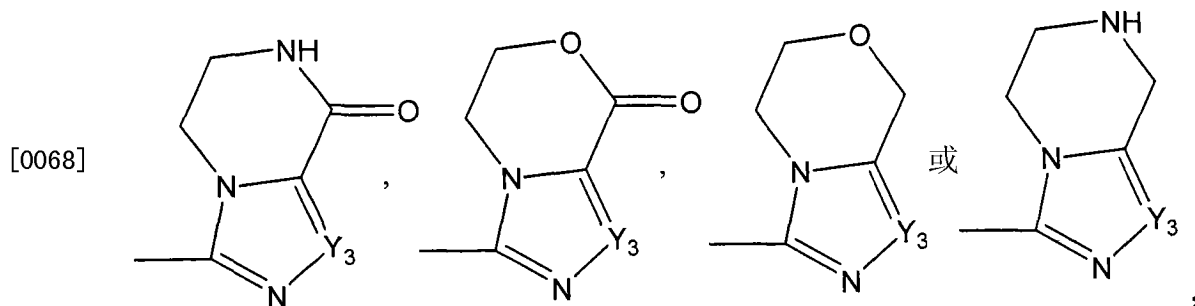
[0063] 其中 Y_1 和 Y_2 相同或不同并且各自代表次甲基或碳原子、亚氨基或氮原子、氧原子或硫原子;

[0064] 21) 根据 1) 和 18) 至 20) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 是咪唑基、四唑基或三唑基;

[0065] 22) 根据 1)、18)、20) 或 21) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 是可以被 1 或 2 个选自如下的取代基所取代的咪唑基或三唑基: (1) C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、6 至 14 元芳香族烃环基团 (其中 6 至 14 元芳香族烃环基团可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代) 和 C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代)) 和 5 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代) 和 C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代))), (2) C1-6 烷氧基羰基, (3) 羧基, (4) 可以被任选具有 1 至 3 个卤素原子的 C1-6 烷基所取代的氨甲酰基, (5) 6 至 14 元芳香族烃环基团 (其中 6 至 14 元芳香族烃环基团可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代) 和 C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代)), 和 (6) 5 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代)、C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代) 和卤素原子),

[0066] 或者是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

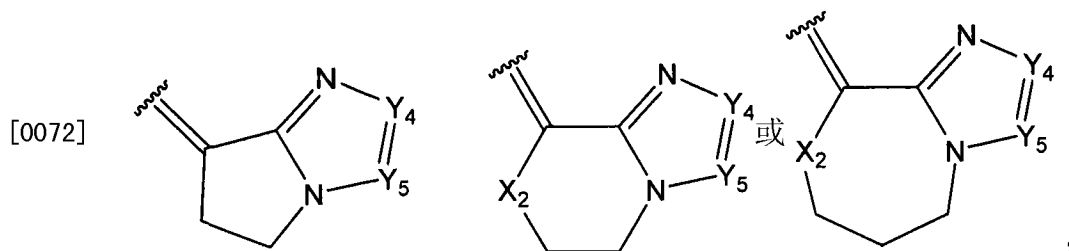
[0067] [式 3]



[0069] 其中 Y_3 代表次甲基或氮原子;

[0070] 23) 根据 1)、19) 或 21) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 由可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式表示:

[0071] [式 4]



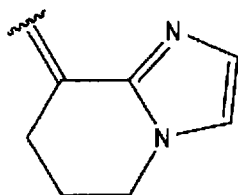
[0073] 其中 X_2 代表氧原子或亚甲基, Y_4 和 Y_5 相同或不同并且各自代表次甲基或氮原子;

[0074] 24) 根据 1)、19)、21) 或 23) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 由可以

被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式表示：

[0075] [式 5]

[0076]

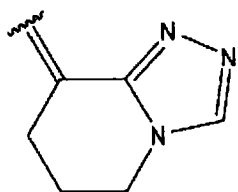


；

[0077] 25) 根据 1)、19)、21) 或 23) 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团：

[0078] [式 6]

[0079]

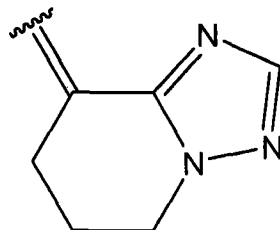


；

[0080] 26) 根据 1)、19)、21) 或 23) 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 由可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式表示：

[0081] [式 7]

[0082]

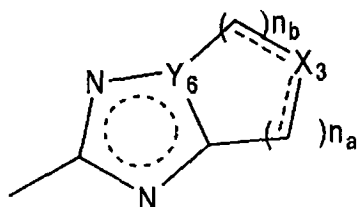


。

[0083] 27) 根据 1)、18)、20) 或 21) 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团：

[0084] [式 8]

[0085]



，

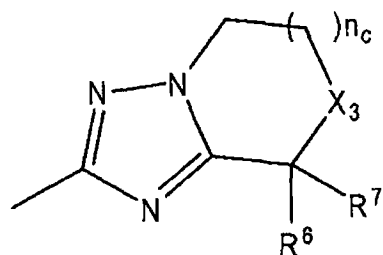
[0086] 其中  代表单键或双键, X_3 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-SO_2-$, Y_6 代表碳原子或氮原子, 且 n_a 和 n_b 独立地代表整数 0 至 3。

[0087] 28) 根据 27) 的化合物或其药理学上可接受的盐,其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自

取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团：

[0088] [式 9]

[0089]



[0090] 其中 R^6 和 R^7 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, X_3 如权利要求 27 中所定义, 且 n_c 代表整数 0 至 2。

[0091] 29) 根据 28) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 R^6 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族烃环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团。

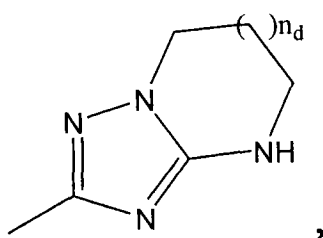
[0092] 30) 根据 28) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 R^6 代表可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代的苯基、吡啶基或萘基: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 氰基, (4) C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代), (5) C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代), 和 (6) 可以被 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基。

[0093] 31) 根据 28) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 R^7 代表选自如下的取代基: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) C1-6 烷基, (6) C2-6 链烯基, (7) C2-6 炔基, (8) C1-6 烷氧基, 和 (9) 可以被 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基。

[0094] 32) 根据 1)、18) 或 21) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

[0095] [式 10]

[0096]

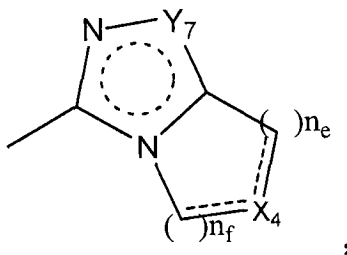


[0097] 其中 n_d 代表整数 0 至 3。

[0098] 33) 根据 1)、18)、20) 或 21) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

[0099] [式 11]

[0100]

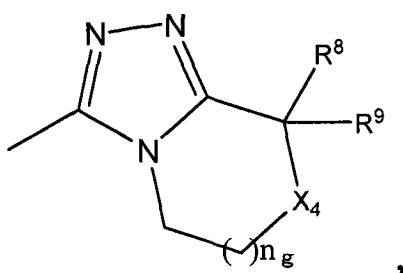


[0101] 其中 --- 代表单键或双键, X_4 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, Y_7 代表碳原子或氮原子, 且 n_e 和 n_f 立地代表整数 0 至 3。

[0102] 34) 根据 33) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

[0103] [式 12]

[0104]



[0105] 其中 R^8 和 R^9 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, X_4 同权利要求 33 中所定义, 且 n_g 代表整数 0 至 2。

[0106] 35) 根据 34) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 R^8 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族烃环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团。

[0107] 36) 根据 34) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 R^8 代表可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代的苯基、吡啶基或萘基: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 氰基, (4) C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代), (5) C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代), 和 (6) 可以被 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基。

[0108] 37) 根据 34) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 R^9 代表选自如下的取代基: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) C1-6 烷基, (6) C2-6 链烯基, (7) C2-6 炔基, (8) C1-6 烷氧基, 和 (9) 可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基。

[0109] 38) 根据 1) 至 37) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中 Ar_1 与 Ar_2 通过由 Ar_1 代表的可以被取代基所取代的咪唑基、三唑基或四唑基中的原子以及由 Ar_2 代表的可以被取代基所取代的苯基、嘧啶基或吡啶基中的原子而键合; Ar_2 与 X_1 通过由 Ar_2 代表的可以被取代基所取代的苯基、嘧啶基或吡啶基中的原子而键合; 单价 Het 与 X_1 的 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 或 $-\text{CR}^3 = \text{CR}^4-$ 键合, 或者二价 Het 与 X_1 的 $-\text{C}^5 =$ 键合。

[0110] 39) 根据 1) 的化合物或其药理学上可接受的盐, 其中化合物选自:

[0111] 1) 4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0112] 2) 4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙

烯基}-1-甲基-1H-咪唑,

[0113] 3)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑,

[0114] 4)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-苯基-1H-咪唑,

[0115] 5)2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑,

[0116] 6)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸甲酯,

[0117] 7)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-(1H-咪唑-4-基)甲醇,

[0118] 8)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸,

[0119] 9)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸(2-氯乙基)酰胺,

[0120] 10)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮,

[0121] 11)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮,

[0122] 12)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮,

[0123] 13)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

[0124] 14)2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇,

[0125] 15)1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪,

[0126] 16)3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,

[0127] 17)3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,

[0128] 18)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶,

[0129] 19)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶,

[0130] 20)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0131] 21)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲酯,

- [0132] 22) 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯,
- [0133] 23) {3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲醇,
- [0134] 24) {2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲醇,
- [0135] 25) 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸,
- [0136] 26) 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸二甲基酰胺,
- [0137] 27) 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲基酰胺,
- [0138] 28) 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸酰胺,
- [0139] 29) 1-(4-氟苄基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4,5-二甲基-1H-咪唑,
- [0140] 30) 8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-2-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶,
- [0141] 31) 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,
- [0142] 32) 3-[2-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,
- [0143] 33) 4-(4-氟苄基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,
- [0144] 34) 5-(4-氟苄基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0145] 35) 3-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0146] 36) (+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,
- [0147] 37) (-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,
- [0148] 38) 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0149] 39) 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0150] 40) 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0151] 41) 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)

苯基] 乙烯基}-1- 甲基-1H-[1,2,4] 三唑,

[0152] 42) (+)-3-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-5-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-4- 甲基-4H-[1,2,4] 三唑,

[0153] 43) (-)-3-[1-(4- 氟苯基) 乙基]-5-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-4- 甲基-4H-[1,2,4] 三唑,

[0154] 44) 3-(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5-(1- 苯基乙基)-4H-[1,2,4] 三唑,

[0155] 45) 3-(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-1- 甲基-5-(1- 苯基乙基)-1H-[1,2,4] 三唑,

[0156] 46) 5-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-1- 甲基-3-(1- 苯基乙基)-1H-[1,2,4] 三唑,

[0157] 47) 3-(4- 氟苯基)-5-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-4H-[1,2,4] 三唑,

[0158] 48) 5-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-4- 甲基-1H- 咪唑,

[0159] 49) 3-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5-(1- 甲基-1- 苯基乙基)-4H-[1,2,4] 三唑,

[0160] 50) 3-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-1- 苯基-5,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0161] 51) (+)-8-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0162] 52) (-)-8-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0163] 53) (+)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0164] 54) (-)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0165] 55) (+)-5-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0166] 56) (-)-5-(4- 氟苯基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0167] 57) (+)-2-{(Z)-1- 氟-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0168] 58) (-)-2-{(z)-1- 氟-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0169] 59) (+)-2-{(E)-2-[5- 甲氧基-6-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 吡啶-3- 基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0170] 60) (-)-2-{(E)-2-[5- 甲氧基-6-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 吡啶-3- 基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苯基)-5,6,7,8- 四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

- [0171] 61) (+)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0172] 62) (-)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0173] 63) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0174] 64) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0175] 65) 7-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,
- [0176] 66) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0177] 67) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0178] 68) (+)-2-[(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0179] 69) (-)-2-[(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0180] 70) (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0181] 71) (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0182] 72) (+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0183] 73) (-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0184] 74) 8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0185] 75) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0186] 76) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0187] 77) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0188] 78) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0189] 79) (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0190] 80) (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

基] 乙烯基}-8- 甲基-5,6,7,8- 四氢-[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶,

[0191] 81) 2-(4- 氟苄基)-8-{1-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基]-(E)- 亚甲基}-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶, 和

[0192] 82) 3-(4- 氟苄基)-8-{1-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基]-(E)- 亚甲基}-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶,

[0193] 83) 3-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5-((S)-1- 苯基乙基)-4H-[1,2,4] 三唑,

[0194] 84) 3-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5-((R)-1- 苯基乙基)-4H-[1,2,4] 三唑,

[0195] 85) (-)-8-(4- 氟苄基)-8- 甲氧基-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶,

[0196] 86) (+)-8-(4- 氟苄基)-8- 甲氧基-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶,

[0197] 87) (-)-8- 甲氧基-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苄基)-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶,

[0198] 88) (+)-8- 甲氧基-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5- 三氟苄基)-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶,

[0199] 89) (-)-8- 甲氧基-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(4- 甲氧基苄基)-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶,

[0200] 90) (+)-8- 甲氧基-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8-(4- 甲氧基苄基)-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶,

[0201] 91) 5-[甲氧基-(4- 甲氧基苄基) 甲基]-3-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-1H-[1,2,4] 三唑,

[0202] 92) 7-(4- 氟苄基)-7- 甲氧基-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-6,7- 二氢-5H- 吡咯并[1,2-b][1,2,4] 三唑,

[0203] 93) 4-(4- 氟苄基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-1-(四氢呋喃-2- 基甲基)-1H- 咪唑,

[0204] 94) 4-{5-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-4H-[1,2,4] 三唑-3- 基}-4-(3,4,5- 三氟苄基) 丁烷-1- 醇,

[0205] 95) (+)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8- 苄基-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶-8- 甲腈,

[0206] 96) (-)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-8- 苄基-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶-8- 甲腈,

[0207] 97) (-)-8-(4- 氟苄基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶-8- 甲腈,

[0208] 98) (+)-8-(4- 氟苄基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶-8- 甲腈,

[0209] 99) (+)-8-(4- 氟苄基)-2-{(E)-2-[3- 甲氧基-4-(4- 甲基-1H- 咪唑-1- 基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8- 四氢[1,2,4] 三唑并[1,5-a] 吡啶-8- 基胺,

[0210] 100) (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺,

[0211] 101) 2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0212] 102) (-)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0213] 103) (+)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0214] 104) 2-[(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0215] 105) (+)-2-[(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0216] 106) (-)-2-[(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0217] 107) 2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0218] 108) (-)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0219] 109) (+)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0220] 110) (-)-2-[(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0221] 111) (+)-2-[(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0222] 112) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑,

[0223] 113) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑,

[0224] 114) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,

[0225] 115) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,

[0226] 116) (+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0227] 117) (-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0228] 118) 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5,6,7-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,

[0229] 119) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]

基}-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0230] 120) (-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0231] 121) 4-氯-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0232] 122) 4-(4-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0233] 123) 4-(3-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0234] 124) 4-(2-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0235] 125) 4-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0236] 126) 4-(4-联苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0237] 127) 4-(4-丙基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0238] 128) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0239] 129) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0240] 130) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0241] 131) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0242] 132) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0243] 133) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0244] 134) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

[0245] 135) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

[0246] 136) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0247] 137) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0248] 138) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲苯基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,

- [0249] 139) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0250] 140) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0251] 141) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0252] 142) (+)-8-(4-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0253] 143) (-)-8-(4-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0254] 144) (+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0255] 145) (-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0256] 146) (+)-4-(2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苄腈,
- [0257] 147) (-)-4-(2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苄腈,
- [0258] 148) (+)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0259] 149) (-)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0260] 150) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0261] 151) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0262] 152) (+)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0263] 153) (-)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0264] 154) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0265] 155) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0266] 156) (+)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,
- [0267] 157) (-)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,
- [0268] 158) (+)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]

乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,

[0269] 159) (-)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,

[0270] 160) {4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲胺,

[0271] 161) (S)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0272] 162) (R)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0273] 163) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0274] 164) (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0275] 165) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑,

[0276] 166) (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑,

[0277] 167) (S)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂萘,

[0278] 168) (R)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂萘,

[0279] 169) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]氮杂萘,

[0280] 170) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]氮杂萘,

[0281] 171) 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0282] 172) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0283] 173) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0284] 174) (-)-8-(2-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0285] 175) (+)-8-(2-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0286] 176) 8-(2-溴-4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0287] 177) 8-(2-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0288] 178) 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0289] 179) 8-(3-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,和

[0290] 180) 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶;

[0291] 40) 药物,该药物包含作为活性成分的根据 1) 至 39) 任一项的化合物或其药理学上可接受的盐;

[0292] 41) 根据 40) 的药物,该药物用于预防或治疗由 β -淀粉状蛋白引起的疾病;和

[0293] 42) 根据 41) 的药物,其中由 β -淀粉状蛋白引起的疾病是阿尔茨海默病、痴呆、唐氏综合征或淀粉样变。

[0294] 本发明的通式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐以及本发明的用于由 A β 引起的疾病的预防剂或治疗剂是还没有在任何文件中被描述的新发明。

[0295] 下文将解释本说明书中所用的符号、术语等的含义并将详细描述本发明。

[0296] 在本说明书中,为了方便,化合物的结构式可以代表某种异构体。但是,本发明包括所有异构体和异构体混合物,例如可以由化合物的结构产生的几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体和互变异构体。为了方便,本发明不限于化学式的描述并且可以包括任一种异构体或其混合物。因此,本发明的化合物可以在分子中具有不对称碳原子并且作为旋光活性化合物或外消旋物而存在,本发明未加任何限制地包括各旋光活性化合物和外消旋物。虽然可以存在化合物的结晶多晶型物,但是化合物同样不限于此并且可以作为单晶形或单晶形的混合物而存在。化合物可以是脱水物或水合物。

[0297] “由 A β 引起的疾病”指诸如以下的多种疾病:阿尔茨海默病(例如参见 Klein WL 和其他 7 位作者,“阿尔茨海默病所侵袭的脑:低聚 A β 配体 (ADDL) 存在提示可逆性记忆损失的分子基础”,Proceeding National Academy of Science USA,2003 年 9 月 2 日;100(18),第 10417-10422 页;Nitsch RM 和其他 16 位作者,“对抗 β -淀粉状蛋白的抗体减缓阿尔茨海默病中的认知衰退”,Neuron,2003 年 5 月 22 日,38(4),第 547-554 页;Jarrett JT 和其他 2 位作者,“ β -淀粉状蛋白的羧基末端对淀粉状蛋白的接种而言是关键的:就阿尔茨海默病的发病机制而言的牵涉”,Biochemistry,1993 年 5 月 11 日,32(18),32(18),第 4693-4697 页;Glennner GG 和其他 1 位作者,“阿尔茨海默病:新的脑血管淀粉状蛋白的纯化和表征的初始报告”,Biochemical and biophysical research communications,1984 年 5 月 16 日,120(3),第 885-890 页;Masters CL 和其他 6 位作者,“阿尔茨海默病和唐氏综合征中的淀粉状蛋白斑核心蛋白”,Proceeding National Academy of Science USA,1985 年 6 月,82(12),第 4245-4249 页;Gouras GK 和其他 11 位作者,“人脑中神经细胞内 A β 42 聚集”,American journal of pathology,2000 年 1 月,156(1),第 15-20 页;Scheuner D 和其他 20 位作者,“所分泌的与阿尔茨海默病的老年斑中类似的 β -淀粉状蛋白通过早老素 1 和 2 以及与家族性阿尔茨海默病有关的 APP 突变在体内被增加”,Nature Medicine,1996 年 8 月,2(8),第 864-870 页;以及 Forman MS 和其他 4 位作者,“瑞士型突变淀粉状蛋白前体

蛋白对神经元和非神经元细胞中 β -淀粉状蛋白聚集和分泌的差别作用”,The iournal of biological chemistry,1997 年 12 月 19 日,272(51),第 32247-32253 页)、老年性痴呆(例如参见 Blass JP,“脑代谢和脑疾病:代谢缺乏是否是阿尔茨海默性痴呆的近因”(Brain metabolism and braindisease:Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimerdementia?),Journal of Neuroscience Research,2001 年 12 月 1 日,66(5),第 851-856 页)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia)(例如参见 Evin G 和其他 11 位作者,“与额颞叶痴呆有关的早老素 -1 的可变转录物”(Alternativetranscripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia),Neuroreport,2002 年 4 月 16 日,13(5),第 719-723 页)、皮克病(例如参见 Yasuhara O 和其他 3 位作者,“皮克病患者脑损失中的淀粉状蛋白前体蛋白的聚集”(Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions ofpatients with Pick disease),Neuroscience Letters,1994 年 4 月 25 日,171(1-2),第 63-66 页)、唐氏综合征(例如参见 Teller JK 和其他 10 位作者,“唐氏综合征中可溶性淀粉状蛋白 β -肽的存在先于淀粉状蛋白斑的形成”(Presence ofsoluble amyloid β -peptide precedes amyloid plaque formation in Down' ssyndrome),Nature Medicine,1996 年 1 月,2(1),第 93-95 页;以及 Tokuda T 和其他 6 位作者,“在唐氏综合征中 β -淀粉状蛋白 $A\beta$ 1-40 和 $A\beta$ 1-42(43) 的血浆水平升高”(Plasma levels of amyloid β proteins $A\beta$ 1-40 and $A\beta$ 1-42(43)are elevated in Down' s syndrome),Annals of Neurology,1997 年 2 月,41(2),第 271-273 页)、脑血管病(例如参见 Hayashi Y 和其他 9 位作者,“早老素 -1 在阿尔茨海默病的淀粉样血管病中有参与的证据”(Evidence forpresenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer' sdisease-affected brain),Brain Research,1998 年 4 月 13 日,789(2),第 307-314 页;Barelli H 和其他 15 位作者,“新的对 40 和 42 个氨基酸长度的 β -淀粉状蛋白肽有特异性的多克隆当体的表征:使用它们来检查早老素的细胞生物学和偶发性阿尔茨海默病和脑淀粉样血管病病例的免疫组织化学”(Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42amino acid-long amyloid β peptides:their use to examine the cell biology ofpresenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer' s diseaseand cerebral amyloid angiopathy cases),Molecular Medicine,1997 年 10 月,3(10),第 695-707 页;Calhoun ME 和其他 10 位作者,“突变型淀粉状蛋白前体蛋白的神经过表达导致脑血管淀粉状蛋白的显著沉积”(Neuronaloverexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominentdeposition of cerebrovascular amyloid),Proceding National Academy ofScience USA,1999 年 11 月 23 日,96(24),第 14088-14093 页;以及 Dermaut B 和其他 10 位作者,“由于新的早老素 -1 突变,脑淀粉样血管病是阿尔茨海默病中的病原性损伤”(Cerebral amyloid angiopathy is a pathogeniclesion in Alzheimer' s Disease due to a novel presenilin-1 mutation),Brain,2001 年 12 月,124(12),第 2383-2392 页)、遗传性脑出血伴淀粉样变(荷兰型)(例如参见 Cras P 和其他 9 位作者,“以淀粉状血管病和 APP 692Ala(-->Gly 突变)中大的淀粉状蛋白核型老年斑为特征的早老阿尔茨海默性痴呆”(Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy andlarge amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala-->Gly mutation),

Acta Neuropathologica(Berl),1998年9月,96(3),第253-260页;Herzig MC和其他14位作者,“在遗传性脑出血伴淀粉样变小鼠模型中 $A\beta$ 靶向于脉管系统”(A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis),Nature Neuroscience,2004年9月,7(9),第954-960页;van Duinen SG和其他5位作者,“荷兰起源的患者中的遗传性脑出血伴淀粉样变与阿尔茨海默病相关”(Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease),Proceeding National Academy of Science USA,1987年8月,84(16),第5991-5994页;以及Levy E和其他8位作者,“荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变中阿尔茨海默病淀粉状蛋白基因的突变”(Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type),Science,1990年6月1日,248(4959),第1124-1126页)、认知缺损(例如参见Laws SM和其他7位作者,“早老素-1突变Glu318Gly和认知缺损疾病之间的联系”(Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment),Neurobiology of Aging,2002年1-2月,23(1),第55-58页)、记忆紊乱和学习能力缺失(例如参见Vaucher E和其他5位作者,“在表达人早老素-1转基因的小鼠中的客观认可记忆和胆碱能参数”(Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes),Experimental Neurology,2002年6月,175(2),第398-406页;Morgan D和其他14位作者,“ $A\beta$ 肽接种在阿尔茨海默病动物模型中防止记忆缺损”(A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease),Nature,2000年12月21-28日,408(6815),第982-985页;以及Moran PM和其他3位作者,“在表达人 β -淀粉状蛋白前体蛋白的751-氨基酸同工型的转基因小鼠中的年龄相关性学习缺陷”(Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human β -amyloid precursor protein),Proceeding National Academy of Science USA,1995年6月6日,92(12),第5341-5345页)、淀粉样变、脑缺血(例如参见Laws SM和其他7位作者,“早老素-1突变Glu318Gly和认知缺损疾病之间的联系”,Neurobiology of Aging,2002年1-2月,23(1),第55-58页;Koistinaho M和其他10位作者,“包含散布 $A\beta$ 沉积但不形成斑的 β -淀粉状蛋白前体蛋白转基因小鼠显示出升高的缺血易损性:炎症的作用”(A β -amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse A β deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation),Proceeding National Academy of Science USA,2002年2月5日,99(3),第1610-1615页;以及Zhang F和其他4位作者,“在过表达淀粉状蛋白前体蛋白的转基因小鼠中对缺血脑损伤的增加的易感性”(Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein),The journal of neuroscience,1997年10月15日,17(20),第7655-7661页)、血管性痴呆(例如参见Sadowski M和其他6位作者,“阿尔茨海默病的病理学与血管性痴呆之间的联系”(Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia),Neurochemical Research,2004年6月,29(6),第1257-1266页)、眼肌麻痹(例如参见O' Riordan S和其他7位作者,“早老素-1突变(E280G)、痉挛性轻截瘫和颅MRI白质异

常”(Presenilin-1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities), Neurology, 2002 年 10 月 8 日, 59(7), 第 1108-1110 页)、多发性硬化症(例如参见 Gehrmann J 和其他 4 位作者,“多发性硬化损伤中的淀粉状蛋白前体蛋白(APP)表达”(Amyloid precursor protein(APP) expression in multiple sclerosis lesions), Glia, 1995 年 10 月, 15(2), 第 141-51 页;以及 Reynolds WF 和其他 6 位作者,“髓过氧化物酶多形性与阿尔茨海默病的性别特异性风险有关”(Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease), Experimental Neurology, 1999 年 1 月, 155(1), 第 31-41 页)、头损伤、颅创伤(例如参见 Smith DH 和其他 4 位作者,“创伤性脑损伤中的蛋白质聚集”(Protein accumulation in traumatic brain injury), NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), 第 59-72 页)、运用不能(例如参见 Matsubara-Tsutsui M 和其他 7 位作者,“女性早发性痴呆中早老素-1 突变的分子证据”(Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia), American journal of Medical Genetics, 2002 年 4 月 8 日, 114(3), 第 292-298 页)、朊病毒病、家族性淀粉样变神经病、三核苷酸重复疾病(triplet repeat disease)(例如参见 Kirkitadze MD 和其他 2 位作者,“阿尔茨海默病和其它神经变性疾病中的倒班:低聚装配体的新作用”(Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies), Journal of Neuroscience Research, 2002 年 9 月 1 日, 69(5), 第 567-577 页;Evert BO 和 8 位其他作者,“在表达扩展的 ataxin-3 细胞系和脊髓小脑共济失调 3 型脑中炎症基因被上调”(Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains), The Journal of Neuroscience, 2001 年 8 月 1 日, 21(15), 第 5389-5396 页;以及 Mann DM 和其他 1 位作者,“淀粉状蛋白(A β) 在患有除阿尔茨海默病和唐氏综合征的痴呆性疾病的患者的脑中的沉积”(Deposition of amyloid(A β) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome), Neuroscience Letters, 1990 年 2 月 5 日, 109(1-2), 第 68-75 页)、帕金森氏病(例如参见 Primavera J 和其他 4 位作者,“非阿尔茨海默性神经变性中 β -淀粉状蛋白在脑中的聚集”(Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration), Journal of Alzheimer's Disease, 1999 年 10 月, 1(3), 第 183-193 页)、卢伊体痴呆(例如参见 Giasson BI 和其他 2 位作者,“致淀粉样变性的蛋白质的相互作用”(Interactions of amyloidogenic proteins). NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), 第 49-58 页;Masliah E 和其他 6 位作者,“ β -淀粉状蛋白肽在阿尔茨海默病和帕金森氏病的转基因小鼠模型中增加 α -突触核蛋白聚集和神经缺陷”(β -amyloid peptides enhance α -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease), Proceeding National Academy of Science USA, 2001 年 10 月 9 日, 98(21), 第 12245-12250 页;Barrachina M 和其他 6 位作者,“在具有卢伊体的痴呆中 β -淀粉状蛋白在大脑皮质中的沉积伴有含有 Kuniz 蛋白酶抑制剂的 A β PP mRNA 同工型中的相关增加”(Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies

is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor), *Neurochemistry International*, 2005 年 2 月, 46(3), 第 253-260 页; 以及 Primavera J 和其他 4 位作者, “ β -淀粉状蛋白在非阿尔茨海默性神经变性中的脑聚集”(Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*), 1999 年 10 月, 1(3), 第 183-193 页)、帕金森-痴呆综合征(例如参见 Schmidt ML 和其他 6 位作者, “在 Guam 肌萎缩性侧索硬化症/帕金森-痴呆综合征中的淀粉状斑所含有的 A β 与阿尔茨海默病和病理性衰老的淀粉状斑中所发现的那些类似”(Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex contains species of A β similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging), *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1998 年 2 月, 95(2), 第 117-122 页; 以及 Ito H 和其他 3 位作者, “在 Guam 上帕金森-痴呆综合征中含有 β 淀粉状蛋白的神经原纤维缠结”(Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam), *Neuropathology and applied neurobiology*, 1991 年 10 月, 17(5), 第 365-373 页)、与 17 号染色体关联的额颞叶痴呆和帕金森综合征(例如参见 Rosso SM 和 3 其他位作者, “具有 Tau 突变的遗传学额颞叶痴呆中的共存的 Tau 和淀粉状蛋白病状”(Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations), *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, 920, 第 115-119 页)、具有嗜银性颗粒的痴呆(例如参见 Tolnay M 和其他 4 位作者, “低淀粉状蛋白(A β)斑负荷和相对显著的散布斑将嗜银性颗粒疾病与阿尔茨海默病区分开”(LOW amyloid(A β) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease), *Neuropathology and applied neurobiology*, 1999 年 8 月, 25(4), 第 295-305 页)、尼曼-皮克(Niemann-Pick)病(例如参见 Jin LW 和其他 3 位作者, “ β -淀粉状蛋白前体蛋白的致淀粉样片段在具有 C 型尼曼-皮克缺陷的神经元中的胞内聚集与胞内体异常有关”(Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid- β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities), *American Journal of Pathology*, 2004 年 3 月, 164(3), 第 975-985 页)、肌萎缩性侧索硬化症(例如参见 Sasaki S 和其他 1 位作者, “ β -淀粉状蛋白前体蛋白在肌萎缩性侧索硬化症中的免疫反应性”(Immunoreactivity of β -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis), *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1999 年 5 月, 97(5), 第 463-468 页; Tamaoka A 和其他 4 位作者, “肌萎缩性侧索硬化症患者的皮肤中 β -淀粉状蛋白增加”(Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis), *Journal of neurology*, 2000 年 8 月, 247(8), 第 633-635 页; Hamilton RL 和其他 1 位作者, “肌萎缩性侧索硬化症中阿尔茨海默病病状”(Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis), *Acta Neuropathologica*, 2004 年 6 月, 107(6), 第 515-522 页; 以及 Turner BJ 和其他 6 位作者, “表达突变型超氧化物歧化酶-1 的转基因小鼠中的 β -淀粉状蛋白的脑聚集”(Brain β -amyloid accumulation in transgenic mice expressing

mutant superoxidedismutase 1), *Neurochemical Research*, 2004 年 12 月, 29(12), 第 2281-2286 页)、脑积水(例如参见 Weller RO, “脑脊髓液和 CNS 间隙液的病理学:对阿尔茨海默病、朊病毒病和多发性硬化症而言的重要性”(Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis), *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998 年 10 月, 57(10), 第 885-894 页; Silverberg GD 和其他 4 位作者, “阿尔茨海默病、正常压脑积水和 CSF 循环生理学中的衰老变化:假说”(Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis), *Lancet neurology*, 2003 年 8 月, 2(8), 第 506-511 页; weller RO 和其他 3 位作者, “脑淀粉状血管病:阿尔茨海默病中 A β 在间隙液排除通路中的聚集”(Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation of A β in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease), *Annals of the New York academy of sciences*, 2000 年 4 月, 903, 第 110-117 页; Yow HY 和其他 1 位作者, “在测定阿尔茨海默病中 β -淀粉状蛋白沉积的图形中对脑血管疾病而言的作用”(A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β -amyloid deposition in Alzheimer's disease), *Neurology and applied neurobiology*, 2002, 28, 第 149 页; 以及 weller RO 和其他 4 位作者, “脑血管疾病是不能从衰老的人脑中除去 A β 的主要因素”(Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of A β from the aging human brain), *Annals of the New York academy of sciences*, 2002 年 11 月, 977, 第 162-168 页)、轻截瘫(例如参见 O' Riordan S 和其他 7 位作者, “早老素 -1 突变 (E280G)、痉挛性轻截瘫和颅 MRI 白质异常”, *Neurology*, 2002 年 10 月 8 日, 59(7), 第 1108-1110 页; Matsubara-Tsutsui M 和其他 7 位作者, “女性早发性痴呆中早老素 -1 突变的分子证据”, *American journal of Medical Genetics*, 2002 年 4 月 8 日, 114(3), 第 292-298 页; Smith MJ 和其他 11 位作者, “具有痉挛性轻截瘫的阿尔茨海默病 的不同 表 型”(Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis), *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), 第 125-129 页; 以及 Crook R 和其他 17 位作者, “具有痉挛性轻截瘫的归因于早老素 -1 缺乏外显子 9 的不寻常斑的阿尔茨海默病的变体”(A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1), *Nature Medicine*, 1998 年 4 月, 4(4), 第 452-455 页)、进行性核上性麻痹(例如参见 Barrachina M 和其他 6 位作者, “在具有卢伊体的痴呆中 β -淀粉状蛋白在大脑皮质中的沉积伴有含有 Kuniz 蛋白酶抑制剂的 A β PPmRNA 同工型中的相关增加”, *Neurochemistry International*, 2005 年 2 月, 46(3), 第 253-260 页; 以及 Primavera J 和其他 4 位作者, “ β -淀粉状蛋白在非阿尔茨海默性神经变性中的脑聚集”, *Jornal of Alzheimer's Disease*, 1999 年 10 月, 1(3), 第 183-193 页)、脑内出血(例如参见 Atwood CS 和其他 3 位作者, “允许维持血管完整性和血液供应的封闭剂、抗凝血剂和重塑分子的脑血管要求”(Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply), *Brain Research Reviews*, 2003 年 9 月, 43(1), 第 164-78 页; 以及 Lowenson JD 和其他 2 位作者, “蛋白质老化:胞外淀粉状蛋白形

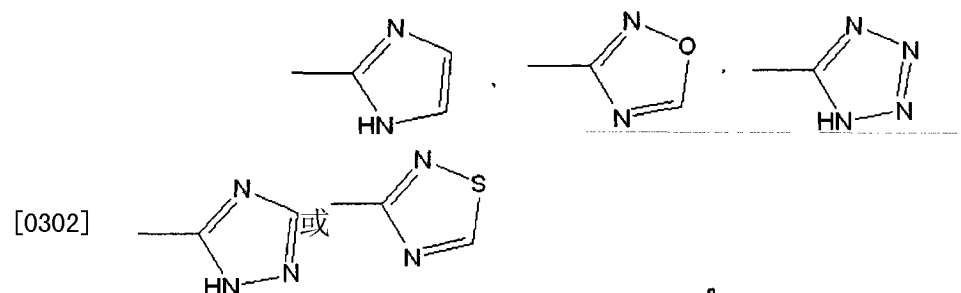
成和细胞内修复”(Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair), Trends in cardiovascular medicine, 1994, 4(1), 第3-8页)、惊厥(例如参见 Singleton AB和其他13位作者, “带有 Thr113-114ins 早老素-1 突变的早发性阿尔茨海默病的病理学”(Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation), Brain, 2000年12月, 123(Pt12), 第2467-2474页)、轻度认知缺损(例如参见 Gattaz WF和其他4位作者, “阿尔茨海默病和轻度认知缺损中的血小板磷脂酶 A2 活性”(Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment), Journal of Neural Transmission, 2004年5月, 111(5), 第591-601页;以及 Assini A和其他14位作者, “ β -淀粉状蛋白 42 的血浆水平在患有轻度认知缺损的女性中增加”(Plasma levels of amyloid β -protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment), Neurology, 2004年9月14日, 63(5), 第828-831页)和动脉硬化(例如参见 De Meyer GR和其他8位作者, “作为动脉粥样硬化中巨噬细胞活化机理的 β -淀粉状蛋白前体蛋白的血小板吞噬作用和加工”(Platelet phagocytosis and processing of β -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis), Circulation Research, 2002年6月14日, 90(11), 第1197-1204页)。

[0298] 包含在本发明的用于由 A β 引起的疾病的治疗剂或预防剂中的上式 (I) 中的 "5 元芳香族杂环基团"、"6 至 14 元芳香族杂环基团"、"5 至 14 元芳香族杂环基团"、"6 至 14 元非芳香族杂环基团" 和 "5 至 14 元非芳香族杂环基团" 如下定义。

[0299] “5元芳香族杂环基团”是含有一个或多个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5元芳香族杂环基团,例如:

[0300] [式 13]

[0301]



[0303] “6至14元芳香族烃环基团”指具有6至14个碳原子的单环、二环或三环芳香族烃环基团。该基团的优选的实例包括6至14元单环、二环或三环芳香族烃环基团,例如苯基、茚基、萘基、蒽基、庚搭烯基、联苯基、芴基、phenalenyl group(䓬基)、菲基和蒽基。

[0304] “5至14元芳香族杂环基团”指具有5至14个碳原子的单环、二环或三环芳香族杂环基团。该基团的优选的实例包括(1)含氮芳香族杂环基团，例如吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑啉基、咪唑基、𫍇啉基、异𫍇啉基、𫍇嗪基、嘌呤基、𫍇唑基、喹啉基、异喹啉基、喹嗪基、酞嗪基、茶啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、咪唑并三嗪基、吡嗪并哒嗪基、𫍇啉基、菲啶基、𫍇唑基、**𫍇**啶基、菲咯啉基和苯甲酰基甲基，(2)含硫芳香族杂环基团，例如噻吩基和苯并噻吩基，(3)含氧芳香族杂环基团，例如呋喃基、吡喃基、

环戊二烯并吡喃基、苯并呋喃基和异苯并呋喃基,以及(4)含有两个或更多个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的芳香族杂环基团,例如噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑啉基、苯并噻二唑基、吩噻嗪基、异噻唑基、呋喃基、吩噻嗪基、吡唑并噻唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并呋喃基、呋喃并吡咯基和吡啶并噻唑基。

[0305] “6至14元非芳香族烃环基团”指具有6至14个碳原子的环状脂肪族烃基团。该基团的实例包括具有6至14个碳原子的环状脂肪族烃基团,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、螺[3.4]辛基、癸基、茚满基、1-茚基、环戊二烯并环辛四烯基、苯并环辛四烯基、茚基、四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚三烯基和1,4-二氢萘基。

[0306] “5至14元非芳香族杂环基团”1)具有5至14个成环原子,2)在成环原子中含有1至5个杂原子如氮原子、-O-或-S-,和3)在环中可以含有一个或多个羰基、双键或三键,该基团不仅指5至14元非芳香族单环杂环基团,而且还指与芳香族烃环基团或饱和烃环基团稠合的饱和杂环基团或者与芳香族杂环基团稠合的饱和杂环基团。5至14元非芳香族杂环基团的具体实例包括氮杂环丁基环、吡咯烷基环、哌啶基环、氮杂环庚基环、氮杂环辛基环、四氢呋喃基环、四氢吡喃基环、吗啉基环、硫代吗啉基环、哌嗪基环、噻唑烷基环、二氧杂环己基环、咪唑啉基环、噻唑啉基环、1,2-苯并吡喃基环、异色满基环、色满基环、二氢吡啶基环、异二氢吡啶基环、氮杂茚满基、氮杂四氢萘基、氮杂色满基、四氢苯并呋喃基、四氢苯并噻吩基、2,3,4,5-四氢-苯并[b]噻吩基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂萘基、茚满-1-酮基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并吡嗪基、6,7-二氢-5H-[1]吡啶基、6,7-二氢-5H-[1]吡啶基、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩基、4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基、3,4-二氢-2H-萘-1-酮基、2,3-二氢-异吡啶-1-酮基、3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮基和3,4-二氢-2H-苯并[1,4]氧杂萘基。

[0307] 取代基集合A1、取代基集合A2、取代基集合A3、取代基集合A4、取代基集合A5和取代基集合A6指以下集合。

[0308] 取代基集合A1指:(1)氢原子,(2)卤素原子,(3)氰基,(4)硝基,(5)C3-8环烷基,(6)C2-6链烯基,(7)C2-6炔基,(8)C1-6烷氧基,(9)C3-8环烷氧基,(10)甲酰基,(11)C1-6烷基羰基,或(12)C1-6烷基(其中C1-6烷基可以被1至3个选自卤素原子、羟基、氰基、C1-6烷氧基、C3-8环烷基和C1-6烷基羰基的取代基所取代)。

[0309] 取代基集合A2指:(1)氢原子,(2)卤素原子,(3)羟基,(4)氰基,(5)C1-6烷氧基(其中C1-6烷氧基可以被1至3个选自卤素原子、氰基、C1-6烷基、C2-6链烯基、C2-6炔基和C3-8环烷基的取代基所取代),(6)C3-8环烷氧基,(7)C2-6链烯基氧基,或(8)C2-6炔基氧基。

[0310] 取代基集合A3指:(1)氢原子,(2)卤素原子,(3)可以被1至3个选自取代基集合A5的取代基所取代的6至14元芳香族烃环基团,(4)可以被1至3个选自取代基集合A5的取代基所取代的5至14元芳香族杂环基团,(5)C1-6烷基(其中C1-6烷基可以被1至3个选自如下的取代基所取代:甲酰基、卤素原子、羟基、具有保护基团的羟基、氰基、C2-6链烯基、C2-6炔基、C3-8环烷基、C1-6烷氧基、C1-6烷硫基、C1-6烷基亚磺酰基、C1-6烷基磺酰基、C1-6烷基羰基、氨基(其中氨基可以被1至2个任选具有1至5个卤素原子的C1-6烷基所取代)、可以被1至3个选自取代基集合A5的取代基所取代的6至14元芳香族烃环

基团、可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元芳香族杂环基团、可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元非芳香族杂环基团、可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元非芳香族杂环基团和 $-X-A$ (其中 X 代表亚氨基、 $-O-$ 或 $-S-$, 且 A 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团)), 或 (6) 可以被 1 至 3 个卤素原子取代的 C1-6 烷氧基。

[0311] 取代基集合 A4 指: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) 硝基, (6) C3-8 环烷基, (7) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C2-6 链烯基, (8) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C2-6 炔基, (9) C3-8 环烷氧基, (10) C3-8 环烷硫基, (11) 甲酰基, (12) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基羰基, (13) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷硫基, (14) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基亚磺酰基, (15) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基磺酰基, (16) 肟基, (17) C1-6 烷氧基亚氨基, (18) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷基, (19) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 C1-6 烷氧基, (20) 可以被 1 或 2 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的氨基, (21) 可以被 1 或 2 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的氮甲酰基, (22) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团, (23) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元芳香族杂环基团, (24) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元非芳香族杂环基团, (25) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 5 至 14 元非芳香族杂环基团, (26) C2-6 链烯基氧基, (27) C2-6 炔基氧基, (28) C3-8 环烷基亚磺酰基, (29) C3-8 环烷基磺酰基, (30) $-X-A$ (其中 X 代表亚氨基、 $-O-$ 或 $-S-$, 且 A 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团), (31) $-CO-A$ (其中 A 如上文所定义), (32) $=CH-A$ (其中 A 如上文所定义), (33) 羧基, 或 (34) C1-6 烷氧基羰基。

[0312] 取代基集合 A5 指: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) 硝基, (6) C3-8 环烷基, (7) C2-6 链烯基, (8) C2-6 炔基, (9) C3-8 环烷氧基, (10) C3-8 环烷硫基, (11) 甲酰基, (12) C1-6 烷基羰基, (13) C1-6 烷硫基, (14) C1-6 烷基亚磺酰基, (15) C1-6 烷基磺酰基, (16) 肟基, (17) C1-6 烷氧基亚氨基, (18) C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6、6 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 6 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代) 和 5 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代) 的取代基所取代), (19) C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6、6 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 6 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代) 和 5 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代) 的取代基所取代), (20) 可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基, (21) 可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氮甲酰基, (22) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团, (23) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 5 至 14 元芳香族杂环基团, (24) 可以被 1 至 3 个选自取代基

集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元非芳香族烃环基团, (25) 可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 5 至 14 元非芳香族杂环基团, (26) C2-6 链烯基氧基, (27) C2-6 炔基氧基, (28) C3-8 环烷基亚磺酰基, (29) C3-8 环烷基磺酰基, (30) -X-A (其中 X 代表亚氨基、-O- 或 -S-, 且 A 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族烃环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团), (31) -CO-A (其中 A 如上文所定义), (32) =CH-A (其中 A 如上文所定义), (33) 羧基, 和 (34) C1-6 烷氧基羰基。

[0313] 取代基集合 A6 指: (1) 氢原子, (2) 卤素原子, (3) 羟基, (4) 氰基, (5) 可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基, (6) C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基、氰基、可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基的取代基所取代), 和 (7) C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基、氰基、可以被 1 或 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基的取代基所取代)。

[0314] “卤素原子”指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等, 优选是氟原子、氯原子或溴原子。

[0315] “C1-6 烷基”指具有 1 至 6 个碳原子的烷基。该基团的优选的实例包括直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、1-甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,3-二甲基丁基、2-甲基戊基和 3-甲基戊基。

[0316] “C2-6 链烯基”指具有 2 至 6 个碳原子的链烯基。该基团的优选的实例包括直链或支链链烯基, 例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、2-丁烯-1-基和 2-丁烯-2-基。

[0317] “C2-6 炔基”指具有 2 至 6 个碳原子的炔基。该基团的优选的实例包括直链或支链炔基, 例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0318] “C3-8 环烷基”指具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基。该基团的优选的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0319] “C1-6 烷氧基”指其中氢原子被氧原子代替的具有 1 至 6 个碳原子的烷基。该基团的优选的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基、异己氧基、1,2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基和己氧基。

[0320] “C3-8 环烷氧基”指其中一个氢原子被氧原子代替的具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基。该基团的优选的实例包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基和环辛氧基。

[0321] “C2-6 链烯基氧基”指其中一个氢原子被氧原子代替的具有 2 至 6 个碳原子的链烯基。该基团的优选的实例包括直链或支链链烯基氧基, 例如乙烯基氧基、烯丙氧基、1-丙烯基氧基、异丙烯基氧基、1-丁烯-1-基氧基、1-丁烯-2-基氧基、1-丁烯-3-基氧基、2-丁烯-1-基氧基和 2-丁烯-2-基氧基。

[0322] “C2-6 炔基氧基”指其中一个氢原子被氧原子代替的具有 2 至 6 个碳原子的炔

基。该基团的优选的实例包括直链或支链炔基氧基,例如乙炔基氧基、1-丙炔基氧基、2-丙炔基氧基、丁炔基氧基、戊炔基氧基和己炔基氧基。

[0323] “C1-6 烷基硫基”指其中一个氢原子被硫原子代替的具有 1 至 6 个碳原子的烷基。该基团的优选的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、正己硫基和 1-甲基丙硫基。

[0324] “C1-6 烷基亚磺酰基”指其中一个氢原子被亚磺酰基代替的具有 1 至 6 个碳原子的烷基。该基团的优选的实例包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基、正戊基亚磺酰基、异戊基亚磺酰基、新戊基亚磺酰基、正己基亚磺酰基和 1-甲基丙基亚磺酰基。

[0325] “C1-6 烷基磺酰基”指其中一个氢原子被磺酰基代替的具有 1 至 6 个碳原子的烷基。该基团的优选的实例包括甲磺酰基和乙磺酰基。

[0326] “C3-8 环烷基硫基”指其中一个氢原子被硫原子代替的具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基。该基团的优选的实例包括环丙基硫基、环丁基硫基、环戊基硫基、环己基硫基、环庚基硫基和环辛基硫基。

[0327] “C3-8 环烷基亚磺酰基”指其中一个氢原子被亚磺酰基代替的具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基。该基团的优选的实例包括环丙基亚磺酰基、环丁基亚磺酰基、环戊基亚磺酰基、环己基亚磺酰基、环庚基亚磺酰基和环辛基亚磺酰基。

[0328] “C3-8 环烷基磺酰基”指其中一个氢原子被磺酰基代替的具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基。该基团的优选的实例包括环丙基磺酰基、环丁基磺酰基、环戊基磺酰基、环己基磺酰基、环庚基磺酰基和环辛基磺酰基。

[0329] “可以被 C1-6 烷基取代的氨基”指可以被具有 1 至 6 个碳原子的烷基所取代的氨基。该基团的优选的实例包括氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基和二甲基氨基。

[0330] “C1-6 烷基羰基”指其中一个氢原子被羰基代替的具有 1 至 6 个碳原子的烷基。该基团的优选的实例包括乙酰基、丙酰基和丁酰基。

[0331] “C1-6 烷氧基亚氨基”指其中氢原子被 C1-6 烷氧基代替的亚氨基。该基团的优选的实例包括甲氧基亚氨基和乙氧基亚氨基。

[0332] “C1-6 烷氧基羰基”指其中氢原子被 C1-6 烷基代替的羰基。该基团的优选的实例包括乙氧基羰基。

[0333] “具有保护基团的羟基”的优选的实例包括甲氧基甲基醚基团、四氢吡喃基醚基团、叔丁基醚基团、烯丙基醚基团、苯甲酸酯基、乙酸酯基、甲酸酯基、巴豆酸酯基、对苯基苯甲酸酯基、新戊酸酯基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯甲基和苄基。

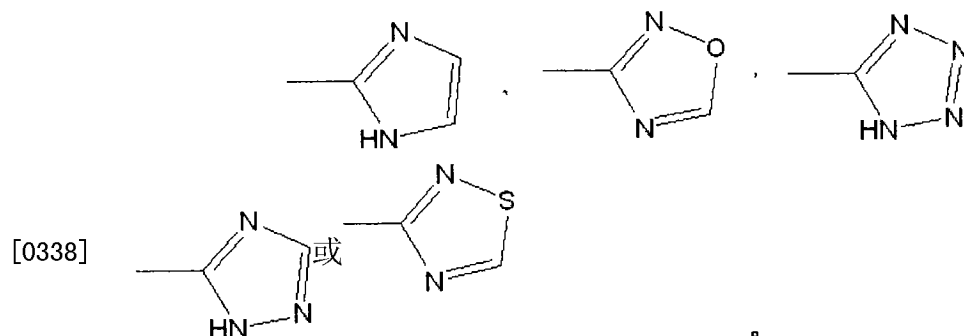
[0334] 在“可以被 1 至 3 个取代基所取代的 6 至 14 元芳香族烃环基团”、“可以被 1 至 3 个取代基所取代的 5 至 14 元芳香族杂环基团”、“可以被 1 至 3 个取代基所取代的 6 至 14 元非芳香族烃环基团”或“可以被 1 至 3 个取代基所取代的 5 至 14 元非芳香族杂环基团”中的取代基优选例如是:(1) 氢原子,(2) 卤素原子,(3) 羟基,(4) 氰基,(5) 硝基,(6) C3-8 环烷基,(7) C2-6 链烯基,(8) C2-6 炔基,(9) C3-8 环烷氧基,(10) C3-8 环烷基硫基,(11) 甲酰基,(12) C1-6 烷基羰基,(13) C1-6 烷基硫基,(14) C1-6 烷基亚磺酰基,(15) C1-6 烷基磺酰基,(16) 肟基,(17) C1-6 烷氧基亚氨基,(18) C1-6 烷基(其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6、6 至 14 元芳香族烃环基团(其中 6 至 14 元芳香族烃环基团可以

被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代) 和 5 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代) 的取代基所取代), (19) C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6、6 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 6 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代) 和 5 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代) 的取代基所取代), (20) 可以被 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基, (21) 可以被 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨甲酰基, (22) 6 至 14 元芳香族杂环基团, (23) 5 至 14 元芳香族杂环基团, (24) 6 至 14 元非芳香族杂环基团, (25) 5 至 14 元非芳香族杂环基团, (26) C2-6 链烯基氧基, (27) C2-6 炔基氧基, (28) C3-8 环烷基亚磺酰基, (29) C3-8 环烷基磺酰基, (30) -X-A (其中 X 代表亚氨基、-O- 或 -S-, 且 A 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A6 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族杂环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团), (31) -CO-A (其中 A 如上文所定义), (32) =CH-A (其中 A 如上文所定义), (33) 羧基, 或 (34) C1-6 烷氧基羰基。

[0335] “其中 Het 是单价的并且是 5 元芳香族杂环基团的化合物” 是其中 Het 代表 5 元芳香族杂环基团并且优选是例如下式基团的式 (I) 化合物:

[0336] [式 14]

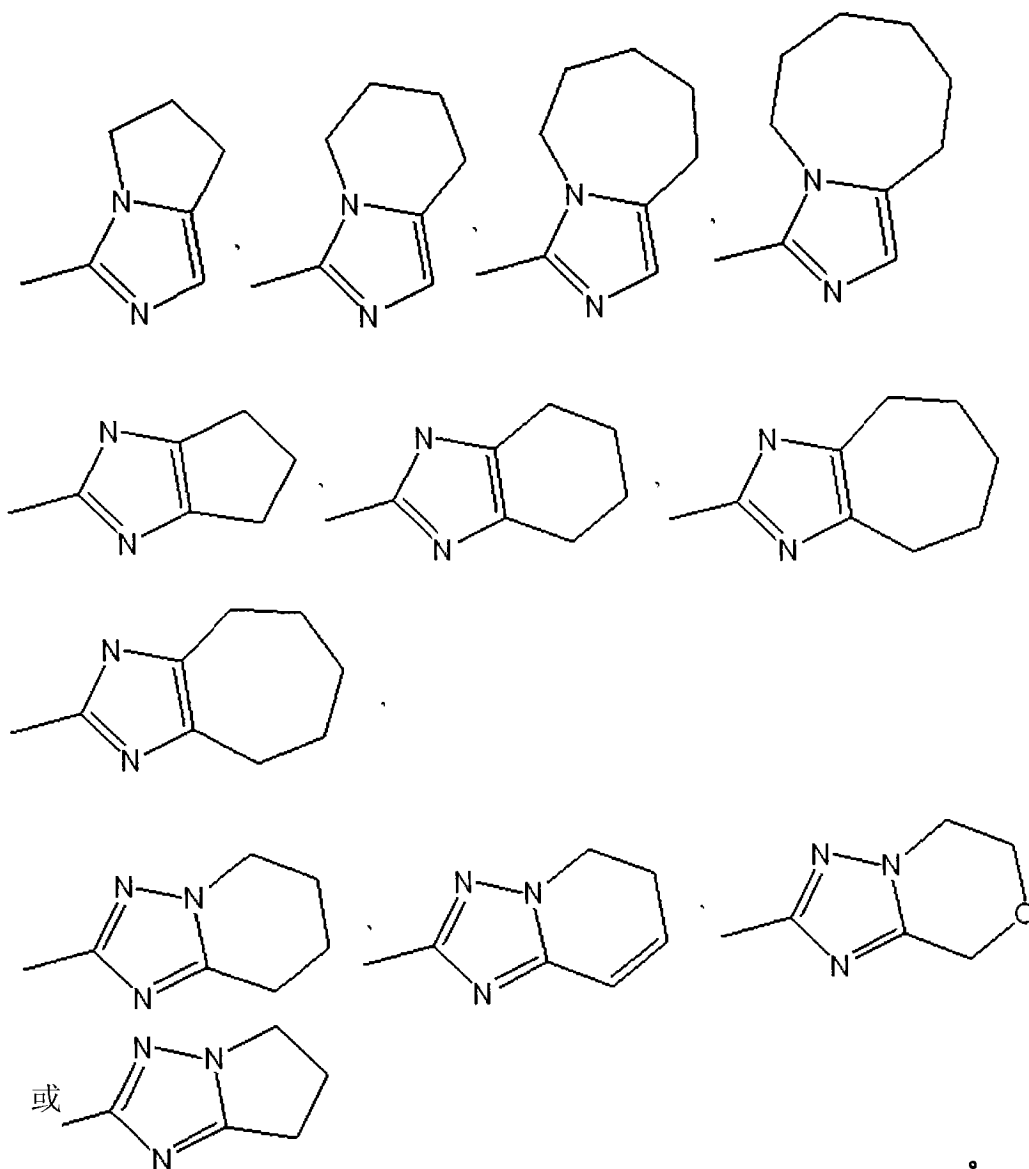
[0337]



[0339] “其中 Het 是单价的并且是与 6 至 14 元非芳香族杂环基团稠合的 5 元芳香族杂环基团的化合物” 是其中 Het 代表与 6 至 14 元非芳香族杂环基团稠合的 5 元芳香族杂环基团并且优选是例如下式基团的式 (I) 化合物:

[0340] [式 15]

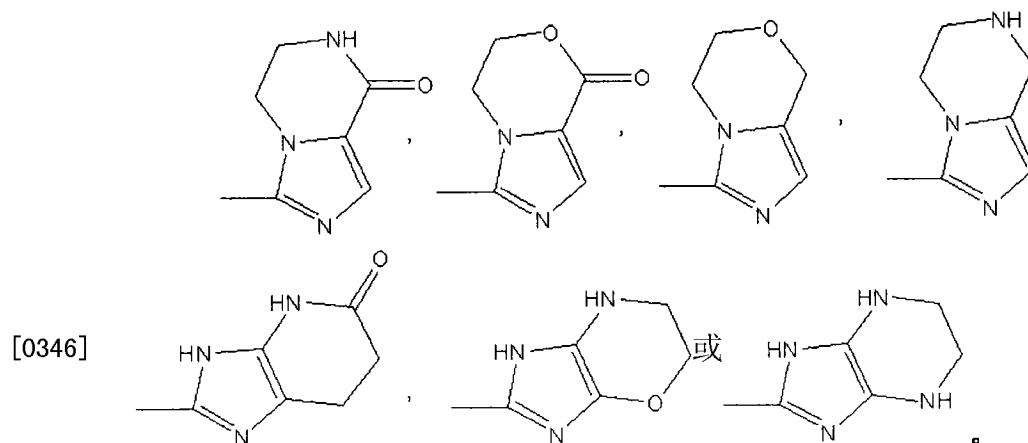
[0341]



[0343] “其中 Het 是单价的并且是与 5 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团的化合物”是其中 Het 代表与 5 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团并且优选是例如下式基团的式 (I) 化合物：

[0344] [式 16]

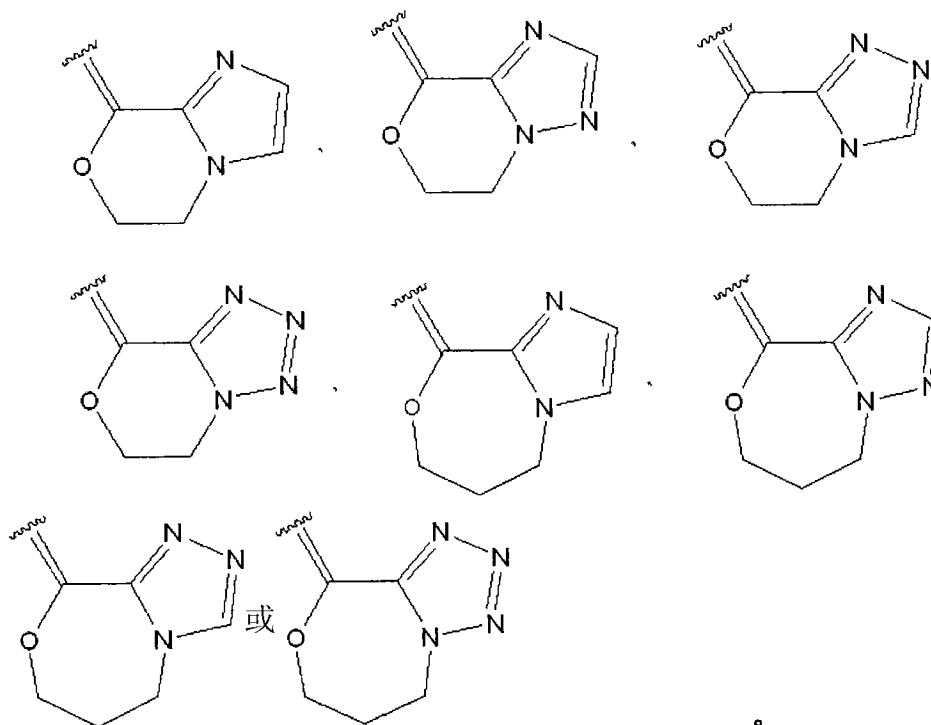
[0345]



[0347] " 是二价的并且是与 5 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团的 Het" 优选是例如下式基团：

[0348] [式 17]

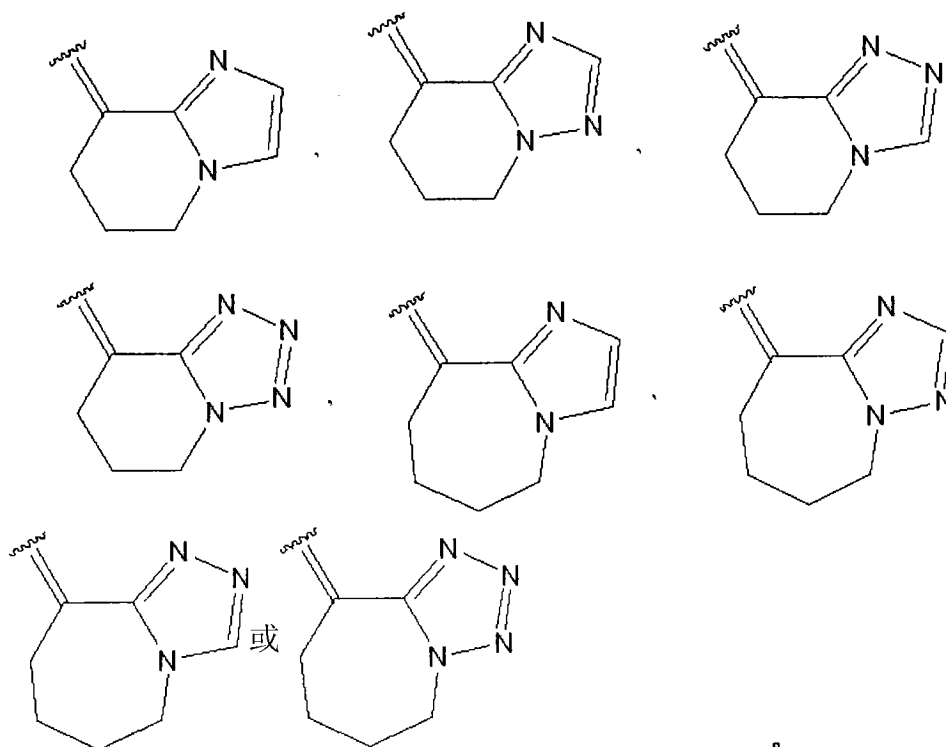
[0349]



[0351] " 是二价的并且是与 6 至 14 元非芳香族杂环基团耦合的 5 元芳香族杂环基团的 Het" 例如下式基团：

[0352] [式 18]

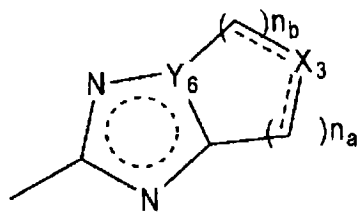
[0353]



[0355] “是下式表示的基团的 Het :

[0356] [式 19]

[0357]

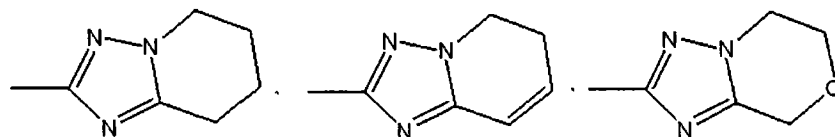


[0358] 其中 --- 代表单键或双键, X_3 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, Y_6 代表碳原子或氮原子, 且 n_a 和 n_b 独立地代表整数 0 至 3”

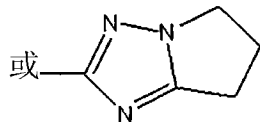
[0359] 例如是下式基团 :

[0360] [式 20]

[0361]



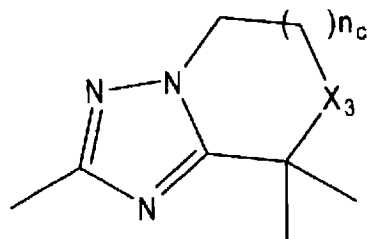
[0362]



[0363] “是下式表示的基团的 Het :

[0364] [式 21]

[0365]

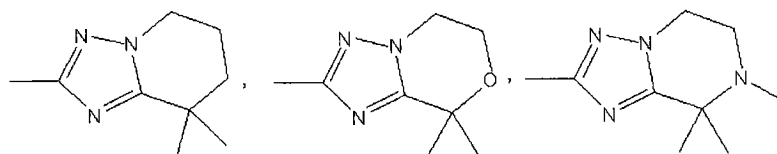


[0366] 其中 X_3 代表次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, 且 n_c 代表整数 0 至 3”

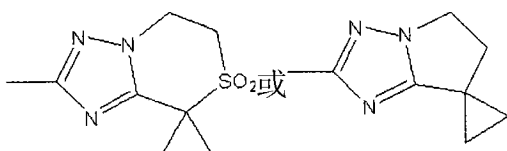
[0367] 例如是下式基团 :

[0368] [式 22]

[0369]



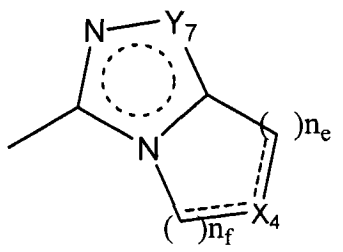
[0370]



[0371] “是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团表示的 Het :

[0372] [式 23]

[0373]

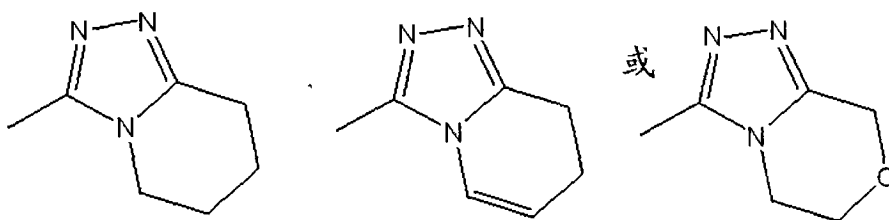


[0374] 其中 --- 代表单键或双键, X_4 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, Y_7 代表碳原子或氮原子, 且 n_e 和 n_f 立地代表整数 0 至 3”

[0375] 例如是下式基团 :

[0376] [式 24]

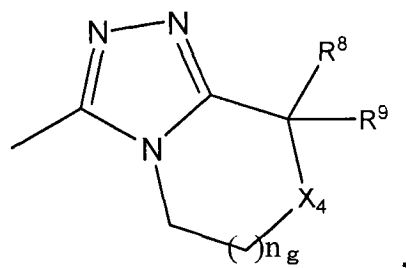
[0377]



[0378] “是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式表示的基团的 Het :

[0379] [式 25]

[0380]

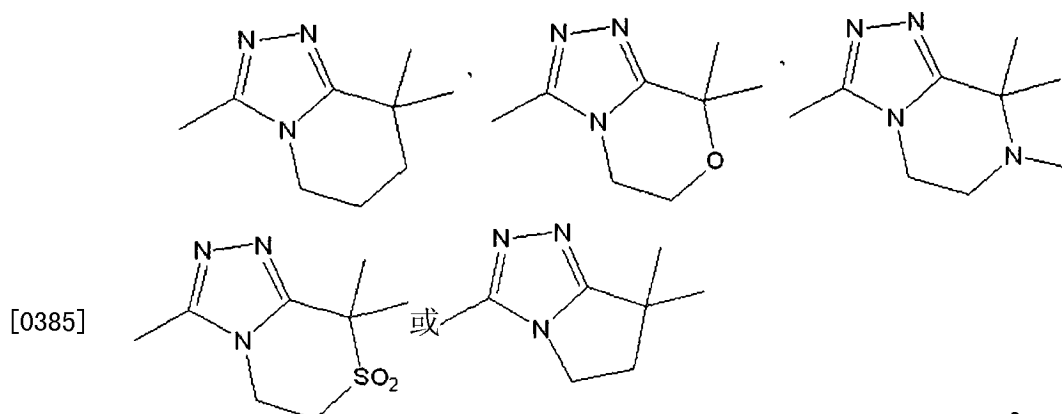


[0381] 其中 R^8 和 R^9 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, X_4 同权利要求 33 中所定义, 且 n_g 代表整数 0 至 2”

[0382] 例如是下式基团 :

[0383] [式 26]

[0384]



[0386] 在本发明中,对“药理学上可接受的盐”不受特别限制,其范围是:它是用通式(I)化合物形成的药理学上可接受的盐,所述的通式(I)化合物是用于由Aβ引起的疾病的预防剂或治疗剂。该盐的优选的特定实例包括氢卤酸盐(例如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和氢碘酸盐)、无机酸盐(例如硫酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、碳酸盐和碳酸氢盐)、有机羧酸盐(例如乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐和枸橼酸盐)、有机磺酸盐(例如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐和樟脑磺酸盐)、氨基酸盐(例如天冬氨酸盐和谷氨酸盐)、季铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(例如镁盐和钙盐)。

[0387] 接下来将描述本发明的式(I)化合物。

[0388] 在式(I)化合物或其药理学上可接受的盐中,Ar₁优选是咪唑基、三唑基或四唑基,Ar₁更优选是咪唑基或三唑基,并且Ar₁最优选是咪唑基。

[0389] 在式(I)化合物或其药理学上可接受的盐中,Ar₁优选被1至3个选自取代基集合A1的取代基所取代,Ar₁更优选被1或2个选自如下的取代基所取代:氢原子、卤素原子、C3-8环烷基、C2-6链烯基、C2-6炔基和C1-6烷基(其中C1-6烷基可以被1至3个卤素原子所取代),并且Ar₁最优选被C1-6烷基所取代。

[0390] 在式(I)化合物或其药理学上可接受的盐中,Ar₂优选是嘧啶基、吡啶基或苯基,并且Ar₂更优选是苯基或吡啶基。

[0391] 在式(I)化合物或其药理学上可接受的盐中,Ar₂优选被1至3个选自取代基集合A2的取代基所取代,Ar₂优选被1至3个选自如下的取代基所取代:氢原子、卤素原子、羟基、氰基、C1-6烷氧基(其中C1-6烷氧基可以被1至3个选自C1-6烷基、C2-6链烯基、C2-6炔基和C3-8环烷基的取代基所取代)、C2-6链烯基氧基和C2-6炔基氧基,Ar₂更优选被1至3个选自氢原子、卤素原子、氰基和C1-6烷氧基的取代基所取代,并且Ar₂最优选被C1-6烷氧基所取代。

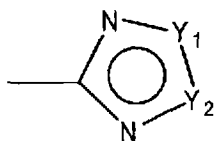
[0392] 在式(I)化合物或其药理学上可接受的盐中,X₁优选是-C≡C-、-CR³=CR⁴-或-CR⁵= (其中R³、R⁴和R⁵相同或不同并且各自代表选自取代基集合A3的取代基),X₁更优选是-CR³=CR⁴- (其中R³和R⁴代表氢原子、C1-6烷基、C1-6烷氧基或卤素原子),并且X₁最优选是-CR³=CR⁴- (其中R³和R⁴代表氢原子或卤素原子)。

[0393] 在式(I)化合物或其药理学上可接受的盐中,优选Het是单价的并且是可以被1至3个选自取代基集合A4的取代基所取代的:5元芳香族杂环基团、与5至14元非芳香族杂环基团耦合的5元芳香族杂环基团或与6至14元非芳香族杂环基团耦合的5元芳香族

杂环基团；优选 Het 是单价的并且是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的由下式表示的 5 元芳香族杂环基团：

[0394] [式 27]

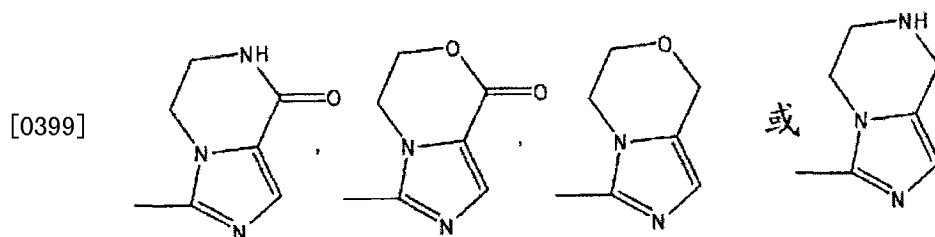
[0395]



[0396] 其中 Y₁ 和 Y₂ 相同或不同并且各自代表次甲基、氮原子、氧原子或硫原子；并且更优选 Het 是咪唑基、四唑基或三唑基。

[0397] 在式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐中, 优选 Het 是单价的并且是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的: 5 元芳香族杂环基团、与 5 至 14 元非芳香族杂环基团稠合的 5 元芳香族杂环基团或与 6 至 14 元非芳香族杂环基团稠合的 5 元芳香族杂环基团；更优选 Het 是可以被 1 或 2 个选自如下的取代基所取代的咪唑基或三唑基: C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、6 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 6 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代) 和 C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代))) 和 5 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代) 和 C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代)))、C1-6 烷氧基羰基、羧基、可以被任选具有 1 至 3 个卤素原子的 C1-6 烷基所取代的氨基甲酰基、6 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 6 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代) 和 C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代))) 和 5 至 14 元芳香族杂环基团 (其中 5 至 14 元芳香族杂环基团可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代: 卤素原子、羟基、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代)、C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个选自卤素原子、羟基和 C1-6 烷氧基的取代基所取代) 和卤素原子), 或者 Het 是单价的并且是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团：

[0398] [式 28]

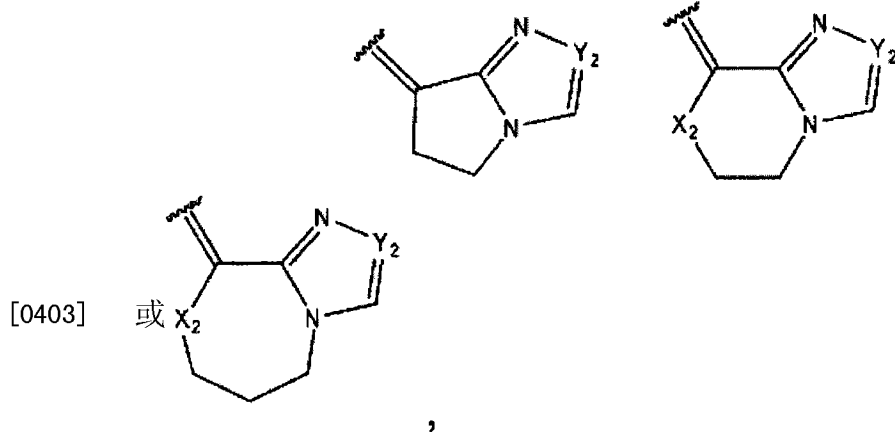


[0400] 在式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐中, 优选 Het 是二价的并且是可以被 1

至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的 :5 元芳香族杂环基团、与 5 至 14 元非芳香族杂环基团稠合的 5 元芳香族杂环基团或与 6 至 14 元非芳香族杂环基团稠合的 5 元芳香族杂环基团 ;更优选 Het 是二价的并且由可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式来表示 :

[0401] [式 29]

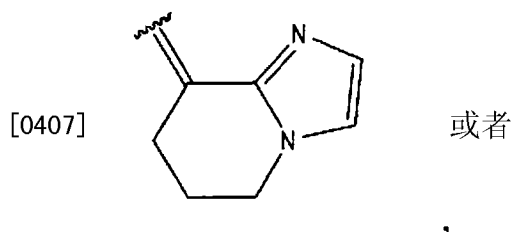
[0402]



[0404] 其中 X_2 代表氧原子或亚甲基, Y_4 和 Y_5 相同或不同并且各自代表次甲基或氮原子,

[0405] Het 是二价的并且由可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式来表示 :

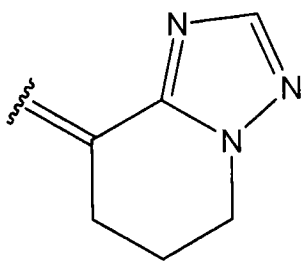
[0406] [式 30]



[0408] Het 是二价的并且是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团 :

[0409] [式 31]

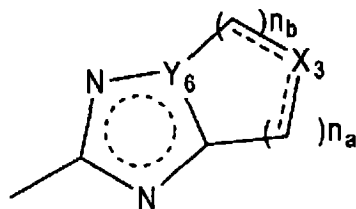
[0410]



[0411] 在式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐中, 优选 Het 是单价的并且是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团 :

[0412] [式 32]

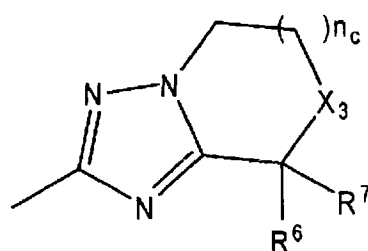
[0413]



[0414] 其中 --- 代表单键或双键, X_3 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, Y_6 代表碳原子或氮原子, 且 n_a 和 n_b 独立地代表整数 0 至 3; 更优选 Het 是单价的并且是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

[0415] [式 33]

[0416]

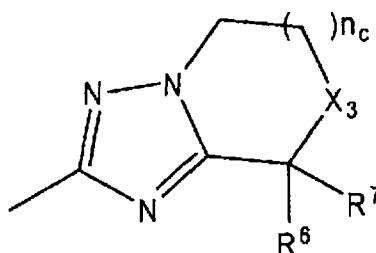


[0417] 其中 R^6 和 R^7 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, X_3 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, 且 n_c 代表整数 0 至 3。

[0418] 在式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐中, 优选 Het 是单价的并且是下式基团:

[0419] [式 34]

[0420]



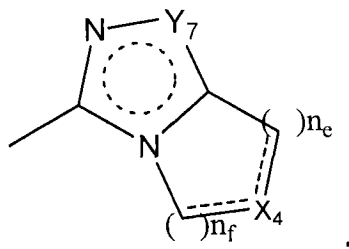
[0421] 其中 R^6 和 R^7 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, X_3 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, 且 n_c 代表整数 0 至 3。更优选 R^6 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族烃环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团, R^7 代表选自取代基集合 A4 的取代基。最优选 R^6 代表可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代的苯基、萘基或吡啶基: 氢原子、卤素原子、氰基、C1-6 烷氧基 (其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代)、C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代) 和可以被 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基; R^7 代表选自如下的取代基: 氢原子、卤素原子、羟基、氰基、C1-6 烷基、C2-6

链烯基、C2-6 炔基和可以被 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基。

[0422] 在式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐中, 优选 Het 是单价的并且是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

[0423] [式 35]

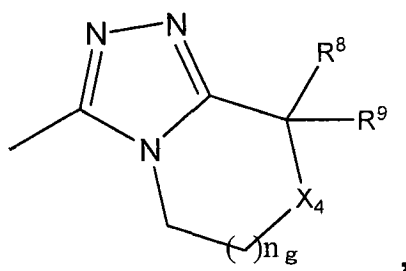
[0424]



[0425] 其中 --- 代表单键或双键, X_4 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, Y_7 代表碳原子或氮原子, 且 n_e 和 n_f 立地代表整数 0 至 3。更优选 Het 是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

[0426] [式 36]

[0427]

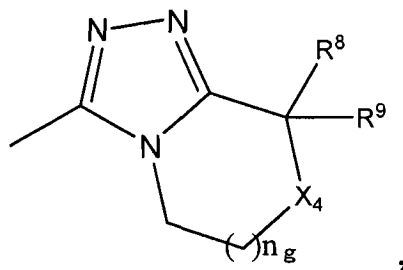


[0428] 其中 R^8 和 R^9 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, X_4 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, 且 n_g 代表整数 0 至 2。

[0429] 在式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐中, 优选 Het 是单价的并且是可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A4 的取代基所取代的下式基团:

[0430] [式 37]

[0431]



[0432] 其中 R^8 和 R^9 相同或不同并且各自代表选自取代基集合 A4 的取代基, X_4 代表可以被选自取代基集合 A4 的取代基所取代的次甲基或亚甲基、亚氨基、氧原子、硫原子或 $-\text{SO}_2-$, 且 n_g 代表整数 0 至 2。更优选 R^8 代表可以被 1 至 3 个选自取代基集合 A5 的取代基所取代的 6 至 14 元芳香族烃环基团或 5 至 14 元芳香族杂环基团; R^9 是选自取代基集合 A4 的取

代基。最优选 R^8 代表可以被 1 至 3 个选自如下的取代基所取代的苯基、吡啶基或萘基：氢原子、卤素原子、氰基、C1-6 烷氧基（其中 C1-6 烷氧基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代）、C1-6 烷基（其中 C1-6 烷基可以被 1 至 3 个卤素原子所取代）和可以被 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基； R^9 代表可以被氢原子、卤素原子、羟基、氰基、C1-6 烷基、C2-6 链烯基、C2-6 炔基或 1 至 2 个 C1-6 烷基所取代的氨基。

[0433] 特别地，根据权利要求 1 的选自以下组的化合物或其药理学上可接受的盐例如是特别适宜的，可作用于由 β -淀粉状蛋白引起的疾病如阿尔茨海默病、老年性痴呆、唐氏综合征或淀粉样变的治疗剂或预防剂。

[0434] 1) 4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑，

[0435] 2) 4-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-咪唑，

[0436] 3) 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑，

[0437] 4) 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-苯基-1H-咪唑，

[0438] 5) 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑，

[0439] 6) 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸甲酯，

[0440] 7) 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-(1H-咪唑-4-基)甲醇，

[0441] 8) 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸，

[0442] 9) 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸(2-氯乙基)酰胺，

[0443] 10) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮，

[0444] 11) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮，

[0445] 12) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮，

[0446] 13) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪，

[0447] 14) 2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇，

[0448] 15) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪，

[0449] 16) 3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]

乙烯基}-4H-[1,2,4] 三唑,

[0450] 17) 3-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4] 三唑,

[0451] 18) 3-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶,

[0452] 19) 2-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶,

[0453] 20) 2-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0454] 21) 3-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲酯,

[0455] 22) 2-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯,

[0456] 23) {3-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲醇,

[0457] 24) {2-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲醇,

[0458] 25) 3-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸,

[0459] 26) 3-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸二甲基酰胺,

[0460] 27) 3-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲基酰胺,

[0461] 28) 3-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸酰胺,

[0462] 29) 1-(4-氟苄基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4,5-二甲基-1H-咪唑,

[0463] 30) 8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-2-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶,

[0464] 31) 3-[1-(4-氟苄基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,

[0465] 32) 3-[2-(4-氟苄基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,

[0466] 33) 4-(4-氟苄基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑,

[0467] 34) 5-(4-氟苄基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,

[0468] 35) 3-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,

- [0469] 36) (+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,
- [0470] 37) (-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,
- [0471] 38) 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0472] 39) 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0473] 40) 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0474] 41) 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑,
- [0475] 42) (+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑,
- [0476] 43) (-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑,
- [0477] 44) 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑,
- [0478] 45) 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑,
- [0479] 46) 5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑,
- [0480] 47) 3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑,
- [0481] 48) 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-1H-咪唑,
- [0482] 49) 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-甲基-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑,
- [0483] 50) 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶,
- [0484] 51) (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0485] 52) (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0486] 53) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0487] 54) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0488] 55) (+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0489] 56) (-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0490] 57) (+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0491] 58) (-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0492] 59) (+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0493] 60) (-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0494] 61) (+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0495] 62) (-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0496] 63) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0497] 64) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0498] 65) 7-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,

[0499] 66) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0500] 67) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0501] 68) (+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0502] 69) (-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0503] 70) (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0504] 71) (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

[0505] 72) (+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0506] 73) (-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0507] 74) 8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基] 乙烯基}-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

- [0508] 75) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0509] 76) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0510] 77) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0511] 78) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0512] 79) (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0513] 80) (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0514] 81) 2-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0515] 82) 3-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0516] 83) 3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑,
- [0517] 84) 3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑,
- [0518] 85) (-)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0519] 86) (+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0520] 87) (-)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0521] 88) (+)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0522] 89) (-)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0523] 90) (+)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0524] 91) 5-[甲氧基-(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-[1,2,4]三唑,
- [0525] 92) 7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑,
- [0526] 93) 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑,
- [0527] 94) 4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]}

基}-4H-[1,2,4] 三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基) 丁烷-1-醇,

[0528] 95) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-甲腈,

[0529] 96) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-甲腈,

[0530] 97) (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-甲腈,

[0531] 98) (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-甲腈,

[0532] 99) (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-基胺,

[0533] 100) (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-基胺,

[0534] 101) 2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0535] 102) (-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇,

[0536] 103) (+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇,

[0537] 104) 2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0538] 105) (+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇,

[0539] 106) (-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇,

[0540] 107) 2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶,

[0541] 108) (-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇,

[0542] 109) (+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇,

[0543] 110) (-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇,

[0544] 111) (+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 吡啶-3-基] 乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇,

[0545] 112) (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-b] [1,2,4] 三唑,

[0546] 113) (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-b] [1,2,4] 三唑,

- [0547] 114) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,
- [0548] 115) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,
- [0549] 116) (+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0550] 117) (-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0551] 118) 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5,6,7-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶,
- [0552] 119) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0553] 120) (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0554] 121) 4-氯-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑,
- [0555] 122) 4-(4-甲氧基苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑,
- [0556] 123) 4-(3-甲氧基苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑,
- [0557] 124) 4-(2-甲氧基苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑,
- [0558] 125) 4-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑,
- [0559] 126) 4-(4-联苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑,
- [0560] 127) 4-(4-丙基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑,
- [0561] 128) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0562] 129) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0563] 130) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0564] 131) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0565] 132) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0566] 133) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

- 基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0567] 134) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0568] 135) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0569] 136) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0570] 137) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0571] 138) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0572] 139) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0573] 140) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0574] 141) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0575] 142) (+)-8-(4-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0576] 143) (-)-8-(4-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0577] 144) (+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0578] 145) (-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,
- [0579] 146) (+)-4-(2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苄腈,
- [0580] 147) (-)-4-(2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苄腈,
- [0581] 148) (+)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0582] 149) (-)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0583] 150) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0584] 151) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,
- [0585] 152) (+)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,

- [0586] 153) (-)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0587] 154) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0588] 155) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇,
- [0589] 156) (+)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,
- [0590] 157) (-)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,
- [0591] 158) (+)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,
- [0592] 159) (-)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈,
- [0593] 160) {4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲胺,
- [0594] 161) (S)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0595] 162) (R)-8-(4-氯苯基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0596] 163) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0597] 164) (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,
- [0598] 165) (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑,
- [0599] 166) (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑,
- [0600] 167) (S)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂~~萘~~,
萘,
- [0601] 168) (R)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂~~萘~~,
萘,
- [0602] 169) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]氮杂~~萘~~,
萘,
- [0603] 170) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]氮杂~~萘~~,
萘,
- [0604] 171) 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶,

[0605] 172) (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0606] 173) (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0607] 174) (-)-8-(2-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0608] 175) (+)-8-(2-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0609] 176) 8-(2-溴-4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0610] 177) 8-(2-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0611] 178) 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,

[0612] 179) 8-(3-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,和

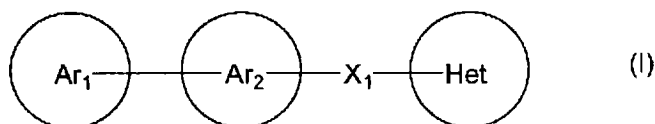
[0613] 180) 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。

[0614] 以下将描述制备本发明的通式 (I) 化合物的方法。

[0615] 例如,通式 (I) 化合物按照诸如以下通用制备方法 1 至通用制备方法 8 的方法来合成:

[0616] [式 38]

[0617]



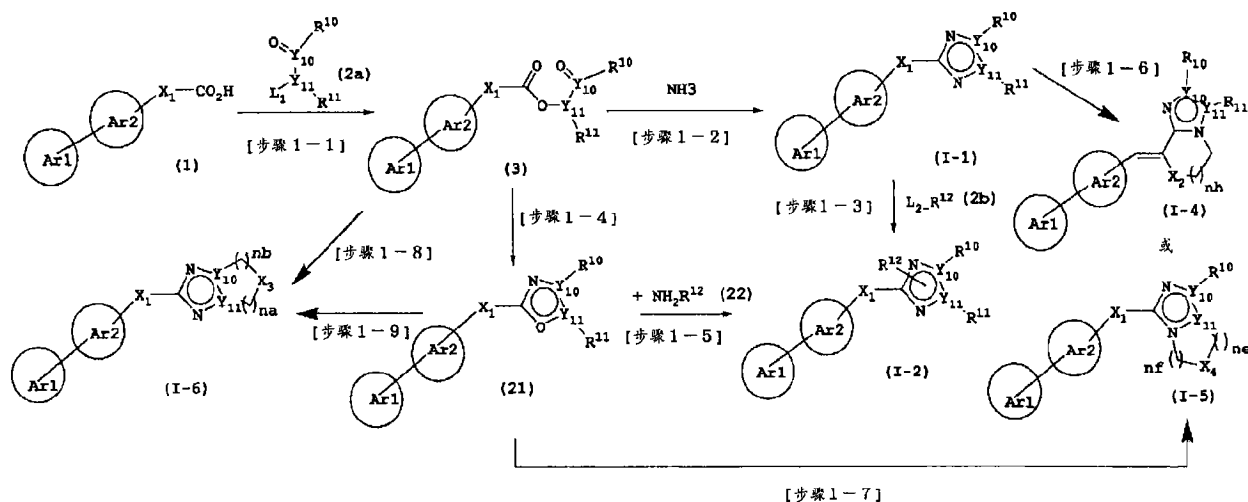
[0618] 其中 Ar₁、Ar₂、X₁ 和 Het 如上文所定义。

[0619] [通用制备方法 1]

[0620] 以下将描述通常用于本发明的通式 (I) 化合物的通用制备方法 1。

[0621] [式 39]

[0622]



[0623] 在式中, Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 na 、 nb 、 ne 和 nf 如上文所定义; Y_{10} 和 Y_{11} 相同或不同并且各自代表碳原子、氮原子或硫原子; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 相同或不同并且代表可以任选形成环的选自以上取代基集合 A4 的基团; L_1 代表卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子, 磺酸酯基如甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基, 或者羟基; L_2 代表卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子, 或者磺酸酯基如甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基, 硼酸基 (boronic acid group) 或硼酸酯基如频哪醇硼酸酯基; X_2 代表亚甲基或氧原子; 且 nh 代表整数 0 至 2。

[0624] 以上通用制备方法 1 包括如下方法: 在步骤 1-1 中使羧酸化合物 (1) 与化合物 (2a) 缩合以将羧酸化合物 (1) 转化为酯化合物 (3) 以及在步骤 1-2 中使酯化合物 (3) 与氨、铵盐或甲酰胺进行反应以制备通式 (I-1) 化合物; 在步骤 1-3 中使通式 (I-1) 化合物与化合物 (2b) 进行反应以制备通式 (I-2) 化合物; 在步骤 1-4 中使酯化合物 (3) 与氨、铵盐或甲酰胺进行反应以将酯化合物 (3) 转化为噁唑化合物 (21) 以及然后在步骤 1-5 中使噁唑化合物 (21) 与胺化合物 (22) 进行反应以制备通式 (I-2) 化合物; 在步骤 1-6 中由通式 (I-1) 化合物制备通式 (I-4) 化合物或通式 (I-5) 化合物; 在步骤 1-7 中由噁唑化合物 (21) 制备通式 (I-4) 化合物或通式 (I-5) 化合物; 在步骤 1-8 中由酯化合物 (3) 和氨、铵盐或甲酰胺制备通式 (I-6) 化合物; 和在步骤 1-9 中由噁唑化合物 (21) 制备通式 (I-6) 化合物。

[0625] [通式 (I-4) 化合物或通式 (I-5) 化合物的制备]

[0626] 通式 (I-4) 化合物或通式 (I-5) 化合物可以按照步骤 1-6 由通式 (I-1) 化合物通过分子内环化反应来制备。具体而言, 作为分子内环化反应的步骤 1-6 可以采用在多篇文献中描述的已知方法、例如 N-烷基化反应 (例如参见 The Journal of Organic Chemistry, 1977, 第 42 卷, 第 3925 页)。通式 (I-4) 化合物或通式 (I-5) 化合物还可以按照步骤 1-7 由噁唑化合物 (21) 通过分子内环化反应来制备。具体而言, 步骤 1-7 可以采用在有或无氮原子源的存在下形成三唑或咪唑环并同时使环化第二个环的方法 (例如参见 The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazole and Derivatives, 第 I 部分, 第 33 页, Inters. Publish. 1953)。

[0627] 步骤 1-6 优选是例如下述方法: 在相对于通式 (I-1) 化合物而言 1.0 至 10.0 当量碱的存在下将通式 (I-1) 化合物在溶剂中搅拌, 其中 X_1 是 $-CR^3 = CR^4-$, R^4 代表被卤素原子取代的 C1-6 烷基或被卤素原子取代的 C1-6 烷氧基, 或者 R^{11} 代表 C1-6 烷基 (其中 C1-6 烷

基被如下基团取代：卤素原子、被卤素原子取代的 C1-6 烷氧基或被卤素原子取代的 C1-6 烷基氨基。所用的碱根据原料而不同，并且不受特别限制。碱的优选的实例包括碱金属氢化物（例如氢化钠和氢化锂）、碱金属盐（例如碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯）、金属醇盐（例如甲醇钠和叔丁醇钾）和有机金属盐（例如二异丙基氨基锂和六甲基二硅胺锂）。所用的溶剂根据原料而不同，并且不受特别限制，其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括：醚溶剂，例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚；卤化溶剂，例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿；极性溶剂，例如 N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮；非极性溶剂，例如甲苯和苯；以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是 -78℃ 至 200℃。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0628] 步骤 1-7 优选是例如下述方法：在相对于噁唑化合物 (21) 而言 1.0 至 100 当量氨或铵盐如乙酸铵的存在下将噁唑化合物 (21) 在溶剂中搅拌，其中 X_1 是 $-CR^3 = CR^4-$ ， R^4 代表被卤素原子取代的 C1-6 烷基或被卤素原子取代的 C1-6 烷氧基，或者 R^{11} 代表 C1-6 烷基（其中 C1-6 烷基被如下基团取代：卤素原子、被卤素原子取代的 C1-6 烷氧基或被卤素原子取代的 C1-6 烷基氨基。步骤 1-7 还可以是如下方法：将噁唑化合物 (21) 在溶剂中搅拌，其中 X_1 是 $-CR^3 = CR^4-$ ， R^4 代表被氨基取代的 C1-6 烷基或被氨基取代的 C1-6 烷氧基，或者 R^{11} 代表 C1-6 烷基（其中 C1-6 烷基被如下基团取代：氨基、被氨基取代的 C1-6 烷氧基或被氨基取代的 C1-6 烷基氨基）。所用的溶剂不受特别限制，其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括：非极性溶剂，例如甲苯和苯；醇溶剂，例如甲醇和乙醇；有机酸，例如乙酸；水；以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是室温至 250℃。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0629] [通式 (I-6) 化合物的制备]

[0630] 通式 (I-6) 化合物可以例如按照步骤 1-8、使用氨、铵盐或甲酰胺作为氮源由酯化合物 (3) 来制备。通式 (I-6) 化合物还可以例如按照步骤 1-9、使用氨、铵盐或甲酰胺作为氮源由噁唑化合物 (21) 来制备。具体而言，步骤 1-8 或步骤 1-9 根据原料而不同，并且不受特别限制，其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应（例如参见 *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazole and Derivatives*, 第 I 部分, 第 33 页, Inters. Publish. 1953）。该反应优选是如下方法：将酯化合物 (3) 或噁唑化合物 (21) 与相对于酯化合物 (3) 或噁唑化合物 (21) 而言 1.0 至 100.0 当量氨或铵盐如乙酸铵在溶剂中搅拌。所用的溶剂不受特别限制，其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括：非极性溶剂，例如甲苯和苯；醇溶剂，例如甲醇和乙醇；有机酸，例如乙酸；水；以及它们的混合物。甲酰胺可以任选地用作氮原子源和溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是室温至 250℃。当使用密闭容器进行反应时，可以提高产率。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0631] [通式 (I-2) 化合物的制备]

[0632] 通式 (I-2) 化合物可以按照步骤 1-3 通过使通式 (I-1) 化合物与通式 (2b) 化合物进行反应来制备。具体而言,步骤 1-3 可以采用在多篇文献中述及的已知方法如 N-烷基化反应(例如参见 The Journal of Organic Chemistry,1977,第 42 卷,第 3925 页)或 N-芳基化反应(例如参见 The Journal of Organic Chemistry,2001,第 66 卷,第 7892 页;Journal of Medicinal Chemistry,1981,第 24 卷,第 1139 页;或 Journal of Medicinal Chemistry,1991,第 39 卷,第 2671 页)。

[0633] N-烷基化反应优选是如下方法:在相对于通式 (I-1) 化合物而言 1.0 至 10.0 当量碱的存在下将通式 (I-1) 化合物和相对于通式 (I-1) 化合物而言 1.0 至 10.0 当量化合物 (2b) 在溶剂中搅拌,其中 L_2 代表卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子,或者磺酸酯基如甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基。所用的碱根据原料而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括碱金属氢化物(例如氢化钠和氢化锂)、碱金属盐(例如碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯)和金属醇盐(例如甲醇钠和叔丁醇钾)。所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;极性溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯和苯;以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是 0℃至 200℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0634] N-芳基化反应可以是:i) 乌尔曼(Ullmann)反应,ii) 使用铜化合物进行的芳基硼酸衍生物的偶联反应,或 iii) 亲核取代反应。

[0635] 对于 i) 乌尔曼反应,反应条件没有特别的限制。乌尔曼反应优选是如下方法:在相对于通式 (I-1) 化合物而言 0.01 至 1.0 当量铜试剂如铜、溴化铜或碘化铜的存在下通过加入相对于通式 (I-1) 化合物而言 1.0 至 10.0 当量碱将通式 (I-1) 化合物与相对于通式 (I-1) 化合物而言 1.0 至 10.0 当量化合物 (2b) 在溶剂中搅拌,其中 L_2 代表卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子。所用的碱根据原料而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括碱金属盐(例如碳酸钾、碳酸钠、乙酸钾、乙酸钠和碳酸铯)和金属醇盐(例如甲醇钠和叔丁醇钾)。所用的溶剂根据原料、试剂等而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;醇溶剂,例如戊醇和异丙醇;极性溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯、苯和二氯苯;以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至 200℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0636] ii) 使用铜化合物进行的芳基硼酸衍生物的偶联反应优选是如下方法:在相对于通式 (I-1) 化合物而言 0.01 至 1.0 当量铜试剂如铜、溴化铜或碘化铜的存在下通过加入相对于通式 (I-1) 化合物而言 1.0 至 10.0 当量碱将通式 (I-1) 化合物与相对于通式 (I-1)

化合物而言 1.0 至 10.0 当量化合物 (2b) 在溶剂中搅拌, 其中 L_2 代表硼酸基或硼酸酯基如频哪醇硼酸酯基。所用的碱根据原料、所用溶剂等而不同, 并且不受特别限制, 其范围是碱不抑制反应。碱的优选的实例包括: 有机碱, 例如三乙胺、吡啶和四甲基乙二胺; 碱金属盐, 例如碳酸钾、碳酸钠、乙酸钾、乙酸钠和碳酸铯; 以及金属醇盐, 例如甲醇钠和叔丁醇钾。所用的铜试剂根据原料而不同, 并且不受特别限制。铜试剂的优选的实例包括醋酸铜和氯化二- μ -羟基-双[(N, N, N', N' - 四甲基乙二胺) 铜 (II)] (di- μ -hydroxo-bis[(N, N, N', N' - tetramethylethylenediamine) copper(II)] chloride, ジーミュー——ヒドロキソーゼス [(N, N, N', N' —ラトラメチルエチレンジアミン) 銅 (II)] |)。所用的溶剂根据原料、试剂等而不同, 并且不受特别限制, 其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括: 醚溶剂, 例如四氢呋喃、1,4- 二噁烷和乙醚; 卤化溶剂, 例如二氯甲烷、1,2- 二氯乙烷和氯仿; 极性溶剂, 例如乙酸乙酯、N, N- 二甲基甲酰胺和 N- 甲基吡咯烷酮; 非极性溶剂, 例如甲苯、苯、二氯苯; 以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度, 优选例如是室温至 200°C。当反应在氧氛围或空气流中进行时, 可以获得良好的结果, 例如反应时间减少和产率提高。在优选的反应条件下, 反应在 1 至 24 小时内完成, 反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0637] 在 iii) 亲核取代反应中, 例如在有和无相对于通式 (I-1) 化合物而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下, 优选将通式 (I-1) 化合物与相对于通式 (I-1) 化合物而言 2.0 至 5.0 当量化合物 (2b) 在溶剂中搅拌, 其中 L_2 代表卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子, 或者磺酸酯基如甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基。所用的碱根据原料而不同, 并且不受特别限制。碱的优选的实例包括氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸钡、吡啶、二甲基吡啶和三乙胺。所用的溶剂根据原料而不同, 并且不受特别限制, 其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砷、N, N- 二甲基甲酰胺和 N- 甲基吡咯烷。任选碱可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度, 优选例如是室温至 150°C。在优选的反应条件下, 反应在 1 至 24 小时内完成, 反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或 / 和结晶来除去。

[0638] 通式 (I-2) 化合物可以按照步骤 1-5 通过使噁唑化合物 (21) 与胺化合物 (22) 进行反应来制备。具体而言, 步骤 1-5 根据原料而不同, 并且不受特别限制, 其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应 (例如参见 Heterocyclic Compounds, 第 5 卷, 威利 (wiley) 公司, 纽约, N.Y. 1950, 第 214 页)。优选地, 例如将噁唑化合物 (21) 和相对于噁唑化合物 (21) 而言 1.0 至 100.0 当量胺化合物 (22) 在溶剂中搅拌。所用的溶剂不受特别限制, 其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括: 醚溶剂, 例如四氢呋喃、1,4- 二噁烷和乙醚; 卤化溶剂, 例如二氯甲烷、1,2- 二氯乙烷和氯仿; 醇溶剂, 例如戊醇和异丙醇; 极性溶剂, 例如 N, N- 二甲基甲酰胺和 N- 甲基吡咯烷酮; 非极性溶剂, 例如甲苯、苯和二氯苯; 有机酸, 例如乙酸; 水; 以及它们的混合物。进行反应的胺化合物 (22) 可以用作溶剂。反应温度必须是

可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至 200℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0639] [通式 (I-1) 化合物的制备]

[0640] 通式 (I-1) 化合物可以例如按照步骤 1-2、使用氨、铵盐或甲酰胺作为氮原子源由酯化合物 (3) 来制备。具体而言,步骤 1-2 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应(例如参见 The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Derivatives, 第 I 部分, 第 33 页, Inters. Publish. 1953)。该反应优选是例如下述方法:将酯化合物 (3) 和相对于酯化合物 (3) 而言 1.0 至 100.0 当量氨或铵盐如乙酸铵在溶剂中搅拌。所用的溶剂不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:非极性溶剂,例如甲苯和苯;醇溶剂,例如甲醇和乙醇;有机酸,例如乙酸;水;以及它们的混合物。甲酰胺可以任选地用作氮原子源和溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至 250℃。当使用密闭容器进行反应时,可以提高产率。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0641] [酯化合物 (3) 的制备]

[0642] 酯化合物 (3) 可按照步骤 1-1 通过羧酸化合物 (1) 与化合物 (2a) 的缩合反应来制备。具体而言,步骤 1-1 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应。反应的优选的实例包括: i) 羧酸化合物 (1) 与化合物 (2a) (其中 L_1 代表卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子,或者磺酸酯基如甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基) 的亲核取代反应(例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 22 卷, Yuki Gosei (有机合成) [IV], 由日本化学会编写, 丸善 (Maruzen) 株式会社, 1992 年 11 月, 第 49-50 页), 和 ii) 羧酸化合物 (1) 与化合物 (2a) 的脱水缩合反应, 其中 L_1 代表羟基(例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 22 卷, Yuki Gosei (有机合成) [IV], 由日本化学会编写, 丸善有限公司, 1992 年 11 月, 第 43-47 页)。

[0643] i) 亲核取代反应优选是例如下述方法:在相对于羧酸化合物 (1) 而言 1.0 至 10.0 当量碱的存在下将羧酸化合物 (1) 与相对于羧酸化合物 (1) 而言 1.0 至 10.0 当量化合物 (2a) 在溶剂中搅拌。所用的碱根据原料而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠和氢氧化锂;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠;醇的碱金属盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾;有机碱,例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯(diazabicyclononene);有机金属,例如丁基锂和二异丁基氨基锂;碱金属氢化物,例如氢化钠;和碱金属氨盐,例如氨基钠。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:极性溶剂,例如硝基甲烷、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷;醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷;非极性溶剂,例如苯、甲苯

和二甲苯；醇溶剂，例如乙醇和甲醇；卤化溶剂，例如氯仿和二氯甲烷；水；以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是 -78 至 150℃ C。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0644] ii) 脱水缩合反应优选是例如下述方法：在相对于羧酸化合物 (1) 而言 0.1 至 10.0 当量缩合剂的存在下将羧酸化合物 (1) 与相对于羧酸化合物 (1) 而言 1.0 至 10.0 当量化合物 (2a) 在溶剂中搅拌。所用的缩合剂根据原料而不同，并且不受特别限制。缩合剂的优选的实例包括：无机酸，例如盐酸和硫酸；有机酸，例如对甲苯磺酸和甲磺酸；1,3-二环己基碳二亚胺、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓、氰基膦酸二乙酯、双(2-氧代-3-噁唑烷基)膦酰氯和二苯基磷酰基叠氮化物。优选例如可以加入 1.0 至 5.0 当量 N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑或二甲基氨基吡啶以使反应有效地进行。所用的溶剂根据原料和所用的缩合剂而不同，并且不受特别限制，其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括：卤化溶剂，例如氯仿、二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷；极性溶剂，例如四氢呋喃和 N,N-二甲基甲酰胺；以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是冰冷温度至 150℃。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或 / 和结晶来除去。

[0645] [噁唑化合物 (21) 的制备]

[0646] 噁唑化合物 (21) 可以例如按照步骤 1-4、使用氨、铵盐或甲酰胺作为氮原子源通过使酯化合物 (3) 反应来制备。具体而言，步骤 1-4 根据原料而不同，并且不受特别限制，其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应（例如参见 Synthesis, 1998, 第 9 卷, 第 1298 页）。优选例如将酯化合物 (3) 和相对于酯化合物 (3) 而言 1.0 至 100.0 当量氨或铵盐如乙酸铵在溶剂中搅拌。所用的溶剂不受特别限制，其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括：非极性溶剂，例如甲苯和苯；醇溶剂，例如甲醇和乙醇；有机酸，例如乙酸；水；以及它们的混合物。甲酰胺可以任选地用作氮原子源和溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是室温至 250℃。当使用密闭容器进行反应时，可以提高产率。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0647] [化合物 (2b) 的制备]

[0648] 化合物 (2b) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的方法来制备（例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 19 卷, Yuki Gosei (有机合成) [I], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 9 月, 第 363-482 页；和 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 24 卷, Yuki Gosei (有机合成) [VI], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 6 月, 第 61-90 页)。

[0649] [化合物 (22) 的制备]

[0650] 化合物 (22) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的方法来制备 (例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 20 卷, Yuki Gosei (有机合成) [II], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 7 月, 第 279-372 页)。

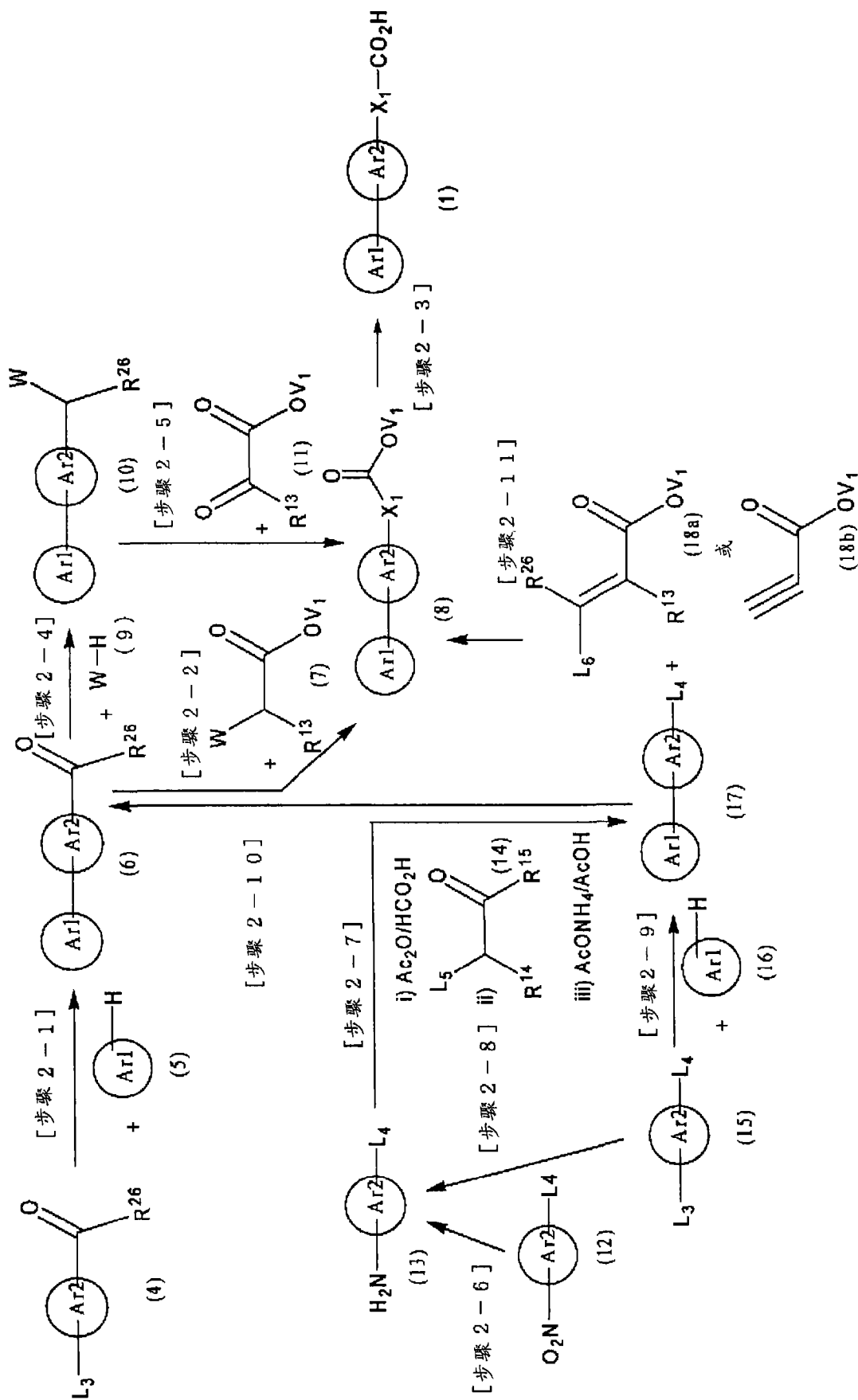
[0651] [化合物 (2a) 的制备]

[0652] 化合物 (2a) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的方法来制备 (例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 19 卷, Yuki Gosei (有机合成) [I], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 9 月, 第 363-482 页; 和 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 20 卷, Yuki Gosei (有机合成) [II], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 7 月, 第 1-110 页)。

[0653]

[羧酸化合物(1)的制备]

[式40]



[0654] 在式中, Ar_1 、 Ar_2 和 X_1 如上文所定义; V_1 代表羧基团的保护基团, 例如甲基、乙基、苄基、烯丙基、三苯基甲基、叔丁基或叔丁基二甲基甲硅烷基; L_3 和 L_6 各自代表氢原子,

卤素原子如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子,磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基,三烷基锡基团,或者离去基团如硼酸基或硼酸酯基; L_4 代表甲酰基、烷酰基如乙酰基、烷氧基羰基如甲基酯基、卤素原子如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子、磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基、三烷基锡基团或者硼酸基或硼酸酯基; L_5 代表卤素原子如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子或者磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基; W 代表磷酸酯基(phosphate group,リン酸エステル基)如二乙基磷酰基(diethylphosphonylgroup,ジエチルホスホニル基)、二苯基磷酰基或双(2,2,2-三氟乙基)磷酰基、磷盐如三苯基溴化磷或硅烷基如三甲基甲硅烷基;且 R_{26} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 各自代表选自以上取代基集合A3的基团。

[0655] 羧酸化合物(1)可按照步骤2-3通过酯化合物(8)的水解来制备。具体而言,步骤2-3根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应(例如参见Shin Jikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程),第22卷,Yuki Gosei(有机合成)[IV],由日本化学会编写,丸善株式会社,1992年11月,第6-11页)。优选例如在相对于酯化合物(8)而言1.0至100.0当量碱或酸的存在下将酯化合物(8)在溶剂中搅拌。所用的碱根据原料而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯和碳酸钡。所用的酸根据原料而不同,并且不受特别限制。酸的优选的实例包括:无机酸,例如盐酸和硫酸;有机酸,例如三氟乙酸和对甲苯磺酸;和路易斯酸,例如三氯化硼。所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:醇溶剂,例如甲醇、乙醇和乙二醇;醚溶剂,例如四氢呋喃;水;以及它们的混合物。对于酸水解,有机酸如乙酸或甲酸可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至100℃。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或/和结晶来除去。

[0656] [酯化合物(8)的制备]

[0657] 酯化合物(8)可以按照以上反应式所示的方法来制备,但是制备不限于此。具体而言,酯化合物(8)可以例如通过如下方法来制备:在步骤2-1中使化合物(4)与化合物(5)进行反应以得到羰基化合物(6),然后在步骤2-2中通过缩合反应如霍纳-埃蒙斯(Horner-Emmons)反应、维梯希(Wittig)反应或彼得森(Peterson)反应将羰基化合物(6)缩合。或者,酯化合物(8)可以通过如下方法来制备:在步骤2-4中由羰基化合物(6)制备化合物(10)以及在步骤2-5中通过缩合反应如霍纳-埃蒙斯反应、维梯希反应或彼得森反应将化合物(10)与化合物(11)缩合。或者,酯化合物(8)可以通过如下方法来制备:在步骤2-7中由作为原料的氨基化合物(13)通过三阶段反应在化合物(17)中形成 Ar_1 ,然后按照步骤2-11使化合物(17)与化合物(18a)或化合物(18b)进行偶联反应。酯化合物(8)可以通过如下方法来制备:按照步骤2-9将作为原料的化合物(15)转化为化合物(17),然后使化合物(17)进行步骤2-11。

[0658] [羰基化合物(6)转化为酯化合物(8)和化合物(10)转化为酯化合物(8)]

[0659] 可以通过本领域技术人员已知的方法将羰基化合物(6)转化为酯化合物(8)以及将化合物(10)转化为酯化合物(8)。例如,酯化合物(8)可以按照步骤2-2由羰基化合物(6)和化合物(7)来制备。或者,酯化合物(8)可以按照步骤2-5由化合物(10)和化合

物(11)来制备。具体而言,步骤2-2或步骤2-5中的偶联反应根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。本领域技术人员已知的方法可以用于该反应。方法的优选的实例包括维梯希反应、霍纳-埃蒙斯反应和彼得森反应(例如参见ShinJikken Kagaku Koza(实验化学中的过程),第19卷,Yuki Gosei(有机合成)[I],由日本化学会编写,丸善株式会社,1992年6月,第57-85页)。

[0660] 在维梯希反应中,优选例如在相对于化合物(7)或化合物(10)而言1.0至5.0当量碱的存在下将化合物(7)或化合物(10)(其中W代表磷盐)与相对于化合物(7)或化合物(10)而言0.5至2.0当量羰基化合物(6)或化合物(11)在溶剂中搅拌。该反应可以是如下方法:首先将化合物(7)或化合物(10)与碱进行处理以形成磷内鎓盐,然后将羰基化合物(6)或化合物(11)加入到内鎓盐中;或者可以是如下方法:在化合物(7)或化合物(10)和羰基化合物(6)或化合物(11)的存在下加入碱。从操作性和搅拌效率的观点考虑,该反应优选在溶剂的存在下进行。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:极性溶剂,例如硝基甲烷、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷;醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和1,2-二甲氧基乙烷;非极性溶剂,例如苯、甲苯和二甲苯;醇溶剂,例如乙醇和甲醇;卤化溶剂,例如氯仿和二氯甲烷;水;以及它们的混合溶剂。所用的碱根据原料和溶剂而不同。碱的优选的实例包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠和氢氧化锂;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠;醇的碱金属盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾;有机碱,例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯;有机金属,例如丁基锂和二异丁基氨基锂;以及碱金属氢化物,例如氢化钠。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是-78至150℃。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0661] 在霍纳-埃蒙斯反应中,优选例如在相对于化合物(7)或化合物(10)而言1.0至5.0当量碱的存在下将化合物(7)或化合物(10)(其中W代表亚磷酸酯基(phosphite group))与相对于化合物(7)或化合物(10)而言0.5至2.0当量羰基化合物(6)或化合物(11)在溶剂中搅拌。该反应可以是如下方法:首先将化合物(7)或化合物(10)与碱进行处理以形成负碳离子,然后将羰基化合物(6)或化合物(11)加入到负碳离子中;或者可以是如下方法:在化合物(7)或化合物(10)和羰基化合物(6)或化合物(11)的存在下加入碱。从操作性和搅拌效率的观点考虑,该反应优选在溶剂的存在下进行。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:极性溶剂,例如1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷;醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和1,2-二甲氧基乙烷;非极性溶剂,例如苯、甲苯和二甲苯;醇溶剂,例如乙醇和甲醇;水;以及它们的混合溶剂。所用的碱根据原料和溶剂而不同。碱的优选的实例包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠和氢氧化锂;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠;醇的碱金属盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾;有机碱,例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯;有机金属,例如丁基锂和二异丁基氨基锂;碱金属氢化物,例如氢化钠;和碱金属氨盐,例如氨基钠。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是-78至150℃。在优选的反应条件下,反应在1至24小

时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0662] 在彼得森反应中,优选例如在相对于化合物 (7) 或化合物 (10) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下将化合物 (7) 或化合物 (10) (其中 w 代表硅烷基) 与相对于化合物 (7) 或化合物 (10) 而言 0.5 至 2.0 当量羰基化合物 (6) 或化合物 (11) 在溶剂中搅拌。该反应可以是如下方法:首先将化合物 (7) 或化合物 (10) 与碱进行处理以形成负碳离子,然后将羰基化合物 (6) 或化合物 (11) 加入到负碳离子中;或者可以是如下方法:在化合物 (7) 或化合物 (10) 和羰基化合物 (6) 或化合物 (11) 的存在下加入碱。从操作性和搅拌效率的观点考虑,该反应优选在溶剂的存在下进行。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:极性溶剂,例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷;醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷;非极性溶剂,例如苯、甲苯和二甲苯;醇溶剂,例如乙醇和甲醇;水;以及它们的混合溶剂。所用的碱根据原料和溶剂而不同。碱的优选的实例包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠和氢氧化锂;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠;醇的碱金属盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾;有机碱,例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯;有机金属,例如丁基锂和二异丁基氨基锂;碱金属氢化物,例如氢化钠;和碱金属氨盐,例如氨基钠。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是 -78 至 150℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0663] [化合物 (17) 转化为酯化合物 (8)]

[0664] 可以通过本领域技术人员已知的方法将化合物 (17) 转化为酯化合物 (8)。酯化合物 (8) 可以例如按照步骤 2-11 由化合物 (17) 以及化合物 (18a) 或化合物 (18b) 来制备。具体而言,步骤 2-11 中的偶联反应根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。本领域技术人员已知的方法可以用于该反应。方法的优选的实例包括米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应 (例如参见 R. F. Heck, "有机反应" (Org. Reactions.), 1982, 第 27 卷, 第 345 页)、铃木宫浦 (Suzuki-Miyaura) 反应 (例如参见 A. Suzuki, "化学综述" (Chem. Rev.), 1995, 第 95 卷, 第 2457 页)、茵头 (Sonogashira) 反应 (参见 K. Sonogashira, "综合有机合成" (Comprehensive Organic Synthesis), 1991, 第 3 卷, 第 521 页) 和斯提勒 (Stille) 偶联反应 (例如参见 J. K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, 第 25 卷, 第 508 页)。

[0665] 在米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应中,优选例如在相对于化合物 (17) 而言 0.01 至 0.2 当量过渡金属催化剂的存在下使卤素化合物或三氟甲磺酸酯化合物 (17) (其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基) 与相对于化合物 (17) 而言 1.0 至 5.0 当量烯烃化合物 (18a; 其中 L_6 是氢原子) 进行偶联。从操作性和搅拌效率的观点考虑,该反应优选在溶剂的存在下进行。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮和 N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反

应的温度,优选是室温至 150℃。该反应优选在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。过渡金属催化剂优选例如是钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)(tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0),トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))。还优选适宜地加入磷配体(优选例如三苯膦、三-邻甲苯基膦、三-叔丁基膦或2-(二-叔丁基膦基)联苯)以使反应有效地进行。在碱的存在下可以获得优选的结果。所用的碱不受特别限制,其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二环己基甲胺和四丁基氯化铵。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。

[0666] 在铃木宫浦(Suzuki-Miyaura)反应中,优选例如在相对于化合物(17)而言0.01至0.5当量过渡金属催化剂的存在下使卤素化合物或三氟甲磺酸酯化合物(17)(其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(17)而言1.0至5.0当量硼酸化合物或硼酸酯化合物(18a;其中 L_6 是硼酸基或硼酸酯基)进行偶联。从操作性和搅拌效率的观点考虑,该反应优选在溶剂的存在下进行。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、水以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选是室温至200℃。该反应优选在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。过渡金属催化剂优选是已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。可以适宜地加入磷配体(优选例如三苯膦、三-邻甲苯基膦、三环己基膦或三-叔丁基膦)以使反应有效地进行。还可以适宜地加入季铵盐、优选例如四丁基氯化铵或四丁基溴化铵以使反应有效地进行。在该反应中,在碱的存在下可以获得优选的结果。此时所用的碱根据原料、所用的溶剂等而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括氢氧化钠、氢氧化钡、氟化钾、氟化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯和磷酸钾。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。在该反应中,甚至当化合物(18a)例如是卤化物或三氟甲磺酸酯化合物(其中 L_6 是氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸酯基)和化合物(17)例如是硼酸化合物或硼酸酯化合物(其中 L_4 是硼酸基或硼酸酯基)时,仍可以有效地获得所需的酯化合物(8)。

[0667] 菌头(Sonogashira)反应中的反应条件根据原料、溶剂和过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。本领域技术人员已知的方法可以用于该反应。优选例如在溶剂中将化合物(17)(其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(17)而言1.0至5.0当量炔烃化合物(18b)搅拌。所用溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。溶剂的更优选的实例包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选是室温至150℃。该反应优选在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反

应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。过渡金属催化剂优选是相对于化合物 (17) 而言 0.01 至 0.5 当量已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯 (II)、二氯双(三苯膦)钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0) 或三(双亚苄基丙酮)双钯 (0)。例如可以适宜地加入磷配体(优选例如三苯膦、三-邻甲苯基膦或三-叔丁基膦)以使反应有效地进行。在反应中,可以加入金属卤化物或季铵盐,优选碘化铜 (I)、氯化锂、四丁基氟化铵或氧化银 (I)。在碱的存在下可以获得优选的结果。此处所用的碱不受特别限制,其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括碱性溶剂,例如二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、哌啶和吡啶。

[0668] 在斯提勒 (Stille) 偶联反应中,优选例如在溶剂中在相对于化合物 (17) 而言 0.01 至 0.2 当量过渡金属催化剂的存在下将三烷基锡化合物 (17) (其中 L_4 代表烷基锡基团) 与相对于化合物 (17) 而言 1.0 至 5.0 当量卤化物或三氟甲磺酸酯化合物 (18a) (其中 L_6 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸酯基) 搅拌。优选适宜地使用 0.1 至 5.0 当量卤化铜 (I) 或 / 和氯化锂以使反应有效地进行。在该反应中所用的溶剂的优选的实例包括甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮和二甲基亚砷。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选是室温至 150°C。优选的过渡金属催化剂是钯复合物,优选例如是已知的钯复合物、例如醋酸钯 (II)、二氯双(三苯膦)钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0) 或三(双亚苄基丙酮)双钯 (0),更优选例如是四(三苯膦)钯 (0) 或三(双亚苄基丙酮)双钯 (0)。该反应优选在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。

[0669] [羰基化合物 (6) 的制备]

[0670] 羰基化合物 (6) 可以例如按照步骤 2-1 由作为原料的化合物 (4) 来制备。具体而言,步骤 2-1 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。本领域技术人员已知的方法可以用于该反应。例如,在溶剂中在有或无相对于化合物 (4) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下将化合物 (4) 与相对于化合物 (4) 而言 1.0 至 5.0 当量化合物 (5) 搅拌(参见 D. D. Davey 等人, "J. Med. Chem.", 1991, 第 39 卷, 第 2671-2677 页)。所用的碱的优选的实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸钡、吡啶、二甲基吡啶和三乙胺。所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷。任选碱可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至 150°C。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或 / 和结晶来除去。

[0671] 羰基化合物 (6) 还可以例如按照步骤 2-10 由作为原料的化合物 (17) 来制备。具体而言,步骤 2-10 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。本领域技术人员已知的方法可以用于该反应。例如,可能使用如下两阶段方法:通过斯提勒 (Stille) 偶联反应,使用相对于化合物 (17) 而言 1.0 至 5.0 当量乙烯基锡化合物将化合物 (17) (其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)

转化为乙烯基化合物；然后通过臭氧氧化反应将羧酸氧化（例如参见 S. S. Chandran 等人，" Bioorg. Med. Chem. Lett. "，2001，第 11 卷，第 1493-1496 页）。还有可能使用过渡金属催化剂进行一氧化碳插入反应（例如参见 T. Okano 等人，" Bull. Chem. Soc. Jpn. "，1994，第 67 卷，第 2329-2332 页）。

[0672] [化合物 (4) 的制备]

[0673] 化合物 (4) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。如果不能市售获得，则优选的化合物 (4)（其中 L_3 代表氟原子、氯原子或溴原子）可以通过本领域技术人员已知的氧化反应将相应的醇化合物氧化来获得；或者羧基化合物可以通过已知的还原反应将相应的酯化合物还原来获得。

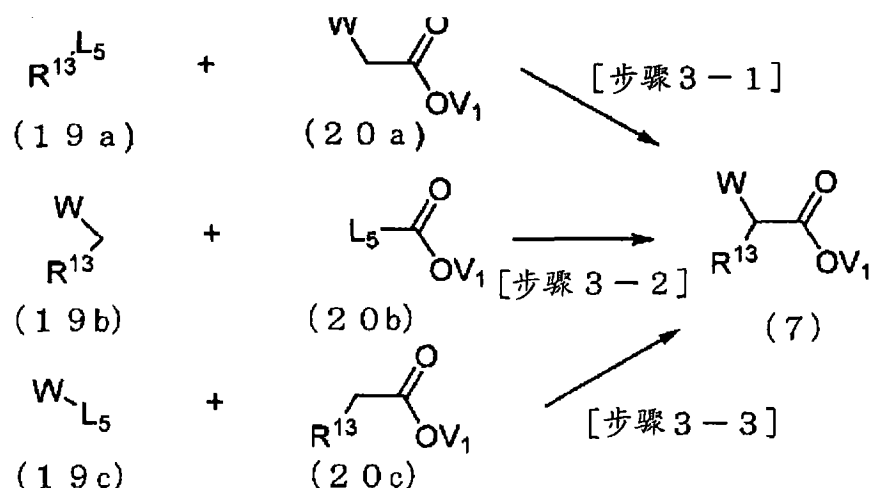
[0674] [化合物 (5) 的制备]

[0675] 在该步骤中所用的化合物 (5) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。（例如参见 M. Komoto 等人，" Agr. Biol. Chem. "，1968，第 32 卷，第 983-987 页；或 J. M. Kokosa 等人，" J. Org. Chem. "，1983，第 48 卷，第 3605-3607 页）。

[0676] [化合物 (7) 的制备]

[0677] [式 41]

[0678]



[0679] 在式中， R^{13} 、W、 L_5 和 V_1 如上文所定义。

[0680] 以上反应式显示了制备磷酸酯化合物 (7) 的方法的实例。具体而言，磷酸酯化合物 (7) 可市售获得或者可以通过以上步骤 3-1 至步骤 3-3 中所示和本领域技术人员已知的方法来获得（例如参见 C. Patois 等人，" Synth. Commun. "，1991，第 22 卷，第 2391 页；或 J. A. Jackson 等人，" J. Org. Chem. "，1989，第 20 卷，第 5556 页）。步骤 3-1 是通过如下方法获得所需的磷酸酯化合物 (7) 的步骤：例如在溶剂中在相对于磷酸酯化合物 (20a) 而言 1.0 至 1.5 当量碱的存在下将磷酸酯化合物 (20a) 与相对于磷酸酯化合物 (20a) 而言 1.0 至 2.0 当量烷基卤化合物 (19a) 搅拌以引入 R^{13} 。步骤 3-2 是通过如下方法获得所需的磷酸酯化合物 (7) 的步骤：在溶剂中在相对于磷酸酯化合物 (19b) 而言 1.0 至 1.5 当量碱的存在下将磷酸酯化合物 (19b) 与相对于磷酸酯化合物 (19b) 而言 1.0 至 2.0 当量卤代甲酸酯化合物 (20b) 搅拌。步骤 3-3 是通过如下方法获得所需的磷酸酯化合物 (7) 的步骤：在溶剂中在相对于磷酸酯化合物 (19c) 而言 1.0 至 1.5 当量碱的存在下将磷酸酯化合物 (19c) 与相对于磷酸酯化合物 (19c) 而言 1.0 至 2.0 当量酯化合物 (20c)

搅拌。所用的碱根据原料而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括氢化钠、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂和双(三甲基甲硅烷基)氨基钠。所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括己烷、甲苯、乙醚、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、六甲基磷酸三酰胺以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选是 -78°C 至 100°C 。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或/和结晶来除去。所需的磷酸酯化合物(7)可以通过本领域技术人员已知的技术对 R_3 进行修饰而有效地获得。

[0681] 在该步骤中所用的烷基卤化合物(19a)、磷酸酯化合物(19b)、磷酸卤化物化合物(19c)、磷酸酯化合物(20a)、卤代甲酸酯化合物(20b)和酯化合物(20c)可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。

[0682] [化合物(10)的制备]

[0683] 化合物(10)可以按照步骤2-4由化合物(6)和化合物(9)来制备。具体而言,步骤2-4根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。本领域技术人员已知的方法可以用于该反应(例如参见Journal of the American Chemistry, 1961, 第83卷, 第173页)。优选例如在溶剂中在相对于化合物(6)而言1.0至10.0当量碱的存在下将化合物(6)与相对于化合物(6)而言1.0至10.0当量化合物(9)搅拌。所用的碱根据原料而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括:有机碱,例如1,8-二氮杂二环[5,4,0]-7-十一碳烯和二异丙胺;以及碱金属盐,例如碳酸钾和碳酸钠。所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括己烷、甲苯、乙醚、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、六甲基磷酸三酰胺以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选是 -78°C 至 100°C 。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或/和结晶来除去。

[0684] [化合物(9)的制备]

[0685] 在该步骤中所用的化合物(9)可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。

[0686] [化合物(11)的制备]

[0687] 在该步骤中所用的化合物(11)可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。

[0688] [胺化合物(13)的制备]

[0689] 胺化合物(13)可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。优选该化合物可以按照步骤2-6由作为原料的硝基化合物(12)来制备。具体而言,步骤2-6中的还原反应根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。本领域技术人员已知的方法可以用于该反应(例如参见Shin Jikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程),第14卷, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou(有机化合物的合成和反应)[III],由日本化学会编写,丸善株式会社,1978年2月,第1333-1341页)。反应优

选例如是使用金属催化剂进行的催化还原方法或使用金属进行的还原方法。催化还原方法优选在氢气氛围中在常压至 100atm 下进行。在该反应中所用的金属催化剂的优选的实例包括铂、氧化铂、铂黑、阮内镍和披钨炭。在本反应中所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括甲醇、乙醇、乙醚、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿和乙酸乙酯。可以适宜地加入酸性物质如乙酸或盐酸以使反应有效地进行。使用金属进行的还原方法优选例如采用锌、铁或锡,优选例如使用盐酸、乙酸或氯化铵在酸性条件下进行。在本反应中所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括甲醇、乙醇和 2- 丙醇。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选是室温至 100℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或 / 和结晶来除去。

[0690] 优选的胺化合物 (13) 还可以按照步骤 2-8 中的偶联反应由作为原料的化合物 (15) 来制备,所述的化合物 (15) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。具体而言,步骤 2-8 中的偶联反应根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。本领域技术人员已知的方法可以用于该反应。优选例如可能使用如下的两阶段方法:使用过渡金属催化剂进行二苯酮亚胺的偶联反应,然后进行已知的二苯酮除去反应处理(例如参见 S. L. Buchwald 等人, " Tetrahedron Lett. ", 1997, 第 38 卷,第 6367-6370 页;或 J. F. Hartwig 等人, " J. Am. Chem. Soc. ", 1998, 第 120 卷,第 827-828 页)。在二苯酮亚胺的偶联反应中,在溶剂中在相对于化合物 (15) 而言 0.01 至 0.2 当量催化剂的存在下将化合物 (15) 与相对于化合物 (15) 而言 1.0 至 10.0 当量二苯酮亚胺搅拌。可以使用的催化剂的实例包括:已知的钯复合物,例如醋酸钯 (II)、二氯双(三苯膦)钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0) 和三(双亚苄基丙酮)双钯 (0);以及已知的镍催化剂,例如(1,5- 环辛二烯)镍 (0)。优选例如可以适宜地加入磷配体如三苯膦、三-邻甲基膦、三-叔丁基膦、2-(二-叔丁基膦基)联苯、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘、1,2-双(二苯膦基)乙烷或 1,1'-双(二苯膦基)二茂铁以使反应有效地进行。在碱的存在下可以获得优选的结果。所用的碱不受特别限制,其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括氢氧化钠、氢氧化钡、氟化钾、氟化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾和叔丁醇钠。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮和 N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至 100℃。该反应优选在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。本领域技术人员已知的方法可以用于在第二阶段后的处理(参见 T. W. Green, " 有机合成中的保护基团 " (" Protective Groups in Organic Synthesis "), 约翰·威利 (John Wiley & Sons) 公司, 1981)。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或 / 和结晶来除去。

[0691] 在优选的胺化合物 (13) 中,可以通过本领域技术人员已知的方法对 L_4 进行修饰,并且可以优选将 L_4 中的氢原子转化为卤素取代基(例如参见 ShinJikken Kagaku Koza (实

验化学中的新过程),第14卷,Yuki Kagobutsu NoGosei To Hannou(有机化合物的合成和反应)[I],由日本化学会编写,丸善株式会社,1977年11月,第354-360页)。

[0692] [硝基化合物(12)的制备]

[0693] 硝基化合物(12)可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。如果不能市售获得,则优选的化合物(12)(其中 L_4 代表氟原子、氯原子、溴原子或碘原子)可以由相应的前体通过本领域技术人员已知的硝化反应来有效地获得(例如参见Shin Jikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程),第14卷,Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou(有机化合物的合成和反应)[III],由日本化学会编写,丸善株式会社,1978年2月,第1261-1300页)。

[0694] [化合物(17)的制备]

[0695] 化合物(17)可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。优选例如化合物(17)可以 i) 按照步骤2-9由作为原料的化合物(15)或者 ii) 按照步骤2-7由作为原料的胺化合物(13)来制备。

[0696] 对于 i),步骤2-9通过与以上步骤2-1中的方法相同的方法来进行。

[0697] 对于 ii),例如可以在步骤2-7中通过如下方法将胺化合物(13)有效地转化为化合物(17):在第一阶段将胺化合物(13)用醋酸酐和甲酸的混合溶剂进行处理、在第二阶段在碱性条件下将化合物与化合物(14)缩合以及在第三阶段将缩合物与乙酸铵和乙酸加热。在第一阶段,在冰冷温度至50°C在相对于化合物(13)而言2.0至10.0当量醋酸酐和相对于化合物(13)而言10.0至20.0当量甲酸的混合溶剂中将化合物(13)搅拌。在第二阶段,优选使用相对于化合物(13)而言1.0至5.0当量碱。碱的实例包括氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂和双(三甲基甲硅烷基)氨基钠。在本反应中所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙醚、四氢呋喃、二甲基亚砷和N,N-二甲基甲酰胺。优选例如可以加入碘化钾或碘化钠以使反应有效地进行。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至100°C。在第三阶段,优选在50至100°C在相对于化合物(13)而言5.0至10.0当量乙酸铵和相对于化合物(13)而言10.0至20.0当量乙酸的混合物中将缩合物进行处理。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或/和结晶来除去。

[0698] 在该步骤的第二阶段中所用的化合物(14)可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。如果不能市售获得,则优选的化合物(14)可以由相应的羰基化合物通过本领域技术人员已知的卤化反应来制备(例如参见Shin Jikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程),第19卷,YukiGosei(有机合成)[I],由日本化学会编写,丸善株式会社,1992年6月,第363-482页)。

[0699] 可以通过本领域技术人员已知的技术对化合物(17)中的 L_4 进行修饰,并且可以优选例如将其转化为碘基团(例如参见S. L. Buchwald等人,"J. Am. Chem. Soc.",2002,第124卷,第14844-14845页)、低级烷基锡基团(例如参见J. Marti等人,"Synth. Commun.",2000,第30卷,第3023-3030页)或硼基团(例如参见N. Miyaura等人,"J.

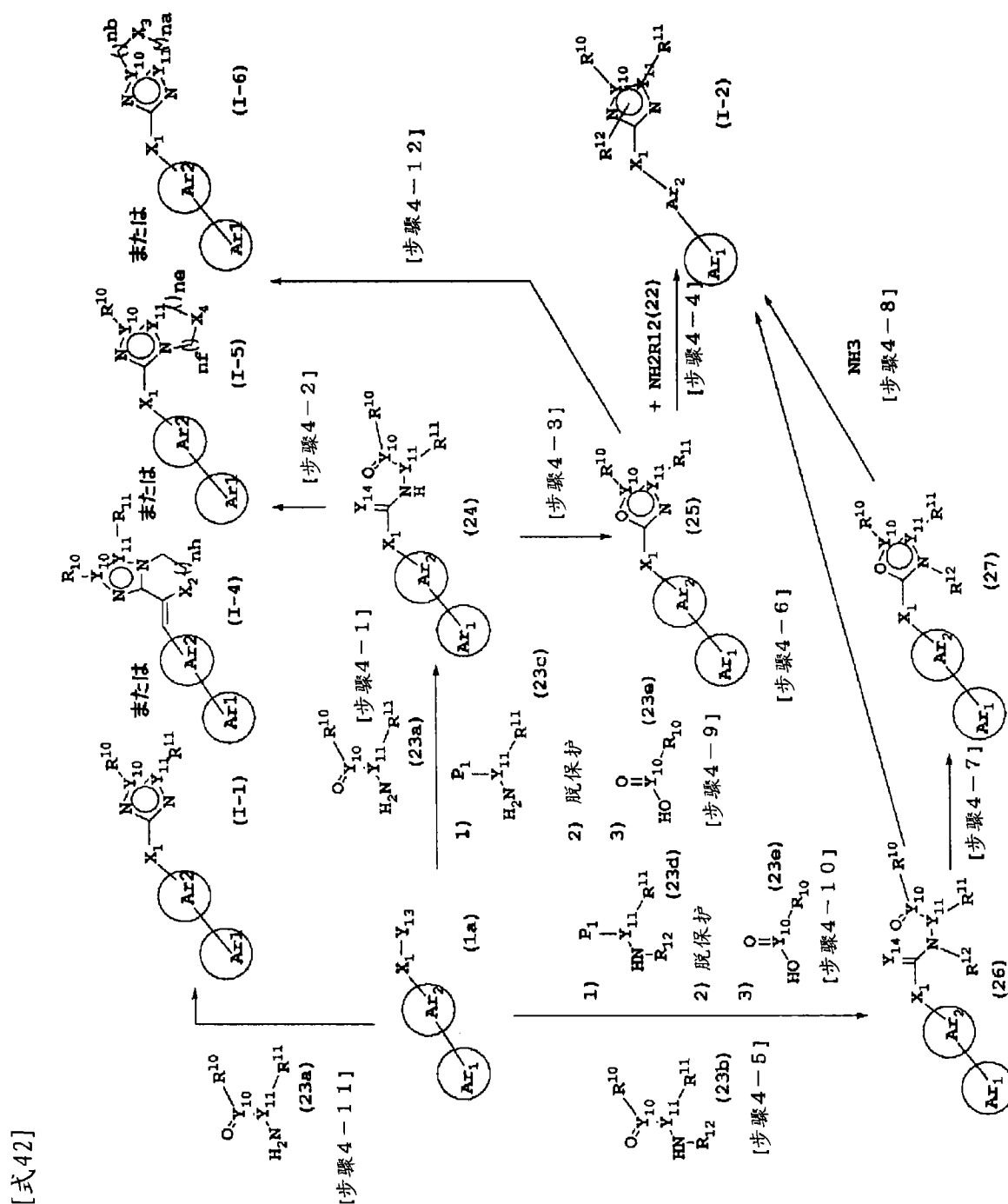
Org. Chem. ”, 1995, 第 60 卷, 第 7508-7510 页)。化合物 (18a) 和 (18b) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。

[0700] 通式 (I-1)、通式 (I-2) 或通式 (I-4) 化合物 (其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的两个形成环) 可以通过以上方法由作为原料的化合物 (2a) (其中 R^{10} 和 R^{11} 形成环) 来制备。当使用作为原料的化合物 (2a) (其中 R^{10} 或 R^{11} 代表被卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子取代的烷基) 进行如上方法时, 通式 (I-1)、通式 (I-2) 或通式 (I-4) 化合物 (其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的两个形成环) 可以按照步骤 1-2、步骤 1-5、步骤 1-6 或步骤 1-7 来制备。

[0701] [通用制备方法 2]

[0702] 以下将描述本发明的通式 (I) 化合物的通常使用的通用制备方法 2。

[0703]



[0704] 在式中, Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、na、nb、nh、nf 和 ne 如上文所定义; Y_{13} 代表羧基、酯基、硫代酸酯基、二硫代酸酯基、腈基、硫亚氨基醚基团 (thioimino ether group, チオイミノエーテル基) 或亚氨基醚基团 (iminoether group, およびイミノエーテル基); Y_{14} 代表氧原子、氮原子或硫原子; 且 P_1 代表氨基的保护基团, 例如甲基氨甲酸酯基、苄基氨甲酸酯基、叔丁基氨甲酸酯基、烯丙基、乙酰基或甲酰基。

[0705] 以上通用制备方法 2 包括如下方法: 按照步骤 4-1 或步骤 4-5 使化合物 (1a) 与胺化合物 (23a) 或胺化合物 (23b) 进行反应以将化合物 (1a) 转化为化合物 (24) 或化合物 (26), 或者按照步骤 4-9 或步骤 4-10 (为包括脱保护在内的三阶段反应) 将化合物 (1a) 转化为化合物 (24) 或化合物 (26), 以及在步骤 4-2 或步骤 4-6 中进一步使所得的化合物 (24) 或化合物 (26) 与氨、铵盐或甲酰胺进行反应以制备通式 (I-1)、通式 (I-2)、通式 (I-4)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物; 一旦在步骤 4-3 或步骤 4-7 中通过脱水反应将化合物 (24) 或化合物 (26) 转化为噁唑化合物 (25) 或化合物 (27), 则然后在步骤 4-4、步骤 4-8 或步骤 4-12 中使噁唑化合物 (25) 或化合物 (27) 与氨、铵盐、甲酰胺或胺化合物 (22) 进行反应以制备通式 (I-1)、通式 (I-2)、通式 (I-4)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物; 和按照步骤 4-11 使化合物 (1a) 与胺化合物 (23a) 进行反应以制备通式 (I-1)、通式 (I-4)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物。

[0706] [通式 (I-2) 化合物的制备]

[0707] 通式 (I-2) 化合物可以通过如下方法来制备: i) 按照步骤 4-6, 在酸或碱的存在下以及任选在氨、铵盐、甲酰胺等的存在下使化合物 (26) 进行反应。通式 (I-2) 化合物还可以通过如下方法来制备: ii) 按照步骤 4-4 或步骤 4-8, 使化合物 (25) 或化合物 (27) 与胺化合物 (22)、氨、铵盐、甲酰胺等进行反应。

[0708] 对于方法 i), 具体而言, 步骤 4-6 根据原料而不同, 并且不受特别限制, 其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应 (例如参见 Heterocyclic Compounds, 第 5 卷, 威利 (Wiley) 公司, 纽约, N. Y. 1957, 第 503 页; 和 Journal of Heterocyclic Chemistry, 1982, 第 19 卷, 第 193 页)。优选例如在溶剂中在相对于化合物 (26) 而言 1.0 至 100.0 当量氨、铵盐如乙酸铵或碳酸铵或者甲酰胺的存在下将化合物 (26) (其中 Y_{14} 代表氧原子或硫原子) 搅拌。所用的溶剂不受特别限制, 其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括: 醚溶剂, 例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚; 卤化溶剂, 例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿; 醇溶剂, 例如戊醇和异丙醇; 极性溶剂, 例如 N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮; 非极性溶剂, 例如甲苯、苯和二氯苯; 有机酸, 例如乙酸; 水; 以及它们的混合物。甲酰胺可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度, 优选例如是室温至 200℃。在优选的反应条件下, 反应在 1 至 24 小时内完成, 反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0709] 或者, 在溶剂中在有或无相对于化合物 (26) 而言 0.1 至 10 当量酸、碱或有机盐的存在下将化合物 (26) (其中 Y_4 代表氮原子) 搅拌。所用的酸、碱或有机盐的优选的实例包括: 无机酸, 例如盐酸和硫酸; 有机酸, 例如对甲苯磺酸和甲磺酸; 有机碱, 例如吡啶和二甲基氨基吡啶; 以及有机盐, 例如吡啶鎓对甲苯磺酸盐和四丁基氢氧化铵。所用的溶剂不受特

别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。可以使用的溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;醇溶剂,例如甲醇、乙醇、戊醇和异丙醇;极性溶剂,例如N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯、苯和二氯苯;水;以及它们的混合物。以上的酸、碱或有机盐可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至200℃。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0710] 对于方法 ii),具体而言,步骤 4-4 或步骤 4-8 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应(例如参见 Heterocyclic Compounds,第 5 卷,威利公司,纽约, N. Y. 1950,第 214 页;和 The Journal of Organic Chemistry,1962,第 27 卷,第 3240 页)。例如,在溶剂中将噁唑化合物 (25) 或化合物 (27) 与相对于化合物 (25) 或化合物 (27) 而言 1.0 至 100.0 当量胺化合物 (22)、氨、铵盐如乙酸铵或碳酸铵或者甲酰胺搅拌。所用的溶剂不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;醇溶剂,例如戊醇和异丙醇;极性溶剂,例如N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯、苯和二氯苯;有机酸,例如乙酸;水;以及它们的混合物。进行反应的胺源可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至200℃。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。在该步骤中所用的胺化合物 (22) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。

[0711] [通式 (I-1)、通式 (I-4)、通式 (I-5) 和通式 (I-6) 化合物的制备]

[0712] 通式 (I-1)、通式 (I-4)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物可以通过如下方法来制备:i) 按照步骤 4-2 或步骤 4-12,在氨、铵盐、甲酰胺等的存在下使化合物 (24) 或化合物 (25) 进行反应。通式 (I-1)、通式 (I-4)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物还可以通过如下方法来制备:按照步骤 4-11,使化合物 (1a) 与胺化合物 (23a) 进行反应。

[0713] 对于方法 i),具体而言,步骤 4-2 或步骤 4-12 与步骤 4-6 中的方法相同。

[0714] 对于方法 ii),具体而言,步骤 4-11 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应(例如参见 Journal of the Chemical Society,1962,第 5149 页;和 Journal of Medicinal Chemistry,1983,第 26 卷,第 1187 页)。例如,在溶剂中将化合物 (1a) (其中 Y¹³ 代表膦基、硫亚氨基醚基团或亚氨基醚基团) 与相对于化合物 (1a) 而言 1.0 至 5.0 当量胺化合物 (23a) 搅拌。所用的溶剂不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;醇溶剂,例如甲醇、乙醇、丁醇、戊醇和异丙醇;极性溶剂,例如N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯、苯和二氯苯;有机酸,例如乙酸;水;以及它们的混合物。当在相对于化合物 (1a) 而言 1.0 至 10.0 当量

有机胺如三乙胺、二异丙胺或吡啶或者碱金属盐如碳酸钾或碳酸钠的存在下进行反应时可以提高产率。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至 200℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 72 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0715] [化合物 (24) 和化合物 (26) 的制备]

[0716] 化合物 (24) 或化合物 (26) 可以按照步骤 4-1 或步骤 4-5 通过使化合物 (1a) 与胺化合物 (23a) 或胺化合物 (23b) 进行反应来制备。具体而言,步骤 4-1 或步骤 4-5 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中提及的已知方法可以用于该反应(例如参见 ShinJikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程),第 22 卷,Yuki Gosei(有机合成)[IV],由日本化学会编写,丸善株式会社,1992 年 11 月,第 137-163 页;和“有机合成”(Organic Synthesis),1941,I,第 5 页)。例如,在溶剂中在相对于化合物 (1a) 而言 0.1 至 10.0 当量缩合剂的存在下将化合物 (1a)(其中 Y_{13} 代表羧基)与相对于化合物 (1a) 而言 1.0 至 10.0 当量化合物 (23a) 或化合物 (23b) 搅拌。所用的缩合剂根据原料而不同,并且不受特别限制。缩合剂的优选的实例包括:无机酸,例如盐酸和硫酸;有机酸,例如对甲苯磺酸和甲磺酸;1,3-二环己基碳二亚胺、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷、氰基磷酸二乙酯和双(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰氯。优选例如可以加入相对于化合物 (1a) 而言 1.0 至 5.0 当量 N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑或二甲基氨基吡啶以使反应有效地进行。所用的溶剂根据原料和所用的缩合剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:卤化溶剂,例如氯仿、二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷;以及极性溶剂,例如四氢呋喃和 N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是冰冷温度至 150℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或 / 和结晶来除去。

[0717] 或者,在溶剂中将化合物 (1a)(其中 Y_{13} 代表氰基、亚氨基醚基团或硫亚氨基醚基团)与相对于化合物 (1a) 而言 1.0 至 100.0 当量胺化合物 (23a) 或胺化合物 (23b) 搅拌。所用的溶剂不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;醇溶剂,例如甲醇、乙醇和异丙醇;极性溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯、苯和二氯苯;有机酸,例如乙酸;有机碱,例如吡啶;水;以及它们的混合物。胺化合物 (23a) 或胺化合物 (24b) 可以用作溶剂。当使用相对于化合物 (1a) 而言 0.1 至 1.0 当量无机酸如盐酸、路易斯酸如三氟硼酸或有机酸如对甲苯磺酸或者相对于化合物 (1a) 而言 1.0 至 10.0 当量有机碱如三乙胺、吡啶和二异丙基乙胺时可以提高产率。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是 0 至 200℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0718] 化合物 (24) 或化合物 (26) 还可以按照步骤 4-9 或步骤 4-10 由化合物 (1a) 来制备。具体而言,步骤 4-9 或步骤 4-10 由包括脱保护步骤在内的三阶段反应组成。在第一阶段,通过脱水使化合物 (1a) 与化合物 (23c) 或化合物 (23d) 缩合。在第二阶段,将保护基团脱保护。在第三阶段,将缩合物与化合物 (23e) 缩合。

[0719] 第一阶段的缩合反应可以通过与步骤 4-1 中的方法相同的方法进行。第二阶段的脱保护反应根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应(参见 T. W. Green,《(有机合成中的保护基团》,约翰·威利公司,1999,第 615-626 页)。优选例如在溶剂中在相对于该化合物而言 1.0 至 100.0 当量酸的存在下将第一阶段中的缩合化合物(其中 P_1 代表叔丁基氨甲酸酯基)搅拌。所用的酸的实例包括:无机酸,例如盐酸和硫酸;以及有机酸,例如三氟乙酸和甲磺酸。所用的溶剂不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙酸乙酯、甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、二氯甲烷、氯仿、甲醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是 0 至 100°C。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0720] 第三阶段的缩合反应可以通过与步骤 4-1 中的方法相同的方法进行。

[0721] [化合物 (1a) 的制备]

[0722] 化合物 (1a) 可以通过与以上步骤 2-1 或步骤 2-10 中的方法相同的方法由化合物 (4) 或化合物 (17) 来制备。

[0723] [化合物 (25) 和化合物 (27) 的制备]

[0724] 化合物 (25) 或化合物 (27) 可以按照步骤 4-3 或步骤 4-7 由化合物 (24) 或化合物 (26) 通过脱水反应来制备。具体而言,步骤 4-3 或步骤 4-7 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应(例如参见“杂环化合物化学” The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 45; 威利公司,纽约,1986,第 1 页)。例如,在溶剂中在相对于化合物 (24) 或化合物 (26) 而言 1.0 至 100.0 当量脱水试剂的存在下将化合物 (24) 或化合物 (26) 搅拌。所用的脱水试剂根据原料而不同,并且不受特别限制。脱水试剂的优选的实例包括磷酰氯、亚硫酰氯、光气、三光气、羰二咪唑、盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、三苯膦-四氯化碳和三苯膦-四溴化碳。所用的溶剂不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;极性溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯、苯和二氯苯;以及它们的混合物。脱水试剂可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是 0 至 200°C。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0725] [化合物 (23a)、化合物 (23b)、化合物 (23c)、化合物 (23d) 和化合物 (23e) 的制备]

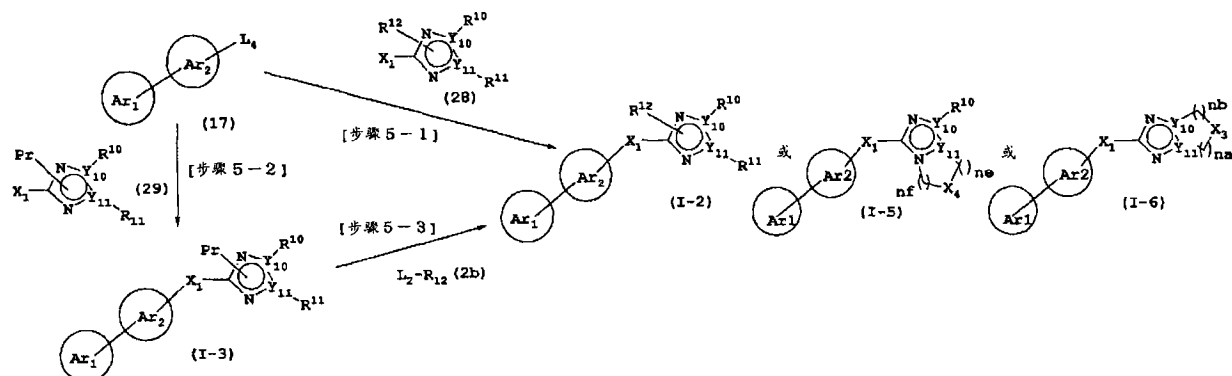
[0726] 化合物 (23a)、化合物 (23b)、化合物 (23c)、化合物 (23d) 和化合物 (23e) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来获得。

[0727] [通用制备方法 3]

[0728] 以下将描述本发明的通式 (I) 化合物的通常使用的通用制备方法 3。

[0729] [式 43]

[0730]



[0731] 在式中, Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 L_2 、 L_4 、 na 、 nb 、 nf 和 ne 如上文所定义;并且 Pr 代表杂环氮原子的保护基团,例如三苯甲基、甲氧基甲基、苄基或甲磺酸基。

[0732] 以上通用制备方法 3 包括如下方法:在步骤 5-1 中使化合物 (17) 与杂环化合物 (28) 进行反应以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物;和在步骤 5-2 中使化合物 (17) 与具有保护基团的杂环化合物 (29) 进行反应以一次将化合物 (17) 转化为具有保护基团的通式 (I-3) 化合物;以及在步骤 5-3 中将通式 (I-3) 化合物的保护基团脱保护并使该化合物与化合物 (2b) 进行反应以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物。

[0733] [通式 (I-2) 和 (I-3) 化合物的制备]

[0734] 通式 (I-2) 或 (I-3) 化合物可以通过如下方法来制备:i) 按照步骤 5-1 或步骤 5-2 使化合物 (17) 与化合物 (28) 或化合物 (29) 进行反应。通式 (I-2) 化合物还可以通过如下方法来制备:ii) 按照步骤 5-3 将通式 (I-3) 化合物的保护基团脱保护,然后使该化合物与化合物 (2b) 进行反应。

[0735] 对于方法 i), 具体而言, 步骤 5-1 或步骤 5-2 根据原料而不同, 并且不受特别限制, 其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法、例如米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应 (例如参见 R. F. Heck, "有机反应", 1982, 第 27 卷, 第 345 页) 或茵头 (Sonogashira) 反应 (例如参见 K. Sonogashira, "综合有机合成", 1991, 第 3 卷, 第 521 页) 可以用于该反应。

[0736] 在米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应中, 例如在溶剂中在相对于化合物 (17) 而言 0.01 至 0.5 当量过渡金属催化剂的存在下将化合物 (17) (其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基) 与相对于化合物 (17) 而言 1.0 至 5.0 当量化合物 (28) 或化合物 (29) (其中 X_1 代表链烯基) 搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是钯复合物, 更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯 (II)、二氯双(三苯膦)钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0) 或三(双亚苄基丙酮)双钯 (0)。优选例如可以加入磷配体如三苯膦、三-邻甲苯基膦、三-叔丁基膦或 2-(二-叔丁基膦基)联苯以使反应有效地进行。在碱的存在下可以获得优选的结果。所用的碱不受特别限制, 其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。

碱的优选的实例包括三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二环己基甲胺和四丁基氯化铵。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0737] 在Sonogashira反应中,例如在溶剂中在相对于化合物(17)而言0.01至0.5当量过渡金属催化剂的存在下将化合物(17)(其中 L_4 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(17)而言1.0至5.0当量化合物(28)或化合物(29)(其中 X_1 代表炔基)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。优选例如可以加入磷配体如三苯膦、三-邻甲基苯基膦或三-叔丁基膦以使反应有效地进行。在反应中,当例如加入金属卤化物或季铵盐、优选碘化铜(I)、氯化锂、四丁基氟化铵或氧化银(I)时可以获得良好的结果。在碱的存在下可以获得优选的结果。此处所用的碱不受特别限制,其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、哌啶和吡啶。所用的溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。溶剂的更优选的实例包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

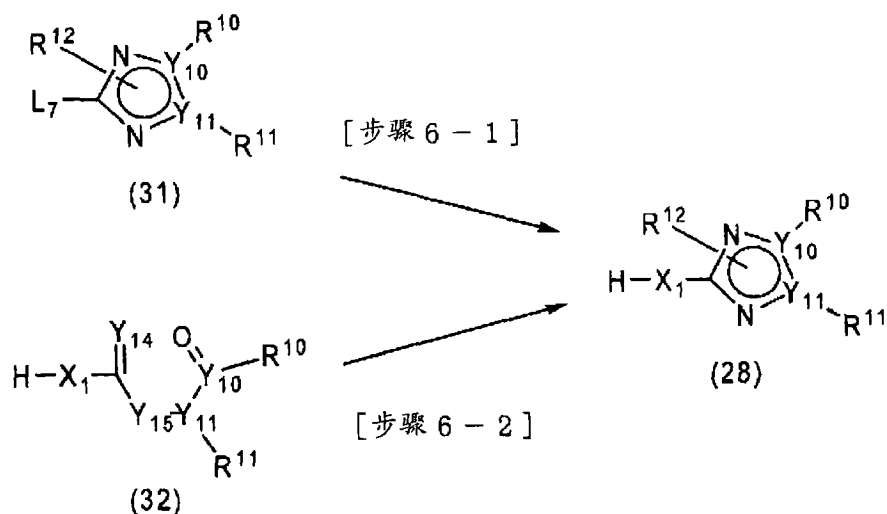
[0738] 对于方法ii),具体而言,步骤5-3包括第一阶段的脱保护反应和第二阶段的与化合物(2b)的反应。第一阶段的脱保护反应根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应(参见T. W. Green,《有机合成中的保护基团》,约翰·威利公司,1999,第615-626页)。优选例如在溶剂中在相对于通式(I-3)化合物而言1.0至100.0当量酸或碱的存在下将通式(I-3)化合物搅拌。所用的酸的优选的实例包括:无机酸,例如盐酸和硫酸;以及有机酸,例如三氟乙酸、甲磺酸和对甲苯磺酸,所用的碱的优选的实例包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠和氢氧化钾;碱金属碳酸盐,例如碳酸钾和碳酸钠;以及有机胺,例如氨和甲胺。所用的溶剂不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、苯、甲苯、二甲苯、氯仿、二氯甲烷、水;以及它们的混合物。酸或碱可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成脱保护反应的温度,优选例如是室温至150℃。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。第二阶段的

化合物 (I-3) 与化合物 (2b) 的反应可以通过与步骤 1-3 中的方法相同的方法来进行。

[0739] [化合物 (28) 的制备]

[0740] [式 44]

[0741]



[0742] 在式中, X_1 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{14} 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 如上文所定义; L_7 代表氢原子、卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子, 磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基、三烷基锡基团或离去基团如硼酸基或硼酸酯基; 且 Y_{15} 代表可以被选自以上取代基集合 A4 的取代基所取代的氧原子或氮原子。

[0743] 化合物 (28) 可以通过如下方法来制备: i) 按照步骤 6-1 使化合物 (31) 与烯烃或炔烃化合物缩合。化合物 (28) 还可以通过如下方法来制备: ii) 按照步骤 6-2 将化合物 (32) 环化。

[0744] 对于方法 i), 具体而言, 步骤 6-1 根据原料而不同, 并且不受特别限制, 其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法、例如米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应 (例如参见 R. F. Heck, "有机反应", 1982, 第 27 卷, 第 345 页)、铃木宫浦 (Suzuki-Miyaura) 反应 (例如参见 A. Suzuki, "化学综述", 1995, 第 95 卷, 第 2457 页)、茵头 (Sonogashira) 反应 (参见 K. Sonogashira, "综合有机合成", 1991, 第 3 卷, 第 521 页) 或斯提勒 (Stille) 偶联反应 (例如参见 J. K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, 第 25 卷, 第 508 页) 可以用于该反应。

[0745] 在米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应中, 例如在溶剂中在相对于化合物 (31) 而言 0.01 至 0.2 当量过渡金属催化剂的存在下将化合物 (31) (其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基) 与相对于化合物 (31) 而言 1.0 至 5.0 当量烯烃化合物 (其中烯烃化合物指在分子中具有双键的化合物) 搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是钯复合物, 更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯 (II)、二氯双(三苯膦)钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0) 或三(双亚苄基丙酮)双钯 (0)。优选例如可以加入膦配体如三苯膦、三-邻甲苯基膦、三-叔丁基膦或 2-(二-叔丁基膦基)联苯以使反应有效地进行。在碱的存在下可以获得优选的结果。所用的碱不受特别限制, 其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二环己基甲胺和四丁基氯化铵。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同, 并且不受特别限制, 其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙

腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0746] 在铃木宫浦(Suzuki-Miyaura)反应中,例如在溶剂中在相对于化合物(31)而言0.01至0.5当量过渡金属催化剂的存在下将化合物(31)(其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(31)而言1.0至5.0当量烯烃或炔烃硼酸或硼酸酯化合物(其中硼酸或硼酸酯化合物指与双键或三键直接键合的硼酸或硼酸酯化合物)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选是已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。优选例如可以加入膦配体如三苯膦、三-邻甲苯基膦、三环己基膦或三-叔丁基膦以使反应有效地进行。还可以例如加入季铵盐、优选四丁基氯化铵或四丁基溴化铵以使反应有效地进行。在该反应中,在碱的存在下可以获得优选的结果。此时所用的碱根据原料、所用的溶剂等不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括氢氧化钠、氢氧化钡、氟化钾、氟化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯和磷酸钾。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、水以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至200℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。所需的化合物(28)还可以通过上文相同的方法由将硼酸化合物或硼酸酯化合物(31)(其中 L_7 代表硼酸基或硼酸酯基)与卤代烯烃化合物或烯醇三氟甲磺酸酯化合物合并来获得。

[0747] 在茑头(Sonogashira)反应中,例如在溶剂中在相对于化合物(31)而言0.01至0.5当量过渡金属催化剂的存在下将化合物(31)(其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(31)而言1.0至5.0当量炔烃化合物(其中炔烃化合物指在分子中具有 $HC \equiv C-$ 的化合物)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。优选例如可以加入膦配体如三苯膦、三-邻甲苯基膦或三-叔丁基膦以使反应有效地进行。在反应中,当例如加入金属卤化物或季铵盐、优选碘化铜(I)、氯化锂、四丁基氟化铵或氧化银(I)时可以获得良好的结果。在碱的存在下可以获得优选的结果。此处所用的碱不受特别限制,其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、哌啶和吡啶。所用的溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。溶剂的更优选的实例包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进

行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0748] 在斯提勒 (Stille) 偶联反应中,例如在溶剂中在相对于化合物 (31) 而言 0.01 至 0.2 当量过渡金属催化剂的存在下将化合物 (31) (其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸酯基) 与相对于化合物 (31) 而言 1.0 当量或更多当量三烷基锡化合物 (其中三烷基锡化合物指与双键或三键直接键合的烷基锡化合物) 搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯 (II)、二氯双 (三苯膦) 钯 (II)、四 (三苯膦) 钯 (0) 或三 (双亚苄基丙酮) 双钯 (0)。可以加入 0.1 至 5.0 当量卤化铜 (I) 或 / 和氯化锂以使反应有效地进行。所用的溶剂的优选的实例包括甲苯、二甲苯、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮和二甲基亚砷。反应温度必须是完成偶联反应的温度,优选例如是室温至 100℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。所需的化合物 (28) 还可以通过与上文相同的方法由将锡化合物 (31) (其中 L_7 代表三烷基锡基团) 与卤代烯烃化合物或烯醇三氟甲磺酸酯化合物合并来获得。卤代烯烃化合物指与分子中的双键键合的氢原子被卤素原子替换的化合物。烯醇三氟甲磺酸酯化合物指分子中的烯醇酯基的氢原子被三氟甲磺酰基替换的化合物。

[0749] 对于方法 ii), 具体而言,步骤 6-2 可以通过与步骤 4-2 或步骤 4-6 中的方法相同的方法来进行。

[0750] [化合物 (31) 的制备]

[0751] 化合物 (31) 可市售获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。如果不能市售获得,则化合物 (31) (其中 L_7 是硼酸基或硼酸酯基) 可以例如通过本领域技术人员已知的方法来制备,虽然方法可根据原料而不同 (例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 22 卷, Yuki Gosei (有机合成) [VI], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 9 月, 第 61-90 页)。化合物 (31) (其中 L_7 是三烷基锡基团) 可以通过本领域技术人员已知的方法来制备, 虽然方法可根据原料而不同 (例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 22 卷, Yuki Gosei (有机合成) [VI], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 9 月, 第 179-201 页)。

[0752] [化合物 (32) 的制备]

[0753] 化合物 (32) 可市售获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。如果不能市售获得,则化合物 (32) 可以例如通过与步骤 1-1 或步骤 4-1 中的方法相同的方法来制备。

[0754] [化合物 (29) 的制备]

[0755] 化合物 (29) 可市售获得,或者,如果不能市售获得,则它可以通过与化合物 (28) 中相同的方法来制备。

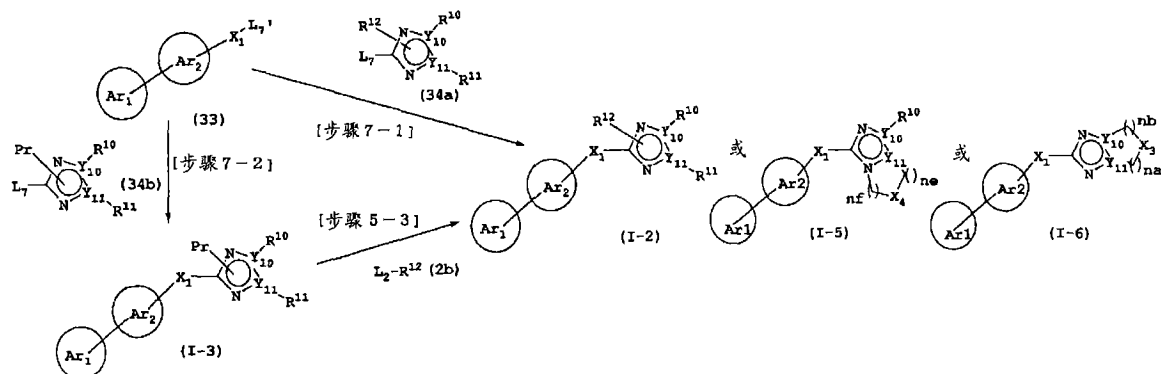
[0756] 通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物可以通过与上文相同的方法由作为原料的化合物 (28) 或化合物 (29) (其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的两个形成环) 来制备。

[0757] [通用制备方法 4]

[0758] 以下将描述本发明的通式 (I) 化合物的通常使用的通用制备方法 4。

[0759] [式 45]

[0760]



[0761] 在式中, Ar₁、Ar₂、X₁、X₃、X₄、Y₁₀、Y₁₁、R¹⁰、R¹¹、R¹²、L₂、L₇、Pr、na、nb、nf 和 ne 如上文所定义;且 L₇' 代表氢原子、卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子、磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基、三烷基锡基团或离去基团如硼酸基或硼酸酯基。

[0762] 以上通用制备方法 4 包括如下方法:在步骤 7-1 中使化合物 (33) 与杂环化合物 (34a) 缩合以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物;和在步骤 7-2 中使化合物 (33) 与具有保护基团的杂环化合物 (34b) 缩合以将化合物 (33) 转化为具有保护基团的通式 (I-3) 化合物,和在步骤 5-3 中将通式 (I-3) 化合物的保护基团脱保护并随后使该化合物与化合物 (2b) 进行反应以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物。

[0763] [通式 (I-2) 化合物和通式 (I-3) 化合物的制备]

[0764] 通式 (I-2) 化合物或通式 (I-3) 化合物可以按照步骤 7-1 或步骤 7-2 通过使化合物 (33) 与化合物 (34a) 或化合物 (34b) 进行反应来制备。具体而言,步骤 7-1 或步骤 7-2 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法可以用于该反应。方法的优选的实例包括米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应(例如参见 R. F. Heck, "有机反应", 1982, 第 27 卷, 第 345 页)、铃木宫浦 (Suzuki-Miyaura) 反应(例如参见 A. Suzuki, "化学综述.", 1995, 第 95 卷, 第 2457 页)、茵头 (Sonogashira) 反应(参见 K. Sonogashira, "综合有机合成", 1991, 第 3 卷, 第 521 页)和斯提勒 (Stille) 偶联反应(例如参见 J. K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, 第 25 卷, 第 508 页)。

[0765] 在米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应中,例如在溶剂中在相对于化合物 (33) 而言 0.01 至 1.0 当量过渡金属催化剂的存在下将化合物 (33) (其中 L₇' 代表氢原子且 X₁ 代表链烯基)与相对于化合物 (33) 而言 0.5 至 5.0 当量化合物 (34a) 或化合物 (34b) (其中 L₇ 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯 (II)、二氯双(三苯膦)钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0) 或三(双亚苄基丙酮)双钯 (0)。优选例如可以加入磷配体如三苯膦、三-邻甲苯基膦、三-叔丁基膦或 2-(二-叔丁基膦基)联苯以使反应有效地进行。在碱的存在下可以获得优选的结果。所用的碱不受特别限制,其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二环己基

甲胺和四丁基氯化铵。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0766] 在铃木宫浦(Suzuki-Miyaura)反应中,例如在溶剂中在相对于化合物

[0767] (33)而言0.01至1.0当量过渡金属催化剂的存在下将化合物(33)(其中 L_7' 代表硼酸基或硼酸酯基)与相对于化合物(33)而言0.5至5.0当量化合物(34a)或化合物(34b)(其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。优选例如可以加入膦配体如三苯膦、三-邻甲苯基膦、三环己基膦或三-叔丁基膦以使反应有效地进行。当例如适宜地加入季铵盐、优选四丁基氯化铵或四丁基溴化铵时可以获得良好的结果。在该反应中,在碱的存在下可以获得优选的结果。此时所用的碱根据原料、所用的溶剂等而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括氢氧化钠、氢氧化钡、氟化钾、氟化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯和磷酸钾。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、水以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至200℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。所需的通式(I-2)或通式(I-3)化合物还可以通过上文相同的方法由将化合物(33)(其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)与化合物(34a)或化合物(34b)(其中 L_7 代表硼酸基或硼酸酯基)合并来获得。

[0768] 在茑头(Sonogashira)反应中,例如在溶剂中在相对于化合物(33)而言0.01至1.0当量过渡金属的存在下将炔烃化合物(33)(其中 L_7' 代表氢原子且 X_1 代表炔基)与相对于化合物(33)而言0.5至5.0当量化合物(34a)或化合物(34b)(其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。优选例如可以加入膦配体如三苯膦、三-邻甲苯基膦或三-叔丁基膦以使反应有效地进行。在反应中,当例如加入金属卤化物或季铵盐、例如优选碘化铜(I)、氯化锂、四丁基氟化铵或氧化银(I)时可以获得良好的结果。在碱的存在下可以获得优选的结果。此处所用的碱不受特别限制,其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、

哌啶和吡啶。所用的溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷以及它们的混合物。溶剂的更优选的实例包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、1-甲基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0769] 在斯提勒(Stille)偶联反应中,例如在溶剂中在相对于化合物(33)而言0.01至1.0当量过渡金属催化剂的存在下将化合物(33)(其中 L_7' 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(33)而言0.5至5.0当量化合物(34a)或化合物(34b)(其中 L_7 代表烷基锡基团)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0),并且例如更优选四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。可以适宜地使用0.1至5.0当量卤化铜(I)或/和氯化锂以使反应有效地进行。所用的溶剂的优选的实例包括甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砷以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。所需的通式(I-2)或通式(I-3)化合物还可以通过与上文相同的方法由将化合物(33)(其中 L_7 代表三烷基锡基团)与化合物(34a)或化合物(35b)(其中 L_3 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸酯基)合并来获得。

[0770] [化合物(34a)和化合物(34b)的制备]

[0771] 化合物(34a)或化合物(34b)可以通过与化合物(31)中相同的方法来制备。

[0772] [化合物(33)的制备]

[0773] 化合物(33)可以通过与步骤2-7或步骤2-9中相同的方法由化合物(13)或化合物(15)来制备。

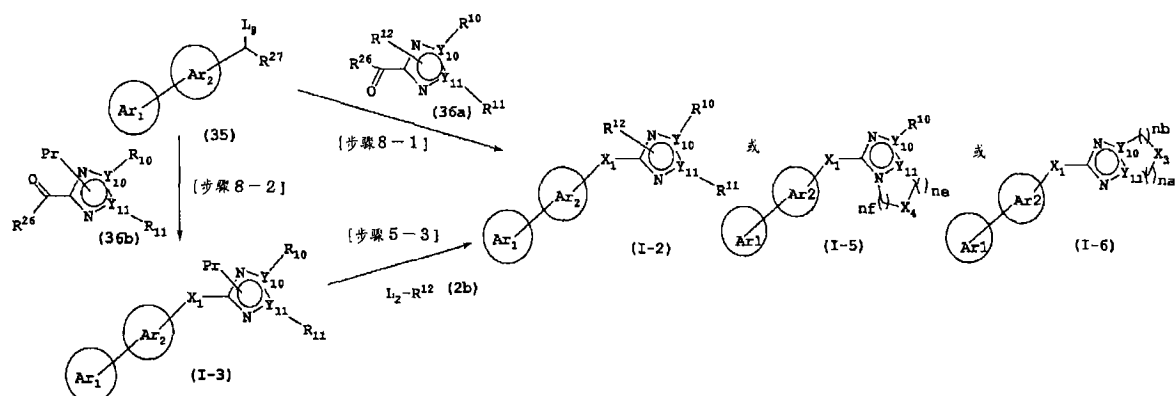
[0774] 通式(I-5)或通式(I-6)化合物可以通过以上方法由作为原料的化合物(34a)或化合物(34b)(其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的两个形成环)来制备。

[0775] [通用制备方法5]

[0776] 以下将描述本发明的通式(I)化合物的通常使用的通用制备方法5。

[0777] [式46]

[0778]



[0779] 在式中, Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 R^{26} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、Pr、na、nb、nf、ne 和 L_2 如上文所定义; L_8 代表亚磷酸酯基(亜リン酸エステル基)如二乙基磷酰基、磷盐如三苯基溴化磷、硅烷基如三甲基甲硅烷基或者羧基;且 R^{27} 代表选自以上取代基集合 A3 的基团。

[0780] 以上通用制备方法 5 是如下方法的实例:在步骤 8-1 中使化合物 (35) 与杂环化合物 (36a) 缩合以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物;或者在步骤 8-2 中使化合物 (35) 与具有保护基团的杂环化合物 (36b) 进行反应以一次将化合物 (35) 转化为具有保护基团的通式 (I-3) 化合物,和在步骤 5-3 中将通式 (I-3) 化合物的保护基团脱保护并随后使该化合物与化合物 (2b) 进行反应以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物。

[0781] [通式 (I-2) 化合物和通式 (I-3) 化合物的制备]

[0782] 通式 (I-2) 化合物或通式 (I-3) 化合物可以按照步骤 8-1 或步骤 8-2 通过使化合物 (35) 与化合物 (36a) 或 (36b) 进行反应来制备。具体而言,步骤 8-1 或步骤 8-2 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。可以使用在多篇文献中述及的已知方法、例如维梯希反应、霍纳-埃蒙斯反应或彼得森反应(例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程),第 19 卷, Yuki Gosei(有机合成)[I],由日本化学会编写,丸善株式会社,1992 年 6 月,第 57-85 页)。

[0783] 在维梯希反应中,例如在溶剂中在相对于化合物 (35) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下将化合物 (35)(其中 L_8 代表磷盐)与相对于化合物 (35) 而言 0.5 至 2.0 当量羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 搅拌。该反应可以是如下方法:首先使化合物 (35) 与碱进行反应,形成磷内鎓盐,然后将羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 加入到内鎓盐中;或者可以是如下方法:在化合物 (35) 和羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 的存在下加入碱。所用的碱根据原料和溶剂而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠和氢氧化锂;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠;醇的碱金属盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾;有机碱,例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯;有机金属,例如丁基锂和二异丁基氨基锂;以及碱金属氢化物,例如氢化钠。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。所用的溶剂的优选的实例包括:极性溶剂,例如硝基甲烷、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷;醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷;非极性溶剂,例如苯、甲苯和二甲苯;醇溶剂,例如乙醇和甲醇;卤化溶剂,例如氯仿和二氯甲烷;水;以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是 -78 至 150℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以

通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0784] 在霍纳 - 埃蒙斯反应中,例如在溶剂中在相对于化合物 (35) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下使化合物 (35) (其中 L_8 代表亚磷酸酯基) 与相对于化合物 (35) 而言 0.5 至 2.0 当量羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 进行反应。该反应可以是如下方法:首先将化合物 (35) 与碱进行处理以形成负碳离子,然后将羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 加入到负碳离子中;或者可以是如下方法:在化合物 (35) 和羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 的存在下加入碱。所用的碱根据原料和溶剂而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠和氢氧化锂;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠;醇的碱金属盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾;有机碱,例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯;有机金属,例如丁基锂和二异丁基氨基锂;碱金属氢化物,例如氢化钠;和碱金属氨盐,例如氨基钠。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:极性溶剂,例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷;醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷;非极性溶剂,例如苯、甲苯和二甲苯;醇溶剂,例如乙醇和甲醇;水;以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是 -78 至 150°C。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0785] 在彼得森反应中,例如在溶剂中在相对于化合物 (35) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下使化合物 (35) (其中 L_8 代表硅烷基) 与相对于化合物 (35) 而言 0.5 至 2.0 当量羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 进行反应。该反应可以是如下方法:首先将化合物 (35) 与碱进行处理以形成负碳离子,然后将羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 加入到负碳离子中;或者可以是如下方法:在化合物 (35) 和羰基化合物 (36a) 或化合物 (36b) 的存在下加入碱。所用的碱根据原料和溶剂而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠和氢氧化锂;碱金属碳酸盐,例如碳酸钠;醇的碱金属盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾;有机碱,例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯;有机金属,例如丁基锂和二异丁基氨基锂;碱金属氢化物,例如氢化钠;和碱金属氨盐,例如氨基钠。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:极性溶剂,例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷;醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷;非极性溶剂,例如苯、甲苯和二甲苯;醇溶剂,例如乙醇和甲醇;水;以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是 -78 至 150°C。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0786] [化合物 (36a) 和化合物 (36b) 的制备]

[0787] 化合物 (36a) 和化合物 (36b) 可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的技术来制备。如果不能市售获得,则这些化合物可以例如通过将化合物 (31) 酰化来制备(例

如参见 Shin Jikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程), 第 21 卷, Yuki Gosei(有机合成) [III], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1991 年 2 月, 第 184-194 页)。

[0788] [化合物 (35) 的制备]

[0789] 化合物 (35) 可以通过在多篇文献中述及的已知方法由作为原料的化合物 (6) 或化合物 (17) 来制备。优选例如: i) 作为维梯希试剂的化合物 (35) (其中 L_8 代表磷盐) 可以通过本领域技术人员已知的方法将相应的醇化合物卤化来制备 (例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程), 第 19 卷, Yuki Gosei(有机合成) [1], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 6 月, 第 430-438 页), 然后使该化合物与有机磷化合物如三苯膦进行反应 (例如参见《有机反应》(Organic Reaction), 1965, 第 14 卷, 第 270 页)。 ii) 作为霍纳 - 埃蒙斯试剂的化合物 (35) (其中 L_8 代表亚磷酸酯基) 可以通过本领域技术人员已知的方法将相应的醇化合物卤化来制备 (例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza(实验化学中的新过程), 第 19 卷, Yuki Gosei(有机合成) [I], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 6 月, 第 430-438 页), 然后通过阿尔布蜀夫 (Arbuzov) 反应使该化合物与烷基氧磷 (アルキルホスフィナイトを, alkyl phosphinite) 进行反应 (例如参见《化学综述》(Chemical Review), 1981, 第 81 卷, 第 415 页) 或者通过贝克尔 (Becker) 反应使该化合物与金属亚膦酸盐 (金属ホスホナイト, metal phosphonite) 进行反应 (例如参见 Journal of the American Chemical Society, 1945, 第 67 卷, 第 1180 页)。或者, 霍纳 - 埃蒙斯反应试剂可以在碱的存在下由相应的羰基化合物和氯代磷酸酯 (クロロホスフェイト, chlorophosphate) 来制备 (例如参见 The Journal of Organic Chemistry, 1989, 第 54 卷, 第 4750 页)。 iii) 作为彼得森试剂的化合物 (35) (其中 L_9 代表硅烷基) 可以在碱的存在下由相应的卤素化合物和三烷基甲硅烷基氯来制备 (例如参见 Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 第 248 卷, 第 51 页)。

[0790] 通式 (I-5) 化合物或通式 (I-6) 化合物可以通过以上方法由作为原料的化合物 (36a) 或化合物 (36b) (其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的两个形成环) 来制备。

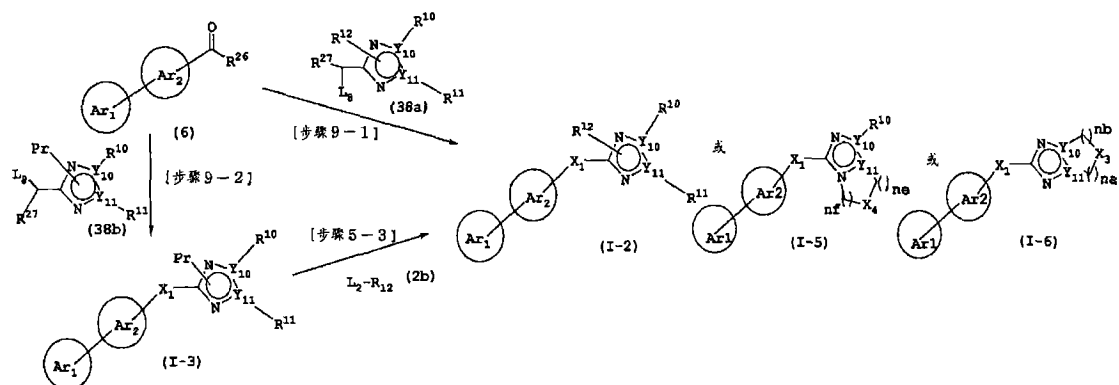
[0791] [通用制备方法 6]

[0792] 以下将描述本发明的通式 (I) 化合物的通常使用的通用制备方法 6。

[0793] [式 47]

[0794] [式 47]

[0795]



[0796] 在式中, Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 L_2 、 L_8 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 Pr 、 na 、 nb 、 nf 和 ne 如上文所定义。

[0797] 以上通用制备方法 6 是如下方法的实例：在步骤 9-1 中使化合物 (6) 与杂环化合物 (38a) 缩合以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物；或者在步骤 9-2 中使化合物 (6) 与具有保护基团的杂环化合物 (38b) 缩合以将化合物 (6) 转化为具有保护基团的通式 (I-3) 化合物，和在步骤 5-3 中将通式 (I-3) 化合物的保护基团脱保护并随后使该化合物与化合物 (2b) 进行反应以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物。

[0798] [通式 (I-2) 化合物和通式 (I-3) 化合物的制备]

[0799] 通式 (I-2) 或通式 (I-3) 化合物可以按照步骤 9-1 或步骤 9-2 通过使化合物 (6) 与化合物 (38a) 或化合物 (36b) 进行反应来制备。具体而言，步骤 9-1 或步骤 9-2 根据原料而不同，并且不受特别限制，其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法、例如维梯希反应、霍纳-埃蒙斯反应或彼得森反应可以用于该反应（例如参见 Jikken Kagaku Koza（实验化学中的过程），第 19 卷，Yuki Gosei（有机合成）[I]，由日本化学会编写，丸善株式会社，1992 年 6 月，第 57-85 页）。

[0800] 在维梯希反应中，例如在溶剂中在相对于羰基化合物 (6) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下将羰基化合物 (6) 与相对于羰基化合物 (6) 而言 0.5 至 2.0 当量化合物 (38a) 或化合物 (38b)（其中 L_g 代表磷盐）搅拌。该反应可以是如下方法：首先使化合物 (38a) 或化合物 (38b) 与碱进行反应以形成磷内鎓盐，然后将羰基化合物 (6) 加入到内鎓盐中；或者可以是如下方法：在羰基化合物 (6) 和化合物 (38a) 或化合物 (38b) 的存在下加入碱。所用的碱根据原料和溶剂而不同，并且不受特别限制。碱的优选的实例包括：碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化锂；碱金属碳酸盐，例如碳酸钠；醇的碱金属盐，例如甲醇钠和叔丁醇钾；有机碱，例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯；有机金属，例如丁基锂和二异丁基氨基锂；以及碱金属氢化物，例如氢化钠。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同，并且不受特别限制，其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。所用的溶剂的优选的实例包括：极性溶剂，例如硝基甲烷、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷；醚溶剂，例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷；非极性溶剂，例如苯、甲苯和二甲苯；醇溶剂，例如乙醇和甲醇；卤化溶剂，例如氯仿和二氯甲烷；水；以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是 -78 至 150℃。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0801] 在霍纳-埃蒙斯反应中，例如在溶剂中在相对于羰基化合物 (6) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下将羰基化合物 (6) 与相对于羰基化合物 (6) 而言 0.5 至 2.0 当量化合物 (38a) 或化合物 (38b)（其中 L_g 代表亚磷酸酯基）搅拌。该反应可以是如下方法：首先将化合物 (38a) 或化合物 (38b) 与碱进行处理以形成负碳离子，然后将羰基化合物 (6) 加入到负碳离子中；或者可以是如下方法：在羰基化合物 (6) 和化合物 (38a) 或化合物 (38b) 的存在下加入碱。所用的碱根据原料和溶剂而不同，并且不受特别限制。碱的优选的实例包括：碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化锂；碱金属碳酸盐，例如碳酸钠；醇的碱金属盐，例如甲醇钠和叔丁醇钾；有机碱，例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯；有机金属，例如丁基锂和二异丁基氨基锂；碱金属氢化物，例如氢化钠；和碱金属氨盐，例如氨基钠。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同，并且不受特别限制，其范围是溶剂不抑制反应并且允

许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括：极性溶剂，例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷；醚溶剂，例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷；非极性溶剂，例如苯、甲苯和二甲苯；醇溶剂，例如乙醇和甲醇；水；以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是 -78 至 150℃。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0802] 在彼得森反应中，例如在溶剂中在相对于羰基化合物 (6) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下将羰基化合物 (6) 与相对于羰基化合物 (6) 而言 0.5 至 2.0 当量化合物 (38a) 或化合物 (38b) (其中 L_g 代表硅烷基) 搅拌。该反应可以是如下方法：首先将化合物 (38a) 或化合物 (38b) 与碱进行处理以形成负碳离子，然后将羰基化合物 (6) 加入到负碳离子中；或者可以是如下方法：在羰基化合物 (6) 和化合物 (38a) 或化合物 (38b) 的存在下加入碱。所用的碱根据原料和溶剂而不同，并且不受特别限制。碱的优选的实例包括：碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化锂；碱金属碳酸盐，例如碳酸钠；醇的碱金属盐，例如甲醇钠和叔丁醇钾；有机碱，例如三乙胺、吡啶和联二氮杂环壬烯；有机金属，例如丁基锂和二异丁基氨基锂；碱金属氢化物，例如氢化钠；和碱金属氨基盐，例如氨基钠。所用的溶剂根据原料和所用的碱而不同，并且不受特别限制，其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括：极性溶剂，例如 1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷；醚溶剂，例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和 1,2-二甲氧基乙烷；非极性溶剂，例如苯、甲苯和二甲苯；醇溶剂，例如乙醇和甲醇；水；以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度，优选例如是 -78 至 150℃。在优选的反应条件下，反应在 1 至 24 小时内完成，反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0803] [化合物 (38a) 和化合物 (38b) 的制备]

[0804] 化合物 (38a) 和化合物 (38b) 可市售获得或者通过本领域技术人员已知的技术来制备。如果不能市售获得，则例如：i) 作为维梯希试剂的化合物 (38a) 或化合物 (38b) (其中 L_g 代表磷盐) 可以通过本领域技术人员已知的方法将相应的醇化合物卤化来制备 (例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 19 卷, Yuki Gosei (有机合成) [I], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 6 月, 第 430-438 页), 然后使该化合物与有机磷化合物如三苯膦进行反应 (例如参见《(有机反应) (Organic Reaction), 1965, 第 14 卷, 第 270 页)。ii) 作为霍纳-埃蒙斯试剂的化合物 (38a) 或化合物 (38b) (其中 L_g 代表亚磷酸酯基) 可以通过本领域技术人员已知的方法将相应的醇化合物卤化来制备 (例如参见 Shin Jikken Kagaku Koza (实验化学中的新过程), 第 19 卷, Yuki Gosei (有机合成) [I], 由日本化学会编写, 丸善株式会社, 1992 年 6 月, 第 430-438 页), 然后通过阿尔布蜀夫 (Arbuzov) 反应使该化合物与烷基氧磷 (アルキルホスフィナイトを, alkyl phosphinite) 进行反应 (例如参见《化学综述》(Chemical Review), 1981, 第 81 卷, 第 415 页) 或者通过贝克尔 (Becker) 反应使该化合物与金属亚膦酸盐 (金属ホスホナイト, metalphosphonite) 进行反应 (例如参见 Journal of the American Chemical Society,

1945, 第 67 卷, 第 1180 页)。或者, 该化合物可以在碱的存在下由相应的羰基化合物和氯代磷酸酯 (クロロホスフェイト, chlorophosphate) 来制备 (例如参见 The Journal of Organic Chemistry, 1989, 第 54 卷, 第 4750 页)。iii) 作为彼得森试剂的化合物 (38a) 或化合物 (38b) (其中 L_9 代表硅烷基) 可以由相应的卤素化合物和三烷基甲硅烷基氯来制备 (例如参见 Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 第 248 卷, 第 51 页)。

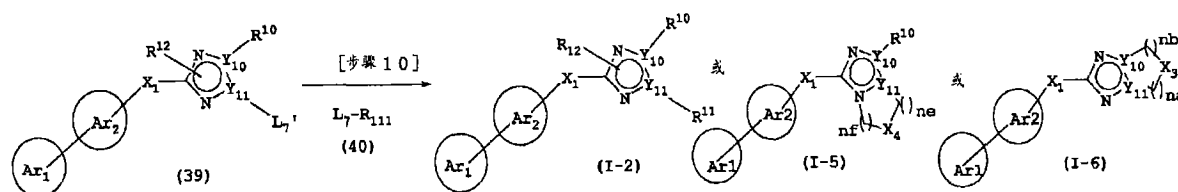
[0805] 通式 (I-5) 化合物或通式 (I-6) 化合物可以通过与上文相同的方法由作为原料的化合物 (38a) 或化合物 (38b) (其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的两个形成环) 来制备。

[0806] [通用制备方法 7]

[0807] 以下将描述本发明的通式 (I) 化合物的通常使用的通用制备方法 7。

[0808] [式 48]

[0809]



[0810] 在式中, Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 L_7 、 L_7' 、 na 、 nb 、 nf 和 ne 如上文所定义; 且 R^{111} 代表选自以上取代基集合 A4 的基团。

[0811] 以上通用制备方法 7 是如下方法的实例: 在步骤 10 中使化合物 (39) 与化合物 (40) 缩合以制备通式 (I-2)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物。

[0812] [通式 (I-2) 化合物的制备]

[0813] 通式 (I-2) 化合物可以按照步骤 10 通过使化合物 (39) 与化合物 (40) 进行反应来制备。具体而言, 步骤 10 根据原料而不同, 并且不受特别限制, 其范围是条件类似于在该反应中的那些。在多篇文献中述及的已知方法、例如米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应 (例如参见 R. F. Heck, "有机反应", 1982, 第 27 卷, 第 345 页)、铃木宫浦 (Suzuki-Miyaura) 反应 (例如参见 A. Suzuki, "化学综述", 1995, 第 95 卷, 第 2457 页)、茵头 (Sonogashira) 反应 (参见 K. Sonogashira, "综合有机合成", 1991, 第 3 卷, 第 521 页) 或斯提勒 (Stille) 偶联反应 (例如参见 J. K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, 第 25 卷, 第 508 页) 可以用于该反应。

[0814] 在米索克-海克 (Mizoroki-Heck) 反应中, 例如在溶剂中在相对于化合物 (39) 而言 0.01 至 0.2 当量过渡金属催化剂的存在下将化合物 (39) (其中 L_7' 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基) 与相对于化合物 (39) 而言 1.0 至 5.0 当量烯烃化合物 (40) (其中 L_7 代表氢原子, 且 R^{111} 代表可以被 1 至 3 个选自以上取代基集合 A4 的取代基所取代的 C1-6 链烯基) 搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是钯复合物, 更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯 (II)、二氯双(三苯膦)钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0) 或三(双亚苄基丙酮)双钯 (0)。优选例如可以加入磷配体如三苯膦、三-邻甲苯基膦、三-叔丁基膦或 2-(二-叔丁基膦基)联苯以使反应有效地进行。在碱的存在下可以获得优选的结果。所用的碱不受特别限制, 其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺、N,N'-二环己基甲胺和四丁基氯化铵。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同, 并且不受特别限制, 其范围是溶剂不抑制反应并

且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0815] 在铃木宫浦(Suzuki-Miyaura)反应中,例如在溶剂中在相对于化合物(39)而言0.01至0.5当量过渡金属催化剂的存在下将化合物(39)(其中 L_7' 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(39)而言1.0至10.0当量化合物(40)(其中 L_7 代表硼酸基或硼酸酯基)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选是已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。优选例如可以加入磷配体如三苯膦、三-邻甲基苯基膦、三环己基膦或三-叔丁基膦以使反应有效地进行。还可以例如加入季铵盐、优选四丁基氯化铵或四丁基溴化铵以使反应有效地进行。在该反应中,在碱的存在下可以获得优选的结果。此时所用的碱根据原料、所用的溶剂等而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括氢氧化钠、氢氧化钡、氟化钾、氟化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯和磷酸钾。所用的溶剂根据原料和所用的过渡金属催化剂而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、水以及它们的混合溶剂。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至200℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。所需的通式(I-2)化合物还可以通过与上文相同的方法由将化合物(39)(其中 L_7 代表硼酸基或硼酸酯基)与化合物(40)(其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)合并来获得。

[0816] 在茵头(Sonogashira)反应中,例如在溶剂中在相对于化合物(39)而言0.01至0.5当量过渡金属催化剂的存在下将化合物(39)(其中 L_7' 代表氯原子、溴原子、碘原子或磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(39)而言1.0至10当量炔烃化合物(40)(其中 L_7 代表氢原子,且 R^{111} 代表可以被1至3个选自以上取代基集合A4的取代基所取代的C1-6炔基)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是已知的钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。优选例如可以加入磷配体如三苯膦、三-邻甲基苯基膦或三-叔丁基膦以使反应有效地进行。在反应中,当例如加入金属卤化物或季铵盐、优选碘化铜(I)、氯化锂、四丁基氟化铵或氧化银(I)时可以获得良好的结果。在碱的存在下可以获得优选的结果。此处所用的碱不受特别限制,其范围是碱在类似于该反应的偶联反应中使用。碱的优选的实例包括二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、哌啶和吡啶。所用的溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。溶剂的更优选的实例包括四氢呋喃、1,4-二噁烷、1-甲

基-2-吡咯烷酮和N,N-二甲基甲酰胺。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。

[0817] 在斯提勒(Stille)偶联反应中,例如在溶剂中在相对于化合物(39)而言0.01至0.2当量过渡金属催化剂的存在下将化合物(39)(其中 L_7 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物(39)而言1.0当量或更多当量化合物(40)(其中 L_7 代表三烷基锡基团)搅拌。所用的过渡金属催化剂优选例如是钯复合物,更优选是已知的钯复合物、例如醋酸钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、四(三苯膦)钯(0)或三(双亚苄基丙酮)双钯(0)。可以加入0.1至5.0当量卤化铜(I)或/和氯化锂以使反应有效地进行。所用的溶剂的优选的实例包括甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮和二甲基亚砷。反应温度必须是可以完成偶联反应的温度,优选例如是室温至150℃。该反应优选例如在惰性气体氛围中进行,更优选在氮气或氩气氛围中进行。在优选的反应条件下,反应在1至24小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或/和结晶来除去。所需的通式(I-2)化合物还可以通过与上文相同的方法由将化合物(39)(其中 L_7 代表三烷基锡基团)与化合物(40)(其中 L_7' 代表氯原子、溴原子、碘原子或三氟甲磺酸酯基)合并来获得。化合物(40)可市售获得或者可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0818] [化合物(39)的制备]

[0819] 化合物(39)可以通过以上通用制备方法1至6中的方法来制备。

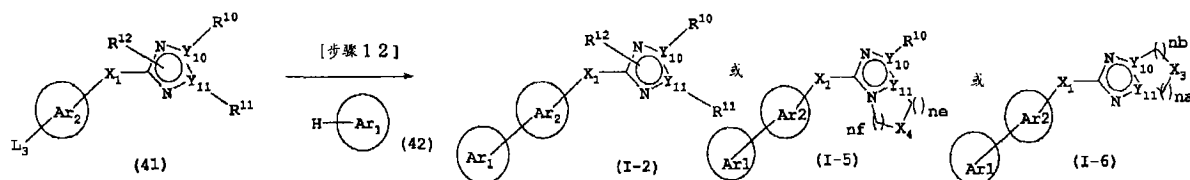
[0820] 通式(I-5)或通式(I-6)化合物可以通过与上文相同的方法使用作为原料的化合物(39)(其中 R^{10} 和 R^{12} 各自代表被链烯基或炔基取代的烷基或者被卤素原子取代的链烯基、炔基或烷基,且 L_7' 代表氯原子、溴原子、碘原子、磺酸酯基如三氟甲磺酸酯基或三烷基锡基团)代替化合物(40)来制备。

[0821] [通用制备方法8]

[0822] 以下将描述本发明的通式(I)化合物的通常使用的通用制备方法8。

[0823] [式49]

[0824]



[0825] 在式中, Ar_1 、 Ar_2 、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 L_3 、 na 、 nb 、 nf 和 ne 如上文所定义。

[0826] 以上通用制备方法8是如下方法的实例:在步骤12中使化合物(41)与化合物(42)缩合以制备通式(I-2)、通式(I-5)或通式(I-6)化合物。

[0827] [通式(I-2)化合物的制备]

[0828] 通式(I-2)化合物可以按照步骤12通过使化合物(41)与化合物(42)缩合来制

备。具体而言,步骤 12 根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是条件类似于在该反应中的那些。例如,在多篇文献中述及的已知方法、例如使用铜化合物进行的芳基硼酸衍生物的偶联反应(例如参见 The Journal of Organic Chemistry, 2001, 第 66 卷, 第 7892 页)、乌尔曼反应(例如参见 Journal of Medicinal Chemistry, 1981, 第 24 卷, 第 1139 页)或亲核取代反应(例如参见 Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 第 39 卷, 第 2671-2677 页)可以用于该反应。

[0829] 使用铜化合物进行的芳基硼酸衍生物的偶联反应例如是如下方法:在溶剂中在相对于化合物 (41) 而言 0.01 至 1.0 当量铜试剂如铜、溴化铜或碘化铜的存在下,通过加入相对于化合物 (41) 而言 1.0 至 10.0 当量碱将化合物 (41) (其中 L_3 代表硼酸基或硼酸酯基)与相对于化合物 (41) 而言 1.0 至 10.0 当量化合物 (42) 搅拌。所用的碱根据原料、所用的溶剂等而不同,并且不受特别限制,其范围是碱不抑制反应。碱的优选的实例包括:有机碱,例如三乙胺、吡啶和四甲基乙二胺;碱金属盐,例如碳酸钾、碳酸钠、乙酸钾、乙酸钠和碳酸铯;以及金属醇盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾。所用的铜试剂根据原料而不同,并且不受特别限制。铜试剂的优选的实例包括醋酸铜和氯化二- μ -羟基-双[(N, N, N', N' - 四甲基乙二胺)铜(II)]。所用的溶剂根据原料、试剂等而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;极性溶剂,例如乙酸乙酯、N, N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯、苯和二氯苯;以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至 200°C。当反应在氧气氛围或空气流中进行时,可以获得良好的结果、例如反应时间减少和产率提高。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0830] 在乌尔曼反应中,例如在溶剂中在相对于化合物 (41) 而言 0.01 至 1.0 当量铜试剂如铜、溴化铜或碘化铜的存在下,通过加入相对于化合物 (41) 而言 1.0 至 10.0 当量碱将化合物 (41) (其中 L_3 代表卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子)与相对于化合物 (41) 而言 1.0 至 10.0 当量化合物 (42) 搅拌。所用的碱根据原料而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括:碱金属盐,例如碳酸钾、碳酸钠、乙酸钾、乙酸钠和碳酸铯;以及金属醇盐,例如甲醇钠和叔丁醇钾。所用的溶剂根据原料、试剂等而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。可以使用的溶剂的优选的实例包括:醚溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷和乙醚;卤化溶剂,例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷和氯仿;醇溶剂,例如戊醇和异丙醇;极性溶剂,例如 N, N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮;非极性溶剂,例如甲苯、苯和二氯苯;以及它们的混合物。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至 200°C。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术、萃取或 / 和结晶来除去。

[0831] 在亲核取代反应中,例如在溶剂中在有或无相对于化合物 (41) 而言 1.0 至 5.0 当量碱的存在下将化合物 (41) (其中 L_3 代表卤素原子如氯原子、溴原子或碘原子或者磺酸酯基如甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基)与相对于化合物 (41) 而言 2.0 至

5.0 当量化合物 (42) 搅拌。所用的碱根据原料而不同,并且不受特别限制。碱的优选的实例包括氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸钡、吡啶、二甲基吡啶和三乙胺。所用的溶剂根据原料而不同,并且不受特别限制,其范围是溶剂不抑制反应并且允许原料以一定程度溶解于其中。溶剂的优选的实例包括乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砷、N, N- 二甲基甲酰胺和 N- 甲基吡咯烷。任选碱可以用作溶剂。反应温度必须是可以完成反应且不促进不希望的副产物形成的温度,优选例如是室温至 150℃。在优选的反应条件下,反应在 1 至 24 小时内完成,反应的进程可以通过已知的色谱技术来监测。不希望的副产物可以通过本领域技术人员已知的技术如常规的色谱技术或 / 和结晶来除去。

[0832] [化合物 (41) 的制备]

[0833] 化合物 (41) 通过以上通用制备方法 1 至 7 中的方法来制备。

[0834] [化合物 (42) 的制备]

[0835] 化合物 (42) 可市售获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0836] 通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物可以通过与上文相同的方法由作为原料的化合物 (41) (其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的两个形成环) 来制备。

[0837] 以上详细描述的本发明化合物的通用制备方法 1 至 8 是制备通式 (I-1)、通式 (I-2)、通式 (I-3)、通式 (I-4)、通式 (I-5) 或通式 (I-6) 化合物的方法,其中 Het 落入通式 (I) 中的 Het 的一部分定义之内。其中 Het 落入 Het 的另一部分定义之内的通式 (I) 化合物可以以几乎与上文通用制备方法 1 至 8 中相同的方式来制备,或者可以通过本身是本领域技术人员已知的其它方法来制备。后面描述的实施例将给这些制备方法提供参考,根据这些实施例,通式 (I) 化合物可以容易地通过本身是本领域技术人员已知的方法来制备。

[0838] 包含作为活性成分的本发明的式 (I) 化合物或其药理学上可接受的盐的用于由 A β 引起的疾病的预防剂或治疗剂可以通过常规方法来制备。剂型的优选的实例包括片剂、粉末、细颗粒剂、颗粒剂、包衣片剂、胶囊剂、糖浆剂、锭剂、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼用溶液剂、眼用软膏剂、滴鼻剂、滴耳剂、泥罨剂和洗剂。预防剂或治疗剂可以通过使用通常使用的成分如赋形剂、粘合剂、润滑剂、着色剂和矫正剂以及在必要时使用的成分如稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH 调节剂、防腐剂和抗氧化剂来制备,并且可以通过将通常用于药物制剂的材料成分混合来制备。这类成分的实例包括:动物油和植物油,例如豆油、牛油和合成甘油酯;烃类,例如液状石蜡、角鲨烷和硬石蜡;酯油,例如肉豆蔻酸辛基十二烷酯和肉豆蔻酸异丙酯;高级醇,例如十八醇十六醇混合物和山萘醇;硅酮树脂;硅油;表面活性剂,例如聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨坦脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨坦脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物;水溶性聚合物,例如羟乙基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和甲基纤维素;低级醇,例如乙醇和异丙醇;多元醇,例如甘油、丙二醇、双丙二醇和山梨醇;糖,例如葡萄糖和蔗糖;无机粉末,例如无水硅酸、硅酸镁铝和硅酸铝;以及纯化水。所用的赋形剂的实例包括乳糖、玉米淀粉、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、结晶纤维素和二氧化硅。所用的粘合剂的实例包括聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙二醇-聚氧乙烯嵌段共聚物和葡甲胺。所用的崩解剂的实例包括淀粉、琼脂、明胶粉、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、枸橼酸钙、糊精、果胶和羧甲基纤维素钙。所用的润滑剂的实例包括硬脂酸镁、滑石粉、

聚乙二醇、硅石和氢化植物油。所用的着色剂的实例包括被允许加入到药物中的那些。所用的矫正剂的实例包括可可粉、薄荷醇、empasm(香扑粉)、薄荷油、冰片和肉桂粉。

[0839] 例如,口服制剂通过如下方法来制备:加入活性成分化合物或其盐或者该化合物或盐的水合物、赋形剂以及酌情加入例如粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂和矫正剂,然后例如通过常规方法使该混合物形成粉末、细颗粒剂、颗粒剂、片剂、包衣片剂或胶囊剂。显而易见,必要时可以适宜地对片剂或颗粒剂进行包衣、例如包糖衣。糖浆剂或注射制剂通过以常规方法加入例如 pH 调节剂、增溶剂和等张剂以及酌情加入助溶剂、稳定剂等来制备。外用制剂可以通过任意常规方法、没有具体限制地来制备。作为基质材料,可以使用通常用于药物、准药物、美容剂等中的任意各种材料。基质材料的实例包括诸如如下的材料:动物油和植物油、矿物油、酯油、蜡、高级醇、脂肪酸、硅油、表面活性剂、磷脂、醇、多元醇、水溶性聚合物、粘土矿物和纯化水。必要时可以加入 pH 调节剂、抗氧化剂、螯合剂、防腐剂 and 杀真菌剂、着色剂、矫味剂等。此外,必要时可以掺入具有诱导分化作用的成分如血流促进剂、杀细菌剂、消炎剂、细胞激活剂、维生素、氨基酸、保湿剂或角质层分离剂。

[0840] 本发明的治疗剂或预防剂的剂量例如根据症状的程度、年龄、性别、体重、施用方式、盐的类型和疾病的具体类型而不同。通常,式(I)化合物或其药理学上可接受的盐分别以单剂量或多剂量以约 30 μ g 至 10g、优选 100 μ g 至 5g、更优选 100 μ g 至 100mg/天的剂量经口服施用于成人或者以约 30 μ g 至 1g、优选 100 μ g 至 500mg、更优选 100 μ g 至 30mg/天的剂量通过注射施用于成人。

[0841] 实施本发明的最佳方式

[0842] 现在将参考实施例来详细描述本发明。但是,提供实施例仅用于解释说明的目的。本发明的用于由 A β 引起的疾病的预防剂或治疗剂在任何情况下不限于以下具体实施例。本领域技术人员完全能够通过不仅对以下参考实施例和实施例而且对本说明书的权利要求进行各种变通来实施本发明,这类变通在本说明书的权利要求的范围内。

[0843] 以下实施例中使用下述缩写。

[0844] DMF :N, N- 二甲基甲酰胺

[0845] THF :四氢呋喃

[0846] LAH :氢化铝锂

[0847] EDC :1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐

[0848] HOBT :1- 羟基苯并三唑

[0849] IPEA :二异丙基乙胺

[0850] DCC :1,3- 二环己基碳二亚胺

[0851] DMAP :4-(二甲基氨基) 吡啶

[0852] TEA :三乙胺

[0853] DPPA :二苯基磷酰基叠氮化物

[0854] CDI :羰基二咪唑

[0855] TBAF :四丁基氟化铵

[0856] PYBOP :六氟磷酸苯并三唑 -1- 基氧基三(吡咯烷基) 磷

[0857] DBU :1,8- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯

[0858] t :叔

[0859] BOPCl :双 (2- 氧代 -3- 噁唑烷基) 膦酰氯

[0860] DIBAL-H :二异丁基氢化铝

[0861] DAST :二乙氨基三氟化硫

[0862] 使用由富士硅 (Fuji Silysia) 化学有限公司生产的 BW-300 作为载体进行色谱法,另有说明除外。

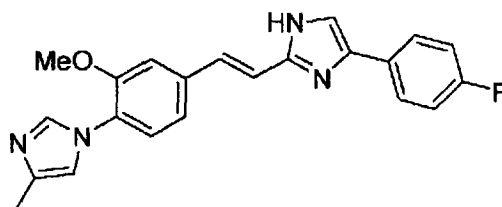
[0863] LC-MS :使用质谱法的用于制备性分离目标化合物的高效液相色谱法。使用含有 0.1% 三氟乙酸的水和含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈的 10% 至 99% 线性梯度系统作为洗脱溶剂。

[0864] 实施例 1

[0865] 4-(4- 氟苯基)-2-[(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基]-1H- 咪唑的合成

[0866] [式 50]

[0867]



[0868] (1) 3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯甲醛的合成

[0869] (1-1) 3- 甲氧基 -4- 硝基苯甲酸甲酯的合成

[0870] 于室温将甲基碘 (463g) 逐滴加入到 3- 羟基 -4- 硝基苯甲酸 (199g) 和碳酸钾 (450g) 在 DMF (1L) 中的混合物中。于室温将反应溶液搅拌过夜,然后将甲基碘 (230g) 加入到反应溶液中。于室温将反应溶液另外搅拌 6 小时。将反应溶液加入到冰水中,通过过滤收集沉淀的固体。于 50℃ 将所得固体干燥过夜,得到 178g 标题化合物。特性值 (property values) 与报道值 (CAS#5081-37-8) 一致。

[0871] (1-2) 4- 氨基 -3- 甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0872] 将 10% 披钨炭 (含有 50% 水, 15g) 加入到 3- 甲氧基 -4- 硝基苯甲酸甲酯 (150g) 在甲醇 (600mL) 和 THF (300mL) 中的溶液中,于 50℃ 至 64℃ 在 0.9MPa 的氢气压力下将反应溶液搅拌 6.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后通过硅藻土过滤。在减压下将所得滤液浓缩,得到 134g 标题化合物。特性值与报道值 (CAS #41608-64-4) 一致。

[0873] (1-3) 4- 甲酰基氨基 -3- 甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0874] 于室温将醋酸酐 (268mL) 逐滴加入到甲酸 (401mL) 中,于室温将反应溶液搅拌 40 分钟。于室温将 4- 氨基 -3- 甲氧基苯甲酸甲酯 (134g) 在 THF (600mL) 中的溶液逐滴加入到反应溶液中,将反应溶液搅拌 1 小时。将 3.8L 冰水加入到反应溶液中,将沉淀的固体过滤,进一步用水 (2L) 洗涤。于 50℃ 将所得固体干燥过夜,得到 111g 标题化合物。特性值与报道值 (CAS #700834-18-0) 一致。

[0875] (1-4) 4-[甲酰基 -(2- 氧代丙基) 氨基]-3- 甲氧基苯甲酸甲酯的合成

[0876] 于室温将氯丙酮 (84.5mL) 逐滴加入到 4- 甲酰基氨基 -3- 甲氧基苯甲酸甲酯 (111g)、碳酸铯 (346g) 和碘化钾 (8.78g) 在 DMF (497mL) 中的混合物中,将反应溶液搅拌 3 小时。将碳酸铯 (173g) 和氯丙酮 (42.0mL) 加入到反应溶液中,然后于室温将其搅拌 2 小

时。将冰水和乙酸乙酯加入到反应溶液中,分离有机层。将乙酸乙酯加入到水层中,分离有机层。合并有机层,将其依次用水和盐水洗涤。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物用甲苯稀释,将溶液在减压下浓缩。将叔丁基甲基醚和庚烷加入到所得的残余物中,通过过滤收集沉淀的固体,将其用 50%叔丁基甲基醚在庚烷中的溶液洗涤。将所得固体空气干燥过夜,得到 118g 标题化合物。

[0877] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.19 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H)

[0878] (1-5) 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯的合成

[0879] 于 140℃将 4-[甲酰基-(2-氧代丙基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸甲酯 (118g) 和乙酸铵 (172g) 在乙酸 (255mL) 中的溶液加热并搅拌 1 小时。反应完成后,在冰冷却下将反应溶液用氨水中和。将乙酸乙酯加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在硅胶垫上过滤,将滤液在减压下浓缩。将叔丁基甲基醚和庚烷加入到残余物中,通过过滤收集沉淀的固体,将其用 50%叔丁基甲基醚在庚烷中的溶液洗涤。将所得固体空气干燥过夜,得到 68.4g 标题化合物。此外,将结晶母液在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 22.3g 标题化合物。

[0880] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.98 (brs, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.79 (brs, 1H)

[0881] (1-6) 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛的合成

[0882] 于 -5℃或更低温度历经 15 分钟将吡咯烷 (18mL) 在 THF (45mL) 中的溶液逐滴加入到双(2-甲氧乙氧基)氢化铝钠(在甲苯中的 65%溶液, 56mL) 在 THF (60mL) 中的溶液中。于室温将反应溶液搅拌 1 小时。然后,于室温将叔丁醇盐 (2.10g) 在 THF (15mL) 中的混悬液逐滴加入到反应溶液中,将反应溶液搅拌 15 分钟。在冰冷却下历经 30 分钟将以上反应溶液逐滴加入到 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯 (20g) 在 THF (50mL) 中的溶液中。于室温将反应溶液搅拌 2 小时,然后将 5N 氢氧化钠溶液 (150mL) 逐滴加入到反应溶液中。将乙酸乙酯加入到反应溶液中,分离有机层。将有机层依次用饱和氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机层通过无水硫酸镁干燥,在硅胶垫上过滤,然后将滤液在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释,通过过滤收集沉淀的固体。将所得固体空气干燥过夜,得到 7.10g 标题化合物。此外,将结晶母液在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯-2-丙醇系统)进行纯化,得到 2.65g 标题化合物。

[0883] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.31 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.02 (brs, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.6\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (brs, 1H), 10.00 (s, 1H)

[0884] (2) (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸的合成

[0885] 将二乙基膦酰乙酸乙酯 (5.7g) 和氢氧化锂一水合物 (1.3g) 依次加入到 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛 (5.0g) 在 THF (20mL) 和乙醇 (5mL) 中的混合溶液中,于室温将反应溶液搅拌 9 小时,将 2N 氢氧化钠溶液 (20mL) 加入到反应溶液中,于室温将反应溶液搅拌 12 小时。将反应溶液冷却至 0℃,将 2N 盐酸 (20mL) 加入到反应溶液中。通过过滤收集所得的沉淀物。将所得的沉淀物用水和乙酸乙酯洗涤,得到 5.1g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[0886] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.15 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.66 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H)

[0887] (3) (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基酯的合成

[0888] 将 IPEA (0.28mL) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (200mg) 和 4-氟苯甲酰甲基溴 (185mg) 在 DMF (3mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物混悬在乙醚中, 通过过滤收集固体, 得到 230mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[0889] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.34 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.63 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (brs, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J = 9.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H)

[0890] (4) 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑的合成

[0891] 在回流下将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基酯 (230mg) 和乙酸铵 (899mg) 在乙酸 (3mL) 中的溶液加热 5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。然后, 将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: ChromatorexTM NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化。将所得固体混悬在乙酸乙酯-乙醚中, 通过过滤进行收集, 得到 104mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

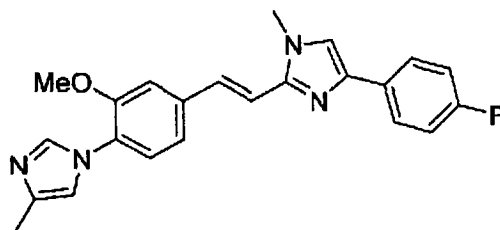
[0892] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.32 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.95 (brs, 1H), 7.05 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.11 (brd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.83 (brs, 1H)

[0893] 实施例 2

[0894] 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-3-甲基-1H-咪唑的合成

[0895] [式 51]

[0896]



[0897] 将硼氢化钠 (含有 60% 矿物油, 8mg) 加入到 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑 (50mg) 在 THF (5mL) 中的溶液

中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将甲基碘 (23mg) 加入到反应溶液中,于室温将反应溶液搅拌 12 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体: Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到 15mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

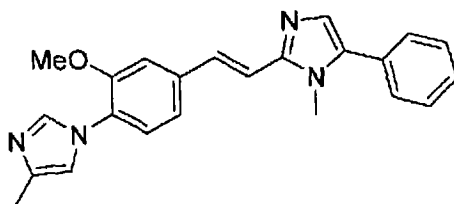
[0898] ESI-MS ;m/z389[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.32(s,3H),3.79(s,3H),3.90(s,3H),6.92(d,J=15.6Hz,1H),6.93(brs,1H),7.08(t,J=8.8Hz,2H),7.14(s,1H),7.16(brs,1H),7.23-7.26(m,2H),7.65(d,J=15.6Hz,1H),7.74(brs,1H),7.77(dd,J=8.8,5.6Hz,2H)

[0899] 实施例 3

[0900] 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基苯基-1H-咪唑的合成

[0901] [式 52]

[0902]



[0903] (1) (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-(2-氧代-2-苯基乙基)丙烯酰胺的合成

[0904] 于 0℃将氰基膦酸二乙酯 (0.12mL) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (200mg) 和三乙胺 (0.22mL) 在 DMF (1mL) 中的溶液中。于 0℃将反应溶液搅拌 30 分钟,然后历经 30 分钟分小批将盐酸 α-氨基苯乙酮 (133mg) 加入到反应溶液中。于 0℃将反应溶液搅拌 2.5 小时。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 200mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[0905] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.30(s,3H),3.91(s,3H),4.92(d,J=4.0Hz,2H),6.57(d,J=15.2Hz,1H),6.80(brt,J=4.0Hz,1H),6.93(t,J=1.2Hz,1H),7.16(d,J=1.2Hz,1H),7.21(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.52(t,J=7.2Hz,2H),7.65(t,J=7.2Hz,1H),7.66(d,J=15.2Hz,1H),7.73(d,J=1.2Hz,1H),8.02(d,J=7.2Hz,2H)

[0906] (2) 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑的合成

[0907] 将甲胺(在甲醇中的 2M 溶液,2.7mL)在乙酸 (5mL) 中的溶液加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-(2-氧代-2-苯基乙基)丙烯酰胺 (100mg) 在二甲苯 (10mL) 中的溶液中,在回流下将反应溶液加热 3.5 小时,同时蒸发甲醇。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物

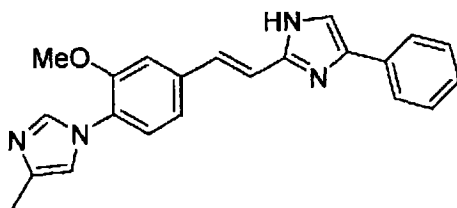
通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到11mg标题化合物。化合物的特性值如下:
 [0908] ESI-MS;m/z371[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):2.30(s,3H),3.71(s,3H),3.90(s,3H),6.93(brs,1H),6.97(d,J=16.0Hz,1H),7.15(brs,1H),7.17(s,1H),7.23-7.26(m,2H),7.37-7.42(m,3H),7.46(t,J=6.4Hz,2H),7.63(d,J=16.0Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H)

[0909] 实施例4

[0910] 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-苯基-1H-咪唑的合成

[0911] [式53]

[0912]



[0913] 在回流下将(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-(2-氧代-2-苯基乙基)丙烯酰胺(100mg)和乙酸铵(410mg)在乙酸(5mL)中的溶液加热10小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到34mg标题化合物。化合物的特性值如下:

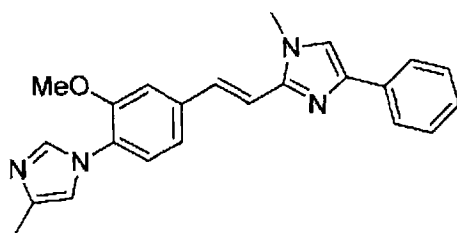
[0914] ESI-MS;m/z357[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):2.29(s,3H),3.72(s,3H),6.91(brs,1H),6.94(dd,J=9.6,1.6Hz,1H),6.98(brs,1H),7.04(d,J=16.4Hz,1H),7.11(d,J=9.6Hz,1H),7.25(t,J=7.2Hz,1H),7.32(d,J=16.4Hz,1H),7.38(t,J=7.2Hz,2H),7.46(brs,1H),7.70(brs,1H),7.79(d,J=7.2Hz,2H)

[0915] 实施例5

[0916] 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑的合成

[0917] [式54]

[0918]



[0919] 通过实施例2中的方法由2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-苯基-1H-咪唑(30mg)得到2mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[0920] ESI-MS;m/z371[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):2.30(s,3H),3.80(s,3H),3.90(s,

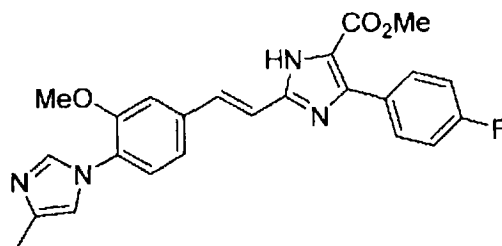
3H), 6.93 (brs, 1H), 6.94 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H)

[0921] 实施例 6

[0922] 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑-4-甲酸甲酯的合成

[0923] [式 55]

[0924]



[0925] (1) (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 2-(4-氟苯基)-1-甲氧基羰基-2-氧代乙基酯的合成

[0926] 将 IPEA (3mL) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (1g) 和 2-氯-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙酸甲酯 (CAS #160727-96-8, 1.1g) 在 DMF (10mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex™ NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化, 得到 792mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[0927] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.4, 5.2\text{Hz}$, 2H)

[0928] (2) 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑-4-甲酸甲酯的合成

[0929] 在回流下将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 2-(4-氟苯基)-1-甲氧基羰基-2-氧代乙基酯 (792mg) 和乙酸铵 (2.7g) 在乙酸 (10mL) 中的溶液加热 10 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex™ NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化。将所得固体混悬在乙醚中, 通过过滤进行收集, 得到 417mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

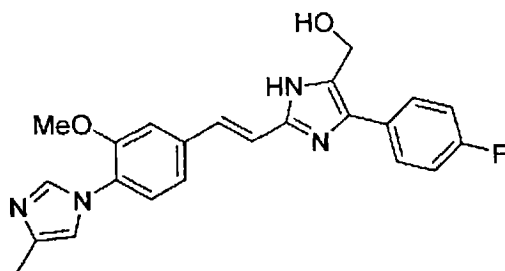
[0930] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.05 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.14 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.27 (brd, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.32 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (brd, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.01 (brs, 1H)

[0931] 实施例 7

[0932] 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-(1H-咪唑-4-基)甲醇的合成

[0933] [式 56]

[0934]



[0935] 将 LAH(18mg) 加入到 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑-4-甲酸甲酯 (50mg) 在 THF(5mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1.5 小时。将乙酸乙酯和盐水加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化。将所得固体混悬在乙醚中,通过过滤进行收集,得到 36mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

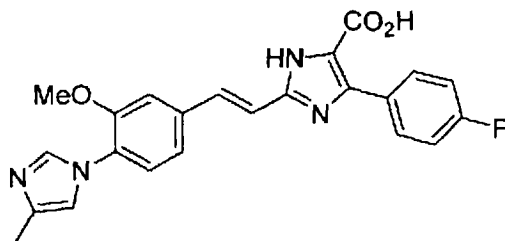
[0936] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 2.27 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (brs, 1H), 7.13 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (brd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.8, 4.8\text{Hz}$, 2H), 7.95 (brs, 1H)

[0937] 实施例 8

[0938] 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑-4-甲酸的合成

[0939] [式 57]

[0940]



[0941] 将 2N 氢氧化钠溶液 (1mL) 加入到 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑-4-甲酸甲酯 (143mg) 在甲醇 (1mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1.5 小时,于 80℃ 搅拌 17 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将 2N 盐酸 (1mL) 加入到反应溶液中,然后于室温将其搅拌 30 分钟。通过过滤收集从反应溶液中沉淀出的固体,得到 139mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

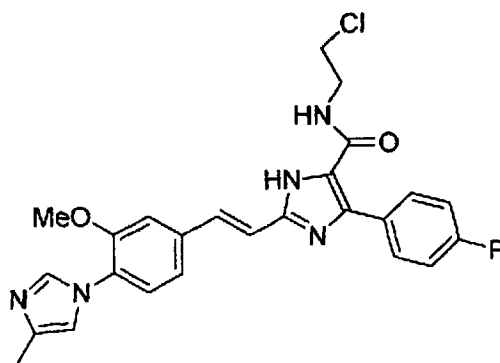
[0942] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 2.18 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.18 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.69 (brd, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H)

[0943] 实施例 9

[0944] 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑-4-甲酸(2-氯乙基)酰胺的合成

[0945] [式 58]

[0946]



[0947] 将 HOBt (65mg) 和 EDC (92mg) 依次加入到 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸 (100mg)、盐酸 2-氯乙基胺 (56mg) 和 IPEA (0.25mL) 在 DMF (3mL) 中的溶液中。于室温将反应溶液搅拌 2 小时。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 19mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

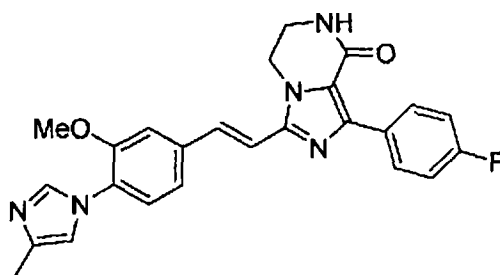
[0948] ESI-MS; m/z 480 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.92 (brs, 1H), 6.93 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 2H)

[0949] 实施例 10

[0950] 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮的合成

[0951] [式 59]

[0952]



[0953] 于室温将氢化钠(含有 60% 矿物油, 3mg) 加入到 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸(2-氯乙基)酰胺 (15mg) 在 DMF (2mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 30 分钟。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 10mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[0954] ESI-MS; m/z 444 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.93 (brs, 1H), 6.99 (d, $J = 16.0$ Hz,

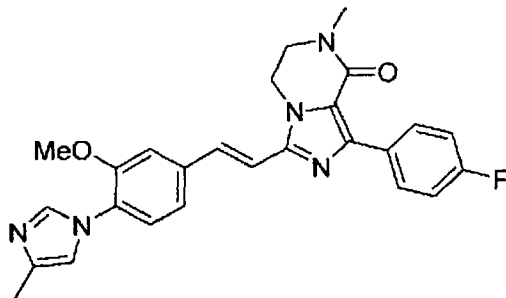
1H), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.90 (dd, $J = 9.2, 5.6\text{Hz}$, 2H)

[0955] 实施例 11

[0956] 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮的合成

[0957] [式 60]

[0958]



[0959] 将氢化钠 (含有 60% 矿物油, 8mg) 加入到 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮 (42mg) 在 THF (3mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 20 分钟。将甲基碘 (20mg) 加入到反应溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex™ NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯→乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化, 得到 10mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

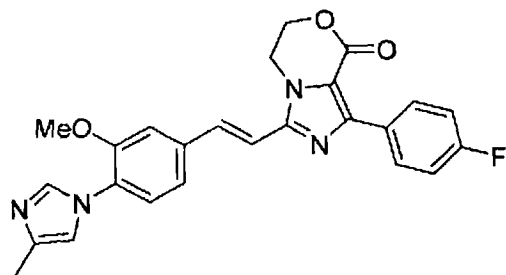
[0960] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.36 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 2H), 4.27 (t, $J = 9.4\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (brs, 1H)

[0961] 实施例 12

[0962] 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮的合成

[0963] [式 61]

[0964]



[0965] (1)5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸 2-溴乙基酯的合成

[0966] 将 DCC (47mg) 加入到 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸 (80mg) 和 2-溴乙醇 (0.27mL)、DMAP (5mg)

在 DMF (3mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 15 小时。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 27mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[0967] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.58 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.15 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H)

[0968] (2) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮的合成

[0969] 将氢化钠(含有 60% 矿物油, 3mg) 加入到 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑-4-甲酸 2-溴乙基酯 (27mg) 在 DMF (2mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 3 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 27mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

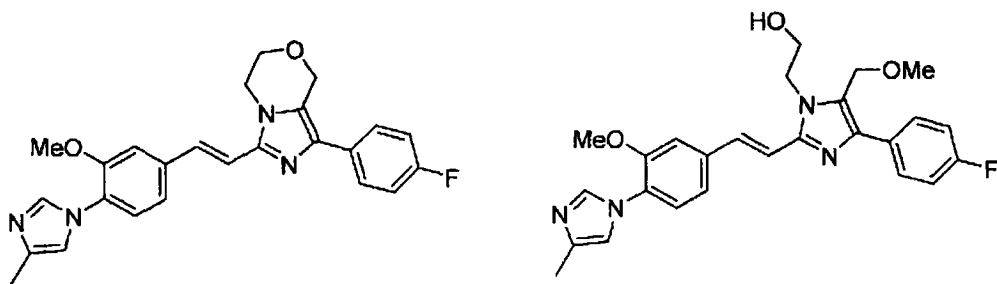
[0970] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.48 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.71 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.03 (brs, 1H), 7.12 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.84 (brs, 1H), 7.85 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.8, 5.2\text{Hz}$, 2H)

[0971] 实施例 13 和 14

[0972] 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和 2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧甲基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]咪唑-1-基}乙醇的合成

[0973] [式 62]

[0974]



[0975] 将 LAH (1mg) 加入到 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮 (5mg) 在 THF (1mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 30 分钟。将水 (0.01mL)、5N 氢氧化钠溶液 (0.01mL)、水 (0.03mL) 和甲醇 (5mL) 依次加入到反应溶液中。将该混悬液通过硅藻土过滤,将滤液在减压下浓缩。将对甲苯磺酸一水合物 (6mg) 加入到所得的残余物在甲苯 (5mL) 和 DMF (1mL) 中的溶液中,于 120℃ 将反应溶液搅拌 2.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™

NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到1mg1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和2mg2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇。

[0976] 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的特性值如下:

[0977] ESI-MS; m/z 431 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 2.41(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.11-4.20(m, 4H), 5.07(s, 2H), 6.92(d, J = 16.4Hz, 1H), 6.98(brs, 1H), 7.11(t, J = 8.4Hz, 2H), 7.18(brs, 1H), 7.23-7.29(m, 2H), 7.56(dd, J = 8.4, 4.8Hz, 2H), 7.66(d, J = 16.4Hz, 1H), 8.01(brs, 1H)

[0978] 2-{4-(4-氟苯基)-5-甲氧基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇的特性值如下:

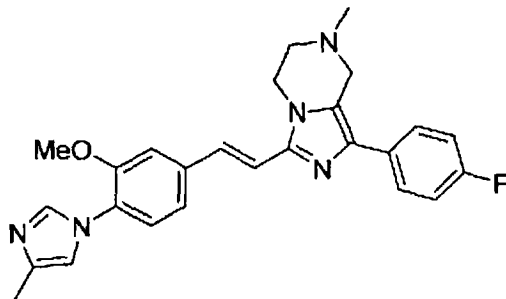
[0979] ESI-MS; m/z 463 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 2.38(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.01(t, J = 4.4Hz, 2H), 4.32(t, J = 4.4Hz, 2H), 4.49(s, 2H), 6.96(brs, 1H), 7.08(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.14(t, J = 8.8Hz, 2H), 7.21(brs, 1H), 7.23(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.25(brd, J = 6.4Hz, 1H), 7.63(dd, J = 8.8, 5.2Hz, 2H), 7.79(d, J = 16.0Hz, 1H), 8.00(brs, 1H)

[0980] 实施例 15

[0981] 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪的合成

[0982] [式 63]

[0983]



[0984] (1) 2-{4-(4-氟苯基)-5-羟基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇的合成

[0985] 将 LAH(10mg) 加入到 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-酮(56mg) 在 THF(3mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 40 分钟。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩,得到 59mg 标题粗产物。该化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 449 $[M^+ + H]$

[0986] (2) 1-(4-氟苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪的合成

[0987] 将戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)(280mg) 加入到 2-{4-(4-氟苯基)-5-羟基甲基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}咪唑-1-基}乙醇(59mg) 在二氯甲烷(3mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1.5 小时。

将 1N 氢氧化钠溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将甲胺(在甲醇中的 2M 溶液,0.7mL)、乙酸(0.08mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(280mg)加入到所得的有机层中,于室温将反应溶液搅拌 1.5 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体: Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 1mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

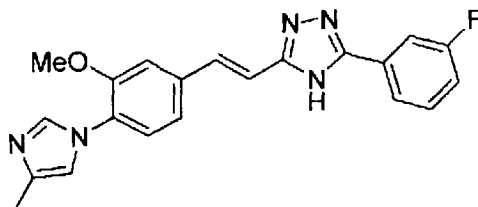
[0988] ESI-MS ;m/z444[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.37(s,3H),2.56(s,3H),2.91(t, J = 5.6Hz,2H),3.83(s,2H),3.91(s,3H),4.19(t, J = 5.6Hz,2H),6.91(d, J = 16.0Hz, 1H),6.96(brs,1H),7.11(t, J = 8.8Hz,2H),7.17(brs,1H),7.21-7.28(m,2H),7.61(dd, J = 8.8,5.6Hz,2H),7.66(d, J = 16.0Hz,1H),7.93(brs,1H)

[0989] 实施例 16

[0990] 3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑的合成

[0991] [式 64]

[0992]



[0993] (1)N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}肼甲酸叔丁酯的合成

[0994] 将 HOBt(420mg) 和 EDC(590mg) 依次加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(530mg)、肼基甲酸叔丁酯(271mg) 和 IPEA(0.71mL) 在 DMF(10mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 15 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得固体从乙酸乙酯和乙醇的混合溶液中重结晶,得到 668mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[0995] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.51(s,9H),2.30(s,3H),3.88(s,3H),6.45(d, J = 15.6Hz,1H),6.76(brs,1H),6.93(s,1H),7.09(brs,1H),7.11(brd, J = 8.0Hz,1H),7.25(d, J = 8.0Hz,1H),7.65(d, J = 15.6Hz,1H),7.73(s,1H),8.80(brs,1H)

[0996] (2)(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼二盐酸盐的合成

[0997] 将 4N 盐酸在乙酸乙酯(3mL) 中的溶液加入到 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}肼甲酸叔丁酯(668mg) 在乙酸乙酯(5mL) 和甲醇(1mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 2 小时。通过过滤收集在反应溶液中沉淀出的固体,将其用乙醚洗涤,得到 658mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z273[M⁺+H]

[0998] (3)3-氟苯甲酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼的合成

[0999] 将 HOBt(70mg) 和 EDC(100mg) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪

唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼二盐酸盐(120mg)、3-氟苯甲酸(49mg)和IPEA(0.37mL)在DMF中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌12小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,通过过滤收集沉淀出的固体,得到86mg标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 395 $[M^+H]$

[1000] (4)-2-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑的合成

[1001] 于120℃将3-氟苯甲酸N'-(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸基}酰肼(86mg)在磷酰氯(2mL)中的溶液搅拌1小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将二氯甲烷和1N氢氧化钠溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到65mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1002] ESI-MS; m/z 377 $[M^+H]$ 。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.31(s,3H),3.94(s,3H),6.96(brs,1H),7.12(d,J=16.4Hz,1H),7.22-7.30(m,3H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.51(td,J=8.0,6.0Hz,1H),7.63(d,J=16.4Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.79-7.84(m,1H),7.92-7.95(m,1H)

[1003] (5)-3-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑的合成

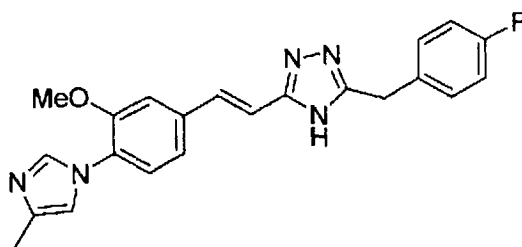
[1004] 于150℃在回流下将2-(3-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(50mg)和乙酸铵(205mg)在乙酸(3mL)中的溶液加热1.5小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到29mg标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 376 $[M^+H]$

[1005] 实施例17

[1006] 3-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1007] [式65]

[1008]



[1009] (1)-2-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑的合成

[1010] 通过实施例16中的方法由(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼二盐酸盐(100mg)和4-氟苄基乙酸(45mg)得到65mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1011] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.30(s,3H),3.90(s,3H),4.22(s,2H),6.93(brs,1H),

6.99(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.05(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.15(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.17(dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32(dd, $J = 8.4, 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.45(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[1012] (2) 3-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1013] 于 150°C 将 2-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑 (65mg) 和乙酸铵 (256mg) 在乙酸 (1mL) 中的溶液搅拌 4 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化。将所得固体混悬在乙醚中, 通过过滤进行收集, 得到 40mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

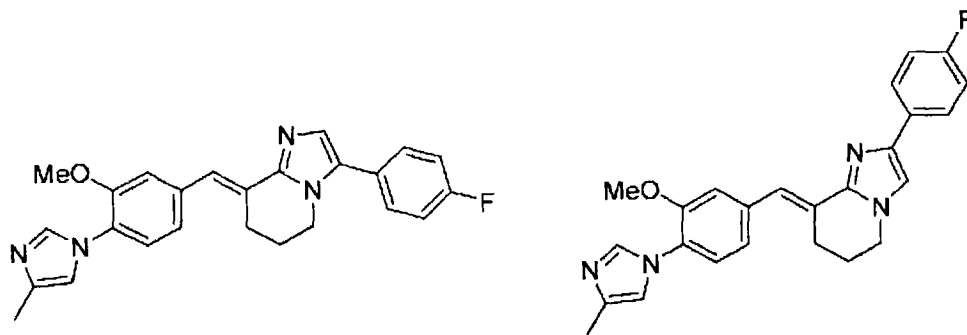
[1014] ESI-MS; m/z 390 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.30(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.18(s, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.05(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.06(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.18(brd, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.19(brs, 1H), 7.25(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.30(dd, $J = 8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.59(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.72(brs, 1H)

[1015] 实施例 18 和 19

[1016] 3-(4-氟苄基)-8-{(1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶和 2-(4-氟苄基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1017] [式 66]

[1018]



[1019] (1) 5-氯-2-(二乙氧基磷酰基)戊酸叔丁酯的合成

[1020] 将氢化钠 (含有 40% 矿物油, 17.4g) 用己烷 (100mL) 洗涤 3 次以除去油性物质。于 0°C 历经 30 分钟将二乙基磷酰乙酸叔丁酯 (100g) 在 THF (100mL) 中的溶液逐滴加入到氢化钠在 THF (500mL) 中的混悬液中。然后, 将反应溶液加热至室温, 另外搅拌 1 小时。历经 30 分钟将 1-溴-3-氯丙烷 (125g) 在 THF (100mL) 中的溶液逐滴加入到反应溶液中。逐滴加入完成后, 在回流下将反应溶液加热 15 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。加入乙酸乙酯 (1L) 和饱和氯化铵水溶液 (1L), 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩, 得到 113.4g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1021] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.31-1.48(m, 6H), 1.48(s, 9H), 1.79-2.14(m, 4H), 2.73-2.91(m, 1H), 3.55(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.19(m, 4H)

[1022] (2) 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸叔丁酯的合成

[1023] 将5-氯-2-(二乙氧基磷酰基)戊酸叔丁酯(83.5g)和氢氧化锂一水合物(29.1g)依次加入到3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛(50g)在THF(600mL)和乙醇(200mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌过夜。确定原料消失后,将水和乙酸乙酯加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,然后通过无水硫酸镁干燥,在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1)进行纯化,将所得固体从乙酸乙酯和己烷的混合溶液中重结晶,得到54.9g标题化合物。化合物的特性值如下:

[1024] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.55 (s, 9H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (m, 1H)

[1025] (3) 5-氯-2-{(1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸三氟乙酸盐的合成

[1026] 将三氟乙酸(10mL)加入到5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸叔丁酯(5g)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌2小时。确定原料消失后,将反应溶液在减压下浓缩。通过过滤收集所得固体,将其用乙酸乙酯洗涤,得到5.7g标题化合物。化合物的特性值如下:

[1027] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm): 1.93-2.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.36 (m, 1H)

[1028] (4) 5-氯-2-{(1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊-(4-氟苯基)-2-氧代乙基酯的合成

[1029] 将IPEA(0.14mL)加入到5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸三氟乙酸盐(110mg)和4-氟苯甲酰甲基溴(85mg)在DMF(3mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌30分钟。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1 $\rightarrow$ 乙酸乙酯)进行纯化,得到47mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1030] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.09-2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.95 (brs, 1H), 7.07 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.4, 5.2\text{Hz}$, 2H)

[1031] (5) 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶和2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1032] 于120℃C将5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸-(4-氟苯基)-2-氧代乙基酯(47mg)和乙酸铵(154mg)在乙酸(1mL)中的溶液搅拌6小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳

酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到14mg3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶和2mg2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶。

[1033] 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶的特性值如下:

[1034] ESI-MS ;m/z415[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.09-2.17(m,2H),2.39(s,3H),2.92-2.99(m,2H),3.89(s,3H),4.12(t,J=5.6Hz,2H),6.97(brs,1H),7.07(t,J=8.8Hz,2H),7.09(d,J=1.6Hz,1H),7.10(dd,J=6.0,1.6Hz,1H),7.15(s,1H),7.26(d,J=6.0Hz,1H),7.79(dd,J=8.8,5.2Hz,2H),7.81(brs,1H),7.96(brs,1H)

[1035] 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶的特性值如下:

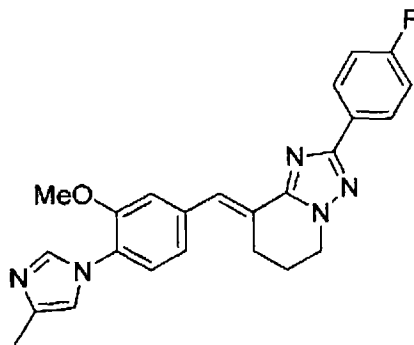
[1036] ESI-MS ;m/z415[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.03-2.11(m,2H),2.32(s,3H),2.90-3.01(m,2H),3.86(s,3H),4.04(t,J=5.6Hz,2H),6.93(d,J=1.2Hz,1H),7.07(brs,1H),7.08(brd,J=8.4Hz,1H),7.14(t,J=8.4Hz,2H),7.18(d,J=1.2Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.38(dd,J=8.4,5.6Hz,2H),7.74(brs,1H),7.77(brs,1H)

[1037] 实施例 20

[1038] 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1039] [式 67]

[1040]



[1041] (1)N'-[5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酰基}肼甲酸叔丁酯的合成

[1042] 将HOBt(108mg)和EDC(153mg)依次加入到5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸三氟乙酸盐(300mg)、肼基甲酸叔丁酯(71mg)和IPEA(0.38mL)在DMF(5mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌3小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到222mg标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z449[M⁺+H]

[1043] (2)5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸酐二盐酸盐的合成

[1044] 将4N盐酸在乙酸乙酯(1mL)中的溶液加入到N'-{5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酰基}肼甲酸叔丁酯(222Mmg)在乙酸乙酯(1mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌2小时。将反应溶液在减压下浓缩,得到208mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1045] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 1.98-2.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.61 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.21 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 9.16 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[1046] (3)4-氟苯甲酸N'-{5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸}酐肼的合成

[1047] 于0℃将5N氢氧化钠溶液(3mL)加入到5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸酐二盐酸盐(208mg)和4-氟苯甲酰氯(0.07mL)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌1小时。将有机层从反应溶液中分离,用盐水洗涤。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到84mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1048] ESI-MS; m/z 471 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 1.99-2.08 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.74-2.80 (m, 2H), 3.57 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.98 (brd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.74 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H)

[1049] (4)2-{4-氯-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}丁基-5-(4-氟苯基)-[1,3,4]噁二唑的合成

[1050] 于100℃将4-氟苯甲酸N'-{5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸}酐肼(84mg)在磷酸氯(2mL)中的溶液搅拌30分钟。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将氯仿和1N氢氧化钠溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,然后通过无水硫酸镁干燥,在减压下浓缩,得到85mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1051] ESI-MS; m/z 453 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.22-2.31 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.05-3.11 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.03 (brs, 1H), 7.14 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.4, 4.8\text{Hz}$, 2H), 8.20 (brs, 1H)

[1052] (5)2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1053] 在回流下将2-{4-氯-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}丁基}-5-(4-氟苯基)-[1,3,4]噁二唑(85mg)和乙酸铵(290mg)在乙酸(3mL)中的溶液加热10小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将二氯甲烷和1N氢氧化钠溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™

NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到34mg标题化合物。化合物的特性值如下:

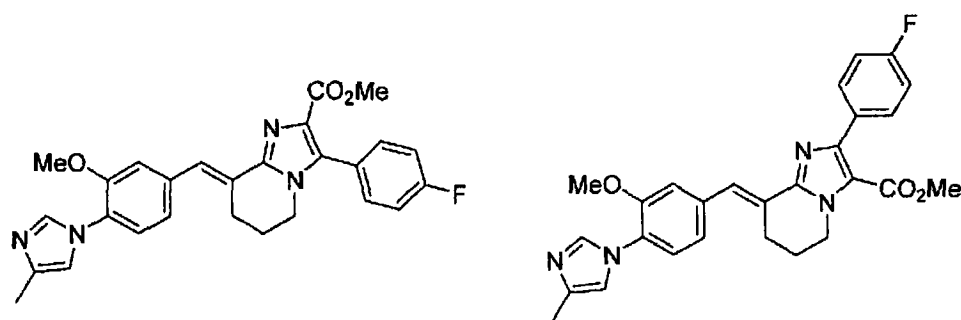
[1054] ESI-MS; m/z 416 $[M^++H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm):2.17-2.25(m,2H),2.35(s,3H),2.96-3.03(m,2H),3.89(s,3H),4.33(t, J =6.0Hz,2H),6.95(brs,1H),7.04-7.16(m,4H),7.28(dd, J =8.4Hz,1H),7.80(brs,1H),7.83(brs,1H),8.11(dd, J =8.4,5.6Hz,2H)

[1055] 实施例21和22

[1056] 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲酯和2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[1057] [式68]

[1058]



[1059] (1)5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸2-(4-氟苯基)-1-甲氧基羰基-2-氧代乙基酯的合成

[1060] 将IPEA(1.9mL)加入到5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸三氟乙酸盐(1.53g)和2-氯-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙酸甲酯(CAS#160727-96-8,624mg)在DMF(5mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌4小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到817mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1061] ESI-MS; m/z 529 $[M^++H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm):2.02-2.11(m,2H),2.32(s,3H),2.77(t, J =7.6Hz,2H),3.59(t, J =6.4Hz,2H),3.83(s,3H),3.89(s,3H),6.44(s,1H),6.95(brs,1H),7.04(d, J =1.6Hz,1H),7.07(dd, J =8.0,1.6Hz,1H),7.20(t, J =8.8Hz,2H),7.28(d, J =8.0Hz,1H),7.78(d, J =1.2Hz,1H),7.83(s,1H),8.09(dd, J =8.8,5.2Hz,2H)

[1062] (2)3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲酯和2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯的合成

[1063] 于120℃将5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸2-(4-氟苯基)-1-甲氧基羰基-2-氧代乙基酯(817mg)和乙酸铵(2.37g)在乙酸(5mL)中的溶液搅拌11小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸

乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到258mg 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲酯和193mg 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯。

[1064] 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲酯的特性值如下:

[1065] ESI-MS ;m/z473[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.08-2.17(m,2H),2.33(s,3H),2.92-2.98(m,2H),3.75(s,3H),3.86(s,3H),4.46(t,J=6.0Hz,2H),6.94(brs,1H),7.05-7.12(m,4H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),7.66(dd,J=8.8,5.6Hz,2H),7.80(brs,1H),7.85(brs,1H)

[1066] 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯的特性值如下:

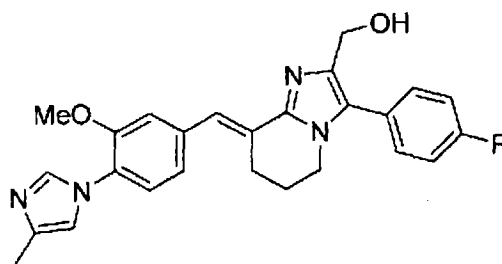
[1067] ESI-MS ;m/z473[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.00-2.10(m,2H),2.33(s,3H),2.95-3.02(m,2H),3.80-3.90(m,8H),6.94(brs,1H),7.08(brs,1H),7.09(brd,J=6.8Hz,1H),7.17(t,J=8.4Hz,2H),7.26(d,J=6.8Hz,1H),7.40(dd,J=8.4,5.6Hz,2H),7.78(brs,1H),7.90(brs,1H)

[1068] 实施例 23

[1069] {3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}甲醇的合成

[1070] [式 69]

[1071]



[1072] 将 LAH(7mg) 加入到 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲酯(86mg) 在 THF(3mL) 中的溶液中,于 0℃ 将反应溶液搅拌 1 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 25mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

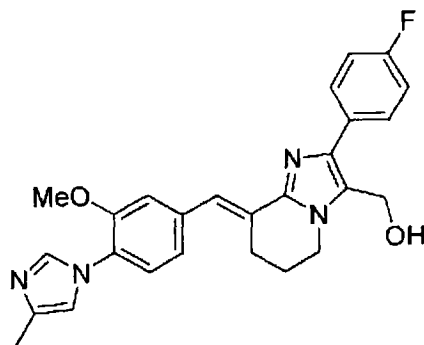
[1073] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.10-2.19(m,2H),2.33(s,3H),2.92-2.99(m,2H),3.86(s,3H),4.16(t,J=5.2Hz,2H),4.76(s,2H),6.94(brs,1H),7.04-7.15(m,4H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.66(dd,J=8.4,5.2Hz,2H),7.77(brs,1H),7.78(brs,1H)

[1074] 实施例 24

[1075] {2-(4-氟苯基)-8-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}甲醇的合成

[1076] [式 70]

[1077]



[1078] 通过实施例 23 中的方法由 2-(4-氟苯基)-8-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯 (44mg) 得到 15mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

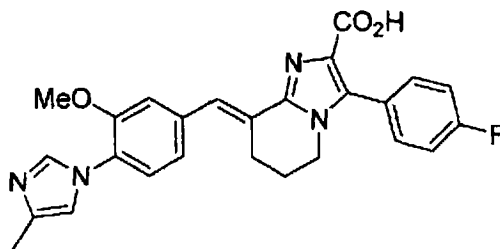
[1079] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.01-2.10 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.06 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.8, 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.72 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H)

[1080] 实施例 25

[1081] 3-(4-氟苯基)-8-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸的合成

[1082] [式 71]

[1083]



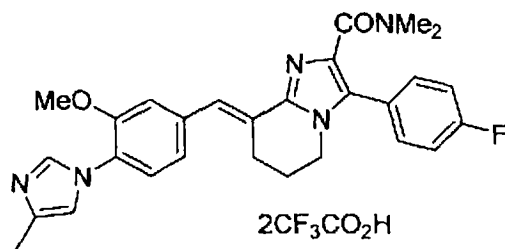
[1084] 将 2N 氢氧化钠溶液 (1mL) 加入到 3-(4-氟苯基)-8-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲酯 (172mg) 在甲醇 (4mL) 中的溶液中, 在回流下将反应溶液加热 9 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 将 2N 盐酸 (1mL) 加入到反应溶液中。通过过滤收集在反应溶液中沉淀出的固体, 将其用乙醚洗涤, 得到 167mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 459 [$M^+ + H$]

[1085] 实施例 26

[1086] 3-(4-氟苯基)-8-[(1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸二甲基酰胺二(三氟乙酸)盐的合成

[1087] [式 72]

[1088]



[1089] 将 HOBt (9mg) 和 EDC (13mg) 加入到 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸 (20mg) 和二甲胺 (在甲醇中的 2M 溶液, 0.1mL) 在 DMF (1mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 9 小时。将反应溶液通过 LC-MS 进行纯化, 得到 25mg 标题化合物。

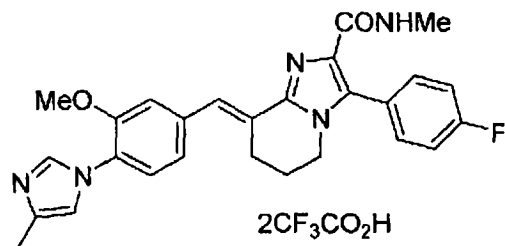
[1090] 化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 486 [M⁺+H]

[1091] 实施例 27

[1092] 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸甲基酰胺二(三氟乙酸)盐的合成

[1093] [式 73]

[1094]



[1095] 将 HOBt (5mg) 和 EDC (7mg) 加入到 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸 (8.7mg) 和甲胺 (在甲醇中的 2M 溶液, 0.1mL) 在 DMF (1mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 11 小时。将反应溶液通过 LC-MS 进行纯化, 得到 9mg 标题化合物。

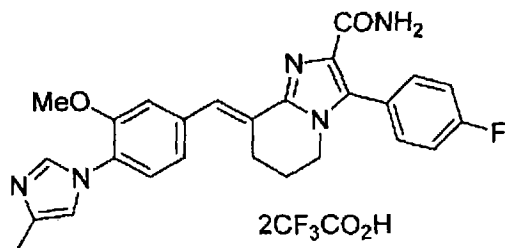
[1096] 化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 472 [M⁺+H]

[1097] 实施例 28

[1098] 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸酰胺二(三氟乙酸)盐的合成

[1099] [式 74]

[1100]



[1101] 将 HOBt (5mg) 和 EDC (7mg) 加入到 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸 (9mg) 和浓氨水 (0.2mL) 在 DMF (1mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 11 小时。将反应

溶液通过 LC-MS 进行纯化,得到 4mg 标题化合物。

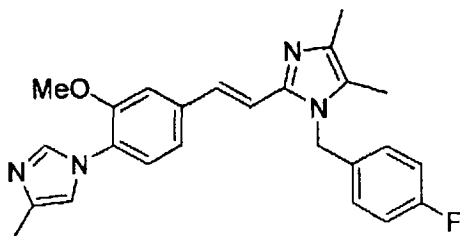
[1102] 化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z458[M⁺+H]

[1103] 实施例 29

[1104] 1-(4-氟苄基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5-二甲基-1H-咪唑的合成

[1105] [式 75]

[1106]



[1107] (1) (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 1-甲基-2-氧代丙基酯的合成

[1108] 将 IPEA (2.1mL) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (1g) 和 3-氯-2-丁酮 (0.39mL) 在 DMF (10mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 19 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 1.3g 标题化合物。

[1109] 化合物的特性值如下:

[1110] ESI-MS ;m/z329[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.50(d, J = 7.2Hz, 3H), 2.23(s, 3H), 2.32(s, 3H), 3.91(s, 3H), 5.24(q, J = 7.2Hz, 1H), 6.52(d, J = 16.4Hz, 1H), 6.95(brs, 1H), 7.18(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.22(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.72(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.79(brs, 1H)

[1111] (2) 1-(4-氟苄基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5-二甲基-1H-咪唑的合成

[1112] 于 120℃将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 1-甲基-2-氧代丙基酯 (1.31g) 和乙酸铵 (6.1g) 在乙酸 (10mL) 中的溶液搅拌 6 小时,于 150℃另外搅拌 12 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 256mg 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5-二甲基-1H-咪唑的粗产物。将氢化钠(含有 60%矿物油, 33mg) 加入到粗产物在 DMF (5mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 20 分钟。将 4-氟苄基溴 (0.1mL) 加入到反应溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 49mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1113] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.09(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.28(s, 3H), 3.83(s, 3H),

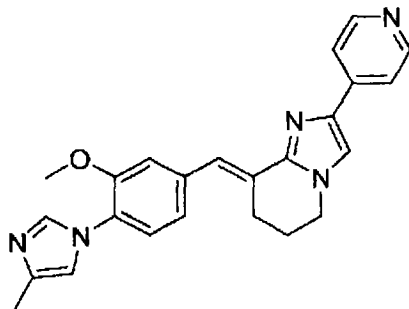
5.13(s, 2H), 6.76(d, J = 16.4Hz, 1H), 6.88(brs, 1H), 6.97-7.04(m, 5H), 7.08(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.0, 1H), 7.54(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.2Hz, 1H)

[1114] 实施例 30

[1115] 8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-2-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1116] [式 76]

[1117]



[1118] (1) 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸 2,2-二甲氧基-2-吡啶-4-基乙基酯的合成

[1119] 将 EDC(1.28g)、HOBT(902mg) 和 IPEA(2.33mL) 依次加入到 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸三氟乙酸盐(1g) 和已知化合物 β , β -二甲氧基-4-吡啶乙烷胺二盐酸盐(740mg) (CAS#167897-36-1) 在 DMF(15mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 12 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体: Chromatorex™ NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 2) 进行纯化, 得到 822mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1120] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.70-1.78(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.54-2.59(m, 2H), 3.26(s, 6H), 3.45-3.49(m, 2H), 3.81-3.89(m, 2H), 3.85(s, 3H), 5.59(m, 1H), 6.88-6.94(m, 3H), 7.46(dd, J = 4.8, 2.0Hz, 2H), 7.88(s, 1H), 8.66(dd, J = 4.8, 2.0Hz, 2H)

[1121] (2) 1-(2,2-二甲氧基-2-吡啶-4-基乙基)-3-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}哌啶-2-酮的合成

[1122] 将 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸 2,2-二甲氧基-2-吡啶-4-基乙基酯(800mg) 在 DMF(8mL) 中的溶液冷却至 0℃。将氢化钠(含有 60% 矿物油, 96mg) 加入到反应溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将水和乙酸乙酯加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体: Chromatorex™ NH, 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 2) 进行纯化, 得到 586.9mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1123] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.63-1.67(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.61-2.65(m, 2H), 3.14-3.18(m, 2H), 3.29(s, 6H), 3.83(s, 3H), 4.00(s, 2H), 6.90-6.96(m, 3H), 7.21(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.45(dd, J = 4.8, 2.0Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.74(s, 1H), 8.60(dd, J = 4.8, 2.0Hz, 2H)

[1124] (3) 3-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-1-(2-氧代-2-吡啶-4-基乙基)哌啶-2-酮的合成

[1125] 将浓盐酸 (10mL) 加入到 1-(2,2-二甲氧基-2-吡啶-4-基乙基)-3-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}哌啶-2-酮 (580mg) 中,于 50℃ 将该混合物搅拌 4 小时。确定原料消失后,将反应溶液在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯加入到所得的残余物中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,然后通过无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:Chromatorex™ NH,洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:2) 进行纯化,得到 346.2mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1126] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.98-2.05 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.88-2.93 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 4.8, 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 4.8, 2.0\text{Hz}$, 2H)

[1127] (4)8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-2-吡啶-4-基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[1128] 于 120℃ 将 3-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-1-(2-氧代-2-吡啶-4-基乙基)哌啶-2-酮 (150mg) 和乙酸铵 (555mg) 在乙酸 (2mL) 中的溶液搅拌 5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,然后通过无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统→乙酸乙酯-2-丙醇) 进行纯化,得到 121.5mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

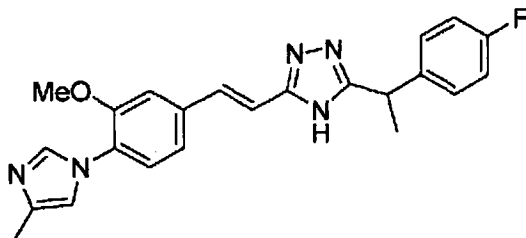
[1129] ESI-MS; m/z 398 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.02-2.17 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.95-2.99 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.17 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 4.8, 2.0\text{Hz}$, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 4.8, 2.0\text{Hz}$, 2H)

[1130] 实施例 31

[1131] 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1132] [式 77]

[1133]



[1134] (1)2-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑的合成

[1135] 通过实施例 16 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼二盐酸盐 (100mg) 和 4-氟- α -甲基苯基乙酸 (33mg) 得到 23mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 405 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

[1136] (2)3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)

苯基] 乙烯基 }-4H-[1,2,4] 三唑的合成

[1137] 于 150℃将 2-[1-(4- 氟苯基) 乙基]5-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基 }-[1,3,4] 噁二唑 (23mg) 和乙酸铵 (88mg) 在乙酸 (1mL) 中的溶液搅拌 10 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 8mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

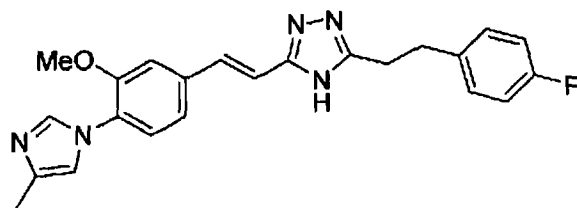
[1138] ESI-MS ;m/z404[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.77(d, J = 7.2Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.31(q, J = 7.2Hz, 1H), 6.92(brs, 1H), 7.01(t, J = 8.8Hz, 2H), 7.05(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.15(brd, J = 8.0Hz, 1H), 7.16(brs, 1H), 7.22(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.29(dd, J = 8.8, 4.8Hz, 2H), 7.56(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.71(brs, 1H)

[1139] 实施例 32

3-[2-(4- 氟苯基) 乙基]-5-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基 }-4H-[1,2,4] 三唑的合成

[1141] [式 78]

[1142]

(1)2-[2-(4- 氟苯基) 乙基]-5-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基 }-[1,3,4] 噁二唑的合成

[1144] 通过实施例 16 中的方法由 (E)-3-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 丙烯酸酰肼二盐酸盐 (100mg) 和 3-(4- 氟苯基) 丙酸 (33mg) 得到 33mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z405[M⁺+H]

(2)3-[2-(4- 氟苯基) 乙基]-5-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基 }-4H-[1,2,4] 三唑的合成

[1146] 于 150℃将 2-[2-(4- 氟苯基) 乙基]-5-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯基 }-[1,3,4] 噁二唑 (33mg) 和乙酸铵 (126mg) 在乙酸 (1mL) 中的溶液搅拌 10 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 8mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1147] ESI-MS ;m/z404[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.31(s, 3H), 3.11(s, 4H), 3.88(s, 3H), 6.94(brs, 1H), 6.96(t, J = 8.8Hz, 2H), 7.07(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.13(dd, J = 8.8, 5.6Hz, 2H), 7.17(brd, J = 8.8Hz, 1H), 7.18(brs, 1H), 7.23(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.57(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.74(brs, 1H)

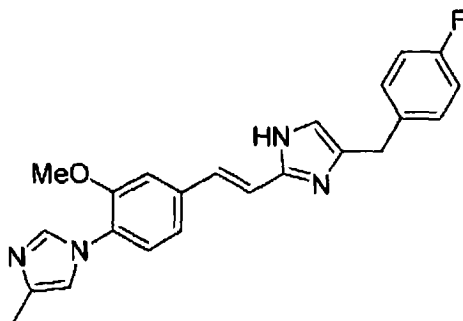
[1148] 实施例 33

4-(4- 氟苯基) -2-{(E)-2-[3- 甲氧基 -4-(4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 苯基] 乙烯

基}-1H-咪唑的合成

[1150] [式 79]

[1151]

[1152] (1) (E)-N-[3-(4-氟苯基)-2-氧代丙基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺的合成

[1153] 将氰基膦酸二乙酯 (0.12mL) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (200mg) 和三乙胺 (0.54mL) 在 DMF (2mL) 中的溶液中, 于 0℃ 将反应溶液搅拌 30 分钟。历经 20 分钟将 1-氨基-3-(4-氟苯基)丙烷-2-酮盐酸盐 (CAS#93102-98-8, 158mg) 在 DMF (1mL) 中的溶液逐滴加入到反应溶液中, 于 0℃ 将反应溶液搅拌 1.5 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex™ NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯→乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化, 得到 43mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1154] ESI-MS ; m/z 408 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.34 (d, J = 4.4Hz, 2H), 6.35 (brt, J = 4.4Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.05 (t, J = 8.4Hz, 2H), 7.13 (brs, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.60 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H)

[1155] (2) 4-(4-氟苄基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑的合成

[1156] 在回流下将 (E)-N-[3-(4-氟苯基)-2-氧代丙基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺 (43mg) 和乙酸铵 (163mg) 在乙酸 (1mL) 和二甲苯 (5mL) 中的溶液加热 16 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex™ NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯→乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化, 得到 13mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1157] ESI-MS ; m/z 389 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.28 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.75 (brs, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.94 (d, J = 16.4Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.8Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.66 (s, 1H)

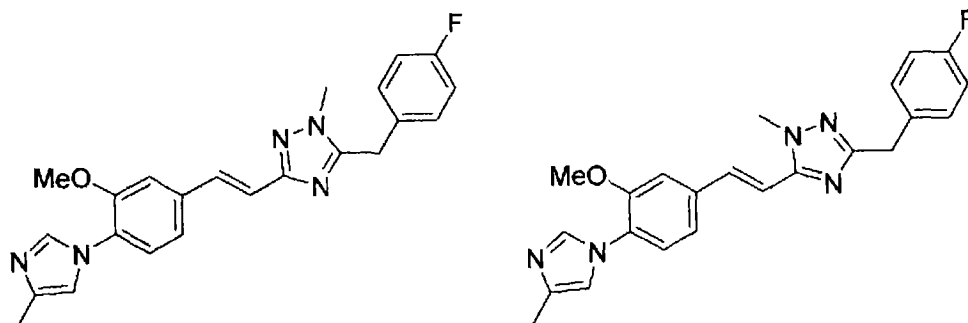
[1158] 实施例 34 和 35

[1159] 5-(4-氟苄基)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(4-氟苄基)-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪

唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的合成

[1160] [式 80]

[1161]



[1162] 将氢化钠(含有60%矿物油,6mg)加入到3-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑(18mg)在THF(1mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌30分钟。将碘代甲烷(20mg)加入到反应溶液中,然后于室温将反应溶液搅拌1.5小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯:乙醇=9:1)进行纯化,得到6mg 5-(4-氟苄基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑和2mg 3-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑。

[1163] 5-(4-氟苄基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的特性值如下:

[1164] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.30(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.16(s, 2H), 6.92(brs, 1H), 7.02(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.04(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.26(m, 5H), 7.53(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.71(brs, 1H)

[1165] 3-(4-氟苄基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的特性值如下:

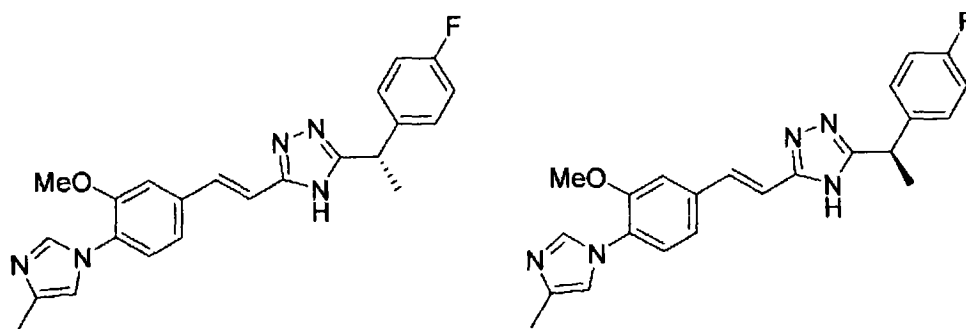
[1166] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.31(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.04(s, 2H), 6.85(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.98(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.14(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.22(dd, $J = 8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.32(dd, $J = 8.4, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.65(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.74(brs, 1H)

[1167] 实施例36和37

[1168] (+)-3-[1-(4-氟苄基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑和(-)-3-[1-(4-氟苄基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1169] [式 81]

[1170]



[1171] 通过由大赛璐 (Daicel) 化学工业有限公司生产的 CHIRALCEL™OD-H(2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇=8: 2) 分离通过实施例 31 中的方法合成的外消旋物 3-[1-(4-氟苯基) 乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基]-4H-[1, 2, 4] 三唑 (72mg), 得到保留时间为 11 分钟的标题旋光活性化合物 (25mg, >99% ee) 和保留时间为 14 分钟的标题旋光活性化合物 (26mg, >99% ee)。

[1172] 保留时间为 11 分钟的标题旋光活性化合物 (实施例 36) 的特性值如下:

[1173] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.77 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.01 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (brd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.8, 4.8\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (brs, 1H)

[1174] 保留时间为 14 分钟的标题旋光活性化合物 (实施例 37) 的特性值如下:

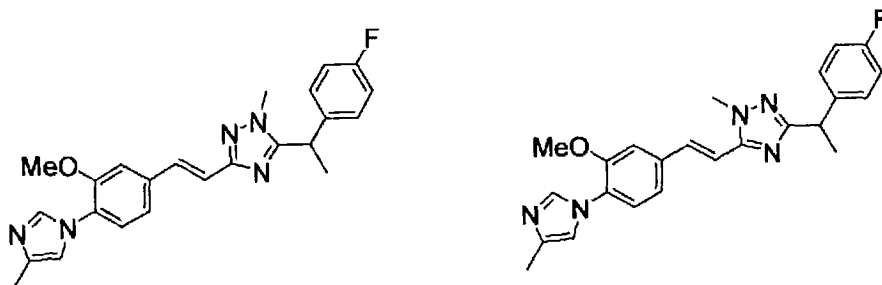
[1175] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.77 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.01 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (brd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.8, 4.8\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (brs, 1H)

[1176] 实施例 38 和 39

[1177] 5-[1-(4-氟苯基) 乙基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基]-1-甲基-1H-[1, 2, 4] 三唑和 3-[1-(4-氟苯基) 乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基]-1-甲基-1H-[1, 2, 4] 三唑的合成

[1178] [式 82]

[1179]



[1180] 通过实施例 34 和 35 中的方法由在实施例 36 中得到的 (+)-3-[1-(4-氟苯基) 乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基]-4H-[1, 2, 4] 三唑 (25mg) 得到 4mg 5-[1-(4-氟苯基) 乙基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基]-1-甲基-1H-[1, 2, 4] 三唑和 2mg 3-[1-(4-氟苯基) 乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基] 乙烯基]-1-甲基-1H-[1,

2,4] 三唑。

[1181] 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的特性值如下：

[1182] ESI-MS; m/z 418 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.76(d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.20(q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93(brs, 1H), 7.01(t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 4H), 7.23(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.71(brs, 1H)

[1183] 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的特性值如下：

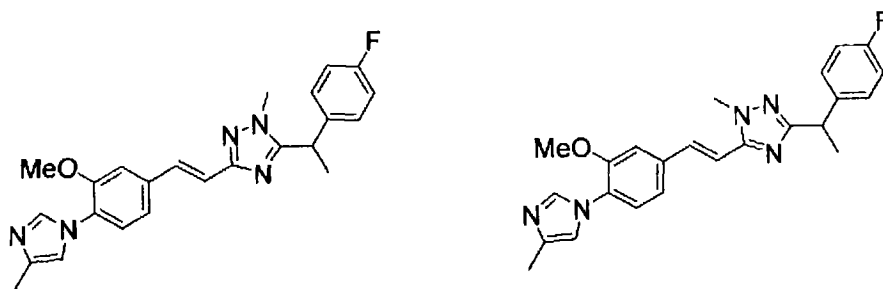
[1184] 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70(d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.25(q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.98(t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.21(dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.25(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.64(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.72(brs, 1H)

[1185] 实施例 40 和 41

[1186] 5-[-1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑和 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的合成

[1187] [式 83]

[1188]



[1189] 通过实施例 34 和 35 中的方法由在实施例 37 中得到的 (-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4H-[1,2,4]三唑 (26mg) 得到 6mg 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑和 2mg 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑。

[1190] 5-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的特性值如下：

[1191] 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.76(d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.20(q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93(brs, 1H), 7.01(t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 4H), 7.23(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57[d, $J = 16.4$ Hz, 1H], 7.71(brs, 1H)

[1192] 3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的特性值如下：

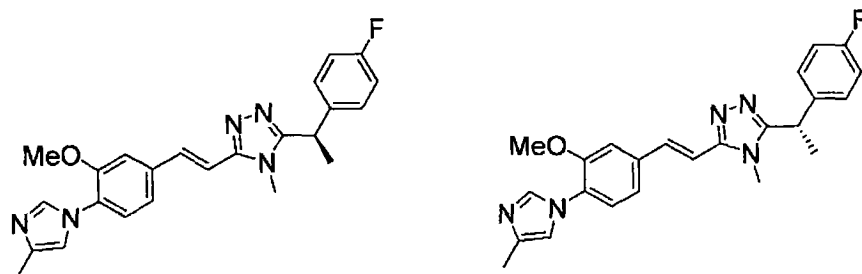
[1193] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.70 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (brs, 1H)

[1194] 实施例 42 和 43

[1195] (+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑和 (-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1196] [式 84]

[1197]



[1198] 将在乙酸中的 40% 甲胺溶液 (1mL) 加入到通过实施例 31 中的方法合成的 2-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑 (85mg) 在二甲苯 (20mL) 中的溶液中, 在回流下将反应溶液加热 12 小时, 同时通过迪安-斯达克装置共沸除去水。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过 LC-MS 进行纯化, 得到标题化合物的外消旋物的三氟乙酸盐。将所得的标题化合物的外消旋物的三氟乙酸盐用乙酸乙酯稀释。将饱和碳酸氢钠水溶液加入到溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。通过 CHIRALCELTMOD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 8 : 2) 分离残余物, 得到保留时间为 13 分钟的标题旋光活性化合物 (13mg, >99% ee) 和保留时间为 19 分钟的标题旋光活性化合物 (11mg, >99% ee)。

[1199] (+)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑的特性值如下:

[1200] ESI-MS; m/z 418 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.83 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.16 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.00 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.71 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (brs, 1H)

[1201] (-)-3-[1-(4-氟苯基)乙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑的特性值如下:

[1202] ESI-MS; m/z 418 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.83 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.16 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.00 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.71 (d, $J =$

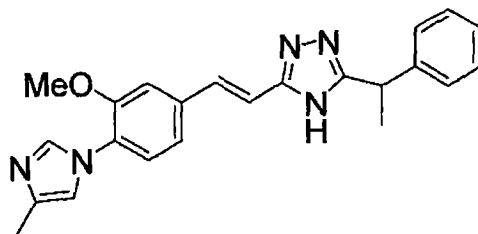
16.0Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H)

[1203] 实施例 44

[1204] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1205] [式 85]

[1206]



[1207] 通过实施例 16 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼二盐酸盐 (200mg) 和 2-苯基丙酸 (87mg) 得到 80mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

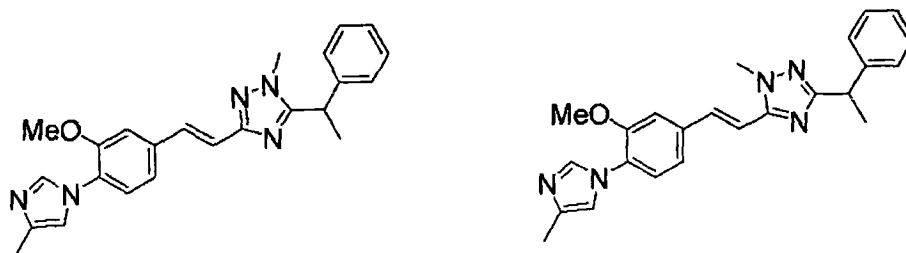
[1208] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.80 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (brd, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.57 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H)

[1209] 实施例 45 和 46

[1210] 3-{[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑}和 5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑的合成

[1211] [式 86]

[1212]



[1213] 通过实施例 34 和 35 中的方法由在实施例 44 中得到的 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑 (80mg) 得到 5mg 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑和 10mg 5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑。

[1214] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-5-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑的特性值如下：

[1215] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.79 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.23 (m, 5H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H),

7.70(d, J = 0.8Hz, 1H)

[1216] 5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-[1,2,4]三唑的特性值如下:

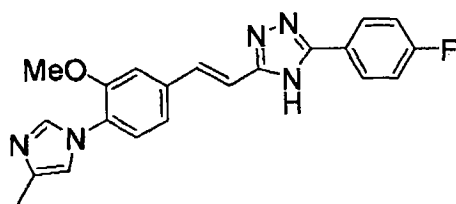
[1217] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.72(d, J = 7.2Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.27(q, J = 7.2Hz, 1H), 6.86(d, J = 16.0Hz, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.15(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.18-7.28(m, 3H), 7.31(t, J = 7.6Hz, 2H), 7.40(dd, J = 7.6, 0.8Hz, 2H), 7.65(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.73(brs, 1H)

[1218] 实施例 47

[1219] 3-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1220] [式 87]

[1221]



[1222] 通过实施例 16 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼二盐酸盐 (58mg) 和 4-氟苯甲酸 (35mg) 得到 7mg 标题化合物。

[1223] 化合物的特性值如下:

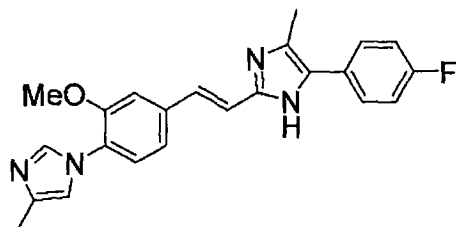
[1224] ESI-MS; m/z 376 $[\text{M}^+ + \text{H}]$. $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ (ppm): 2.28(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.98(brs, 1H), 7.10(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.27(brd, J = 8.0Hz, 1H), 7.30(brs, 1H), 7.31(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.64(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.74(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.02-8.08(m, 2H)

[1225] 实施例 48

[1226] 5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4-甲基-1H-咪唑的合成

[1227] [式 88]

[1228]



[1229] 通过实施例 6 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (100mg) 和 α -溴苯基乙基酮 (98mg) 得到 16mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1230] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.29(s, 3H), 2.50(s, 3H), 3.79(s, 3H), 6.91(brs, 1H), 6.99(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.00(dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.05(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.25(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.41(t, J = 7.2Hz, 2H),

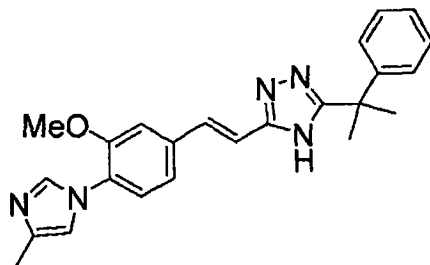
7.59-7.66(m, 2H), 7.68(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[1231] 实施例 49

[1232] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-(1-甲基-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1233] [式 89]

[1234]



[1235] 通过实施例 16 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (66mg) 和 α, α -二甲基苯乙酸 (47mg) 得到 16mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

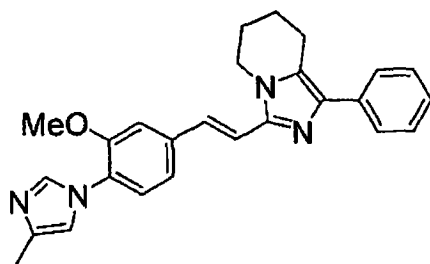
[1236] ESI-MS; m/z 400 $[M^+ + H]$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.85(s, 6H), 2.29(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.92(brs, 1H), 7.10(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.14(dd, $J = 8.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.32-7.36(m, 4H), 7.58(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[1237] 实施例 50

[1238] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1239] [式 90]

[1240]



[1241] (E)-1-[2-(羟基苯基甲基)哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酮的合成

[1242] 将 IPEA (0.2mL)、HOBT (78mg) 和 EDC (111mg) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (100mg) 和苯基哌啶-2-基甲醇 (CAS 号 23702-98-9, 74mg) 在 DMF (3mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 14 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯: 甲醇 = 5:1) 进行纯化, 得到 126mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 432 $[M^+ + H]$

[1243] (E)-1-[2-苯基哌啶基哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酮的合成

[1244] 将戴斯-马丁过碘烷 (248mg) 加入到 (E)-1-[2-(羟基苯基甲基)哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酮 (126mg) 在氯仿 (5mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将反应溶液通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯:庚烷=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到 90mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1245] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.50-1.92 (m, 5H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97-4.05 (m, 1H), 6.22 (brd, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.20 (brd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.57 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H)

[1246] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1247] 于 150°C 将 (E)-1-[2-苯甲酰基哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酮 (90mg) 和乙酸铵 (324mg) 在乙酸 (1mL) 中的溶液搅拌 4 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到 52mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

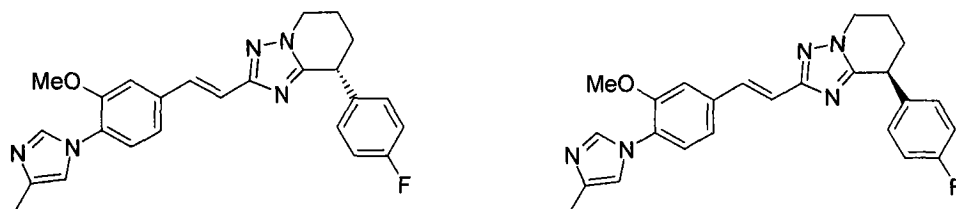
[1248] ESI-MS; m/z 411 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.86-1.94 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.93 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1a), 7.70 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$, 2H)

[1249] 实施例 51 和 52

[1250] ((+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1251] [式 91]

[1252]



[1253] N'-[5-氯-2-(4-氟苯基)戊酰基]胍甲酸叔丁酯的合成

[1254] 将 IPEA (2.22mL)、HOBt (573mg) 和 EDC (813mg) 加入到根据在“Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 卷, 第 365 页”中描述的方法合成的 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸 (490mg) 和胍甲酸叔丁酯 (420mg) 在 DMF (5mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 12 小时。将

乙酸乙酯和 1N 盐酸水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷→庚烷:乙酸乙酯=1:1)进行纯化,得到 517mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1255] ESI-MS ;m/z367[M⁺+Na]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.44(s,9H),1.61-1.85(m,2H),1.90-2.00(m,1H),2.22-2.32(m,1H),3.38(t, J = 7.2Hz,1H,3.46-3.57(m,2H),7.03(t, J = 8.4Hz,2H),7.11(brs,1H),7.28(dd, J = 8.4,5.6Hz,2H)

[1256] 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸酰肼盐酸盐的合成

[1257] 将 4N 盐酸在乙酸乙酯(2mL)中的溶液加入到 N'-[5-氯-2-(4-氟苯基)戊酰基]肼甲酸叔丁酯(517mg)在乙酸乙酯(2mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 4 小时。将反应溶液在减压下浓缩,得到 342mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1258] ¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm) :1.64-1.81(m,2H),1.90-2.00(m,1H),2.15-2.25(m,1H),3.53-3.60(m,3H),7.07(t, J = 8.4Hz,2H),7.39(dd, J = 8.4,4.8Hz,2H)

[1259] 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼的合成

[1260] 将 IPEA(1.28mL)、HOBT(330mg)和 EDC(468mg)加入到 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸酰肼盐酸盐(342mg)和 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(315mg)在 DMF(5mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 14 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到 427mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z485[M⁺+H]

[1261] 2-[4-氯-1-(4-氟苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑的合成

[1262] 将咪唑(211mg)、四溴化碳(1.0g)和三苯膦(244mg)加入到 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼(300mg)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 14 小时。将反应溶液通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到 264mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m / z467[M⁺+H]

[1263] (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1264] 于 150℃将 2-[4-氯-1-(4-氟苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(264mg)和乙酸铵(871mg)在乙酸(2mL)中的溶液搅拌 5.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=4:1)进行纯化,得到 120mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ IA(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=

1 : 1) 分离所得的外消旋物, 得到保留时间为 14 分钟的标题旋光活性化合物 (43mg, >99% ee) 和保留时间为 17 分钟的标题旋光活性化合物 (41mg, >99% ee)。

[1265] (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1266] ESI-MS; m/z 430 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.13 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H)

[1267] (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

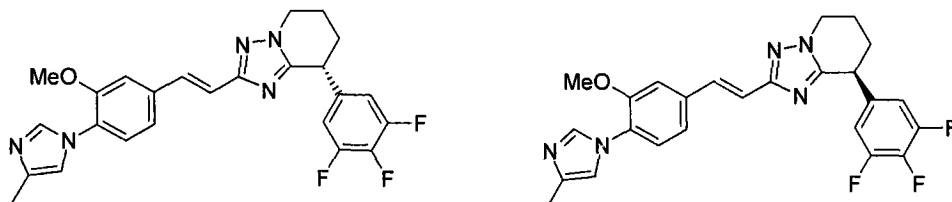
[1268] ESI-MS; m/z 430 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.13 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H)

[1269] 实施例 53 和 54

[1270] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1271] [式 92]

[1272]



[1273] N'-[5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胥甲酸叔丁酯和N'-[5-(苯并三唑-1-基氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胥甲酸叔丁酯的合成

[1274] 将 IPEA (1.7 mL)、HOBt (851 mg) 和 EDC (1.2 g) 加入到根据在“Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 卷, 第 365 页”中描述的方法合成的 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 (840 mg) 和胥基甲酸叔丁酯 (500 mg) 在 DMF (5 mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 23 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷→庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化, 得到 718 mg N'-[5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胥甲酸叔丁酯和 420 mg N'-[5-(苯并三唑-1-基氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胥甲酸叔丁酯。

[1275] N'-[5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胥甲酸叔丁酯的特性值如下:

[1276] ESI-MS; m/z 403 $[M^+ + Na]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.64-2.00 (m, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 3.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 2H)

[1277] N' -[5-(苯并三唑-1-基氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胍甲酸叔丁酯的特性值如下:ESI-MS; m/z 480 $[M^+H]$

[1278] [2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1279] 将碘化钠(131mg)和氢化钠(含有40%矿物油,70mg)加入到 N' -[5-(苯并三唑-1-基氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胍甲酸叔丁酯(420mg)在DMF(3mL)中的溶液中,于100℃将反应溶液搅拌19小时。放置反应溶液使之冷却至室温。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷→乙酸乙酯)进行纯化,得到134mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1280] 1H -NMR(CD_3OD) δ (ppm):1.50(s,9H),1.90-2.05(m,3H),2.15-2.23(m,1H),3.61-3.80(m,3H),6.70(brs,1H),6.90(t, J = 8.0,6.8Hz,2H)

[1281] 1-氨基-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐的合成

[1282] 将4N盐酸在乙酸乙酯(1mL)中的溶液加入到[2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基]氨基甲酸叔丁酯(134mg)在氯仿(1mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌3小时。将反应溶液在减压下浓缩,得到109mg标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 245 $[M^+H]$

[1283] (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基]丙烯酰胺的合成

[1284] 将IPEA(0.41mL)、HOBT(105mg)和EDC(149mg)加入到1-氨基-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-2-酮盐酸盐(109mg)和(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(100mg)在DMF(2mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌3小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到95mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1285] ESI-MS; m/z 485 $[M^+H]$ 。 1H -NMR(CD_3OD) δ (ppm):1.94-2.10(m,3H),2.22-2.30(m,1H),2.31(s,3H),3.64-3.72(m,1H),3.78-3.82(m,2H),3.84(s,3H),6.41(d, J = 16.0Hz,1H),6.88(brd, J = 8.0Hz,1H),6.90(brs,1H),6.93(s,1H),7.00(dd, J = 6.8,3.6Hz,2H),7.14(d, J = 8.0Hz,1H),7.44(d, J = 16.0Hz,1H),7.74(d, J = 1.2Hz,1H),9.87(brs,1H)

[1286] (+)-2-(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1287] 于120℃将(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)哌啶-1-基]丙烯酰胺(95mg)在磷酸氯(2mL)中的溶液搅拌1小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸铵(302mg)加入到残余物在乙酸(1mL)中的溶液中,于150℃将反应溶液搅拌3小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:ChromatorexNH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到

50mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ 1A (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 乙醇) 分离所得的外消旋物, 得到保留时间为 19 分钟的标题旋光活性化合物 (25mg, >99% ee) 和保留时间为 33 分钟的标题旋光活性化合物 (22mg, >99% ee)。

[1288] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1289] ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H]。¹H-NMR(CDC₃) δ (ppm): 1.97-2.25(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.32-2.42(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.24-4.30(m, 3H), 6.82(dd, J = 8.0, 6.0Hz, 2H), 6.91(brs, 1H), 7.05(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.14(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.21(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.50(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.69(d, J = 1.2Hz, 1H)

[1290] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

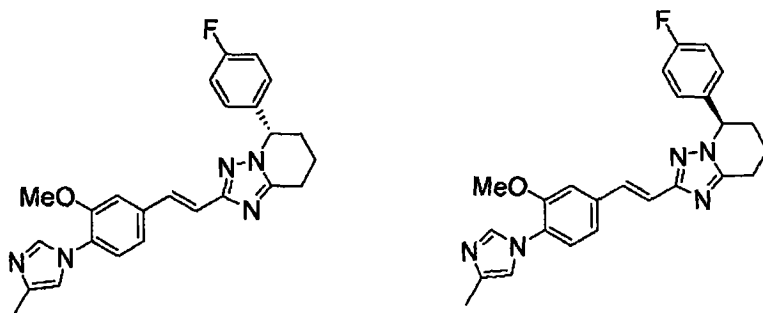
[1291] ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H]。¹H-NMR(CDC₃) δ (ppm): 1.97-2.25(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.32-2.42(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.24-4.30(m, 3H), 6.82(dd, J = 8.0, 6.0Hz, 2H), 6.91(brs, 1H), 7.05(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.14(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.21(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.50(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.69(d, J = 1.2Hz, 1H)

[1292] 实施例 55 和 56

[1293] (+)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-5-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1294] [式 93]

[1295]



[1296] 5-(N'-叔丁氧基羰基胍基)-5-(4-氟苯基)戊酸甲酯的合成

[1297] 在回流下将 5-(4-氟苯基)-5-氧代戊酸甲酯 (CAS 号 149437-67-2, 116mg) 和胍基甲酸叔丁酯 (73mg) 在 2-丙醇 (3mL) 中的溶液加热 6 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后将氧化铂 (10mg) 加入到反应溶液中。在 3.5atm 的氢气氛围中于室温将反应溶液搅拌 8 小时。将反应溶液通过硅藻土过滤, 将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 9:1 → 庚烷: 乙酸乙酯 = 1:1) 进行纯化, 得到 81mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 363 [M⁺+Na]

[1298] [2-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1-基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1299] 将 1N 氢氧化钠溶液 (0.6mL) 加入到 5-(N'-叔丁氧基羰基胍基)-5-(4-氟苯基)戊酸甲酯 (81mg) 在甲醇 (1mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将 2N 盐酸水

溶液 (0.3mL) 加入到反应溶液中, 将反应溶液在减压下浓缩。将 HOBT (64mg) 和 EDC (91mg) 加入到残余物在 DMF (1mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1 → 乙酸乙酯) 进行纯化, 得到 50mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1300] ESI-MS ;m/z 331 [M^+Na]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.43 (s, 9H), 1.78-1.91 (m, 3H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 2H), 4.90 (brs, 1H), 6.42 (brs, 1H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H)

[1301] (E)-N-[2-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰胺的合成

[1302] 将三氟乙酸 (1mL) 加入到 [2-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (50mg) 在氯仿 (1mL) 中的溶液中。于室温将反应溶液搅拌 1 小时, 然后在减压下浓缩。将 IPEA (0.14mL)、HOBT (65mg) 和 EDC (93mg) 加入到残余物和 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (42mg) 在 DMF (2mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 5.5 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化, 得到 42mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1303] 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.75-2.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35-2.46 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.88 (brs, 2H), 6.91 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.92 (brs, 1H)

[1304] (+)-5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4,]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1305] 于 120°C 将 (E)-N-[2-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰胺 (42mg) 在磷酸氯 (1mL) 中的溶液搅拌 1 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下浓缩。将乙酸铵 (144mg) 加入到残余物在乙酸 (1mL) 中的溶液中, 于 150°C 将反应溶液搅拌 4 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 5 : 1) 进行纯化, 得到 14mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm × 25cm; 流动相: 乙醇) 分离所得的外消旋物, 得到保留时间为 20 分钟的标题旋光活性化合物 (4mg, >99% ee) 和保留时间为 29 分钟的标题旋光活性化合物 (4mg, >99% ee)。

[1306] (+)-5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1307] ESI-MS ;m/z430[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) :1.87-2.05(m, 2H), 2.06-2.15(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.40-2.49(m, 1H), 3.00-3.09(m, 2H), 3.85(s, 3H), 5.43(t, J = 5.6Hz, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.98-7.08(m, 5H), 7.12(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.16(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.54(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.69(brs, 1H)

[1308] (-)-5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

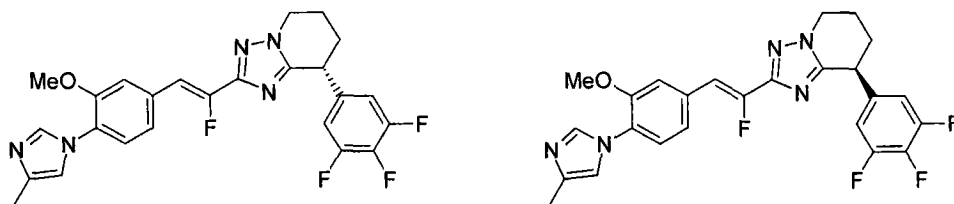
[1309] ESI-MS ;m/z430[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) :1.87-2.05(m, 2H), 2.06-2.15(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.40-2.49(m, 1H), 3.00-3.09(m, 2H), 3.85(s, 3H), 5.43(t, J = 5.6Hz, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.98-7.08(m, 5H), 7.12(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.16(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.54(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.69(brs, 1H)

[1310] 实施例 57 和 58

[1311] (+)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和
(-)-2-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1312] [式 94]

[1313]



[1314] 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸酐肼盐酸盐的合成

[1315] 将 4N 盐酸在乙酸 (2mL) 中的溶液加入到 N'-[5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰肼]肼甲酸叔丁酯 (300mg) 在乙酸乙酯 (2mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将反应溶液在减压下浓缩,得到 250mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z281[M⁺+H]

[1316] 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-[(Z)-2-氟-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基]酰肼的合成

[1317] 将 IPEA (0.14mL) 和 BOPCl (100mg) 加入到 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸酐肼盐酸盐 (83mg) 和 (Z)-2-氟-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (CAS 号 870838-71-4, 72mg) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 13 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到 84mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z539[M⁺+H]

[1318] 2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-[(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-[1,3,4]噁二唑的合成

[1319] 于 120 °C 将 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-[(Z)-2-氟-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基]酰肼 (84mg) 在磷酸氯 (1mL) 中的溶

液搅拌 7.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩,得到 81mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z521[M⁺+H]

[1320] (+)-2-(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1321] 于 150℃ 将 2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑(81mg)和乙酸铵(358mg)在乙酸(2mL)中的溶液搅拌 3 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™IA(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离所得的外消旋物,得到保留时间为 12 分钟的标题旋光活性化合物(4mg, >99% ee)和保留时间为 20 分钟的标题旋光活性化合物(4mg, >99% ee)。

[1322] (+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1323] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.99-2.08(m, 1H), 2.09-2.28(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.35-2.44(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.28(t, J = 7.2Hz, 1H), 4.34(t, J = 5.2Hz, 2H), 6.74(d, J = 38.4Hz, 1H), 6.82(dd, J = 8.0, 6.4Hz, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.25(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.28(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.36(brs, 1H), 7.73(d, J = 0.8Hz, 1H)

[1324] (-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

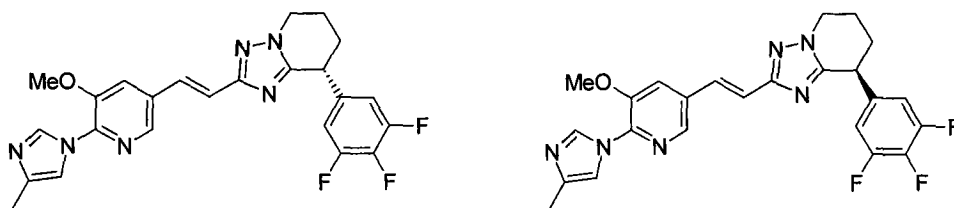
[1325] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.99-2.08(m, 1H), 2.09-2.28(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.35-2.44(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.28(t, J = 7.2Hz, 1H), 4.34(t, J = 5.2Hz, 2H), 6.74(d, J = 38.4Hz, 1H), 6.82(dd, J = 8.0, 6.4Hz, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.25(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.28(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.36(brs, 1H), 7.73(d, J = 0.8Hz, 1H)

[1326] 实施例 59 和 60

[1327] (+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1328] [式 95]

[1329]



[1330] 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-(E)-3-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪

唑-1-基)吡啶-3-基]丙烯酰基}酰肼的合成

[1331] 将 IPEA (0.14mL) 和 BOPCl (100mg) 加入到 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸酰肼盐酸盐 (83mg) 和 (E)-3-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]丙烯酸 (CAS 号 870837-77-7, 68mg) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 18 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩, 得到 112mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 522 [M^+H]

5-{(E)-2-[5-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙烯基}-3-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶的合成

[1333] 于 120℃ 将 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N' -{(E)-3-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]丙烯酰基}酰肼 (112mg) 在磷酸氯 (2mL) 中的溶液搅拌 3.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下浓缩, 得到 108mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 504 [M^+H]

(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1335] 于 150℃ 将 5-{(E)-2-[5-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙烯基}-3-甲氧基-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶 (495mg) 在乙酸 (2mL) 中的溶液搅拌 25 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯) 进行纯化, 得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 乙醇) 分离所得的外消旋物, 得到保留时间为 20 分钟的标题旋光活性化合物 (11mg, >99% ee) 和保留时间为 25 分钟的标题旋光活性化合物 (12mg, >99% ee)。

[1336] (+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1337] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, $J = 8.0, 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.34 (brs, 1H)

[1338] (-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

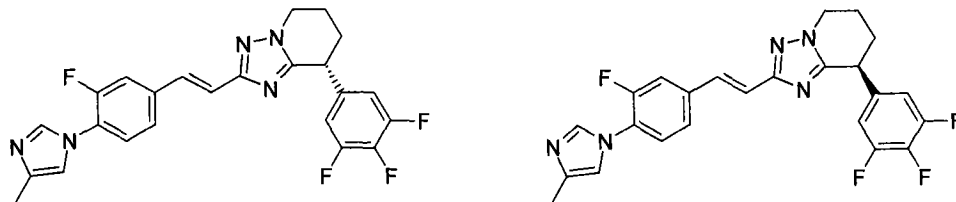
[1339] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, $J = 8.0, 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.34 (brs, 1H)

[1340] 实施例 61 和 62

[1341] (+)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1342] [式 96]

[1343]



[1344] 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-[(E)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基]酰肼的合成

[1345] 将 IPEA (0.14mL) 和 BOPCl (100mg) 加入到 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸酰肼盐酸盐 (83mg) 和 (E)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (CAS 号 870839-63-7, 65mg) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 18 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 9 : 1) 进行纯化, 得到 103mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 509 [M⁺+H]

[1346] 2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-[1,3,4]噁二唑的合成

[1347] 于 120 °C 将 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-[(E)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基]酰肼 (103mg) 在磷酸氯 (2mL) 中的溶液搅拌 3.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下浓缩, 得到 99mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 491 [M⁺+H]

[1348] (+)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1349] 于 150 °C 将 2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-[1,3,4]噁二唑 (99mg) 和乙酸铵 (467mg) 在乙酸 (2mL) 中的溶液搅拌 25 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯) 进行纯化, 得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm × 25cm; 流动相: 乙醇) 分离所得的外消旋物, 得到保留时间为 17 分钟的标题旋光活性化合物 (14mg, >99% ee) 和保留时间为 24 分钟的标题旋光活性化合物 (11mg, >99% ee)。

[1350] (+)-2-[(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,

5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1351] ESI-MS ;m/z454[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.97-2.06(m, 1H), 2.06-2.25(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.32-2.42(m, 1H), 4.23-4.30(m, 3H), 6.81(dd, J = 8.0, 6.4Hz, 2H), 6.97(brs, 1H), 7.03(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.29-7.38(m, 3H), 7.46(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.73(brs, 1H)

[1352] (-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

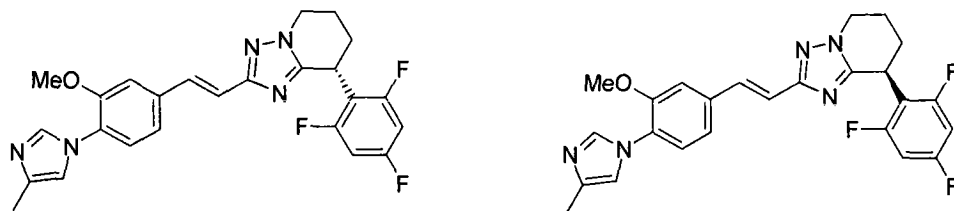
[1353] ESI-MS ;m/z454[M⁺+H]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.97-2.06(m, 1H), 2.06-2.25(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.32-2.42(m, 1H), 4.23-4.30(m, 3H), 6.81(dd, J = 8.0, 6.4Hz, 2H), 6.97(brs, 1H), 7.03(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.29-7.38(m, 3H), 7.46(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.73(brs, 1H)

[1354] 实施例 63 和 64

[1355] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1356] [式 97]

[1357]



[1358] N'-[5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酰基]胍甲酸叔丁酯的合成

[1359] 将 IPEA (1.1mL) 和 BOPCl (798mg) 加入到根据在“Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 卷, 第 365 页”中描述的方法合成的 5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸 (560mg) 和胍基甲酸叔丁酯 (276mg) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将乙酸乙酯和 1N 盐酸水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷→庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 进行纯化, 得到 333mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1360] ESI-MS ;m/z403[M⁺+Na]. ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.45(s, 9H), 1.59-1.71(m, 1H), 1.75-1.87(m, 1H), 1.97-2.08(m, 1H), 2.36-2.47(m, 1H), 3.47-3.58(m, 2H), 3.87(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.73(t, J = 8.4Hz, 2H), 7.11(brs, 1H)

[1361] 5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸酰胍盐酸盐的合成

[1362] 将 4N 盐酸在乙酸 (3mL) 中的溶液加入到 N'-[5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酰基]胍甲酸叔丁酯 (333mg) 在乙酸乙酯 (3mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 15 小时。将反应溶液在减压下浓缩, 得到 277mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS ;m/z281[M⁺+H]

[1363] 5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪

唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼的合成

[1364] 将 IPEA (0.46mL) 和 BOPCl (333mg) 加入到 5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸酰肼盐酸盐 (277mg) 和 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (225mg) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到 286mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z521 [M⁺+H]

(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1366] 于 120℃将 5-氯-2-(2,4,6-三氟苯基)戊酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼 (286mg) 在磷酸氯 (2mL) 中的溶液搅拌 2 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将乙酸铵 (1.27g) 加入到残余物在乙酸 (5mL) 中的溶液中,于 150℃将反应溶液搅拌 12 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALCEL™ OD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=1:1)分离所得的外消旋物,得到保留时间为 14 分钟的标题旋光活性化合物 (57mg, >99% ee) 和保留时间为 24 分钟的标题旋光活性化合物 (50mg, >99% ee)。

[1367] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1368] ESI-MS ;m/z466 [M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.02-2.22 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 6.68 (t, J = 8.4Hz, 2H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 2.4Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H)

[1369] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

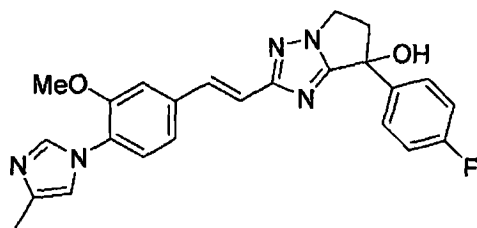
[1370] ESI-MS ;m/z466 [M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.02-2.22 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 6.68 (t, J = 8.4Hz, 2H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 2.4Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H)

[1371] 实施例 65

[1372] 7-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇的合成

[1373] [式 98]

[1374]

[1375] 2-(4-氟苯基)-4-羟基丁酸酐肼的合成

[1376] 将乙酸 (1mL) 加入到 3-(4-氟苯基) 二氢呋喃-2-酮 (393mg) 和肼 (699mg) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中, 将反应溶液加热回流 2 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和浓氨水加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将氯仿加入到残余物中, 通过过滤收集沉淀出的固体, 得到 147mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1377] ESI-MS ; m/z 213 [$M^+ + H$]。 1H -NMR (CD_3OD) δ (ppm) : 1.87-1.98 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H)

[1378] 2-(4-氟苯基)-4-羟基丁酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酐肼的合成

[1379] 将 IPEA (0.17mL)、HOBT (134mg) 和 EDC (190mg) 加入到 2-(4-氟苯基)-4-羟基丁酸酐肼 (105mg) 和 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (153mg) 在 DMF (3mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 14 小时。将乙酸乙酯和盐水加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩, 得到 224mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS ; m/z 453 [$M^+ + H$]

[1380] 2-[3-氯-1-(4-氟苯基)丙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-[1,3,4]噁二唑的合成

[1381] 于 120 °C 将 2-(4-氟苯基)-4-羟基丁酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酐肼 (224mg) 在磷酸氯 (1mL) 中的溶液搅拌 2 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯: 甲醇 = 3:1) 进行纯化, 得到 87mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS ; m/z 453 [$M^+ + H$]

[1382] 3-(4-氟苯基)-3-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}丙烷-1-醇的合成

[1383] 于 150 °C 将 2-[3-氯-1-(4-氟苯基)丙基]-5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-[1,3,4]噁二唑 (87mg) 和乙酸铵 (444mg) 在乙酸 (1mL) 中的溶液搅拌 17 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将碳酸钾 (100mg) 加入到残余物在甲醇 (1mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将乙酸乙酯和盐水加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩, 得到 83mg 标题化合物。化合物的特性值如

下:ESI-MS ;m/z434[M⁺+H]

[1384] 3-[3-氯-1-(4-氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1385] 于 120 °C 将 3-(4-氟苯基)-3-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}丙烷-1-醇 (83mg) 在磷酸氯 (1mL) 中的溶液搅拌 1 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,在减压下浓缩,得到 86mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z452[M⁺+H]

[1386] 7-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇的合成

[1387] 将氢化钠 (含有 40 % 矿物油,15mg) 加入到 3-[3-氯-1-(4-氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑 (86mg) 在 DMF (1mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 13 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:乙酸乙酯) 进行纯化,得到 3mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

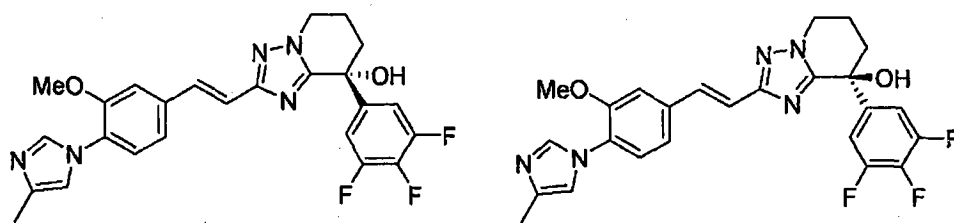
[1388] ESI-MS ;m/z432[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.27(s,3H),2.90-3.00(m,1H),3.10-3.17(m,1H),3.81(s,3H),4.21-4.27(m,1H),4.36-4.43(m,1H),6.90(brs,1H),6.99(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.06(d,J=2.0Hz,1H),7.07(t,J=8.4Hz,2H),7.08(d,J=16.0Hz,1H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),7.51(d,J=16.0Hz,1H),7.52-7.58(m,2H),7.81(brs,1H)

[1389] 实施例 66 和 67

[1390] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1391] [式 99]

[1392]



[1393] 于 0 °C 将氢化钠 (含有 40 % 矿物油,3mg) 加入到通过在实施例 53 和 54 中的方法得到的 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (12mg) 在 DMF (3mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。向反应溶液中加入间-氯过苯酸 (mcpba) (5mg),于室温将反应溶液搅拌 30 分钟。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶

柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯-乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™AD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=1:1)分离所得的外消旋物,得到保留时间为12分钟的标题旋光活性化合物(1.8mg,>99% ee)和保留时间为15分钟的标题旋光活性化合物(1.8mg,>99% ee)。

[1394] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

[1395] ESI-MS;m/z482[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):2.03-2.12(m,2H),2.28(s,3H),2.30-2.37(m,1H),2.48-2.61(m,1H),3.70(d,J=2.4Hz,3H),4.17-4.26(m,1H),4.31-4.38(m,1H),6.85(brs,1H),6.86(d,J=7.2Hz,1H),6.90(brs,1H),7.00(dd,J=16.0,1.2Hz,1H),7.05-7.11(m,3H),7.35(d,J=16.0Hz,1H),7.77(dd,J=2.8,1.6Hz,1H)

[1396] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

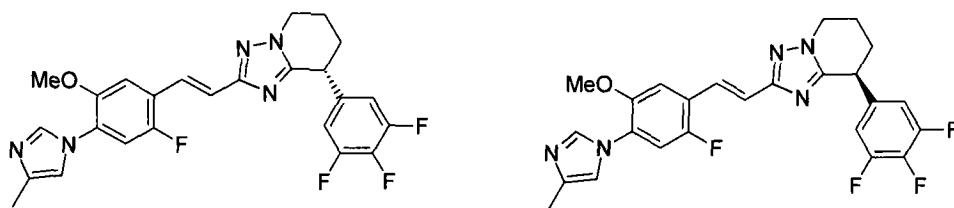
[1397] ESI-MS;m/z482[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):2.03-2.12(m,2H),2.28(s,3H),2.30-2.37(m,1H),2.48-2.61(m,1H),3.70(d,J=2.4Hz,3H),4.17-4.26(m,1H),4.31-4.38(m,1H),6.85(brs,1H),6.86(d,J=7.2Hz,1H),6.90(brs,1H),7.00(dd,J=16.0,1.2Hz,1H),7.05-7.11(m,3H),7.35(d,J=16.0Hz,1H),7.77(dd,J=2.8,1.6Hz,1H)

[1398] 实施例68和69

[1399] (+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1400] [式100]

[1401]



[1402] (E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸的合成

[1403] 将氢氧化锂一水合物(240mg)加入到2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛(CAS号870851-52-8,1.03g)和磷酸乙酸三乙酯(1.09g)在THF(4mL)和乙醇(1mL)中的混合溶液中,于室温将反应溶液搅拌5小时。将2N氢氧化钠溶液(4mL)加入到反应溶液中,将反应溶液搅拌17小时。将2N盐酸水溶液(4mL)加入到反应溶液中,于室温将反应溶液搅拌30分钟。然后,通过过滤收集沉淀出的固体,将其用水和乙醚洗涤。将所得固体进行空气干燥,得到1.03g标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS;m/z277[M⁺+H]

[1404] 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸N'-{(E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼的合成

[1405] 将IPEA(0.31mL)和BOPCl(119mg)加入到5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸酰肼

盐酸盐 (114mg) 和 (E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (99mg) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,在减压下浓缩,得到 200mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS;m/z539[M⁺+H]

[1406] 2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑的合成

[1407] 于 120 °C 将 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 N'-{(E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼 (200mg) 在磷酸氯 (2mL) 中的溶液搅拌 5.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,在减压下浓缩,得到 180mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS;m/z521[M⁺+H]

[1408] (+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1409] 于 150 °C 将 2-[4-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丁基]-5-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑 (180mg) 和乙酸铵 (533mg) 在乙酸 (2mL) 中的溶液搅拌 24 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯 = 1:1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯:甲醇 = 4:1)进行纯化,得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ AD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇 = 1:1)分离所得的外消旋物,得到保留时间为 12 分钟的标题旋光活性化合物 (19mg, >99% ee) 和保留时间为 26 分钟的标题旋光活性化合物 (17mg, >99% ee)。

[1410] (+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1411] ESI-MS;m/z484[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):1.97-2.25(m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.34-2.42(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.24-4.31(m, 3H), 6.82(dd, J = 8.0, 6.4Hz, 2H), 6.92(brs, 1H), 7.02(d, J = 10.4Hz, 1H), 7.15(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.16(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.60(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.75(brs, 1H)

[1412] (-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1413] ESI-MS;m/z484[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):1.97-2.25(m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.34-2.42(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.24-4.31(m, 3H), 6.82(dd, J = 8.0, 6.4Hz, 2H), 6.92(brs, 1H), 7.02(d, J = 10.4Hz, 1H), 7.15(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.16(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.60(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.75(brs, 1H)

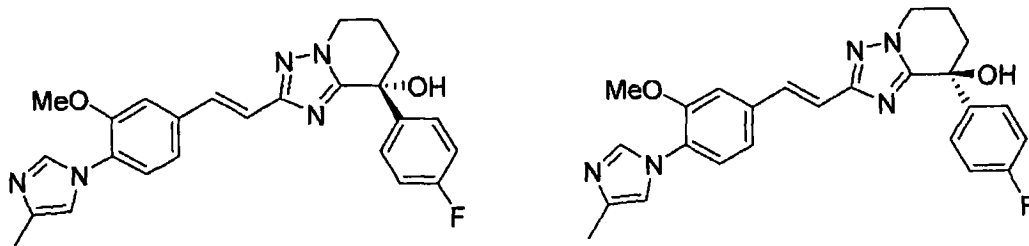
[1414] 实施例 70 和 71

[1415] (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和 (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1416] [式 101]

[1417]



[1418] 将氢化钠（含有 40% 矿物油, 21mg）加入到通过实施例 51 中的方法合成的 (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (115mg) 在 DMF (1mL) 中的溶液中, 在通入氧气下于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将饱和亚硫酸氢钠溶液加入到反应溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 10 分钟。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。通过 CHIRALPAK™ AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 1:1) 分离残余物, 得到保留时间为 15 分钟的标题旋光活性化合物 (35mg, >99% ee) 和保留时间为 25 分钟的标题旋光活性化合物 (35mg, >99% ee)。

[1419] (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

[1420] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.93-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.94-7.06 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (brs, 1H)

[1421] (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

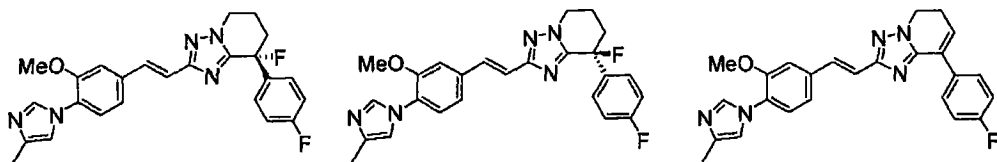
[1422] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.93-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.94-7.06 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (brs, 1H)

[1423] 实施例 72、73 和 74

[1424] (+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶、(-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1425] [式 102]

[1426]



[1427] 于 0℃将 DAST (0.04mL) 加入到通过实施例 51 中的方法合成的 (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (51mg) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中,于 0℃将反应溶液搅拌 1 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。通过 CHIRALPAK™ IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=1:1) 分离残余物,得到保留时间为 11 分钟的 (+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (6mg, >99% ee)、保留时间为 12 分钟的 (-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (5mg, >99% ee) 和保留时间为 14 分钟的 8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (2mg)。

[1428] (+)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1429] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.46-2.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (brs, 1H)

[1430] (-)-8-氟-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1431] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.46-2.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (brs, 1H)

[1432] 8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

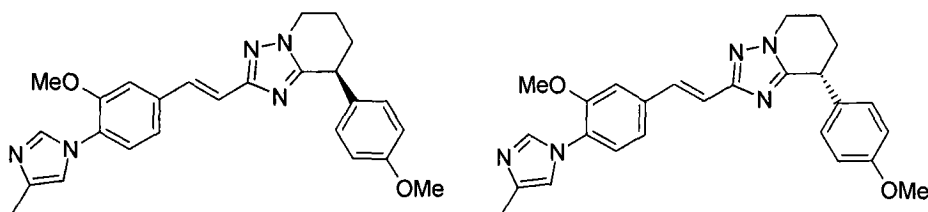
[1433] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.40 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.44 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.11 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 5.6\text{Hz}$, 2H)

[1434] 实施例 75 和 76

[1435] (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1436] [式 103]

[1437]



[1438] 通过实施例 51 和 52 中的方法由 5-氯-2-(4-甲氧基苯基)戊酸 (970mg) 得到 292.3mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALCEL™ OJ-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 80 : 20) 分离外消旋物, 得到保留时间为 17.9 分钟的标题旋光活性化合物 (10.0mg, >99% ee) 和保留时间为 27.4 分钟的标题旋光活性化合物 (10.1mg, >99% ee)。

[1439] 保留时间为 17.9 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1440] ESI-MS; m/z 442 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.09 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 3H), 6.85-6.91 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H)

[1441] 保留时间为 27.4 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

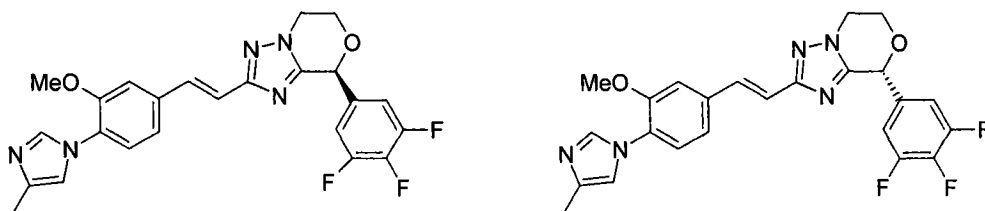
[1442] ESI-MS; m/z 442 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.09 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 3H), 6.85-6.91 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H)

[1443] 实施例 77 和 78

[1444] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1445] [式 104]

[1446]



[1447] 5-[双-(2-氯乙氧基)甲基]-1,2,3-三氟苯的合成

[1448] 将对甲苯磺酸一水合物 (593mg) 加入到 3,4,5-三氟苯甲醛 (5g) 和 2-氯乙醇 (10mL) 在苯 (100mL) 中的溶液中, 使用迪安-斯达克回流管在回流下将反应溶液加热 48 小时。将反应溶液恢复至室温, 然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 然后通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸

乙酯 = 20 : 1) 进行纯化, 得到 9.3g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1449] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 3.68(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 4H), 3.79(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 4H), 5.63(s, 1H), 7.16(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H)

[1450] (2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙腈的合成

[1451] 将 5-[双-(2-氯乙氧基)甲基]-1,2,3-三氟苯 (9.3 逐滴加入到乙酰氯 (4.8mL) 和亚硫酸氯 (0.112mL) 的混合溶液中。于 60℃ 将反应溶液搅拌 24 小时, 然后使其冷却至室温, 在减压下浓缩。将甲苯 (20mL) 和氰化铜 (3.57g) 加入到所得的残余物中, 在回流下将混合溶液加热 3 小时, 放置使其冷却至室温。将饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯加入到反应溶液中。通过硅藻土过滤除去所得的沉淀物, 然后分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 20:1) 进行纯化, 得到 6.1g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1452] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 3.72(dd, $J = 5.6, 5.2\text{Hz}$, 2H), (dt, $J = 10.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.83(dt, $J = 10.4, 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.33(s, 1H), 7.20(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H)

[1453] (2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙酸的合成

[1454] 将浓盐酸 (20mL) 加入到 (2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙腈 (2g) 中, 在回流下将反应溶液加热 24 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下浓缩。将 1N 氢氧化钠溶液和乙醚加入到所得的残余物中, 分离水层。将 5N 盐酸溶液加入到所得的水层中, 以使该层呈酸性, 然后用乙酸乙酯萃取。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩, 得到 1.9g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1455] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 3.69-3.80(m, 3H), 3.89(dq, $J = 10.8, 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.91(s, 1H), 7.14(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H)

[1456] N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)乙酰基]胍甲酸叔丁酯的合成

[1457] 将 HOBt (1.91g)、IPEA (4.31mL) 和 EDC (2.71g) 依次加入到 (2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙酸 (1.9g) 和胍基甲酸叔丁酯 (1.03g) 在 DMF (30mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 5 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化, 得到 1.75g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1458] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.46(s, 9H), 3.72(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.84(t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.86(s, 1H), 6.34(bs, 1H), 7.14(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 8.35(s, 1H)

[1459] (2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙酸 N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}胍的合成

[1460] 将 4N 盐酸在乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液加入到 N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(3,4,5-三氟苯基)乙酰基]胍甲酸叔丁酯 (700mg) 中。于室温将反应溶液搅拌 1 小时, 然后在减压下浓缩。将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (473mg)、BOPCl (606mg) 和 IPEA (1.59mL) 依次加入到所得的残余物在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将乙酸乙酯和饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯-甲醇系统) 进行纯化, 得

到 344.9mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

[1461] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.84-3.86 (m, 5H), 4.91 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09-7.23 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H)

[1462] (R)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和 (S)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1463] 于 120°C 将 (2-氯乙氧基)-(3,4,5-三氟苯基)乙酸 N' -[(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基]酰肼 (340mg) 在磷酸氯 (4mL) 中的溶液搅拌 5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯加入到所得的残余物中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将乙酸 (5mL) 和乙酸铵 (1g) 加入到残余物中,于 150°C 将反应溶液搅拌 15 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯加入到所得的残余物中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化,得到 15.8mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALCELTM OJ-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) ($2\text{cm} \times 25\text{cm}$;流动相:己烷:乙醇 = 80:20) 分离外消旋物,得到保留时间为 18.7 分钟的标题旋光活性化合物 (5.1mg, >99% ee) 和保留时间为 23.2 分钟的标题旋光活性化合物 (3.9mg, >99% ee)。

[1464] 保留时间为 18.7 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下：

[1465] ESI-MS ; m/z 468 [$\text{M}^+ + \text{H}$]。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.55 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H)

[1466] 保留时间为 23.2 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下：

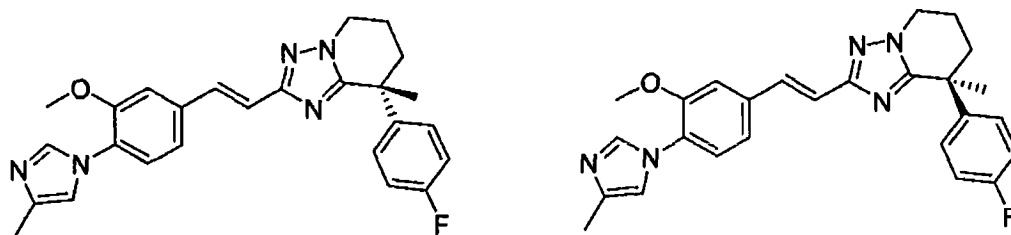
[1467] ESI-MS ; m/z 468 [$\text{M}^+ + \text{H}$]。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.55 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H)

[1468] 实施例 79 和 80

[1469] (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1470] [式 105]

[1471]



[1472] 通过实施例 51 和 52 中的方法由 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲基戊酸 (870mg) 得到 142.1mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALCEL™ OD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 80:20) 分离外消旋物, 得到保留时间为 7.9 分钟的标题旋光活性化合物 (8.8mg, >99% ee) 和保留时间为 11.4 分钟的标题旋光活性化合物 (8.7mg, >99% ee)。

[1473] 保留时间为 7.9 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1474] ESI-MS; m/z 444 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83 (s, 3H), 1.84–1.92 (m, 1H), 1.99–2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29–2.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14 (ddd, $J = 15.6, 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 15.6, 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.95–7.01 (m, 2H), 7.04–7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16–7.24 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H)

[1475] 保留时间为 11.4 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

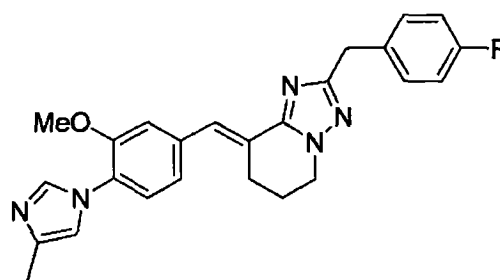
[1476] ESI-MS; m/z 444 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83 (s, 3H), 1.84–1.92 (m, 1H), 1.99–2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29–2.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14 (ddd, $J = 15.6, 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 15.6, 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.95–7.01 (m, 2H), 7.04–7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16–7.24 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H)

[1477] 实施例 81

[1478] 2-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1479] [式 106]

[1480]



[1481] 2-(4-氟苯基)-N-{3-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-2-氧代哌啶-1-基}乙酰胺和(4-氟苯基)乙酸 N' -{5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酰基}酰肼的合成

[1482] 将 IPEA (0.5mL)、HOBT (128mg) 和 EDC (182mg) 加入到 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸酰肼二盐酸盐 (200mg) 和 4-氟苯基乙酸 (73mg) 在 DMF (3mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 6 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲

醇 = 5 : 1) 进行纯化, 得到 75mg 2-(4-氟苄基)-N-{3-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-2-氧代哌啶-1-基}乙酰胺和 217mg (4-氟苄基)乙酸 N' -{5-氯-2-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]戊酰基}酰肼。

[1483] 2-(4-氟苄基)-N-{3-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-2-氧代哌啶-1-基}乙酰胺的特性值如下: ESI-MS ; m/z 449 [M⁺+H]

[1484] (4-氟苄基)乙酸 N' -{5-氯-2-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]戊酰基}酰肼的特性值如下: ESI-MS ; m/z 485 [M⁺+H]

[1485] 2-(4-氟苄基)-8-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1486] 于 120℃ 将 2-(4-氟苄基)-N-{3-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-2-氧代哌啶-1-基}乙酰胺 (75mg) 在磷酰氯 (2mL) 中的溶液搅拌 1 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下浓缩。将乙酸铵 (257mg) 加入到残余物在乙酸 (2mL) 中的溶液中, 于 150℃ 将反应溶液搅拌 1 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯) 进行纯化, 得到 40mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

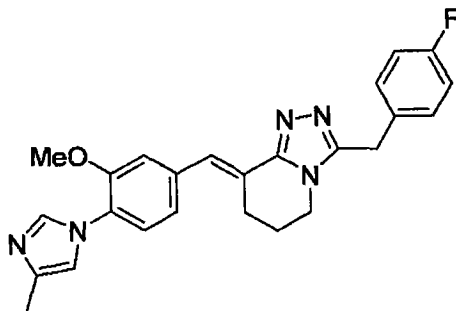
[1487] ESI-MS ; m/z 430 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.10-2.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.20-4.25 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.98 (t, J = 8.8Hz, 2H), 7.02 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.0, 2.8Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 5.6Hz, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 1.2Hz, 1H)

[1488] 实施例 82

[1489] 3-(4-氟苄基)-8-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的合成

[1490] [式 107]

[1491]



[1492] 2-[4-氯-1-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]丁基]-5-(4-氟苄基)[1,3,4]噁二唑的合成

[1493] 于 120℃ 将 N' -{5-氯-2-[1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基]戊酰基}酰肼 (217mg) 在磷酰氯 (1mL) 中的溶液搅拌 2 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物

中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到97mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1494] ESI-MS; m/z 467 $[M^++H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm):2.15-2.24(m,2H),2.30(s,3H),2.96-3.01(m,2H),3.65(t, J =6.0Hz,2H),3.89(s,3H),4.22(s,2H),6.94(brs,1H),7.02-7.09(m,4H),7.28(d, J =8.0Hz,1H),7.33(dd, J =8.4,5.2Hz,2H),7.41(s,1H),7.73(d, J =1.6Hz,1H)

[1495] 2-{4-叠氮基-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]}-(E)-亚甲基}丁基}-5-(4-氟苄基)[1,3,4]噁二唑的合成

[1496] 将碘化钠(35mg)和叠氮化钠(20mg)加入到2-{4-氯-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]}-(E)-亚甲基}丁基}-5-(4-氟苄基)[1,3,4]噁二唑(72mg)在DMF(2mL)中的溶液中,于80℃将反应溶液搅拌5小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=3:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到50mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[1497] ESI-MS; m/z 474 $[M^++H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm):1.93-2.02(m,2H),2.30(s,3H),2.87-2.94(m,2H),3.41(t, J =6.4Hz,2H),3.89(s,3H),4.22(s,2H),6.94(brs,1H),7.02-7.09(m,4H),7.28(d, J =8.0Hz,1H),7.30-7.35(m,2H),7.41(s,1H),7.74(brs,1H)

[1498] 3-(4-氟苄基)-8-{-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]}-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的合成

[1499] 将三苯膦(28mg)和水(0.3mL)加入到2-{4-叠氮基-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]}-(E)-亚甲基}丁基}-5-(4-氟苄基)[1,3,4]噁二唑(50mg)在THF(5mL)中的溶液中,在回流下将反应溶液加热4小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。在回流下将残余物在乙酸(2mL)中的溶液加热3小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到40mg标题化合物。化合物的特性值如下:

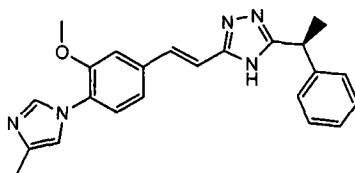
[1500] 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm):1.95-2.02(m,2H),2.30(s,3H),2.84-2.90(m,2H),3.71(t, J =6.0Hz,2H),3.86(s,3H),4.21(s,2H),6.93(brs,1H),7.01(t, J =8.4Hz,2H),7.04(d, J =2.0Hz,1H),7.05(dd, J =8.0,2.0Hz,1H),7.20(dd, J =8.4,5.2Hz,2H),7.25(d, J =8.0Hz,1H),7.71(d, J =1.6Hz,1H),7.88(brs,1H)

[1501] 实施例83

[1502] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1503] [式108]

[1504]



[1505] (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯腈的合成

[1506] 在冰冷却下将氢氧化锂一水合物粉末 (2.23g) 加入到 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲醛 (10g) 和氰基甲基膦酸二乙酯 (8.2g) 在 THF (50ml) 中的混悬液中, 在相同温度下将反应溶液搅拌 1 小时。将乙酸乙酯 (200mL) 和水加入到反应溶液中, 分离有机层。将有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后通过硅胶垫 (载体: Chromatorex™ NH) 过滤。将滤液在减压下浓缩。将所得的残余物从乙酸乙酯和己烷中结晶, 通过过滤收集结晶。将所得的结晶在减压下干燥, 得到 7.49g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1507] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.90 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H)

[1508] (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯的合成

[1509] 在冰冷却下将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯腈 (700mg) 在乙醇 (6mL) 中的混悬液用氯化氢气体饱和, 然后于 0°C 将反应溶液搅拌过夜。将乙醚 (10mL) 加入到反应溶液中。通过过滤除去沉淀物, 将滤液在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中, 分离有机层。将有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯-乙醇系统) 进行纯化, 得到 127mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1510] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.29 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 6.74 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)

[1511] N' - ((S)-2-苯基丙酰基) 胍甲酸叔丁酯的合成

[1512] 将 EDC (734mg) 加入到 (S)-(+)-2-苯基丙酸 (CAS#7782-24-3, 500mg)、胍基甲酸叔丁酯 (CAS#870-46-2, 440mg) 和 HOBT (517mg) 在 DMF (7.5ml) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 8 小时。将乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将有机层用水和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和庚烷加入到所得残余物中, 通过过滤收集沉淀出的固体, 得到 482mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1513] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.33 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.59 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.35 (m, 5H), 8.69 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)

[1514] (S)-2-苯基丙酸酰胍单盐酸盐的合成

[1515] 将 4N 氯化氢-乙酸乙酯 (2mL) 加入到 N' - ((S)-2-苯基丙酰基) 胍甲酸叔丁酯 (470mg) 在乙酸乙酯 (4mL) 中的混悬液中, 于室温将反应溶液搅拌过夜。将乙醚 (6mL) 加入到反应溶液中, 通过过滤收集沉淀出的粉末。将所得固体在减压下干燥, 得到 280mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1516] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.39 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 3.79 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H),

7. 21-7. 37 (m, 5H), 10. 29 (brs, 3H), 11. 22 (s, 1H)

[1517] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((S)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1518] 将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯 (30mg) 和 TEA (35 μ l) 在乙醇 (0. 5ml) 中的溶液加入到 (S)-2-苯基丙酸酰肼单盐酸盐 (37mg) 和 TEA (35 μ l) 在乙醇 (0. 5mL) 中的溶液中, 于 75℃ 将反应溶液搅拌 19 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中, 分离有机层。将有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯-乙醇系统) 进行纯化, 得到 13. 5mg 具有正旋光性的标题化合物。化合物的特性值如下:

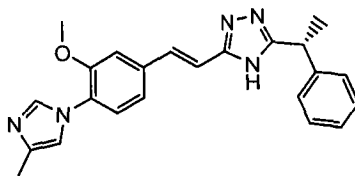
[1519] ESI-MS ; m/z 386 [M⁺+H]。 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1. 80 (d, J = 7. 2Hz, 3H), 2. 29 (s, 3H), 3. 87 (s, 3H), 4. 32 (q, J = 7. 2 Hz, 1H), 6. 92 (brs, 1H), 7. 08 (d, J = 16. 0Hz, 1H), 7. 17 (brd, J = 7. 6Hz, 1H), 7. 18 (brs, 1H), 7. 22 (d, J = 7. 6Hz, 1H), 7. 28-7. 39 (m, 5H), 7. 57 (d, J = 16. 0Hz, 1H), 7. 69 (d, J = 0. 8Hz, 1H)

[1520] 实施例 84

[1521] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1522] [式 109]

[1523]



[1524] (R)-2-苯基丙酸酰肼单盐酸盐的合成

[1525] 通过实施例 83 中的方法由 (R)-(-)-2-苯基丙酸 (CAS#7782-26-5, 500mg) 和肼基甲酸叔丁酯 (440mg) 得到 272mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1526] ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ (ppm) : 1. 39 (d, J = 7. 2Hz, 3H), 3. 79 (q, J = 7. 2Hz, 1H), 7. 21-7. 37 (m, 5H), 10. 32 (brs, 3H), 11. 24 (s, 1H)

[1527] 3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-((R)-1-苯基乙基)-4H-[1,2,4]三唑的合成

[1528] 通过实施例 83 中的方法由 (R)-2-苯基丙酸酰肼单盐酸盐 (22. 5mg) 和 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯 (29mg) 得到 17. 6mg 具有负旋光性的标题化合物。化合物的特性值如下:

[1529] ESI-MS ; m/z 386 [M⁺+H]。 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1. 80 (d, J = 7. 2Hz, 3H), 2. 29 (s, 3H), 3. 87 (s, 3H), 4. 32 (q, J = 7. 2Hz, 1H), 6. 92 (brs, 1H), 7. 08 (d, J = 16. 0Hz, 1H), 7. 17 (brd, J = 7. 6Hz, 1H), 7. 18 (brs, 1H), 7. 22 (d, J = 7. 6Hz, 1H), 7. 28-7. 39 (m, 5H), 7. 57 (d, J = 16. 0Hz, 1H), 7. 69 (d, J = 0. 8Hz, 1H)

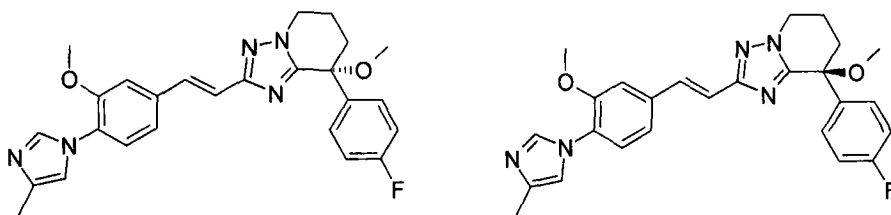
[1530] 实施例 85 和 86

[1531] (-) 和 (+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪

唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1532] [式 110]

[1533]

[1534] (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐的合成

[1535] 在冰冷却下向 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯腈 (7.45g) 在乙醇 (75mL) 中的混悬液中通入氯化氢气体 10 分钟并于室温通入 15 分钟,然后于室温将反应溶液搅拌过夜。将反应溶液在减压下浓缩。然后,将乙醇和乙醚加入到残余物中,通过过滤收集沉淀出的粉末。将所得的粉末从乙醇和乙醚中结晶,得到 9.22g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1536] ESI-MS; m/z 286 [$M^+ + H - 2HCl$]. 1H -NMR (DMSO- D_6) δ (ppm): 1.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.68-7.77 (m, 3H), 8.01 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

[1537] (4-氟苯基)甲氧基乙酸甲酯的合成

[1538] 将碳酸铯 (6.5g) 加入到 4-氟扁桃酸 (CAS#395-33-5, 1.7g) 和甲基碘 (1.9mL) 在 DMF (15mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 11 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,分离有机层。将有机层用水和盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 1.22g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1539] 1H -NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.40 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 7.02-7.70 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H)

[1540] 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸甲酯的合成

[1541] 于 -78°C 将 (4-氟苯基)甲氧基乙酸甲酯 (300mg) 在 THF (1.5mL) 中的溶液逐滴加入到由二异丙胺 (0.26mL) 和正丁基锂(在己烷中的 2.66M 溶液, 0.63mL) 制备的二异丙基氨基锂在 THF (7mL) 中的溶液中。然后,将反应溶液逐渐加热至 -30°C。于 -30°C 将 1-氯-3-碘丙烷 (0.25mL) 逐滴加入到反应溶液中。然后,将反应溶液逐渐加热至 0°C,在相同温度下搅拌 1 小时。将饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯依次加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层依次用水、1N 盐酸、水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 152mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1542] 1H -NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.60-1.70 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H)

[1543] 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸的合成

[1544] 将 4N 氢氧化钠溶液 (0.2mL) 加入到 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸甲酯 (141mg) 在 THF (1mL) 和甲醇 (0.5mL) 中的混合溶液中,于室温将反应溶液搅拌 3.5 小时。

将甲醇 (0.5mL) 和 4N 氢氧化钠溶液 (0.1mL) 加入到反应溶液中,于室温将反应溶液另外搅拌 1.5 小时。将水加入到反应溶液中,然后将其用乙醚洗涤。将 1N 盐酸 (1.4mL) 和乙酸乙酯加入到所得的水层中,分离有机层。将所得的乙酸乙酯层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥。将所得的乙酸乙酯层在减压下浓缩,得到 109mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1545] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.75–1.85 (m, 2H), 2.31–2.40 (m, 1H), 2.50–2.59 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.51–3.73 (m, 2H), 7.05–7.11 (m, 2H), 7.40–7.47 (m, 2H)

[1546] N' -[5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酰基]肼甲酸叔丁酯的合成

[1547] 在冰冷却下将草酰氯 (44 μL) 加入到 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸 (108mg) 在二氯甲烷 (1mL) 和 DMF (1 滴) 中的混合溶液中,然后于室温将反应溶液搅拌 30 分钟。在冰冷却下将酰基氯溶液逐滴加入到肼基甲酸叔丁酯 (82mg) 和 TEA (0.3mL) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中,在相同温度下将反应溶液搅拌 10 分钟,并于室温搅拌 30 分钟。将水和乙酸乙酯加入到反应溶液中,分离有机层。将有机层依次用 1N 盐酸、水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化,得到 90mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1548] ESI-MS; m/z 397 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.72–1.92 (m, 2H), 2.27–2.36 (m, 1H), 2.49–2.58 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.51–3.58 (m, 1H), 3.62–3.69 (m, 1H), 6.31 (brs, 1H), 7.01–7.08 (m, 2H), 7.42–7.47 (m, 2H), 8.42 (s, 1H)

[1549] 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸酰肼单盐酸盐的合成

[1550] 将 N' -[5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酰基]肼甲酸叔丁酯 (90mg) 溶解在 4N 氯化氢在二噁烷 (1mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 70 分钟。将反应溶液在减压下浓缩,得到 81mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 297 [$\text{M}^+ - \text{HCl} + \text{Na}$]

[1551] (-) 和 (+)-8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1552] 将 5-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基戊酸酰肼单盐酸盐 (81mg) 和 TEA (0.16mL) 在乙醇 (1mL) 中的溶液加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐 (94mg) 和 TEA (0.16mL) 在乙醇 (1mL) 中的溶液中,于 75°C 将反应溶液搅拌 24 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,分离有机层。将有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:ChromatorexTM NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化,并再次通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:乙酸乙酯-甲醇系统) 进行纯化,得到 36mg 作为外消旋物的 8-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。然后,通过 CHIRALPAKTM AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm;流动相:乙醇) 分离外消旋物,得到保留时间为 15 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (14.2mg, 100% ee) 和保留时间为 18 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (14.3mg, >99% ee)。

[1553] 保留时间为 15 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1554] ESI-MS; m/z 460 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.96–2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33–2.40 (m, 1H), 2.43–2.55 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14–4.22 (m, 1H),

4.33-4.40(m, 1H), 6.92(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.09(m, 2H), 7.12(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(s, 1H), 7.22(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.38(m, 2H), 7.57(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[1555] 保留时间为 18 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下：

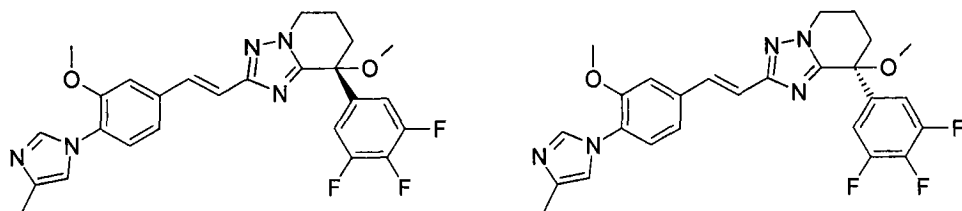
[1556] ESI-MS ; m/z 460 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.96-2.07(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.33-2.40(m, 1H), 2.43-2.55(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.14-4.22(m, 1H), 4.33-4.40(m, 1H), 6.92(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.09(m, 2H), 7.12(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(s, 1H), 7.22(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.38(m, 2H), 7.57(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[1557] 实施例 87 和 88

[1558] (-) 和 (+)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1559] [式 111]

[1560]



[1561] 羟基-(3,4,5-三氟苯基)乙酸甲酯的合成

[1562] 将三甲基氰 (トリメチルシアニド, trimethyl cyanide) (3.2mL) 逐滴加入到 3,4,5-三氟苯甲醛 (3.2g) 和碘化锌 (0.64g) 在二氯甲烷 (30mL) 中的混悬液中, 于室温将反应溶液搅拌 3.5 小时。通过过滤除去不溶性物质, 将滤液浓缩。在回流下将所得的残余物在甲醇 (30mL) 和浓盐酸 (20mL) 中的混合溶液加热 2 小时。将反应溶液用冰冷却, 将碳酸氢钠粉末 (19g) 加入到反应溶液中, 同时搅拌。将反应溶液在减压下浓缩。将水和乙醚加入到所得的残余物中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化, 将所得的黄色结晶从庚烷中重结晶, 得到 3.11g 标题化合物。化合物的特性值如下：

[1563] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 3.53(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.80(s, 3H), 5.11(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.14(m, 2H)

[1564] N'-[5-氯-2-甲氧基-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胍甲酸叔丁酯的合成

[1565] 通过实施例 85 和 86 中的方法将羟基-(3,4,5-三氟苯基)乙酸甲酯 (1.6g) 进行甲基醚化、烷基化、水解、然后用胍基甲酸叔丁酯进行酰胺化, 得到 15mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

[1566] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.45(s, 9H), 1.66-1.92(m, 2H), 2.23-2.32(m, 1H), 2.43-2.51(m, 1H), 3.24(s, 3H), 3.51-3.56(m, 1H), 3.61-3.68(m, 1H), 6.29(brs, 1H), 7.08-7.17(m, 2H), 8.34(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H)

[1567] 5-氯-2-甲氧基-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸酰胍单盐酸盐的合成

[1568] 通过实施例 85 和 86 中的方法由 N'-[5-氯-2-甲氧基-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酰基]胍甲酸叔丁酯 (15mg) 得到 13mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS ; $m /$

z311 [$M^+ - HCl + H$]

[1569] (-) 和 (+)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1570] 通过实施例 85 和 86 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐 (17mg) 和 5-氯-2-甲氧基-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸酰肼单盐酸盐 (13mg) 得到 3.1mg 作为外消旋物的 8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。然后,通过 CHIRALPAK™AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相:乙醇) 分离外消旋物,得到保留时间为 14.5 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (1.16mg, 100% ee) 和保留时间为 17.5 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (1.19mg, >98% ee)。

[1571] 保留时间为 14.5 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1572] ESI-MS; m/z 496 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.91-2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H)

[1573] 保留时间为 17.5 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

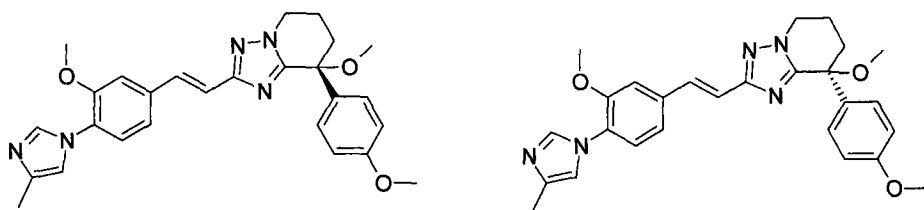
[1574] ESI-MS; m/z 496 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.91-2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H)

[1575] 实施例 89 和 90

[1576] (-) 和 (+)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1577] [式 112]

[1578]



[1579] 甲氧基-(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯的合成

[1580] 将甲醇钠在甲醇中的 28% 溶液 (12.8g) 和二乙酸碘苯 (7.15g) 加入到 4-甲氧基苯基乙酸甲酯 (4.0g) 在甲醇 (60mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 5 天。在冰冷却下将 1N 盐酸 (67ml) 逐滴加入到反应溶液中,在减压下从反应溶液中蒸出甲醇。将乙酸乙酯加入到剩余水层中,分离有机层。将所得的有机层依次用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化,得到 725mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1581] 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.37 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.72 (s, 1H),

6.89(dd, J = 6.8, 2.0Hz, 2H), 7.34(dd, J = 6.8, 2.0Hz, 2H)

[1582] N' -[5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酰基]肼甲酸叔丁酯和N' -[2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙酰基]肼甲酸叔丁酯的合成

[1583] 通过实施例 85 和 86 中的方法由羟基-(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯(724mg)和 1-氯-3-碘丙烷(0.56ml)得到 246mg 5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酸甲酯与甲氧基-(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯的混合物。然后,根据实施例 85 和 86 中的方法将酯混合物水解并用肼基甲酸叔丁酯进行酰胺化,得到 32mg N' -[5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酰基]肼甲酸叔丁酯和 122mg N' -[2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙酰基]肼甲酸叔丁酯。

[1584] N' -[5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酰基]肼甲酸叔丁酯的特性值如下:

[1585] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.45(s, 9H), 1.70-1.92(m, 2H), 2.25-2.36(m, 1H), 2.47-2.55(m, 1H), 3.16(s, 3H), 3.51-3.57(m, 1H), 3.61-3.69(m, 1H), 3.79(s, 3H), 6.33(brs, 1H), 6.87(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.37(d, J = 8.8Hz, 2H), 8.44(s, 1H)

[1586] N' -[2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙酰基]肼甲酸叔丁酯的特性值如下:

[1587] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.46(s, 9H), 3.36(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.69(s, 1H), 6.38(brs, 1H), 6.89(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.33(d, J = 8.4Hz, 2H), 8.31(brs, 1H)

[1588] 5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酸酰肼单盐酸盐的合成

[1589] 通过实施例 85 和 86 中的方法由 N' -[5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酰基]肼甲酸叔丁酯(32mg)得到 29mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 309 [$\text{M}^+ - \text{HCl} + \text{Na}$]

[1590] (-) 和 (+)-8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1591] 通过实施例 85 和 86 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐(36mg)和 5-氯-2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)戊酸酰肼单盐酸盐(29mg)得到 2.6mg 作为外消旋物的 8-甲氧基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。然后,通过 CHIRALPAK™ 0J-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:30%乙醇-己烷)分离外消旋物,得到保留时间为 13 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物(1.25mg, 100% ee)和保留时间为 18.5 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物(0.93mg, >90% ee)。

[1592] 保留时间为 13 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1593] ESI-MS; m/z 472 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.93-2.12(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.33-2.50(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.13-4.22(m, 1H), 4.30-4.38(m, 1H), 6.91(d, J = 8.8Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 7.13(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.22(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.59(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.70(s, 1H)

[1594] 保留时间为 18.5 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1595] ESI-MS; m/z 472 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.93-2.12(m, 2H), 2.30(s, 3H),

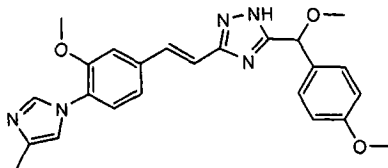
2.33-2.50(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.13-4.22(m, 1H), 4.30-4.38(m, 1H), 6.91(d, J = 8.8Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 7.13(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.22(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.59(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.70(s, 1H)

[1596] 实施例 91

[1597] 5-[甲氧基-(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-[1,2,4]三唑的合成

[1598] [式 113]

[1599]



[1600] 2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙酸酐肼单盐酸盐的合成

[1601] 通过实施例 85 和 86 中的方法由 N'-[2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙酰基]肼甲酸叔丁酯 (120mg) 得到 100mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

[1602] ESI-MS ;m/z233[M⁺-HCl+Na]

[1603] 5-[甲氧基-(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-[1,2,4]三唑的合成

[1604] 通过实施例 85 和 86 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐 (110mg) 和 2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙酸酐肼单盐酸盐 (100mg) 得到 23.6mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

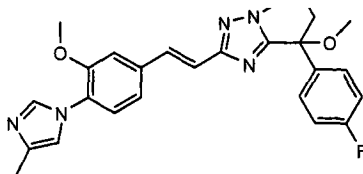
[1605] ESI-MS ;m/z432[M⁺+H]¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.30(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.86(s, 3H), 5.44(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.92(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.05(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.13(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.21(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.54(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.70(d, J = 1.2Hz, 1H)

[1606] 实施例 92

[1607] 7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-基]乙烯基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑的合成

[1608] [式 114]

[1609]



[1610] 4-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基丁酸甲酯的合成

[1611] 根据实施例 85 和 86 中的方法由 (4-氟苯基)甲氧基乙酸甲酯 (900mg) 和 1-氯-2-碘乙烷 (1.3g) 得到 113mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

[1612] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.65(ddd, J = 16.4, 10.8, 4.8Hz, 1H), 2.79(ddd, J = 16.4, 10.8, 5.6Hz, 1H), 3.27(s, 3H), 3.27-3.41(m, 2H), 3.74(s, 3H), 7.00-7.10(m, 2H),

7. 38-7. 48 (m, 2H)

[1613] 3-(4-氟苯基)-3-甲氧基二氢呋喃-2-酮的合成

[1614] 将 5N 氢氧化钠溶液 (0. 5mL) 加入到 4-氯-2-(4-氟苯基)-2-甲氧基丁酸甲酯 (113mg) 在甲醇 (1mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将水加入到反应溶液中, 然后将其用乙醚洗涤。将 1N 盐酸 (2. 6mL) 和乙酸乙酯加入到所得的水层中, 分离有机层。将所得的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩, 得到 90mg 羧酸化合物。在冰冷却下将草酰氯 (38 μ L) 加入到所得的羧酸化合物 (90mg) 在二氯甲烷 (1mL) 和 DMF (1 滴) 中的混合溶液中, 然后于室温将反应溶液搅拌 30 分钟。在冰冷却下将酰基氯溶液逐滴加入到胍基甲酸叔丁酯 (73mg) 和 TEA (0. 25mL) 在二氯甲烷 (1. 5mL) 中的溶液中, 在相同温度下将反应溶液搅拌 5 分钟, 并于室温搅拌 50 分钟。将水和乙酸乙酯加入到反应溶液中, 分离有机层。将有机层依次用 1N 盐酸、水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化, 得到 37mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1615] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2. 47 (dt, $J = 14. 0, 6. 8\text{Hz}$, 1H), 2. 66 (ddd, $J = 14. 0, 6. 8, 4. 8\text{Hz}$, 1H), 3. 24 (s, 3H), 4. 23 (ddd, $J = 8. 8, 6. 8, 4. 8\text{Hz}$, 1H), 4. 46 (dt, $J = 8. 8, 6. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 06-7. 14 (m, 2H), 7. 43-7. 49 (m, 2H)

[1616] 2-(4-氟苯基)-4-羟基-2-甲氧基丁酸酰胍的合成

[1617] 将胍 (29mg) 在乙醇 (0. 5mL) 中的溶液加入到 3-(4-氟苯基)-3-甲氧基二氢呋喃-2-酮 (37mg) 在乙醇 (1. 2mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2. 5 小时。将反应溶液在减压下浓缩, 得到 41mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1618] ESI-MS; m/z 265 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1. 80 (brs, 1H), 2. 40 (dt, $J = 14. 4, 6. 4\text{Hz}$, 1H), 2. 76 (dt, $J = 14. 4, 6. 4\text{Hz}$, 1H), 3. 15 (s, 3H), 3. 72 (brs, 2H), 3. 83 (brs, 2H), 7. 02-7. 09 (m, 2H), 7. 36-7. 42 (m, 2H), 8. 01 (brs, 1H)

[1619] 3-(4-氟苯基)-3-甲氧基-3-(5-((E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基)丙烷-1-醇的合成

[1620] 将 2-(4-氟苯基)-4-羟基-2-甲氧基丁酸酰胍 (40mg) 在乙醇 (1. 6mL) 中的溶液加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐 (65mg) 和 TEA (0. 12mL) 在乙醇 (0. 7mL) 中的溶液中, 于 75 $^{\circ}\text{C}$ 将反应溶液搅拌 2 天。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中, 分离有机层。将有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯-甲醇系统) 进行纯化, 得到 38mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 464 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

[1621] 7-(4-氟苯基)-7-甲氧基-2-((E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑的合成

[1622] 将三苯膦 (22mg) 加入到 3-(4-氟苯基)-3-甲氧基-3-(5-((E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基)丙烷-1-醇 (38mg) 在四氯化碳 (2mL) 和 THF (2mL) 中的混悬液中, 在回流下将反应溶液加热 7 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中, 分离有机层。将有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。

将所得的残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex™ NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯-甲醇系统)再次进行纯化,然后通过 LC-MS 进行纯化。将目标级分浓缩后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到残余物中,分离有机层。将有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩,得到 0.69mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

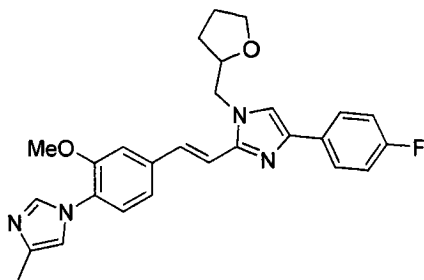
[1623] ESI-MS ;m/z446[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.30(s,3H),2.87(dt,J=13.6,8.0Hz,1H),3.12(ddd,J=13.6,8.0,2.4Hz,1H),3.21(s,3H),3.89(s,3H),4.20(ddd,J=11.2,8.0,2.4Hz,1H),4.36(dt,J=11.2,8.0Hz,1H),6.93(s,1H),7.07-7.13(m,2H),7.15(d,J=16.4Hz,1H),7.18-7.26(m,3H),7.51-7.58(m,2H),7.65(d,J=16.4Hz,1H),7.74(s,1H)

[1624] 实施例 93

[1625] 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑的合成

[1626] [式 115]

[1627]



[1628] 通过实施例 2 中的方法由 5-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑(50mg)和四氢糠基溴(0.03mL)得到 14mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

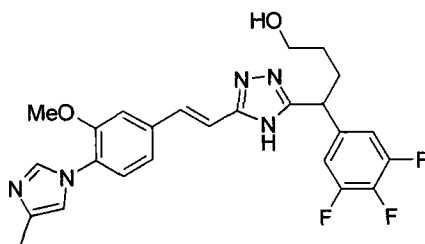
[1629] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):1.58-1.67(m,1H),1.75-1.96(m,2H),2.01-2.10(m,1H),2.31(s,3H),3.75-3.89(m,2H),3.90(s,3H),4.06-4.26(m,3H),6.93(brs,1H),6.98(d,J=16.0Hz,1H),7.06(t,J=8.8Hz,2H),7.15(brs,1H),7.21-7.28(m,3H),7.69(d,J=16.0Hz,1H),7.71(brs,1H),7.78(dd,J=8.8,5.2Hz,2H)

[1630] 实施例 94

[1631] 4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁烷-1-醇的合成

[1632] [式 116]

[1633]



[1634] 乙酸 4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁烷-1-醇的合成

基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁基酯的合成

[1635] 于120℃将5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸N'-{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼(2.84g)在磷酸氯(5mL)中的溶液搅拌1小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸铵(5.72g)加入到残余物在乙酸(5mL)中的溶液中,于150℃将反应溶液搅拌12小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=5:1)进行纯化,得到400mg标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS;m/z526[M⁺+H]

[1636] 4-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁烷-1-醇的合成

[1637] 将碳酸钾(210mg)加入到乙酸4-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-4-(3,4,5-三氟苯基)丁基酯(400mg)在甲醇(3mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌3小时。将乙酸乙酯和盐水加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,在减压下浓缩,得到325mg标题化合物。化合物的特性值如下:

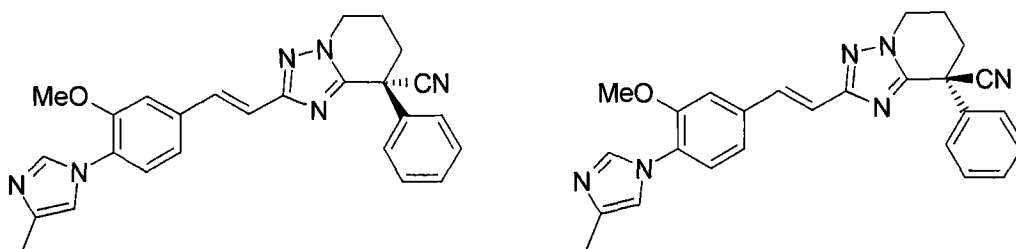
[1638] ¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):1.54-1.66(m,2H),2.04-2.14(m,1H),2.29(s,3H),2.33-2.43(m,1H),3.67-3.72(m,2H),3.86(s,3H),4.14(dd,J=8.4,6.8Hz,1H),6.93(brs,1H),6.98-7.04(m,3H),7.13(brd,J=8.4Hz,1H),7.14(brs,1H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.53(d,J=16.0Hz,1H),7.72(brs,1H)

[1639] 实施例95和96

[1640] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈的合成

[1641] [式117]

[1642]



[1643] (E)-N-(3-氰基-2-氧代-3-苯基哌啶-1-基)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺的合成

[1644] 将肼(1.2g)加入到5-氯-2-氰基-2-苯基戊酸乙酯(CAS号52370-87-3,1g)在乙醇(5mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌1小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过硅胶过滤,将滤液在减压下浓缩,得到5-氯-2-氰基-2-苯基戊酸酰肼的粗产物。

[1645] 将BOPCl(1.43g)加入到(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]

丙烯酸 (973mg) 和 IPEA (1.97mL) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 30 分钟。将先前得到的 5-氯-2-氰基-2-苯基戊酸酐的粗产物在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液逐滴加入到该溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 30 分钟。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯→乙酸乙酯: 甲醇 = 4 : 1) 进行纯化, 得到 300mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1646] ESI-MS; m/z 456 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.83-3.88 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.95 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.68 (brs, 1H), 9.42 (brs, 1H)

[1647] 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈的合成

[1648] 于 120°C 将 (E)-N-(3-氰基-2-氧代-3-苯基吡啶-1-基)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺 (300mg) 在磷酸氯 (2mL) 中的溶液搅拌 1 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。将乙酸铵 (1.52g) 加入到残余物在乙酸 (2mL) 中的溶液中, 于 150°C 将反应溶液搅拌 3 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 4 : 1) 进行纯化, 得到 58mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1649] ESI-MS; m/z 437 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.30-4.38 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H)

[1650] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈和 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈的合成

[1651] 通过 CHIRALPAK™ IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 乙醇) 分离通过重复以上方法而得到的外消旋物 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈 (82mg), 得到保留时间为 14 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (20mg, >99% ee) 和保留时间为 17 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (24mg, >99% ee)。

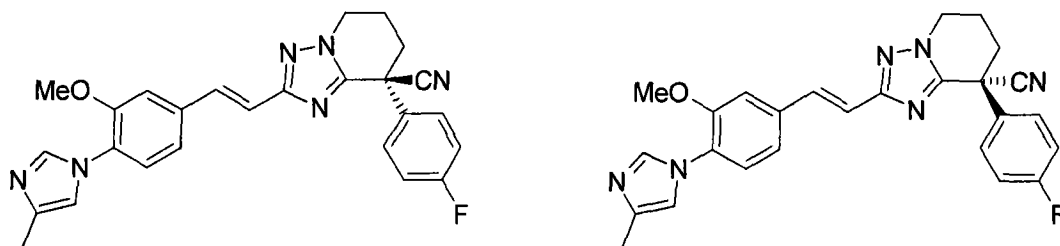
[1652] 实施例 97 和 98

[1653] (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈和 (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢

[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -8- 甲腈的合成

[1654] [式 118]

[1655]



[1656] (E)-N-[3-氰基-3-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺的合成

[1657] 将肼 (340mg) 加入到 5-氯-2-氰基-2-(4-氟苯基)戊酸乙酯 (300mg) 在乙醇 (3mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 40 分钟。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过硅胶过滤,将滤液在减压下浓缩,得到 5-氯-2-氰基-2-(4-氟苯基)戊酸酰肼的粗产物。

[1658] 将 BOPCl (270mg) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (274mg) 和 IPEA (0.37mL) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将先前得到的 5-氯-2-氰基-2-(4-氟苯基)戊酸酰肼的粗产物在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液逐滴加入到该溶液中,于室温将反应溶液搅拌 8 小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯:庚烷=1:1-乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=4:1) 进行纯化,得到 74mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 474 [M^+H]

[1659] (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈和 (+)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈的合成

[1660] 于 120℃ 将 (E)-N-[3-氰基-3-(4-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺 (74mg) 在磷酰氯 (3mL) 中的溶液搅拌 12 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸铵 (361mg) 加入到残余物在乙酸 (3mL) 中的溶液中,于 150℃ 将反应溶液搅拌 3 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:ChromatorexNH;洗脱溶剂:乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1) 进行纯化,得到 29mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm;流动相:乙醇) 分离通过重复以上步骤而得到的外消旋物 (54mg),得到保留时间为 15 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (16mg,>99% ee) 和保留时间为 22 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (12mg,>99% ee)。

[1661] (-)-8-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]

乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈的特性值如下:

[1662] ESI-MS ; m/z 455 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 2.13-2.20(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.32-2.48(m, 2H), 2.67-2.74(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.27-4.40(m, 2H), 6.91(brs, 1H), 7.05(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.11(t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.16(dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.22(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30(dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.57(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.70(d, $J = 1.2$ Hz, 1H)

[1663] (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈的特性值如下:

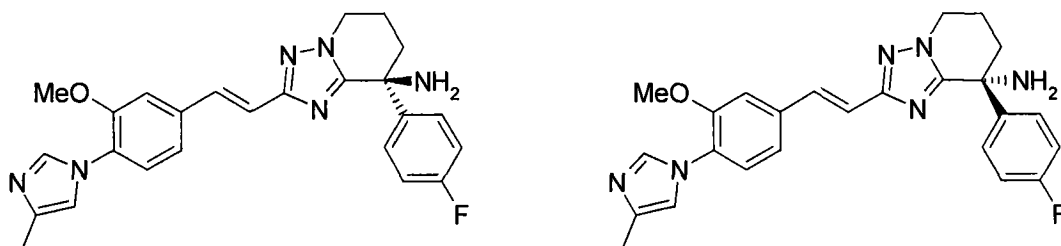
[1664] ESI-MS ; m/z 455 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 2.13-2.20(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.32-2.48(m, 2H), 2.67-2.74(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.27-4.40(m, 2H), 6.91(brs, 1H), 7.05(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.11(t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.16(dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.22(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30(dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.57(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.70(d, $J = 1.2$ Hz, 1H)

[1665] 实施例 99 和 100

[1666] (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺和(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺的合成

[1667] [式 119]

[1668]



[1669] 8-叠氮基-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1670] 将甲磺酸(0.3mL)加入到通过实施例 70 和 71 中的方法合成的 8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(45mg)和叠氮化钠(66mg)在 TFA(1mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 16 小时。将反应溶液用乙酸乙酯稀释。将溶液加入到饱和碳酸氢钠水溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯)进行纯化,得到 28mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1671] ESI-MS ; m/z 471 $[M^+ + H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.94-2.04(m, 1H), 2.17-2.29(m, 3H), 2.30(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.20-4.33(m, 2H), 6.92(brs, 1H), 7.10(t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.18(dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.19(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.23(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33(dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 2H), 7.59(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70(d, $J = 0.8$ Hz, 1H)

[1672] (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺和(-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺的合成

[1673] 将铟(64mg)加入到8-叠氮基-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(26mg)和浓盐酸(0.09mL)在THF(1mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌2小时。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯)进行纯化,得到10mg标题化合物的外消旋物。通过CHIRALPAK™ IA(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2em×25cm;流动相:己烷:乙醇=1:1)分离所得的外消旋物(10mg),得到保留时间为17分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物(2.4mg,>99% ee)和保留时间为23分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物(2.4mg,>99% ee)。

[1674] (+)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺的特性值如下:

[1675] ESI-MS;m/z445[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):1.83-1.96(m,1H),2.02-2.11(m,2H),2.30(s,3H),2.30-2.38(m,1H),3.87(s,3H),4.14-4.21(m,1H),4.26-4.35(m,1H),6.92(brs,1H),7.00(t,J=8.4Hz,2H),7.09(d,J=16.0Hz,1H),7.16(brd,J=8.4Hz,1H),7.17(brs,1H),7.20-7.25(m,3H),7.55(d,J=16.0Hz,1H),7.71(brs,1H)

[1676] (-)-8-(4-氟苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基胺的特性值如下:

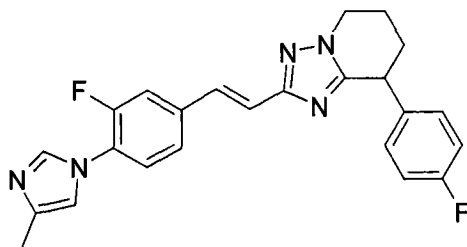
[1677] ESI-MS;m/z445[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):1.83-1.96(m,1H),2.02-2.11(m,2H),2.30(s,3H),2.30-2.38(m,1H),3.87(s,3H),4.14-4.21(m,1H),4.26-4.35(m,1H),6.92(brs,1H),7.00(t,J=8.4Hz,2H),7.09(d,J=16.0Hz,1H),7.16(brd,J=8.4Hz,1H),7.17(brs,1H),7.20-7.25(m,3H),7.55(d,J=16.0Hz,1H),7.71(brs,1H)

[1678] 实施例101

[1679] 2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1680] [式120]

[1681]



[1682] 通过实施例61和62中的方法由5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸酐肼(500mg)和(E)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(502mg)得到108mg标题化合物。化合物的特性值如下:

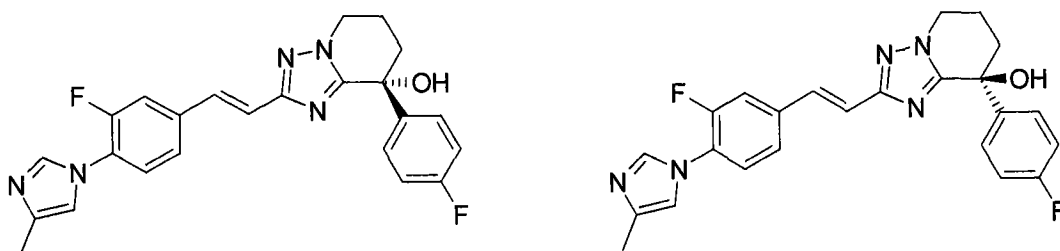
[1683] ESI-MS ;m/z418[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.99-2.14(m, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.30-2.40(m, 1H), 4.25-4.36(m, 3H), 6.96(brs, 1H), 7.02(t, J = 8.8Hz, 2H), 7.04(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.09(dd, J = 8.8, 5.6Hz, 2H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.46(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.72(brs, 1H)

[1684] 实施例 102 和 103

[1685] (-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和(+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1686] [式 121]

[1687]



[1688] 将氢化钠(含有40%矿物油,20mg)加入到2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(100mg)在DMF(2mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌1小时,同时通入氧气。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。通过CHIRALPAK™ IA(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离37mg所得的标题化合物的外消旋物粗产物,得到保留时间为14分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物(25mg, >99% ee)和保留时间为37分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物(19mg, >99% ee)。

[1689] (-)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

[1690] ESI-MS ;m/z434[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.92-2.05(m, 1H), 2.16-2.24(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.30-2.38(m, 2H), 4.20-4.31(m, 2H), 4.56(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.02(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.03(t, J = 8.4Hz, 2H), 7.21(brd, J = 8.4Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 4H), 7.42(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.74(brs, 1H)

[1691] (+)-2-{(E)-2-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

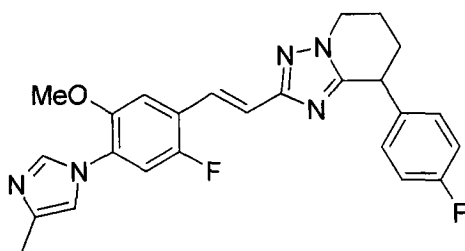
[1692] ESI-MS ;m / z434[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.92-2.05(m, 1H), 2.16-2.24(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.30-2.38(m, 2H), 4.20-4.31(m, 2H), 4.56(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.02(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.03(t, J = 8.4Hz, 2H), 7.21(brd, J = 8.4Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 4H), 7.42(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.74(brs, 1H)

[1693] 实施例 104

[1694] 2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1695] [式 122]

[1696]



[1697] 通过实施例 68 和 69 中的方法由 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸酐肼 (525mg) 和 (E)-3-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (591mg) 得到 92mg 标题化合物。化合物的特性值如下：

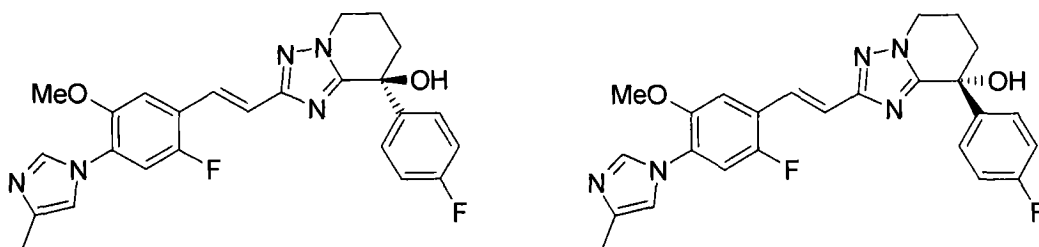
[1698] ESI-MS ;m/z448[M⁺+H]。¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) :1.99-2.14(m, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.31-2.40(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.25-4.37(m, 3H), 6.90(brs, 1H), 6.99(d, J = 10.8Hz, 1H), 7.02(t, J = 8.4Hz, 2H), 7.10(dd, J = 8.4, 4.8Hz, 2H), 7.13(d, J = 6.8Hz, 1H), 7.16(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.59(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.72(brs, 1H)

[1699] 实施例 105 和 106

[1700] (+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和 (-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1701] [式 123]

[1702]



[1703] 将氢化钠 (含有 40%矿物油, 17mg) 加入到 2(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (90mg) 在 DMF (2mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 30 分钟, 同时通入氧气。将乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。通过 CHIRALPAK™ AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 1 : 1) 分离所得的标题化合物的外消旋物粗产物, 得到保留时间为 11 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (30mg, >99% ee) 和保留时间为 12 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (25mg, >99% ee)。

[1704] (+)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下：

[1705] ESI-MS ;m/z464[M⁺+H]。¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) :1.94-2.04(m, 1H), 2.15-2.23(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.30-2.45(m, 2H), 3.79(s, 3H), 4.20-4.33(m, 2H), 6.87(brs, 1H), 6.95(d, J = 10.4Hz, 1H), 7.01(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.03(t, J = 8.8Hz, 2H), 7.12(d, J =

16.4Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.8, 5.2Hz, 2H), 7.53(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.73(brs, 1H)

[1706] (-)-2-{(E)-2-[2-氟-5-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

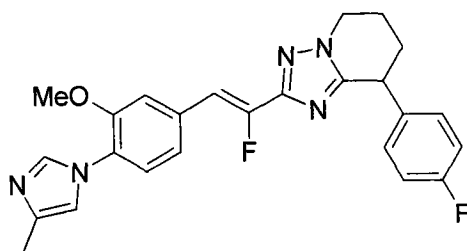
[1707] ESI-MS; m/z 464[M⁺+H]。¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm): 1.94-2.04(m, 1H), 2.15-2.23(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.30-2.45(m, 2H), 3.79(s, 3H), 4.20-4.33(m, 2H), 6.87(brs, 1H), 6.95(d, J = 10.4Hz, 1H), 7.01(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.03(t, J = 8.8Hz, 2H), 7.12(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.8, 5.2Hz, 2H), 7.53(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.73(brs, 1H)

[1708] 实施例 107

[1709] 2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1710] [式 124]

[1711]



[1712] 通过实施例 57 和 58 中的方法由 5-氯-2-(4-氟苯基)戊酸酐肼 (683mg) 和 (Z)-2-氟-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (770mg) 得到 100mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

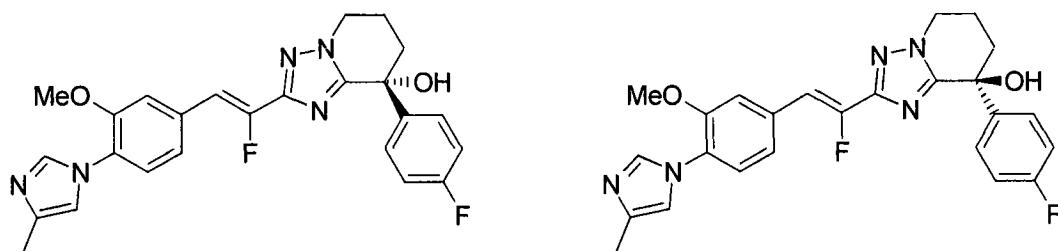
[1713] ESI-MS; m/z 448[M⁺+H]。¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm): 2.00-2.15(m, 2H), 2.16-2.26(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.31-2.41(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.29-4.37(m, 3H), 6.71(d, J = 38.4Hz, 1H), 6.92(brs, 1H), 7.03(t, J = 8.4Hz, 2H), 7.10(dd, J = 8.4, 5.2Hz, 2H), 7.20-7.26(m, 2H), 7.33(brs, 1H), 7.70(brs, 1H)

[1714] 实施例 108 和 109

[1715] (-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和 (+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1716] [式 125]

[1717]



[1718] 将氢化钠 (含有 40%矿物油, 18mg) 加入到 2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (98mg) 在 DMF (2mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 30 分钟, 同时通入氧气。

将乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。通过 CHIRALPAK™ AD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=1:1)分离所得的标题化合物的外消旋物粗产物,得到保留时间为 9 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物(22mg,>99% ee)和保留时间为 10 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物(19mg,>99% ee)。

[1719] (-)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

[1720] ESI-MS; m/z 464 $[M^++H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.07(m, 1H), 2.36-2.25(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.32-2.48(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.23-4.33(m, 2H), 6.62(d, J = 38.4Hz, 1H), 6.87(brs, 1H), 7.00(dd, J = 18.0, 1.6Hz, 1H), 7.03(t, J = 8.4Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.18(brs, 1H), 7.33(dd, J = 8.4, 5.2Hz, 2H), 7.72(d, J = 1.2Hz, 1H)

[1721] (+)-2-{(Z)-1-氟-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

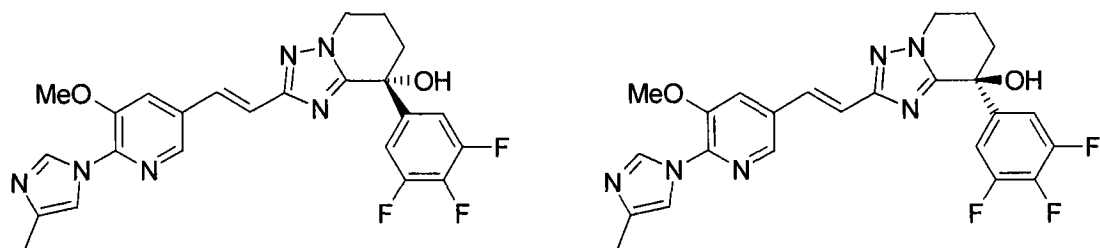
[1722] ESI-MS; m/z 464 $[M^++H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.07(m, 1H), 2.36-2.25(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.32-2.48(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.23-4.33(m, 2H), 6.62(d, J = 38.4Hz, 1H), 6.87(brs, 1H), 7.00(dd, J = 18.0, 1.6Hz, 1H), 7.03(t, J = 8.4Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.18(brs, 1H), 7.33(dd, J = 8.4, 5.2Hz, 2H), 7.72(d, J = 1.2Hz, 1H)

[1723] 实施例 110 和 111

[1724] (-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和
(+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1725] [式 126]

[1726]



[1727] 将氢化钠(含有 40%矿物油, 4mg)加入到通过实施例 59 和 60 中的方法合成的 2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(21mg)在 DMF(2mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 30 分钟,同时通入氧气。将乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。通过 CHIRALPAK™ AD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=1:1)分离所得的标题化合物的外消旋物粗产物,得到保留时间为 7 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物(3.7mg,>99% ee)和保留时间为 10 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物(3.2mg,>99% ee)。

[1728] (-)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}

基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

[1729] ESI-MS ;m/z483[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.01-2.16(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.30-2.39(m, 1H), 2.40-2.53(m, 1H), 3.91(s, 3H), 4.19-4.28(m, 1H), 4.29-4.36(m, 1H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.33(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.41(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.46(brs, 1H), 8.02(d, J = 1.6Hz, 1H), 8.28(brs, 1H)

[1730] (+)-2-{(E)-2-[5-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

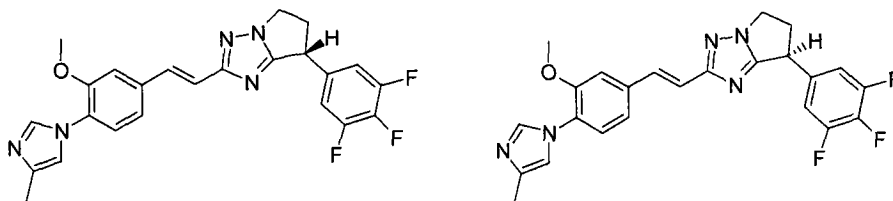
[1731] ESI-MS ;m/z483[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.01-2.16(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.30-2.39(m, 1H), 2.40-2.53(m, 1H), 3.91(s, 3H), 4.19-4.28(m, 1H), 4.29-4.36(m, 1H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.33(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.41(d, J = 16.8Hz, 1H), 7.46(brs, 1H), 8.02(d, J = 1.6Hz, 1H), 8.28(brs, 1H)

[1732] 实施例 112 和 113

[1733] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-bm,2,4]三唑的合成

[1734] [式 127]

[1735]



[1736] 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸的合成

[1737] 在氮气氛围中于-78℃将丁基锂在己烷中的 2.66M 溶液(20mL)加入到 3,4,5-三氟苯基乙酸(5.00g)在 THF(150mL)中的溶液中,于-78℃将反应溶液搅拌 20 分钟。于 0℃将反应溶液另外搅拌 1 小时。然后,于 0℃加入 1-溴-2-氯乙烷(2.2mL),于室温将反应溶液搅拌 14 小时。将乙酸乙酯和 1N 盐酸加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤。将所得的有机层通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 4.54g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1738] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :2.13-2.22(m, 1H), 2.45-2.54(m, 1H), 3.36(ddd, J = 11.6, 8.4, 4.8Hz, 1H), 3.58(ddd, J = 11.6, 6.4, 5.2Hz, 1H), 3.89(dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 6.94-7.02(m, 2H)

[1739] N'-[4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酰基]胍甲酸叔丁酯的合成

[1740] 于 0℃将草酰氯(0.63mL)和 DMF(1 滴)加入到 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸(1.17g)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将反应溶液在减压下浓缩,得到 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酰氯。于 0℃将 4-氯-2-(3,4,5-三氟

苯基)丁酰氯在 THF(5mL) 中的溶液加入到胍基甲酸叔丁酯 (600mg) 和三乙胺 (3.1mL) 在 THF(20mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将反应溶液加入到饱和碳酸氢钠溶液中,然后用乙酸乙酯萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 1.35g 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 389 $[M^+Na]$

[1741] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑的合成

[1742] 将 4N 氯化氢在乙酸乙酯 (20mL) 中的溶液加入到 N'-[4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酰基]胍基甲酸叔丁酯 (1.35g) 中。于室温将反应溶液搅拌 1 小时,然后在减压下浓缩,得到 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸酰胍盐酸盐 (1.18g)。于室温将 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸酰胍盐酸盐 (552mg) 和三乙胺 (0.95mL) 在乙醇 (10mL) 中的溶液加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐 (500mg) 和三乙胺 (1mL) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中,于 80℃ 将反应溶液搅拌 21 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 131mg 作为外消旋物的标题化合物。化合物的特性值如下:

[1743] ESI-MS; m/z 452 $[M^+H]$ 。 1H -NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.30(s,3H),2.61-2.72(m,1H),3.22-3.32(m,1H),3.89(s,3H),4.17-4.27(m,1H),4.30-4.48(m,1H),4.41(t,J=7.6Hz,1H),6.93(s,1H),6.94-7.02(m,2H),7.08(d,J=16.4Hz,1H),7.16-7.21(m,2H),7.22-7.27(m,1H),7.58(d,J=16.4Hz,1H),7.71(s,1H)

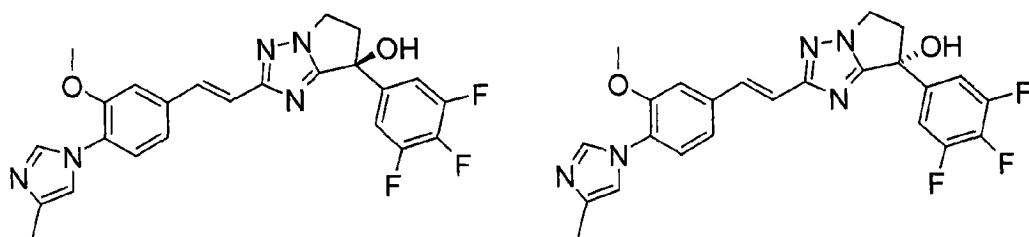
[1744] 通过 CHIRALPAK™ IA(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离以上得到的作为外消旋物的标题化合物 (131mg),得到保留时间为 23 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (52mg) 和保留时间为 32 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (55mg)。

[1745] 实施例 114 和 115

[1746] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇和 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇的合成

[1747] [式 128]

[1748]



[1749] 于室温将氢化钠（含有 40% 矿物油, 9mg）加入到在实施例 112 和 113 中得到的保留时间为 23 分钟并具有正旋光性的旋光活性化合物 2-[(E)-2-[(3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑 (50mg) 在 DMF (2mL) 中的溶液中。于室温将反应溶液搅拌 30 分钟, 同时通入氧气, 在氧气氛围中于室温另外搅拌 1 小时。将硫代硫酸钠溶液加入到反应溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取。将所得的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤。将所得的有机层通过硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法（载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统, 继之以乙酸乙酯-甲醇系统）进行纯化, 得到 32mg 作为外消旋物的标题化合物。化合物的特性值如下:

[1750] ESI-MS; m/z 468 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.25 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H)

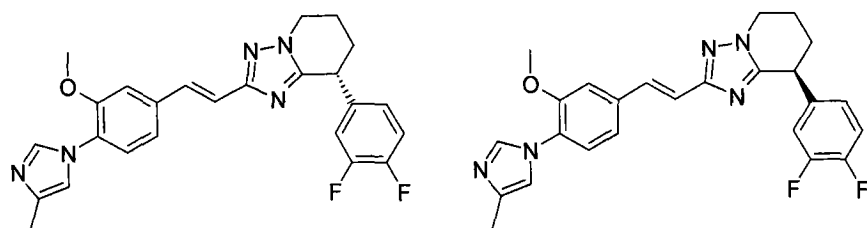
[1751] 通过 CHIRALCEL™ OJ-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm × 25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 4: 1) 分离以上得到的作为外消旋物的标题化合物 (32mg), 得到保留时间为 21 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (14mg) 和保留时间为 32 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (14mg)。

[1752] 实施例 116 和 117

[1753] (+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-8-93,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1754] [式 129]

[1755]



[1756] 1-氨基-3-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮的合成

[1757] 于 0℃ 将氢化钠（含有 40% 矿物油, 0.48g）加入到 (3,4-二氟苯基) 乙酸甲酯 (CAS#210530-71-5, 2.04g) 在 DMF (30mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 10 分钟。于 0℃ 将 1-氯-3-碘丙烷 (1.3mL) 加入到反应溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将饱和

氯化铵溶液加入到反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取。将所得的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤。将所得的有机层通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。于室温将胍一水合物(5.5g)加入到所得的残余物在乙醇(50mL)中的溶液中,于80℃将反应溶液搅拌7小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到1.42g标题化合物。化合物的特性值如下:

[1758] ESI-MS ; m/z 227 [$M^+ + H$]。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) :1.84-2.06 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 3.53-3.71 (m, 3H), 4.59 (brs, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.06-7.26 (m, 1H)

[1759] (E)-N-[3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺的合成

[1760] 于室温将 IPEA(1.5mL)、1-氨基-3-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮(420mg)和 BOPCl(0.53g)加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(450mg)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌3小时。将水加入到反应溶液中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤。将所得的有机层通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到572mg标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ; m/z 467 [$M^+ + H$]

[1761] (+)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-8-(3,4-二氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1762] 在回流下将 (E)-N-[3-(3,4-二氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺(572mg)在磷酸氯(8mL)中的溶液加热1小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸(5mL)和乙酸铵(4.7g)加入到所得的残余物中,于150℃将反应溶液搅拌2小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到373mg作为外消旋物的标题化合物。化合物的特性值如下:

[1763] ESI-MS ; m/z 448 [$M^+ + H$]。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) :1.93-2.27 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.33 (m, 3H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H)

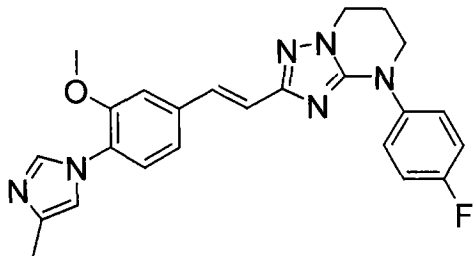
[1764] 通过 CHIRALPAK™ IA(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离作为外消旋物的标题化合物(16mg),得到保留时间为17分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物(7.6mg)和保留时间为23分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物(7.7mg)。

[1765] 实施例 118

[1766] 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5,6,7-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶的合成

[1767] [式 130]

[1768]



[1769] 3-(4-氟苯基氨基)丙烷-1-醇的合成

[1770] 于室温将 4-氟苯胺 (3.82g) 和四氟硼酸锂 (3.32g) 加入到氧杂环丁烷 (1.00g) 在乙腈 (20mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 64 小时。将饱和碳酸氢钠溶液加入到反应溶液中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 2.37g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1771] ESI-MS; m/z 170 [$M^+ + H$]⁺。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.88 (tt, $J = 6.4, 6.0$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.55-6.62 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H)

[1772] 1-氨基-3-(4-氟苯基)四氢嘧啶-2-酮的合成

[1773] 于室温将亚硫酸氯 (5.3mL) 加入到 3-(4-氟苯基氨基)丙烷-1-醇 (2.37g) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中,于 60°C 将反应溶液搅拌 5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将冰和饱和碳酸氢钠溶液加入到残余物中,然后用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。将庚烷 (100mL) 加入到所得的萃取液中,将溶液通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯 = 1 : 1)进行纯化,得到 (3-氯丙基)-(4-氟苯基)胺。于 0°C 将三乙胺 (5.4mL) 和氯甲酸苯酯 (1.9mL) 加入到 (3-氯丙基)-(4-氟苯基)胺 (2.40g) 在 THF (40mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 12 小时。将水加入到反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 (3-氯丙基)-(4-氟苯基)氨基甲酸苯酯 (3.93g)。于室温将胍一水合物 (0.40mL) 加入到 (3-氯丙基)-(4-氟苯基)氨基甲酸苯酯 (500mg) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中。于室温将反应溶液搅拌 1 小时,于 60°C 搅拌 1 小时,在回流下加热 7 小时。将胍一水合物 (0.40mL) 加入到反应溶液中,在回流下将反应溶液加热 13 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到 265mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1774] ESI-MS; m/z 210 [$M^+ + H$]⁺。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.15 (tt, $J = 6.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 4.31 (brs, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H)

[1775] (E)-N-[3-(4-氟苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺的合成

[1776] 于室温将 IPEA (0.51mL)、(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (150mg) 和 BOPCl (0.18g) 加入到 1-氨基-3-(4-氟苯基)四氢嘧啶-2-酮 (132mg) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 13 小时。将水加入到反应溶液中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将所得的有机层通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到 261mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 450 [$M^+ + H$]

[1777] 4-(4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-4,5,6,7-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶的合成

[1778] 在回流下将 (E)-N-[3-(4-氟苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺 (261mg) 在磷酸氯 (3mL) 中的溶液加热 1 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将乙酸 (2mL) 和乙酸铵 (2.2g) 加入到所得的残余物中,于 150°C 将反应溶液搅拌 2 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 179mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

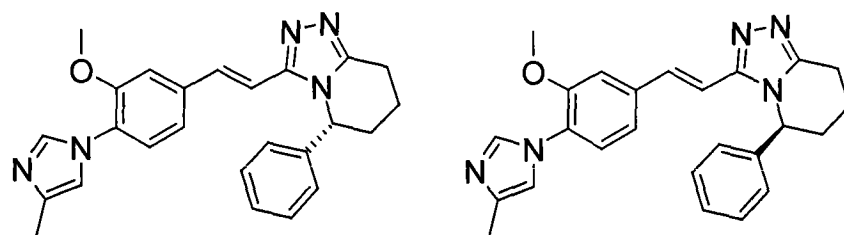
[1779] ESI-MS; m/z 431 [$M^+ + H$] 1 H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.37 (tt, J = 6.4, 5.6Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.23 (t, J = 6.4Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.95 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.43 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.2Hz, 1H)

[1780] 实施例 119 和 120

[1781] (+)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和 (-)-3-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的合成

[1782] [式 131]

[1783]



[1784] 4-{5-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基][1,3,4]噁二唑-2-基}-1-苯基丁烯-1-酮的合成

[1785] 于室温将 IPEA (2.5mL) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼 (500mg) 在二氯甲烷 (12mL) 中的混悬液中,于室温将反应溶液搅拌 10 分钟。于室温将 4-苯甲酰丁酸 (334mg) 和 BOPCl (442mg) 加入到反应溶液中,于室温将反应溶液搅拌 4 小时。将饱和碳酸氢钠溶液加入到反应溶液中,然后用氯仿萃取。将所得的萃

取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩,得到 5-氧代-5-苯基戊酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼 (692mg)。于室温将咪唑 (494mg)、四溴化碳 (2.36g) 和三苯膦 (559mg) 加入到 5-氧代-5-苯基戊酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼 (634mg) 在二氯甲烷 (15mL) 中的混悬液中,于室温将反应溶液搅拌 12 小时。将反应溶液在减压下浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到 515mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z429 [M⁺+H]

[1786] (+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的合成

[1787] 于 0℃将硼氢化钠 (96mg) 加入到 4-{5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑-2-基}-1-苯基丁烯-1-酮 (515mg) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将反应溶液在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到残余物中,然后用乙酸乙酯萃取。将所得的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤。将有机层通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。于 0℃将三乙胺 (0.43mL) 和甲磺酰氯 (0.12mL) 加入到所得的残余物在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 30 分钟。将乙酸乙酯加入到反应溶液中,将反应溶液依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。将所得的有机层通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将叠氮化钠 (134mg) 加入到所得的残余物在 DMF (10mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将水和乙酸乙酯加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。于室温将三苯膦 (405mg) 加入到所得的残余物在 THF (10mL) 和水 (0.5mL) 中的混合溶液中,于 60℃将反应溶液搅拌 1 小时。将水 (0.5mL) 加入到反应溶液中,然后于 60℃将反应溶液搅拌 4.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将 THF 和甲苯加入到残余物中,将溶液再次在减压下浓缩。在回流下将所得的残余物在乙酸 (5mL) 中的溶液加热 1 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到 270mg 作为外消旋物的标题化合物。化合物的特性值如下:

[1788] ESI-MS ;m/z412 [M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.83-1.95(m, 2H), 2.07-2.18(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.34-2.45(m, 1H), 3.00-3.12(m, 1H), 3.15-3.24(m, 1H), 3.78(s, 3H), 5.40(t, J = 5.2Hz, 1H), 6.29(d, J = 16.4Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.83-6.88(m, 2H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.25(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.30-7.41(m, 3H), 7.54(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.64(s, 1H)

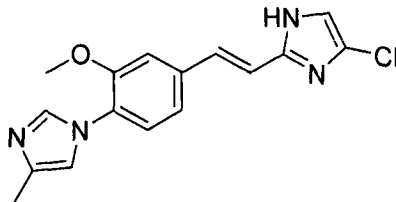
[1789] 通过 CHIRALCEL™ OD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离作为外消旋物的标题化合物 (12mg), 得到保留时间为 15 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (4.6mg 和保留时间为 20 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (4.7mg)。

[1790] 实施例 121

[1791] 4-氯-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑的合成

[1792] [式 132]

[1793]



[1794] (E)-N-氰基甲基-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺的合成

[1795] 将 EDC(4.48)、HOBT(3.14g) 和 IPEA(6.76mL) 依次加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (2g) 和盐酸氨基乙腈 (1.08g) 在 DMF(25mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 5 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,然后通过无水硫酸钠干燥,通过硅胶垫 (Chromatorex NH) 过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物结晶 (庚烷-乙酸乙酯-甲醇系统),得到 1.24g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1796] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 2.24(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.29(s, 2H), 6.66(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.10(s, 1H), 7.30(dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.40(m, 2H), 7.63(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 1H)

[1797] 4-氯-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑的合成

[1798] 将四氯化碳 (0.326mL) 加入到 (E)-N-氰基甲基-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺 (400mg) 和三苯膦 (888mg) 在乙腈 (20mL) 中的溶液中,于 45°C 将反应溶液搅拌 12 小时。将反应溶液在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到所得的残余物中,分离有机层。将所得的有机层依次用水和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯) 进行纯化,得到 76mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

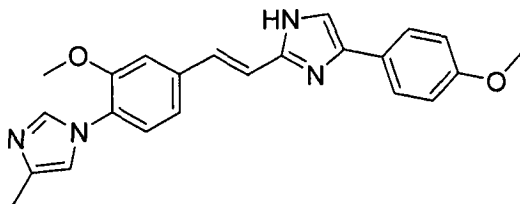
[1799] ESI-MS; m/z 315 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 2.29(s, 3H), 3.78(s, 3H), 6.89(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 6.92(s, 1H), 6.98-7.01(m, 3H), 7.12(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.70(s, 1H)

[1800] 实施例 122

[1801] 4-(4-甲氧基苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-1H-咪唑的合成

[1802] [式 133]

[1803]



[1804] (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]丙烯酰胺的合成

[1805] 将 EDC(223mg)、HOBT(157mg) 和 IPEA(0.337mL) 依次加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(100mg) 和 2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙酮盐酸盐(CAS 号 3883-94-1, 117mg) 在 DMF(3mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 3 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯)进行纯化, 得到 104.7mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1806] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.77 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H), 6.57 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.84 (t, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 5.2, 2.8\text{Hz}$, 2H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 5.2, 2.8\text{Hz}$, 1H)

[1807] 4-(4-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑的合成

[1808] 将乙酸铵(379mg) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]丙烯酰胺(100mg) 在乙酸(3mL) 中的溶液中, 于 120℃ 将反应溶液搅拌 12 小时。将反应溶液浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到所得的残余物中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯: 2-丙醇 = 20 : 1) 进行纯化, 得到 15mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

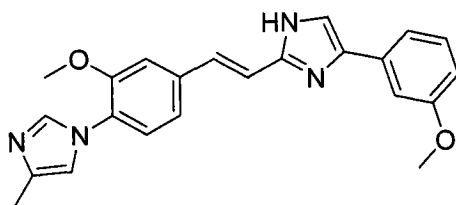
[1809] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.90-7.03 (m, 6H), 7.13 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (m, 2H)

[1810] 实施例 123

[1811] 4-(3-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑的合成

[1812] [式 134]

[1813]



[1814] 通过实施例 122 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]丙烯酸(100mg) 和 2-氨基-1-(3-甲氧基苯基)乙酮盐酸盐(CAS 号 24037-72-7, 117mg) 得到 6.0mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

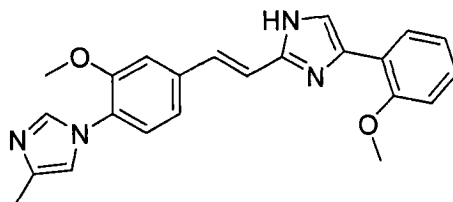
[1815] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :2.30(s,3H),3.83(s,3H),3.85(s,3H),6.82(dd, $J = 9.2$, 2.4Hz, 1H),6.92(s,1H),7.05-7.09(m,3H),7.18(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H),7.26-7.33(m,4H),7.39(s,1H),7.71(s,1H)

[1816] 实施例 124

[1817] 4-(2-甲氧基苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑的合成

[1818] [式 135]

[1819]



[1820] 通过实施例 122 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (100mg) 和 2-氨基-1-(2-甲氧基苯基)乙酮盐酸盐 (CAS 号 34589-97-4, 117mg) 得到 23.8mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

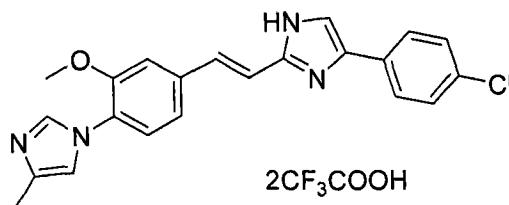
[1821] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :2.30(s,3H),3.86(s,3H),4.00(s,3H),6.91(s,1H),6.99-7.12(m,5H),7.19-7.31(m,4H),7.59(s,1H),7.71(s,1H)

[1822] 实施例 125

[1823] 4-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑二(三氟乙酸)盐的合成

[1824] [式 136]

[1825]



[1826] 通过实施例 33 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (150mg) 和 2-氨基-1-(4-氯苯基)乙酮盐酸盐 (CAS 号 5467-71-0, 144mg) 得到标题化合物的粗产物。将粗产物通过 LC-MS 进行纯化,得到 3.5mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

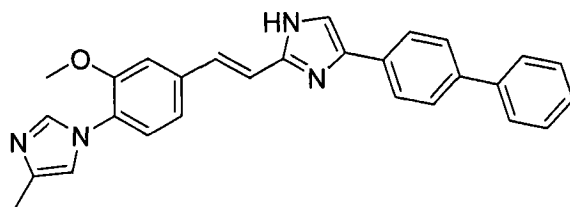
[1827] ESI-MS; m/z 391 [$M^+ + H$], $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ (ppm) :2.44(s,3H),4.03(s,3H),7.30(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H),7.47(dd, $J = 8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H),7.52-7.57(m,2H),7.61-7.65(m,2H),7.75-7.81(m,4H),7.97(s,1H),9.18(s,1H)

[1828] 实施例 126

[1829] 4-(4-联苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑的合成

[1830] [式 137]

[1831]



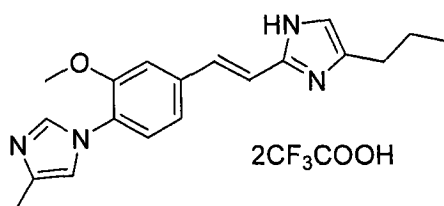
[1832] 通过实施例 33 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (150mg) 和 2-氨基-1-(4-联苯基)乙酮盐酸盐 (CAS 号 71350-68-0, 173mg) 得到 6.6mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z433[M⁺+H]

[1833] 实施例 127

[1834] 4-(4-丙基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-1H-咪唑二(三氟乙酸)盐的合成

[1835] [式 138]

[1836]



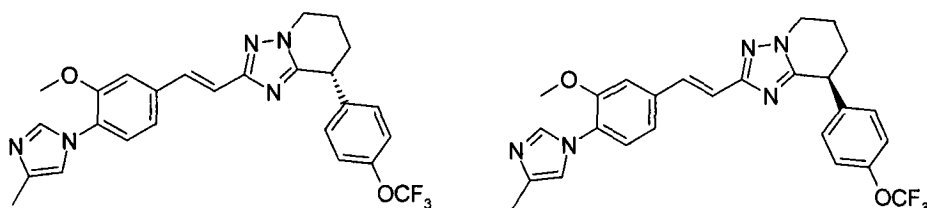
[1837] 通过实施例 33 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (150mg) 和 1-氨基戊烷-2-酮盐酸盐 (CAS 号 41172-98-9, 88.2mg) 得到标题化合物的粗产物。将粗产物通过 LC-MS 进行纯化,得到 1.7mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z323[M⁺+H]

[1838] 实施例 128 和 129

[1839] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1840] [式 139]

[1841]



[1842] 通过实施例 51 和 52 中的方法由 5-氯-2-(4-三氟甲氧基苯基)戊酸 (1.1g) 得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm;流动相:乙醇) 分离所得的外消旋物,得到保留时间为 7.7 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (9.2mg, >99% ee) 和保留时间为 12.9 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (9.1mg, >99% ee)。

[1843] 保留时间为 7.7 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1844] ESI-MS ;m/z496[M⁺+H], ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.02-2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H),

2.33-2.39(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.27-4.37(m, 3H), 6.90(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.05(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.12-7.22(m, 7H), 7.50(d, J = 16.0Hz, 1H) 7.68(d, J = 1.6Hz, 1H)

[1845] 保留时间为 12.9 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

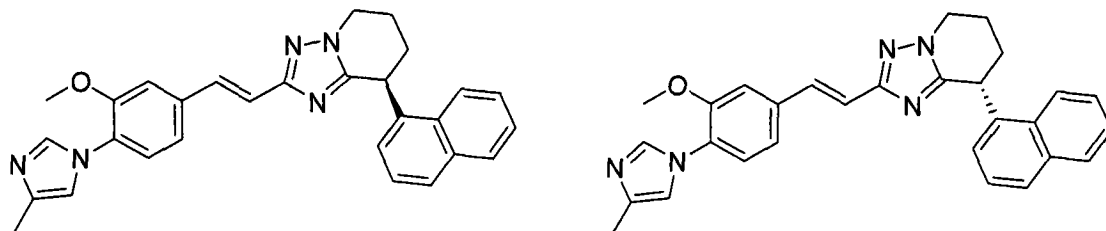
[1846] ESI-MS; m/z 496 [M⁺+H], ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.02-2.21(m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.33-2.39(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.27-4.37(m, 3H), 6.90(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.05(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.12-7.22(m, 7H), 7.50(d, J = 16.0Hz, 1H) 7.68(d, J = 1.6Hz, 1H)

[1847] 实施例 130 和 131

[1848] (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1849] [式 140]

[1850]



[1851] 5-2-萘-1-基戊酸 N' -[(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰肼的合成

[1852] 将 IPEA (6.05mL) 和 BOPCl (2.78g) 加入到根据在“Tetrahedron Letters, 2003, 第 44 卷, 第 365 页”中描述的方法合成的 5-氯-2-萘-1-基戊酸 (2.4g) 和 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼二盐酸盐 (2.4g) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 12 小时。将乙酸乙酯和 1N 盐酸水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层依次用 1N 氢氧化钠溶液和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯: 甲醇 = 20:1) 进行纯化, 然后用叔丁基甲基醚固化。然后, 通过过滤收集固体, 得到 2.2g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1853] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.72-1.81(m, 1H), 1.84-1.93(m, 1H), 2.14-2.22(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.43-2.50(m, 1H), 3.46-3.57(m, 2H), 3.83(s, 3H), 4.36(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40(d, J = 16.0Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 7.05(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.09(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.20(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.43-7.60(m, 5H), 7.70(s, 1H), 7.81(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.88(d, J = 7.2Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.60(brs, 1H), 8.73(brs, 1H)

[1854] (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1855] 于 120℃ 将 5-氯-2-萘-1-基戊酸 N' -[(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰肼 (2.2g) 在磷酸氯 (15mL) 中的溶液搅拌 4 小时。放置反应溶液

使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸铵 (6.79g) 加入到残余物在乙酸 (5mL) 中的溶液中,于 150℃将反应溶液搅拌 15 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:3)进行纯化,得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ 1A(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离所得的外消旋物,得到保留时间为 8.6 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (55.8mg, >99% ee) 和保留时间为 10.8 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (51.4mg, >99% ee)。

[1856] 保留时间为 8.6 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1857] ESI-MS ;m/z462 [M⁺+H], ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.04-2.28 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.20 (t, J = 5.6Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.09 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 1H)

[1858] 保留时间为 10.8 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

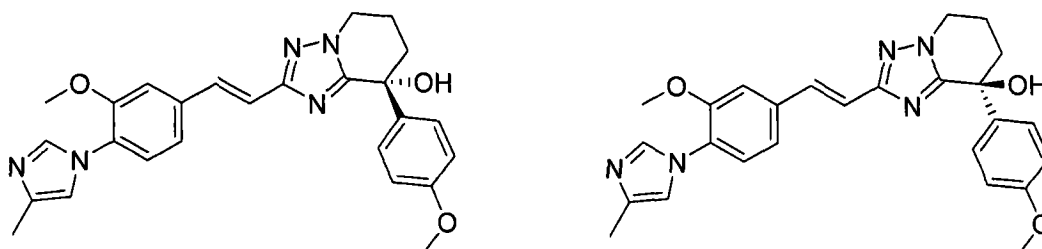
[1859] ESI-MS ;m/z462 [M⁺+H], ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.04-2.28 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.20 (t, J = 5.6Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.09 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 1H)

[1860] 实施例 132 和 133

[1861] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1862] [式 141]

[1863]



[1864] 通过实施例 70 和 71 中的方法由 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (120mg) 得到标题化合物的外消旋物 (83.8mg)。通过 CHIRALPAK™ AD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离外消旋物,得到保留时间为 8.7 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (24.5mg; >99% ee) 和保留时间为 10.7 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (18.8mg; >99% ee)。

[1865] 保留时间为 8.7 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下：

[1866] ESI-MS ;m/z458[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.95-2.00 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H)

[1867] 保留时间为 10.7 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下：

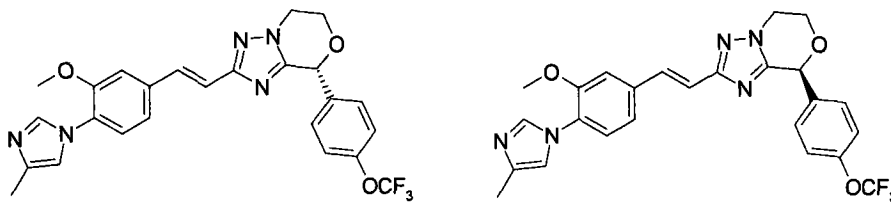
[1868] ESI-MS ;m/z458[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.95-2.00 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H)

[1869] 实施例 134 和 135

[1870] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1871] [式 142]

[1872]



[1873] N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基苯基)乙酰基]胍甲酸叔丁酯的合成

[1874] 通过实施例 77 和 78 中的方法由 4-(三氟甲氧基)苯甲醛 (5.3g) 得到标题化合物 (4.84g)。化合物的特性值如下：

[1875] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) :1.45 (s, 9H), 3.68-2.71 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.38 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.40 (brs, 1H)

[1876] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(4-三氟甲氧基苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1877] 将 4N 盐酸在乙酸乙酯 (5mL) 中的溶液加入到 N'-[2-(2-氯乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基苯基)乙酰基]胍甲酸叔丁酯 (438mg) 中。于室温将反应溶液搅拌 2 小时,然后在减压下浓缩。将三乙胺 (0.5mL) 加入到所得的残余物在乙醇 (5mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 5 分钟。将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐 (290mg) 和三乙胺 (0.613mL) 在乙醇 (5mL) 中的溶液逐滴加入到该溶液中,于 80℃ 将反应溶液搅拌 12 小时。将反应溶液恢复至室温,在减压下浓缩。将乙酸乙酯和水加入到所得的残余物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:3) 进行纯化,然后通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:乙

酸乙酯：甲醇 = 20 : 1) 进行纯化, 得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm × 25cm ; 流动相 : 乙醇) 分离所得的外消旋物, 得到保留时间为 10.4 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (68.5mg, >99% ee) 和保留时间为 15.2 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (70.9mg, >99% ee)。

[1878] 保留时间为 8.7 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下 :

[1879] ESI-MS ; m/z 498 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.2Hz, 1H)

[1880] 保留时间为 15.2 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下 :

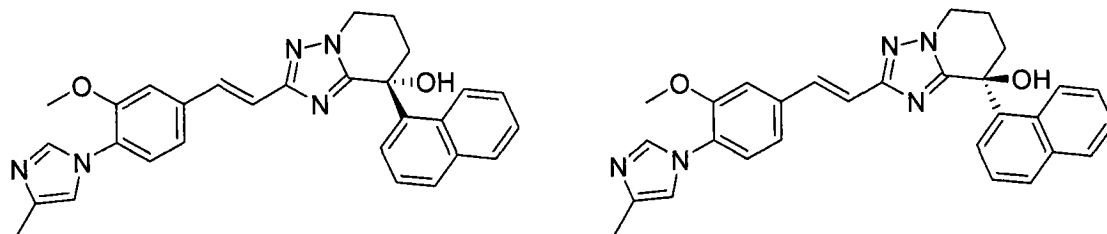
[1881] ESI-MS ; m/z 498 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.2Hz, 1H)

[1882] 实施例 136 和 137

[1883] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和
(+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,
6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1884] [式 143]

[1885]



[1886] 通过实施例 70 和 71 中的方法由 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-萘-1-基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (124mg) 得到标题化合物的外消旋物 (154mg)。通过 CHIRALCEL™ OD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm × 25cm ; 流动相 : 己烷 : 乙醇 = 8 : 2) 分离外消旋物, 得到保留时间为 11.2 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (2.5mg ; >99% ee) 和保留时间为 14 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (2.4mg ; >99% ee)。

[1887] 保留时间为 11.2 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下 :

[1888] ESI-MS ; m/z 478 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.95-2.00 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H)

[1889] 保留时间为 14 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下 :

[1890] ESI-MS ; m/z 478 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.95-2.00 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H),

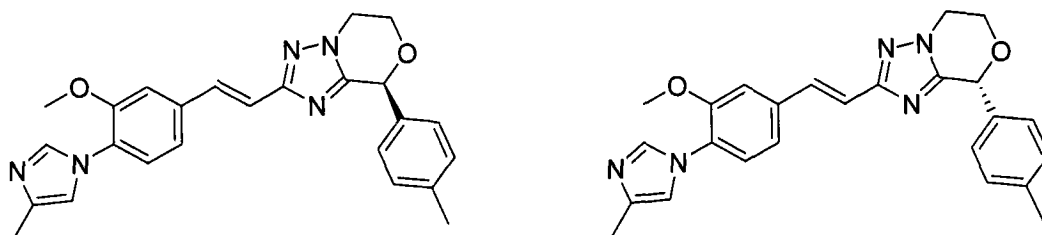
6.87 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (brs, 1H)

[1891] 实施例 138 和 139

[1892] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲苯基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲苯基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1893] [式 144]

[1894]



[1895] 通过实施例 77 和 78 中的方法由 4-甲基苯甲醛 (4g) 得到标题化合物的外消旋物 (65.5mg)。通过 CHIRALCEL™ 0J-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 乙醇) 分离外消旋物, 得到保留时间为 6.5 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (26.3mg) 和保留时间为 8.6 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (26.8mg)。

[1896] 保留时间为 6.5 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1897] ESI-MS; m/z 428 $[M^+ + H]$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H)

[1898] 保留时间为 8.6 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

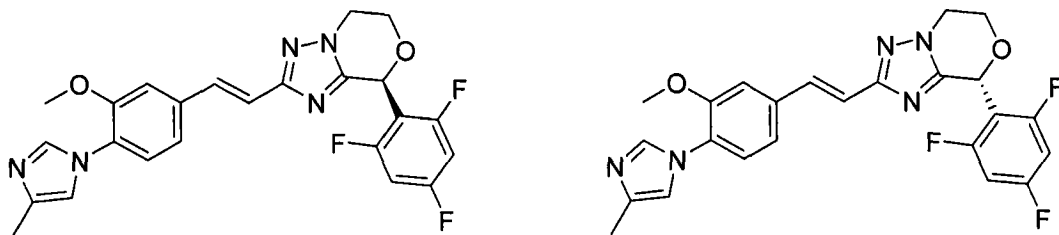
[1899] ESI-MS; m/z 428 $[M^+ + H]$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H)

[1900] 实施例 140 和 141

[1901] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2,4,6-三氟苯基)-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1902] [式 145]

[1903]



[1904] 通过实施例 77 和 78 中的方法由 2,4,6-三氟苯甲醛 (3g) 得到标题化合物的外消旋物 (179.6mg)。通过 CHIRALPAK™ AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相:乙醇) 分离外消旋物, 得到保留时间为 4.4 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (30.4mg) 和保留时间为 5.8 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (32.3mg)。

[1905] 保留时间为 4.4 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1906] ESI-MS ;m/z468 [M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.72 (t, J = 8.4Hz, 2H), 6.91 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.48 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2Hz, 1H)

[1907] 保留时间为 5.8 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

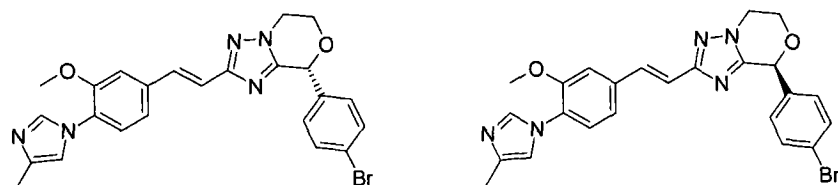
[1908] ESI-MS ;m/z468 [M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.72 (t, J = 8.4Hz, 2H), 6.91 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.48 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2Hz, 1H)

[1909] 实施例 142 和 143

[1910] (+)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和 (-)-8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1911] [式 146]

[1912]



[1913] 通过实施例 77 和 78 中的方法由 4-溴苯甲醛 (6g) 得到标题化合物的外消旋物 (352.2mg)。通过 CHIRALPAK™ AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相:乙醇) 分离外消旋物, 得到保留时间为 10.9 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (6.2mg) 和保留时间为 15.7 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (4.8mg)。

[1914] 保留时间为 10.9 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1915] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.69 (s, 1H)

[1916] 保留时间为 15.7 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下：

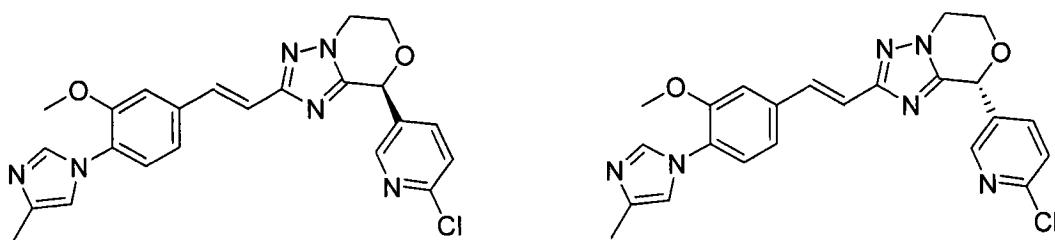
[1917] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H)

[1918] 实施例 144 和 145

[1919] (+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和(-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1920] [式 147]

[1921]



[1922] 5-[双-(2-氯乙氧基)甲基]-2-氯吡啶的合成

[1923] 将对甲苯磺酸一水合物 (268mg) 加入到 6-氯吡啶-3-甲醛 (2g) 和 2-氯乙醇 (9.45mL) 在甲苯 (100mL) 中的溶液中, 使用迪安-斯达克回流管在回流下将反应溶液加热 15 小时。将反应溶液恢复至室温, 然后在减压下从反应溶液中蒸出溶剂。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 然后通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1) 进行纯化, 得到 3.07g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1924] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 3.68 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 4H), 3.81 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 4H), 5.75 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H)

[1925] (2-氯乙氧基)-(6-氯吡啶-3-基)乙腈的合成

[1926] 将三甲基甲硅烷基氰 (1.88mL) 和四氰乙烯 (240mg) 加入到 5-[双-(2-氯乙氧基)甲基]-2-氯吡啶 (2.67g) 在乙腈 (50mL) 中的溶液中, 在回流下将反应溶液加热 5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下蒸发溶剂。将乙酸乙酯加入到所得的残余物中。将有机层用盐水洗涤, 然后通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 8 : 1) 进行纯化, 得到 2.04g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1927] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 3.72 (dd, $J = 5.6, 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.90 (dt, $J = 10.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.09 (dt, $J = 10.4, 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H)

[1928] (2-氯乙氧基)-(6-氯吡啶-3-基)乙酸的合成

[1929] 将 5N 盐酸溶液 (5mL) 加入到 (2-氯乙氧基)-(6-氯吡啶-3-基)乙腈 (1.3g) 在

THF (5mL) 中的溶液中,使用微波反应器于 130℃将反应溶液搅拌 2 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将 5N 氢氧化钠溶液 (10mL) 和乙醚加入到反应溶液中,分离水层。将 5N 盐酸溶液 (5mL) 加入到所得的水层中以使反应溶液再次呈中性,然后用二氯甲烷萃取 2 次。将所得的有机层通过无水硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到 565.1mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z250 [M⁺+H]

[1930] N' -[2-(2-氯乙氧基)-2-(6-氯吡啶-3-基)乙酰基]胍甲酸叔丁酯的合成

[1931] 将 HOBt (681mg)、IPEA (1.98mL) 和 EDC (966mg) 依次加入到 (2-氯乙氧基)-(6-氯吡啶-3-基)乙酸 (630mg) 和胍基甲酸叔丁酯 (400mg) 在 DMF (15mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 3 小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:2)进行纯化,得到 666mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z386 [M⁺+H]

[1932] (+)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪和 (-)-8-(6-氯吡啶-3-基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙苯基]-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪的合成

[1933] 将 4N 盐酸在乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液加入到 N' -[2-(2-氯乙氧基)-2-(6-氯吡啶-3-基)乙酰基]胍甲酸叔丁酯 (666mg) 中。于室温将反应溶液搅拌 2 小时,然后在减压下浓缩。将三乙胺 (1.03mL) 加入到所得的残余物在乙醇 (15mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 5 分钟。将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐 (530mg) 和三乙胺 (1.03mL) 在乙醇 (15mL) 中的溶液逐滴加入到该溶液中,于 80℃将反应溶液搅拌 12 小时。将反应溶液恢复至室温,在减压下浓缩。将乙酸乙酯和水加入到所得的残余物中,分离有机层。将所得的有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯)进行纯化,然后通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯:甲醇=20:1)进行纯化,得到标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ AD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离所得的外消旋物,得到保留时间为 15.5 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (10.5mg) 和保留时间为 22.3 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (8.2mg)。

[1934] 保留时间为 15.5 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1935] ESI-MS ;m/z449 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0Hz, 1H)

[1936] 保留时间为 22.3 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1937] ESI-MS ;m/z449 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.53 (d, J

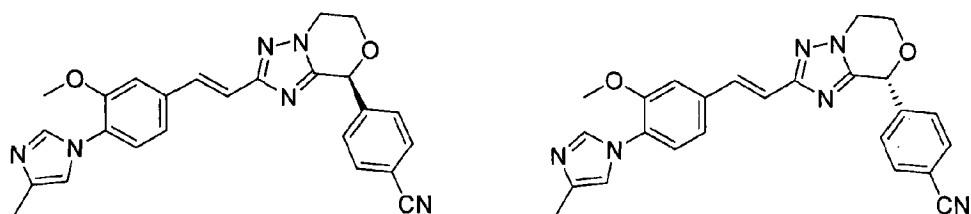
= 16.0Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0Hz, 1H)

[1938] 实施例 146 和 147

[1939] (+)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苄腈和(-)-4-(2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苄腈的合成

[1940] [式 148]

[1941]



[1942] 将氰化锌 (26.2mg) 和四(三苯膦)钯 (11.7mg) 加入到 8-(4-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]噁嗪 (100mg) 在 DMF (1mL) 中的溶液中, 使用微波反应器于 130℃ 将反应溶液搅拌 30 分钟。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将水和乙酸乙酯加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 乙酸乙酯) 进行纯化, 得到标题化合物的外消旋物 (22.5mg)。通过 CHIRALPAK™ IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 乙醇) 分离所得的外消旋物, 得到保留时间为 11.5 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (10.1mg) 和保留时间为 16.1 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (9.4mg)。

[1943] 保留时间为 11.5 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[1944] ESI-MS; m/z 439 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 5H)

[1945] 保留时间为 16.1 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

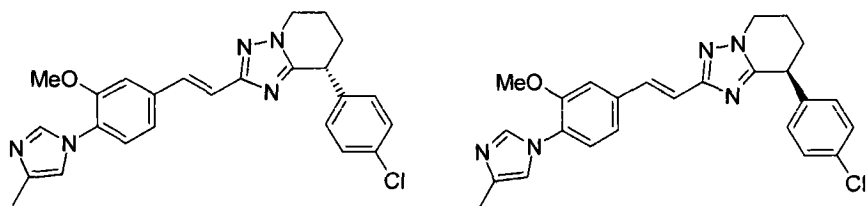
[1946] ESI-MS; m/z 439 [M⁺+H]。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 5H)

[1947] 实施例 148 和 149

[1948] (+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1949] [式 149]

[1950]

[1951] 5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸的合成

[1952] 于 -78°C 将 4-氯苯基乙酸 (1g) 在 THF (30mL) 中的溶液搅拌 20 分钟。将正丁基锂 (在己烷中的 2.66M 溶液, 4.41mL) 加入到该溶液中, 于 -78°C 将反应溶液搅拌 1 小时。然后, 于 0°C 将反应溶液搅拌 1 小时, 将 1-溴-3-氯丙烷 (0.638mL) 加入到反应溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 18 小时。然后, 将乙酸乙酯和 1N 盐酸水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩, 得到 1.55g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1953] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.62-2.00 (m, 3H), 2.14-2.32 (m, 1H), 3.46-3.59 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H)

[1954] 5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼的合成

[1955] 将 IPEA (6.02mL) 和 BOPCl (1.79g) 加入到 5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸 (1.55g) 和 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼盐酸盐 (2.03g) 在二氯甲烷 (80mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩, 得到 4.67g 未精制状态的标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 501 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

[1956] 2-[4-氯-1-(4-氯苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑的合成

[1957] 于 120°C 将 5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼 (4.67g) 在磷酸氯 (15mL) 中的溶液搅拌 3.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下浓缩。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到所得的残余物中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯) 进行纯化, 得到 1.90g 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 483 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

[1958] (+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并-[1,5-a]吡啶和 (-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并-[1,5-a]吡啶的合成

[1959] 于 150°C 将 2-[4-氯-1-(4-氯苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-[1,3,4]噁二唑 (1.9g) 和乙酸铵 (9.06g) 在乙酸 (12mL) 中的溶液搅拌 3 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 然后在减压下从反应溶液中蒸出乙酸。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到所得的残余物中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1:1 $\rightarrow$ 乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯: 甲醇

= 9 : 1) 进行纯化, 得到 654mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: THF = 3 : 7) 分离所得的外消旋物 (200mg), 得到保留时间为 10 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物的粗纯化产物 (61.1mg) 和保留时间为 15 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物的粗纯化产物。将保留时间为 15 分钟的标题旋光活性化合物的粗纯化产物进一步通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯→乙酸乙酯: 甲醇 = 9 : 1) 进行纯化, 得到 34.5mg 具有负旋光性的标题旋光活性化合物。

[1960] (-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

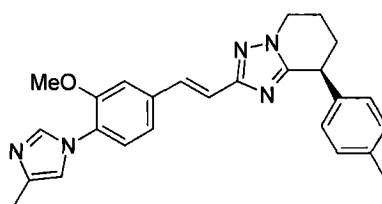
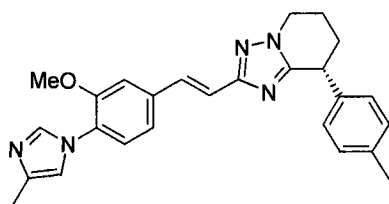
[1961] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.97-2.24 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.23-4.34 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.05 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.21 (brd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H)

[1962] 实施例 150 和 151

[1963] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1964] [式 150]

[1965]



[1966] 5-氯-2-对甲苯基戊酸的合成

[1967] 于 -78°C 将对甲苯基乙酸 (1g) 在 THF (30mL) 中的溶液搅拌 30 分钟。将正丁基锂 (在己烷中的 2.66M 溶液, 5.01mL) 加入到该溶液中, 于 -78°C 将反应溶液搅拌 3 小时。然后, 于 0°C 将反应溶液搅拌 30 分钟, 将 1-溴-3-氯丙烷 (0.725mL) 加入到反应溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 24 小时。然后, 将乙酸乙酯和 1N 盐酸水溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩, 得到 1.53g 标题化合物。特性值与报道值 (CAS#2856-76-0) 一致。

[1968] N'-(5-氯-2-对甲苯基戊酰基)肼甲酸叔丁酯的合成

[1969] 将 IPEA (4.04mL)、HOBt (1.82g) 和 EDC (2.59g) 加入到 5-氯-2-对甲苯基戊酸 (1.53g) 和肼基甲酸叔丁酯 (1.07g) 在 DMF (25mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌过夜。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化, 得到 1.77g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[1970] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.42 (s, 9H), 1.55-2.06 (m, 3H), 2.11-2.45 (m, 4H), 3.36-3.56 (m, 3H), 6.69 (brs, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H),

7. 94 (brs, 1H)

[1971] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲基苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲基苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[1972] 将 4N 盐酸在乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液加入到 N'-(5-氯-2-对甲基苯基戊酰基) 胍甲酸叔丁酯 (600mg) 中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将反应溶液在减压下浓缩, 得到 5-氯-2-对甲基苯基戊酸酰胍盐酸盐的粗产物。将 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯盐酸盐 (2.03g) 和三乙胺 (1mL) 在乙醇 (8mL) 中的溶液加入到所得的 5-氯-2-对甲基苯基戊酸酰胍盐酸盐的粗产物和三乙胺 (0.87mL) 在乙醇 (8mL) 中的溶液中, 在氮气氛围中于 80°C 将反应溶液搅拌 19.5 小时。将反应溶液冷却至室温, 然后在减压下从反应溶液中蒸出溶剂。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到所得的残余物中, 分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 9 : 1) 进行纯化, 并进一步通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 9 : 1) 进行纯化, 得到 221mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 1 : 1) 分离所得的外消旋物 (100mg), 得到保留时间为 17 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (48.6mg) 和保留时间为 23 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (48mg)。

[1973] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲基苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

[1974] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.00-2.40 (m, 10H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.35 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)

[1975] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-对甲基苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的特性值如下:

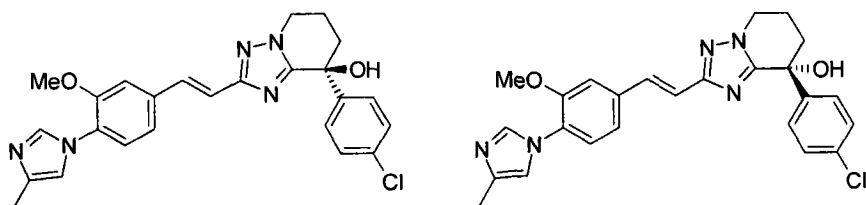
[1976] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.00-2.40 (m, 10H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.35 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)

[1977] 实施例 152 和 153

[1978] (+)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和(-)-8-(4-氯苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1979] [式 151]

[1980]



[1981] 将氢化钠（含有 40% 矿物油, 36mg）加入到通过在实施例 148 和 149 中的方法合成的 8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (200mg) 在 DMF (2mL) 中的溶液中, 在通入氧气下于室温将反应溶液搅拌 5.5 小时。将硫代硫酸钠五水合物加入到反应溶液中, 于室温将反应溶液搅拌数分钟。将乙酸乙酯和饱和氯化铵溶液加入到反应溶液中, 分离有机层, 将所得的有机层通过无水硫酸镁干燥, 在减压下浓缩, 得到作为外消旋物的标题化合物。通过 CHIRALPAK™ IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 1: 1) 分离外消旋物, 得到保留时间为 14 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物的粗纯化产物和保留时间为 19 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物的粗纯化产物。将各粗纯化产物进一步通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯→乙酸乙酯: 甲醇 = 9: 1) 进行纯化, 得到 51.4mg 具有正旋光性的标题旋光活性化合物和 49.8mg 具有负旋光性的标题旋光活性化合物。

[1982] (+)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

[1983] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.93-2.06 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.16-4.35 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)

[1984] (-)-8-(4-氯苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

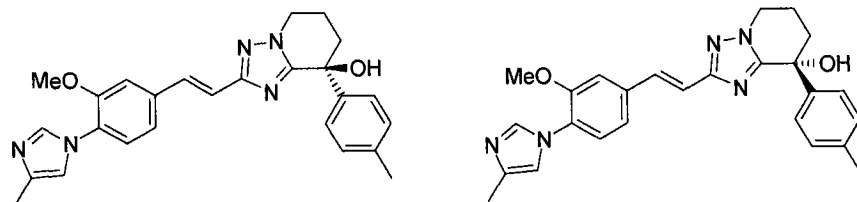
[1985] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.93-2.06 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.16-4.35 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.42 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)

[1986] 实施例 154 和 155

[1987] (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇和 (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的合成

[1988] [式 152]

[1989]



[1990] 通过实施例 152 和 153 中的方法由 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (121mg) 得到作为外消旋物的标题化合物。通过 CHIRALPAK™ AD-H (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 乙醇) 分离外消旋物, 得到保留时间为 18 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (34.2mg; >99% ee) 和保留时间为 20 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (6.6mg)。

[1991] (+)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

[1992] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.91-2.05 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 9H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.98-7.23 (m, 8H), 7.47 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[1993] (-)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-对甲苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的特性值如下:

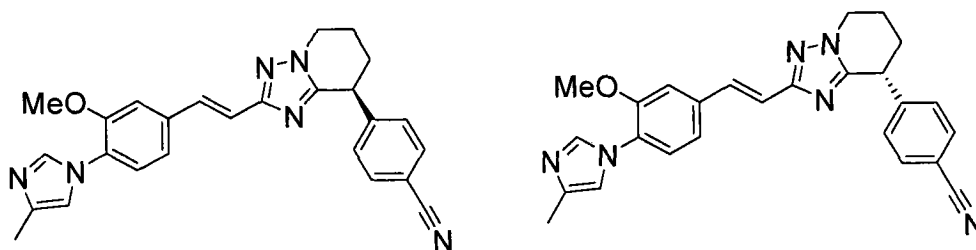
[1994] ESI-MS; m/z 442 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.91-2.05 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 9H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.98-7.23 (m, 8H), 7.47 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[1995] 实施例 156 和 157

[1996] (+)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈和 (-)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苄腈的合成

[1997] [式 153]

[1998]



[1999] 通过实施例 150 和 151 中的方法由 4-氰基苯基乙酸 (1g) 得到 357.4mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ IB (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 1:1) 分离所得的外消旋物 (154mg), 得到保留时间为 27 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (81.3mmg; >99% ee) 和保留时间为 41 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (76.5mg; 93% ee)。

[2000] (+)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,

6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基} 苄腈的特性值如下:

[2001] ESI-MS ;m/z437[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) :1.97-2.34(m,6H),2.35-2.47(m,1H),3.85(s,3H),4.30(t,J=6.0Hz,2H),4.38(t,J=6.8Hz,1H),6.91(brs,1H),7.05(d,J=16.4Hz,1H),7.10-7.18(m,2H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=8.4Hz,2H),7.48(d,J=16.4Hz,1H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),7.71(brs,1H)

[2002] (-)-4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基} 苄腈的特性值如下:

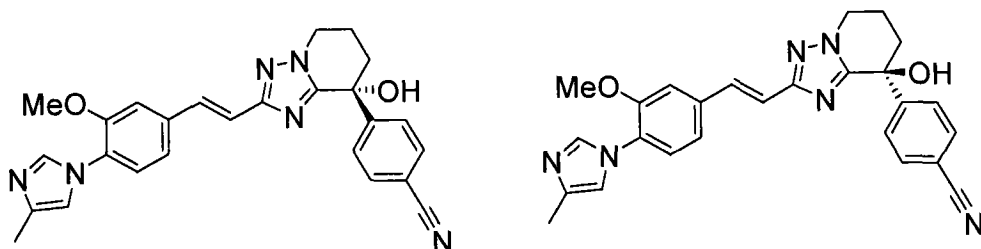
[2003] ESI-MS ;m/z437[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) :1.97-2.34(m,6H),2.35-2.47(m,1H),3.85(s,3H),4.30(t,J=6.0Hz,2H),4.38(t,J=6.8Hz,1H),6.91(brs,1H),7.05(d,J=16.4Hz,1H),7.10-7.18(m,2H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=8.4Hz,2H),7.48(d,J=16.4Hz,1H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),7.71(brs,1H)

[2004] 实施例 158 和 159

[2005] (+)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基} 苄腈和 (-)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基} 苄腈的合成

[2006] [式 154]

[2007]



[2008] 通过实施例 152 和 153 中的方法由 4-{2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基} 苄腈 (203.4mg) 得到作为外消旋物的标题化合物。通过 CHIRALPAK™IA (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=1:1) 分离所得的外消旋物,得到保留时间为 14 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (75.1mg;>99% ee) 和保留时间为 22 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (72.5mg>99% ee)。

[2009] (+)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基} 苄腈的特性值如下:

[2010] ESI-MS ;m/z453[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) :1.96-2.23(m,2H),2.27(s,3H),2.31-2.44(m,1H),2.47-2.64(m,1H),3.75(s,3H),4.17-4.39(m,2H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),6.86(brs,1H),6.93(brs,1H),6.96(d,J=16.4Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),7.34(d,J=16.4Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.65(d,J=8.4Hz,2H),7.69(brs,1H)

[2011] (-)-4-{8-羟基-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基} 苄腈的特性值如下:

[2012] ESI-MS ;m/z453[M⁺+H]。 ¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm) :1.96-2.23(m,2H),2.27(s,3H),2.31-2.44(m,1H),2.47-2.64(m,1H),3.75(s,3H),4.17-4.39(m,2H),6.79(d,J=8.0Hz,

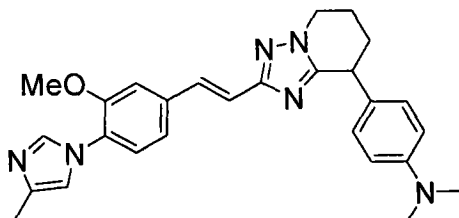
1H), 6.86 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.96 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.34 (d, J = 16.4Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H)

[2013] 实施例 160

[2014] {4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲胺的合成

[2015] [式 155]

[2016]



[2017] (4-二甲基氨基苯基)乙酸甲酯的合成

[2018] 将碘代甲烷 (0.382mL) 和碳酸钾 (848mg) 加入到 (4-二甲基氨基苯基)乙酸 (1g) 在 DMF (10mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 71 小时。然后,将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩,得到 468mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[2019] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.92 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.69 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4Hz, 2H)

[2020] 5-氯-2-(4-二甲基氨基苯基)戊酸甲酯的合成

[2021] 于 -30°C 将二异丙胺 (0.391mL) 在 THF (10mL) 中的溶液搅拌 30 分钟。将正丁基锂 (在己烷中的 2.66M 溶液, 1mL) 加入到该溶液中,将反应溶液搅拌 1 小时。然后,于 -78°C 将反应溶液搅拌 30 分钟。然后,将 (4-二甲基氨基苯基)乙酸甲酯 (468mg) 在 THF (5mL) 中的溶液逐滴加入到该溶液中,在相同温度下将反应溶液搅拌 2 小时。于 -78°C 向反应溶液中加入 1-溴-3-氯丙烷,将反应溶液搅拌 1 小时。然后,将反应溶液搅拌 42 小时,同时逐渐将溶液加热至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:庚烷 + 乙酸乙酯) 进行纯化,得到 174.7mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[2022] ESI-MS; m/z 270 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.62-1.81 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 3.42-3.56 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 6.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8Hz, 2H)

[2023] 5-氯-2-(4-二甲基氨基苯基)戊酸的合成

[2024] 将 5N 氢氧化钠溶液 (0.5mL) 加入到 5-氯-2-(4-二甲基氨基苯基)戊酸甲酯 (175mg) 在甲醇 (2mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 23.5 小时。然后,将 1N 盐酸水溶液 (2-5mL) 加入到反应溶液中,将反应溶液在减压下浓缩,得到 317mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS; m/z 256 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

[2025] N'-[5-氯-2-(4-二甲基氨基苯基)戊酰基]肼甲酸叔丁酯的合成

[2026] 将 IPEA (0.555mL)、HOBt (175mg) 和 EDC (249mg) 加入到 5-氯-2-(4-二甲基氨基

苯基)戊酸(317mg)和胍基甲酸叔丁酯(103mg)在DMF(2.5mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌5小时。将乙酸乙酯和水加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:庚烷+乙酸乙酯)进行纯化,得到106.9mg标题化合物。化合物的特性值如下:

[2027] ESI-MS; m/z 370 $[M^+H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.44(s, 9H), 1.58-1.84(m, 2H), 1.87-2.00(m, 1H), 2.20-2.33(m, 1H), 2.94(s, 6H), 3.33(t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.43-3.57(m, 2H), 6.42(brs, 1H), 6.70(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24(brs, 1H)

[2028] {4-{2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基}苯基}二甲胺的合成

[2029] 将4N盐酸在乙酸乙酯(2.64mL)中的溶液加入到N'-[5-氯-2-(4-二甲基氨基苯基)戊酰基]胍基甲酸叔丁酯(106.9mg)中,于室温将反应溶液搅拌4小时。将反应溶液在减压下浓缩,得到5-氯-2-(4-二甲基氨基苯基)戊酸胍基盐酸盐。将(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯盐酸盐(77.6mg)和三乙胺(0.16mL)在乙醇(1.25mL)中的溶液加入到所得的5-氯-2-(4-二甲基氨基苯基)戊酸胍基盐酸盐和三乙胺(0.291mL)在乙醇(1.25mL)中的溶液中,在氮气氛围中于80℃将反应溶液搅拌22小时。将反应溶液冷却至室温,然后在减压下从反应溶液中蒸出溶剂。将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液加入到所得的残余物中,分离有机层。将所得的有机层用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷:乙酸乙酯=1:1→乙酸乙酯→乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,并进一步通过硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:乙酸乙酯-乙酸乙酯:甲醇=9:1)进行纯化,得到26.6mg标题化合物。化合物的特性值如下:

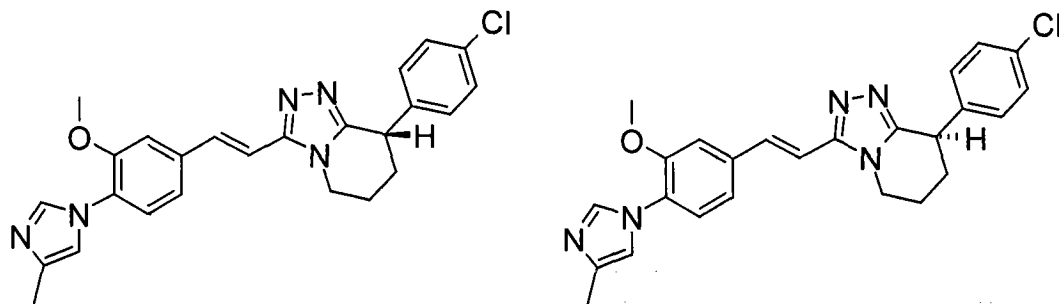
[2030] ESI-MS; m/z 455 $[M^+H]$ 。 1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70-2.36(m, 7H), 2.93(s, 6H), 3.85(s, 3H), 4.18-4.34(m, 3H), 6.71(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91(brs, 1H), 7.00(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.10-7.18(m, 2H), 7.21(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53(d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.70(brs, 1H)

[2031] 实施例161和162

[2032] (S)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和(R)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的合成

[2033] [式156]

[2034]



[2035] 2-[4-氯-1-(4-氯苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪

唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑的合成

[2036] 于室温将 IPEA(2.5mL)、5-氯-2-(4-氯苯基)戊酸(430mg)和 BOPCl(0.44g)加入到(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酐二盐酸盐(500mg)在二氯甲烷(15mL)中的混悬液中,于室温将反应溶液搅拌14小时。将水加入到反应溶液中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤,通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。在回流下将残余物在磷酸氯(4mL)中的溶液加热5小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到366mg标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS;m/z483[M⁺+H]

[(S)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和(R)-8-(4-氯苯基)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的合成

[2038] 于室温将叠氮化钠(0.15g)加入到2-[4-氯-1-(4-氯苯基)丁基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑(366mg)在DMSO(10mL)中的溶液中,于70℃将反应溶液搅拌6小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。于室温将三苯膦(0.30g)加入到所得的残余物在THF(10mL)和水(0.5mL)中的混合溶液中,于60℃将反应溶液搅拌3小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将THF和甲苯加入到残余物中,将溶液再次在减压下浓缩。于150℃将所得的残余物在乙酸(5mL)中的溶液搅拌1.5小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到240mg作为外消旋物的标题化合物。化合物的特性值如下:

[2039] ESI-MS;m/z446[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm):1.97-2.12(m,2H),2.13-2.23(m,1H),2.28-2.37(m,1H),2.31(d,J=0.8Hz,3H),3.91(s,3H),4.08-4.18(m,2H),4.40(dd,J=7.6,5.2Hz,1H),6.90(d,J=16.4Hz,1H),6.95(dd,J=1.2,1.2Hz,1H),7.11-7.15(m,2H),7.17(d,J=1.6Hz,1H),7.21-7.33(m,4H),7.74(d,J=16.4Hz,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H)

[2040] 通过CHIRALPAK™ IB(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离作为外消旋物的标题化合物(13mg),得到保留时间为11分钟的标题旋光活性化合物(5.2mg)和保留时间为15分钟的标题旋光活性化合物(5.3mg)。

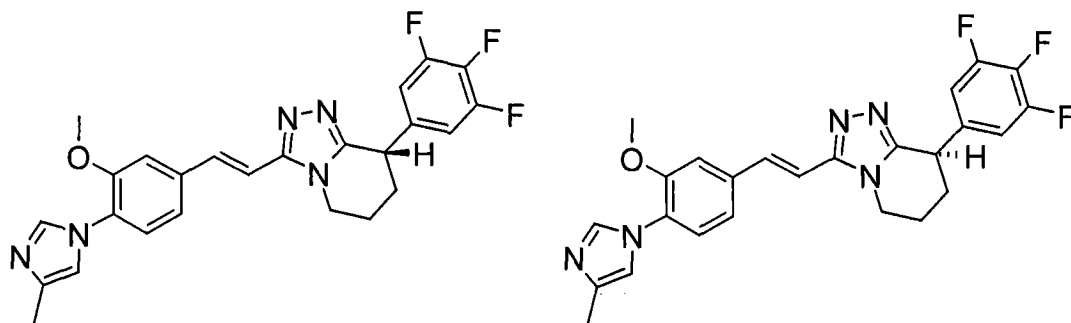
[2041] 实施例163和164

[2042] (+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和(-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(3,4,5-三氟苯基)-5,6,7,8-四氢

[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶的合成

[2043] [式 157]

[2044]



[2045] 通过实施例 161 和 162 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酰肼二盐酸盐 (1.00g) 和 5-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)戊酸 (0.93g) 得到 489mg 作为外消旋物的标题化合物。化合物的特性值如下：

[2046] ESI-MS ; m/z 466 [$M^+ + H$]。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.95-2.25 (m, 3H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.06-4.20 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H)

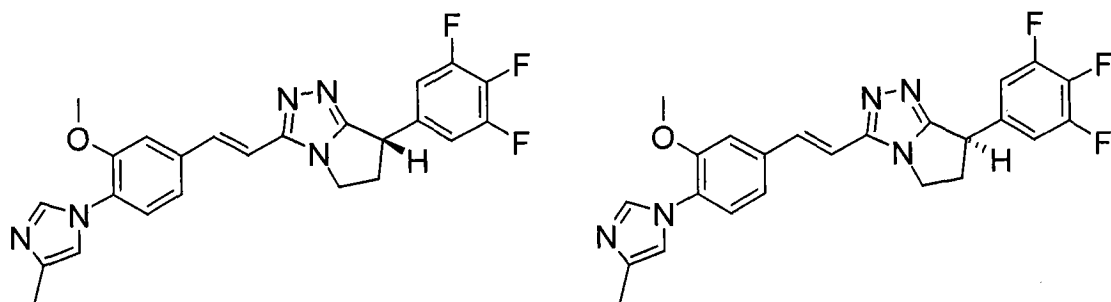
[2047] 通过 CHIRALPAK™ IB (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm × 25cm; 流动相: 乙醇) 分离作为外消旋物的标题化合物 (10mg), 得到保留时间为 19 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (4.5mg) 和保留时间为 24 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (4.6mg)。

[2048] 实施例 165 和 166

[2049] (+)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,1-c] [1,2,4] 三唑和 (-)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,1-c] [1,2,4] 三唑的合成

[2050] [式 158]

[2051]



[2052] 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酰肼的合成

[2053] 于 0℃ 将草酰氯 (0.39mL) 和 DMF (1 滴) 加入到 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸 (730mg) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将反应溶液在减压下浓缩, 得到 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酰氯。将三乙胺 (4.1mL)、二氯甲烷 (20mL)

和 DMF (5mL) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸酐二盐酸盐 (1.00g) 在 THF (25mL) 中的混悬液中,于室温将反应溶液搅拌 10 分钟。于 0℃ 将以上得到的 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酰氯在 THF (5mL) 中的溶液加入到反应溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将反应溶液加入到饱和碳酸氢钠溶液中,然后用乙酸乙酯萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS;m/z507[M⁺+H]

[2054] 2-[3-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4] 噁二唑的合成

[2055] 在回流下将以上得到的 4-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)丁酸 N' -{(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰基}酐在磷酸氯 (8mL) 中的溶液加热 5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS;m/z489[M⁺+H]

[2056] (S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑和 (R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑的合成

[2057] 于室温将叠氮化钠 (0.27g) 加入到以上得到的 2-[3-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)丙基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4] 噁二唑在 DMSO (15mL) 中的溶液中,于 70℃ 将反应溶液搅拌 9 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得固体用乙醚和庚烷的混合溶剂洗涤。于室温将三苯膦 (0.36g) 加入到所得固体在 THF (10mL) 和水 (0.5mL) 中的混合溶液中,于 60℃ 将反应溶液搅拌 3 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将 THF 和甲苯加入到残余物中,将溶液再次在减压下浓缩。于 150℃ 将所得的残余物在乙酸 (5mL) 中的溶液搅拌 5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到 166mg 作为外消旋物的标题化合物。化合物的特性值如下:

[2058] ESI-MS;m/z452[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.31(d, J = 1.2Hz, 3H), 2.75-2.86(m, 1H), 3.29-3.38(m, 1H), 3.92(s, 3H), 4.18-4.26(m, 1H), 4.27-4.35(m, 1H), 4.50(t, J = 8.0Hz, 1H), 6.95(dd, J = 1.2, 1.2Hz, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.09(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.15-7.20(m, 2H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.33(d, J = 16.4Hz, 1H), 7.73(d, J = 1.2Hz, 1H)

[2059] 通过 CHIRALPAK™ IB(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇)分离作为外消旋物的标题化合物(12mg),得到保留时间为 21 分钟并具有正旋光性的标

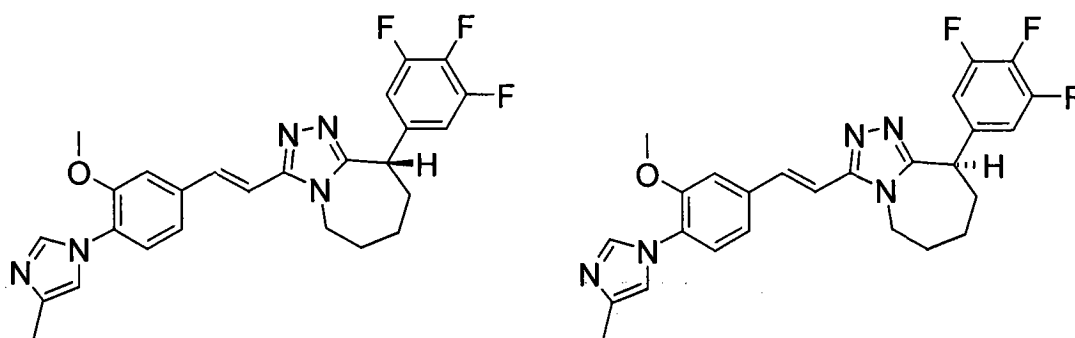
题旋光活性化合物 (5.4mg) 和保留时间为 26 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (5.5mg)。

[2060] 实施例 167 和 168

[2061] (S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂^革和 (R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂^革的合成

[2062] [式 159]

[2063]



[2064] 2-[5-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)戊基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑的合成

[2065] 将 4N 氯化氢在乙酸乙酯 (30mL) 中的溶液加入到根据在实施例 112 和 113 中描述的方法合成的 N' -[6-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)己酰基]胍甲酸叔丁酯 (ESI-MS ;m/z 417 [M⁺+Na], 2.08g)。于室温将反应溶液搅拌 1 小时,然后在减压下浓缩,得到 6-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)己酸酰胍盐酸盐 (1.81g)。于室温将 IPEA (1.5mL)、(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (450mg) 和 BOPCl (0.53g) 加入到 6-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)己酸酰胍盐酸盐 (612mg) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 3 小时。将水加入到反应溶液中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤,通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。在回流下将所得的残余物在磷酸氯 (8mL) 中的溶液加热 3 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用乙酸乙酯萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化,得到 430mg 标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z 517 [M⁺+H]

[2066] (S)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂^革和 (R)-3-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂^革的合成

[2067] 于室温将叠氮化钠 (0.16g) 加入到 2-[5-氯-1-(3,4,5-三氟苯基)戊基]-5-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}[1,3,4]噁二唑 (430mg) 在 DMF (10mL) 中的溶液中,于 70°C 将反应溶液搅拌 6 小时。放置反应溶液使之

冷却至室温。然后,将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到反应溶液中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。于室温将三苯膦(0.33g)加入到所得的残余物在 THF (10mL) 和水 (0.5mL) 中的混合溶液中,于 60℃ 将反应溶液搅拌 2 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将 THF 和甲苯加入到残余物中,将溶液再次在减压下浓缩。于 150℃ 将所得的残余物在乙酸 (5mL) 中的溶液搅拌 18 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统,继之以乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到 168mg 作为外消旋物的标题化合物,其为含有副产物的混合物。通过 CHIRALPAK™ IB(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=4:1)、然后通过 CHIRALPAK™ IA(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:己烷:乙醇=1:1)分离所得的作为外消旋物的标题化合物(30mg),得到保留时间为 20 分钟的标题旋光活性化合物(4.0mg)和保留时间为 23 分钟的标题旋光活性化合物(3.4mg)。化合物的特性值如下:

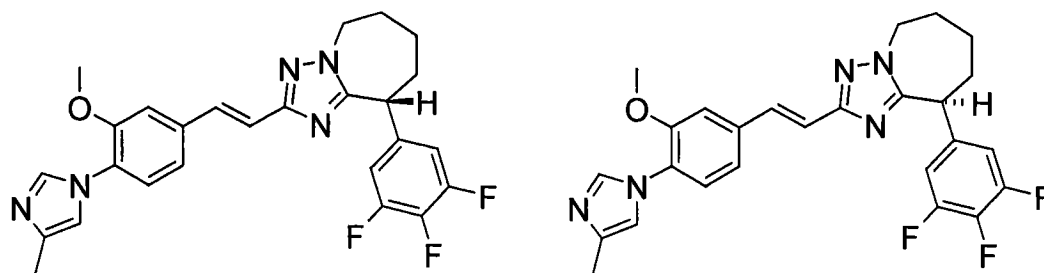
[2068] ESI-MS ;m/z480[M⁺+H]。¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):1.81-2.15(m,5H),2.23-2.35(m,1H),2.31(s,3H),3.87-3.98(m,1H),3.92(s,3H),4.03-4.13(m,1H),4.49(brd,J=8.0Hz,1H),6.78-6.87(m,3H),6.95(s,1H),7.16(s,1H),7.22-7.30(m,2H),7.74(brs,1H),7.77(d,J=16.0Hz,1H)

[2069] 实施例 169 和 170

[2070] (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]氮杂^革和(-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]氮杂^革的合成

[2071] [式 160]

[2072]



[2073] 于室温将 6-氯-2-(3,4,5-三氟苯基)己酸酰肼盐酸盐(511mg)和三乙胺(0.65mL)在乙醇(7mL)中的溶液加入到(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐(425mg)和三乙胺(1mL)在乙醇(7mL)中的溶液中,于 80℃ 将反应溶液搅拌 24 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将二噁烷(15mL)和 IPEA(2mL)加入到所得的残余物中,于 110℃ 将反应溶液搅拌 44 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,在减压下浓缩。将水加入到所得的残余物中,然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。在氮气氛围中于 0℃ 将氢化钠(含有 40%矿物

油, 48mg) 加入到所得的残余物在 THF (20mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 5 小时。于室温将氢化钠 (含有 40% 矿物油, 100mg) 加入到反应溶液中, 于室温将反应溶液搅拌 3 小时。于 0℃ 将氯化铵溶液加入到反应溶液中, 然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统, 继之以乙酸乙酯-甲醇系统) 进行纯化, 得到 63mg 作为外消旋物的标题化合物, 其为含有副产物的混合物。通过 CHIRALPAK™IB (由大赛璐化学工业有限公司生产) (2cm×25cm; 流动相: 己烷: 乙醇 = 4: 1) 分离所得的作为外消旋物的标题化合物 (63mg), 得到保留时间为 22 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (12mg) 和保留时间为 41 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (13mg)。化合物的特性值如下:

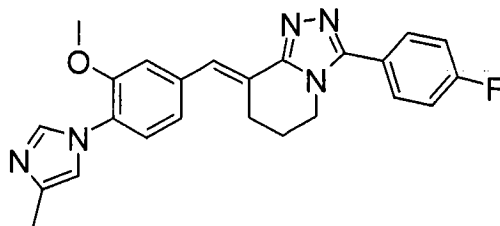
[2074] ESI-MS; m/z 480 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.84-1.98 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 2H), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)

[2075] 实施例 171

[2076] 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的合成

[2077] [式 161]

[2078]



[2079] 2-{4-氯-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}丁基}-5-(4-氟苯基)[1,3,4]噁二唑的合成

[2080] 于室温将 IPEA (1.2mL)、EDC (0.89g) 和 HOBT (0.62g) 加入到 5-氯-2-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}戊酸三氟乙酸盐 (1.30g) 和 4-氟苯酰肼 (0.37g) 在 DMF (25mL) 中的混悬液中, 于室温将反应溶液搅拌 2 小时。将饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯加入到反应溶液中, 分离有机层。将有机层用饱和氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。在回流下将所得的残余物在磷酸氯 (6mL) 中的溶液加热 3 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中, 然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化, 得到 376mg 标题化合物。化合物的特性值如下: ESI-MS; m/z 453 [$M^+ + H$]

[2081] 3-(4-氟苯基)-8-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的合成

[2082] 于室温将叠氮化钠 (0.15g) 加入到 2-{4-氯-1-{1-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-(E)-亚甲基}丁基}-5-(4-氟苯基)[1,3,4]噁二唑 (366mg)

在 DMSO (10mL) 中的溶液中, 于 70℃ 将反应溶液搅拌 6 小时。放置反应溶液使之冷却至室温。然后, 将乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液加入到反应溶液中, 分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。于室温将三苯膦 (0.33g) 加入到所得的残余物在 THF (10mL) 和水 (0.5mL) 中的混合溶液中, 于 60℃ 将反应溶液搅拌 3 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。将 THF 和甲苯加入到残余物中, 将溶液再次在减压下浓缩。于 150℃ 将所得的残余物在乙酸 (5mL) 中的溶液搅拌 1.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温, 在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠溶液加入到所得的残余物中, 然后用氯仿萃取。将所得的萃取液通过硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (载体: Chromatorex NH; 洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统, 继之以乙酸乙酯-甲醇系统) 进行纯化, 用乙酸乙酯和己烷固化, 通过过滤分离, 得到 188mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

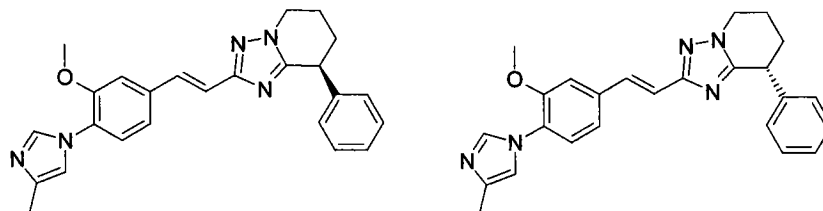
[2083] ESI-MS; m/z 416 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.05-2.13 (m, 2H), 2.31 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 3H), 7.97 (brs, 1H)

[2084] 实施例 172 和 173

[2085] (-)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (+)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2086] [式 162]

[2087]



[2088] 5-氯-2-苯基戊酸酰肼的合成

[2089] 在冰冷却下将苯基乙酸甲酯 (2.0g) 在 DMF (5mL) 中的溶液加入到氢化钠 (含有 40% 矿物油, 590mg) 在 DMF (20mL) 中的溶液中。将反应溶液搅拌 10 分钟, 于室温另外搅拌 30 分钟, 然后再次进行冰冷却。将 1-氯-3-碘丙烷 (2.99g) 在 DMF (5mL) 中的溶液加入到反应混合物中, 于室温将反应溶液搅拌过夜。将水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩, 得到 5-氯-2-苯基戊酸甲酯的粗产物。将肼一水合物 (8mL) 加入到所得的粗 5-氯-2-苯基戊酸甲酯 (3.279g) 在乙醇 (20mL) 中的溶液中, 于室温将反应溶液搅拌过夜。将反应溶液在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯加入到残余物中, 分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 庚烷-乙酸乙酯系统) 进行纯化, 得到 730mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[2090] 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.60-2.45 (m, 6H), 3.45-3.59 (m, 2H), 4.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 8.10 (brs, 1H)

[2091] (R)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(S)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-苯基-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2092] 通过实施例 150 和 151 中的方法由(E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯亚胺酸乙酯二盐酸盐(250mg)和5-氯-2-苯基戊酸酰肼(206mg)得到32mg标题化合物的外消旋物。通过CHIRALPAK™ AD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇,流速:10mL/min)分离所得的外消旋物,得到保留时间为21分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物(11mg)和保留时间为25分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物(12mg)。

[2093] 保留时间为21分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[2094] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.06-2.12 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.37 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.15 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H)

[2095] 保留时间为25分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

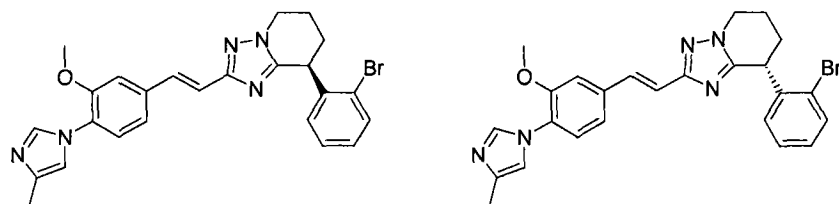
[2096] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.06-2.12 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.37 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.15 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H)

[2097] 实施例 174 和 175

[2098] (-)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和(+)-8-(2-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2099] [式 163]

[2100]



[2101] 1-氨基-3-(2-溴苯基)哌啶-2-酮的合成

[2102] 在冰冷却下将2-溴苯基乙酸甲酯(2.0g)在DMF(5mL)中的溶液加入到氢化钠(含有40%矿物油,384mg)在DMF(20mL)中的混悬液中。将反应溶液搅拌10分钟,于室温另外搅拌30分钟,然后再次进行冰冷却。将1-氯-3-碘丙烷(1.96g)在DMF(5mL)中的溶液加入到反应混合物中,于室温将反应溶液搅拌过夜。将水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩,得到2-(2-溴苯基)-5-氯戊酸甲酯的粗产物。将肼一水合物(4mL)加入到所得的粗2-(2-溴苯基)-5-氯戊酸甲酯(2.895g)在乙醇(20mL)中的溶液中,于室温将反应溶液搅

拌 3 小时。另外将胍一水合物 (8mL) 加入到反应溶液中,于室温将反应溶液搅拌 2 天。将反应溶液在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩,得到 1.504g 粗纯化的标题化合物。化合物的特性值如下:ESI-MS ;m/z269,271 [M⁺+H]

[2103] (E)-N-[3-(2-溴苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺的合成

[2104] 将 BOPCl (1.48g) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (1.0g)、1-氨基-3-(2-溴苯基)哌啶-2-酮 (1.26g) 和 TEA (1.1mL) 在 DMF (20mL) 中的混悬液中,于室温将反应溶液搅拌 3 小时。将水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯-甲醇系统)进行纯化,得到 1.130g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[2105] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.00-2.15 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 6.50 (d, J = 16.0Hz, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.42 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2Hz, 1H), 10.49 (s, 1H)

[2106] (R)-8-(2-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和 (S)-8-(2-溴苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2107] 在回流下将 (E)-N-[3-(2-溴苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺 (1.130g) 在磷酸氯 (7mL) 中的溶液加热 1 小时。使反应混合物冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸 (7mL) 和乙酸铵 (6g) 加入到残余物中,于 150℃ 将反应溶液搅拌 1 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到 663mg 标题化合物的外消旋物。通过 CHIRALPAK™ AD-H(由大赛璐化学工业有限公司生产)(2cm×25cm;流动相:乙醇,流速:10mL/min) 分离所得的外消旋物 (55mg),得到保留时间为 18 分钟并具有负旋光性的标题旋光活性化合物 (20mg) 和保留时间为 24 分钟并具有正旋光性的标题旋光活性化合物 (20mg)。

[2108] 保留时间为 18 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[2109] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.03-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.76 (t, J = 6.4Hz, 1H), 6.86 (brd, J = 7.6Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (d, J = 16.4, 0.8Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 7.6, 0.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8Hz, 1H)

[2110] 保留时间为 24 分钟的标题旋光活性化合物的特性值如下:

[2111] ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):2.03-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H),

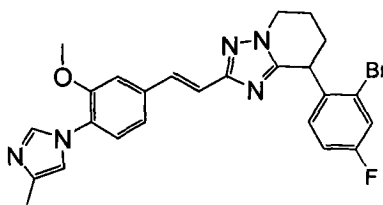
3.70-3.75 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.76 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.86 (brd, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 16.4, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.6\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H)

[2112] 实施例 176

[2113] 8-(2-溴-4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1.5-a]吡啶的合成

[2114] [式 164]

[2115]



[2116] 1-氨基-3-(2-溴-4-氟苯基)哌啶-2-酮的合成

[2117] 将亚硫酸氯 (6mL) 逐滴加入到 2-溴-4-氟苯基乙酸 (5.0g) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中,于室温将反应溶液搅拌 1 小时。将反应混合物在减压下浓缩,然后将残余物溶解在乙酸乙酯中。将溶液通过硅胶垫 (载体:ChromatorexNH) 过滤,将滤液在减压下浓缩,得到 2-溴-4-氟苯基乙酸甲酯 (5.53g)。在冰冷却下将 2-溴-4-氟苯基乙酸甲酯 (2.0g) 在 DMF (5mL) 中的溶液加入到氢化钠 (含有 40% 矿物油, 356mg) 在 DMF (20mL) 中的混悬液中。将反应溶液搅拌 10 分钟,于室温另外搅拌 30 分钟,然后再次进行冰冷却。将 1-氯-3-碘丙烷 (1.82g) 在 DMF (5mL) 中的溶液加入到反应混合物中,于室温将反应溶液搅拌 3 小时。将水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将肼一水合物 (8mL) 加入到所得的粗纯化的 5-氯-2-(2-溴-4-氟) 苯基戊酸甲酯 (2.75g) 在乙醇 (20mL) 中的溶液中,在回流下将反应溶液加热 3.5 小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:乙酸乙酯-甲醇系统) 进行纯化,得到 1.157g 标题化合物。化合物的特性值如下:

[2118] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.92-2.00 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.60 (brs, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$, 1H)

[2119] (E)-N-[3-(2-溴-4-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺的合成

[2120] 将 BOPCl (1.48g) 加入到 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酸 (1.0g)、1-氨基-3-(2-溴-4-氟苯基)哌啶-2-酮 (1.15g) 和 TEA (1.1mL) 在 DMF (20mL) 中的混悬液中,于室温将反应溶液搅拌过夜。将水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法 (载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:乙酸乙酯-甲醇系统) 进行纯化,得到 953mg 标题化合物。化合物的特性值如下:

[2121] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.02-2.10 (m, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H),

3.64-3.69(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.83-3.89(m, 1H), 4.18-4.21(m, 1H), 6.46(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.92(m, 3H), 7.00-7.05(m, 1H), 7.15(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.33(dd, $J = 8.0$, 2.8Hz, 1H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.73(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 10.29(s, 1H)

[2122] 8-(2-溴-4-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2123] 在回流下将(E)-N-[3-(2-溴-4-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺(953mg)在磷酸氯(7mL)中的溶液加热1小时。使反应混合物冷却至室温,然后在减压下浓缩。将乙酸(7mL)和乙酸铵(6g)加入到残余物中,于150℃将反应溶液搅拌1小时。放置反应溶液使之冷却至室温,然后在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯加入到残余物中,分离有机层。将所得的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物通过硅胶柱色谱法(载体:Chromatorex NH;洗脱溶剂:庚烷-乙酸乙酯系统)进行纯化,得到559mg标题化合物。化合物的特性值如下:

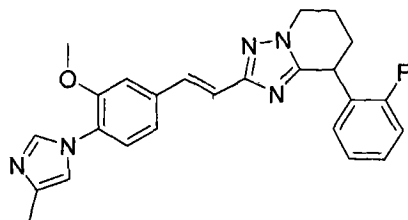
[2124] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.98-2.20(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.35-2.42(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.28-4.31(m, 2H), 4.71(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.87(dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 6.92(t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 7.07(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.16(m, 2H), 7.22(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36(dd, $J = 8.0$, 2.8Hz, 1H), 7.51(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[2125] 实施例 177

[2126] 8-(2-氟苯基)-2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2127] [式 165]

[2128]



[2129] 通过实施例 176 中的方法由(E)-N-[3-(2-氟苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺(761mg)和2-氟苯基乙酸作为原料得到标题化合物(468mg)。化合物的特性值如下:

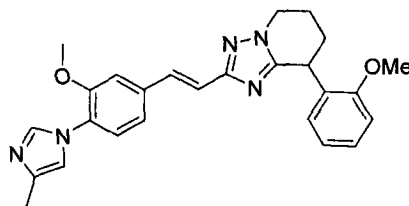
[2130] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.03-2.24(m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.33-2.39(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.27-4.30(m, 2H), 4.58-4.61(m, 1H), 6.91-6.92(m, 1H), 6.93-6.98(m, 1H), 7.05-7.15(m, 5H), 7.21(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.30(m, 1H), 7.51(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.69(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[2131] 实施例 178

[2132] 2-[(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基]-8-(2-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2133] [式 166]

[2134]



[2135] 通过实施例 176 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-N-[3-(2-甲氧基苯基)-2-氧代哌啶-1-基]丙烯酰胺 (629mg) 和 2-甲氧基苯基乙酸作为原料得到标题化合物 (371mg)。化合物的特性值如下：

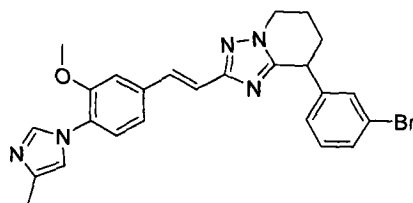
[2136] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.00-2.29 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.6\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[2137] 实施例 179

[2138] 8-(3-溴苯基)-2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2139] [式 167]

[2140]



[2141] 通过实施例 176 中的方法由 (E)-N-[3-(3-溴苯基)-2-氧代哌啶-1-基]-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]丙烯酰胺 (1.731g) 和 3-溴苯基乙酸作为原料得到标题化合物 (935mg)。化合物的特性如下：

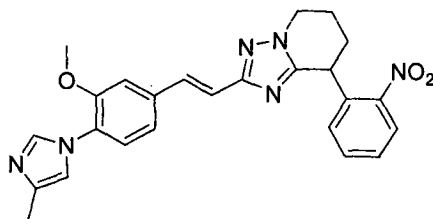
[2142] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.00-2.24 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.27-4.33 (m, 3H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

[2143] 实施例 180

[2144] 2-{(E)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]乙烯基}-8-(2-硝基苯基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成

[2145] [式 168]

[2146]



[2147] 通过实施例 176 中的方法由 (E)-3-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]

基]-N-[3-(2-硝基苯基)-2-氧代哌啶-1-基]丙烯酰胺(1.279g)和2-硝基苯基乙酸作为原料得到标题化合物(920mg)。化合物的特性值如下:

[2148] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2.13-2.32(m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.55-2.61(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.31-4.35(m, 2H), 4.92-4.95(m, 1H), 6.91-6.92(m, 1H), 7.04(d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.14(m, 3H), 7.21(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.69(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.03(dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H)

[2149] 试验实施例 1

[2150] 在来自大鼠胎脑的神经元的培养物中的 A β 肽的定量

[2151] 本发明人进行了以下试验以显示本发明的通式(I)化合物的功效。

[2152] (1) 大鼠原代神经元培养物

[2153] 由第 18 天胚胎 Wistar 大鼠(查理士河(Charles River)日本公司,横滨,日本)的大脑皮层制得原代神经元培养物。具体而言,在乙醚麻醉下,在无菌条件下将胚胎从怀孕的大鼠中取出。将脑从胚胎中分离,浸入冰冷的 L-15 培养基(例如:英杰(Invitrogen)公司,目录号 11415-064, Carlsbad, CA, 美国,或西格玛(SIGMA)公司 L1518)中。在立体显微镜下从分离的脑中收集大脑皮层。于 37℃ 将收集的大脑皮层碎片在酶溶液(含有 0.25% 胰蛋白酶(英杰公司,目录号 15050-065, Carlsbad, CA, 美国)和 0.01% DN 酶(西格玛公司 D5025, 圣路易斯, MO, 美国))中进行酶处理 30 分钟以使细胞分散。此处,通过将灭活的马血清加入到溶液中而使酶反应终止。于 1,500rpm 将酶处理的溶液离心 5 分钟以移去上层液。将 5 至 10ml 培养基加入到所得的细胞团块中。使用补充有 2% B27 补充剂(英杰公司,目录号 17504-044, Carlsbad, CA, 美国)、25 μM 2-巯基乙醇(2-ME, 和光(WAKO)公司,目录号 139-06861, 大阪, 日本)、0.5mM L-谷氨酰胺(英杰公司,目录号 25030-081, Carlsbad, CA, 美国)和抗生素-抗真菌药(英杰公司,目录号 15240-062, Carlsbad, CA, 美国)的 Neurobasal 培养基(英杰公司,目录号 21103-049, Carlsbad, CA, 美国)作为培养基(Neurobasal/B27/2-ME)。但是,使用未补充有 2-ME 的以上 Neurobasal 培养基(Neurobasal/B27)进行试验。通过温和吸取加入了培养基的细胞团块而使细胞重新分散。通过 40- μm 尼龙过滤网(细胞过滤器目录号 35-2340, 贝克顿迪金逊(Becton Dickinson)实验室器皿, Franklin Lakes, NJ, 美国)将细胞分散液过滤以移去剩余的细胞团块,由此得到神经元细胞混悬液。将神经元细胞混悬液用培养基稀释,然后以 100 μl 孔的体积、以 5×10^5 个细胞/ cm^2 的初始细胞密度将其铺在预先涂有聚-L 或 D-赖氨酸的 96 孔聚苯乙烯培养板(Falcon 目录号 35-3075, 贝克顿迪金逊实验室器皿, Franklin Lakes, NJ, 美国,使用以下所示的方法用聚-L-赖氨酸进行涂层,或 BIOCOATTM 细胞环境聚-D-赖氨酸细胞物品 96 孔板,目录号 35-6461, 贝克顿迪金逊实验室器皿, Franklin Lakes, NJ, 美国)中。按照以下方法进行了聚-L-赖氨酸涂层。在无菌条件下用 0.15M 硼酸盐缓冲液(pH8.5)制得 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 聚-L-赖氨酸(西格玛公司 P2636, 圣路易斯, MO, 美国)溶液。以 100 μl /孔将该溶液加入到 96 孔聚苯乙烯培养板中,于室温孵育 1 小时或更长时间或者于 4℃ 孵育过夜或更长时间。将涂层的 96 孔聚苯乙烯培养板用无菌水洗涤 4 次或更多次,然后干燥或者例如用无菌 PBS 或培养基冲洗,将其用于铺细胞。于 37℃ 在 5% CO_2 -95% 空气中将所铺的细胞在培养板中培养 1 天。然后,将总量的培养基用新鲜的 NeurobasalTM/B27/2-ME 培养基替换,然后将细胞另外培养 3 天。

[2154] 化合物的添加

[2155] 在培养第 4 天按照以下方法将药物加入到培养板中。从孔中移出总量的培养基,将不含 2-ME 而含有 2% B-27 的 Neurobasal 培养基 (Neurobasal/B27) 以 180 μ l 加入其中。将受试化合物在二甲基亚砜 (下文缩写为 DMSO) 中的溶液用 Neurobasal/B27 以终浓度的 10 倍进行稀释。将稀释液以 20 μ l 加入到培养基中并与培养基充分混合。DMSO 的终浓度为 1% 或更低。仅将 DMSO 加入到对照组中。

[2156] 取样

[2157] 在加入化合物后将细胞培养 3 天,收集总量的培养基。所得的培养基用作 ELISA 样品。样品未经稀释用于 A β x-42 的 ELISA 测定,用 ELISA 试剂盒提供的稀释液稀释至 5 倍用于 A β x-40 的 ELISA 测定。

[2158] 细胞存活的评价

[2159] 按照以下方法通过 MTT 测定对细胞存活进行了评价。收集培养基后,将预先温热的培养基以 100 μ l/孔加入到孔中。此外,将 MTT (西格玛公司 M2128,圣路易斯,MO,美国) 在 D-PBS (-) (Dulbecco 氏磷酸盐缓冲盐水,西格玛公司 D8537,圣路易斯,MO,美国) 中的 8mg/ml 溶液以 8 μ l 加入到孔中。于 37°C 在 5% CO₂-95% 空气中在培养箱中将 96 孔聚苯乙烯培养板孵育 20 分钟。将 MTT 溶解缓冲液以 100 μ l 加入其中,于 37°C 在 5% CO₂-95% 空气中在培养箱中将 MTT 甲~~基~~结晶充分溶解在缓冲液中。然后测定了各孔中在 550nm 处的吸光度。按照以下方法制得 MTT 溶解缓冲液。将 100g SDS (十二烷基硫酸钠 (月桂基硫酸钠),和光公司 191-07145,大阪,日本) 溶解在 250mL N, N-二甲基甲酰胺 (和光公司 045-02916,大阪,日本) 和 250mL 蒸馏水的混合溶液中。将浓盐酸和浓乙酸各 350 μ l 进一步加入到该溶液中以使该溶液的最终 pH 为约 4.7。

[2160] 在测定时,将没有铺细胞而仅含有培养基和 MTT 溶液的孔设为本底 (bkg)。将测定值各自应用于包括从其中减去 bkg 值的下式。由此计算了相对于对照组 (未经药物处理的组, CTRL) 的比例 (% CTRL) 以比较和评价细胞存活活性。

[2161] $\% \text{ CTRL} = ((A550_{\text{样品}} - A550_{\text{bkg}}) / (A550_{\text{CTRL}} - A550_{\text{bkg}})) \times 100$ (A550 样品: 样品孔在 550nm 处的吸光度, A550_bkg: 本底孔在 550nm 处的吸光度, A550_CTRL: 对照组孔在 550nm 处的吸光度)

[2162] A β ELISA

[2163] 对于 A β ELISA, 使用了来自和光纯药工业株式会社 (Wako PureChemical Industries, Ltd.) 的和光人 / 大鼠 β 淀粉状蛋白 (42) ELISA 试剂盒 (#290-62601) 和和光人 / 大鼠 β 淀粉状蛋白 (40) ELISA 试剂盒 (#294-62501) 或者来自免疫 - 生物学实验室有限公司 (Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd., IBL 有限公司) 的人 β 淀粉状蛋白 (1-42) 测定试剂盒 (#27711) 和人 β 淀粉状蛋白 (1-40) 测定试剂盒 (#27713)。按照制造商推荐的方案 (在所附文件中描述的方法) 进行了 A β ELISA。但是, 使用大鼠 β - 淀粉状蛋白肽 1-42 和大鼠 β - 淀粉状蛋白肽 1-40 (卡尔生物化学 (Calbiochem) 公司, #171596 [A β ₄₂], #171593 [A β ₄₀]) 建立了 A β 校正曲线。结果作为相对于对照组培养基中 A β 浓度的百分数 (% CTRL) 显示在表 1 中。

[2164] (2) 测定结果作为相对于对照组培养基中 A β 浓度的百分数 (% CTRL) 显示在表 1 至 3 中。

[2165] [表 1]

[2166]

受试化合物	减少 A β 42 生成的作用, IC ₅₀ (nM)
实施例 1	45
实施例 4	76
实施例 5	18
实施例 6	60
实施例 7	67
实施例 9	83
实施例 10	130
实施例 13	170
实施例 15	180
实施例 17	58
实施例 18	170
实施例 21	41
实施例 22	170
实施例 23	60
实施例 31	33
实施例 32	62

[2167] [表 2]

[2168]

受试化合物	减少 A β 42 生成的作用, IC ₅₀ (nM)
实施例 36	34
实施例 45	85
实施例 49	63
实施例 52	14
实施例 54	14
实施例 58	39
实施例 60	40
实施例 62	23
实施例 64	28
实施例 66	20
实施例 69	74
实施例 75	45
实施例 77	83

[2169] [表 3]

[2170]

受试化合物	减少 A β 42 生成的作用, IC ₅₀ (nM)
实施例 113	32
实施例 129	17
实施例 130	13
实施例 135	43
实施例 136	24
实施例 138	47
实施例 143	22
实施例 149	21
实施例 151	16
实施例 153	31
实施例 155	39
实施例 172	11

实施例 174

23

[2171] 表 1 至 3 的结果证实本发明的化合物具有减少 A β 42 生成的作用。

[2172] 因此,本发明的通式 (I) 化合物或其可药用盐具有减少 A β 42 生成的作用。因而本发明可以特别提供用于由 A β 引起的神经变性疾病如阿尔茨海默病或唐氏综合征的预防剂或治疗剂。

[2173] 工业实用性

[2174] 本发明的通式 (I) 化合物具有减少 A β 40 和 A β 42 生成的作用,因而可特别用作用于由 A β 引起的神经变性疾病如阿尔茨海默病或唐氏综合征的预防剂或治疗剂。