



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101925590 A

(43) 申请公布日 2010.12.22

(21) 申请号 200880125439.X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.01.24

C07D 311/36 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 405/04 (2006.01)

2010.07.23

C07D 405/14 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 413/12 (2006.01)

PCT/US2008/051862 2008.01.24

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

A61K 31/353 (2006.01)

W02009/094028 EN 2009.07.30

A61P 25/32 (2006.01)

(71) 申请人 吉利德帕洛阿尔托股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 人类生物研究捐赠公司

(72) 发明人 雅罗斯拉夫·比洛金

埃尔法蒂赫·埃尔扎因

杰夫·扎布沃茨基 迈克尔·奥根

陶佩里 小林徹也

马修·阿贝尔曼 拉奥·卡拉

范培东 伊万·戴蒙德 罗伯特·江

马利亚·皮亚·阿罗尔福 李小芬

姚丽娜 江湛 姜永明 陶国新

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

权利要求书 3 页 说明书 83 页 附图 1 页

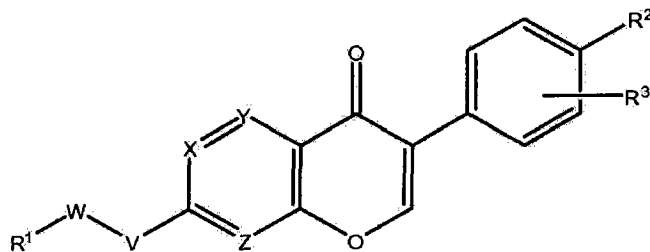
(54) 发明名称

治疗成瘾的 ALDH-2 抑制剂

(57) 摘要

本发明披露了具有化学式 I 的结构的新异黄酮衍生物,该新异黄酮衍生物用作 ALDH-2 抑制剂,用于治疗哺乳动物对成瘾的药物的依赖,例如对多巴胺产生剂如可卡因、吗啡、安非他明、尼古丁、以及酒精的成瘾。

1. 一种以下化学式的化合物：



化学式 I

其中：

R^1 是可选取代的苯基、可选取代的杂芳基、或可选取代的杂环基；

R^2 是氢、羟基、卤素、可选取代的低级烷氧基、可选取代的低级烷基、氰基、可选取代的杂芳基、 $C(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^5)_2$ 、 $-C(NR^{20})NHR^{22}$ 、 $-NHR^4$ 、或 $C(O)NHR^5$ ，其中，

R^4 是氢、 $-C(O)NHR^5$ 、或 $-SO_2R^{15}$ 、或 $-C(O)R^5$ ；

R^5 是氢、可选取代的低级烷基；

R^{15} 是可选取代的低级烷基或可选取代的苯基；或

R^2 是 $-O-Q-R^6$ ，其中 Q 是共价键或低级亚烷基而 R^6 是可选取代的杂芳基；

R^3 是氢、氰基、可选取代的氨基、低级烷基、低级烷氧基、或卤素；

X、Y 以及 Z 选自 $-CR^7-$ 和 $-N-$ ，其中 R^7 是氢、低级烷基、低级烷氧基、或卤素；

V 是氧、硫、或 $-NH-$ ；以及

W 是 $-Q^1-T-Q^2-$ ，其中

Q^1 是共价键或可选地被羟基、低级烷氧基、氨基、氰基、或 $=O$ 取代的 C_{1-6} 直链或支链亚烷基；

Q^2 是可选地被羟基、低级烷氧基、氨基、氰基、或 $=O$ 取代的 C_{1-6} 直链或支链亚烷基；以及

T 是共价键、 $-O-$ 、或 $-NH-$ ，或

T 和 Q^1 可以一起形成共价键，

R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由氢、羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基、苄基、以及杂芳基组成的组，

其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、苄基、以及杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 CF_3 、 $COOH$ 、 OCF_3 、 $B(OH)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、杂环基、芳基、以及杂芳基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，

R^1 可选地被 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤素、 $=O$ 、 $B(OH)_2$ 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $C(O)N(R^{20})_2$ 、 $C(S)N(R^{20})_2$ 、 $C(O)NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、和 $OCON(R^{20})_2$ 组成的组，以及

另外其中每个可选的烷基、环烷基、杂芳基、芳基、和杂环基取代基进一步可选地被芳基、杂芳基、卤素、 NO_2 、烷基、 $=\text{O}$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 、或 OR^{20} 取代。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 X、Y、和 Z 为 $-\text{CH}-$ 。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中,

R^2 和 R^3 独立地为烷基、氨基、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、氰基、氢、卤素、低级烷氧基、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ 、羟基、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ 、或 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中, V 为 $-\text{O}-$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中, Q^1 和 / 或 Q^2 为支链亚烷基。

7. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中, Q^1 和 T 一起形成共价键, 并且 Q^2 为亚甲基, 使得 W 为亚甲基。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其中, R^2 为羟基或 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, 而 R^3 为氢。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其中, R^1 为可选地被 COOR^{20} 取代的苯基。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物, 其中, R^{20} 是可选地被 1 至 3 个取代基取代的 C_{1-3} 烷基, 所述取代基独立地选自卤素、单烷基氨基或二烷基氨基、以及芳基、杂芳基、环烷基或杂环基, 所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可选地被 1 至 3 个独立地选自卤素、 CF_3 、 C_{1-4} 低级烷基、以及 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中, R^{20} 为可选地被五元或六元单环杂环基取代的 C_{1-3} 烷基, 所述杂环基可选地被 1 至 3 个独立地选自卤素、 CF_3 、 C_{1-4} 低级烷基、以及 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中, R^{20} 为可选地被五元或六元单环杂环基取代的乙基, 所述杂环基可选地被 1 至 3 个独立地选自卤素、 CF_3 、 C_{1-4} 低级烷基、以及 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物, 其中, 所述五元或六元单环杂环基选自由四氢呋喃基、吗啉基、氧硫杂环己烷、硫代吗啉基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、三唑烷基、哌嗪基、二氢吡啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、六氢嘧啶、六氢哒嗪、以及咪唑啉组成的组。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物, 选自由以下组成的组:

3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-吗啉基乙酯; 以及

3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酯。

15. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中, R^{20} 为可选地被单烷基氨基或二烷基氨基取代的 C_{1-3} 烷基。

16. 根据权利要求 15 所述的化合物, 其中, R^{20} 为被二烷基氨基取代的乙基。

17. 根据权利要求 16 所述的化合物, 其中, R^{20} 为被二甲基氨基取代的乙基, 即, 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸

2-(二甲基氨基)乙酯。

18. 根据权利要求 10 所述的化合物,其中, R^{20} 是未取代的烷基。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中, R^{20} 为乙基,即, 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸乙酯。

20. 一种药物组合物,包括治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物和药用载体。

21. 一种治疗成瘾的方法,包括给予需要其的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求 1 所述的化合物。

22. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,所述成瘾为对选自可卡因、鸦片、安非他明、尼古丁、和酒精组成的组中的药剂。

23. 根据权利要求 21 所述的方法,其中,权利要求 1 所述的化合物为 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸。

24. 根据权利要求 14 所述的化合物,其中,所述化合物是 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-吗啉基乙酯。

25. 根据权利要求 20 所述的药物组合物,其中,权利要求 1 所述的化合物是 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-吗啉基乙酯。

治疗成瘾的 ALDH-2 抑制剂

[0001] 本申请是 2007 年 7 月 27 日提交的美国专利申请系列第 11/829,836 号的部分继续申请,其要求于 2006 年 7 月 27 日提交的美国临时专利申请系列第 60/834,083 号和于 2006 年 9 月 21 日提交的美国临时专利申请系列第 60/846,428 号的优先权,将其全部内容以引用方式结合于本文中。

技术领域

[0002] 本发明涉及新型 ALDH-2 抑制剂,以及它们在治疗哺乳动物对药物成瘾的依赖中的应用,例如,对多巴胺产生剂如可卡因、鸦片、安非他明、尼古丁、和酒精的成瘾。ALDH-2 抑制剂还表明在治疗肥胖症方面是有效的。本发明还涉及用于制备这样的化合物的方法,以及包含它们的药物组合物。

背景技术

[0003] 今天,对成瘾的药物的依赖性在世界范围内造成主要健康问题。例如,酒精滥用和酒精依赖可以造成肝脏、胰腺和肾脏疾病,心脏病、包括扩张型心肌病、多发性神经病(多神经病)、内出血、脑恶化、酒精中毒、许多类型的癌症的增加的发病率、失眠、抑郁、焦虑、甚至自杀。怀孕母亲的重度酒精消耗也可以导致胎儿酒精综合症,其是不可治愈的疾病。此外,酒精滥用和酒精依赖是头部损伤、机动车辆事故、暴力和袭击、以及其他神经学和其他医学问题的主要起作用因素。

[0004] National Institute on Drug Abuse 估计对尼古丁的成瘾每年杀死近 500,000 个美国人。这个总数代表美国通过任何方式造成的所有死亡的约六分之一,并且超过由结合的酒精、尼古丁、海洛因、自杀、汽车事故、火灾和 AIDS 造成的死亡总数。吸烟是利用尼古丁的最常见的方法,但是存在无烟烟草产品:例如,鼻烟、嚼烟(咀嚼烟草)。

[0005] 尼古丁成瘾与疾病状态如白血病、白内障、肺炎相关,并且是所有癌症死亡的约三分之一的原因,其中最主要的是肺癌。除了癌症外,吸烟还造成肺疾病,如支气管炎和肺气肿,恶化气喘症状,并且通常是慢性阻塞性肺病的原因。还熟知吸烟增加心血管疾病的风险,包括中风、心脏病发作、血管病、动脉瘤等。

[0006] 另一主要健康问题是可卡因滥用造成的。可卡因使用的身体影响包括狭窄的血管、扩大的瞳孔、以及增加的体温、心率、和血压。可卡因的使用者可能经历急性心血管或脑血管紧急情况,如心脏病发作或中风,潜在地导致突然死亡。与可卡因使用相关的其它并发症包括心脏节律的扰乱、胸痛和呼吸衰竭、癫痫发作和头痛、以及胃肠并发症如腹痛和恶心。因为可卡因具有降低食欲的倾向,因此许多长期使用者可以变得营养不良。可卡因的重复使用可以导致增加的易激惹、坐立不安和偏执狂。这可以导致充分发展的偏执性精神病的周期,其中使用者丧失与现实的接触并经历幻听。

[0007] 此外,熟知尼古丁、可卡因和酒精的共同滥用是常见的。已经发现人类中可卡因和酒精的组合比单独使用任何药物发挥更大的心血管毒性。

[0008] 历史上,处理化学制品依赖性主要涉及试图说服患者自愿停止使用所述物质(行

为疗法)。然而,可卡因、吗啡、安非他明、尼古丁、和酒精、以及其他类型的多巴胺产生剂是高度成瘾的物质,并且比对最常见的其他成瘾物质的依赖性,对这样的药物的依赖性更难打破并具有显著更大的破坏性。尤其是,酒精、可卡因和海洛因依赖性通常看起来是慢性复发性障碍。

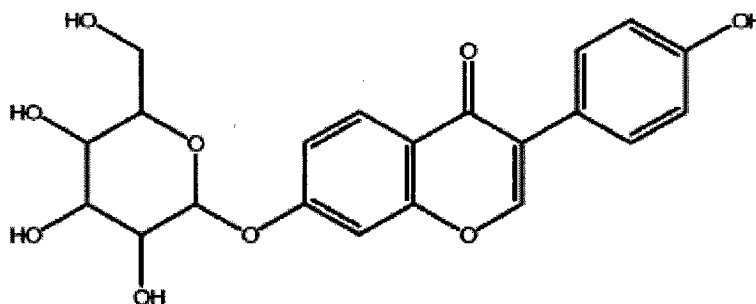
[0009] 在通过利用尼古丁替代治疗,如尼古丁树胶或尼古丁透皮贴,来提供对烟草成瘾的有效的治疗(处理)方面已经存在一些中等成功。另外,已经尝试了抗抑郁药和抗高血压药,具有适度的成功。已经进行了通过说服患者自愿停止使用烟草来治疗烟草成瘾的尝试(行为疗法),但是该方法还没有证明是非常成功的。因此,明显期望找到一种减少或防止对尼古丁的渴望的对烟草成瘾的处理,其并不涉及尼古丁替代治疗或使用抗抑郁药和抗高血压药。

[0010] 因此,在科学界已经存在在试图找到可以用于改善对成瘾剂的依赖性的物质方面的极大兴趣。先前已经用于处理酒精成瘾的两种化合物已知为戒酒硫(双硫醒)(Antabuse™)和氨基氰。另外,最近已经提议戒酒硫可以用于处理可卡因依赖(例如,参见, Bonet et al., *Journal of Substance Abuse Treatment*, 26(2004), 225-232)

[0011] 近来已经显示称作黄豆苷元(黄豆苷原)的化合物在抑制乙醇摄取方面是有效的。黄豆苷元是从葛根提取物中获得的主要活性成分,葛根是一种抑制叙利亚金黄仓鼠中乙醇摄入的传统中药。参见 Keung, W. M. and Vallee, B. L. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10008-10012 和 Keung, W. M., Klyosov, A. A., and Vallee, B. L. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1675-1679, 以及美国专利 5,624,910 和 6,121,010。

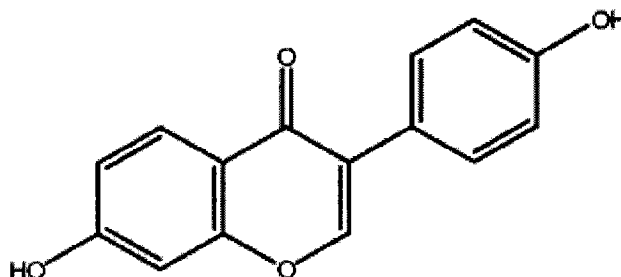
[0012] 已经显示黄豆苷是以下化学式的异黄酮:

[0013]



[0014] 糖的去除提供了称为黄豆苷元的化合物,其已经显示在抑制乙醇摄取方面是有效的。

[0015]



[0016] 美国专利 5,624,910 和 6,121,010 披露了黄豆苷的醚衍生物,其在处理乙醇依赖性方面显示出是有效的。黄豆苷以及其类似物显示出是人类线粒体醛脱氢酶(ALDH-2)的有效和选择性抑制剂,所述人类线粒体醛脱氢酶是与在人类中负责乙醇代谢的主要酶途径

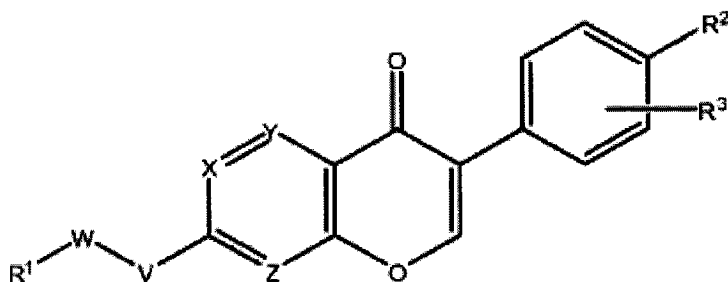
有关的酶。还发现,抑制 ALDH-2 但还抑制单胺氧化酶 (MAO) 途径的黄豆苷类似物具有最少有效的抗疲劳活性。

[0017] 现在已令人吃惊地发现 ALDH-2 抑制剂还用于处理其他成瘾剂如可卡因、海洛因、和尼古丁,尤其是,改善滥用者复发的倾向。

发明内容

[0018] 因此,在第一方面,本发明涉及化学式 I 的化合物:

[0019]



[0020] 化学式 I

[0021] 其中:

[0022] R^1 是可选取代的苯基、可选取代的杂芳基、或可选取代的杂环基;

[0023] R^2 是氢、羟基、卤素、可选取代的低级烷氧基、可选取代的低级烷基、氰基、可选取代的杂芳基、 $C(O)OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OR^5)_2$ 、 $-C(NR^{20})NHR^{22}$ 、 $-NHR^4$ 、或 $-C(O)NHR^5$, 其中,

[0024] R^4 是氢、 $-C(O)NHR^5$ 、或 $-SO_2R^{15}$ 、或 $-C(O)R^5$;

[0025] R^5 是氢、可选取代的低级烷基;

[0026] R^{15} 是可选取代的低级烷基或可选取代的苯基;或

[0027] R^2 是 $-O-Q-R^6$, 其中 Q 是共价键或低级亚烷基并且 R^6 是可选取代的杂芳基;

[0028] R^3 是氢、氰基、可选取代的氨基、低级烷基、低级烷氧基、或卤素;

[0029] X、Y 以及 Z 选自 $-CR^7-$ 和 $-N-$, 其中 R^7 是氢、低级烷基、低级烷氧基、或卤素;

[0030] V 是氧、硫、或 $-NH-$; 以及

[0031] W 是 $-Q^1-T-Q^2-$, 其中

[0032] Q^1 是共价键或可选地被羟基、低级烷氧基、氨基、氰基、或 $=O$ 取代的 C_{1-6} 直链或支链亚烷基;

[0033] Q^2 是可选地被羟基、低级烷氧基、氨基、氰基、或 $=O$ 取代的 C_{1-6} 直链或支链亚烷基; 以及

[0034] T 是共价键、 $-O-$ 、或 $-NH-$, 或

[0035] T 和 Q^1 可以一起形成共价键,

[0036] R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由氢、羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基、苄基、以及杂芳基组成的组,

[0037] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基、苄基、以及杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、烷基、单烷基氨基或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、CN、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 $B(OH)_2$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、杂环基、芳基、以及杂芳基,

[0038] 其中所述杂环基、芳基、和杂芳基取代基可选地被独立地选自卤素、 CF_3 、 C_{1-4} 低级烷基、以及 C_{1-3} 烷氧基的 1 至 3 个取代基取代。

[0039] 在本发明的第二方面，提供了药物剂型，所述药物剂型包括治疗有效量的化学式 I 的 ALDH-2 抑制剂、以及至少一种药用载体。

[0040] 在本发明的第三方面，利用化学式 I 的化合物治疗成瘾的方法。所述方法包括给予需要其的哺乳动物治疗有效剂量的化学式 I 的化合物。所述成瘾可以是对于药剂如，但不限于，可卡因、鸦片、安非他明、尼古丁、以及酒精。

[0041] 在一种优选的实施方式中，本发明涉及一组化学式 I 的化合物，其中 X、Y 和 Z 均是 $-\text{CR}^6-$ ，其中 R^6 是氢。在该组中，优选的化合物包括这样的类，其中 R^1 是可取代的苯基， R^2 是 4- 羟基， R^3 是氢，V 是氧，以及 W 是亚甲基。

[0042] 在该类中的一个优选的亚类包括那些化合物，其中 R^1 是被 1 至 3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自羧基、羧酸酯、甲酰胺基、氰基、四唑基、卤素、或被卤素取代的低级烷基组成的组，尤其是其中取代基在 3 位的单取代化合物，以及其中取代基在 3, 5 位的双取代化合物。

[0043] 在该亚类内还有这样的化合物，其中 R^1 苯基基团在 3- 位被 $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 单取代，其中 R^{20} 是可选地被 1 至 3 个取代基取代的 C_{1-3} 烷基，所述取代基独立地选自卤素、单烷基氨基或二烷基氨基、以及芳基、杂芳基、环烷基或杂环基，所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可选地被 1 至 3 个独立地选自卤素、 CF_3 、 C_{1-4} 低级烷基、以及 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代。在该亚类内，其中 R^{20} 是单取代的，五元或六元单环杂环部分的化合物是优选的。

[0044] 另一个优选的类包括这样的化合物，其中 R^1 是可取代的苯基、 R^2 是 $4-\text{NHR}^4$ 、 R^3 是氢、V 是氧、以及 W 是亚甲基。一个优选的亚类包括那些化合物，其中 R^1 是被 1 至 3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自羧基、甲酰胺基、氰基、四唑基、卤素或被卤素取代的低级烷基组成的组，尤其是其中取代基在 3 位的单取代化合物，以及其中取代基在 3, 5 位的双取代化合物。更优选的是那些化合物，其中 R^4 是 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ，更优选地其中 R^5 是甲基。

[0045] 在另一个优选的组中， R^1 是可取代的杂芳基，尤其是其中 R^1 是包括氧原子和氮原子的五元或六元杂芳基环，V 是氧，W 是亚甲基，优选地其中 R^2 是 4- 羟基以及 R^3 是氢。在该组内，一个优选的亚组包括那些化合物，其中 R^1 是 1, 3- 噁唑基、1, 3- 噻唑基、或 (1, 2, 4- 噁二唑 -3- 基)，其可选地被苯基取代，其中苯基被羧基、甲酰胺基、氰基、四唑基、卤素，或被卤基取代的低级烷基，例如三氟甲基取代，尤其是其中取代基在 3 位的单取代化合物，以及其中取代基在 3, 5 位的双取代化合物。

[0046] 目前，用于本发明的化合物包括，但不限于：

[0047] 3- {[3-(4- 羟基苯基)-4- 氧代苯并吡喃 (chromen)-7- 基氧基] 甲基} 苯甲酸；

[0048] 3- {[3-(4- 羟基苯基)-4- 氧代苯并吡喃 -7- 基氧基] 甲基} 苯甲腈；

[0049] 3-(4- 羟基苯基)-7- [(3-(5H-1, 2, 3, 4- 四唑 -5- 基) 苯基) 甲氧基] 苯并吡喃 -4- 酮；

[0050] 3- {[3-(4- 羟基苯基)-4- 氧代苯并吡喃 -7- 基氧基] 甲基} 苯甲酰胺；

[0051] 3- [(3- {4- [(甲磺酰基) (甲基磺酰基) 氨基] 苯基} -4- 氧代苯并吡喃 -7- 基氧基) 甲基] 苯甲腈；

[0052] 3- [(3- {4- [(甲磺酰基) 氨基] 苯基} -4- 氧代苯并吡喃 -7- 基氧基) 甲基] 苯甲

酰胺；

[0053] 3-(4-羟苯基)-7-{[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}苯并吡喃-4-酮；

[0054] 3-(4-羟苯基)-7-{[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}苯并吡喃-4-酮；

[0055] 7-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；

[0056] 3-(4-羟苯基)-7-{[5-(2-甲氧基苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}苯并吡喃-4-酮；

[0057] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-苯基(1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮；

[0058] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮；

[0059] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[4-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮；

[0060] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；

[0061] 7-({5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；

[0062] 7-({5-[2,5-二(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；

[0063] 3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸丙-2-烯酯；

[0064] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸丙-2-烯酯；

[0065] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯；

[0066] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯；

[0067] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸乙酯；

[0068] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲基乙酯；

[0069] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸；

[0070] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酰胺；

[0071] 3-(4-羟苯基)-7-{[5-(3-甲氧基苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}苯并吡喃-4-酮；

[0072] 3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸；

[0073] 7-({5-[3,5-二(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；

[0074] 3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲腈；

[0075] 3-(4-羟苯基)-7-[(3-苯基(1,2,4-噁二唑-5-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮；

[0076] 3-(4-羟苯基)-7-({3-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮；

[0077] 3-(4-羟苯基)-7-({3-[4-氯苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮；

- [0078] 3-(4-羟苯基)-2-(三氟甲基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0079] 7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-羟苯基)-2-(三氟甲基)苯并吡喃-4-酮;
- [0080] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-2-(三氟甲基)苯并吡喃-4-酮;
- [0081] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0082] 3-(3-({3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基))-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸;
- [0083] 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸;
- [0084] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0085] 7-({5-[3-氟苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0086] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮。
- [0087] 4-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;
- [0088] 4-[7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)})甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸乙酯;
- [0089] 7-({3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)})乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0090] 3-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸乙酯;
- [0091] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0092] 4-[7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)})甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸甲酯;
- [0093] 3-(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基)-7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0094] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(6-甲氧基(3-吡啶基))苯并吡喃-4-酮;
- [0095] 3-(4-羟苯基)-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0096] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-({(4-甲基苯基)磺酰基}氨基)苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0097] 3-(4-({(4-甲基苯基)磺酰基}氨基)苯基)-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)

苯基] (1,3- 噻唑 -5- 基) } 甲氧基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0098] 3- { [3- (6- 甲氧基 (3- 吡啶基)) -4- 氧代苯并吡喃 -7- 基氧基] 甲基 } 苯甲酸甲酯 ;

[0099] 3- ({3- [4- (羟甲基) 苯基] -4- 氧代苯并吡喃 -7- 基氧基 } 甲基) 苯甲酸甲酯 ;

[0100] 7- ({5- [3- 氟 -5- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) -3- [4- (羟甲基) 苯基] 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0101] 4- [7- ({5- [3- 氟 -5- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) -4- 氧代苯并吡喃 -3- 基] 苯甲酸 ;

[0102] 7- ({5- [3- 氟 -5- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) -3- (4- 吗啉 -4- 基苯基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0103] 7- ({5- 甲基 -2- [4- (三氟甲基) 苯基] (1,3- 噻唑 -4- 基) } 甲氧基) -3- (4- 吗啉 -4- 基苯基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0104] 7- ({3- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -5- 基) } 甲氧基) -3- {4- [(甲磺酰基) 氨基] 苯基 } 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0105] 2- 氟 -5- [7- ({5- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) -4- 氧代苯并吡喃 -3- 基] 苯甲腈 ;

[0106] 2- (3- {4- [(乙氧羰基) 甲氧基] 苯基 } -4- 氧代苯并吡喃 -7- 基氧基) 乙酸乙酯 ;

[0107] 7- { [5- (4- 氟苯基) (1,2,4- 噁二唑 -3- 基)] 甲氧基 } -3- (4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0108] 3- [7- ({5- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) -4- 氧代苯并吡喃 -3- 基] 苯甲腈 ;

[0109] 3- (3- 乙酰基苯基) -7- ({5- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0110] 7- ({5- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) -3- {4- [(甲磺酰基) 氨基] 苯基 } 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0111] 4- [7- ({5- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) -4- 氧代苯并吡喃 -3- 基] 苯甲酰胺 ;

[0112] 3- [2,4- 二 (叔丁氧基) 嘧啶 -5- 基] -7- ({5- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0113] 5- [7- ({5- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -3- 基) } 甲氧基) -4- 氧代苯并吡喃 -3- 基] -1,3- 二氢嘧啶 -2,4- 二酮 ;

[0114] 7- ({2- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] - (1,3- 噻唑 -4- 基) } 甲氧基) -3- (4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0115] 3- (4- 羟苯基) -7- ({2- [3- (三氟甲基) 苯基] (1,3- 噻唑 -4- 基) } 甲氧基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0116] 7- ({2- [5- 氟 -3- (三氟甲基) 苯基] (1,3- 噻唑 -4- 基) } 甲氧基) -3- (4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0117] 3- (4- 羟苯基) -7- { [2- (3,4,5- 三氟苯基) (1,3- 噻唑 -4- 基)] 甲氧基 } 苯并吡喃 -4- 酮 ;

[0118] 7-{[2-(3,5-二氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0119] 7-{[2-(3,4-二氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0120] 7-{[2-(4-氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0121] 7-{[2-(4-氯苯基)(1,3-噁唑-4-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0122] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯;

[0123] 3-(4-羟苯基)-7-({3-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0124] 3-(4-羟苯基)-2-(三氟甲基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-(1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0125] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲腈;

[0126] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0127] 7-({5-(三氟甲基)(3-吡啶基)}甲氧基)-3-(4-({6-(三氟甲基)(3-吡啶基)}甲氧基)苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0128] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0129] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(2-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0130] 2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,3-噁唑-5-羧酸甲酯;

[0131] 7-({5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]-苯基}苯并吡喃-4-酮;

[0132] 2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,3-噁唑-5-羧酸;

[0133] 3-({3-[4-((1Z)-1-氨基-2-甲氧基-2-氮杂乙烯基)苯基]-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基)苯甲酸甲酯;

[0134] 7-{2-[4-(4-氯苯基)吡唑基]乙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0135] 3-(4-羟苯基)-7-[(6-吡唑基(3-吡啶基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0136] 7-[(2R)-2-羟基-3-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)丙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0137] 3-(4-羟苯基)-7-[(({3-(三氟甲基)苯基}甲基)氨基)甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0138] 7-((2R)-3-[(3,5-二氟苯基)甲基]氨基)-2-羟基丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0139] 7-(3-({(1R)-1-(4-氟苯基)乙基}氨基)-2-氧代丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

- [0140] 3-(4-羟苯基)-7-(3-苯基丙氧基)苯并吡喃-4-酮；
- [0141] 7-{[5-(3-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；
- [0142] 3-(4-羟苯基)-7-{[3-(三氟甲基)苯基]乙氧基}苯并吡喃-4-酮；
- [0143] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮；
- [0144] 3-(4-羟苯基)-7-[(2-苯基(1,3-噁唑-5-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮；
- [0145] 7-({5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；
- [0146] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲氧基)苯并吡喃-4-酮；
- [0147] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-[(2-苯基(1,3-噁唑-4-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮；
- [0148] 2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-乙酰胺；
- [0149] 7-{[5-(2-氯苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；
- [0150] 4-[7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-5-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲脒；
- [0151] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮；
- [0152] 3-(6-甲氧基(3-吡啶基))-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮；
- [0153] 4-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲脒；
- [0154] 4-[4-氧代-7-({3-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-5-基}甲氧基)苯并吡喃-3-基]苯甲脒；
- [0155] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮；
- [0156] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]苯并吡喃-4-酮；
- [0157] 4-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酰胺；
- [0158] 3-(3-乙酰基苯基)-7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮；
- [0159] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮；
- [0160] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(5-氢吡唑-4-基)苯并吡喃-4-酮；

[0161] 3-[7-({3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸乙酯;

[0162] 3-(4-羟苯基)-7-({2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0163] 7-[2-(3-氟苯基)-2-氧代乙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0164] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0165] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-{[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0166] 7-{[5-(2-氯苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0167] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0168] 3-(4-羟苯基)-7-(4-吡啶基甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0169] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0170] 2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]-乙酰胺;

[0171] 3-(4-羟苯基)-7-{2-氧代-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙氧基}苯并吡喃-4-酮;

[0172] 3-(1H-吡唑-5-基)-7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0173] 3-(4-羟苯基)-7-(2-苯基乙氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0174] 2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙腈;

[0175] 7-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0176] 5-{4-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯基}-1,3,5,6-四氢嘧啶-2,4-二酮;

[0177] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺;

[0178] 3-(4-羟苯基)-7-(2-吡啶基甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0179] 2-氟-5-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;

[0180] 7-(2-吡啶基甲氧基)-3-[4-(2-吡啶基甲氧基)苯基]苯并吡喃-4-酮;

[0181] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(4-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0182] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0183] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(2-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0184] 3-(4-羟苯基)-7-{[5-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲氧基}苯并吡喃-4-酮;

- [0185] 7-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0186] 7-{[5-(3,4-二氯苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0187] 7-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0188] 7-[(2R)-2-羟基-3-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)丙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0189] 3-(4-羟苯基)-7-[2-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)乙氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0190] 7-((2R)-3-[(3,5-二氟苯基)甲基]氨基)-2-羟基丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0191] 2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯;
- [0192] 2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,3-噁唑-4-羧酸;
- [0193] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺;
- [0194] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0195] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]-苯基}苯并吡喃-4-酮;
- [0196] 7-{3-[4-(4-氯苯基)吡唑基]丙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0197] 3-(4-羟苯基)-7-(3-苯基丙氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0198] 3-(4-羟苯基)-7-[(6-吡唑基(3-吡啶基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0199] 7-((2R)-2-羟基-3-苯基丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0200] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0201] 3-[(2-羟基-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸;
- [0202] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]乙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0203] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0204] 3-(4-羟苯基)-7-[(3-(3-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-5-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0205] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0206] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(4-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0207] (2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基})(1,3-噁唑-4-基))-N-甲基甲酰胺;

- [0208] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-7-甲氧基苯并吡喃-2-酮;
- [0209] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]-苯基}苯并吡喃-4-酮;
- [0210] 7-{[5-(3-氨基苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0211] 1-{2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙基}吡唑-4-羧酸乙酯;
- [0212] 7-{2-[4-(3-氯苯基)哌嗪基]乙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0213] 3-(4-羟苯基)-7-(2-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪基}乙氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0214] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(2-吡啶基)异噁唑-3-基)甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0215] 7-({3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0216] 7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0217] 7-((1R)-1-{3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0218] 7-((1S)-1-{3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0219] 3-(4-羟苯基)-7-{2-[3-(三氟甲基)吡唑基]乙氧基}苯并吡喃-4-酮;
- [0220] 7-(1-{3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}-异丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0221] 3-(4-羟苯基)-7-[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0222] 3-{[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸丙-2-烯酯;
- [0223] 3-(4-氨基苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0224] 3-{[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯;
- [0225] 7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-氨基苯基)苯并吡喃-4-酮);
- [0226] 3-{[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲腈;
- [0227] 3-{[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酰胺;
- [0228] 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸丙-2-烯酯;
- [0229] 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸甲酯;
- [0230] 7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮;
- [0231] 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]-苯甲腈;

- [0232] 3-([3-(4- 甲磺酰基氨基苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基] 甲基) 苯甲酰胺；
- [0233] 3-([3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基] 甲基) 苯甲酸；
- [0234] 3-(3-([3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基] 甲基)-1,2,4- 噁二唑-5- 基) 苯甲酸；
- [0235] 3-({3-[4-(乙酰氨基) 苯基]-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基} 甲基) 苯甲酸甲酯；
- [0236] 3-(4- 羟苯基)-7-{2-[4-(4- 甲氧基苯基) 哌嗪基] 乙氧基} 苯并吡喃-4- 酮；
- [0237] 7-{2-[4-(4- 氟苯基) 哌嗪基] 乙氧基}-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0238] 3-(4- 羟苯基)-7-(2- 哌嗪基乙氧基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0239] N-(3- 氟苯基)(4-{2-[3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基] 乙基}-哌嗪基) 甲酰胺；
- [0240] 7-[2-(4-{[(3- 氟苯基) 氨基] 硫代甲基} 哌嗪基) 乙氧基]-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0241] N-(2,4- 二氟苯基)(4-{2-[3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基] 乙基} 哌嗪基) 甲酰胺；
- [0242] 7-(2-{2-[3- 氟-5-(三氟甲基) 苯基](1,3- 噁唑-5- 基)} 乙氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0243] 7-(3-{2[3- 氟-5-(三氟甲基) 苯基](1,3- 噁唑-4- 基)} 丙氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0244] 7-[2-(4- 氟苯基)-2- 氧代乙氧基]-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0245] 7-[2-(3- 氟苯基)-2- 氧代乙氧基]-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0246] 3-(4- 羟苯基)-7-{2- 氧代-2-[2-(三氟甲基) 苯基] 乙氧基} 苯并吡喃-4- 酮；
- [0247] 3-(4- 羟苯基)-7-{2- 氧代-2-[2-(三氟甲基) 苯基] 乙氧基} 苯并吡喃-4- 酮；
- [0248] 2-[3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基]-N-[3-(三氟甲基) 苯基]-乙酰胺；
- [0249] N-[(1S)-1-(4- 氟苯基) 乙基]-2-[3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基] 乙酰胺；
- [0250] 2-[3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基]-N-[2-(三氟甲基)- 苯基] 乙酰胺；
- [0251] N-(3- 氟苯基)-2-[3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基] 乙酰胺；
- [0252] N-[(1R)-1-(4- 氟苯基) 乙基]-2-[3-(4- 羟苯基)-4- 氧代苯并吡喃-7- 基氧基] 乙酰胺；
- [0253] 3-(4- 羟苯基)-7-[2- 羟基-3-([3-(三氟甲基) 苯基] 甲基) 氨基]-丙氧基] 苯并吡喃-4- 酮；
- [0254] 7-(3-([3,5- 二氟苯基] 甲基) 氨基)-2- 羟基丙氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0255] 7-(2-([4- 氟苯基] 乙基) 氨基) 乙氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0256] 3-(4- 羟苯基)-7-(2- 羟基-3- 苯基丙氧基) 苯并吡喃-4- 酮；
- [0257] 7-((1R)-1-{3-[5- 氟-3-(三氟甲基) 苯基](1,2,4- 噁二唑-5- 基)} 乙氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃-4- 酮；

[0258] 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-吗啉基乙酯;

[0259] 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸乙酯;

[0260] 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;以及

[0261] 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酯。

附图说明

[0262] 图 1 示出了如在实施例 32 中描述的方案中描述的给予的 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸的增加剂量如何降低大气压力的数量(绘制为注入的数量)。

具体实施方式

[0263] 定义和一般参数

[0264] 如在本发明书中所使用的,以下单词和短语通常旨在具有如下阐明的含义,除非使用这些单词和短语的上下文另外指明。

[0265] 术语“烷基”是指具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的单价基支链(支化)的饱和烃链或无支链(非支化)的饱和烃链。该术语通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正癸基、十四烷基等加以举例说明。

[0266] 术语“取代的烷基”是指:

[0267] 1) 如上文所定义的烷基基团,具有 1、2、3、4 或 5 个取代基,优选 1 至 3 个取代基,该取代基选自烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基(硫羰基)、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫基(硫醇)、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及 -SO₂-杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定,否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代,该取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及 -S(O)_nR,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2;或

[0268] 2) 如上所定义的烷基基团,该基团被 1-10 个独立地选自氧、硫以及 NR_a- 的原子中断,其中 R_a 选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基。所有取代基可以可选地进一步被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或 -S(O)_nR 取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2;或

[0269] 3) 如上所定义的烷基基团,该基团具有如上所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且还被如上述所定义的 1-10 个原子中断。

[0270] 术语“低级烷基”是指具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子的单价基支链或无支链的饱

和烃链。该术语通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等加以举例说明。

[0271] 术语“取代的低级烷基”是指如上所定义的具有 1 至 5 个取代基, 优选 1、2、或 3 个取代基的低级烷基, 如针对取代的烷基所定义的; 或如上所定义的被如针对取代的烷基所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子所中断的低级烷基基团; 或如上所定义的低级烷基基团, 其具有如上所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且被如上所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子所中断。

[0272] 术语“亚烷基”是指支链或无支链的饱和烃链的二价基, 其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子, 优选 1-10 个碳原子, 更优选 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子。该术语通过基团如亚甲基 ($-\text{CH}_2-$)、亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基异构体 (例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) 等加以举例说明。

[0273] 术语“低级亚烷基”是指支链或无支链的饱和烃链的二价基, 其优选具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。

[0274] 术语“低级亚烷基”是指支链或无支链的饱和烃链的二价基, 其优选具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。

[0275] 术语“取代的亚烷基”是指:

[0276] (1) 如上所定义的具有 1、2、3、4、或 5 个取代基的亚烷基基团, 其中所述取代基选自自由烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-\text{SO}-$ 烷基、 $-\text{SO}-$ 芳基、 $-\text{SO}-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定, 否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 的取代基取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2; 或

[0277] (2) 如上所定义的亚烷基基团, 该基团被 1-20 个独立地选自氧、硫以及 NR_a- 的原子所中断, 其中 R_a 选自氢、可选取代的烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基以及杂环基、或选自羰基、羧酸酯、甲酰胺以及磺酰基的基团; 或

[0278] (3) 如上所定义的亚烷基基团, 该亚烷基基团具有 1、2、3、4 或 5 个如上所定义的取代基并且被如上所定义的 1-20 个原子所中断。取代的亚烷基的实例是氯亚甲基 ($-\text{CH}(\text{Cl})-$)、氨基亚乙基 ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$)、甲氨基亚乙基 ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$)、2- 羧基亚丙基异构体 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$)、乙氧基乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、乙基甲氨基乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1- 乙氧基-2-(2- 乙氧基- 乙氧基) 乙烷 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) 等。

[0279] 术语“芳烷基”是指共价连接于亚烷基基团的芳基基团, 其中芳基和亚烷基在本文中定义。“可选取代的芳烷基”是指共价连接于可选取代的亚烷基基团的可选取代的芳基基团。这样的芳烷基基团通过苄基、苄乙基、3-(4- 甲氧基苯基) 丙基等加以举例说明。

[0280] 术语“烷氧基”是指基团 $\text{R}-\text{O}-$, 其中 R 是可选取代的烷基或可选取代的环烷基, 或 R 是基团 $-\text{Y}-\text{Z}$, 其中 Y 是可选取代的亚烷基而 Z 是可选取代的烯基、可选取代的炔基; 或可选取代的环烯基, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基以及环烯基如本文中所定义。优选的烷氧基基团是可选取代的烷基 $-\text{O}-$ 并且包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、

叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基、三氟甲氧基等。术语“低级烷氧基”是指基团 $R-O-$ ，其中 R 是如上所定义的可选取代的低级烷基。

[0281] 术语“烷硫基”是指基团 $R-S-$ ，其中 R 是如针对烷氧基所定义的。

[0282] 术语“烯基”是指优选具有 2 至 20 个碳原子，更优选 2 至 10 个碳原子以及甚至更优选 2 至 6 个碳原子并且具有 1-6 个、优选 1 个双键（乙烯基）的支链或无支链的不饱和烃基团的单价基。优选的烯基基团包括次乙基或乙烯基（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、1-亚丙基或烯丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、异亚丙基（ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ）、双环 [2.2.1] 庚烯等。在烯基连接于氮的情况下，双键不能是氮的 α 位。

[0283] 术语“低级烯基”是指如上所定义的具有 2 至 6 个碳原子的烯基。

[0284] 术语“取代的烯基”是指如上所定义的具有 1、2、3、4 或 5 个取代基，并且优选 1、2、或 3 个取代基的烯基基团，其中所述取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-\text{SO}-$ 烷基、 $-\text{SO}-$ 芳基、 $-\text{SO}-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 的取代基取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0285] 术语“炔基”是指不饱和烃的单价基，其优选具有 2 至 20 个碳原子，更优选 2 至 10 个碳原子以及甚至更优选 2 至 6 个碳原子并且具有至少 1 个以及优选 1-6 个乙炔（三键）不饱和部位。优选的炔基基团包括乙炔基（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）、炔丙基（或丙-1-炔-3-基， $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）等。在炔基连接于氮的情况下，三键不能是氮的 α 位。

[0286] 术语“取代的炔基”是指如上所定义的具有 1、2、3、4 或 5 个取代基，并且优选 1、2、或 3 个取代基的炔基基团，其中所述取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-\text{SO}-$ 烷基、 $-\text{SO}-$ 芳基、 $-\text{SO}-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 的取代基取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0287] 术语“氨羰基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ ，其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、杂环基，或其中两个 R 基团相连以形成杂环基团（例如，吗啉基）。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 的取代基取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0288] 术语“酰氨基”是指基团 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ ，其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、或杂环基。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 的取

代基取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0289] 术语“酰氧基”是指基团 $-O(O)C-$ 烷基、 $-O(O)C-$ 环烷基、 $-O(O)C-$ 芳基、 $-O(O)C-$ 杂芳基、以及 $-O(O)C-$ 杂环基。除非另外通过定义限定,否则所有取代基可以可选地进一步被烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、或 $-S(O)_nR$ 取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0290] 术语“芳基”是指具有单环(例如,苯基)或多环(例如,联苯基)、或多个稠环(例如,萘基或蒽基)的 6 至 20 个碳原子的芳香碳环基团。优选的芳基包括苯基、萘基等

[0291] 术语“亚芳基”是指如上所定义的芳基基团的二价基。该术语通过基团如 1,4-亚苯基、1,3-亚苯基、1,2-亚苯基、1,4'-亚联苯基等加以举例说明。

[0292] 除非另外通过针对芳基或亚芳基取代基的定义进行限定,否则这样的芳基或亚芳基基团可以可选地被 1 至 5 个取代基,优选 1 至 3 个取代基取代,所述取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-SO-$ 烷基、 $-SO-$ 芳基、 $-SO-$ 杂芳基、 $-SO_2-$ 烷基、 SO_2- 芳基以及 $-SO_2-$ 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定,否则所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ 的取代基取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0293] 术语“芳氧基”是指基团芳基 $-O-$,其中芳基基团如上所定义,并且包括同样如上所定义的可选取代的芳基基团。术语“芳硫基”是指基团 $R-S-$,其中 R 是如针对芳基所定义的。

[0294] 术语“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0295] 术语“取代的氨基”是指基团 $-NRR$,其中每个 R 独立地选自氢、烷基、环烷基、羧基烷基(例如,苄氧羰基)、芳基、杂芳基以及杂环基组成的组,条件是两个 R 基团不是氢,或基团 $-Y-Z$,其中 Y 是可选取代的亚烷基而 Z 是烯基、环烯基、或炔基,除非另外通过定义限定,否则所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-S(O)_nR$ 的取代基取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0296] 术语“羧基烷基”是指基团 $-C(O)O-$ 烷基或 $-C(O)O-$ 环烷基,其中烷基和环烷基如本文中所定义并且可以可选地进一步被烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、或 $-S(O)_nR$ 取代,其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0297] 术语“环烷基”是指具有 3 至 20 个碳原子的单环或多个稠环的碳环基团。这样的环烷基基团包括例如单环结构如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等,或多环结构如金刚烷基、双环[2.2.1]庚烷、1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基、(2,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基),或与芳基基团稠合的碳环基团,例如茚满等。

[0298] 术语“取代的环烷基”是指具有 1、2、3、4 或 5 个取代基,并且优选 1、2、或 3 个取代基的环烷基基团,所述取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、

氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO- 烷基、-SO- 芳基、-SO- 杂芳基、-SO₂- 烷基、SO₂- 芳基以及 -SO₂- 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定, 否则所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及 -S(O)_nR 的取代基取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基以及 n 是 0、1 或 2。

[0299] 术语“卤素”或“卤基”是指氟基、溴基、氯基、以及碘基。

[0300] 术语“酰基”是指基团 -C(O)R, 其中 R 是氢、可取代的烷基、可取代的环烷基、可取代的杂环基、可取代的芳基、以及可取代的杂芳基。

[0301] 术语“杂芳基”是指衍生自芳族环状基团(即, 完全不饱和的)的基团, 该基团在至少一个环内具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 个碳原子以及 1、2、3 或 4 个选自氧、氮以及硫的杂原子。这样的杂芳基基团可以具有单环(例如, 吡啶基或呋喃基)或多个稠环(例如, 中氮茚基、苯并噻唑基、或苯并噻吩基)。杂芳基的实例包括但不限于 [1, 2, 4] 噁二唑、[1, 3, 4] 噁二唑、[1, 2, 4] 噻二唑、[1, 3, 4] 噻二唑、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、中氮茚(吲哚)、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、茶基吡啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、呋唑、呋啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、噻唑、异噻唑、吩嗪、噁唑、异噁唑、吩噁唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉等以及含氮杂芳基化合物的 N-氧化物和 N-烷氧基衍生物, 例如吡啶 -N-氧化物衍生物。

[0302] 除非另外通过针对杂芳基或杂亚芳基取代基的定义进行限制, 否则这样的杂芳基或杂亚芳基基团可以可选地被 1 至 5 个取代基、优选 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基选自自由烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO- 烷基、-SO- 芳基、-SO- 杂芳基、-SO₂- 烷基、SO₂- 芳基以及 -SO₂- 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定, 否则所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及 -S(O)_nR 的取代基取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

[0303] 术语“杂芳烷基”是指共价连接于亚烷基基团的杂芳基基团, 其中杂芳基和亚烷基在本文中所定义。“可取代的杂芳烷基”是指共价连接于可取代的亚烷基基团的可选取代的杂芳基基团。这样的杂芳烷基基团通过 3- 吡啶基甲基、喹啉 -8- 基乙基、4- 甲氧基噻唑 -2- 基丙基等加以举例说明。

[0304] 术语“杂芳氧基”是指基团杂芳基 -O-。

[0305] 术语“杂环基”是指单价饱和或部分不饱和基团, 该基团具有单环或多个稠环, 在环内具有 1 至 40 个碳原子以及 1 至 10 个杂原子, 优选 1、2、3 或 4 个杂原子, 该杂原子选自氮、硫、磷、和 / 或氧。杂环基团可以具有单环或多个稠环, 并且包括四氢呋喃基、吗啉基、氧硫杂环己烷、硫代吗啉基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、三唑烷并、哌嗪基、二氢吡啶并、吡咯烷基、咪唑烷并、六氢嘧啶、六氢哒嗪、咪唑啉等。

[0306] 除非另外通过针对杂环取代基的定义进行限定, 否则这样的杂环基团可以可选地被 1、2、3、4 或 5 个, 并且优选 1、2 或 3 个取代基取代, 所述取代基选自自由烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、

卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO- 烷基、-SO- 芳基、-SO- 杂芳基、-SO₂- 烷基、SO₂- 芳基以及 -SO₂- 杂芳基组成的组。除非另外通过定义限定，否则所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及 -S(O)_nR 的取代基取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

[0307] 术语“硫基”是指基团 -SH。

[0308] 术语“取代的烷硫基”是指基团 -S- 取代的烷基。

[0309] 术语“杂芳硫基”是指基团 -S- 杂芳基，其中杂芳基基团是如上所定义的，包括同样如上所定义的可选取代的杂芳基基团。

[0310] 术语“亚砷”是指基团 -S(O)R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基。“取代的亚砷”是指基团 -S(O)R，其中 R 是取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基，如本文中所定义。

[0311] 术语“砷”是指基团 -S(O)₂R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基。“取代的砷”是指基团 -S(O)₂R，其中 R 是取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基，如本文中所定义。

[0312] 术语“酮基”是指基团 -C(O)-。

[0313] 术语“硫代羰基”是指基团 -C(S)-。

[0314] 术语“羧基”是指基团 -C(O)-OH。

[0315] “可选的”或“可选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且所述描述包括其中所述事件或情况发生的实例以及其中它不发生的实例。

[0316] 术语“化学式 I 的化合物”用于涵盖如所披露的本发明的化合物，以及这样的化合物的药用盐、药用酯、前药、水合物以及多晶型物。另外，本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心，并且可以作为外消旋混合物或作为单独的对映体或非对映异构体产生。在任何给定的化学式 I 的化合物中存在的立体异构体的数目取决于存在的不对称中心的数目（存在 2ⁿ 种可能的立体异构体，其中 n 是不对称中心的数目）。单独的立体异构体可以通过拆分处于合成的某一合适阶段的中间体的外消旋或非 - 外消旋混合物，或者通过常规方式拆分化学式 I 的化合物来获得。单独的立体异构体（包括单独的对映体和非对映异构体）以及立体异构体的外消旋和非外消旋混合物包括在本发明的范围内，除非另有明确指明，否则所有这些旨在通过本说明书的结构来描述。

[0317] “异构体”是具有相同分子式的不同的化合物。

[0318] “立体异构体”是仅原子的空间排列方式不同的异构体。

[0319] “对映体”是一对彼此不能重叠的镜像的立体异构体。一对对映体的 1 : 1 混合物是“外消旋”混合物。在适当的情况下，术语“(±)”用来表示外消旋混合物。

[0320] “非对映异构体”是这样的立体异构体，其具有至少两个不对称原子，但其彼此不是镜像。

[0321] 绝对立体化学是按照 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统规定的。当化合物是纯对映体时，可以用 R 或 S 来规定在每个手性碳处的立体化学。其绝对构型未知的拆分的化合物依赖于它们在钠 D 线的波长处旋转偏振光的平面的方向（右旋 - 或左旋）指定为 (+) 或 (-)。

[0322] “胃肠道外给予”是经由注射将治疗剂全身递送至患者。

[0323] 术语“治疗有效量”是指如下面所定义的，当给予需要这样的治疗的哺乳动物时，

其足以实施治疗的化学式 I 的化合物的量。治疗有效量将随着所使用治疗剂的具体活性,以及患者的年龄、身体状况、其它疾病状态的存在、和营养状况而变化。另外,患者可能正接受的其它药物将影响所给予的治疗剂的治疗有效量的确定。

[0324] 术语“治疗”或“正治疗”是指对哺乳动物疾病的任何治疗,包括:

[0325] (i) 预防疾病,即,使疾病的临床症状不发展;

[0326] (ii) 抑制疾病,即,阻止临床症状的发展;和/或

[0327] (iii) 缓解疾病,即,使临床症状消失。

[0328] 在许多情况下,本发明的化合物借助于氨基和/或羧基基团或与其类似基团的存在能够形成酸式盐和/或碱式盐。术语“药用盐”是指这样的盐,其保留化学式 I 的化合物的生物有效性和性能,并且在生物学上或在其它方面不是不期望的。药用碱加成盐可以由无机碱和有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括(仅举例说明)钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐以及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺以及叔胺的盐,如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、混合的二胺和三胺,其中在胺上的取代基中的至少两个是不同的并且选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基、杂环等组成的组。还包括其中两个或三个取代基与氨基氮一起形成杂环或杂芳基基团的胺。

[0329] 合适的胺的具体实例包括(仅通过举例说明)异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙)胺、三(正丙)胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、氨丁三醇(缓血酸胺)、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、腺嘌呤、吗啉、N-乙基哌啶等。

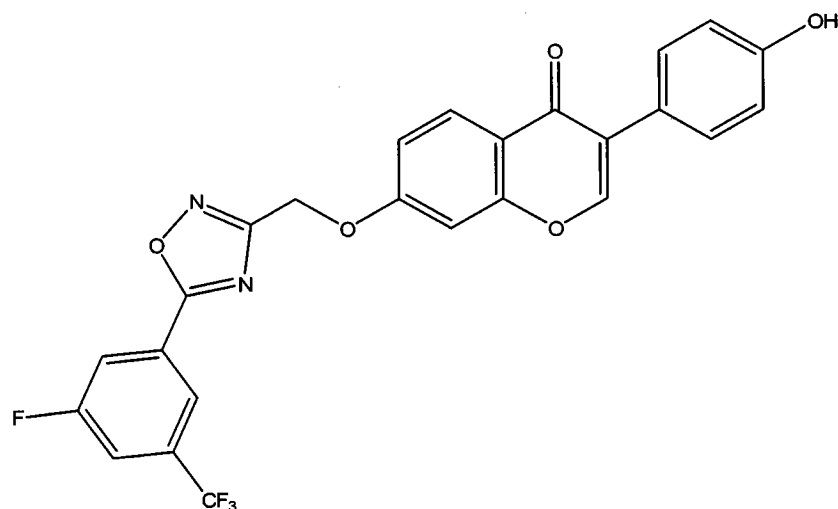
[0330] 药用酸加成盐可以由无机酸和有机酸来制备。从其可以衍生盐的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。从其可以衍生盐的有机酸包括醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0331] 如本文中所使用的,“药用载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌药以及抗真菌剂、等渗剂以及吸收延迟剂等。这样的介质和药剂用于药物活性物质在本领域中是众所周知的。除非任何常规的介质或药剂与活性组分不相容,否则可以预期其用于治疗组合物。辅助的活性组分也可以加入到组合物中。

[0332] 命名

[0333] 本发明的化合物的命名和编号是通过典型的化学式 I 的化合物加以说明的,其中 R^1 是 5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-(1,2,4-噁二唑-3-基)而 R^2 是羟基;

[0334]



[0335] 其被命名为 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮。

[0336] 合成反应参数

[0337] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与其一起描述的反应的条件下为惰性的溶剂[包括,例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、吡啶等]。除非有相反的规定,否则在本发明的反应中所使用的溶剂均是惰性有机溶剂。

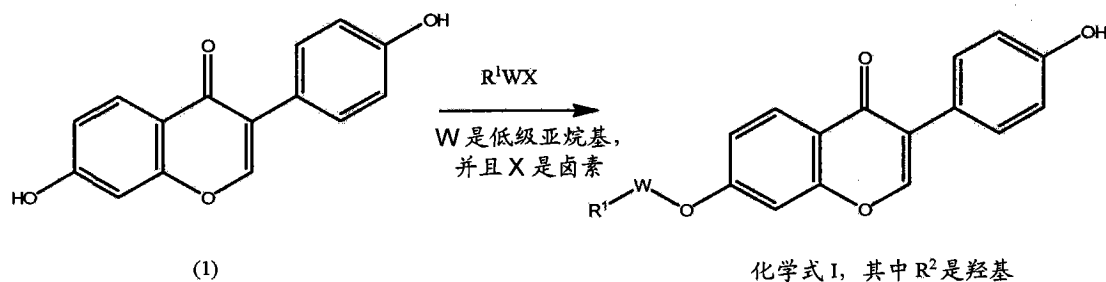
[0338] 术语“足量(q. s.)”是指加入足以达到所陈述的功能的量,例如使溶液达到期望的容积(即,100%)。

[0339] 化学式 I 的化合物的合成

[0340] 如反应图解 I 所示,可以制备化学式 I 的化合物,其中 R^2 是羟基并且 X、Y 和 Z 均是 $-CR^6-$, 其中 R^6 是氢。

[0341] 反应图解 I

[0342]



[0343] 通常,将化学式 (1) 的化合物(黄豆苷元,商业上可获得的)溶解在惰性溶剂,例如 N, N-二甲基甲酰胺中,并且在碱例如碳酸钾、氢氧化钾、碳酸铯等存在的情况下,与约等摩尔量的化学式 R^1WX 的化合物反应,其中 W 是 1-3 个碳原子的低级亚烷基而 X 是碘基、溴基或氯基。可以在约 50-100°C 的温度下进行该反应约 1-10 小时或还可以在室温下进行该反应 3 至 24 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 I 的产物,其中 R^2 是羟基,例如通过加入水从溶液中沉淀产物。

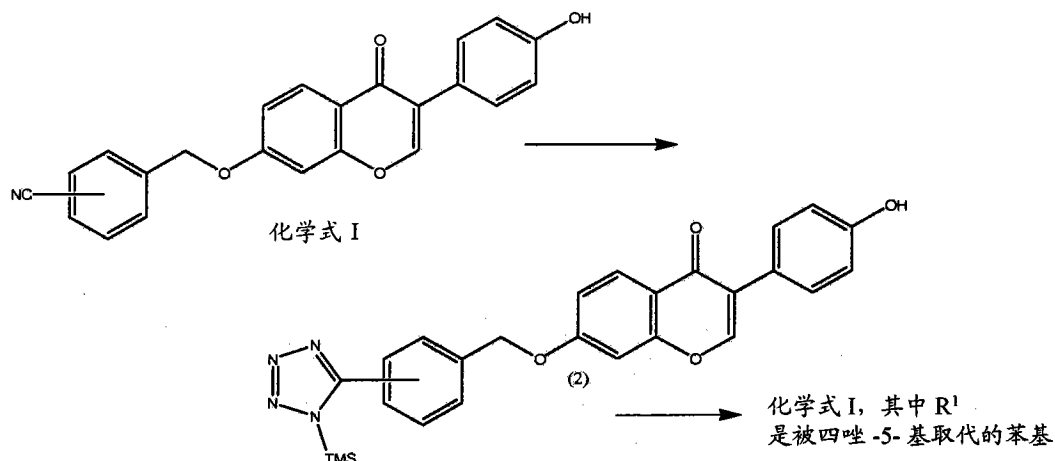
[0344] 可替换地,将化学式 (1) 的化合物溶解在惰性溶剂,例如丙酮中,并加入含水碱,例如 2N 氢氧化钾,然后超声处理混合物约 5-30 分钟。然后在约等摩尔量的碘化钾存在的

情况下,使混合物与约等摩尔量的化学式 R^1WX 的化合物反应,其中 W 是 1-3 个碳原子的低级亚烷基而 X 是碘基、溴基或氯基,并且在约回流温度下使混合物反应约 1-5 天。当反应基本上完成时,通过常规方式(例如通过层析法)来分离化学式 I 的产物,其中 R^2 是羟基。

[0345] 在反应图解 II 中示出了一种用于制备化学式 I 的化合物的方法,其中 R^1 是被四唑-5-基取代的苯基, W 是亚甲基,并且 X 、 Y 和 Z 均是 $-CR^6-$,其中 R^6 是氢。

[0346] 反应图解 II

[0347]



[0348] 步骤 1- 化学式 (2) 的化合物的制备

[0349] 通常,使化学式 I 的化合物(其中 R^1 是苄基)、氧化二丁锡、以及叠氮三甲基硅烷的混合物经受微波。在约 150°C 的温度下进行反应约 10-30 分钟。当反应基本上完成时,通过常规方式(例如通过在硅胶上层析)来分离化学式 (2) 的产物。

[0350] 步骤 2- 化学式 I 的化合物的制备

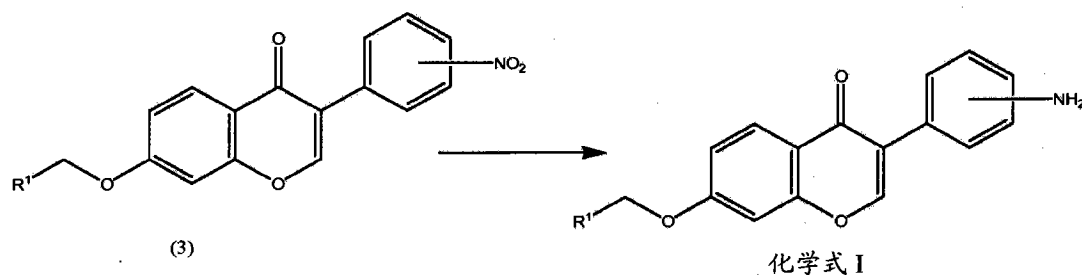
[0351] 将化学式 (2) 的纯化产物悬浮在含水溶剂,例如乙腈/水中,并且加入催化量的强酸,例如三氟乙酸。除去溶剂以提供化学式 I 的化合物,其中 R^1 是被四唑-5-基取代的苯基。

[0352] 类似地,将其中 R^1 是在 5 位被苄基取代的 [1,2,4]-噁二唑-3-基的化学式 I 的化合物转化成其中 R^1 是被四唑-5-基苯基取代的 [1,2,4]-噁二唑-3-基的化学式 I 的化合物。

[0353] 如反应图解 III 所示,可以由具有硝基基团前体的中间体来制备化学式 I 的化合物,其中 R^2 是 $-NHR^5$,其中 R^5 是氢。

[0354] 反应图解 III

[0355]



[0356] 步骤 1- 化学式 I 的化合物的制备

[0357] 通常,将化学式 (3) 的硝基衍生物 (如反应图解 I 中描述的制备,但是利用商业上可获得的硝基黄豆苷元衍生物作为起始物质) 悬浮在含水溶剂,例如四氢呋喃和水的混合物中,然后与连二亚硫酸钠反应。在约 50-70°C 的温度下进行反应过夜。当反应基本上完成时,通过常规方式 (例如通过硅胶上层析) 来分离化学式 I 的胺。

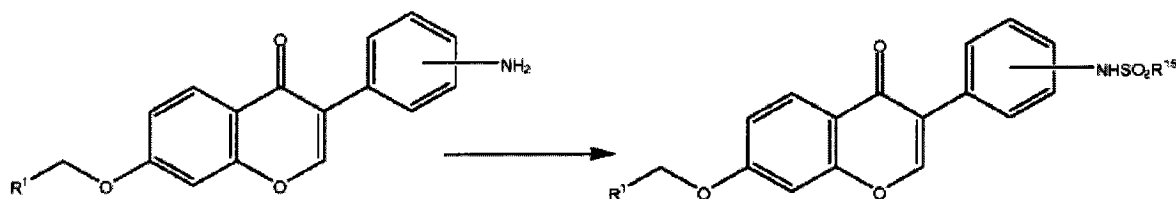
[0358] 可替换地,化学式 (3) 的化合物可以被悬浮在乙酸中,接着缓慢加入锌达 20 到 40 分钟。因为该反应将是放热的,因此将悬浮液在冰水浴中冷却。一旦所有的锌被加入,反应允许在持续的搅拌下加热至室温。反应完成后,通过常规方式分离化学式 I 的胺,例如通过用硅藻土 (塞里塑料) 过滤以去除副产物,随后用 EtOAc 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并且去除溶剂。

[0359] 应该注意,如果化学式 (3) 的化合物具有存在于 R^1 部分上的羧基基团,则在进行硝基基团的还原以前,可以将羧基基团作为烯丙基或烷基,即叔丁基酯进行保护。应当理解,所述保护基团可以位于羧基基团上,在化学式 I 核心的 R^1W 基团之前,利用前 $-\text{R}^1\text{WX}$ 化合物作为反应物,或者在连接后,例如通过使化学式 I 的酸性化合物与二氯甲烷中的 2- 甲基丙 -2- 醇、 MgSO_4 和 H_2SO_4 反应。这样的保护基团在任何随后的反应中会保护羧基基团,其中胺例如被酰化,并且在酰化以后容易经由常规水解条件被除去。

[0360] 在反应图解 IV 中示出了化学式 I 的化合物 (其中 W 是亚甲基, X、Y 和 Z 均是 $-\text{CR}^6-$, 其中 R^6 是氢,以及 R^2 是 NH_2) 转化成相应的其中 R^2 是 NHSO_2R^5 的化学式 I 的化合物。

[0361] 反应图解 IV

[0362]



[0363] 化学式 I 化学式 I, 其中 R^4 是 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$

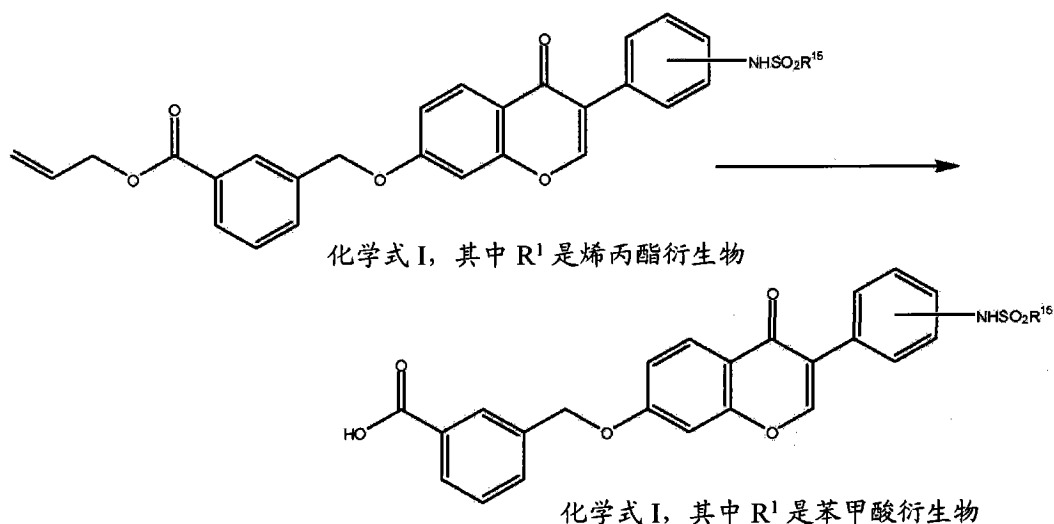
[0364] 通常,将化学式 I 的化合物 (其中 R^2 是氨基) 悬浮在惰性溶剂,例如二氯甲烷中,并且加入叔碱,例如吡啶。将混合物冷却至约 0°C,加入化学式 $\text{R}^{15}\text{SO}_2\text{Cl}$ 的化合物,并且使混合物反应约 1-2 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式 (例如通过在硅胶上层析) 来分离化学式 I 的化合物,其中 R^4 是 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 。

[0365] 类似地,化学式 I 的化合物 (其中 R^2 是氨基) 与化学式 $\text{ClC}(\text{O})\text{R}^5$ 的酰化剂的反应提供了化学式 I 的化合物,其中 R^2 是 $-\text{NHR}^4$, 其中 R^4 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 。与化学式 $\text{ClC}(\text{O})\text{NHR}^5$ 或 R^5NCO 的化合物的反应提供了化学式 I 的化合物,其中 R^4 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 。

[0366] 在反应图解 V 中示出了当在进行硝基基团的还原以前在 R^1 部分上存在的羧基基团已作为烯丙基或烷基酯被保护时,化学式 I 的化合物 (其中 W 是亚甲基, X、Y 和 Z 均是 $-\text{CR}^6-$, 其中 R^6 是氢,以及 R^1 是烯丙酯衍生物) 转化成相应的化学式 I 的化合物,其中 R^1 是酸衍生物。

[0367] 反应图解 V

[0368]

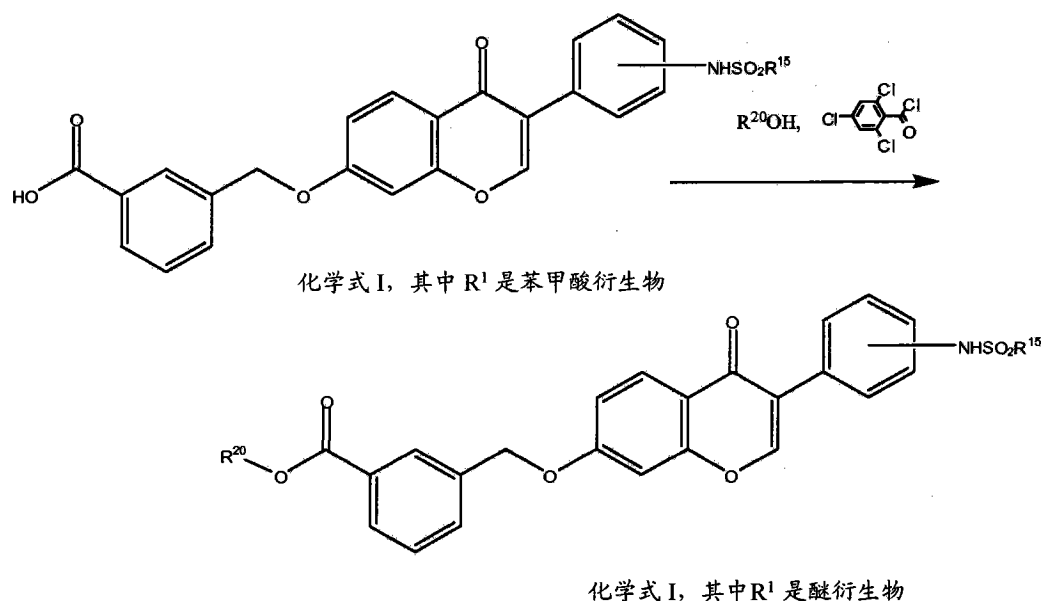


[0369] 通常,当 R^1 部分已经作为烯丙酯被保护时,将化学式 I 的衍生物溶解在惰性溶剂,例如四氢呋喃中,并且加入碱,例如吗啉、以及四(三苯基膦)钯(0)。在约室温下进行反应约 1-12 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式(例如通过在硅胶上快速层析)来分离化学式 I 的化合物,其中 R^1 是苯甲酸衍生物。当 R^1 部分已经作为烷基,即叔丁基,酯被保护时,化学式 I 的衍生物被悬浮在 HCO_2H 中并在 50°C 下加热 1 小时,接着逐渐加热至 80°C 进行约 2 到 3 小时。一旦反应完成,允许将悬浮液冷却至环境温度并搅拌另外的 7 至 10 小时。搅拌后,加入水,并且反应混合物在冰水浴冷却下搅拌至少 1 小时。通过过滤来收集所得到的沉淀物,并且残留物重复用水冲洗。干燥后,收集粗产物,并且可以通过在 DMF 中用甲醇重结晶来纯化。

[0370] 如果期望, R^1 羧基基团的另外的改性可以通过使化合物与期望的部分的醇反应来实施,如反应图解 VI 所示。

[0371] 反应图解 VI

[0372]



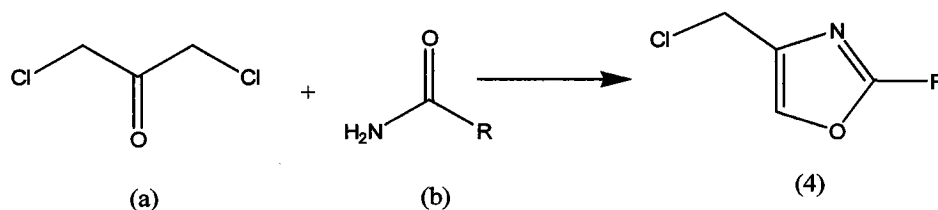
[0373] 化学式 I 的酸性化合物与碱如三乙胺和 2,4,6-三氯苯甲酰氯一起首先溶解在适当的溶剂如 THF 或 DMF 中。使该溶液在室温下在氮气氛下反应大约 1 小时。一旦合成的该

阶段完成,加入 $R^{20}OH$ 反应物和二甲基氨基吡啶在溶剂中的溶液,并且在室温下搅拌合并的混合物另外的一小时。在加入水后,化学式 I 的改性化合物可以利用常规方法从分开的有机相收集。

[0374] 化学式 R^1WLG 的化合物是商业上可获得的,或者可以通过本领域熟知的方法制备。例如,为了制备化学式 I 的化合物(其中 R^1 为被可取代的苯基取代的噁唑),合成从化学式(4)的化合物(其是化学式 R^1WLG 的化合物,其中 R^1 是可取代的 1,3-噁唑, W 为亚甲基)开始,并且 LG 是 Cl ,其制备在反应图解 VII 中示出。

[0375] 反应图解 VII

[0376]



[0377] 其中 R 为可取代的苯基。

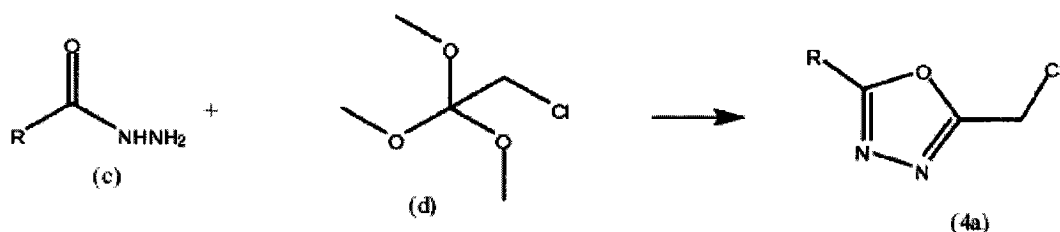
[0378] 通常,使 1,3-二氯丙酮 (a) 与化学式 (b) (其中 R 是可取代的苯基) 的适当取代的苯甲酰胺衍生物反应。在约 $100-140^\circ C$ 的温度下进行反应约 1-6 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (4) 的化合物,例如通过在硅胶上快速层析或从惰性溶剂再结晶。

[0379] 然后,如以上反应图解 I 中所示,使化学式 (4) 的化合物与化学式 (1) 的化合物(黄豆昔元,商业上可获得的)反应,以提供化学式 I 的化合物。

[0380] 类似地,如反应图解 VIII 所示,可以制备化学式 R^1WLG1 的化合物,其中 R^1 是可取代的 1,3,4-噁二唑, W 是亚甲基,并且 LG 是 Cl 。

[0381] 反应图解 VIII

[0382]



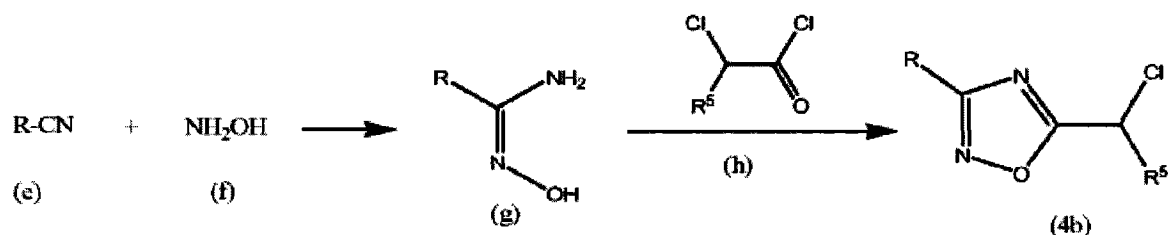
[0383] 其中 R 为可取代的苯基

[0384] 在有机酸例如乙酸存在的情况下,将商业上可获得的或通过本领域众所周知的方式制备的化学式 (c) 的酰肼悬浮在 2-氯三甲氧基乙烷 (d) 中。在微波炉中,在约 $140-180^\circ C$ 的温度下进行混合。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (4a) 的化合物。

[0385] 类似地,如反应图解 IX 所示,可以制备化学式 R^1WLG 的化合物,其中 R^1 是可取代的 1,2,4-噁二唑, W 是亚烷基,并且 LG 是 Cl 。

[0386] 反应图解 IX

[0387]



[0388] 其中 R 是可取代的苯基而 R⁵ 是氢或低级烷基

[0389] 步骤 1

[0390] 通常,在质子溶剂例如乙醇中,使化学式 (e) 的腈 (其中 R 是可取代的苯基) 与含水羟基胺 (化学式 (f) 反应。在约 50-100°C 的温度下进行反应约 2 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (g) 的化合物。

[0391] 步骤 2

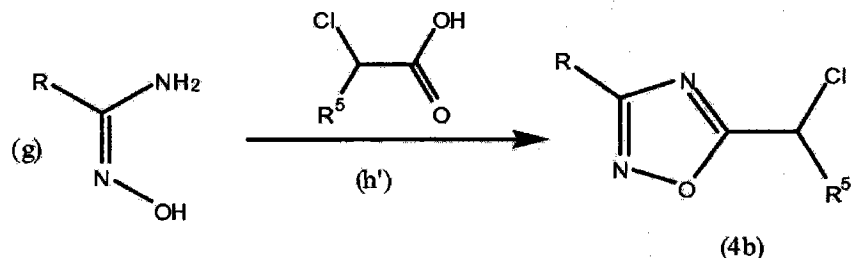
[0392] 然后使化学式 (g) 的化合物与化学式 (h) 的化合物反应,其中 R⁵ 是氢或低级烷基。在约 50-100°C 的温度下进行反应约 2 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (4b) 的化合物。

[0393] 然后,如以上反应图解 I 所示,使化学式 (4b) 的化合物与化学式 (1) 的化合物 (黄豆苷元,商业上可获得的) 反应,以提供化学式 I 的化合物。

[0394] 可替换地,如反应图解 X 所示,还可以制备化学式 R¹WLG 的化合物,其中 R¹ 是可取代的 1,2,4-噁二唑,W 是亚烷基,并且 LG 是 Cl。

[0395] 反应图解 X

[0396]



[0397] 其中 R 是可取代的苯基并且 R⁵ 是氢或低级烷基

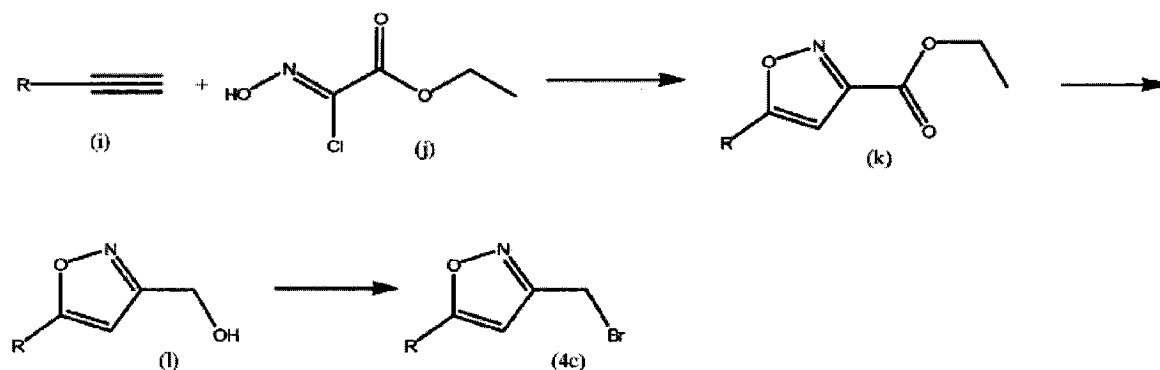
[0398] 使化学式 (g) 的化合物与化学式 (h') 的化合物反应,其中 R⁵ 是氢或低级烷基。将化学式 (h') 的化合物置于合适的溶剂如二氯甲烷中并冷却至大约 0°C。在 20 至 40 分钟以后,加入化学式 (g') 的化合物并使得偶联反应进行 1 至 2 小时。然后加入 CBr₄ 和 Ph₃P 并使得进行脱水另外的 4 至 6 小时。除去固体三苯基氧化膦并使剩余的溶剂蒸发,然后通过常规方式来分离化学式 (4b) 的化合物。

[0399] 如前所述,如以上反应图解 I 所示,然后使化学式 (4b) 的化合物与化学式 (1) 的化合物 (黄豆苷元,商业上可获得的) 反应,以提供化学式 I 的化合物。

[0400] 类似地,如反应图解 XI 所示,可以制备化学式 R¹WLG 的化合物,其中 R¹ 是异噁唑,W 是亚甲基,并且 LG 是 Cl。

[0401] 反应图解 XI

[0402]



步骤 1

[0403] 通常,在碱例如三乙胺存在的情况下,在惰性溶剂例如四氢呋喃中,使化学式 (i) 的乙炔衍生物 (其中 R 是可取代的苯基) 与氯代肟基乙酸乙酯 (化学式 (j)) 反应。使反应在约 0-25°C 的温度下进行约 10-24 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (k) 的化合物。

[0404] 步骤 2

[0405] 通常,在质子溶剂例如乙醇中,使化学式 (k) 的酯衍生物 (其中 R 是可取代的苯基) 与还原剂例如硼氢化钠反应。起初在约 0°C 的温度下进行反应,然后在室温下进行反应约 1-2 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (l) 的化合物。

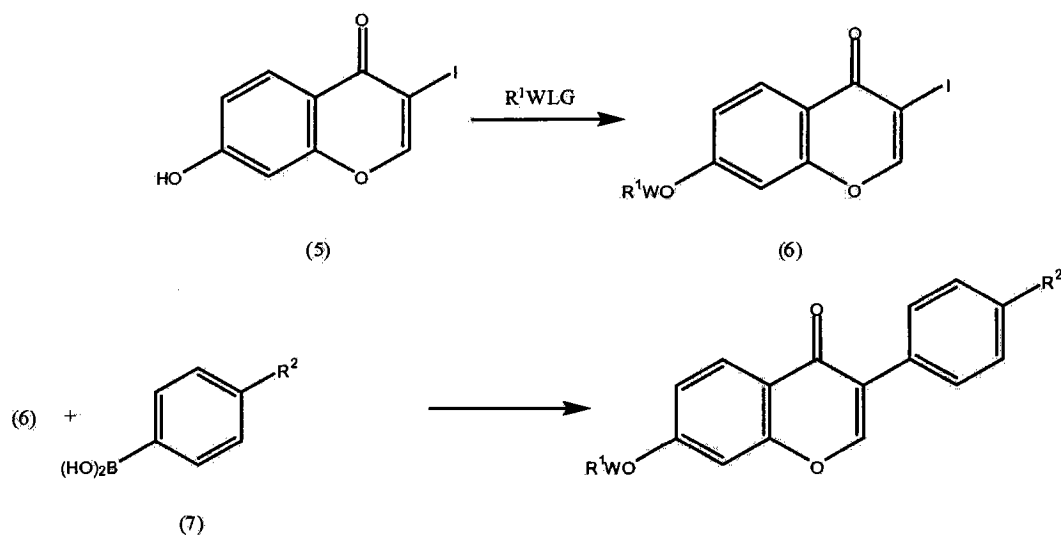
[0406] 步骤 3

[0407] 通常,在三苯基膦存在的情况下,使化学式 (l) 的羟甲基衍生物 (其中 R 是可取代的苯基) 与溴化剂例如四溴化碳反应。使反应在约 0°C 的温度下进行约 1-2 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (4c) 的化合物。

[0408] 制备化学式 I 的化合物的可替换的方法示于反应图解 XII 中。

[0409] 反应图解 XII

[0410]



[0411] 化学式 1

[0412] 步骤 1

[0413] 通常,在碘化钠和弱碱 (例如碳酸钾) 存在的情况下,在极性溶剂例如 N, N-二甲

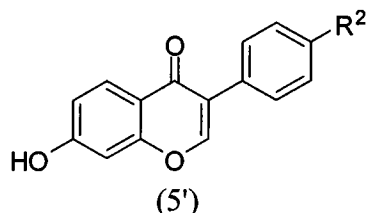
基甲酰胺中,使化学式 (5) 的化合物,7- 羟基 -3- 碘苯并吡喃 -4- 酮,与化学式 R^1WLG 的化合物反应,其中 LG 是离去基团如卤素或甲苯磺酸盐。在约 40-80°C 的温度下进行反应约 1 小时或可以在室温下进行反应更长的时间,2 至 24 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (6) 的化合物,例如通过在硅胶上快速层析或从惰性溶剂再结晶。

[0414] 步骤 2

[0415] 然后,使化学式 (6) 的化合物与化学式 (7) 的硼酸反应,其是商业上可获得的或通过本领域中众所周知的方式制备的。通常,在四三苯基磷钨和含水碳酸钠存在的情况下,在惰性溶剂例如二甲氧基甲烷中进行反应。在约 60-100°C 的温度下进行反应约 1 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 I 的化合物,例如通过在硅胶上快速层析或从惰性溶剂再结晶。

[0416] 如对本领域普通技术人员将显然的是,化学式 (7) 的化合物可以首先与化学式 (5) 的化合物反应,以产生如下所示的期望的化学式 (5a) 的化合物:

[0417]

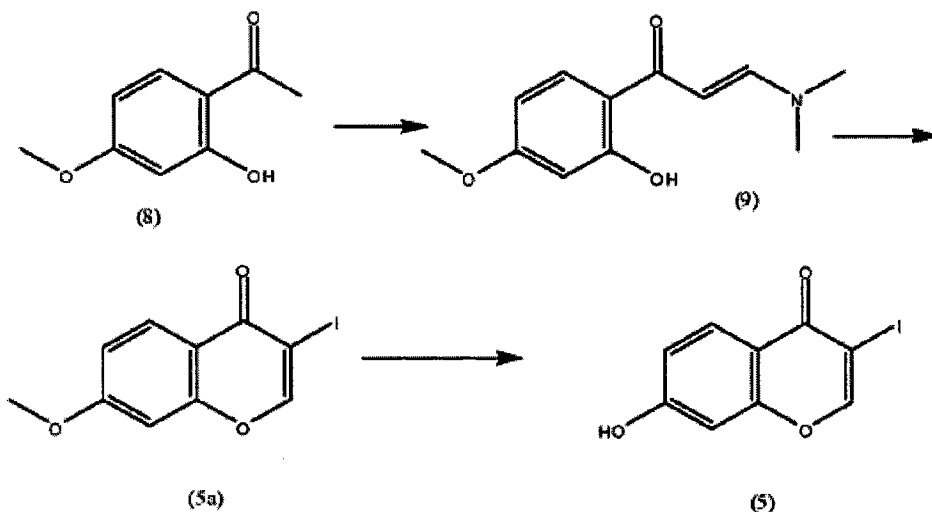


[0418] 然后可以使其与如上所述的化学式 R^1WX 的化合物反应。

[0419] 在反应图解 XIII 中示出了一种制备起始原料 3-碘-7-甲氧基苯并吡喃-4-酮的方法。

[0420] 反应图解 XIII

[0421]



[0422] 步骤 1

[0423] 通常,使化学式 (8) 的化合物 1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙-1-酮与 N, N-二甲基甲酰胺的二甲基缩醛反应。在约 50-100°C 的温度下进行反应约 2 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (9) 的化合物,例如通过过滤沉淀产物 3-(二甲基氨基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮。

[0424] 步骤 2

[0425] 然后,在硅胶存在的情况下,在惰性溶剂例如氯仿中,使化学式 (9) 的化合物与 N- 碘代琥珀酰亚胺反应。在约 0℃ 的温度下进行反应约 1 小时。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (5a) 的化合物 3- 碘 -7- 甲氧基苯并吡喃 -4- 酮,例如通过滤出硅胶,用氯仿洗涤固体,以及除去溶剂。

[0426] 步骤 3

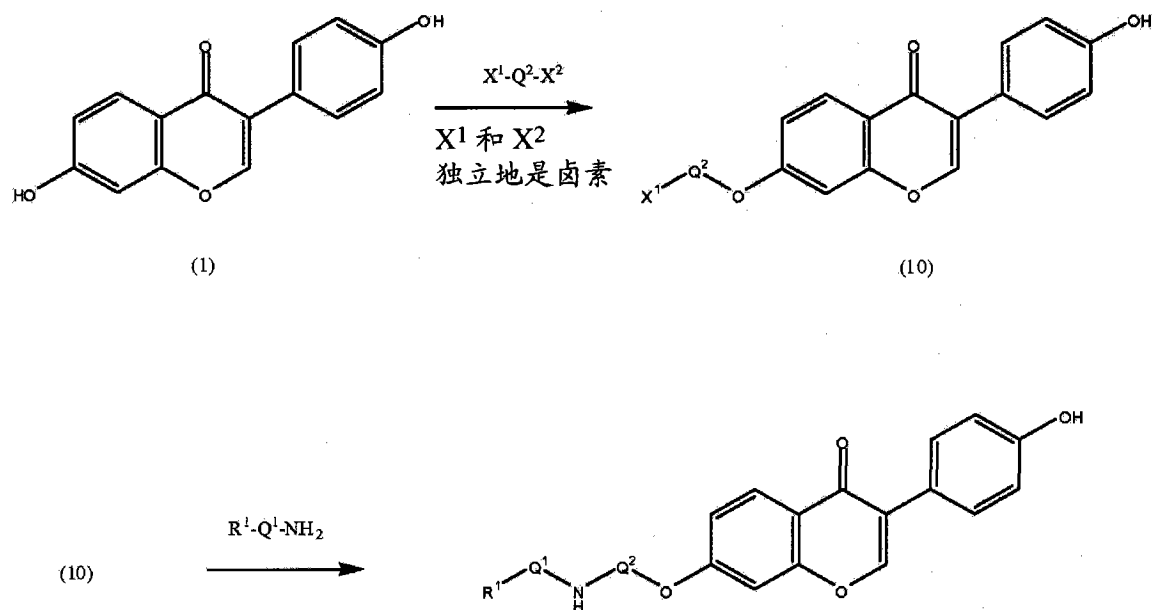
[0427] 然后使化学式 (5a) 的化合物与三溴化硼反应,以将甲氧基基团转化成羟基基团。通常,将化学式 (5a) 的化合物溶解在惰性溶剂例如氯仿中,冷却至约 -80℃,并且与三溴化硼反应约 1 小时。然后将混合物加热至约室温,并搅拌约 2-5 天。当反应基本上完成时,通过常规方式来分离化学式 (5) 的化合物 3- 碘 -7- 羟基苯并吡喃 -4- 酮。

[0428] 本领域技术人员将明了,在化学式 I 的化合物的最终合成以前,可以将不同的 Q¹ 和 Q² 连接基团加入到 R¹WX 反应物或化学式 (6) 的化合物中。这样的烷基化技术是本领域普通技术人员明了的并且将是显而易见的。类似地,在合成化学式 I 的化合物以后,用于随后更改 R¹、R²、或 R³ 取代基的方法也是普通技术人员将显而易见的。

[0429] 例如,在反应图解 XIX 中示出了一种制备化合物的方法,其中 Q¹ 是亚甲基、T 是 NH、而 Q² 是亚乙基:

[0430] 反应图解 XIX

[0431]



化学式 I, 其中 T 是 NH 并且 NR² 是羟基

[0432] 步骤 1

[0433] 将商业上可获得的化学式 (1) 的化合物溶解在惰性溶剂例如丙酮中,然后加入含水碱,例如 2N 氢氧化钾。然后使混合物与约等摩尔量的化学式 X¹Q²X² 的化合物反应,其中 X¹ 和 X² 独立地是碘基、溴基或氯基。在约回流温度下使混合物反应约 1-5 天。然后蒸发溶剂并利用常规方法如柱层析法纯化残余物,以提供化学式 (10) 的化合物。

[0434] 步骤 2

[0435] 在惰性溶剂如 DMF 中,使化学式 (10) 的化合物与化学式 R¹Q¹-NH₂ 的化合物反应。使反应在大约 50℃ 至 80℃ 的温度下进行 12 至 48 小时。当反应基本上完成时,通过常规方

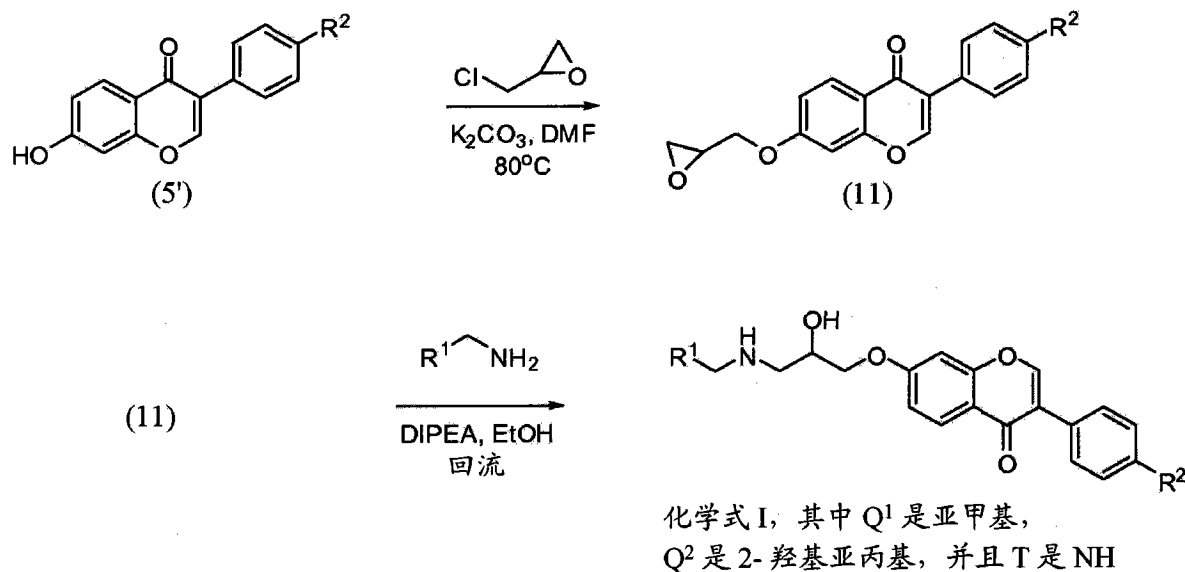
式来分离化学式 I 的化合物,例如通过溶剂蒸发,接着进行 TLC。

[0436] 如本领域普通技术人员将明了的,可以更改这种类型的反应,使得按照步骤 2 中描述的方法将更改的 Q^1 连接基团加入到适当卤化的 R^1 衍生物中,以提供化学式 R^1-Q^1-X 的化合物。

[0437] 在合成的另一种变型中,期望的 Q^1 和 / 或 Q^2 连接基团的环氧乙烷衍生物可以用来生产化学式 I 的化合物,其中一个或两个 Q 部分是羟基取代的。例如,在反应图解 XX 中示出了一种制备化合物的方法,其中 Q^1 是亚甲基, T 是 NH, 并且 Q^2 是 2-羟基亚丙基:

[0438] 反应图解 XX

[0439]



步骤 1

[0440] 在合适的溶剂如 DMF 中,使化学式 (5') 的化合物与表氯醇和 K_2CO_3 反应。使反应在 60°C 至 90°C 范围的温度下进行 1 至 6 小时。当反应基本上完成时,通过蒸发来除去溶剂,并且通过用 H_2O 处理从残留物收集作为沉淀物的化学式 (11) 的化合物。可以通过常规方式来收集沉淀物,例如通过在硅胶上快速层析法或从惰性溶剂再结晶。

[0441] 步骤 2

[0442] 然后使化学式 (11) 的化合物与期望的 R^1Q^1 链段的氨基衍生物如反应图解 X 中所示的 R^1 甲基氨基化合物反应。将反应物溶解在质子溶剂如乙醇中并加入催化量的碱如 DIPEA (N, N' - 二异丙基乙胺)。可以通过在 70°C 至 85°C 的温度下搅拌过夜来进行反应。当反应基本上完成时,通过蒸发来除去溶剂并通过常规方式如硅胶柱层析法,接着从惰性溶剂再结晶来收集和纯化化学式 I 的化合物。

[0443] 在其中 T 为共价键的化合物的情况下,化学式 (11) 的化合物可以与期望的 R^1Q^1 链段的溴化镁衍生物反应。在这种类型的反应中,将溴化镁衍生物缓慢加入到 CuI 在 THF 中的冷却 (-60°C 至 -30°C) 溶液中。然后向该溶液中缓慢加入在 THF 中的化学式 (11) 的化合物。在 -60°C 至 -30°C 下搅拌反应混合物 1 至 2 小时,然后用饱和 NH_4Cl 水溶液和 H_2O 骤冷,并用 $EtOAc$ 萃取。用盐水进一步洗涤有机层,然后用 Na_2SO_4 干燥并在真空中蒸发。然后,通过常规方式如预-TLC 来收集和纯化化学式 I 的化合物。

[0444] 应用、测试和给药

[0445] 一般应用

[0446] 化学式 I 的化合物在处理对给予 ALDH-2 抑制剂起反应的病症中通常是有效的。具体地,化学式 I 的化合物可用于处理对成瘾的多巴胺 - 产生剂的成瘾,如,例如,可卡因、鸦片、安非他明、尼古丁、和酒精。

[0447] 虽然不希望受理论的约束,但认为 ALDH-2 抑制剂在处理成瘾方面是有效的,这是由于它们正常化与各种成瘾行为相关的增加的多巴胺水平的能力。参见, N. D. Volkow et al., Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications, Mol. Psychiatry 9(2004), pp. 557-569; 和 B. J. Everitt and M. E. Wolf, Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective, J. Neurosci. 22(2002), pp. 3312-3320。

[0448] 考虑到这个提议的作用机制,相信 ALDH-2 抑制剂如化学式 I 的化合物将用于处理与增加的多巴胺水平相关的所有的成瘾和强迫行为和神经学病症(状况)。这样的行为和病症包括,但不限于,强迫性赌博、过度饱食、和购物、执着强迫性疾病(OCD)、精神分裂症、注意力缺乏多动症等。

[0449] 测试

[0450] 如在上面引用的专利和专利申请中、以及在以下实施例中所描述的,并通过对本领域技术人员显而易见的方法,进行活性测试。例如,如在“The Mitochondrial Monoamine Oxidase-Aldehyde Dehydrogenase Pathway: A Potential Site of Action of Daidzin”, J. Med. Chem. 2000, 43, 4169-4179 中所描述的。通常,分析化学式 I 的化合物以使用密度梯度纯化的线粒体制剂的膜和溶解产物作为各自的酶源来确定它们独立地对 MAO 和 ALDH-2 的影响。结果以 IC₅₀ 值表示。

[0451] 药物组合物

[0452] 化学式 I 的化合物通常以药物组合物的形式给予。因此,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含作为活性组分的一种或多种化学式 I 的化合物、或其药用盐或酯,以及一种或多种药用赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填料)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂以及佐剂。可以单独或与其它治疗剂组合来给予化学式 I 的化合物。这样的组合物以制药领域中众所周知的方式加以制备(参见例如, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985) and “Modern Pharmaceutics”, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.))。

[0453] 给药

[0454] 化学式 I 的化合物可以通过任何具有相似效用的可接受的给药模式以单剂量或多剂量给予,例如,如在那些以引用方式结合的专利和专利申请中所描述的,包括直肠、口腔、鼻内和经皮途径,通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、胃肠道外、肌内、皮下、口服、局部给予,作为吸入剂,或者通过浸渍或涂布装置诸如支架,例如,或插入动脉的圆柱形聚合物给予。

[0455] 用于给药的一种模式是肠外,尤其是通过注射。本发明的新型化合物可以结合于其中用于通过注射给药的形式包括含水或油悬浮液剂、或乳剂,采用芝麻油、玉米油、棉子

油、或花生油、以及酞剂、甘露醇、右旋糖、或无菌水溶液、以及类似的药物载体。在盐水中的水溶液也常规用于注射,但在本发明的范围内是较少优选的。也可以采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(以及其合适的混合物)、环糊精衍生物、以及植物油。可以例如通过使用涂层(如卵磷脂)、在分散体系的情况下通过维持所需要的颗粒大小以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗菌药和抗真菌药,例如,对羟基苯甲酸酯类、氯代丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来达到防止微生物的作用。

[0456] 通过在适当的溶剂(当需要时,具有如以上列举的各种其它组分)中加入所需量的化学式 I 的化合物、接着过滤灭菌来制备无菌注射溶液。通常,通过将各种经灭菌的活性组分加入到无菌载体中来制备分散体系,其中无菌载体包含基本分散介质和所需要的来自以上列举的其它组分。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分以及来自先前其无菌过滤的溶液的任何额外的期望成分的粉末(散剂)。

[0457] 口服给药是用于给予化学式 I 的化合物的另一种途径。给药可以借助于胶囊剂或肠溶衣片剂等。在制备包括至少一种化学式 I 的化合物的药物组合物时,活性组分通常用赋形剂加以稀释和/或封装在这样的载体中,其可以为胶囊剂、小药囊、纸或其它容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体、或液体材料(如上述),其可以作为用于活性组分的赋形剂、载体或介质。因此,组合物可以具有以下形式:片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酞剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、包含例如按重量计高达 10% 的活性化合物的软膏剂、软和硬胶囊剂、无菌注射溶液、以及无菌包装散剂。

[0458] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆、以及甲基纤维素。所述制剂可以另外包括:润滑剂如滑石、硬脂酸镁、以及矿物油;湿润剂;乳化和悬浮剂;防腐剂如羟苯甲酯和羟苯丙酯;甜味剂;以及增香剂。

[0459] 通过采用本领域已知的步骤,可以配制本发明的组合物,以便在给予患者以后提供活性组分的快速、持续或延迟释放。用于口服给药的控释药物递送系统包括含有聚合物涂布的贮囊或药物-聚合物基质剂型的渗透泵系统和溶解系统。在美国专利第 3,845,770 号、第 4,326,525 号、第 4,902,514 号、以及第 5,616,345 号中给出了控释系统的实例。用于本发明的方法的另一种剂型采用了透皮递送装置(“贴剂”)。这样的透皮贴剂可以用来以受控量提供本发明的化合物的连续或不连续输注。用于递送药物试剂的透皮贴剂的结构和应用在本领域中是众所周知的。参见,例如,美国专利第 5,023,252 号、第 4,992,445 号以及第 5,001,139 号。可以构造这样的贴剂以用于连续、脉动、或根据需要递送药物试剂。

[0460] 这些组合物优选被配制成单位剂型。术语“单位剂型”是指物理上分散的单位,其适合作为用于人受试者和其它哺乳动物的单位剂量,每个单位包含预定量的计算出产生期望的治疗效应的活性物质,以及合适的药物赋形剂(例如,片剂、胶囊剂、针剂(安瓿剂))。化学式 I 的化合物在宽剂量范围内是有效的并且通常以药物有效量给予。优选地,对于口服给药,每个剂量单位包含 10mg 至 2g 的化学式 I 的化合物,更优选 10 至 700mg,而对于肠外给药,优选 10 至 700mg 的化学式 I 的化合物,更优选约 50-200mg。然而,应当理解,实际给予的化学式 I 的化合物的量将由医师根据有关的情况来确定,包括要治疗的病症,选择

的给药途径,给予的实际化合物以及其相对活性,个体患者的年龄、体重、以及反应,患者症状的严重性等。

[0461] 为了制备固体组合物如片剂,将主要的活性组分与药物赋形剂进行混合以形成包含本发明的化合物的均相混合物的固体预配制组合物。当提及这些预配制组合物为均相时,它是指活性组分被均匀分散在整个组合物中,使得组合物可以容易地被细分成同等有效的单位剂型如片剂、丸剂以及胶囊剂。

[0462] 本发明的片剂或丸剂可以被涂布或以其它方式被复合以提供具有延长作用的优点的剂型,或保护免受胃的酸性条件。例如,片剂或丸剂可以包括内部剂量和外部剂量成分,后者具有在前者之上的被膜的形式。可以通过肠溶层来隔开这两种成分,其中肠溶层用来阻止在胃中的崩解并且允许内部成分完整无损地进入十二指肠或被延迟释放。各种材料可以用于这样的肠溶层或涂层,这样的材料包括许多高分子酸以及高分子酸与这样的材料如虫胶、十六醇、以及醋酸纤维素的混合物。

[0463] 用于吸入法(吸入剂)或吹入法(吹入剂)的组合物包括在药用水溶剂或有机溶剂、或其混合物中的溶液和悬浮液,以及散剂。液体或固体组合物可以包含如上文所述的合适的药用赋形剂。优选地,通过口服或鼻呼吸途径给予这些组合物以获得局部或全身效应。可以通过使用惰性气体来雾化在优选的药用溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液,或雾化装置可以连接于面罩幕帐、或间歇正压呼吸机。可以从以适当的方式递送剂型的装置,优选经口或经鼻,给予溶液、混悬剂、或散剂组合物。

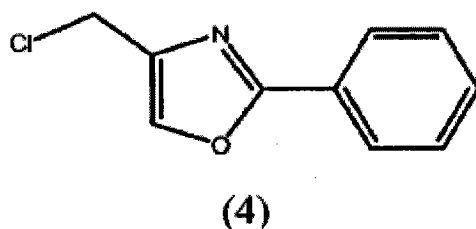
[0464] 包括以下实施例以说明本发明的优选实施方式。本领域技术人员应当明了,在随后的实施例中披露的技术表示由发明人发现的用于在本发明的实施中很好地起作用的技术,因此可以被认为构成用于其实施的优选方式。然而,根据本发明的披露内容,本领域技术人员应当明了,在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可以对所披露的具体实施方式进行许多变化并且仍然获得相同或类似的结果。

[0465] 实施例 1

[0466] 化学式 R1WX 的化合物的制备

[0467] A. 化学式 (4) 的化合物的制备,其中 R 是苯基

[0468]



[0469] 使装备有冷凝器的 50mL 圆底烧瓶装载有苯甲酰胺(化学式 (b) 的化合物, 363.4mg, 3.0mmol) 和 1,3-二氯丙酮(457.1mg, 3.6mmol, 1.2 当量)。在氮气氛下、在 130℃ 下加热该混合物 1 小时。在冷却至室温以后,通过从乙腈(6mL)再结晶来纯化所得的混合物。在回流反应条件下加热悬浮液 5 分钟,然后冷却至环境温度。通过玻璃过滤器来过滤所得的固体,并用乙腈(2mL)洗涤过滤器上的晶体。获得了作为无色粉末的期望的产物, 4-(氯甲基)-2-苯基-1,3-噁唑。

[0470] B. 化学式 (4a) 的其它化合物的制备,其中 R 是苯基

[0471] 类似地,按照实施例 1A 的步骤,但用化学式 (b) 的其它化合物代替苯甲酰胺,制备了化学式 R¹WLG 的其它化合物。例如:

[0472] 4-(氯甲基)-2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑;

[0473] 2-(3,5-二氟苯基)-4-(氯甲基)-1,3-噁唑;

[0474] 2-(3,4-二氟苯基)-4-(氯甲基)-1,3-噁唑;

[0475] 4-(氯甲基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噁唑;

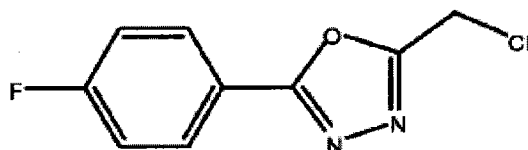
[0476] 4-(氯甲基)-2-(4-氯苯基)-1,3-噁唑;

[0477] 4-(氯甲基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑;以及

[0478] 4-(氯甲基)-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-噁唑。

[0479] C. 化学式 (4a) 的化合物的制备,其中 R 是 4-氟苯基

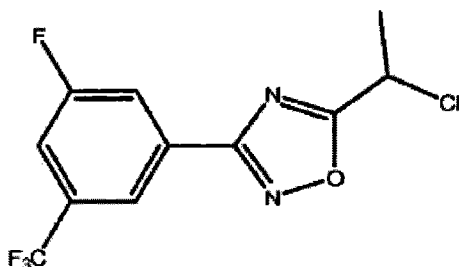
[0480]



[0481] 将 4-氟苯碳酰肼 (0.3g, 2mmol) 悬浮在氯-1,1,1-三甲氧基乙烷 (2ml) 中。向该悬浮液加入乙酸 (1ml), 并且在 160°C 下在微波炉中加热溶液 30 分钟。在减压下除去溶剂, 并利用 Biotage、用 20% 乙酸乙酯/己烷洗提来纯化残留物, 以提供 5-(氯甲基)-3-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑, 产率为 89%。

[0482] D. 化学式 (4b) 的化合物的制备,其中 R 是 5-氟-3-三氟甲基苯基并且 R⁵ 是甲基

[0483]



[0484] 步骤 1

[0485] 向 5-氟-3-(三氟甲基)苯甲腈 (15.0g, 79.3mmol) 在乙醇 (30ml) 中的溶液中加入 50% 羟胺在水中的溶液 (10ml, 151.5mmol), 然后在 80°C 下加热所得的混合物 2 小时。将混合物冷却至室温, 在减压下除去溶剂, 然后加入 30ml 的水。超声处理悬浮液, 并滤出固体, 用水 (2×20ml) 洗涤, 并在减压下干燥, 以提供作为白色固体的 [5-氟-3-(三氟甲基)-苯基](羟基亚氨基)甲胺。MS 223.1 (M+H)。

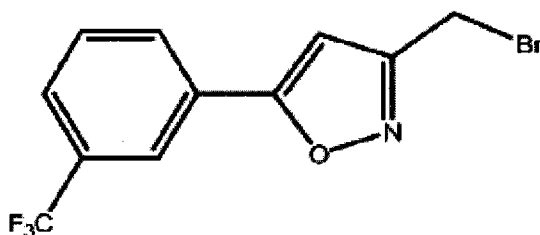
[0486] 步骤 2

[0487] 向 [5-氟-3-(三氟甲基)苯基](羟基亚氨基)-甲胺 (8.884g, 40mmol) 在无水二氯甲烷/N,N-二甲基甲酰胺 (60/20ml) 的混合物中的溶液中添加 2-氯丙酰氯 (6.0ml, 58.7mmol) 和二异丙基乙胺 (14.0ml, 80.3mmol), 然后在室温下搅拌混合物两小时。然后在搅拌的情况下回流混合物过夜, 冷却至室温, 并在减压下除去溶剂。在真空下部分地蒸馏残留物, 并保留在 95-105°C / 0.8-1.0mm Hg 下沸腾的部分, 以提供作为黄色油的 5-(氯乙基)-3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑, MS 295.1 (M+H)。

[0488] 可替换地,可以通过在硅胶上快速层析、用乙酸乙酯/己烷(1/4)洗提来纯化产物。

[0489] E. 化学式(4c)的化合物的制备,其中R是3-三氟甲基苯基

[0490]



[0491] 步骤1-化学式(k)的化合物的制备

[0492] 向冰浴中的氯代肟基乙酸乙酯(6.68g,44.09mmol)在四氢呋喃(90mL)中的搅拌溶液中缓慢添加3-(三氟甲基)苯基乙炔(5.0g,29.39mmol),接着滴加三乙胺(8.19mL,58.78mmol)。在室温下搅拌所得的混合物过夜,其随后通过然后通过硅胶层(顶部)和无水 Na_2SO_4 (底部)过滤,并用乙酸乙酯洗涤。用水洗涤滤液,用硫酸钠干燥有机层,然后在减压下除去溶剂。通过硅胶柱层析(乙酸乙酯:己烷=1:9)来纯化残留物,以提供5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-羧酸乙酯。

[0493] 类似地,制备5-(2-吡啶基)异噁唑-3-羧酸乙酯。

[0494] 步骤2-化学式(1)的化合物的制备

[0495] 向冰浴中的5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-羧酸乙酯(2g,7mmol)在乙醇(70mL)中的搅拌溶液中分批添加硼氢化钠(1.06g,28mmol)。在室温下搅拌所得的混合物1.5小时,然后用饱和氯化铵水溶液骤冷。在减压下从混合物中除去溶剂,并且将残留物溶解在乙酸乙酯中并用水洗涤。然后用硫酸钠干燥有机层,并在减压下除去溶剂。通过硅胶柱层析(乙酸乙酯:己烷=2:3)来纯化残留物以提供{5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲-1-醇。

[0496] 类似地,制备(5-(2-吡啶基)异噁唑-3-基)甲-1-醇。

[0497] 步骤3-化学式(4c)的化合物的制备

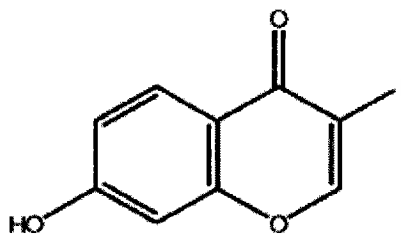
[0498] 在0℃下向{5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲-1-醇(0.28g,1.15mmol)和四溴化碳(0.5g,1.5mmol)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌悬浮液中滴加三苯基膦(0.41g,1.58mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。在0℃下搅拌所得的混合物1小时,然后将反应混合物倒入乙酸乙酯和己烷(乙酸乙酯:己烷=1:4,50mL)中。通过薄层硅胶来过滤所得的悬浮液,并用乙酸乙酯和己烷(乙酸乙酯:己烷=1:4)洗涤。在减压下浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(乙酸乙酯:己烷=1:4)来纯化残留物,以提供3-(溴甲基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑。

[0499] 类似地,制备3-(氯甲基)-5-(2-吡啶基)异噁唑。

[0500] 实施例2

[0501] 化学式(5)的化合物的制备

[0502]



[0503] 步骤 1- 化学式 (9) 的化合物的制备

[0504] 在 90℃ 下搅拌 1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙-1-酮 (20g, 120mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (23g, 181mmol) 的混合物 2 小时。在冷却至室温以后, 反应混合物提供黄色沉淀物, 用乙酸乙酯 (3×30ml)、水 (2×50ml) 洗涤该沉淀物, 然后在减压下干燥, 以产生作为反式异构体的 3-(二甲基氨基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮 (9); MS 222.1 (M+H)。

[0505] 步骤 2- 化学式 (5) 的化合物的制备

[0506] 在 0℃ 下向 3-(二甲基氨基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮 (20.0g, 90.37mmol) 在无水氯仿 (100ml) 中的溶液中添加 N-碘代琥珀酰亚胺 (23.5g, 99.22mmol) 和硅胶 (40g)。在 0℃ 下搅拌反应混合物 60 分钟, 然后滤出不溶性物质。用含水硫代硫酸钠 (0.5M, 2×50ml), 接着用盐水 (100ml) 洗涤滤液, 然后用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 以提供橙色固体。向该固体中添加甲醇 (30ml), 并且超声处理混合物, 过滤, 用甲醇 (2×5ml) 洗涤固体, 然后在减压下干燥固体, 以产生作为浅黄色固体的 3-碘-7-甲氧基苯并吡喃-4-酮。

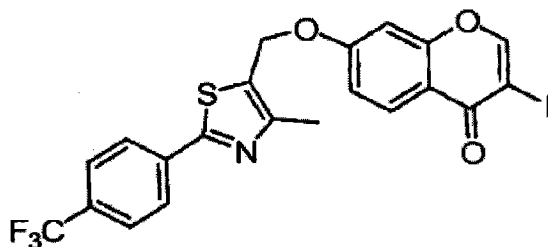
[0507] 将该产物 (9.36g, 30.98mmol) 溶解在无水氯仿 (10ml) 中, 并冷却至 -78℃。向该溶液中添加三溴化硼在二氯甲烷 (90ml, 90mmol) 中的 1.0M 溶液, 然后在 -78℃ 下搅拌混合物 1 小时。使混合物加热至室温, 并搅拌 4 天。然后将混合物倒入水 (200ml) 中, 并且滤出棕色固体, 用水 (4×100ml)、以及氯仿 (3×20ml) 洗涤。在减压下浓缩滤液, 以产生黄色凝胶, 向其中添加二氯甲烷 (20ml), 并超声处理混合物。获得浅黄色固体, 并滤出, 用二氯甲烷 (2×5ml) 洗涤, 然后在减压下干燥, 以提供 7-羟基-3-碘苯并吡喃-4-酮。

[0508] 实施例 3

[0509] 化学式 I 的化合物的制备

[0510] 步骤 1. 化学式 (6) 的化合物的制备, 其中 R¹ 是 4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑 (1,3-噻唑-5-基), 而 W 是亚甲基

[0511]

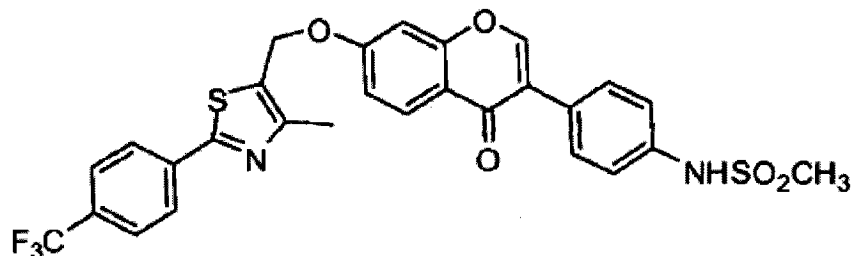


[0512] 在室温和氮气下, 将 7-羟基-3-碘苯并吡喃-4-酮 (864mg, 3.0mmol)、5-(氯甲基)-4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑 (875mg, 3.0mmol)、碘化钠 (450mg, 3.0mmol)、以及碳酸钾 (552mg, 4.0mmol) 的混合物溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中。在 60℃ 下加热混合物 1 小时, 冷却至室温, 然后将水 (30ml) 加入到混合物中。用二氯甲烷 (3×30ml)

提取含水混合物,并用盐水(30ml)洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,然后在减压下从滤液中除去溶剂。粗产物从乙酸乙酯(4ml)的结晶给出 3-碘-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮,化学式(6)的化合物。

[0513] 步骤 2-化学式 I 的化合物的制备,其中 R^1 是苯基(1,3-噻唑-5-基), R^2 是 4-甲基磺酰胺, R^3 是氢, V 是氧, X 、 Y 、和 Z 是 $-CH-$,而 W 是亚甲基

[0514]



[0515] 向 3-碘-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮(55.0mg,0.10mmol)、4-(二羟基硼)-(甲磺酰基)苯胺(22.5mg,0.15mmol)、二-(三苯基膦)二氯化钯(II)(3.5mg,0.005mmol)的混合物中添加二甲氧基乙烷(2ml)和碳酸钠水溶液(2M,0.1ml,2当量)。回流所述混合物 1 小时,冷却至环境温度,通过硅藻土(3g)过滤,并用乙酸乙酯(50ml)洗涤硅藻土。用盐水(30ml)洗涤滤液,并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,并在硅胶上层析残留物,用乙酸乙酯/己烷 50/1 洗提,之后从乙酸乙酯(3ml)结晶产物,以提供 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮。

[0516] B.

[0517] 类似地,制备了化学式 I 的以下化合物:

[0518] 4-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;

[0519] 4-[7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸乙酯;

[0520] 7-({3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0521] 3-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸乙酯;

[0522] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0523] 4-[7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸甲酯;

[0524] 3-(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基)-7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0525] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(6-甲氧基(3-吡啶基))苯并吡喃-4-酮;

[0526] 3-(4-羟苯基)-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0527] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基)苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0528] 3-(4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基)苯基)-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0529] 3-{[3-(6-甲氧基(3-吡啶基))-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯;

[0530] 3-({3-[4-(羟甲基)苯基]-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基)苯甲酸甲酯;

[0531] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-[4-(羟甲基)苯基]苯并吡喃-4-酮;

[0532] 4-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基]-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸;

[0533] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-(4-吗啉-4-基苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0534] 7-({5-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-4-基)})甲氧基)-3-(4-吗啉-4-基苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0535] 7-({3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)})甲氧基)-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮;

[0536] 2-氟-5-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基]-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;

[0537] 2-(3-{4-[(乙氧羰基)甲氧基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)乙酸乙酯;

[0538] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0539] 3-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基]-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;

[0540] 3-(3-乙酰基苯基)-7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0541] 7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮;

[0542] 4-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基]-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酰胺;

[0543] 3-[2,4-二(叔丁氧基)嘧啶-5-基]-7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基)苯并吡喃-4-酮;以及

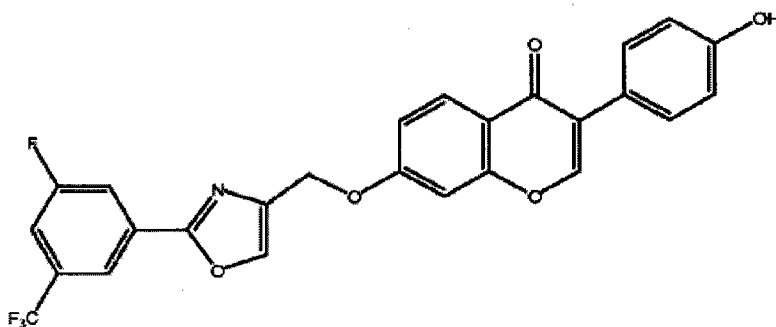
[0544] 5-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)})甲氧基]-4-氧代苯并吡喃-3-基]-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

[0545] 实施例 4

[0546] 化学式 I 的化合物的制备

[0547] A. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R¹ 是 2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑, R² 是 4-羟基, R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧,而 W 是亚甲基

[0548]



[0549] 将 4',7-二羟基异黄酮 (101.7mg, 0.40mmol)、如在实施例 1 中描述的制备的 4-(氯甲基)-2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑 (111.8mg, 0.40mmol, 1.0 当量)、碘化钠 (59.6mg, 0.40mmol, 1.0 当量)、以及氢氧化钾粉末 (22.4mg, 0.4mmol, 1.0 当量) 置于装备有冷凝器的 25mL 烧瓶中。在室温和氮气下, 向所述烧瓶中加入二甲亚砜 (3mL)。在 60°C 下加热溶液 1 小时。向混合物中加入水 (30mL), 然后用乙酸乙酯 (30mL×3) 对整体进行提取。用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层并用 Na₂SO₄ 干燥, 以提供作为无色油的粗混合物 (204.7mg)。通过柱层析 (硅胶 = 25g, 用己烷 / 乙酸乙酯 = 7 : 1 洗提) 来纯化粗混合物, 以提供作为无色晶体的粗产物 (149.3mg)。这种粗产物的再结晶提供了作为无色粉末的 7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮。

[0550] B.

[0551] 类似地, 按照以上实施例 4A 的步骤, 用化学式 (4) 的其它化合物代替 4-(氯甲基)-2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑, 制备了化学式 I 的以下化合物:

[0552] 3-(4-羟苯基)-7-({2-[3-(三氟甲基)苯基]-(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0553] 7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0554] 3-(4-羟苯基)-7-{{2-(3,4,5-三氟苯基) (1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}苯并吡喃-4-酮;

[0555] 7-{{2-(3,5-二氟苯基) (1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0556] 7-{{2-(3,4-二氟苯基) (1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0557] 7-{{2-(4-氟苯基) (1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮; 以及

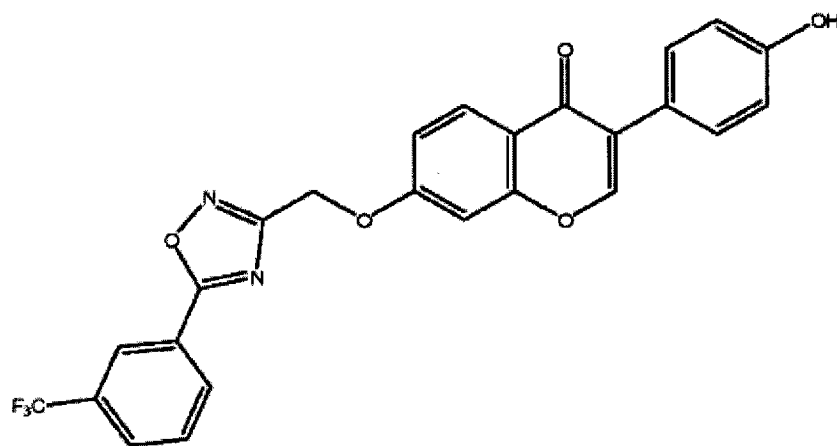
[0558] 7-{{2-(4-氯苯基) (1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮。

[0559] 实施例 5

[0560] 化学式 I 的化合物的制备

[0561] A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R¹ 是 3-(三氟甲基)-苯基 [1,2,4] 噁二唑基, R² 是 4-羟基, R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基

[0562]



[0563] 在 80℃下、在氩气下在搅拌的情况下,加热黄豆苷元(100mg,0.4mmol)、3-氯甲基-5-(3-三氟甲基(苯基[1,2,4]噁二唑)108mg,0.41mmol)以及碳酸钾(0.63mg,0.45mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中的混合物4.5小时。在冷却至室温后,用约12ml的水骤冷混合物,并搅拌30分钟。滤出形成的沉淀物,用水洗涤三次,然后在真空下干燥,以提供粗产物(152mg)。在硅胶上层析粗产物,用5%至50%乙酸乙酯/己烷洗提,提供了纯3-(4-羟苯基)-7-((5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基)苯并吡喃-4-酮。

[0564] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58(s, 1H), 8.48-8.39(m, 3H), 8.12(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.08(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.92(t, 1H, J = 8.8Hz), 7.42-7.38(m, 3H), 7.23(d, 1H, J = 9.2Hz), 6.82(d, 2H, J = 8.8Hz), 5.61(s, 2H)。LC/MS分析: t_R = 21.98分钟(线性梯度B5% $\rightarrow$ 90%), (ESI)m/z 481.5(M+H) $^+$ 。

[0565] B. 化学式I的化合物的可替换制备,其中 R^1 是3-(三氟甲基)苯基[1,2,4]噁二唑基, R^2 是4-羟基, R^3 是氢,X、Y和Z是-CH-,V是氧,并且W是亚甲基

[0566] 向黄豆苷元(2.0g,7.87mmol)在丙酮(80ml)中的悬浮液中加入2N含水氢氧化钾(3.94ml,7.87mmol),并超声处理混合物几分钟。向该混合物中加入3-氯甲基-5-(3-三氟甲基苯基)-[1,2,4]噁二唑(2.17g,8.26mmol),并回流反应混合物3天。在减压下浓缩混合物,并将残留物溶解在甲醇中,与硅胶混合,然后在减压下除去溶剂。通过快速柱层析、用二氯甲烷/甲醇(95/5至90/10)洗提进行纯化,以提供作为白色固体的纯3-(4-羟苯基)-7-((5-[3-(三氟甲基)苯基]-(1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基)苯并吡喃-4-酮。

[0567] C. 化学式I的化合物的制备,其中 R^3 是氢,X、Y和Z是-CH-,并且V是氧,变化 R^1 和 R^2

[0568] 类似地,按照以上实施例5A或5B的步骤,用化学式 $R^1\text{CH}_2\text{X}$ 的其它化合物代替3-氯甲基-5-(3-三氟甲基苯基)-[1,2,4]噁二唑,其中 R^1 和X如上述所定义,制备了化学式I的以下化合物。

[0569] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 13.1(br s, 1H), 9.59(br s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.05(d, 1H, J = 9.0Hz), 7.94(d, 1H, J = 7.8Hz), 7.75(d, 1H, J = 7.7Hz), 7.56(dd, 1H, J = 7.5Hz, J = 7.8Hz), 7.40(d, 2H, J = 8.7Hz), 7.29(d, 1H, J = 1.9Hz), 7.18(dd, 1H, J = 1.9Hz, J = 9.0Hz), 6.82(d, 2H, J = 8.7Hz), 5.37(s, 2H)。(ESI)m/z 389(M+H) $^+$ 。

[0570] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-苯基(1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.15(d, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.08(d, 1H,
 $J = 9.0\text{Hz}$), 7.72-7.63(m, 3H), 7.42-7.38(m, 3H), 7.23(d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.82(d, 2H, $J =$
8.7Hz), 5.58(s, 2H)。 (ESI)m/z413.4(M+H) $^+$ 。

[0571] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲腈; (ESI)m/z
370(M+H) $^+$ 。

[0572] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酰胺; ^1H
NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ : 9.56(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.35(d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.09-8.01(m,
3H), 7.40(m, 3H), 7.22(dd, 1H, $J = 8.8, 2.1\text{Hz}$), 6.82(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.61(s, 2H)。 (ESI)
m/z481.6(M+H) $^+$

[0573] 3-(4-羟苯基)-7-{[5-(2-甲氧基苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}苯并
吡喃-4-酮; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.57(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.07(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$),
8.03(dd, 1H, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$), 7.69(m, 1H), 7.42-7.15(m, 6H), 6.82(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$),
5.56(s, 2H), 3.95(s, 3H)。 (ESI)m/z443.3(M+H) $^+$

[0574] 3-(4-羟苯基)-7-{[3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}苯并吡喃-4-酮;
(K-28-AR-1) ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.55(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.06(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$),
7.89(s, 1H), 7.84-7.66(m, 3H), 7.41(d, 2H, 8.4Hz), 7.29(s, 1H), 7.20(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$),
6.82(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.40(s, 2H)。 (ESI)m/z413(M+H) $^+$ 。

[0575] 3-(4-羟苯基)-7-{[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]甲氧基}苯并吡喃-4-酮;
(DM-K-4-P3); ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54(s, 1H), 8.43-8.40(m, 2H), 8.26(d, 1H, $J =$
1.8Hz), 8.07(d, 1H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.54(d, 1H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.41(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.37(d,
1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.21(dd, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.82(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.56(s, 2H),
4.03(s, 3H)。 (ESI)m/z511(M+H) $^+$

[0576] 7-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
(DM-K-28-AR-2), (ESI)m/z431(M+H) $^+$ 。

[0577] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟
苯基)苯并吡喃-4-酮; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.57(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.33(d, 1H,
 $J = 8.4\text{Hz}$), 8.26(s, 1H), 8.17(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.08(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.41(m, 3H),
7.22(dd, 1H, $J = 9.2, 2.0\text{Hz}$), 6.82(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 5.62(s, 2H), (ESI)m/z499(M+H) $^+$

[0578] 7-({5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟
苯基)苯并吡喃-4-酮; ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54(s, 1H), 8.55-8.48(m, 1H),
8.44-8.40(m, 2H), 8.07(d, 1H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.83(dd, 1H, $J = 9.8\text{Hz}$, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.41(d,
2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.38(d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.21(dd, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.82(d, 2H,
 $J = 8.6\text{Hz}$), 5.59(s, 2H), (ESI)m/z499(M+H) $^+$ 。

[0579] 7-({5-[2,5-二(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟
苯基)苯并吡喃-4-酮; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.57(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.42(s, 1H),
8.38-8.31(m, 2H), 8.08(d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.41(d, 2H, 8.7Hz), 7.40(s, 1H), 7.22(dd, 1H, J
 $= 1.9\text{Hz}$, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.82(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.66(s, 2H), (ESI)m/z549(M+H) $^+$ 。

[0580] 3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二

唑-5-基)苯甲酸丙-2-烯酯;(ESI)m/z497(M+H)⁺。

[0581] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸丙-2-烯酯;LC/MS分析:t_R = 23.62分钟(无梯度(isocratic),65% B), (ESI)m/z429(M+H)⁺。

[0582] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:9.54(s,1H),8.38(s,1H),8.10(s,1H),8.05(d,1H, J = 8.8Hz),7.96(d,1H, J = 7.7Hz),7.79(d,1H, J = 7.5Hz),7.60(dd,1H, J = 7.5Hz, J = 7.7Hz),7.41(d,2H, J = 8.5Hz),7.27(s,1H),7.18(dd,1H, J = 1.5Hz, J = 9.0Hz),6.82(d,2H, J = 8.5Hz),5.38(s,2H),3.88(s,3H), (ESI)m/z403(M+H)⁺。

[0583] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸乙酯;(ESI)m/z417(M+H)⁺。

[0584] 3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲基乙酯;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:9.56(s,1H),8.39(s,1H),8.08(s,1H),8.05(d,1H, J = 9.0Hz),7.95(d,1H, J = 7.8Hz),7.78(d,1H, J = 7.7Hz),7.58(dd,1H, J = 7.6Hz, J = 7.9Hz),7.41(d,2H, J = 8.3Hz),7.28(d,1H, J = 1.9Hz),7.18(dd,1H, J = 1.9Hz, J = 9.0Hz),6.82(d,2H, J = 8.3Hz),5.37(s,2H),5.18-5.14(m,1H),1.33(d,6H, J = 6.3Hz), (ESI)m/z431(M+H)⁺。

[0585] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯。

[0586] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸;(ESI)m/z389(M+H)⁺。

[0587] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酰胺;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:9.54(s,1H),8.38(s,1H),8.07-8.04(m,3H),7.87(d,1H, J = 8.0Hz),7.66(d,1H, J = 7.6Hz),7.51(m,1H),7.41(m,3H),7.28(d,1H, J = 2.0Hz),7.18(dd,1H, J = 9.2,2.0Hz),6.82(d,2H, J = 8.4Hz),5.33(s,2H), (ESI)m/z388/389。

[0588] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[4-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ:9.56(s,1H),8.41(s,1H),8.35(d,2H, J = 8.1Hz),8.09-8.01(m,3H),7.40(m,3H),7.22(dd,1H, J = 8.8,2.1Hz),6.82(d,2H, J = 8.7Hz),5.61(s,2H), (ESI)m/z481.6(M+H)⁺。

[0589] 3-(4-羟苯基)-7-({5-(3-甲氧基苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0590] 7-({5-[3,5-二(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:9.57(d,1H, J = 1.6Hz),8.69(s,2H),8.56(s,1H),8.41(d,1H, J = 2.0Hz),8.07(dd,1H, J = 8.8,2.0Hz),7.40(m,3H),7.22(d,1H, J = 8.8Hz),6.82(d,2H, J = 6.4Hz),5.63(s,2H), (ESI)m/z549.1(M+H)⁺

[0591] 3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲腈;(ESI)m/z438(M+H)⁺

[0592] 3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸;

[0593] 7-({5-(3-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ:9.55(s,1H),8.40(s,1H),8.08(d,1H, J = 8.7Hz),

8.00(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.94(d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.73-7.60(m, 2H), 7.42-7.38(m, 3H), 7.21(dd, 1H, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 6.82(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.59(s, 2H), (ESI)m/z 431(M+H)⁺。

[0594] 3-(4-羟苯基)-7-[(3-苯基(1,2,4-噁二唑-5-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;(ESI)m/z 413.4(M+H)⁺。

[0595] 3-(4-羟苯基)-7-({3-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;(ESI)m/z 481.6(M+H)⁺。

[0596] 3-(4-羟苯基)-7-({3-[4-氯苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;(ESI)m/z 447.2(M+H)⁺。

[0597] 3-(4-羟苯基)-2-(三氟甲基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-(1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.64(s, 1H), 8.45(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.39(s, 1H), 8.17-7.83(m, 3H), 7.53(d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.27(dd, 1H, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.08(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.82(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.65(s, 2H), (ESI)m/z 549(M+H)⁺。

[0598] 7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)-2-(三氟甲基)苯并吡喃-4-酮;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.67(s, 1H), 8.32(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.25(s, 1H), 8.17(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.02(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.54(d, 1H, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.27(dd, 1H, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.08(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.82(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 5.66(s, 2H)。(ESI)m/z 567(M+H)⁺。

[0599] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-2-(三氟甲基)苯并吡喃-4-酮;(ESI)m/z 579(M+H)⁺。

[0600] 3-{{3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基}苯甲腈;

[0601] 3-(3-{{3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基})-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸。

[0602] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0603] 7-{{5-(三氟甲基)(3-吡啶基)}甲氧基}-3-(4-{{6-(三氟甲基)(3-吡啶基)}甲氧基}苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0604] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0605] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(2-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0606] 2-{{3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基}-1,3-噁唑-5-羧酸甲酯;

[0607] 7-{{5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基}-3-{{4-[(甲磺酰基)氨基]-苯基}苯并吡喃-4-酮};

[0608] 2-{{3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基}-1,3-噁唑-5-羧酸;

[0609] 3-({3-[4-((1Z)-1-氨基-2-甲氧基-2-氮杂乙烯基)苯基]-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基)苯甲酸甲酯;

[0610] 7-{{2-[4-(4-氯苯基)吡啶基]乙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮};

- [0611] 3-(4-羟苯基)-7-[(6-吡啶基(3-吡啶基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0612] 7-[(2R)-2-羟基-3-([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0613] 3-(4-羟苯基)-7-([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基)甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0614] 7-((2R)-3-[(3,5-二氟苯基)甲基]氨基)-2-羟基丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0615] 7-(3-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基)-2-氧代丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0616] 3-(4-羟苯基)-7-(3-苯基丙氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0617] 7-{[5-(3-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0618] 3-(4-羟苯基)-7-{[3-(三氟甲基)苯基]乙氧基}苯并吡喃-4-酮;
- [0619] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0620] 3-(4-羟苯基)-7-[(2-苯基(1,3-噁唑-5-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0621] 7-({5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0622] 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0623] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-[(2-苯基(1,3-噁唑-4-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;
- [0624] 2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-乙酰胺;
- [0625] 7-{[5-(2-氯苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;
- [0626] 4-[7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-5-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;
- [0627] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0628] 3-(6-甲氧基(3-吡啶基))-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;
- [0629] 4-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;
- [0630] 4-[4-氧代-7-({3-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-5-基}甲氧基)苯并吡喃-3-基]苯甲腈;
- [0631] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮;
- [0632] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-[4-(甲

磺酰基) 苯基] 苯并吡喃-4-酮;

[0633] 4-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酰胺;

[0634] 3-(3-乙酰基苯基)-7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0635] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0636] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(5-氢吡唑-4-基)苯并吡喃-4-酮;

[0637] 3-[7-({3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸乙酯;

[0638] 3-(4-羟苯基)-7-({2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0639] 7-[2-(3-氟苯基)-2-氧代乙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0640] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0641] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-{{(4-甲基苯基)磺酰基}氨基}苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0642] 7-{{5-(2-氯苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0643] 7-{{5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0644] 3-(4-羟苯基)-7-(4-吡啶基甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0645] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0646] 2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]-乙酰胺;

[0647] 3-(4-羟苯基)-7-{2-氧代-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙氧基}苯并吡喃-4-酮;

[0648] 3-(1H-吡唑-5-基)-7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0649] 3-(4-羟苯基)-7-(2-苯基乙氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0650] 2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙腈;

[0651] 7-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0652] 5-{4-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯基}-1,3,5,6-四氢嘧啶-2,4-二酮;

[0653] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺;

[0654] 3-(4-羟苯基)-7-(2-吡啶基甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0655] 2-氟-5-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)

基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;

[0656] 7-(2-吡啶基甲氧基)-3-[4-(2-吡啶基甲氧基)苯基]苯并吡喃-4-酮;

[0657] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(4-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0658] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0659] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(2-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0660] 3-(4-羟苯基)-7-{[5-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲氧基}苯并吡喃-4-酮;

[0661] 7-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0662] 7-{[5-(3,4-二氯苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0663] 7-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0664] 7-[(2R)-2-羟基-3-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)丙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0665] 3-(4-羟苯基)-7-[2-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0666] 7-((2R)-3-{[(3,5-二氟苯基)甲基]氨基}-2-羟基丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0667] 2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯;

[0668] 其在标准水解条件下被水解以产生:

[0669] 2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,3-噁唑-4-羧酸;

[0670] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺;

[0671] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0672] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}-3-{4-[(甲磺酰基)-氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮;

[0673] 7-{3-[4-(4-氯苯基)吡唑基]丙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0674] 3-(4-羟苯基)-7-(3-苯基丙氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0675] 3-(4-羟苯基)-7-[(6-吡唑基(3-吡啶基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0676] 7-((2R)-2-羟基-3-苯基丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0677] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0678] 3-[(2-羟基-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]-苯甲酸;

[0679] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]乙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0680] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0681] 3-(4-羟苯基)-7-[(3-(3-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-5-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0682] 3-(4-羟苯基)-7-({3-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0683] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0684] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(4-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0685] (2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}(1,3-噁唑-4-基))-N-甲基甲酰胺;

[0686] 4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-7-甲氧基苯并吡喃-2-酮;

[0687] 7-{[5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]-苯基}苯并吡喃-4-酮;

[0688] 7-{[5-(3-氨基苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0689] 1-{2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙基}吡唑-4-羧酸乙酯;

[0690] 7-{2-[4-(3-氯苯基)哌嗪基]乙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0691] 3-(4-羟苯基)-7-(2-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪基}乙氧基)苯并吡喃-4-酮;

[0692] 3-(4-羟苯基)-7-[(5-(2-吡啶基)异噁唑-3-基)甲氧基]苯并吡喃-4-酮;

[0693] 7-({3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0694] 7-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0695] 7-((1R)-1-{3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0696] 7-((1S)-1-{3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;

[0697] 3-(4-羟苯基)-7-{2-[3-(三氟甲基)吡唑基]乙氧基}苯并吡喃-4-酮;以及

[0698] 7-(1-{3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)})-异丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮。

[0699] D. 化学式 (3) 的化合物的制备

[0700] 类似地,按照以上实施例 5A 或 5B 的步骤,用其中 3-苯基基团被硝基基团取代的商业上可获得的异黄酮代替 3-羟基异黄酮和/或用化学式 R^1CH_2X 的其它化合物(其中 R^1 和 X 如上文所定义)代替 3-氯甲基-5-(3-三氟甲基苯基)-[1,2,4]噁二唑,制备了化学式 (3) 的以下化合物。

[0701] 3-{[3-(4-硝基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯;(ESI)

m/z 432 (M+H)⁺。

[0702] 3-(4-硝基苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;(ESI)m/z 510.5 (M+H)⁺。

[0703] 7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-硝基苯基)苯并吡喃-4-酮;(ESI)m/z 528.1 (M+H)⁺。

[0704] 3-(3-{[3-(4-硝基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸丙-2-烯酯;(ESI)m/z 458 (M+H)⁺。

[0705] 3-{[3-(4-硝基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲腈;(ESI)m/z 399 (M+H)⁺。

[0706] 3-{[3-(4-硝基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯;(ESI)m/z 432 (M+H)⁺。

[0707] 7-(苯并噻唑-2-基甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮,以及

[0708] 3-[3-(4-硝基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基甲基]苯甲酸烯丙酯。

[0709] E 化学式 I 的化合物的制备,其中 R² 是 4-羟基, R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基, 变化 R¹

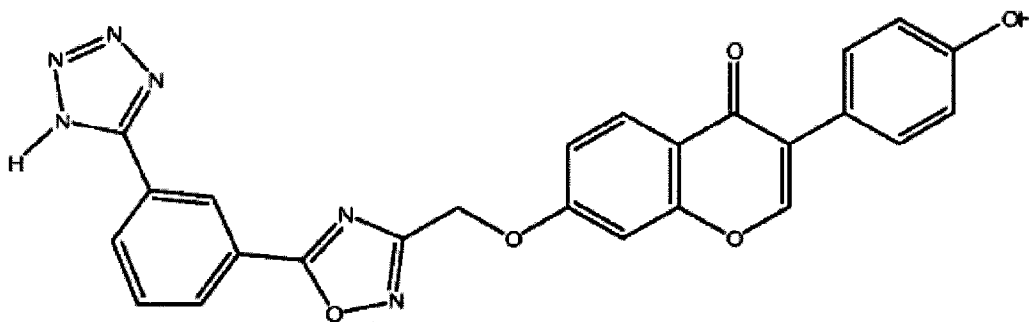
[0710] 类似地,按照以上实施例 5A 或 5B 的步骤,用其中 3-苯基基团被硝基基团取代的商业上可获得的异黄酮来代替 3-羟基异黄酮和 / 或用化学式 R¹CH₂X 的其它化合物(其中 R¹ 和 X 如上文所定义)来代替 3-氯甲基-5-(3-三氟甲基苯基)-[1,2,4] 噁二唑,制备了化学式 I 的其它化合物。

[0711] 实施例 6

[0712] 化学式 I 的化合物的制备

[0713] A. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R¹ 是 (3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基, R² 是 4-羟基, R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基

[0714]



[0715] 在 150 °C 下在 1,2-二甲氧基乙烷 (0.6ml) 中微波处理 3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲腈 (51mg, 0.117mmol)、氧化二丁锡 (IV) (15mg, 0.059mmol, 0.5 当量)、以及叠氮三甲基硅烷 (81mg, 0.702mmol, 6 当量) 的混合物 20 分钟。然后将反应混合物干燥装载在预填充柱(使用硅胶)上并通过快速层析(硅胶,梯度,100% CH₂Cl₂ 与 CH₂Cl₂/MeOH, 3 : 1) 进行纯化,以获得期望的由三甲基甲硅烷基保护的产物。将该中间体悬浮在乙腈 (2ml) 和水 (1ml) 中并加入一滴三氟乙酸。在真空下除去挥发性溶剂,以提供 3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(1,2,3,4-四唑-5-基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮 (4mg)。

[0716] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.57 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 3H), 8.09 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.92 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.6\text{Hz}$), 6.82 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.62 (s, 2H)。 (ES-) m/z 479.2 (M-1)

[0717] B. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是 (3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 苯基), R^2 是 4-羟基, R^3 是氢, X、Y 和 X 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基

[0718] 类似地, 从 3-{[3-(4-羟基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基] 甲基} 苯甲腈开始并按照以上 6A 的步骤, 制备了 3-(4-羟基苯基)-7-[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 苯基) 甲氧基] 苯并吡喃-4-酮。

[0719] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.31-6.81 (m, 5H), 5.42 (s, 2H)。 (ESI) m/z 435 (M+Na) $^+$, (ES-) m/z 411.1 (M-1)

[0720] C. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是 (3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 苯基)

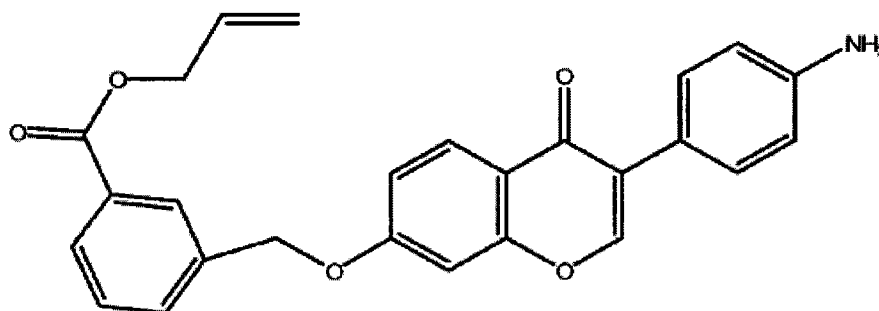
[0721] 类似地, 从化学式 I 的其它化合物开始, 其中 R^1 是被氰基取代的苯基, 并按照以上 6A 的步骤, 制备了化学式 I 的其它化合物, 其中 R^1 是 3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基) 苯基。

[0722] 实施例 7

[0723] 化学式 I 的化合物的制备

[0724] A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是 3-苯甲酸丙-2-烯酯并且 R^2 是氨基

[0725]



[0726] 在 60-65 $^{\circ}\text{C}$ 下加热如实施例 5d 中描述的制备的 3-[3-(4-硝基苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基甲基] 苯甲酸烯丙酯 (164.6mg, 0.36mmol), 和连二亚硫酸钠 (188mg, 1.08mmol) 在四氢呋喃 (8ml) 和水 (4ml) 中的悬浮液 1 小时。经 2 小时以 5 部分加入另外的连二亚硫酸钠 (1.13g, 6.48mmol)。在 60-65 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物过夜。反应混合物的 ^1H NMR 表明, 获得产物而没有起始原料。将反应混合物与硅胶 (2g) 混合, 在减压下除去溶剂, 然后将混合物施加于柱。通过快速层析、用二氯甲烷 / 甲醇 (98/2) 洗提来纯化硅胶混合物, 以提供作为黄色固体的 3-{[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基] 甲基} 苯甲酸丙-2-烯酯 (99.6mg, 65%)。 (ESI) m/z 428 (M+H) $^+$ 。

[0727] B. 化学式 I 的化合物的可替换制备, 其中 R^1 为 3-(叔丁氧基羰基) 苯基甲基, 并且 R^2 为氨基

[0728] 在 3L 3-颈圆底烧瓶中, 将起始物质 (58.00g, 122.50mmol, 3-((3-(4-硝基苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基) 甲基) 苯甲酸叔丁基酯, 99.8% 纯度) 悬浮在 AcOH (348mL, Aldrich) 中。在 30 分钟内, 向悬浮液中加入 Zn (40.04g, 612.50mmol, 5.0 当量, Aldrich)。用冰水浴冷却悬浮液使得内部温度可以维持在 20-35 $^{\circ}\text{C}$ 之间, 因为反应是极端放热的。在加入 Zn 后, 去除冰水浴, 并使反应容器加热至室温 (22 $^{\circ}\text{C}$)。30 分钟搅拌后,

HPLC 分析表明形成期望的产物, 99.25%。在相同的温度下搅拌反应混合物 1 小时。

[0729] 在环境温度向所述反应混合物中加入 EtOAc (1800mL, J. T. Baker), 并且搅拌混合物 20 分钟。随后混合物通过具有硅藻土 (30g, Aldrich) 的玻璃过滤器 (350mL, 具有精细盖) 进行过滤以去除副产物, ZnOAc。在玻璃过滤器上用 EtOAc (250mL) 冲洗在硅藻土上形成的所得的黄色残留物以产生黄色滤液 (滤液 1, 大约 2100mL)。仅去除硅藻土上的黄色残留物, 并悬浮在 EtOAc (1500mL) 中。悬浮液搅拌 40 分钟。利用硅藻土和上面使用的玻璃过滤器, 过滤悬浮液。硅藻土上所得的黄色残留物在玻璃过滤器上用 EtOAc (250mL) 洗涤以产生非常明亮的黄色滤液 (滤液 2, 大约 1800mL)。

[0730] 合并滤液 1 和滤液 2 (大约 3900mL) 并分成 3 部分 (大约 1300mL)。每个部分在 2L 分离漏斗中用盐水 (10% NaCl/H₂O, 800mL) 洗涤, 并在 2L Erlen-Myer 烧瓶 (x3) 中用 Na₂SO₄ (80g, Aldrich) 干燥 1 小时。借助通过一块棉花过滤去除 Na₂SO₄ 后, 在减压下在 50°C 下去除溶剂。余量的溶剂在 22°C 下通过高真空去除 6 小时以产生作为黄色固体的期望产物 (61.08g, 被约 100mol% 的 AcOH 污染)。重复具有类似规模的类似的反应另外的三次以消耗起始物质并提供最终产物, 3-((3-(4-氨基苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲基叔丁酯。

[0731] C. 化学式 I 的化合物的制备, 变化 R¹

[0732] 类似地, 用化学式 (3) 的其它化合物代替 3-[3-(4-硝基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基甲基] 苯甲酸烯丙酯, 并按照以上 7A 或 7B 的步骤, 制备了化学式 (4) 的以下化合物:

[0733] 3-(4-氨基苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.46 (d, 1H, J = 7.9Hz) 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.6Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.9Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 7.9Hz, J = 7.9Hz), 7.37 (d, 1H, J = 1.8Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.3Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 1.8Hz, J = 8.9Hz), 6.61 (d, 2H, J = 8.3Hz), 5.60 (s, 2H), 5.23 (s, 2H); (ESI)m/z 480 (M+H)⁺。

[0734] 3-{[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯; (ESI)m/z 402 (M+H)⁺

[0735] 7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-氨基苯基)苯并吡喃-4-酮; (ESI)m/z 498.2 (M+H)⁺。

[0736] 3-{[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲腈; (ESI)m/z 369 (M+H)⁺。

[0737] 3-{[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酰胺; (ESI)m/z 387 (M+H)⁺。

[0738] C. 化学式 I 的化合物的制备, 变化 R¹

[0739] 类似地, 用化学式 (3) 的其它化合物代替 3-[3-(4-硝基苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基甲基] 苯甲酸烯丙酯, 并按照以上 7A 或 7B 的步骤, 制备了化学式 I 的其它化合物。

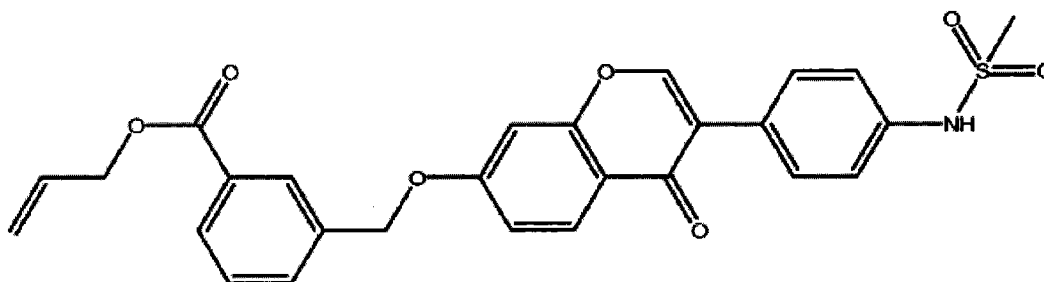
[0740] 实施例 8

[0741] 化学式 I 的化合物的制备

[0742] A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R¹ 是 3-(丙-2-烯基)苯甲酸酯, R² 是 4-[(甲

磺酰基)氨基, R^3 是氢, X、Y 和 Z 是 $-CH-$, V 是氧, 并且 W 是亚甲基

[0743]



[0744] 在 0°C 下, 向如实施例 7A 中描述的制备的 3-[[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基]苯甲酸丙-2-烯酯 (169.5mg, 0.397mmol) 和无水吡啶 (34.5mg, 0.44mmol) 在干燥的二氯甲烷 (3mL) 中的混合物中加入甲磺酰氯 (68.1mg, 0.60mmol)。然后在室温下搅拌混合物 21 小时, 接着与硅胶混合, 并在减压下除去溶剂。快速层析硅胶混合物, 用二氯甲烷/甲醇 (99.5/0.5) 洗提, 以提供作为白色固体的 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸丙-2-烯酯 (160.9mg)。 (ESI) m/z 506 ($M+H$)⁺。

[0745] B. 化学式 I 的化合物的可替换制备, 其中 R^1 为 3-(叔丁氧基羰基)苯基, R^2 为 4-[(甲磺酰基)氨基], R^3 为氢, X、Y 和 Z 为 $-CH-$, V 为氧, 以及 W 为亚甲基

[0746] 在 3L 3-颈圆底烧瓶中, 将如在实施例 7B 中制备的 3-((3-(4-氨基苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯 (474.05mmol) 溶解在吡啶 (1053mL, Aldrich) 中以产生橙色溶液。在 10 分钟内向该溶液中加入 MeSO_2Cl (81.45g, 711.08mmol, 1.5 当量, Aldrich)。用冰水浴冷却反应混合物, 使得内部温度可以维持在 $20-35^{\circ}\text{C}$ 之间, 因为所述反应是轻微放热的。在加入 MeSO_2Cl 后, 去除冰水浴, 并且使反应容器加热到环境温度 (22°C)。

[0747] 在搅拌 1 小时后, HPLC 分析显示期望的产物和起始物质, 分别是 98.55% 和 0.30%。在 1.5 小时搅拌后, 向得到的橙色悬浮液中缓慢加入 H_2O (1900mL, 在 CVT 处蒸馏)。将所述悬浮液分成三个部分 (放入三个 3L 圆底烧瓶中)。向每个烧瓶中单独地加入 H_2O (1185mL, 在 CVT 处蒸馏) (加入的 H_2O 的总量: 5455mL, 11.5mL/mmol)。混合物在环境温度 (22°C) 下搅拌至少 30 分钟并通过 2L 过滤漏斗 (粗的) 过滤以收集粗产物。将漏斗上的粗产物转移到 4LErlen-Myer 烧瓶中并悬浮在 H_2O (2800mL) 中。搅拌 20 分钟后, 悬浮液通过 2L 过滤漏斗 (粗的) 过滤以收集粗产物。悬浮在 4L 烧瓶中的 H_2O (2800mL) 中, 再重复一次过滤。将过滤漏斗上的残留物置于干燥的碟子上 (大约 500mL 的体积) (在该点上 1162g)。

[0748] 将湿润的粗产物在高真空下在 60°C 下干燥 54 小时以产生作为浅黄色块状粉末的干燥粗产物。将它放置在另一 3L 3-颈圆底烧瓶中并悬浮在 DMF (3mL/g, 729mL, Aldrich) 中。利用加热套加热悬浮液, 使得内部温度可以达到 90°C 。用水浴冷却悬浮液 10 分钟。当内部温度变成 40°C 时, 加入 MeOH (1000mL, Aldrich)。将悬浮液分入 2 个烧瓶 (3L 3-颈圆底烧瓶) 中。向每个烧瓶中加入 MeOH (1322mL)。(加入的 MeOH 的总量: 3644mL, 15mL/g)。在环境温度下搅拌至少 1 小时后, 通过 2L 过滤漏斗 (中等) 过滤悬浮液。用 MeOH (总量 1200mL) 冲洗过滤器上的产物。将过滤漏斗上的残留物置于干燥的碟子上 (大约 500mL 体

积)(在该点处 202.32g)。在高真空下在 60℃下干燥湿润产物 4 小时以产生作为浅黄色粉末的 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯。

[0749] C. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R² 是 4-[(甲磺酰基)氨基],R³ 是氢,X、Y 和 Z 是 -CH-,V 是氧,并且 W 是亚甲基,变化 R¹

[0750] 类似地,用化学式 (4) 的其它化合物代替 3-[[3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基]苯甲酸丙-2-烯酯,并按照以上 8A 或 8B 的步骤,制备了化学式 I 的以下化合物,其中 R² 是 4-[(甲磺酰基)氨基]:

[0751] 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸甲酯;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.84(br s,1H),8.46(s,1H),8.10(s,1H),8.07(d,1H,J = 8.9Hz),7.96(d,1H,J = 7.8Hz),7.80(d,1H,J = 7.7Hz),7.62-7.56(m,3H),7.30(s,1H),7.27(d,2H,J = 8.1Hz),7.20(dd,1H,J = 1.5Hz,J = 9.0Hz),5.39(s,2H),3.03(s,3H)。(ESI)m/z 480(M+H)⁺。

[0752] 3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ :9.86(s,1H),8.49(s,1H),8.45(d,1H,J = 7.8Hz),8.38(s,1H),8.12(d,1H,J = 8.1Hz),8.08(d,1H,J = 9.0Hz),7.91(dd,1H,J = 7.9Hz,J = 7.9Hz),7.57(d,2H,J = 8.6Hz),7.41(d,1H,J = 2.3Hz),7.28-7.21(m,3H),5.61(s,2H),3.03(s,3H)。(ESI)m/z558(M+H)⁺。

[0753] 7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ :9.85(s,1H),8.49(s,1H),8.33-8.08(m,4H),7.56(d,2H,J = 8.7Hz),7.42-7.22(m,4H),5.62(s,2H),3.02(s,3H)。(ESI)m/z576.1(M+H)⁺。

[0754] 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]-苯甲腈;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.84(s,1H),8.47(s,1H),8.07(d,1H,J = 9.2Hz),8.00(s,1H),7.86(d,2H,J = 7.6Hz),7.66(dd,1H,J = 7.6,7.6Hz),7.57(d,2H,J = 8.8Hz),7.31-7.20(m,4H),5.36(s,2H),3.03(s,3H)。(ESI)m/z447(M+H)⁺。

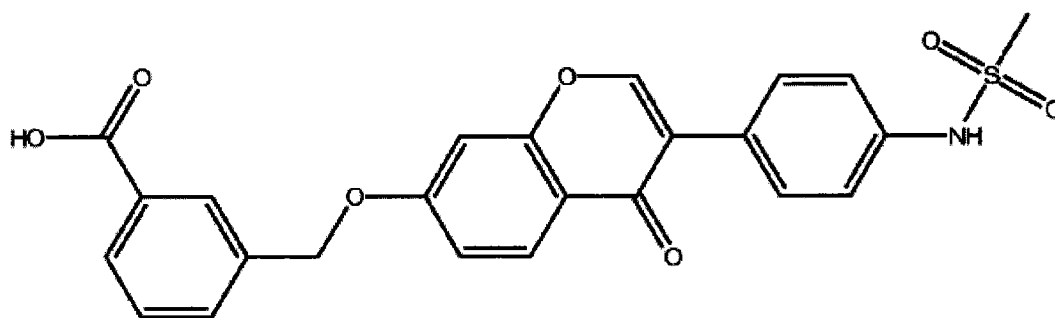
[0755] 3-[[3-(4-甲磺酰基氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基]苯甲酰胺;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.83(s,1H),8.46(s,1H),8.06(d,1H,J = 8.9Hz),8.01(s,2H),7.87(d,1H,J = 7.5Hz),7.65(d,1H,J = 7.9Hz),7.57(d,2H,J = 8.6Hz),7.50(dd,1H,J = 7.7,7.7Hz),7.40(br s,1H),7.30(d,1H,J = 2.2Hz),7.26(d,2H,J = 8.6Hz),7.19(dd,1H,J = 2.2,8.9Hz),5.33(s,2H),3.02(s,3H)。(ESI)m/z465(M+H)⁺。

[0756] 实施例 9

[0757] 化学式 I 的化合物的制备

[0758] A. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R¹ 是 3-苯甲酸,R² 是 4-[(甲磺酰基)氨基],R³ 是氢,X、Y 和 Z 是 -CH-,V 是氧,并且 W 是亚甲基

[0759]



[0760] 向 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸丙-2-烯酯 (88.8mg, 0.176mmol)、四(三苯基膦)钼(0) (10mg, 0.009mmol) 在干燥的四氢呋喃 (2ml) 中的溶液中加入吗啉 (77mg, 0.88mmol), 并在室温和氩气下搅拌混合物 2 小时。然后在减压下除去溶剂, 并将残留物溶解在丙酮中, 与硅胶混合, 在减压下除去溶剂, 然后用包含 1% 乙酸的二氯甲烷/甲醇 (95/5) 洗提硅胶, 以提供 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.1 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.58-7.45 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.20 (dd, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 8.9\text{Hz}$), 5.38 (s, 2H), 3.03 (s, 3H)。 (ESI) m/z 466 ($M+H$) $^+$ 。

[0761] B. 化学式 I 的化合物的可替换制备, 其中 R^1 为 3-苯甲酸, R^2 为 4-[(甲磺酰基)氨基], R^3 为氢, X、Y 和 Z 为 $-\text{CH}-$, V 为氧, 以及 W 为亚甲基

[0762] 在 3L 3 颈圆底烧瓶中, 将 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯 (157.88g, 302.70mmol) 悬浮在 HCO_2H (1026mL, 6.5mL/g, Aldrich) 中。利用加热套在 50°C (内部温度) 下加热混合物 1 小时。HPLC 分析表明期望的产物和起始物质, 分别为 98.61% 和 1.39%。在大约 30 分钟将内部温度增加到 80°C 。在 80°C 下加热 2 小时后, HPLC 分析表明期望的产物和起始物质, 分别为 99.82% 和 0.18%。关掉加热套, 并且使悬浮液冷却到环境温度, 然后搅拌 8 小时 (期望的产物, 99.86%, 以及起始物质, 0.14%)。

[0763] 在搅拌 8 小时后, 在室温 (22°C) 下向反应混合物中加入 H_2O (1104mL, 在 CVT 处蒸馏)。将混合物分为 2 部分 (放入 3L 3 颈烧瓶 x2)。向每个烧瓶中加入 H_2O (1500mL)。在该点处加入的水的总量为 4104mL。在冰水浴冷却下, 搅拌悬浮液至少 1 小时。通过 2L 过滤漏斗 (中等) 来过滤悬浮液。在过滤器上用 H_2O (总共 1000mL) 冲洗残留物。将获得的残留物放入 4L Erlen-Myer 烧瓶中并悬浮在 H_2O (3000mL) 中。将混合物搅拌 20 分钟并通过 2L 过滤漏斗 (中等) 过滤。在过滤器上用 H_2O (500mL) 冲洗残留物。悬浮在 4L 烧瓶中的 H_2O (3000mL) 中, 并且再重复一次过滤。获得的湿润物质为 197.06g (非常浅的棕色湿润粉末)。将它置于两个干燥的碟子上并在高真空下在 60°C 下干燥 18 小时, 以提供 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸。

[0764] C. 化学式 I 的化合物的再结晶, 其中 R^1 为 3-苯甲酸, R^2 为 4-[(甲磺酰基)氨基], R^3 为氢, X、Y 和 Z 为 $-\text{CH}-$, V 为氧, 以及 W 为亚甲基

[0765] 来自实施例 9B 的 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸如下从 DMF (554mL, 4mL/g) -MeOH (4424mL, 32mL/g) 被再结晶。将粗产

物分成 2 部分 (每个 69.25g, 放入 3L 3 颈烧瓶 x2)。在环境温度 (22°C) 下向每个烧瓶中加入 DMF (277mL, Aldrich) 以溶解粗产物 (浅棕色溶液)。在 10 分钟内向每种溶液中加入 MeOH (2216mL)。MeOH 的加入使溶液成为悬浮液 (奶油色)。在搅拌 1 小时后, 两个悬浮液均通过 2L 玻璃过滤器 (中等) 过滤。用 MeOH (总共 1108mL) 冲洗过滤器上的残留物。将过滤器上的残留物 (非常非常浅的橙色湿润粉末, 465.79g) 转移至干燥的碟子, 并在高真空下在 60°C 下干燥 12 小时, 以去除 MeOH。在干燥 12 小时后, 获得非常浅的黄色粉末 (130.56g, 被 DMF 12-14% 污染)。该污染的产物在高真空下在 175°C 下被再次干燥 20 小时以完全去除 DMF。终产物作为非常浅的黄色粉末获得而没有任何 DMF 污染。

[0766] D. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R¹ 是 3-苯甲酸, R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基, 变化 R²

[0767] 类似地, 用其中 R¹ 是苯甲酸丙-2-烯酯的化学式 I 的其它化合物代替 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸丙-2-烯酯, 并按照以上 9A 或 9B 的步骤, 制备了化学式 I 的以下化合物, 其中 R¹ 是苯甲酸:

[0768] 3-[(3-{4-羟基苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 13.1 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.94 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.75 (d, 1H, J = 7.7Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 7.5Hz, J = 7.8Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.29 (d, 1H, J = 1.9Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 1.9Hz, J = 9.0Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.7Hz), 5.37 (s, 2H)。 (ESI) m/z 389 (M+H)⁺。

[0769] 3-(3-{[3-(4-羟基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 13.5 (s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 7.7Hz), 8.25 (d, 1H, J = 7.8Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.9Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 7.8Hz, J = 7.8Hz), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H, J = 1.6Hz, J = 9.0Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.4Hz), 5.59 (s, 2H)。 (ESI) m/z 457 (M+H)⁺。

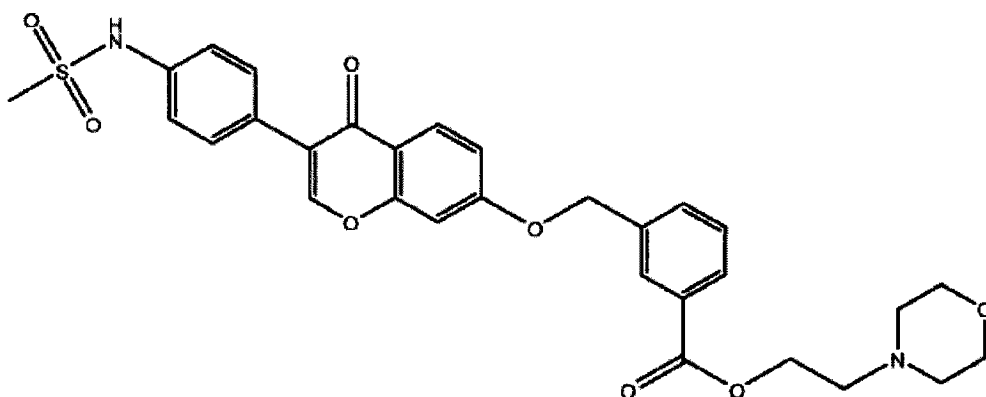
[0770] 3-[(3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸; (ESI) m/z 388 (M+H)⁺。

[0771] 实施例 10

[0772] 化学式 I 的化合物的制备

[0773] A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R¹ 是 3-((2-吗啉基乙氧基)羰基)苄基, R² 是 4-[(甲磺酰基)氨基], R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基

[0774]



[0775] 在 100mL 圆底烧瓶中,在氮气氛下,3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸 (315.0mg,0.677mmol) 用 THF (6mL) 中的三乙胺 (137.0mg,1.354mmol,2.0 当量) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (198.2mg,0.812mmol,1.2 当量) 处理。在室温下搅拌混合物 1 小时。向混合物中加入 4-羟乙基吗啉 (133.2mg,1.016mmol,1.5 当量) 在 THF (3mL) 和二甲基氨基吡啶 (82.7mg,0.677mmol,1.0 当量) 中的溶液。再次,在室温下搅拌混合物 1 小时。向混合物中加入 H₂O (50mL), 并且整体用 EtOAc (50mL×3) 提取。用盐水 (50mL) 冲洗合并的有机层并用 Na₂SO₄ 干燥。在减压下去除溶剂以产生粗混合物。粗混合物通过柱层析纯化 (SiO₂ = 80g, 2.5% MeOH/CH₂Cl₂ 到 5% MeOH/CH₂Cl₂) 以产生作为无色固体的 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-吗啉基乙酯。

[0776] B. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R² 是 4-[(甲磺酰基)氨基], R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基, 变化 R¹

[0777] 类似地,用 1-(2-羟乙基)-4-甲基哌嗪代替 4-羟乙基吗啉,并按照上面 10A 的步骤,制备了 3-((3-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-7-基氧基)甲基)苯甲酸 2-(4-甲基哌嗪)乙酯。

[0778] C. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R² 是 4-[(甲磺酰基)氨基], R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基, 变化 R¹

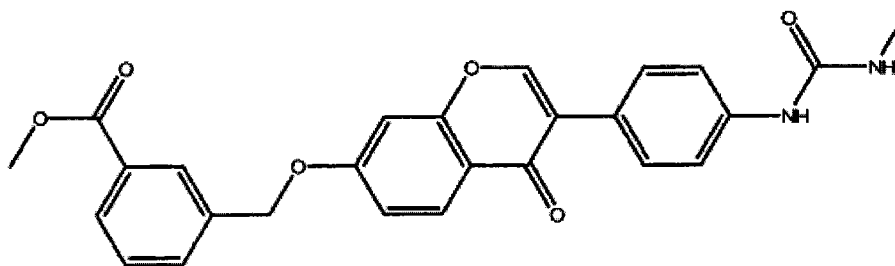
[0779] 类似地,用化学式 R²⁰OH 的其他化合物代替 4-羟乙基吗啉,并按照上面 10A 的步骤,制备了化学式 I 的其他化合物。

[0780] 实施例 11

[0781] 化学式 I 的化合物的制备

[0782] A. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R¹ 是 3-甲基苯甲酸酯, R² 是 4-[(甲基氨基)羰基氨基], R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基

[0783]



[0784] 将 3-[(3-(4-氨基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸甲酯 (100mg,0.25mmol) 和异氰酸甲酯 (57mg) 在四氢呋喃 (1mL) 中的悬浮液置于封闭管中,并且在室温下搅拌混合物 3 天。反应混合物用二氯甲烷调成浆料,并在减压下除去溶剂,以提供粗 3-[(3-(4-[(甲基氨基)羰基氨基]苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸甲酯。将固体溶解在甲醇/二氯甲烷的混合物中,与硅胶混合,除去溶剂,然后用甲醇/二氯甲烷 (3/97) 洗提硅胶,以提供 90mg 的纯产物。(ESI)m/z 459 (M+H)⁺。

[0785] B. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R¹ 是苯甲酸 3-甲酯, R² 是 4-乙酰氨基, R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚甲基

[0786] 类似地,用乙酰氯代替异氰酸甲酯,并按照以上 11A 的步骤,制备了 3-((3-[4-(乙

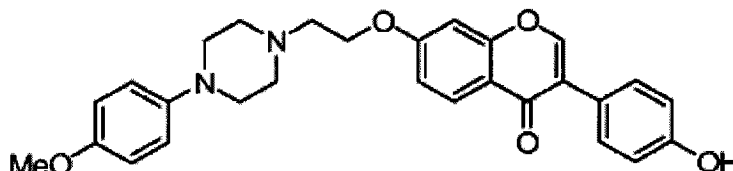
酰氨基) 苯基]-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基} 甲基) 苯甲酸甲酯。

[0787] 实施例 12

[0788] 化学式 I 的化合物的制备

[0789] A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是 2-[4-(4-甲氧基苯基) 哌嗪基], R^2 是 4-羟基, R^3 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚乙基

[0790]



[0791] 步骤 1

[0792] 将 1-(4-甲氧基苯基) 哌嗪溶解在 N, N-二甲基甲酰胺中, 并加入碳酸钾和 1-溴-2-氯乙烷。在室温下搅拌所得的混合物过夜, 滤出固体物质, 然后在减压下从滤液中除去溶剂。通过 biotage 层析、用 3 : 7 乙酸乙酯 : 己烷洗提来纯化残留物, 以提供 1-[4-(2-氯乙基) 哌嗪基]-4-甲氧基苯。

[0793] 步骤 2

[0794] 向 1-[4-(2-氯乙基) 哌嗪基]-4-甲氧基苯 (0.929mmol) 和 4,7-二羟基异黄酮 (0.929mmol) 在丙酮 (10ml) 中的溶液中加入 11% 氢氧化钾 (0.5ml), 并且在回流温度下搅拌混合物 48 小时。加入足够的甲醇以沉淀未反应的起始材料, 将其滤出, 然后在减压下从滤液中除去溶剂。通过 biotage 柱层析、用 5% 甲醇 / 二氯甲烷洗提来纯化残留物, 以提供纯 3-(4-羟基苯基)-7-[2-[4-(4-甲氧基苯基) 哌嗪基] 乙氧基] 苯并吡喃-4-酮。

[0795] B.

[0796] 类似地, 制备了以下哌嗪基衍生物:

[0797] 7-[2-[4-(4-氟苯基) 哌嗪基] 乙氧基]-3-(4-羟基苯基) 苯并吡喃-4-酮;

[0798] 3-(4-羟基苯基)-7-(2-哌嗪基乙氧基) 苯并吡喃-4-酮;

[0799] N-(3-氟苯基)(4-[2-[3-(4-羟基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基] 乙基]-哌嗪基) 甲酰胺;

[0800] 7-[2-(4-[(3-氟苯基) 氨基] 硫代甲基) 哌嗪基] 乙氧基]-3-(4-羟基苯基) 苯并吡喃-4-酮;

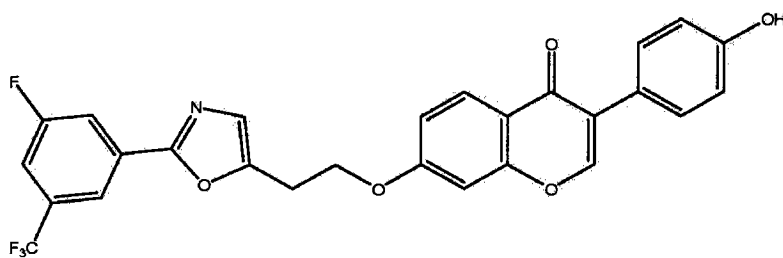
[0801] N-(2,4-二氟苯基)(4-[2-[3-(4-羟基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基] 乙基] 哌嗪基) 甲酰胺;

[0802] 实施例 13

[0803] 化学式 I 的化合物的制备

[0804] A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是 2-[3-氟-5-(三氟甲基) 苯基]-1,3-噁唑, R^2 是 4-羟基, R^3 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是亚乙基

[0805]



[0806] 步骤 1

[0807] 在 50ml 圆底烧瓶中放置丙二酸二乙酯 (3.72g, 23.25mmol, 5 当量) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (10mL)。在室温下, 经 10 分钟, 向该溶液中分批加入氢化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液, 744.0mg, 18.6mmol, 4.0 当量)。在搅拌 30 分钟以后, 在 0°C 下经 15 分钟, 加入 4-(氯甲基)-2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑 (1.30g, 4.65mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液, 然后将反应混合物加热至环境温度。在室温下向所述混合物中加入碘化钠 (697.0mg, 4.65mmol, 1 当量)。在相同温度下搅拌反应混合物 2 小时。然后将水加入到反应混合物 (30mL) 中并用乙酸乙酯 (30mL×3) 对整体进行提取。合并有机层, 用盐水 (30mL) 洗涤并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂以后, 通过硅胶柱层析 ($\text{SiO}_2 = 80\text{g}$, 己烷: EtOAc = 7 : 1) 重复纯化粗混合物。获得作为无色粉末的期望的产物, 2-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-4-基}甲基)丙烷-1,3-二酸二乙酯 (1.75g)。

[0808] 步骤 2

[0809] 使用步骤 1 的产物而无需进一步纯化。将产物 (606.7mg, 1.50mmol) 置于 50mL 圆底烧瓶中, 并加入氯化锂 (127.6mmol, 3.01mmol, 2 当量)、二甲亚砜 (5mL) 和水 (0.5mL), 然后在 190-195°C 下加热混合物 3 小时。向反应混合物中加入水 (30mL) 并用乙酸乙酯 (30mL×3) 对整体进行提取。用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂以后, 通过硅胶柱层析 ($\text{SiO}_2 = 80\text{g}$, 己烷: EtOAc = 3 : 1) 来纯化粗混合物。获得作为浅黄色油的期望的产物, 3-{2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-4-基}丙酸乙酯 (345.5mg)。

[0810] 步骤 3

[0811] 将步骤 2 的产物 (330.0mg, 0.996mmol) 置于 250mL 圆底烧瓶中并溶解在四氢呋喃 (3mL) 中。在 0°C 和氮气氛围下用氢化铝锂处理溶液。在搅拌 30 分钟以后, 将硅藻土 (3g) 加入到反应混合物中, 接着依次加入甲醇 (5mL) 和水 (3mL)。通过玻璃过滤器来过滤所得的悬浮液, 并用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤在过滤器上的残留物。在减压下除去溶剂, 以产生无色油 (298.3mg)。通过硅胶柱层析 ($\text{SiO}_2 = 80\text{g}$, 己烷: EtOAc = 7 : 1) 来纯化粗混合物, 以产生作为无色油的 3-{2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-4-基}丙-1-醇 (255.3mg, 0.883mmol, 89%)。

[0812] 步骤 4

[0813] 向 3-{2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-4-基}丙-1-醇 (250.3mg, 0.865mmol) 中加入磷酸三苯酯 (295.4mg, 0.952mmol, 1.1 当量) 和甲基碘 (184.2mg, 1.298mmol, 1.5 当量) 的混合物。在 130°C 下加热混合物, 同时加入另外量的甲基碘 (184.2mg, 1.298mmol, 1.5 当量)。加热反应混合物总共 2 小时, 然后通过柱层析 ($\text{SiO}_2 = 25\text{g}$, 己烷/EtOAc = 7 : 1) 接着通过制备性 TLC ($\text{SiO}_2 = 6$ 个板, 己烷/EtOAc = 15 : 1) 加

以纯化,以产生作为无色油的 2-[5- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基]-4-(3- 碘丙基)-1,3- 噁唑 (116.1mg,0.291mmol,34%)。

[0814] 步骤 5

[0815] 将 4',7-二羟基异黄酮 (31.3mg,0.123mmol)、2-[5- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基]-4-(3- 碘丙基)-1,3- 噁唑 (48.9mg,0.123mmol,1.0 当量) 以及碳酸铯 (40.0mg,0.123mmol,1.0 当量) 置于 25mL 烧瓶中。在室温下向该烧瓶中加入二甲亚砜 (3mL) 以溶解起始物质,并在室温下搅拌反应混合物 15 小时。向混合物中加入水 (30mL) 并用乙酸乙酯 (30mL×3) 对整体进行提取。用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层并用硫酸钠干燥,以产生作为无色油的粗混合物 (64.2mg)。通过柱层析 ($\text{SiO}_2 = 80\text{g}$, 己烷/EtOAc = 2 : 1 至 1 : 1) 来纯化粗混合物,以产生作为无色晶体的 7-(2-{2-[3- 氟 -5-(三氟甲基) 苯基](1,3- 噁唑 -5- 基)} 乙氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮 (49.1mg,0.0934mmol,76%)。

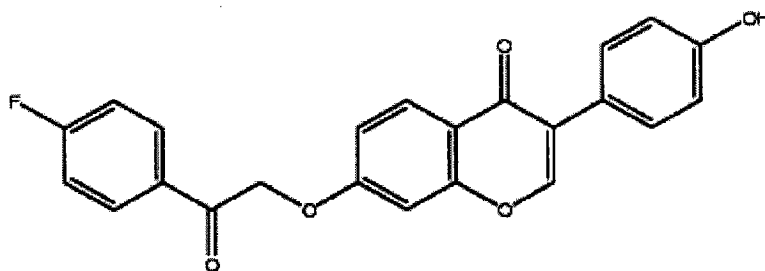
[0816] 类似地制备 7-(3-{2-[3- 氟 -5-(三氟甲基) 苯基](1,3- 噁唑 -4- 基)} 丙氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮。

[0817] 实施例 14

[0818] 化学式 I 的化合物的制备

[0819] A. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R^1 是 4- 氟苯基, R^2 是 4- 羟基, R^3 是氢,X、Y 和 Z 是 $-\text{CH}-$,V 是氧,并且 W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$

[0820]



[0821] 将二羟基异黄酮 (0.2g,0.78mmol) 悬浮在丙酮 (10ml) 中,并向该悬浮液中加入 2- 溴 -1-(4- 氟苯基) 乙 -1- 酮 (0.16g,0.75mmol) 和 11% 氢氧化钾 (0.78mmol)。回流混合物 24 小时,并在减压下除去溶剂。用水处理残留物,超声处理,过滤,并风干。用甲醇研磨固体,过滤,以提供 7-[2-(4- 氟苯基)-2- 氧代乙氧基]-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮。如果期望,可以通过制备性薄层层析法、用二氯甲烷 / 甲醇 15/1 洗提来进一步纯化产物。

[0822] B.

[0823] 类似地,按照以上实施例 14A 的步骤,用其它卤代苯乙酮衍生物代替 2- 溴 -1-(4- 氟苯基) 乙 -1- 酮,制备了以下化合物:

[0824] 7-[2-(3- 氟苯基)-2- 氧代乙氧基]-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮;

[0825] 3-(4- 羟苯基)-7-{2- 氧代 -2-[2-(三氟甲基) 苯基] 乙氧基} 苯并吡喃 -4- 酮;

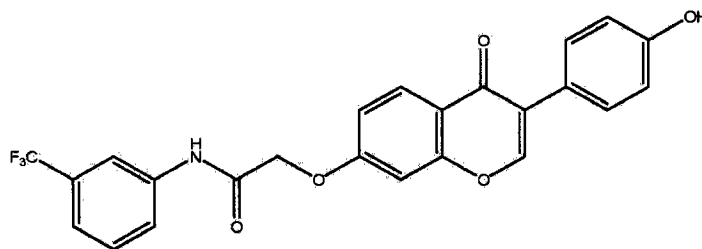
[0826] 3-(4- 羟苯基)-7-{2- 氧代 -2-[2-(三氟甲基) 苯基] 乙氧基} 苯并吡喃 -4- 酮。

[0827] 实施例 15

[0828] 化学式 I 的化合物的制备

[0829] A. 化学式 I 的化合物的制备,其中 R^1 是 3- 三氟甲基苯基, R^2 是 4- 羟基, R^3 是氢,X、Y 和 Z 是 $-\text{CH}-$,V 是氧,并且 W 是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$

[0830]



[0831] 将二羟基异黄酮 (0.2g, 0.78mmol) 悬浮在丙酮 (10ml) 中, 并向该悬浮液中加入 2-氯-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺 (0.18g, 0.78mmol) 和 11% 氢氧化钾 (0.78mmol)。回流混合物 24 小时, 并在减压下除去溶剂。用水处理残留物, 超声处理, 过滤, 并风干。用甲醇研磨固体, 过滤, 以提供 2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺。如果期望, 可以通过制备性薄层层析法、用二氯甲烷/甲醇 15/1 洗提来进一步纯化产物。

[0832] B.

[0833] 类似地, 按照以上实施例 15A 的步骤, 用其它卤代乙酰胺衍生物代替 2-氯-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺, 制备了以下化合物:

[0834] N-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺;

[0835] 2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]-N-[2-(三氟甲基)-苯基]乙酰胺;

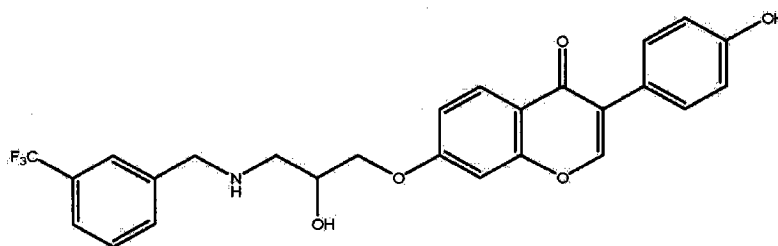
[0836] N-(3-氟苯基)-2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺;

[0837] N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺。

[0838] 实施例 16[0839] 化学式 I 的化合物的制备

[0840] A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是 3-三氟甲基苯基, R^2 是 4-羟基, R^3 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是 -CH₂NHCH₂CH(OH)CH₂-

[0841]

[0842] 步骤 1

[0843] 在 80°C 下, 搅拌 7-羟基-3-(4-甲氧基苯基)苯并吡喃-4-酮 (0.86g, 3.21mmol)、表氯醇 (1.25ml, 16mmol) 和碳酸钾 (0.89g, 6.42mmol) 在二甲基甲酰胺 (20ml) 中的混合物 3 小时。在减压下除去溶剂以后, 将水加入到残留物中, 并且滤出沉淀物, 然后用水洗涤。通过在硅胶上层析、用乙酸乙酯/己烷 (1:4 至 2:3) 洗提来纯化粗产物, 以提供 3-(4-甲氧基苯基)-7-(环氧乙-2-基甲氧基)苯并吡喃-4-酮。

[0844] 步骤 2

[0845] 在 78℃ 下, 在乙醇 (15ml) 中搅拌 3-(4- 甲氧基苯基)-7-(环氧乙 -2- 基甲氧基) 苯并吡喃 -4- 酮 (0.24g, 0.74mmol)、3-(三氟甲基) 苄胺 (0.11ml, 0.74mmol) 以及二异丙基乙胺 (0.26g, 1.47mmol) 过夜。在减压下除去溶剂, 并在硅胶上层析残留物, 用 5% 甲醇 / 二氯甲烷洗提, 接着从乙酸乙酯 / 己烷再结晶, 以提供 7-[2- 羟基 -3-({[3-(三氟甲基) 苯基] 甲基} 氨基) 丙氧基]-3-(4- 甲氧基苯基) 苯并吡喃 -4- 酮。

[0846] 步骤 3

[0847] 在 °C 下, 向 7-[2- 羟基 -3-({[3-(三氟甲基) 苯基] 甲基}-氨基) 丙氧基]-3-(4- 甲氧基苯基) 苯并吡喃 -4- 酮 (38mg, 0.076mmol) 在二氯甲烷中的搅拌悬浮液中加入三溴化硼 (1M, 0.38ml)。在室温下搅拌所得的混合物 4 小时, 然后在减压下除去溶剂。通过制备性薄层层析法、用 10% 甲醇 / 二氯甲烷洗提来纯化残留物, 以提供 3-(4- 羟基苯基)-7-[2- 羟基 -3-({[3-(三氟甲基) 苯基] 甲基} 氨基) 丙氧基] 苯并吡喃 -4- 酮。

[0848] B.

[0849] 类似地, 按照以上实施例 16A 的步骤, 但用 3,5- 二氟苄胺代替 3-(三氟甲基) 苄胺, 制备了以下化合物:

[0850] 7-(3-{{[3,5- 二氟苯基] 甲基} 氨基}-2- 羟基丙氧基)-3-(4- 羟基苯基) 苯并吡喃 -4- 酮; 以及

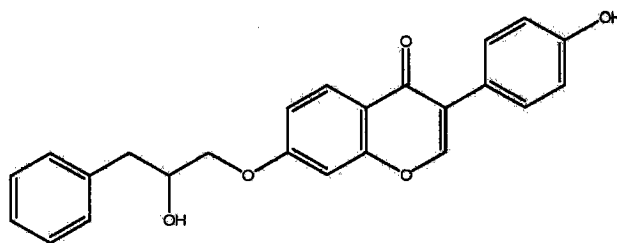
[0851] 7-(2-{{[4- 氟苯基] 乙基} 氨基} 乙氧基)-3-(4- 羟基苯基) 苯并吡喃 -4- 酮。

[0852] 实施例 17

[0853] 化学式 I 的化合物的制备

[0854] A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是苯基, R^2 是 4- 羟基, R^3 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$

[0855]



[0856] 步骤 1

[0857] 在 -40℃ 下, 向碘化亚铜 (0.14g, 0.74mmol) 在四氢呋喃 (2ml) 中的溶液中滴加在四氢呋喃 (1M, 2.22ml, 2.22mmol) 中的溴化苯基镁。在 5 分钟以后, 缓慢加入在四氢呋喃 (4ml) 中的 3-(4- 甲氧基苯基)-7-(环氧乙 -2- 基甲氧基) 苯并吡喃 -4- 酮 (0.24g, 0.74mmol), 并在 -40℃ 下搅拌 1 小时。用饱和氯化铵和水骤冷混合物, 用乙酸乙酯提取, 用盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 然后在减压下除去溶剂。通过制备性薄层层析法、用 10% 甲醇 / 二氯甲烷、接着用乙酸乙酯 / 己烷 2/3 洗提来纯化残留物, 以提供 7-(2- 羟基 -3- 苯基丙氧基)-3-(4- 甲氧基苯基) 苯并吡喃 -4- 酮。

[0858] 步骤 2

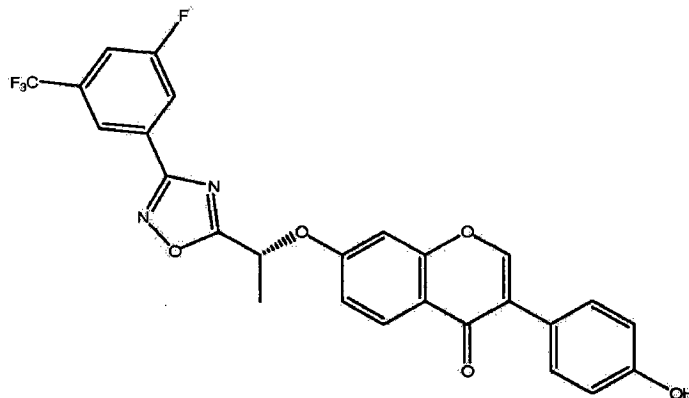
[0859] 然后如在实施例 16, 步骤 3 中所示, 使步骤 1 的产物与三溴化硼反应, 以提供 3-(4- 羟基苯基)-7-(2- 羟基 -3- 苯基丙氧基) 苯并吡喃 -4- 酮。

[0860] 实施例 18

[0861] 化学式 I 的化合物的制备

[0862] A. 化学式 I 的化合物的 R 对映体的制备, 其中 R^1 是 3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基), R^2 是 4-羟基, R^3 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是 -CH(CH₃)-

[0863]



[0864] 步骤 1

[0865] 将如在实施例 1 中所示制备的 [5-氟-3-(三氟甲基)-苯基](羟基亚氨基)甲烷 (28.04g, 126.24mmol) 的溶液溶解在四氢呋喃 (40ml) 中并冷却至 -78℃。在干燥氮气的气氛下, 滴加 (1S)-1-(氯羰基)乙酸乙酯 (20g, 128.82mmol) 在四氢呋喃 (20ml) 中的溶液, 并在加入完成以后搅拌 10 分钟。然后滴加二异丙基乙胺 (27.0ml, 155mmol) 的溶液, 并将反应混合物加热至室温。搅拌混合物两小时, 然后在减压下除去溶剂。将残留物倒入乙酸乙酯 (150ml) 中, 用水 (2×50ml)、盐水 (2×50ml) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 以提供作为浅黄色油的 2-氨基-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1-氮杂乙烯基 (2S)-2-乙酰氧基丙酸酯 (39.04g, MS m/z 337.1 (M+H), 其用于下一反应而没有进一步纯化。

[0866] 步骤 2

[0867] 在 0℃ 和氮气下向 2-氨基-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1-氮杂乙烯基 (2S)-2-乙酰氧基丙酸酯 (5.19g, 15.43mmol) 在无水四氢呋喃 (20ml) 中的溶液中滴加 1M 氟化四丁基铵在四氢呋喃 (3ml) 中的溶液。在 0℃ 下搅拌反应混合物 3 小时, 然后倒入乙酸乙酯 (50ml) 中, 用水 (2×20ml)、盐水 (30ml) 洗涤, 并用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 并通过快速层析法、用二氯甲烷洗提来纯化残留物, 以提供 (1S)-1-{3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙酸乙酯, LCMS319.1。

[0868] 步骤 3

[0869] 在 -15℃ 下, 向 (1S)-1-{3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙酸乙酯 (900mg, 2.83mmol) 在甲醇 (4ml) 中的溶液中加入碳酸钾的水溶液 (10M, 10ml)。搅拌混合物 20 分钟, 并将混合物加热至室温, 搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 (3×20ml) 提取混合物, 然后用水 (10ml)、盐水 (2×20ml) 洗涤合并的有机相。在对减压下除去溶剂, 以提供 (1S)-1-{3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙-1-醇, 其从己烷结晶, 以产生白色固体, LCMS277.2。

[0870] 步骤 4

[0871] 在 -78℃ 下, 向三苯基膦 (262mg, 1mmol) 在无水四氢呋喃 (15ml) 中的溶液中滴加在甲苯中的 40% 的偶氮二羧酸二乙酯 (0.45ml, 1mmol), 然后在 -78℃ 下搅拌混合物 30 分

钟。缓慢加入二羟基异黄酮 (300mg, 1.14mmol) 在四氢呋喃 (8ml) 和 N, N- 二甲基甲酰胺 (3ml) 的混合物中的溶液, 并搅拌混合物 10 分钟。滴加 (1S)-1-{3-[5- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -5- 基)} 乙 -1- 醇 (277mg, 1mmol) 在四氢呋喃 (8ml) 中的溶液, 在 -78℃ 下搅拌混合物 3 小时, 然后加热至室温, 搅拌 36 小时。

[0872] 将反应混合物倒入乙酸乙酯 (40ml) 中, 用水 (10ml)、盐水 (2×10ml) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后在减压下除去溶剂。将二氯甲烷 / 四氢呋喃 (4ml/1ml) 的混合物加入到黄色残留物中, 并在硅胶上快速层析可溶部分, 用乙酸乙酯 (0-30%) / 己烷洗提, 以产生白色固体, 其通过制备性薄层层析法、用乙腈 (2.597.5% / 水) 洗提来进一步纯化, 以提供 7-((1R)-1-{3-[5- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] (1,2,4- 噁二唑 -5- 基)} 乙氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮; 245mg, 0.48mmol, 48%)。MS m/z 513.1 (M+H), 分析型 HPLC > 99%, Chiralcel OJ-RH hplc 99.2% e. e. (质量检测器), 以及 99.0% e. e. (UV 检测器), 在乙腈 / 水中。

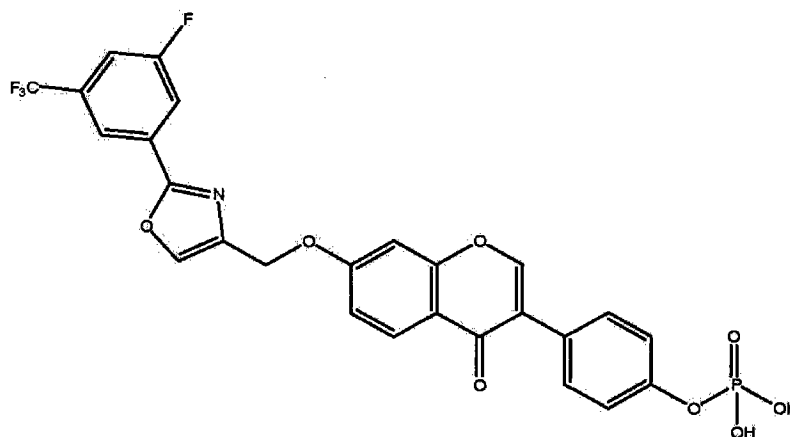
[0873] ¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ 8.25 (d, 1H, J = 9.0Hz); 8.18 (s, 1H); 7.99 (m, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.42 (d, 2H, J = 8.6Hz); 7.09 (dd, 1H, J = 9.0, 2.3Hz); 6.97 (d, 1H, J = 2.3Hz); 6.88 (d, 2H, J = 9.0Hz); 5.59 (t, 1H, J = 6.6Hz); 1.96 (d, 1H, J = 6.6Hz)。

[0874] 实施例 19

[0875] 化学式 I 的化合物的前药的制备

[0876] A. 化学式 I 的化合物的磷酸酯的制备, 其中 R¹ 是 5- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] (1,2- 噁唑 -5- 基), R² 是 4- 羟基, R³ 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧, 并且 W 是 CH₂-

[0877]



[0878] 步骤 1

[0879] 向 7-((2-[5- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] (1,3- 噁唑 -4- 基)} 甲氧基)-3-(4- 羟苯基) 苯并吡喃 -4- 酮 (1g, 2.01mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中加入 1-H- 四唑 (3% wt, 在乙腈中, 65ml, 22.1mmol), 接着加入二叔丁基 N, N- 二乙基亚磷酰胺 (2.57ml, 4.6mmol)。在室温下搅拌 2 小时以后, 用二氯甲烷稀释反应混合物并用饱和碳酸氢钠洗涤。分离有机层, 并用二氯甲烷提取水层两次以上。用硫酸钠干燥合并的提取物, 并在减压下除去溶剂。通过 biotage 柱层析法、用乙酸乙酯 / 己烷混合物 (1 : 4) 洗提来纯化残留物, 以提供 3-{4-[二 (叔丁氧基) 膦氧基] 苯基}-7-((2-[5- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] (1,3- 噁唑 -4- 基)} 甲氧基) 苯并吡喃 -4- 酮。

[0880] 步骤 2

[0881] 向步骤 1 的产物 3-{4-[二(叔丁氧基)膦氧基]苯基}-7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮在四氢呋喃(20mL)和乙腈(10mL)的混合物中的溶液中加入 6ml 在癸烷中的叔丁基过氧化氢(5M-6M)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时,在冰浴中冷却,并加入 50mL 的 5%亚硫酸氢钠。搅拌所得的混合物 15 分钟,其后移走冰浴。用二氯甲烷提取混合物,用硫酸钠干燥有机提取物,并在减压下除去溶剂。通过 biotage 柱层析法、用 1 : 1 乙酸乙酯/己烷混合物洗提来纯化残留物,以提供 4-[7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯基磷酸二叔丁酯。

[0882] 步骤 3

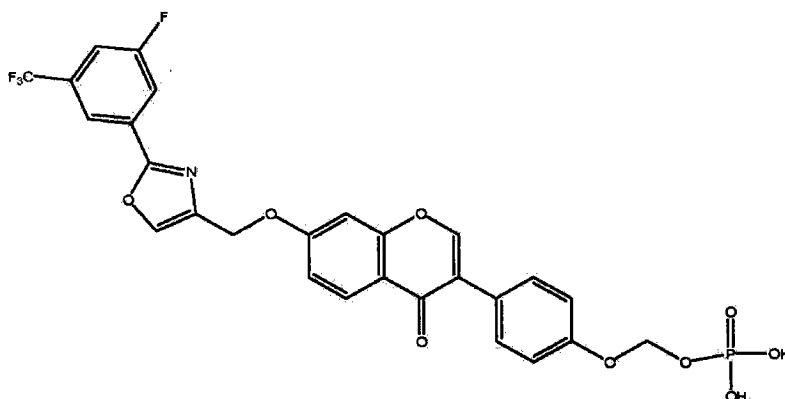
[0883] 向在步骤 2 中制备的 3-{4-[二(叔丁氧基)膦氧基]苯基}-7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮在二氯甲烷(60ml)中的溶液中加入三氟乙酸(0.15ml, 1.99mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜,滤出固体,并用二氯甲烷洗涤,以提供 100%纯(通过 HPLC)的 4-[7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯基磷酸二氢酯。

[0884] 实施例 20

[0885] 化学式 I 的化合物的前药的制备

[0886] A. 化学式 I 的化合物的甲基磷酸二氢酯的制备,其中 R^1 是 5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2-噁唑-5-基), R^2 是 4-羟基, R^3 是氢, X、Y 和 Z 是 -CH-, V 是氧,并且 W 是 CH_2 -

[0887]



[0888] 步骤 1- 氯甲基磷酸二叔丁酯的制备

[0889] 使 100mL 圆底烧瓶装载有二叔丁基磷酸钾(1.0g, 4.03mmol)、碳酸氢钠(677.4mg, 8.06mmol)、正丁基硫酸铵(68.2mg, 0.403mmol)水(10ml)以及二氯甲烷(5ml)。向该混合物中加入氯甲基氯磺酸酯(797.9mg, 4.84mmol)在二氯甲烷(5ml)中的溶液,然后在室温下搅拌混合物 2 小时。向反应产物中加入水(30ml),并用二氯甲烷(30ml×3)对整体进行提取。用盐水(30ml)洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,并在减压下除去溶剂。通过柱层析法(硅胶=80g, 己烷/乙酸乙酯=1 : 1)来纯化残留物,以给出作为无色油的氯甲基磷酸二叔丁酯。

[0890] 步骤 2-(4-(7-((2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲氧基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-3-基)苯氧基)甲基磷酸二叔丁酯的制备

[0891] 在 50mL 圆底烧瓶中,在 N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中存在叔丁醇钾(67.8mg, 0.604mmol, 1.0 当量)和碘化钠(89.9mg, 0.604mmol, 1.0 当量)的条件下,用氯甲基磷酸二

叔丁酯 (156.2mg, 0.604mmol, 1.0 当量) 处理 7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)})甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮 (150.0mg, 0.302mmol), 然后在室温下搅拌混合物 15 小时。向混合物中加入水 (30ml), 并用乙酸乙酯 (30ml×3) 对整体进行提取。用盐水 (30ml) 洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并在减压下除去溶剂, 以给出粗混合物 (345.1mg)。通过柱层析 (SiO₂ = 80g, 己烷/EtOAc = 1 : 1) 来纯化混合物, 以给出作为无色油的 {4-[7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)})甲氧基]-4-氧代苯并吡喃-3-基}苯氧基}甲基磷酸二叔丁酯。

[0892] 步骤 3-(4-(7-((2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)噁唑-4-基)甲氧基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-3-基)苯氧基)甲基磷酸二氢酯的制备

[0893] 在 50mL 圆底烧瓶中, 用二氯甲烷 (2ml) 中的三氟乙酸 (37.9mg, 0.332mmol, 2.0 当量) 处理 {4-[7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)})甲氧基]-4-氧代苯并吡喃-3-基}苯氧基}甲基磷酸二叔丁酯 (119.1mg, 0.166mmol)。在室温下搅拌混合物 18 小时, 加入二氯甲烷 (10ml), 然后通过玻璃过滤器来过滤由此获得的悬浮液。收集过滤器上的残留物, 以给出 {4-[7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)})甲氧基]-4-氧代苯并吡喃-3-基}苯氧基}甲基磷酸二氢酯。

[0894] 实施例 21

[0895] 制备了包含以下组分的硬明胶胶囊：

	<u>组分</u>	<u>量</u> <u>(mg/胶囊)</u>
[0896]	活性组分	30.0
	淀粉	305.0
	硬脂酸镁	5.0

[0897] 混合以上组分并填充到硬明胶胶囊中。

[0898] 实施例 22

[0899] 利用以下组分来制备片剂剂型（配方）：

	<u>组分</u>	<u>量</u> <u>(mg/片剂)</u>
[0900]	活性组分	25.0
	微晶纤维素	200.0
	胶体二氧化硅	10.0
	硬脂酸	5.0

[0901] 将所述成分（组分）混合并压缩以形成片剂。

[0902] 实施例 23

[0903] 制备了包含以下成分的干粉吸入剂剂型：

[0904] 组分 重量%

[0905] 活性组分 5

- [0906] 乳糖 95
- [0907] 使活性组分与乳糖混合并将混合物加入到干粉吸入器中。
- [0908] 实施例 24
- [0909] 如下制备每个包含 30mg 活性组分的片剂：

	<u>组分</u>	<u>量</u> (mg/片剂)
	活性组分	30.0 mg
	淀粉	45.0 mg
	微晶纤维素	35.0 mg
[0910]	聚乙烯吡咯烷酮	
	(作为无菌水中的 10%溶液)	4.0 mg
	羧甲基淀粉钠	4.5 mg
	硬脂酸镁	0.5 mg
	滑石粉	<u>1.0 mg</u>
	总计	120 mg

[0911] 使活性组分、淀粉以及纤维素穿过美国第 20 目筛并充分混合。使聚乙烯吡咯烷酮的溶液与所得的粉末混合，然后使其穿过美国 16 目筛。在 50℃至 60℃下干燥如此生产的颗粒并穿过美国 16 目筛。然后将预先穿过美国第 30 目筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、以及滑石粉加入到颗粒中，在混合以后，在压片机上压缩上述颗粒，以产生每个重量为 120mg 的片剂。

[0912] 实施例 25

[0913] 如下制备每个包含 25mg 的活性组分的栓剂：

[0914]	<u>组分</u>	<u>量</u>
[0915]	活性组分	25mg
[0916]	饱和脂肪酸甘油酯至	2,000mg

[0917] 使活性组分穿过美国第 60 目筛并悬浮在先前利用所需的最低热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入标称容量为 2.0g 的栓剂模具中并使其冷却。

[0918] 实施例 26

[0919] 如下制备每个包含 50mg 的活性组分 /5.0mL 剂量的混悬剂：

[0920]	<u>组分</u>	<u>量</u>
[0921]	活性组分	50.0mg
[0922]	黄原胶	4.0mg
[0923]	羧甲基纤维素钠 (11%)	
[0924]	微晶纤维素 (89%)	50.0mg
[0925]	蔗糖	1.75g
[0926]	苯甲酸钠	10.0mg
[0927]	增香剂和着色剂足量 (体积量, q. v.)	
[0928]	纯水至	5.0mL

[0929] 混合活性组分、蔗糖和黄原胶,穿过美国第 10 筛,然后与先前制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠在水中的溶液混合。用一些水稀释苯甲酸钠、增香剂、以及着色剂,并在搅拌下添加。然后加入足够的水以产生所需要的容积。

[0930] 实施例 27

[0931] 可以如下制备皮下剂型:

	<u>组分</u>	<u>量</u>
[0932]	活性组分	5.0 mg
	玉米油	1.0 mL

[0933] 实施例 28

[0934] 制备具有以下组成的注射制剂:

[0935]	<u>组分</u>	<u>量</u>
[0936]	活性组分	2.0mg/ml
[0937]	甘露醇, USP	50mg/ml
[0938]	葡糖酸, USP	足量 (pH 5-6)
[0939]	水 (蒸馏, 无菌)	足量至 1.0
[0940]	ml	
[0941]	氮气, NF	足量

[0942] 实施例 29

[0943] 制备具有以下组成的局部制剂:

[0944]	<u>组分</u>	<u>克</u>
[0945]	活性组分	0.2-10
[0946]	斯盘 60	2.0
[0947]	吐温 60	2.0
[0948]	矿物油	5.0
[0949]	凡士林	0.10
[0950]	羟苯甲酯	0.15
[0951]	羟苯丙酯	0.05
[0952]	BHA (丁基化羟基茴香醚)	0.01
[0953]	水	足量至 100

[0954] 合并除水以外的所有上述组分,并在搅拌下加热至 60℃。然后在剧烈搅拌下加入足量的 60℃的水,以乳化组分,接着添加水足量至 100g。

[0955] 实施例 30

[0956] 持续释放组合物

[0957]

<u>组分</u>	<u>重量 范围(%)</u>	<u>优选的 范围(%)</u>	<u>最优选的</u>
活性组分	50-95	70-90	75
微晶纤维素(填料)	1-35	5-15	10.6
甲基丙烯酸共聚物	1-35	5-12.5	10.0
氢氧化钠	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
羟丙基甲基纤维素	0.5-5.0	1-3	2.0
硬脂酸镁	0.5-5.0	1-3	2.0

[0958] 如下制备本发明的持续释放剂型：密切混合（干混）化合物和 pH 依赖型粘合剂以及任何可选的赋形剂。然后在强碱水溶液存在的情况下将干混的混合物制成颗粒，所述强碱被喷入混合粉末。对颗粒进行干燥，筛选，与可选的润滑剂（如滑石粉或硬脂酸镁）混合，然后压制成片剂。优选的强碱水溶液是在水（可选地包含高达 25% 的水混溶性溶剂如低级醇）中的碱金属氢氧化物（如氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钠）的溶液。

[0959] 可以用可选的成膜剂涂布所得的片剂，用于识别、味觉掩蔽目的以及便于吞咽。成膜剂将通常以在片剂重量的 2% 至 4% 之间的范围的量存在。适宜的成膜剂是本领域熟知的并且包括羟丙基甲基纤维素、阳离子甲基丙烯酸酯共聚物（甲基丙烯酸二甲氨基乙酯 / 甲基丙烯酸甲基丁酯共聚物 - **Eudragit®E-Röhm. Pharma**）等。这些成膜剂可以可选地包含着色剂、增塑剂、以及其他补充成分。

[0960] 压制片剂优选具有足以承受 8Kp 压力的硬度。片剂大小将主要取决于片剂中化合物的量。片剂将包括 300 至 1100mg 的化合物游离碱。优选地，片剂将包括在 400-600mg、650-850mg、以及 900-1100mg 范围的化合物游离碱的量。

[0961] 为了影响溶出速率，对湿法混合含化合物粉末的时间进行控制。优选地，总粉末混合时间，即，粉末暴露于氢氧化钠溶液的时间将在 1 至 10 分钟并且优选 2 至 5 分钟的范围内。在造粒以后，从造粒机中除去颗粒并置于流化床干燥机中用于在约 60°C 下进行干燥。

[0962] 实施例 31

[0963] MAO 和 ALDH-2 分析

[0964] 将从 5g 的仓鼠肝脏获得的线粒体沉淀物重新悬浮在 10mL 的 10mM 磷酸钠缓冲液 (pH 7.4) 中，保持在冰上，利用 Branson Sonifier 细胞破裂器在 90W 的功率下进行超声处理 3-15 秒。该悬浮液在 Beckman L8 超速离心机中以 105000g 离心 70 分钟，并且包含 ALDH-2 活性的上清液用于 ALDH-2 分析。主要包含线粒体膜的沉淀物在 30mL TKK 缓冲液 (10mM Tris, 10mM KCl, 和 10mM KPi, pH 7.4) 中冲洗 3 次。仅包含 MAO 但没有 ALDH-2 活性的最终沉淀物用于 MAO 分析。在 0.1M NaPPi, pH 9.5 中分析 ALDH-2 活性，包含 0.15M KCl, 1.2mM NAD⁺, 0.6mM 甲醛，以及特定浓度的黄豆苷或其结构类似物。

[0965] 活性通过在 25°C 下，利用 Varian Cary 1 分光光度计，在 340nm 处按照吸光度的增加来确定。在 TKK 缓冲液中分析 23MAO 活性，所述缓冲液包含 10mM 5-HT、0.4mM 亚硫酸氢钠、指定浓度的黄豆苷或其结构类似物、以及 MAO。酶反应通过加入酶引发，并且允许在 37°C 下进行 30 分钟。所述反应通过在 Sorvall Microspin 中以最高速度在 4°C 下通过离心 15 分钟终止。反应产物 5-HIAL，在上清液中以其稳定的亚硫酸氢盐复合体存在，通过在

50mM NaPPi, pH 8.8 中 10-100- 倍稀释上清液被释放,并通过 HPLC 分析。因为 5-HIAL 在碱性 pH 较不稳定,因此在 HPLC 分析前 5-HIAL 被释放不超过 4 小时。在分析样品中用标准分析物测定(增强)的 5-HIAL 和 5-HIAA 的总回收率为 0.78 和 0.86,并且借助用 2 微摩尔的各自的分析物测定的样品确定的分析方法的分析内变异系数为 11.2% 和 7.5%。黄豆苷及其类似物对 ALDH-2 和 MAO 活性的作用被表达为:百分比(%)抑制) = $(A_o - A_e) \times 100 / A_o$, 其中 A_o 和 A_e 为在测试化合物缺乏和存在下各自测量的酶活性。

[0966] 本发明的多种化合物的代表性数据列在下面的表 1 中。

[0967]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制				
	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-1.	4-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;	当 1 μ M 时 17%抑制		
PT-2.	7-({3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 43%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 8%抑制
PT-3.	3-[7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸乙酯;	当 1 μ M 时 22%抑制		
PT-4.	3-(4-羟苯基)-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.20 μ M		

[0968]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-5.	3-(4-{{(4-甲基苯基)磺酰基}氨基}苯基)-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 0.19% 抑制		
PT-6.	3-{[3-(6-甲氧基(3-吡啶基))-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}苯甲酸甲酯;	当 1 μ M 时 16% 抑制		
PT-7.	3-({3-[4-(羟甲基)苯基]-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基)苯甲酸甲酯;	当 1 μ M 时 75% 抑制		
PT-8.	7-({3-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}甲氧基)-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 57% 抑制		
PT-9.	2-氟-5-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;	当 1 μ M 时 25% 抑制		
PT-10.	2-(3-{4-[(乙氧羰基)甲氧基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)乙酸乙酯;	当 1 μ M 时 60% 抑制		
PT-11.	7-{{5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.02 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 35% 抑制
PT-12.	3-(4-羟苯基)-7-({2-[3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.003 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-13.	7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.02 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-14.	7-{{2-(3,5-二氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.06 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-15.	7-{{2-(3,4-二氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.12 μ M		

[0969]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-16.	7-{{2-(4-氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮; 以及	0.047 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-17.	7-{{2-(4-氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮。	0.573 μ M		
PT-18.	3-(4-羟苯基)-7-({2-[3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.003 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-19.	7-({2-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3-噁唑-4-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.02 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-20.	7-{{2-(3,5-二氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.06 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-21.	7-{{2-(3,4-二氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.12 μ M		
PT-22.	7-{{2-(4-氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮; 以及	0.047 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-23.	7-{{2-(4-氟苯基)(1,3-噁唑-4-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮。	0.573 μ M		
PT-24.	3-(4-羟苯基)-7-[(5-苯基(1,2,4-噁二唑-3-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮	0.16 μ M	直到 40 μ M 时没有抑制	直到 40 μ M 时没有抑制
PT-25.	3-{{3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基}甲基}苯甲脒;	0.004 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	直到 10 μ M 时没有抑制
PT-26.	3-(4-羟苯基)-7-{{3-(三氟甲基)苯基}甲氧基}苯并吡喃-4-酮;	0.034 μ M		
PT-27.	3-(4-羟苯基)-7-{{4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基}甲氧基}苯并吡喃-4-酮;	0.02 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	直到 10 μ M 时没有抑制
PT-28.	7-{{3-氟-5-(三氟甲基)苯基}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.058 μ M		

[0970]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-29.	7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.01 μM	直到 30 μM 时没有抑制	直到 30 μM 时没有抑制
PT-30.	7-({5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.10 μM	直到 10 μM 时没有抑制	直到 10 μM 时没有抑制
PT-31.	7-({5-[2,5-二(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.02 μM	直到 10 μM 时没有抑制	直到 10 μM 时没有抑制
PT-32.	3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基) 苯甲酸丙-2-烯酯; (ESI) m/z 497 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ .	1.15 μM	直到 10 μM 时没有抑制	直到 10 μM 时没有抑制
PT-33.	3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基} 苯甲酸甲酯;	0.15 μM	直到 30 μM 时没有抑制	0.3 μM
PT-34.	4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基} 苯甲酸乙酯;	0.13 μM	24 μM	2.3 μM
PT-35.	3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基} 苯甲酸甲基乙酯;	0.02 μM	直到 10 μM 时没有抑制	直到 10 μM 时没有抑制
PT-36.	4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基} 苯甲酸; (ESI) m/z 389 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ .	0.17 μM	直到 40 μM 时没有抑制	直到 30 μM 时没有抑制
PT-37.	4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基} 苯甲酰胺;	0.38 μM	直到 30 μM 时没有抑制	直到 30 μM 时没有抑制
PT-38.	3-(4-羟苯基)-7-({5-[4-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.6 μM	直到 30 μM 时没有抑制	直到 30 μM 时没有抑制
PT-39.	7-({5-[3,5-二(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.13 μM	直到 10 μM 时没有抑制	直到 10 μM 时没有抑制
PT-40.	3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基) 苯甲腈;	0.022 μM	直到 10 μM 时没有抑制	直到 10 μM 时没有抑制

[0971]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-41.	3-(3-([3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸;	0.01 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	直到 10 μ M 时没有抑制
PT-42.	7-([5-(3-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮。	0.062 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	直到 10 μ M 时没有抑制
PT-43.	3-(4-羟苯基)-7-([3-苯基(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.47 μ M	直到 30 μ M 时没有抑制	直到 30 μ M 时没有抑制
PT-44.	3-(4-羟苯基)-7-([3-[4-氟苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)]甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.27 μ M	直到 30 μ M 时没有抑制	直到 30 μ M 时没有抑制
PT-45.	3-(4-羟苯基)-7-([5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基]甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.098 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 7%抑制
PT-46.	7-([5-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲氧基)-3-(4-([6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲氧基)苯基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 10%抑制		
PT-47.	2-([3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基)-1,3-噁唑-5-羧酸甲酯;	0.005 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 34%抑制
PT-48.	7-([5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基)-3-(4-[(甲磺酰基)氨基]-苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.14 μ M		
PT-49.	2-([3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基)-1,3-噁唑-5-羧酸;	0.016 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	
PT-50.	3-([3-[4-((1Z)-1-氨基-2-甲氧基-2-氮杂乙烯基)苯基]-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基)苯甲酸甲酯;	当 1 μ M 时 47%抑制		
PT-51.	7-{2-[4-(4-氟苯基)吡唑基]乙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.11 μ M		
PT-52.	3-(4-羟苯基)-7-[(6-吡唑基(3-吡啶基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.01 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	

[0972]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-53.	7-[(2R)-2-羟基-3-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)丙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.016 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 19%抑制
PT-54.	3-(4-羟苯基)-7-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)甲氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.005 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	
PT-55.	7-((2R)-3-{{[3,5-二氟苯基]甲基}氨基}-2-羟基丙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.008 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 14%抑制
PT-56.	7-(3-{{[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}-2-氧代丙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.008 μ M	直到 10 μ M 处 36%抑制	当 10 μ M 时 29%抑制
PT-57.	3-(4-羟苯基)-7-(3-苯基丙氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.02 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 27%抑制
PT-58.	7-{{[5-(3-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.011 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 25%抑制
PT-59.	3-(4-羟苯基)-7-{{[3-(三氟甲基)苯基]乙氧基}苯并吡喃-4-酮;	0.67 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 24%抑制
PT-60.	3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.042 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 13%抑制
PT-61.	3-(4-羟苯基)-7-[(2-苯基(1,3-噁唑-5-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.096 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 17%抑制
PT-62.	7-({5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.072 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-63.	3-(4-羟苯基)-7-({5-[3-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.098 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 7%抑制

[0973]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-64.	7-([5-(2-氯苯基)(1,3,4-噻二唑-2-基)]甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 43%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 8%抑制
PT-65.	4-[7-([4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)]甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;	当 1 μ M 时 30%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 25%抑制
PT-66.	3-[4-[(甲磺酰基)氨基]苯基]-7-([4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)]甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 48%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 25%抑制
PT-67.	3-(6-甲氧基(3-吡啶基))-7-([4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)]甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 25%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 16%抑制
PT-68.	4-[7-([5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噻二唑-2-基)]甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;	当 1 μ M 时 33%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 14%抑制
PT-69.	4-[4-氧代-7-([3-[3-(三氟甲基)苯基]异噻唑-5-基]甲氧基)苯并吡喃-3-基]苯甲腈;	0.18 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	
PT-70.	7-([5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噻二唑-3-基)]甲氧基)-3-[4-[(甲磺酰基)氨基]苯基]苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 20%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 11%抑制
PT-71.	7-([5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噻二唑-3-基)]甲氧基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 8%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 11%抑制
PT-72.	4-[7-([5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噻二唑-3-基)]甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酰胺;	当 1 μ M 时 14%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-73.	3-(3-乙酰基苯基)-7-([5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噻二唑-3-基)]甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 18%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 10%抑制
PT-74.	7-([5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,3,4-噻二唑-2-基)]甲氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.005 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 22%抑制

[0974]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-75.	7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-3-(5-氢吡唑-4-基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 14%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-76.	3-[7-({3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}乙氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲酸乙酯;	0.063 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 21%抑制
PT-77.	3-(4-羟苯基)-7-({2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.122 μ M		
PT-78.	7-[2-(3-氟苯基)-2-氧代乙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.139 μ M		
PT-79.	7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}乙氧基)-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.048 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 18%抑制
PT-80.	7-{{5-(2-氯苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.004 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-81.	7-{{5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.0004 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 12%抑制
PT-82.	3-(4-羟苯基)-7-(4-吡啶基甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.005 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 15%抑制
PT-83.	3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-7-({2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.025 μ M		
PT-84.	2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]-N-[2-(三氟甲基)苯基]-乙酰胺;	0.015 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 20%抑制
PT-85.	3-(4-羟苯基)-7-{2-氧代-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙氧基}苯并吡喃-4-酮;	0.07 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-86.	3-(1H-吡唑-5-基)-7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 68%抑制		

[0975]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-87.	3-(4-羟苯基)-7-(2-苯基乙氧基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 0.040%抑制	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 21%抑制
PT-88.	2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙腈;	0.023 μ M	6.2 μ M	当 10 μ M 时 35%抑制
PT-89.	7-[2-(4-氯苯氧基)乙氧基]-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.022 μ M	直到 10 μ M 时 34%抑制	当 10 μ M 时 32%抑制
PT-90.	N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺;	0.006 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 12%抑制
PT-91.	3-(4-羟苯基)-7-(2-吡啶基甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.007 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 11%抑制
PT-92.	2-氟-5-[7-({5-[5-氟-3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)-4-氧代苯并吡喃-3-基]苯甲腈;	当 1 μ M 时 24%抑制		
PT-93.	7-(2-吡啶基甲氧基)-3-[4-(2-吡啶基甲氧基)苯基]苯并吡喃-4-酮;	0.017 μ M		
PT-94.	3-(4-羟苯基)-7-{{5-(三氟甲基)(3-吡啶基)}甲氧基}苯并吡喃-4-酮;	0.02 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-95.	7-{{5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 57%抑制		
PT-96.	7-{{5-(3,4-二氯苯基)异噁唑-3-基}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 47%抑制		
PT-97.	7-{{5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基}甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	当 1 μ M 时 57%抑制		

[0976]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-98.	7-[(2R)-2-羟基-3-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)丙氧基]-3-(4-羟基苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.016 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 19%抑制
PT-99.	3-(4-羟基苯基)-7-[2-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)乙氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.005 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	
PT-100.	7-((2R)-3-{{[3,5-二氟苯基]甲基}氨基}-2-羟基丙氧基)-3-(4-羟基苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.008 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 14%抑制
PT-101.	2-{{[3-(4-羟基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,3-噁唑-4-羧酸甲酯};	0.005 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 34%抑制
PT-102.	2-{{[3-(4-羟基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-1,3-噁唑-4-羧酸};	0.016 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	
PT-103.	N-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-2-[3-(4-羟基苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]乙酰胺;	0.008 μ M	直到 10 μ M 时 36%抑制	当 10 μ M 时 29%抑制
PT-104.	7-{{[5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}-3-(4-羟基苯基)苯并吡喃-4-酮};	0.016 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-105.	7-{{[5-(4-氟苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}-3-{4-[(甲磺酰基)-氨基]苯基}苯并吡喃-4-酮};	0.14 μ M		
PT-106.	7-{3-[4-(4-氯苯基)吡唑基]丙氧基}-3-(4-羟基苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.11 μ M		
PT-107.	3-(4-羟基苯基)-7-(3-苯基丙氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.02 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 27%抑制
PT-108.	3-(4-羟基苯基)-7-[(6-吡唑基(3-吡啶基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.010 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	
PT-109.	7-((2R)-2-羟基-3-苯基丙氧基)-3-(4-羟基苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.014 μ M	直到 10 μ M 时 26%抑制	当 10 μ M 时 26%抑制

[0977]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-110.	3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.007 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-111.	3-[(2-羟基-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]-苯甲酸;	0.003 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 30%抑制
PT-112.	7-{[5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]乙氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.005 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-113.	3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.017 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 30%抑制
PT-114.	3-(4-羟苯基)-7-[(3-(3-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-5-基))甲氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.032 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-115.	3-(4-羟苯基)-7-({3-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-5-基)}甲氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.038 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-116.	3-(4-羟苯基)-7-[(5-(3-吡啶基)(1,3,4-噁二唑-2-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.015 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时 33%抑制
PT-117.	3-(4-羟苯基)-7-[(5-(4-吡啶基)(1,2,4-噁二唑-3-基))乙氧基]苯并吡喃-4-酮;	0.098 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-118.	(2-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}(1,3-噁唑-4-基))-N-甲基甲酰胺;	0.023 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-119.	4-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基]甲基}-7-甲氧基苯并吡喃-2-酮;	0.068 μ M	直到 10 μ M 时没有抑制	当 10 μ M 时没有抑制
PT-120.	7-{[5-(4-氟苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)]甲氧基}-3-{4-[(甲磺酰基)氨基]-苯基}苯并吡喃-4-酮;	0.276 μ M		

[0978]

表 1 - ALDH-2 和 MOA 抑制

	化合物	IC ₅₀ hALDH2	IC ₅₀ hMAO-A	IC ₅₀ hMAO-B
PT-121.	7-{[5-(3-氨基苯基)(1,3,4-噁二唑-2-基)] 甲氧基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.011 μ M	直到 10 μ M 时没 有抑制	当 10 μ M 时没有抑 制
PT-122.	1-{2-[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7- 基氧基]乙基}吡唑-4-羧酸乙酯;	0.012 μ M	直到 10 μ M 时没 有抑制	当 10 μ M 时没有抑 制
PT-123.	7-{2-[4-(3-氯苯基)哌嗪基]乙氧 基}-3-(4-羟苯基)苯并吡喃-4-酮;	0.011 μ M	直到 10 μ M 时没 有抑制	
PT-124.	3-(4-羟苯基)-7-(2-{4-[3-(三氟甲基)苯 基]哌嗪基}乙氧基)苯并吡喃-4-酮;	0.018 μ M	直到 10 μ M 时没 有抑制	当 10 μ M 时 21%抑 制

[0979] 实施例 32[0980] 酒精依赖性的降低[0981] 动物

[0982] 在 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 的恒温 and 颠倒的 12 小时亮 -12 小时暗循环 (10:00-22:00 暗) 下, 将酒精 - 偏爱的大鼠的品种单独容纳在不锈钢丝网孔笼中 (26' 34' 20cm)。这些大鼠比它们各自的对照品种: 选择性 - 喂养酒精非偏爱 (NP)、低酒精 - 饮用 (LAD) 大鼠、和 Wistar 大鼠消耗显著多的酒精。FH 和 P 大鼠来自 Wistar 大鼠。无限制地提供水和食物 (Agway Prolab Rat/Mouse/Hamster 3000 formula, Agway, Syracuse, USA)。

[0983] 基线的建立

[0984] 按照标准方法 (Murphy et al., 1988; Rezvani and Grady, 1994; Rezvani et al., 1995), 在 Richter 管中, 酒精 - 偏爱的大鼠被给予 1 天获得水, 随后 3 天自由获得作为唯一液体来源的 10% (v/v) 乙醇溶液。其后, 对于剩余的研究, 大鼠被给予酒精和水之间的选择。所有的实验涉及在两 - 瓶选择范例中 24 小时自由获得食物、水、和酒精。

[0985] 实验方案

[0986] 在建立对酒精和水摄取的稳定的基线后, 动物被维持在连续的经由两瓶选择范例获得酒精和水达约 2 个月。然后, 在 09:30am, 大鼠接受盐水载体或测试化合物的单 i. p. 注射。在注射后 6 和 24 小时测量酒精和水摄取。在注射后 24 小时测量食物摄取。

[0987] 慢性全身给予

[0988] 用成年雄性 P 大鼠进行慢性试验。在建立对于酒精和水摄取的稳定的基线后, 并按照交叉设计, i. p. 给予测试药物或载体, 每天一次, 持续连续的 10 天。在处理 6 和 24 小时测量酒精和水摄取, 而在处理后 24 小时测量食物摄取。每个大鼠接受两种处理, 并且在处理之间给予 3 天的清除期。

[0989] 统计分析

[0990] 结果被表达为平均值 $\pm$ 平均值的标准误差 (SEM)。通过消耗的酒精的体积乘以 10% 和 0.7893 (乙醇密度) / 动物体重 (以 kg 为单位) 计算酒精摄取 (g/kg)。如下计算表达为百分数的酒精偏爱:

[0991] (以 ml 表示的消耗的酒精的体积 / 以 ml 表示的总液体摄取) $\times 100$ (Rezvani et al., 1990; Rezvani and Grady, 1994)。不同组间的统计差异利用方差分析按照 Newman-Keuls protected t-test 来确定。

[0992] 实施例 33

[0993] 可卡因依赖性和复发的减少

[0994] 静脉内可卡因 (0.35mg/kg/inj) 被用在大鼠的操作性自我给予和复原模型中。在该模型中, 对可卡因成瘾的大鼠反复按压杠杆以获得静脉内剂量 (iv) 的可卡因。当去除可卡因时, 大鼠停止按压杠杆。然而, 如果经受通常在未实验的动物中没有作用的小的腹膜内 (ip) 剂量 (10mg/kg) 的可卡因, 则大鼠恢复对于可卡因的杠杆按压 (复原)。这是可卡因成瘾的人类的复发的有效动物模型, 并且测试化学式 I 的化合物对阻断可卡因渴望和复发的能力。

[0995] 使用具有颈静脉插入导管的雄性斯-道鼠。大鼠在测试训练室中被给予两个杠杆的选择。活性杠杆的按下导致可卡因激励物的递送, 而非活性杠杆的按下并不导致强化。在最初的 15 小时固定比率 (FR) 1 训练阶段期间 (FR1 代表一个杠杆按压等于一个强化递送), 食物丸被传送到活性杠杆以促进杠杆按压, 并且每个活性杠杆的按压导致单一的 45mg 食物丸的递送 (Noyes, Lancaster, NH)。下一天激励物被转换为对于可卡因 (0.35mg/kg/inj, 以 0.27 秒递送) 的 FR1 杠杆按压。可卡因强化在修改的 FR1 计划上递送以便每个药物注入伴随在活性杠杆上的刺激物的光照和 20 秒暂停时间, 在暂停时间期间活性杠杆按压被计数但是不导致激励物递送。在 20 秒后, 关闭刺激光, 并且第一杠杆按压再次导致药物递送。非活性杠杆的按下不具有任何结果。对于每个组的每日训练阶段持续 2 小时, 或直到受试者获得 200 个药物注入, 无论哪个先达到。受试者维持在药物自我给予训练模式, 直到符合获得标准 (在 3 个连续训练日, 活性杠杆上的平均按压变化 $< 10\%$)。这通常花费 10-14 天。

[0996] 条件反射减弱 (extinction) 和复原

[0997] 对于条件反射减弱 (extinction) 和复原实验, 大鼠被要求在强化的 FR1 计划上显示稳定的应答 (在两个连续阶段中变化率 (变异性) 不高于 15%)。在实现该标准后, 条件反射减弱 (extinction) 过程开始, 使得杠杆按压不再导致激励物的递送。当跨越三个连续条件反射减弱 (extinction) 阶段的平均应答落入维持期间的应答的 15% 时, 受试者被测试复原。在可卡因-经历的动物中, 复原被复原阶段前非偶然的可卡因注射 (10mg/kg ip) 立即引发。为了增强统计力量并由此减少动物使用, 第二消失期间在初次后 3-4 天开始, 其允许另外的受试者内的比较。试验使用阶段间训练和测试方法, 其中动物被训练以自我给予药物。它们的行为随后消失, 然后在不同的天引发复原。

[0998] 结果

[0999] 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]-苯甲酸 (化合物 A) 对可卡因诱导的复发的作用

[1000] ALDH-2 抑制剂 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧

基) 甲基] 苯甲酸的 Ip 注射剂量依赖性阻断可卡因的复发。训练动物以自我给予可卡因 (0.35mg/kg/inj) 直到它们达到稳定的应答。它们随后在相同室中被训练, 但是可卡因不再被获得。一旦它们将它们的杠杆按压应答降低到最小水平 (条件反射减弱), 随后它们被给予引发剂量的可卡因 (10mg/kg), 并且随之它们的应答杠杆按压显著增加 (复原)。那些在可卡因的引发注射前接受 3-[(3-{4-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基) 甲基] 苯甲酸 (7.5 和 10mg/kg) 的相同的动物没有表现出它们的杠杆按压应答方面的增加 (没有复发)。

[1001] 表 2- 杠杆按压 (平均值 $\pm$ 标准误差)

[1002]

条件反射减弱 (extinction)-没有 药物可获得	在可卡因引发剂 量 (10 mg/kg) 前 (给予) 载体	在可卡因引发剂量 (10 mg/kg) 前 (给 予) 化合物 A (7.5 mg/kg)	在可卡因引发剂量 (10 mg/kg) 前 (给 予) 化合物 A (10 mg/kg)
N=15	n=15	N=9	N=6
6.11 $\pm$ 0.58	59.75 $\pm$ 14.86 [#]	24.94 $\pm$ 7.92 [*]	19.83 $\pm$ 11.30 [*]

[1003] [#], 与条件反射减弱 (extinction) 显著不同, $p < 0.01$

[1004] ^{*}, 与载体显著不同, $p < 0.05$

[1005] 类似地测试了化学式 I 的以下化合物, 并且获得了类似的结果:

[1006] 7-({5-[3-氟-5-(三氟甲基) 苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)} 甲氧基)-3-(4-羟苯基) 苯并吡喃-4-酮; 以及

[1007] 3-(3-{[3-(4-羟苯基)-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基] 甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基) 苯甲酸。

[1008] 在测试化学式 I 的其它化合物时获得了类似的结果。

[1009] 实施例 34

[1010] 尼古丁依赖性的降低

[1011] 生物材料

[1012] Wistar- 来源的雄性大鼠 (250-300g) 在一到达实验室后, 被分成两组容纳并以 12 小时:12 小时的光周期 (0600h 开-1800h 关) 被供养在温度-控制的环境中。动物在到实验室一周的习惯期期间可自由获取食物和水。按照目前关于实验动物的使用和护理的 NIH 指导方针, 以及所有适用的地方、州、和联邦规章和方针处理、容纳、和杀死研究中使用的动物。在实验测试前动物被每日处理达几天以便使它们对处理压力脱敏。样本大小 ($n = 8$) 提供药物效果的可靠估计。

[1013] 药物处理:

[1014] Wistar- 来源的大鼠接受腹膜内给予的 (i. p.) 几个剂量的 3-[(3-{4-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基) 甲基] 苯甲酸 (0.00、7.5、10、和 15mg/

kg), 以及阳性对照化合物, 美卡拉明 (美加明) (1.5mg/kg, 皮下 (s. c.)). 所述化合物在 SA 期间前 30 分钟给予。3-[(3-{4-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基) 甲基] 苯甲酸对于 7.5mg/kg (3.75mg/ml) 和 10mg/kg (5mg/ml) 以 2ml/kg 给予, 对于 15mg/kg 剂量 (5mg/ml) 以 3ml/kg 给予。将化合物溶解在玉米油 (VEH) 中, 并且超声处理至少 30 分钟, 直到给予前 2 小时。将美卡拉明溶解在 0.09% 等渗盐水中, 并以 1ml/kg 的体积给予。

[1015] 装置:

[1016] 食物训练和尼古丁自我给予发生在 8 个标准 Coulbourn 操作室中。将每个室容纳在消声盒中。操作室装备有两个杠杆, 安装在地面上 2cm, 并且将信号灯安装在所述室的后壁上的右杠杆上方 2cm。对于食物训练, 食物进料斗位于任一杠杆的左/右 2cm, 位于后壁的中间。静脉内注入经由位于消声室的外侧的注入泵 (Razel, CT) 在 1 秒的间隔期间以 0.1ml 的体积递送。

[1017] 食物训练:

[1018] 如由 Hyytia et al., (1996) 的方法所展示的建立杠杆按压。最初, 大鼠被限制每日 15g 的食物 (大约它们的自由进食体重的 85%)。在食物限制后的第二天, 大鼠被训练在强化 (对于每次杠杆按压 1 个食物丸) 的固定比率 1 (FR1) 计划下对食物反应, 在每次强化后具有 1 秒的暂停时间 (T0-1s)。训练期每日被给予两次, 并且 T0 期被逐渐增加到 20 秒。一旦大鼠获得以强化的 FR1-T020s 计划应答的稳定的基线, 它们在准备静脉内颈静脉导管植入手术之前恢复到随意饮食。

[1019] 手术:

[1020] 用氯胺酮 / 甲苯噻嗪混合物麻醉大鼠, 并且将慢性硅橡胶颈静脉导管插入到外颈静脉中并皮下穿过到达安装在动物后背上的聚乙烯组件。导管组件由 13-cm 长的硅橡胶导管组成 (内径 0.31mm; 外径 0.64mm), 连接到以直角弯曲的引导套管。所述套管被埋入牙骨质基底中并用 2×2cm 方形的耐久筛孔锚定。所述导管从大鼠后背皮下通过到达颈静脉, 其中它被插入并用非吸收性丝缝线固定。在成功完成手术后, 在自我给予期间开始前大鼠被给予 3-5 天以便恢复。在恢复期间, 大鼠维持随意饮食, 并且每日用 30 单位 /ml 的包含 66mg/ml 特美汀的肝素化盐水冲洗导管, 以防止血液凝固和导管内的感染。

[1021] 尼古丁自我给予:

[1022] 成功的从导管植入手术恢复后, 大鼠被再次食物剥夺到它们的自由饮食体重的 85%。一旦自我给予阶段开始, 受试者被训练在 1-小时基线阶段中 IV 自我给予尼古丁, 每周 5 天, 在强化的 FR1-T0-20 计划下, 直到实现稳定的应答。稳定的应答被定义为经过 3 个连续阶段的小于 20% 变化率。在获得对尼古丁的稳定的应答后, 利用受试者体内拉丁方设计来测试各种剂量的 3-[(3-{4-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基) 甲基] 苯甲酸。大鼠在用每个剂量的 3-[(3-{4-[(甲磺酰基) 氨基] 苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基) 甲基] 苯甲酸处理达 1 个测试阶段后被允许自我给予尼古丁, 并且随后在一个测试自我给予阶段期间在下一剂量探测前“重新基线化”达 1-3 天。按照第一化合物的测试, 大鼠接受阳性对照化合物, 美卡拉明 (1.5mg/kg), 根据交叉设计给予。

[1023] 在 SA 阶段期间, 大鼠在测试阶段前被盐水冲洗以确保导管开放, 并且在测试阶段后用包含 66mg/ml 特美汀的 30 单位 /ml 的肝素化盐水再次冲洗, 以防止血液凝固和导管内的感染。如果导管开放性存在疑问, 则通过未预期的应答率的移动, 或不能从导管抽血展

示,注入 0.1ml 的短期作用麻醉剂 (Brevital)。具有开放导管的动物在 3 秒内表现出肌紧张性的迅速丧失。根据 Brevital 测试具有不再开放的导管的大鼠从实验中去除。

[1024] 数据分析

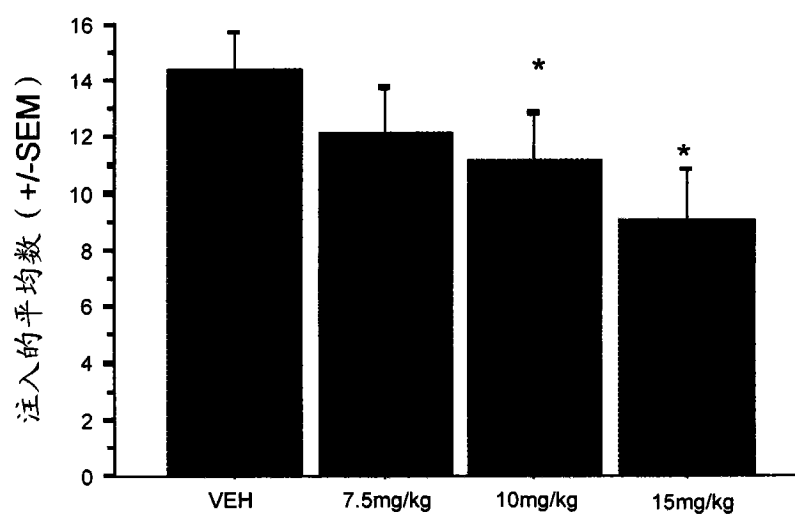
[1025] 从多个操作室在线收集数据,并且报道为对于尼古丁的棒按压的平均累计数量。利用 StatView 统计包在 PC- 相容的计算机上分析数据。

[1026] 结果

[1027] 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]-苯甲酸对尼古丁自我给予的作用

[1028] 如上面的方案中描述的给予的增加剂量的 3-[(3-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-4-氧代苯并吡喃-7-基氧基)甲基]苯甲酸降低对于尼古丁给予的棒按压的数量,如图 1 所示。

[1029] 在测试化学式 I 的其他化合物时获得了类似的结果。



* , 与VEH治疗的大鼠相比 $P<0.05$

图 1