



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103180304 B

(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201180048949.3

(22)申请日 2011.08.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103180304 A

(43)申请公布日 2013.06.26

(30)优先权数据
61/372,282 2010.08.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.04.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2011/047010 2011.08.09

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/021476 EN 2012.02.16

(73)专利权人 奥克泰塔治疗有限责任公司
地址 美国密歇根州

(72)发明人 S.P.塔尼斯 T.帕克
R.C.加德伍德 G.D.阿特曼三世
J.R.泽勒

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.
C07D 277/24(2006.01)

(56)对比文件

W0 2009038681 A1,2009.03.26,

CN 85107870 A,1986.07.16,

CN 1708486 A,2005.12.14,

Mitsuo Masaki et. al..The Reaction of
 α -Halo Oximes with Triphenylphosphine.
Formation of Imidoyl Bromide and of
Oximinophosphonium Salts by a Novel
Catalytic Effect of Bases.《The Journal of
Organic Chemistry》.1967,第32卷(第11期),第
3564-3568页.

Sosale Chandrasekhar et.
al..Effective 'non-aqueous hydrolysis' of
oximes with iodic acid in dichloromethane
under mild, heterogeneous conditions.
《Tetrahedron Letters》.2002,第43卷第4023-
4024页.

Avraham A. Ben-Bassat et.
al..Quaternary Pilocarpine Derivatives as
Potential Acetylcholine Antagonists. 2.
Alterations in the Lactone and Imidazole
Moieties.《Journal of Medicinal
Chemistry》.1976,第19卷(第7期),第928-933
页.

审查员 李磊

权利要求书8页 说明书33页

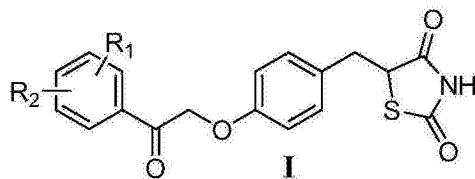
(54)发明名称

噻唑烷二酮化合物的合成方法

(57)摘要

本发明提供合成PPAR γ 节制性化合物例如,
噻唑烷二酮的新方法,所述化合物用于预防和/
或治疗代谢障碍例如糖尿病、肥胖症、高血压和
炎症性疾病。

1. 制备式I化合物或其药用盐的方法：



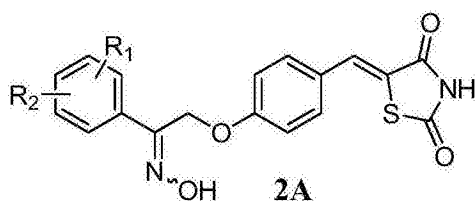
其中

R₁和R₂各自独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基，其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选取代有1-3个卤素；

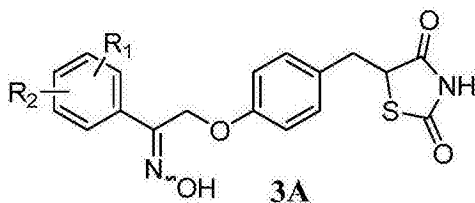
所述方法包括以下步骤：

在包括NaBH₄、LiBH₄、KBH₄或它们的任意组合的试剂和包括CoCl₂的催化剂的存在下对式2A化合物进行还原，形成式3A化合物；以及将式3A化合物转化成式I化合物，

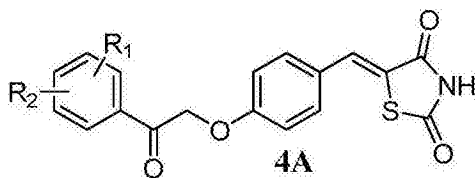
式2A化合物为：



式3A化合物为：

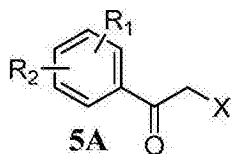


2. 权利要求1的方法，进一步包括将式4A化合物转化成式2A化合物

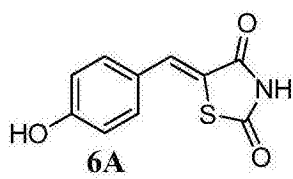


3. 权利要求2的方法，进一步包括用包括HONH₂ · HCl、HONH₂、TMSNHO₂MS、(H₂NOH)₂ · H₂SO₄或它们的任意组合的试剂处理式4A化合物生成式2A化合物。

4. 权利要求2的方法，进一步包括使式5A化合物与式6A化合物反应形成式4A化合物，

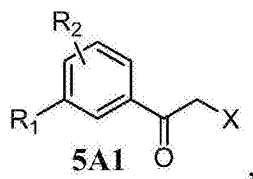


其中X为离去基团，



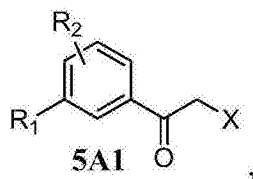
5. 权利要求4的方法, 其中X为选自以下的离去基团: -Br、-Cl、-I、-OMs、-OTs、-OTf、-OBs、-ONs、-O-三氟乙磺酰基或-OP(OR₄)₂, 其中每个R₄独立地为C₁₋₄烷基, 或者R₄中的两个与它们连接的氧原子和磷原子一起形成5-7元环。

6. 权利要求4的方法, 其中式5A化合物包括



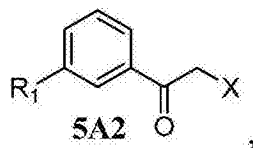
其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素, 和R₂为-H或卤素。

7. 权利要求5的方法, 其中式5A化合物包括



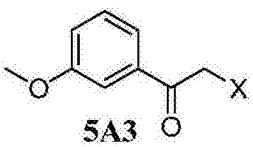
其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素, 和R₂为-H或卤素。

8. 权利要求4的方法, 其中式5A化合物包括

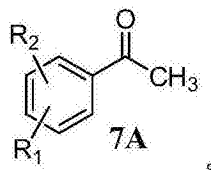


其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

9. 权利要求4的方法, 其中式5A化合物包括



10. 权利要求4的方法, 进一步包括对式7A化合物进行卤化, 形成式5A化合物



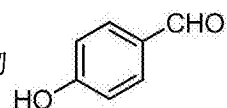
11. 权利要求10的方法, 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素, 和R₂为-H或卤素。

12. 权利要求11的方法, 其中R₁为任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基, 和R₂为-H。

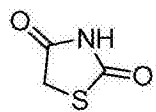
13. 权利要求12的方法, 其中R₁选自甲氧基、乙氧基或丙氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

14. 权利要求4-9中任一项的方法, 其中X选自-Br和-Cl。

15. 权利要求4-9中任一项的方法, 进一步包括使化合物



与化合物

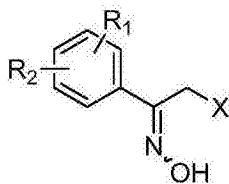


在缩合条件下反应, 形成式6A化合物。

16. 权利要求1-13中任一项的方法, 其中在酸的水溶液存在下将式3A化合物转化成式I化合物。

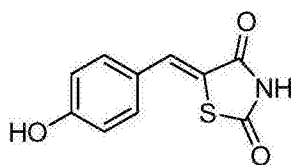
17. 权利要求16的方法, 其中所述酸的水溶液包括HCl水溶液或H₂SO₄水溶液。

18. 权利要求1的方法, 进一步包括使式5B化合物与式6A化合物反应形成式2A化合物,



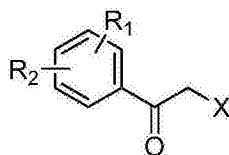
5B

其中X为离去基团,



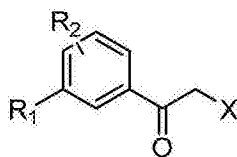
6A

19. 权利要求18的方法, 进一步包括将式5A化合物转化成式5B化合物,



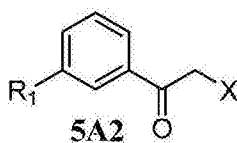
5A

20. 权利要求19的方法, 其中式5A化合物包括



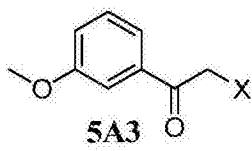
其中, R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素, 和R₂为-H或卤素。

21. 权利要求20的方法, 其中式5A化合物包括

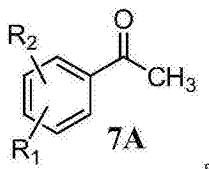


其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

22. 权利要求21的方法,其中式5A化合物包括



23. 权利要求19的方法,进一步包括对式7A化合物进行卤化,形成式5A化合物,



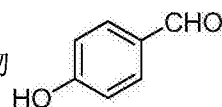
24. 权利要求23的方法,其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。

25. 权利要求24的方法,其中R₁为任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基,和R₂为-H。

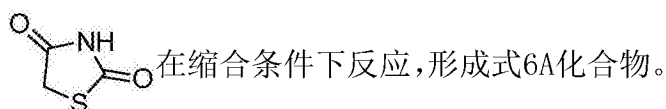
26. 权利要求25的方法,其中R₁选自甲氧基、乙氧基或丙氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

27. 权利要求18-22中任一项的方法,其中X选自-Br和-Cl。

28. 权利要求18-26中任一项的方法,进一步包括使化合物



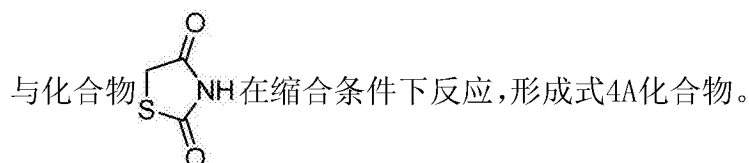
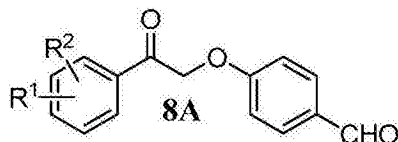
与化合物



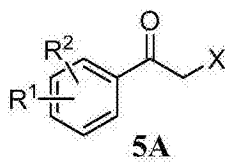
29. 权利要求18-26中任一项的方法,其中在酸的水溶液存在下将式3A化合物转化成式I化合物。

30. 权利要求29的方法,其中酸的水溶液包括HCl水溶液或H₂SO₄水溶液。

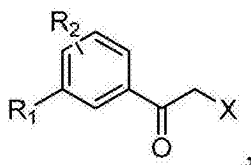
31. 权利要求2的方法,进一步包括使式8A化合物



32. 权利要求31的方法,进一步包括使式5A化合物与4-羟基苯甲醛反应形成式8A化合物

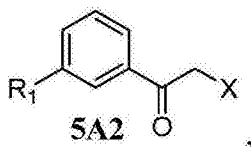


33. 权利要求32的方法,其中式5A化合物包括



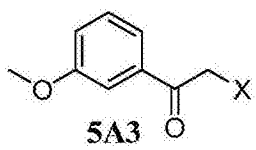
其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和 R_2 为-H或卤素。

34. 权利要求33的方法,其中式5A化合物包括

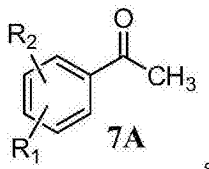


其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

35. 权利要求34的方法,其中式5A化合物包括



36. 权利要求32的方法,进一步包括对式7A化合物进行卤化,形成式5A化合物,



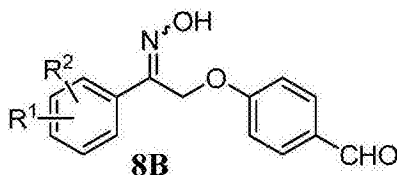
37. 权利要求36的方法,其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和 R_2 为-H或卤素。

38. 权利要求37的方法,其中 R_1 为任选取代有1-3个卤素的 C_{1-6} 烷氧基,和 R_2 为-H。

39. 权利要求38的方法,其中 R_1 选自甲氧基、乙氧基或丙氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

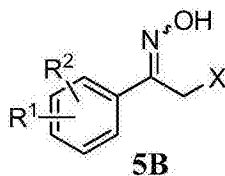
40. 权利要求32-39中任一项的方法,其中X选自-Br和-Cl。

41. 权利要求1的方法,进一步包括使式8B化合物

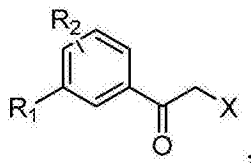


与化合物 反应生成式2A化合物。

42. 权利要求41的方法,进一步包括使式5B化合物与4-羟基苯甲醛反应,形成式8B化合物

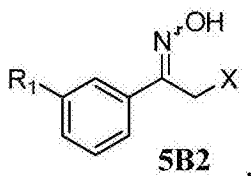


43. 权利要求42的方法, 其中所述式5B化合物包括



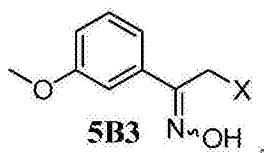
其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素, 和R₂为-H或卤素。

44. 权利要求43的方法, 其中式5B化合物包括

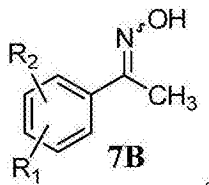


其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

45. 权利要求44的方法, 其中式5B化合物包括



46. 权利要求42的方法, 进一步包含对式7B化合物进行卤化, 形成式5B化合物



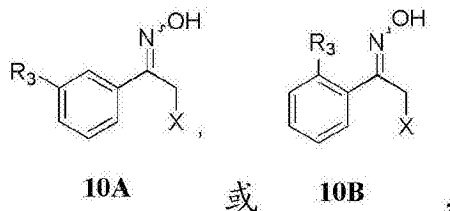
47. 权利要求46的方法, 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素, 和R₂为-H或卤素。

48. 权利要求47的方法, 其中R₁为任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基, 和R₂为-H。

49. 权利要求48的方法, 其中R₁选自甲氧基、乙氧基或丙氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

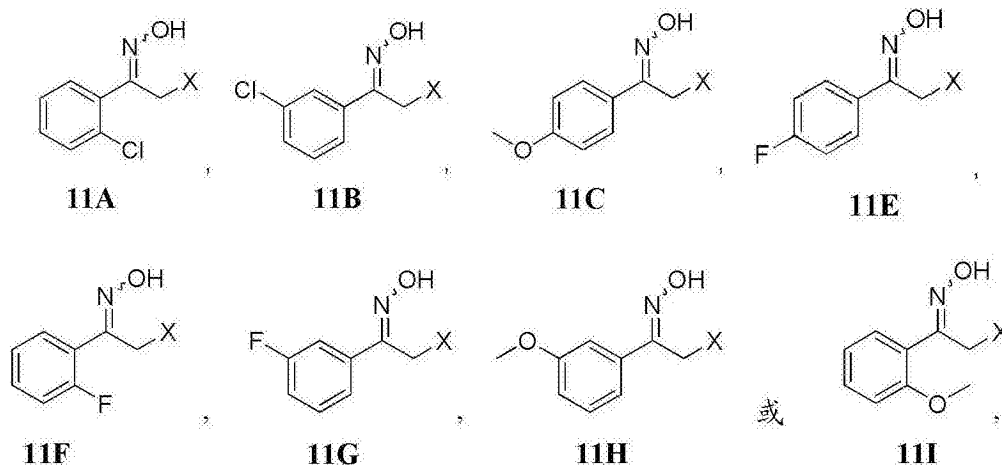
50. 权利要求42-45中任一项的方法, 其中X选自-Br和-Cl。

51. 式10A或10B化合物



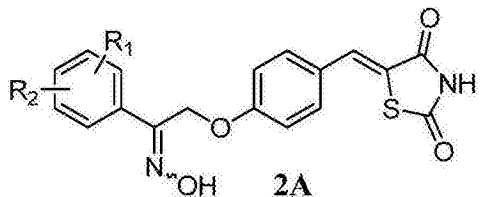
其中R₃为卤素、任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷基或任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基；
和X为选自以下的离去基团：-Cl、-I、-OMs、-OTs、-OTf、-OBs、-ONs、-O-三氟乙磺酰基或-OP0(OR₄)₂，其中每个R₄独立地为C₁₋₄烷基，或R₄中的两个与它们连接的氧原子和磷原子一起形成5-7元环。

52. 式11A、11B、11C、11E、11F、11G、11H或11I化合物



其中X为选自以下的离去基团：-Cl、-I、-OMs、-OTs、-OTf、-OBs、-ONs、-O-三氟乙磺酰基或-OP0(OR₄)₂，其中每个R₄独立地为C₁₋₄烷基，或R₄中的两个与它们连接的氧原子和磷原子一起形成5-7元环。

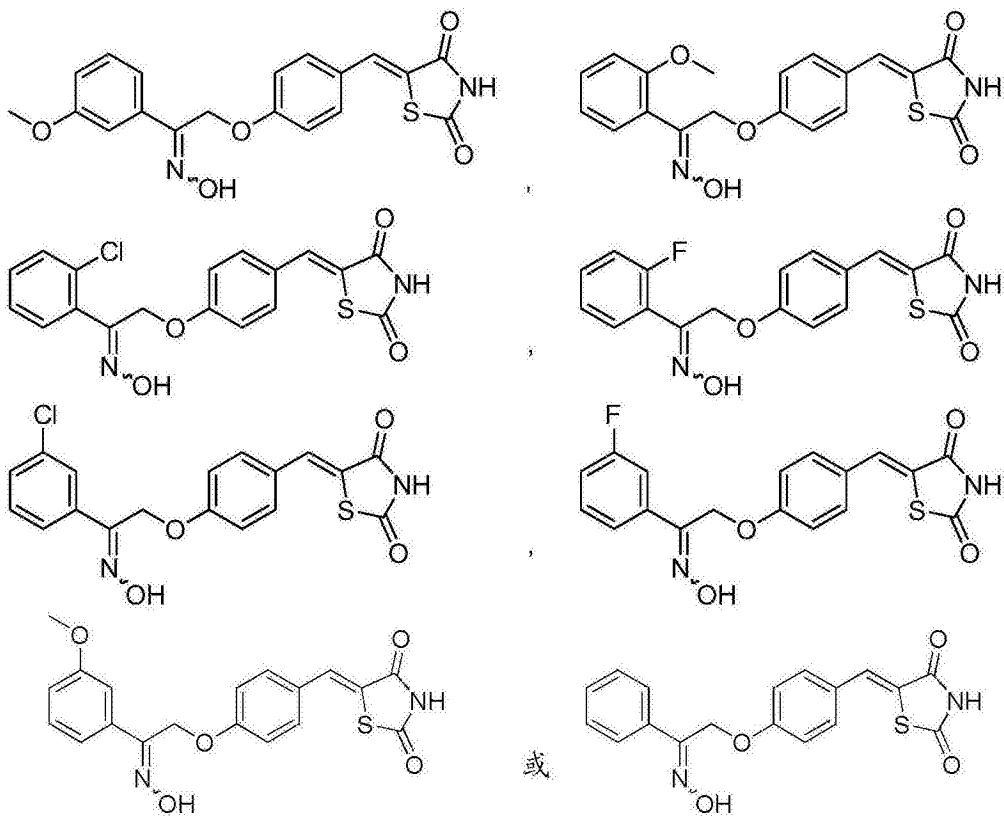
53. 式2A化合物



其中

R₁和R₂各自独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基，其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选取代有1-3个卤素。

54. 化合物，其选自：



噻唑烷二酮化合物的合成方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本PCT申请要求2010年8月10日提交的美国临时申请61/372,282的权益,将61/372,282全部并入本申请作为参考。

技术领域

[0003] 本发明提供合成PPAR γ 节制性化合物(PPAR γ sparing compound)例如噻唑烷二酮的新方法,所述化合物用于预防和/或治疗代谢障碍例如糖尿病、肥胖症、高血压、血脂障碍和炎症性疾病。

背景技术

[0004] 过去数十年,科学家已推定PPAR γ 是胰岛素敏化噻唑烷二酮化合物广泛接受的作用位点。

[0005] 过氧化物酶体增植物激活受体(Peroxisome Proliferator Activated Receptor)(PPARs)是细胞核激素受体超家族的成员,其是调节基因表达的配体激活转录因子。PPAR已牵涉在自身免疫性疾病和其它疾病即糖尿病、心血管疾病、胃肠疾病和阿尔茨海默氏病中。

[0006] PPAR γ 是脂肪细胞分化和脂质代谢的重要调节物。还在其它类型细胞包括成纤维细胞、肌细胞、乳腺细胞、人骨髓前体和巨噬细胞/单核细胞中发现PPAR γ 。此外,PPAR γ 已被证明在动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞泡沫细胞(macrophage foam cell)中。

[0007] 噻唑烷二酮例如吡格列酮(pioglitazone)(最初被开发用来治疗II型糖尿病)作为PPAR γ 配体通常表现出高亲和力。噻唑烷二酮可能通过与PPAR γ 直接相互作用介导它们的治疗作用,这一发现结果有助于建立以下概念:PPAR γ 是葡萄糖和脂质稳态的重要调节子。然而,涉及PPAR γ 的活化的化合物诸如吡格列酮还引起钠重吸收和其它不令人满意的副作用。

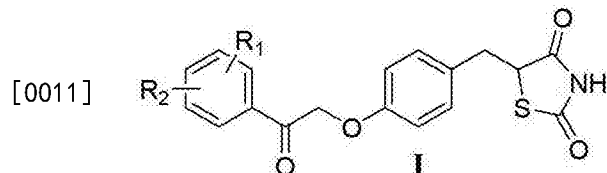
[0008] 一般而言,本发明涉及合成具有降低的核转录因子PPAR γ 的结合和活化的化合物的方法(当与高亲和性PPAR γ 配体诸如吡格列酮和罗格列酮(rosiglitazone)比较时)。这些新方法可用于工业生产并采用更安全、更稳定和/或者耗资较少的起始物质以及生产条件。

[0009] 展现PPAR γ 活性的化合物诱导利于钠重吸收的基因的转录。有利的是,由本发明的合成产生的化合物具有降低的核转录因子PPAR γ 的结合和活化(当与常规高亲和性PPAR γ 配体(例如吡格列酮或者罗格列酮)比较时),且因此产生与常规高亲和性PPAR γ 配体相关的较少或者减少的副作用(例如使钠重吸收的增加得到减少),且因此更有效地用于治疗高血压、糖尿病、血脂障碍和炎性疾病。更具体地,所述这些化合物所显示的降低的PPAR γ 的结合和降低的活性(当与常规高亲和性PPAR γ 配体例如吡格列酮或者罗格列酮比较时)特别用于治疗高血压、糖尿病、血脂障碍和炎性疾病,作为单一药物和以与其它类型的抗高血压剂的组合来使用。因为高血压和炎性疾病是糖尿病和前驱糖尿病的主要危险因素,所

以这些化合物也用于治疗 and 预防糖尿病和其它炎性疾病。事实上,由本发明合成的化合物可诱导人类患者中的糖尿病症状的减轻。

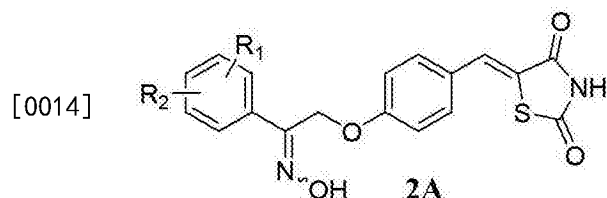
发明内容

[0010] 本发明一个方面提供制备式I化合物或其药用盐的方法:

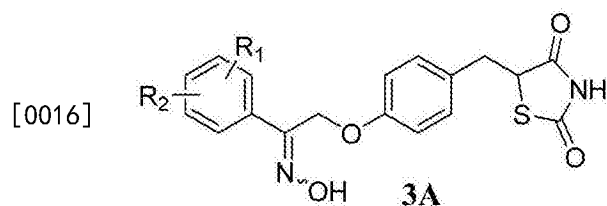


[0012] 其中R₁和R₂各自独立地选自H、卤素、脂族基团(aliphatic)和烷氧基,其中所述脂族基团或烷氧基任选取代有1-3个卤素;所述方法包括对式2A化合物进行还原,形成式3A化合物的步骤,和将式3A化合物转化成式I化合物的步骤:

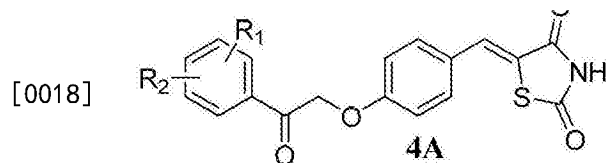
[0013] 式2A化合物:



[0015] 式3A化合物



[0017] 一些实施方案进一步包括将式4A化合物转化成式2A化合物,



[0019] 其它实施方案进一步包括用包括HONH₂ · HCl、HONH₂、TMSNHOTMS、(H₂NOH)₂ · H₂SO₄或它们的任意组合的试剂处理式4A化合物生成式2A化合物。

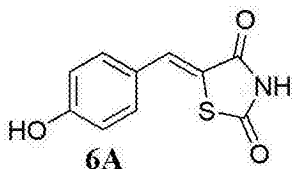
[0020] 一些实施方案进一步包括使式5A化合物与式6A化合物反应形成式4A化合物,

[0021] 式5A化合物为:



[0023] 式6A化合物为:

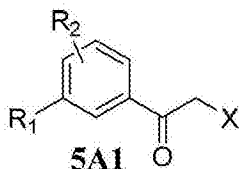
[0024]



[0025] 在一些方法中,X为选自以下的离去基团: $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OMs}$ 、 $-\text{OTs}$ 、 $-\text{OTf}$ 、 $-\text{OBs}$ 、 $-\text{ONs}$ 、 $-\text{O}$ -三氟乙磺酰基($-\text{O}$ -tresylate)或 $-\text{OPo}(\text{OR}_4)_2$,其中每个 R_4 独立地为 C_{1-4} 烷基,或者 R_4 中的两个与它们连接的氧原子和磷原子一起形成5-7元环。

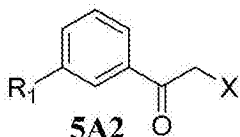
[0026] 在其它方法中,所述式5A化合物包括

[0027]



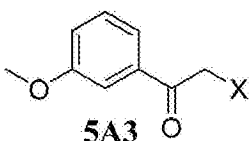
[0028] 其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和 R_2 为 $-\text{H}$ 或卤素。在一些方法中,所述式5A化合物包括

[0029]



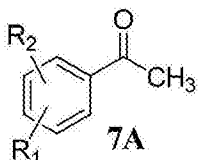
[0030] 其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。在其它方法中,所述式5A化合物包括

[0031]



[0032] 一些实施方案进一步包括对式7A化合物进行卤化,形成式5A化合物,

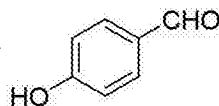
[0033]



[0034] 在一些方法中, R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和 R_2 为 $-\text{H}$ 或卤素。例如, R_1 为任选取代有1-3个卤素的 C_{1-6} 烷氧基,和 R_2 为 $-\text{H}$ 。在其它实施例中, R_1 选自甲氧基、乙氧基或丙氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

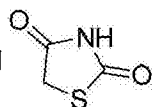
[0035] 在其它方法中,X选自 $-\text{Br}$ 和 $-\text{Cl}$ 。

[0036] 一些实施方案进一步包括使化合物4-羟基苯甲醛即



与化合物噻

唑烷-2,4-二酮即

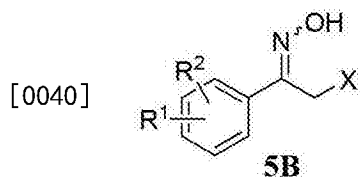


在缩合条件下反应,形成式6A化合物。

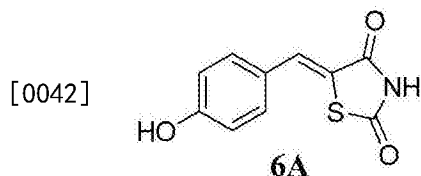
[0037] 一些实施方案进一步包括用试剂(包括 NaBH_4 、 LiBH_4 、 KBH_4 或它们的任意组合)和包括 CoCl_2 的催化剂处理式2A化合物形成式3A化合物。

[0038] 并且,一些实施方案进一步包括用酸的水溶液处理式3A化合物形成式I化合物。在一些方法中,酸的水溶液包括HCl水溶液或H₂SO₄水溶液。

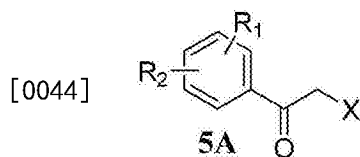
[0039] 一些实施方案进一步包括使式5B化合物与式6A化合物即5-(4-羟基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮反应,形成式2A化合物



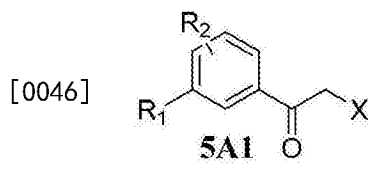
[0041] 其中X为离去基团,



[0043] 一些实施方案进一步包括将式5A化合物转化形成式5B化合物

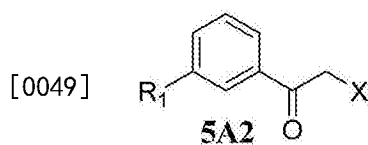


[0045] 在一些方法中,所述式5A化合物包括



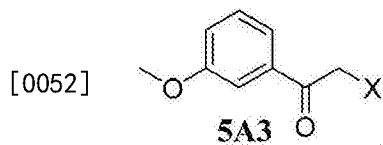
[0047] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。

[0048] 在一些方法中,式5A化合物包括

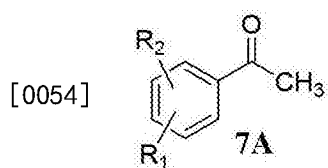


[0050] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

[0051] 在其它方法中,式5A化合物包括

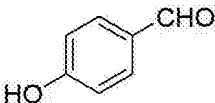
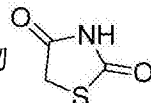


[0053] 一些实施方案进一步包括对式7A化合物进行卤化,形成式5A化合物



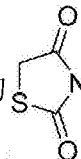
[0055] 在一些方法中, R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素, 和 R_2 为-H或卤素。例如, R_1 为任选取代有1-3个卤素的 C_{1-6} 烷氧基, 和 R_2 为-H。在其它方法中, R_1 选自甲氧基、乙氧基或丙氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

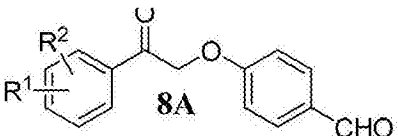
[0056] 在其它方法中, X选自-Br和-Cl。

[0057] 一些实施方案进一步包括使化合物  与化合物  在缩合条件下反应, 形成式6A化合物。

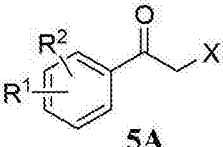
[0058] 一些实施方案进一步包括用试剂(包括 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、 KBH_4 或它们的任意组合)和包括 $CoCl_2$ 的催化剂处理式2A化合物形成式3A化合物。

[0059] 一些实施方案进一步包括用酸的水溶液处理式3A化合物形成式I化合物。在一些方法中, 酸的水溶液包括HCl水溶液或 H_2SO_4 水溶液。

[0060] 一些实施方案进一步包括使式8A化合物与化合物  在缩合条件下反应, 形成式4A化合物

[0061]  8A。

[0062] 一些实施方案进一步包括使式5A化合物与4-羟基苯甲醛反应形成式8A化合物

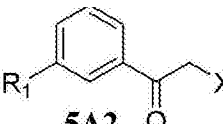
[0063]  5A。

[0064] 在一些方法中, 所述式5A化合物包括

[0065]  5A1。

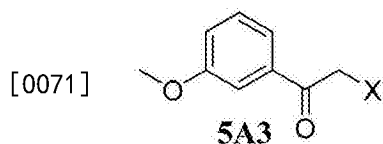
[0066] 其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素, 和 R_2 为-H或卤素。

[0067] 在一些方法中, 所述式5A化合物包括

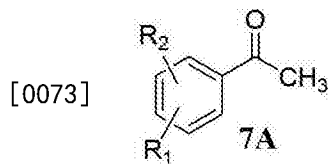
[0068]  5A2。

[0069] 其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

[0070] 在其它方法中, 所述式5A化合物包括



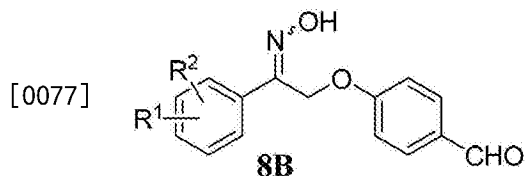
[0072] 一些实施方案进一步包括对式7A化合物进行卤化,形成式5A化合物

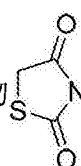


[0074] 在一些方法中, R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。在其它方法中, R₁为任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基,和R₂为-H。和, 在一些方法中, R₁选自甲氧基、乙氧基或丙氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

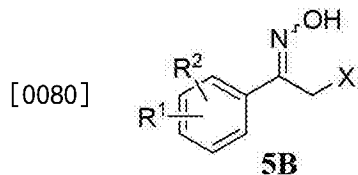
[0075] 在一些方法中, X选自-Br和-Cl。

[0076] 一些实施方案进一步包括使式8B化合物



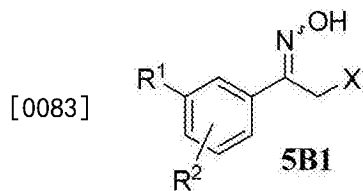
[0078] 与化合物  反应生成式2A化合物。

[0079] 一些实施方案进一步包括使式5B化合物与



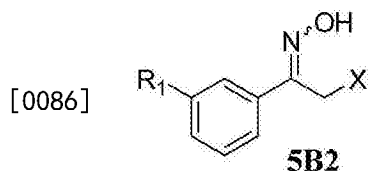
[0081] 化合物4-羟基苯甲醛反应,形成式8B化合物。

[0082] 在一些方法中,所述式5B化合物包括



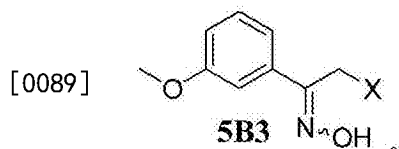
[0084] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。

[0085] 在其它方法中,所述式5B化合物包括

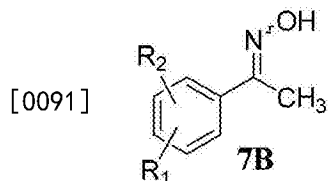


[0087] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

[0088] 在一些方法中,所述式5B化合物包括



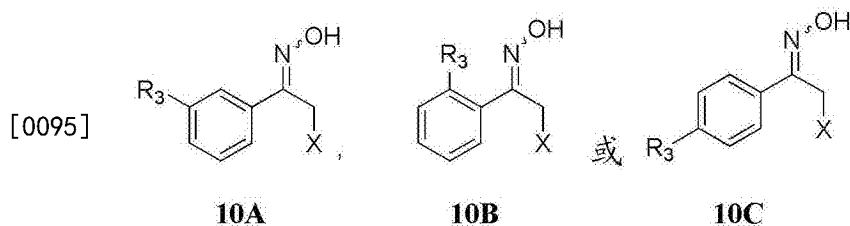
[0090] 一些实施方案进一步包括对式7B化合物进行卤化,形成式5B化合物



[0092] 在一些方法中,R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。例如,R₁为任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基,和R₂为-H。或者,R₁选自甲氧基、乙氧基或丙氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

[0093] 在其它方法中,X选自-Br和-Cl。

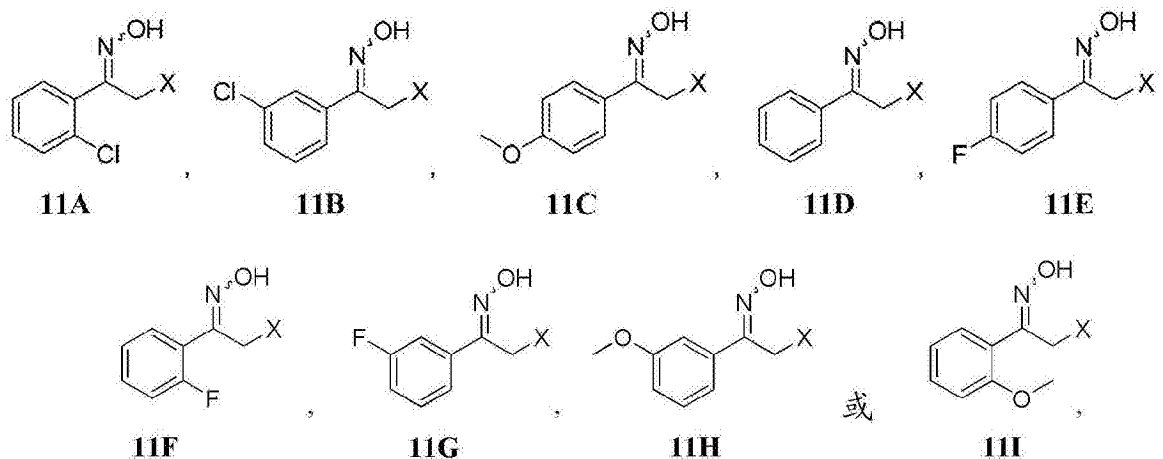
[0094] 本发明另一个方面提供式10A、10B或10C化合物



[0096] 其中R₃为卤素、任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷基或任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基;和X为离去基团。

[0097] 本发明另一个方面提供式11A、11B、11C、11D、11E、11F、11G、11H或11I化合物

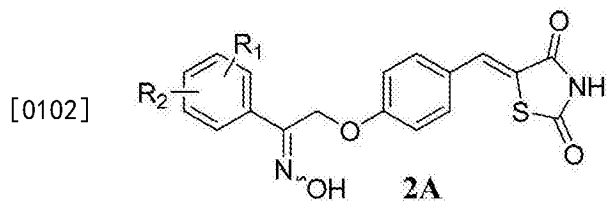
[0098]



[0099] 其中X为离去基团。

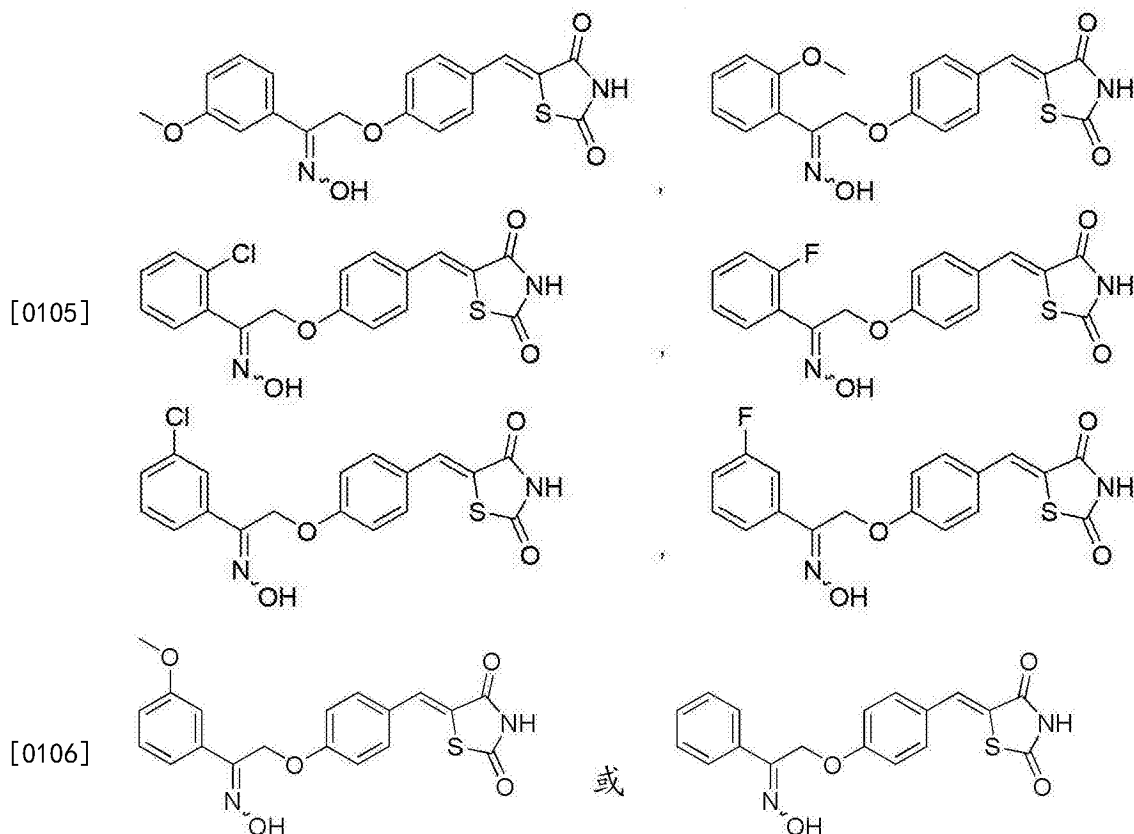
[0100] 在上面一些化合物中,X为选自以下的离去基团: $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OMs}$ 、 $-\text{OTs}$ 、 $-\text{OTf}$ 、 $-\text{OBs}$ 、 $-\text{ONs}$ 、 $-\text{O}$ -三氟乙磺酰基或 $-\text{OPo}(\text{OR}_4)_2$,其中每个 R_4 独立地为 C_{1-4} 烷基或 R_4 中的两个与它们连接的氧原子和磷原子一起形成5-7元环。

[0101] 本发明另一个方面提供式2A化合物



[0103] 其中 R_1 和 R_2 各自独立地选自H、卤素、脂族基团和烷氧基,其中所述脂族基团或烷氧基任选取代有1-3个卤素。

[0104] 本发明另一个方面提供化合物,其选自:



具体实施方式

[0107] 发明详述

[0108] 本发明提供制备具有降低的PPAR γ 活性的噻唑烷二酮化合物的新方法。

[0109] 除非另有说明,应以本申请使用的以下定义为准。

[0110] I. 定义

[0111] 为了本发明的目的,根据元素周期表(CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)鉴定化学元素。此外,有机化学的一般原理描述在"Organic

Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和 “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中, 将这些文献的全部内容并入本申请作为参考。

[0112] 本申请所述的“保护基”是指通过官能团的化学修饰而被引入到分子中的部分或官能度, 目的是在随后的化学反应中获得化学选择性。标准的保护基在 Greene and Wuts: “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis” 4th Ed, Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., Wiley-Interscience, New York: 2006 中提供。

[0113] 如本申请所述, 本发明化合物可任选取代有一个或多个取代基, 所述取代基为如上面大体说明的取代基或通过本发明的具体类、亚类和种所举例说明的取代基。

[0114] 本申请所使用的术语“羟基”是指 -OH 部分。

[0115] 本申请所使用的术语“脂族基团(aliphatic)”包括术语烷基、烯基和炔基, 它们各自如下所述为任选取代的。

[0116] 如本申请所述, “烷基”是指包含 1-12 (例如, 1-8, 1-6, 或 1-4) 个碳原子的饱和脂族烃基。烷基可为直链或支链的。烷基的实例包括, 但不限于, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正庚基或 2-乙基己基。烷基可被一个或多个取代基取代 (即, 任选取代), 该取代基诸如卤素, 膦酰基(phospho), 环脂族基团 [例如, 环烷基或环烯基], 杂环脂族基团 [例如, 杂环烷基或杂环烯基], 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 酰基 [例如, (脂族基团) 羰基、(环脂族基团) 羰基或 (杂环脂族基团) 羰基], 硝基, 氰基, 酰氨基 [例如, (环烷基烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂环烷基烷基) 羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基或杂芳基氨基羰基], 氨基 [例如, 脂族基团氨基、环脂族基团氨基或杂环脂族基团氨基], 磺酰基 [例如, 脂族基团 -SO₂-], 亚磺酰基, 硫烷基 (sulfanyl), 亚磺酰氧基 (sulfoxy), 脲基, 硫脲基, 氨磺酰基, 磺酰氨基, 氧代基团, 羧基, 氨基甲酰基, 环脂族基团氧基, 杂环脂族基团氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 杂芳基烷氧基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基或羟基。取代的烷基的一些实例包括而限于羧基烷基 (诸如 H₂COO-烷基、烷氧基羰基烷基和烷基羰基氧基烷基), 氰基烷基, 羟基烷基, 烷氧基烷基, 酰基烷基, 芳烷基, (烷氧基芳基) 烷基, (磺酰基氨基) 烷基 (诸如 (烷基-SO₂-氨基) 烷基), 氨基烷基, 酰氨基烷基, (环脂族基团) 烷基或卤代烷基。

[0117] 如本申请所述, “烯基”是指包含 2-8 (例如, 2-12, 2-6, 或 2-4) 个碳原子和至少一个双键的脂族碳基团。与烷基类似, 烯基可为直链或支链的。烯基的实例包括, 但不限于烯丙基、异戊二烯基、2-丁烯基和 2-己烯基。烯基可任选取代被一个或多个取代基取代, 该取代基诸如卤素, 膦酰基, 环脂族基团 [例如, 环烷基或环烯基], 杂环脂族基团 [例如, 杂环烷基或杂环烯基], 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 酰基 [例如, (脂族基团) 羰基、(环脂族基团) 羰基或 (杂环脂族基团) 羰基], 硝基, 氰基, 酰氨基 [例如, (环烷基烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基) 羰基氨基、(杂环烷基烷基) 羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基或杂芳基氨基羰基], 氨基 [例如, 脂族基团氨基、环脂族基团氨基、杂环脂族基团氨基或脂族基团磺酰基氨基], 磺酰基 [例如, 烷基-SO₂-、环脂族基团-SO₂-或芳基-SO₂-], 亚磺酰基, 硫烷基, 亚磺酰氧基, 脲基, 硫脲基, 氨磺酰基, 磺酰氨基, 氧代基团, 羧基, 氨基甲酰基,

环脂族基团氧基,杂环脂族基团氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳烷基氧基,杂芳烷基氧基,烷氧基羰基,烷基羰基氧基或 羟基。取代的烯基的一些实例包括而不限于氰基烯基,烷氧基烯基,酰基烯基,羟基烯基,芳烯基,(烷氧基芳基)烯基,(磺酰基氨基)烯基(诸如(烷基-SO₂-氨基)烯基),氨基烯基,酰氨基烯基,(环脂族基团)烯基或卤代烯基。

[0118] 如本申请所述,“炔基”是指包含2-8(例如,2-12,2-6,或2-4)个碳原子并且具有至少一个三键的脂族碳基团。炔基可以为直链或支链的。炔基的实例包括,但不限于,炔丙基和丁炔基。炔基可任选被一个或多个取代基取代,该取代基诸如芳酰基,杂芳酰基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳烷基氧基,硝基,羧基,氰基,卤素,羟基,磺基,巯基,硫基[例如,脂族基团硫基或环脂族基团硫基],亚磺酰基[例如,脂族基团亚磺酰基或环脂族基团亚磺酰基],磺酰基[例如,脂族基团-SO₂-、脂族基团氨基-SO₂-或环脂族基团-SO₂-],酰氨基[例如,氨基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、环烷基羰基氨基、芳基氨基羰基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基或杂芳基氨基羰基],脲基,硫脲基,氨磺酰基,磺酰氨基,烷氧基羰基,烷基羰基氧基,环脂族基团,杂环脂族基团,芳基,杂芳基,酰基[例如,(环脂族基团)羰基或(杂环脂族基团)羰基],氨基[例如,脂族基团氨基],亚磺酰氧基,氧代,羧基,氨基甲酰基,(环脂族基团)氧基,(杂环脂族基团)氧基或(杂芳基)烷氧基。

[0119] 本申请所用的“酰氨基”包括“氨基羰基”和“羰基氨基”。这些术语在单独使用或与另一个基团联用时是指酰氨基,诸如在末端使用时为-N(R^X)-C(O)-R^Y或-C(O)-N(R^X)₂,并且在中间使用时为-C(O)-N(R^X)-或-N(R^X)-C(O)-,其中R^X和R^Y可为脂族基团、环脂族基团、芳基、芳脂族基团、杂环脂族基团、杂芳基或者杂芳脂族基团。酰氨基的实例包括烷基酰氨基(诸如烷基羰基氨基或烷基氨基羰基),(杂环脂族基团)酰氨基,(杂芳烷基)酰氨基,(杂芳基)酰氨基,(杂环烷基)烷基酰氨基,芳基酰氨基,芳烷基酰氨基,(环烷基)烷基酰氨基或环烷基酰氨基。

[0120] 如本申请所述,“氨基”是指-NR^XR^Y,其中R^X和R^Y各自独立地为氢,脂族基团,环脂族基团,(环脂族基团)脂族基团,芳基,芳脂族基团,杂环脂族基团,(杂环脂族基团)脂族基团,杂芳基,羧基,巯基,亚磺酰基,磺酰基,(脂族基团)羰基,(环脂族基团)羰基,((环脂族基团)脂族基团)羰基,芳基羰基,(芳脂族基团)羰基,(杂环脂族基团)羰基,((杂环脂族基团)脂族基团)羰基,(杂芳基)羰基,或(杂芳脂族基团)羰基,它们各自如本申请定义并且任选被取代。氨基的实例包括烷基氨基、二烷基氨基或芳基氨基。当术语“氨基”不为端基(例如,烷基羰基氨基)时,其由-NR^X-表示,其中R^X具有与如上文定义相同的含义。

[0121] 本申请所用的“芳基”单独使用或作为在如“芳烷基”、“芳烷基氧基”或“芳氧基烷基”的较大部分中的组成部分使用时是指单环(例如苯基);二环(例如茚基、萘基、四氢萘基、四氢茚基);和三环(例如茚基、四氢茚基或四氢萘基,萘基)环系,其中单环环系为芳族的或二环或三环环系中的至少一个环为芳族的。二环和三环基团包括苯并稠合的2-3元碳环。例如,苯并稠合基团包括与两个或更多个C₄₋₈碳环部分稠合的苯基。芳基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基包括脂族基团[例如烷基,烯基或炔基];环脂族基团;(环脂族基团)脂族基团;杂环脂族基团;(杂环脂族基团)脂族基团;芳基;杂芳基;烷氧基;(环脂族基团)氧基;(杂环脂族基团)氧基;芳氧基;杂芳氧基;(芳脂族基团)氧基;(杂芳脂族基团)氧基;

芳酰基；杂芳酰基；氨基；氧代(在苯并稠合二环或三环芳基的非芳族碳环上)；硝基；羧基；酰氨基；酰基[例如(脂族基团)羰基；(环脂族基团)羰基；((环脂族基团)脂族基团)羰基；(芳脂族基团)羰基；(杂环脂族基团)羰基；((杂环脂族基团)脂族基团)羰基；或(杂芳脂族基团)羰基]；磺酰基[例如脂族基团-SO₂-或氨基-SO₂-]；亚磺酰基[例如脂族基团-S(O)-或环脂族基团-S(O)-]；硫烷基[例如脂族基团-S-]；氰基；卤素；羟基；巯基；亚磺酰氧基；脲；硫脲；氨磺酰基；磺酰氨基；或氨基甲酰基。可选择地，芳基可以未被取代。

[0122] 取代的芳基的非限制性实例包括卤代芳基[例如，单-、二(诸如对、间-二卤代芳基)和(三卤代)芳基]；(羧基)芳基[例如，(烷氧基羰基)芳基、((芳烷基)羰基氧基)芳基和(烷氧基羰基)芳基]；(酰氨基)芳基[例如，(氨基羰基)芳基、(((烷基氨基)烷基)氨基羰基)芳基、(烷基羰基)氨基芳基、(芳基氨基羰基)芳基和(((杂芳基)氨基)羰基)芳基]；氨基芳基[例如，((烷基磺酰基)氨基)芳基或((二烷基)氨基)芳基]；(氰基烷基)芳基；(烷氧基)芳基；(氨磺酰基)芳基[例如，(氨基磺酰基)芳基]；(烷基磺酰基)芳基；(氰基)芳基；(羟基烷基)芳基；((烷氧基)烷基)芳基；(羟基)芳基，((羧基)烷基)芳基；(((二烷基)氨基)烷基)芳基；(硝基烷基)芳基；(((烷基磺酰基)氨基)烷基)芳基；((杂环脂族基团)羰基)芳基；((烷基磺酰基)烷基)芳基；(氰基烷基)芳基；(羟基烷基)芳基；(烷基羰基)芳基；烷基芳基；(三卤代烷基)芳基；对氨基-间烷氧基羰基芳基；对氨基-间氰基芳基；对卤代-间氨基芳基；或(间(杂环脂族基团)-邻(烷基))芳基。

[0123] 如本申请所述，“芳脂族基团”诸如“芳烷基”是指被芳基取代的脂族基团(例如，C₁₋₄烷基)。“脂族基团”、“烷基”和“芳基”在本申请中定义。芳脂族基团诸如芳烷基的实例为苄基。

[0124] 如本申请所述，“芳烷基”是指被芳基取代的烷基(例如，C₁₋₄烷基)。“烷基”和“芳基”如上文所定义。芳烷基的实例为苄基。芳烷基任选被一个或多个取代基取代，该取代基诸如脂族基团[例如，烷基、烯基或炔基，包括羧基烷基、羟基烷基或卤代烷基诸如三氟甲基]，环脂族基团[例如，环烷基或环烯基]，(环烷基)烷基，杂环烷基，(杂环烷基)烷基，芳基，杂芳基，烷氧基，环烷基氧基，杂环烷基氧基，芳基氧基，杂芳基氧基，芳烷基氧基，杂芳烷基氧基，芳酰基，杂芳酰基，硝基，羧基，烷氧基羰基，烷基羰基氧基，酰氨基[例如，氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基或杂芳烷基羰基氨基]，氰基，卤素，羟基，酰基，巯基，烷基硫烷基，亚磺酰氧基，脲基，硫脲基，氨磺酰基，磺酰氨基，氧代基团或氨基甲酰基。

[0125] 本申请所用的“二环环系”包括形成两个环的8-12(例如9、10或11)元结构，其中两个环具有至少一个共用原子(例如2个共用原子)。二环环系包括二环脂族基团(例如二环烷基或二环烯基)，二环杂脂族基团，二环芳基和二环杂芳基。

[0126] 本申请所用的“环脂族基团”包括“环烷基”和“环烯基”，它们各自任选如下所述被取代。

[0127] 本申请所用的“环烷基”是指3-10(例如5-10)个碳原子的饱和单-或二环(稠合或桥连)碳环。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、降冰片基、立方烷基(cubyl)、八氢-茚基、十氢-萘基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.3.1]壬基、二环[3.3.2]癸基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基或((氨基羰基)环烷基)环烷

基。

[0128] 本申请所用的“环烯基”是指3-10(例如4-8)个碳原子的具有一个或多个双键的非芳族碳环。环烯基的实例包括环戊烯基、1,4-环己-二-烯基、环庚 烯基、环辛烯基、六氢-茛基、八氢-萘基、环己烯基、环戊烯基、二环[2.2.2]辛烯基或二环[3.3.1]壬烯基。

[0129] 环烷基或环烯基可任选被一个或多个取代基取代,该取代基诸如膦酰基(phospho),脂族基团[例如,烷基、烯基或炔基],环脂族基团,(环脂族基团)脂族基团,杂环脂族基团,(杂环脂族基团)脂族基团,芳基,杂芳基,烷氧基,(环脂族基团)氧基,(杂环脂族基团)氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,(芳脂族基团)氧基,(杂芳脂族基团)氧基,芳酰基,杂芳酰基,氨基,酰氨基[例如,(脂族基团)羰基氨基、(环脂族基团)羰基氨基、((环脂族基团)脂族基团)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂族基团)羰基氨基、(杂环脂族基团)羰基氨基、((杂环脂族基团)脂族基团)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基或(杂芳脂族基团)羰基氨基],硝基,羧基[例如,HOOC-、烷氧基羰基或烷基羰基氧基],酰基[例如,(环脂族基团)羰基、((环脂族基团)脂族基团)羰基、(芳脂族基团)羰基、(杂环脂族基团)羰基、((杂环脂族基团)脂族基团)羰基或(杂芳脂族基团)羰基],氰基,卤素,羟基,巯基,磺酰基[例如,烷基-SO₂-和芳基-SO₂-],亚磺酰基[例如,烷基-S(O)-],硫烷基[例如,烷基-S-],亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨磺酰基,磺酰胺,氧代基团或氨基甲酰基。

[0130] 如本申请所述,术语“杂环脂族基团”包括杂环烷基和杂环烯基,它们各自如下所述任选被取代。

[0131] 本申请所用的“杂环烷基”是指3-10元单-或二环(稠合或桥连)(例如5-至10-元单-或二环)饱和环结构,其中环原子中的一个或多个为杂原子(例如N,O,S或其组合)。杂环烷基的实例包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,4-二氧戊环基、1,4-二噻烷基、1,3-二氧戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、八氢苯并呋喃基、八氢色烯基、八氢硫代色烯基、八氢吡啶基、八氢吡啶基、十氢喹啉基、八氢苯并[b]噻吩基、2-氧杂-二环[2.2.2]辛基、1-氮杂-二环[2.2.2]辛基、3-氮杂-二环[3.2.1]辛基和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。单环杂环烷基可以与苯基部分稠合形成结构,诸如四氢异喹啉,可以将其分类为杂芳基。

[0132] 本申请所用的“杂环烯基”是指单-或二环(例如5-至10-元单-或二环)非芳族环结构,它具有一个或多个双键并且其中环原子中的一个或多个为杂原子(例如N,O或S)。单环和二环杂环脂族基团按照标准化学命名法编号。

[0133] 杂环烷基或杂环烯基可任选被一个或多个取代基取代,该取代基诸如膦酰基,脂族基团[例如,烷基、烯基或炔基],环脂族基团,(环脂族基团)脂族基团,杂环脂族基团,(杂环脂族基团)脂族基团,芳基,杂芳基,烷氧基,(环脂族基团)氧基,(杂环脂族基团)氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,(芳脂族基团)氧基,(杂芳脂族基团)氧基,芳酰基,杂芳酰基,氨基,酰氨基[例如,(脂族基团)羰基氨基、(环脂族基团)羰基氨基、((环脂族基团)脂族基团)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂族基团)羰基氨基、(杂环脂族基团)羰基氨基、((杂环脂族基团)脂族基团)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基或(杂芳脂族基团)羰基氨基],硝基,羧基[例如,HOOC-、烷氧基羰基或烷基羰基氧基],酰基[例如,(环脂族基团)羰基、((环脂族基团)脂族基团)羰基、(芳脂族基团)羰基、(杂环脂族基团)羰基、((杂环脂族基团)脂族基团)羰基或(杂芳脂族基团)羰基],硝基,氰基,卤素,羟基,巯基,磺酰基[例如,烷基磺酰基或芳基磺

酰基], 亚磺酰基[例如, 烷基亚磺酰基], 硫烷基[例如, 烷基硫烷基], 亚磺酰氧基, 脲基, 硫脲基, 氨磺酰基, 磺酰胺, 氧代基团或氨基甲酰基。

[0134] 本申请所用的“杂芳基”是指具有4—15个环原子的单环、二环或三环环系, 其中环原子中的一个或多个为杂原子(例如N, O, S或其组合), 并且其中单环环系为芳族的或二环或三环环系中的环的至少一个为芳族的。杂芳基包括具有2-3个环的苯并稠合环系。例如, 苯并稠合基团包括与一个或两个4-8元杂环脂族基团部分(例如吡啶基、吡咯基、异吡咯基、3H-吡咯基、二氢吡咯基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基或异喹啉基)稠合的苯并稠合基团。杂芳基的某些实例为吡啶基、1H-吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、异喹啉基、苯并噻唑基、咕吨基、噻吨基、吩噻嗪、二氢吡啶、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、噌啉基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、异喹啉基、4H-喹唑啉基、苯并-1,2,5-噻二唑基或1,8-二氮杂萘基。

[0135] 单环杂芳基包括呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-吡喃基、4-H-吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡唑基或1,3,5-三嗪基, 但不限于这些。单环杂芳基按照标准化学命名法编号。

[0136] 二环杂芳基包括吡啶基、吡咯基、异吡咯基、3H-吡咯基、二氢吡咯基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、异吡咯基、吡咯基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹唑啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-二氮杂萘基或蝶啶基, 但不限于这些。二环杂芳基按照标准化学命名法编号。

[0137] 杂芳基任选被一个或多个取代基取代, 该取代基诸如脂族基团[例如, 烷基、烯基或炔基]; 环脂族基团; (环脂族基团)脂族基团; 杂环脂族基团; (杂环脂族基团)脂族基团; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (环脂族基团)氧基; (杂环脂族基团)氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; (芳脂族基团)氧基; (杂芳脂族基团)氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 氧代基团(在二环或三环杂芳基的非芳族碳环或杂环上); 羧基; 酰氨基; 酰基[例如, 脂族基团羧基; (环脂族基团)羧基; ((环脂族基团)脂族基团)羧基; (芳脂族基团)羧基; (杂环脂族基团)羧基; ((杂环脂族基团)脂族基团)羧基; 或(杂芳脂族基团)羧基]; 磺酰基[例如, 脂族基团磺酰基或氨基磺酰基]; 亚磺酰基[例如, 脂族基团亚磺酰基]; 硫基[例如, 脂族基团硫基]; 硝基; 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 亚磺酰氧基; 脲; 硫脲; 氨磺酰基; 磺酰氨基; 或氨基甲酰基。可选择地, 杂芳基可以未被取代。

[0138] 取代的杂芳基的非限制性实例包括(卤代)杂芳基[例如, 单-和二-(卤代)杂芳基]; (羧基)杂芳基[例如, (烷氧基羧基)杂芳基]; 氰基杂芳基; 氨基杂芳基[例如, ((烷基磺酰基)氨基)杂芳基和((二烷基)氨基)杂芳基]; (酰氨基)杂芳基[例如, 氨基羧基杂芳基、((烷基羧基)氨基)杂芳基、(((烷基)氨基)烷基)氨基羧基杂芳基、(((杂芳基)氨基)羧基)杂芳基、((杂环脂族基团)羧基)杂芳基和((烷基羧基)氨基)杂芳基]; (氰基烷基)杂芳基; (烷氧基)杂芳基; (氨磺酰基)杂芳基[例如, (氨基磺酰基)杂芳基]; (磺酰基)杂芳基[例如, (烷基磺酰基)杂芳基]; (羟基烷基)杂芳基; (烷氧基烷基)杂芳基; (羟基)杂芳基; ((羧基)烷基)杂芳基; (((二烷基)氨基)烷基)杂芳基; (杂环脂族基团)杂芳基; (环脂族基团)杂芳基; (硝基烷基)杂芳基; (((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基; ((烷基磺酰基)烷基)杂芳基

基;(氰基烷基)杂芳基;(酰基)杂芳基[例如,(烷基羰基)杂芳基];(烷基)杂芳基,或者(卤代烷基)杂芳基[例如,三卤代烷基杂芳基]。

[0139] 本申请所用的“杂芳脂族基团(诸如杂芳烷基)”是指被杂芳基取代的脂族基团(例如C₁₋₄烷基)。“脂族基团”、“烷基”和“杂芳基”如上文所定义。

[0140] 本申请所用的“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基(例如,C₁₋₄烷基)。“烷基”和“杂芳基”如上文所定义。杂芳烷基任选被一个或多个取代基取代,该取代基诸如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基如三氟甲基),烯基,炔基,环烷基,(环烷基)烷基,杂环烷基,(杂环烷基)烷基,芳基,杂芳基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳烷基氧基,杂芳烷基氧基,芳酰基,杂芳酰基,硝基,羧基,烷氧基羰基,烷基羰基氧基,氨基羰基,烷基羰基氨基,环烷基羰基氨基,(环烷基烷基)羰基氨基,芳基羰基氨基,芳烷基羰基氨基,(杂环烷基)羰基氨基,(杂环烷基烷基)羰基氨基,杂芳基羰基氨基,杂芳烷基羰基氨基,氰基,卤素,羟基,酰基,巯基,烷基硫烷基,亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨磺酰基,磺酰氨基,氧代基团或氨基甲酰基。

[0141] 本申请所用的“环状部分”和“环状基团”是指单-,二-和三-环环系,包括环脂族基团,杂环脂族基团、芳基或杂芳基,它们各自如上所述定义。

[0142] 本申请所用的“桥连二环环系”是指二环杂环脂族环系或二环环脂族环系,其中环为桥连的。桥连二环环系的实例包括,但不限于金刚烷基、降冰片烷基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.3.1]壬基、二环[3.3.2]癸基、2-氧杂二环[2.2.2]辛基、1-氮杂二环[2.2.2]辛基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。桥连二环环系可任选被一个或多个取代基取代,该取代基诸如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基诸如三氟甲基),烯基,炔基,环烷基,(环烷基)烷基,杂环烷基,(杂环烷基)烷基,芳基,杂芳基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳烷基氧基,杂芳烷基氧基,芳酰基,杂芳酰基,硝基,羧基,烷氧基羰基,烷基羰基氧基,氨基羰基,烷基羰基氨基,环烷基羰基氨基,(环烷基烷基)羰基氨基,芳基羰基氨基,芳烷基羰基氨基,(杂环烷基)羰基氨基,(杂环烷基烷基)羰基氨基,杂芳基羰基氨基,杂芳烷基羰基氨基,氰基,卤素,羟基,酰基,巯基,烷基硫烷基,亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨磺酰基,磺酰氨基,氧代基团或氨基甲酰基。

[0143] 本申请所用的“酰基”是指甲酰基或R^X-C(O)-(诸如烷基-C(O)-,也称作“烷基羰基”),其中R^X和“烷基”如上述定义。乙酰基和新戊酰基为酰基的实例。

[0144] 本申请所用的“芳酰基”或“杂芳酰基”是指芳基-C(O)-或杂芳基-C(O)-。芳酰基或杂芳酰基的芳基和杂芳基部分任选如上所述的被取代。

[0145] 本申请所用的“烷氧基”是指烷基-O-,其中“烷基”如上述定义。

[0146] 本申请所用的“氨基甲酰基”是指具有结构-O-CO-NR^XR^Y或-NR^X-CO-O-R^Z的基团,其中R^X和R^Y如上述定义并且R^Z可以为脂族基团、芳基、芳脂族基团、杂环脂族基团、杂芳基或杂芳脂族基团。

[0147] 本申请所用的“羧基”在用作端基时是指-COOH、-COOR^X、-OC(O)H、-OC(O)R^X;或在用作中间基团时是指-OC(O)-或-C(O)O-。

[0148] 本申请所用的“卤代脂族基团”是指被1-3个卤素取代的脂族基团。例如,术语卤代烷基包括基团-CF₃。

[0149] 本申请所用的“巯基”是指-SH。

[0150] 本申请所用的“磺基”在末端使用时是指-SO₃H或-SO₃R^X或在中间使用时是指-S(O)₃-。

[0151] 本申请所用的“磺酰胺(sulfamide)”基在末端使用时是指结构-NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z并且在中间使用时是指-NR^X-S(O)₂-NR^Y-,其中R^X、R^Y和R^Z如上述定义。

[0152] 本申请所用的“氨磺酰氧基”是指结构-O-S(O)₂-NR^YR^Z,其中R^Y和R^Z如上述定义。

[0153] 本申请所用的“磺酰胺(sulfonamide)”基在末端使用时是指结构-S(O)₂-NR^XR^Y或-NR^X-S(O)₂-R^Z;或在中间使用时是指-S(O)₂-NR^X-或-NR^X-S(O)₂-,其中R^X、R^Y和R^Z如上述定义。

[0154] 本申请所用的“硫烷基(sulfanyl)”在末端使用时是指-S-R^X,在中间使用时是指-S-,其中R^X如上述定义。巯基的实例包括脂族基团-S-、环脂族基团-S-、芳基-S-等。

[0155] 本申请所用的“亚磺酰基”在末端使用时是指-S(O)-R^X,并且在中间使用时是指-S(O)-,其中R^X如上述定义。亚磺酰基的实例包括脂族基团-S(O)-、芳基-S(O)-、(环脂族基团(脂族基团))-S(O)-、环烷基-S(O)-、杂环脂族基团-S(O)-、杂芳基-S(O)-等。

[0156] 本申请所用的“磺酰基”在末端使用时是指-S(O)₂-R^X,并且在中间使用时是指-S(O)₂-,其中R^X如上述定义。示例性的磺酰基包括脂族基团-S(O)₂-、芳基-S(O)₂-、(环脂族基团(脂族基团))-S(O)₂-、环脂族基团-S(O)₂-、杂环脂族基团-S(O)₂-、杂芳基-S(O)₂-、(环脂族基团(酰氨基(脂族基团)))-S(O)₂-等。

[0157] 本申请所用的“亚磺酰氧基(sulfoxy)”在末端使用时是指-O-SO-R^X或-SO-O-R^X,并且在中间使用时是指-O-S(O)-或-S(O)-O-,其中R^X如上述定义。

[0158] 本申请所用的“卤素(halogen)”或“卤代(halo)”是指氟、氯、溴或碘。

[0159] 本申请所用的术语羧基涵盖的“烷氧基羰基”在单独使用或与另一种基团联用时是指诸如烷基-O-C(O)-的基团。

[0160] 本申请所用的“烷氧基烷基”是指烷基,诸如烷基-O-烷基-,其中烷基如上述定义。

[0161] 本申请所用的“羰基”是指-C(O)-。

[0162] 本申请所用的“氧代”是指=O。

[0163] 本申请所用的术语“磷酰基(phospho)”是指次磷酸基(phosphinate)和磷酸基(phosphonate)。次磷酸基和磷酸基的实例包括-P(O)(R^P)₂,其中R^P为脂族基团、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、(环脂族基团)氧基、(杂环脂族基团)氧基芳基、杂芳基、环脂族基团或氨基。

[0164] 本申请所用的“氨基烷基”是指结构(R^X)₂N-烷基-。

[0165] 本申请所用的“氰基烷基”是指结构(NC)-烷基-。

[0166] 本申请所用的“脲”基在末端使用时是指结构-NR^X-CO-NR^YR^Z且“硫脲”基是指结构-NR^X-CS-NR^YR^Z,并且在中间使用时是指结构-NR^X-CO-NR^Y-或-NR^X-CS-NR^Y-,其中R^X、R^Y和R^Z如上述定义。

[0167] 本申请所用的“胍”基是指结构-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)或-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y,其中R^X和R^Y如上述定义。

[0168] 本申请所用的“脒”基是指结构-C(=NR^X)N(R^XR^Y),其中R^X和R^Y如上述定义。

[0169] 通常,术语“邻位”是指包括两个或更多个碳原子的基团上的取代基位置,其中取代基与相邻碳原子连接。

[0170] 通常,术语“偕位(geminal)”是指包括两个或更多个碳原子的基团上的取代基位置,其中取代基与同一碳原子连接。

[0171] 术语“在末端”和“在中间”是指取代基中基团的位置。在基团存在于并非与化学结构剩余部分进一步键合的取代基末端时,该基团为末端基团。羧基烷基,即 $R^xO(O)C-$ 烷基为在末端使用的羧基的实例。基团存在于化学结构取代基中间时,该基团为基团。烷基羧基(例如烷基- $C(O)O-$ 或烷基- $OC(O)-$)和烷基羧基芳基(例如烷基- $C(O)O-$ 芳基-或烷基- $O(CO)-$ 芳基-)为中间使用的羧基的实例。

[0172] 本申请所用的“脂族基团链”是指支链或直链脂族基团(例如烷基、烯基或炔基)。直链脂族基团链具有结构- $[CH_2]_v-$,其中 v 为1-12。支链脂族基团链为被一个或多个脂族基团取代的直链脂族基团链。支链脂族基团链具有结构- $[CQQ]_v-$,其中 Q 独立为氢或脂族基团;然而, Q 在至少一种情况下应为脂族基团。术语脂族基团链包括烷基链、烯基链和炔基链,其中烷基、烯基和炔基如上述定义。

[0173] 短语“任选取代的”与短语“取代或未被取代的”可以互换使用。本申请所述的本发明化合物可以任选被一个或多个取代基取代,诸如上述一般说明的或以本发明的具体类型、亚类和种类示例。本申请所用的变量 R_1 、 R_2 、 R'_2 、 R_3 、 R_4 和本申请所述式中包含的其它变量包括具体的基团,诸如烷基和芳基。除非另作陈述,用于变量 R_1 、 R_2 、 R'_2 、 R_3 、 R_4 和本申请中包含的其它变量的具体各个基团可以任选被一个或多个本申请所述的取代基取代。具体基团的每个取代基进一步任选被1-3个卤素、氰基、氧代基团、烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、环脂族基团、杂环脂族基团、杂芳基、卤代烷基和烷基取代。例如,烷基可以被烷基硫基取代且烷基硫基可以任选被1-3个卤素、氰基、氧代基团、烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基取代。作为另外的实例,(环烷基)羰基氨基的环烷基部分任选被1-3个卤素、氰基、烷氧基、羟基、硝基、卤代烷基和烷基取代。当两个烷氧基与相同或相邻原子键合时,两个烷氧基可以与它们键合的原子一起形成环。

[0174] 通常,术语“取代的”,无论前面是否具有术语“任选”,均是指在指定结构上的氢原子被具体取代基替代。具体的取代基如上述定义和如下化合物及其实施例中的描述中说明。除非另有说明,任选取代的基团可以在该基团的每个可取代位置上带有取代基,并且在任何指定结构上的多于一个位置可以被多于一个选自具体基团的取代基取代时,取代基在每个位置上可以相同或不同。环取代基,诸如杂环烷基可以与另一个环,诸如环烷基键合成螺-二环环系,例如两个环共有一个共有的原子。本领域技术人员会认识本发明关注的取代基组合为导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些组合。

[0175] 本申请所用的短语“稳定或化学上可行的”是指在进行其制备、检测和优选其回收、纯化和本申请公开的一个或多个目的的应用条件时基本上不改变的化合物。在某些实施方案中,稳定的化合物或化学上可行的化合物为在没有水分或其它化学反应条件存在下保持在40°C或40°C以下至少1周时基本上不改变的化合物。

[0176] 将本申请所用的“有效量”定义为对治疗患者赋予治疗作用所需的用量并且一般基于患者的年龄、体表面积、体重和健康状况确定。动物和人的剂量相互关系(基于每平方米体表面积的毫克数)由Freireich等,Cancer Chemother.Rep.,50:219(1966)描述。可以近似地根据患者身高和体重确定体表面积。例如,参见Scientific Tables,Geigy Pharmaceuticals,Ardsley,New York,537(1970)。本申请所用的“患者”是指哺乳动物,包

括人。

[0177] 除非另作陈述,本申请所述的结构还意味着包括结构的所有异构体(例如对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)异构体)形式;例如,每个不对称中心的R和S构型、(Z)和(E)双键异构体和(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)异构体混合物属于本发明的范围。除非另作陈述,本发明化合物的所有互变异构形式属于本发明的范围内。另外,除非另作陈述,本申请所述的结构还意味着包括区别仅在于存在一个或多个富含同位素原子的化合物。例如,具有本发明结构,但氢被氘或氚替代或碳被富含 ^{13}C -或 ^{14}C 的碳替代的化合物属于本发明的范围。例如,这类化合物用作生物测定中的分析工具或探针或用作治疗剂。

[0178] 化学结构和命名由ChemDraw,第11.0.1版,Cambridge,MA产生。

[0179] II. 通用缩写

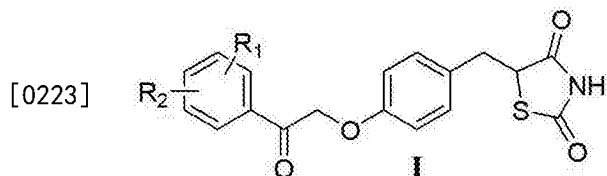
[0180] 使用以下缩写:

[0181]	PG	保护基
[0182]	LG	离去基团
[0183]	DCM	二氯甲烷
[0184]	Ac	乙酰基
[0185]	DMF	二甲基甲酰胺
[0186]	EtOAc	乙酸乙酯
[0187]	DMSO	二甲基亚砷
[0188]	MeCN	乙腈
[0189]	TCA	三氟乙酸
[0190]	ATP	三磷酸腺苷
[0191]	EtOH	乙醇
[0192]	Ph	苯基
[0193]	Me	甲基
[0194]	Et	乙基
[0195]	Bu	丁基
[0196]	DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
[0197]	HEPES	4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸
[0198]	BSA	牛血清白蛋白
[0199]	DTT	二硫苏糖醇
[0200]	MOPS	4-吗啉基丙磺酸
[0201]	NMR	核磁共振
[0202]	HPLC	高效液相色谱
[0203]	LCMS	液相色谱-质谱
[0204]	TLC	薄层色谱法
[0205]	R _t	保留时间
[0206]	HOBt	羟基苯并三唑
[0207]	Ms	甲磺酰基

- [0208] Ts 甲苯磺酰基
 [0209] Tf 三氟甲磺酰基(triflyl)
 [0210] Bs 苯磺酰基(besyl)
 [0211] Ns 硝基苯磺酰基(nosyl)
 [0212] Cbz 羧基苄基
 [0213] Moz 对甲氧基苄基羰基
 [0214] Boc 叔丁基氧基羰基
 [0215] Fmoc 9-芴基甲基氧基羰基
 [0216] Bz 苯甲酰基
 [0217] Bn 苄基
 [0218] PMB 对甲氧基苄基
 [0219] DMPM 3,4-二甲氧基苄基
 [0220] PMP 对甲氧基苯基

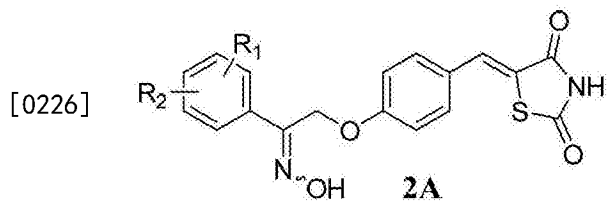
[0221] III. 式I化合物的合成方法

[0222] 本发明一个方面提供制备式I化合物或其药用盐的方法:

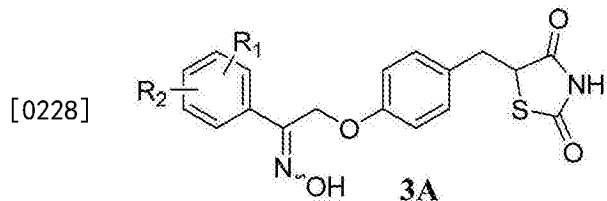


[0224] 其中R₁和R₂各自独立地选自H、卤素、脂族基团和烷氧基,其中所述脂族基团或烷氧基任选取代有1-个卤素;所述方法包括对式2A化合物进行还原,形成式3A化合物和将式3A化合物转化成式I化合物的步骤:

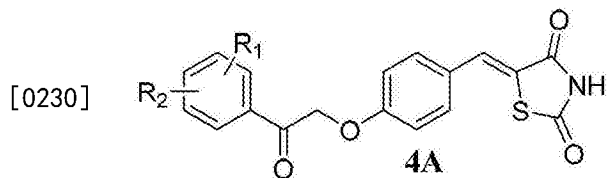
[0225] 式2A化合物为:



[0227] 式3A化合物为:

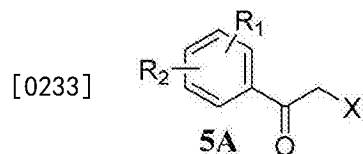


[0229] 一些实施方案进一步包括将式4A化合物转化成式2A化合物

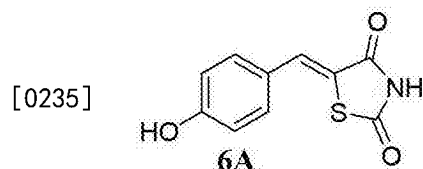


[0231] 其它实施方案进一步包括用包括 $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ 、 HONH_2 、 TMSNHOTMS 、 $(\text{H}_2\text{NOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 或它们的任意组合的试剂处理式4A化合物生成式2A化合物。

[0232] 一些实施方案进一步包括使式5A化合物与式6A化合物反应形成式4A化合物

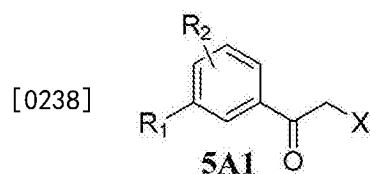


[0234] 其中X为离去基团，

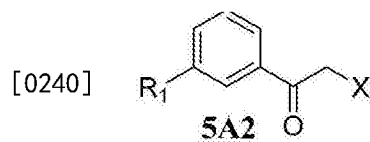


[0236] 在一些方法中，X为选自以下的离去基团： $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OMs}$ 、 $-\text{OTs}$ 、 $-\text{OTf}$ 、 $-\text{OBs}$ 、 $-\text{ONs}$ 、 $-\text{O}$ -三氟乙磺酰基或 $-\text{OPo}(\text{OR}_4)_2$ ，其中 R_4 各自独立地为 C_{1-4} 烷基，或者 R_4 中的两个与它们连接的氧原子和磷原子一起形成5-7元环。

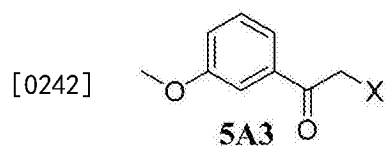
[0237] 在其它方法中，所述式5A化合物包括



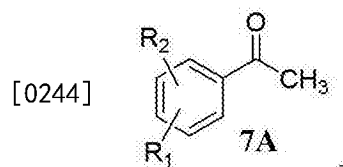
[0239] 其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，它们中任一个任选取代有1-3个卤素，和 R_2 为-H或卤素。在一些方法中，所述式5A化合物包括



[0241] 其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，它们中任一个任选取代有1-3个卤素。在其它方法中，式5A化合物包括



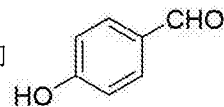
[0243] 一些实施方案进一步包括对式7A化合物进行卤化，形成式5A化合物



[0245] 在一些方法中， R_1 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，它们中任一个任选取代有1-3个卤素，和 R_2 为-H或卤素。例如， R_1 为任选取代有1-3个卤素的 C_{1-6} 烷氧基，和 R_2 为-H。在其它实施例中， R_1 选自甲氧基、乙氧基或丙氧基，它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

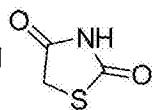
[0246] 在其它方法中,X选自-Br和-Cl。

[0247] 一些实施方案进一步包括使化合物4-羟基苯甲醛即



与化合物噻

唑烷-2,4-二酮即



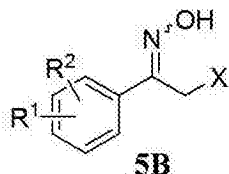
在缩合条件下反应,形成式6A化合物。

[0248] 一些实施方案进一步包括用试剂(包括NaBH₄、LiBH₄、KBH₄或它们的任意组合)和包括CoCl₂的催化剂处理式2A化合物,形成式3A化合物。

[0249] 以及,一些实施方案进一步包括用酸的水溶液处理式3A化合物,形成式I化合物。在一些方法中,所述酸的水溶液包括HCl水溶液或H₂SO₄水溶液。

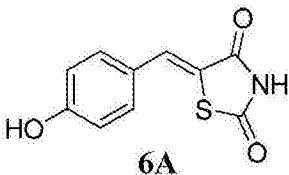
[0250] 一些实施方案进一步包括使式5B化合物与式6A化合物即5-(4-羟基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮反应,形成式2A化合物

[0251]



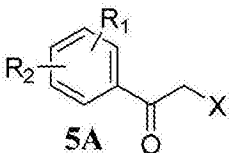
[0252] 其中X为离去基团,

[0253]



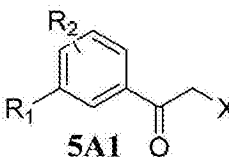
[0254] 一些实施方案进一步包括将式5A化合物转化形成式5B化合物

[0255]



[0256] 在一些方法中,式5A化合物包括

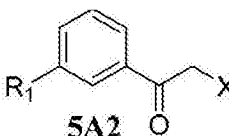
[0257]



[0258] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。

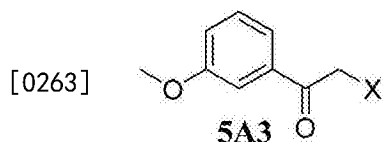
[0259] 在一些方法中,式5A化合物包括

[0260]

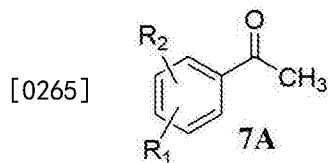


[0261] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

[0262] 在其它方法中,式5A化合物包括

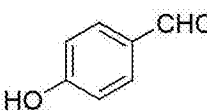
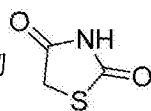


[0264] 一些实施方案进一步包括对式7A化合物进行卤化,形成式5A化合物



[0266] 在一些方法中,R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。例如,R₁为任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基,和R₂为-H。在其它方法中,R₁选自甲氧基、乙氧基或丙氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

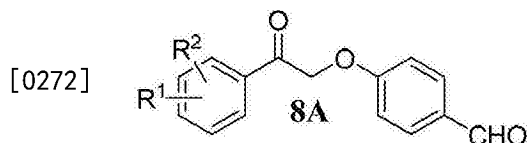
[0267] 在其它方法中,X选自-Br和-Cl。

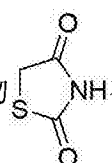
[0268] 一些实施方案进一步包括使化合物  与化合物  在缩合条件下反应,形成式6A化合物。

[0269] 一些实施方案进一步包括用试剂(包括NaBH₄、LiBH₄、KBH₄或它们的任意组合)和包括CoCl₂的催化剂处理式2A化合物,形成式3A化合物。

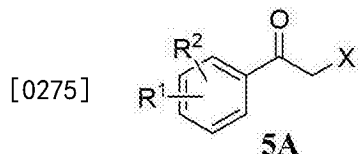
[0270] 一些实施方案进一步包括用酸的水溶液处理式3A化合物,形成式I化合物。在一些方法中,所述酸的水溶液包括HCl水溶液或H₂SO₄水溶液。

[0271] 一些实施方案进一步包括使式8A化合物

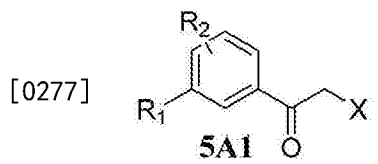


[0273] 与化合物  在缩合条件下反应形成式4A化合物。

[0274] 一些实施方案进一步包括使式5A化合物与4-羟基苯甲醛反应形成式8A化合物

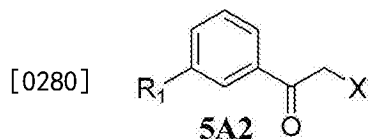


[0276] 在一些方法中,所述式5A化合物包括



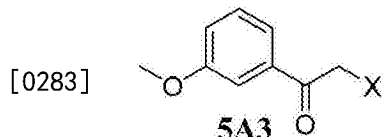
[0278] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。

[0279] 在一些方法中,式5A化合物包括

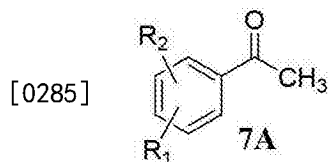


[0281] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

[0282] 在其它方法中,式5A化合物包括



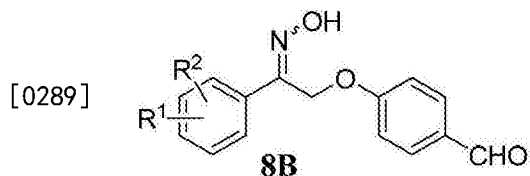
[0284] 一些实施方案进一步包括对式7A化合物进行卤化,形成式5A化合物

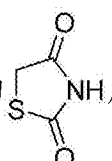


[0286] 在一些方法中,R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。在其它方法中,R₁为任选取代有1-3个卤素的C₁₋₆烷氧基,和R₂为-H。以及,在一些方法中,R₁选自甲氧基、乙氧基或丙氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

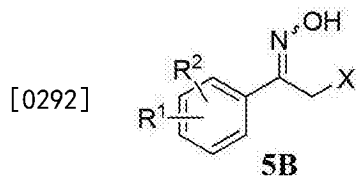
[0287] 在一些方法中,X选自-Br和-Cl。

[0288] 一些实施方案进一步包括使式8B化合物

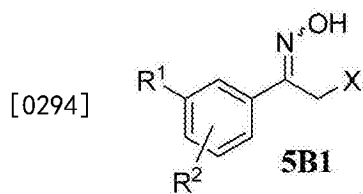


[0290] 与化合物  反应生成式2A化合物。

[0291] 一些实施方案进一步包括使式5B化合物与4-羟基苯甲醛反应形成式8B化合物

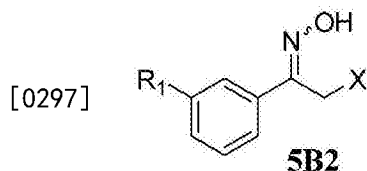


[0293] 在一些方法中,式5B化合物包括



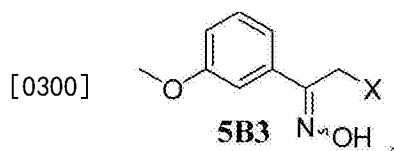
[0295] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。

[0296] 在其它方法中,所述式5B化合物包括

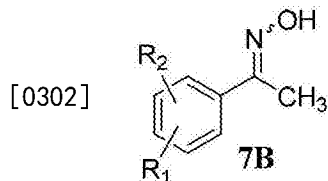


[0298] 其中R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

[0299] 在一些方法中,所述式5B化合物包括



[0301] 一些实施方案进一步包括对式7B化合物进行卤化,形成式5B化合物



[0303] 在一些方法中,R₁选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素,和R₂为-H或卤素。例如,R₁为任选取代有1-3个卤素的 C₁₋₆烷氧基,和R₂为-H。或者,R₁选自甲氧基、乙氧基或丙氧基,它们中任一个任选取代有1-3个卤素。

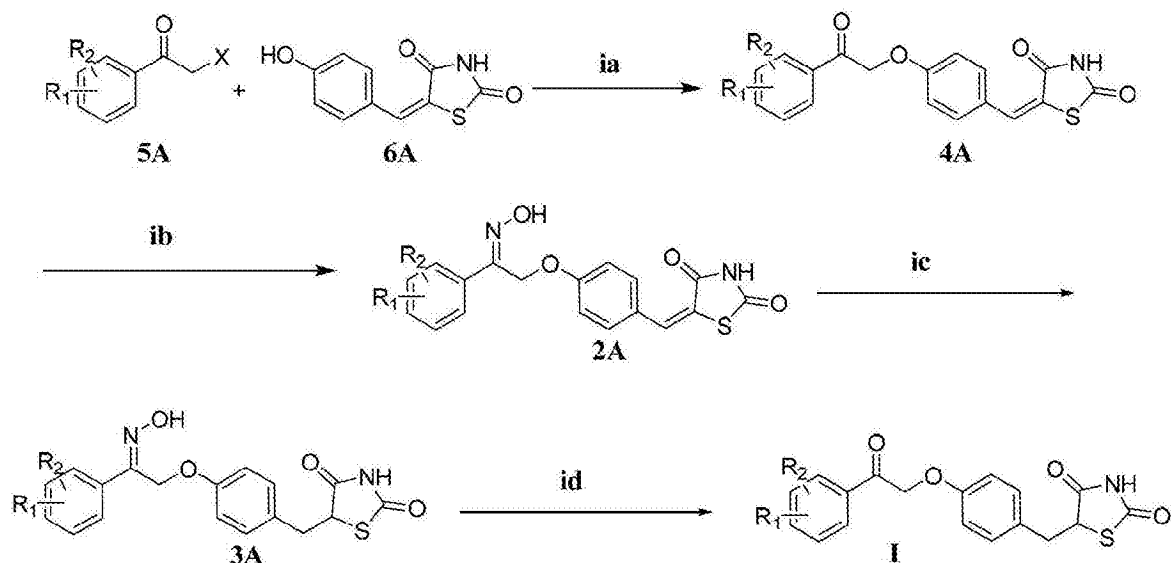
[0304] 在其它方法中,X选自-Br和-Cl。

[0305] IV. 示例性合成

[0306] 以下合成方案代表了本发明的实施方案:

[0307] 方案1:

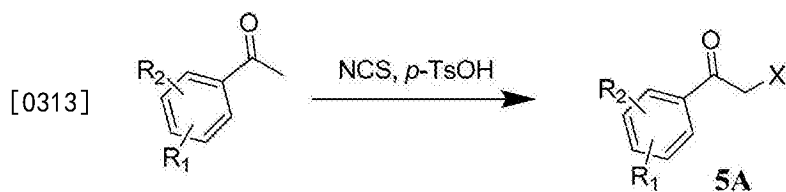
[0308]

[0309] 其中 R^1 、 R^2 和X在上文定义。

[0310] 在步骤ia中,起始物质5A和6A在烷基化条件下(例如, KO^tBu /DMSO)反应生成中间体4A。在步骤ib中,将中间体4A转化成相应的肟中间体2A。在步骤ic中,将中间体2A还原生成中间体3A,并在步骤id中将中间体3A转化成式I化合物。

[0311] 在一些实施方案中,根据方案1A生成起始物质5A。

[0312] 方案1A:

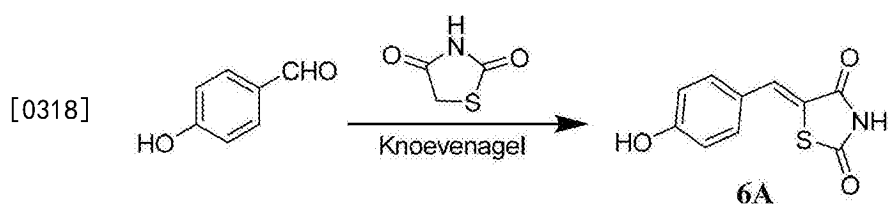


[0314] 其中X为-Cl。

[0315] 在方案1A中,所述苯乙酮经历卤化生成起始物质5A。

[0316] 在数个实施方案中,根据下面的方案1B生成起始物质6A:

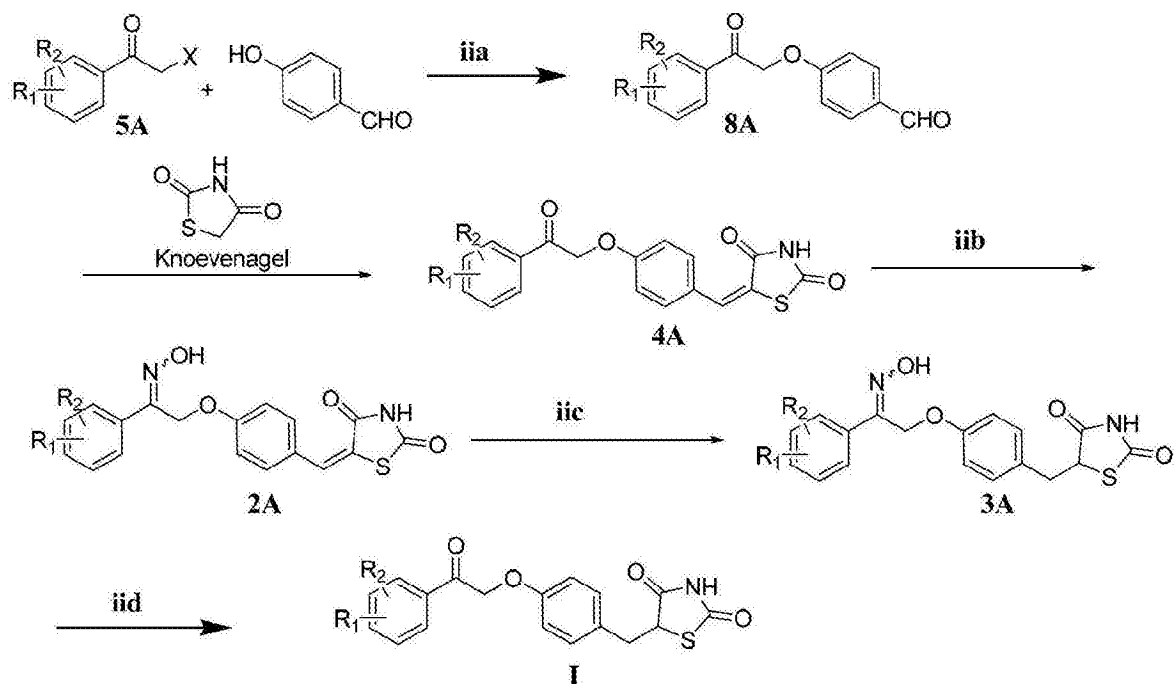
[0317] 方案1B:



[0319] 在一些实施方案中,根据方案2生成式I化合物。

[0320] 方案2:

[0321]

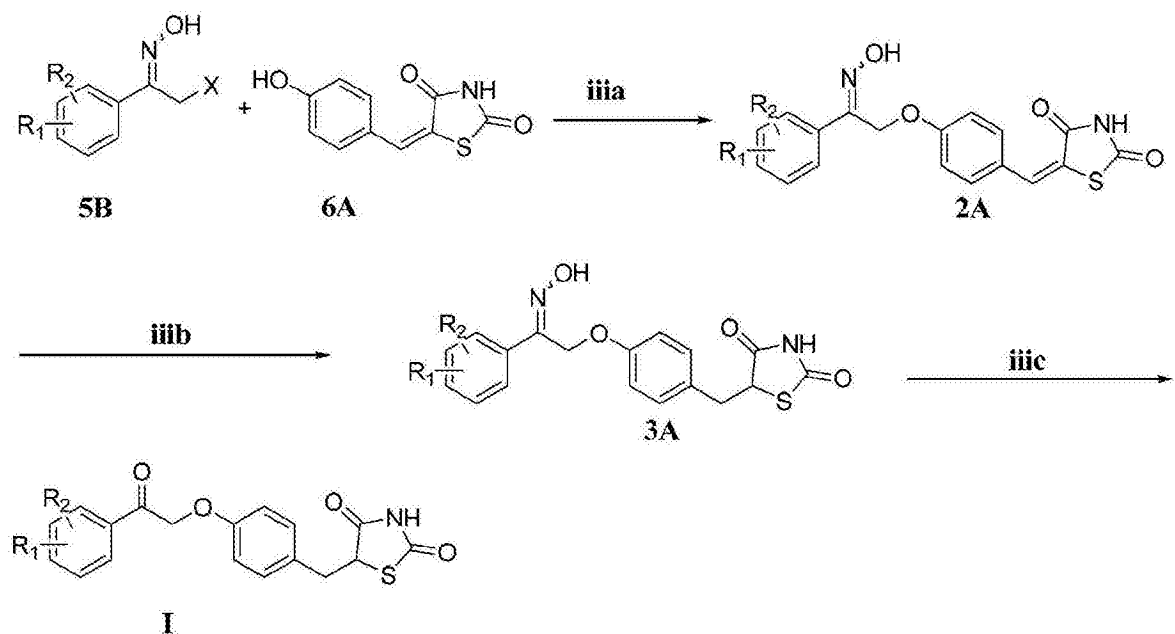
[0322] 其中 R^1 、 R^2 和X在上文定义。

[0323] 在步骤iia中,起始物质5A和4-羟基苯甲醛在烷基化条件下(例如, $KO^tBu/DMSO$)反应,生成中间体8A。将中间体8A转化成中间体4A,和在步骤iib中,将中间体4A转化成相应的肟中间体2A。在步骤iic中,肟中间体2A经历还原形成中间体3A,然后在步骤iid中将中间体3A转化成式I化合物。

[0324] 在一些实施方案中,根据方案3生成式I化合物。

[0325] 方案3:

[0326]

[0327] 其中 R_1 、 R_2 和X在上文定义。

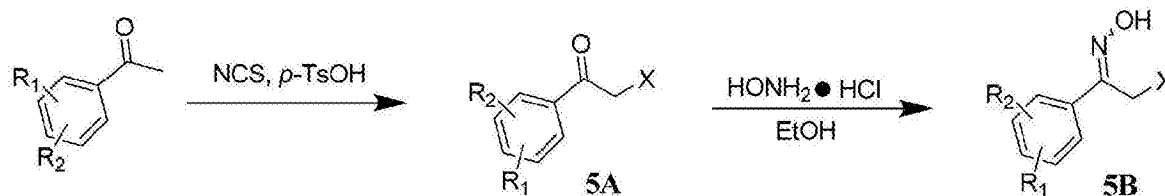
[0328] 在步骤iiiia中,使起始物质5A和6A在烷基化条件下(例如, $KO^tBu/DMSO$)反应生成

中间体2A,所述中间体2A在步骤iiib中经历还原生成中间体3A。然后在步骤iiic中将中间体3A转化成式I化合物。

[0329] 在一些实施方案中,根据方案3A生成起始物质5B。

[0330] 方案3A:

[0331]

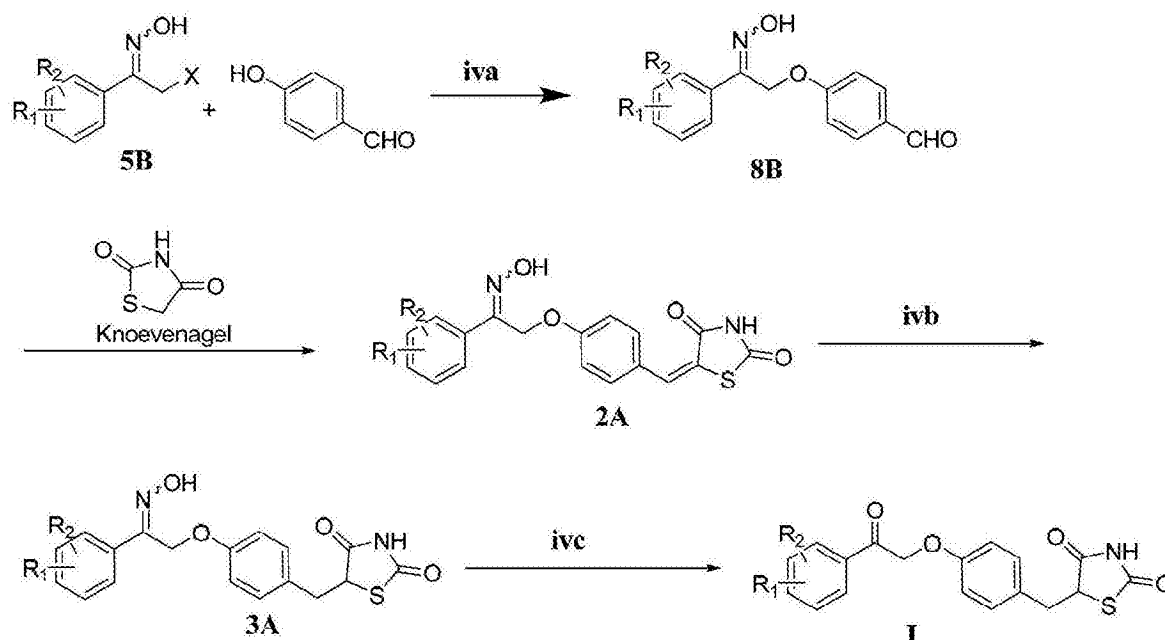


[0332] 其中X为-Cl。

[0333] 在一些实施方案中,根据方案4生成式I化合物。

[0334] 方案4:

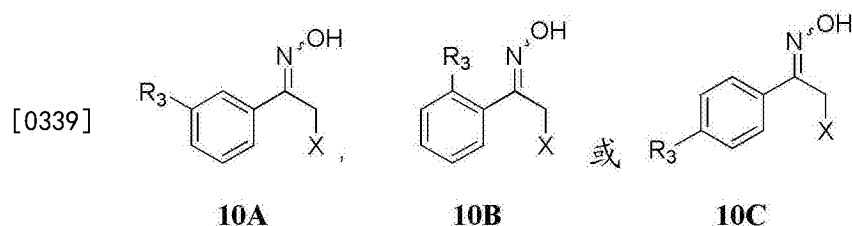
[0335]



[0336] 在步骤iVa中,起始物质5B和4-羟基苯甲醛在烷基化条件下(例如, $\text{K}^+\text{O}^-\text{tBu}/\text{DMSO}$)反应生成中间体8B。在步骤iVb中,将中间体8B转化成中间体2A,和使中间体2A经历还原生成中间体3A,然后在步骤iVc中将中间体3A转化成式I化合物。

[0337] V. 新化合物

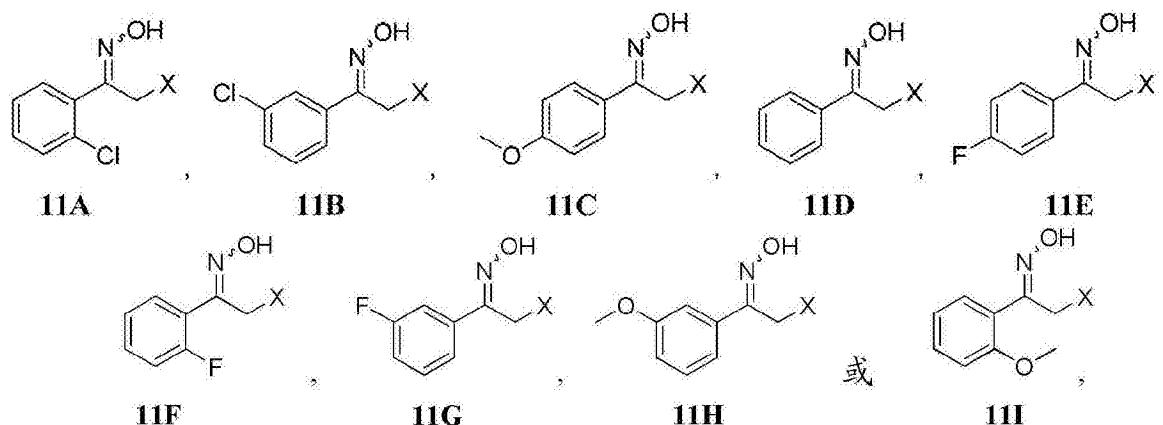
[0338] 本发明另一个方面提供式10A、10B或10C化合物



[0340] 其中,如上所定义, R_3 为卤素、任选取代有1-3个卤素的 C_{1-6} 烷基或任选取代有1-3个卤素的 C_{1-6} 烷氧基;和X为离去基团。

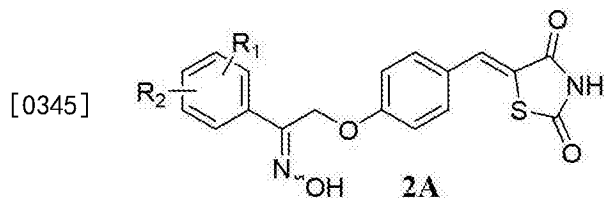
[0341] 本发明另一个方面提供式11A、11B、11C、11D、11E、11F、11G、11H或11I化合物

[0342]



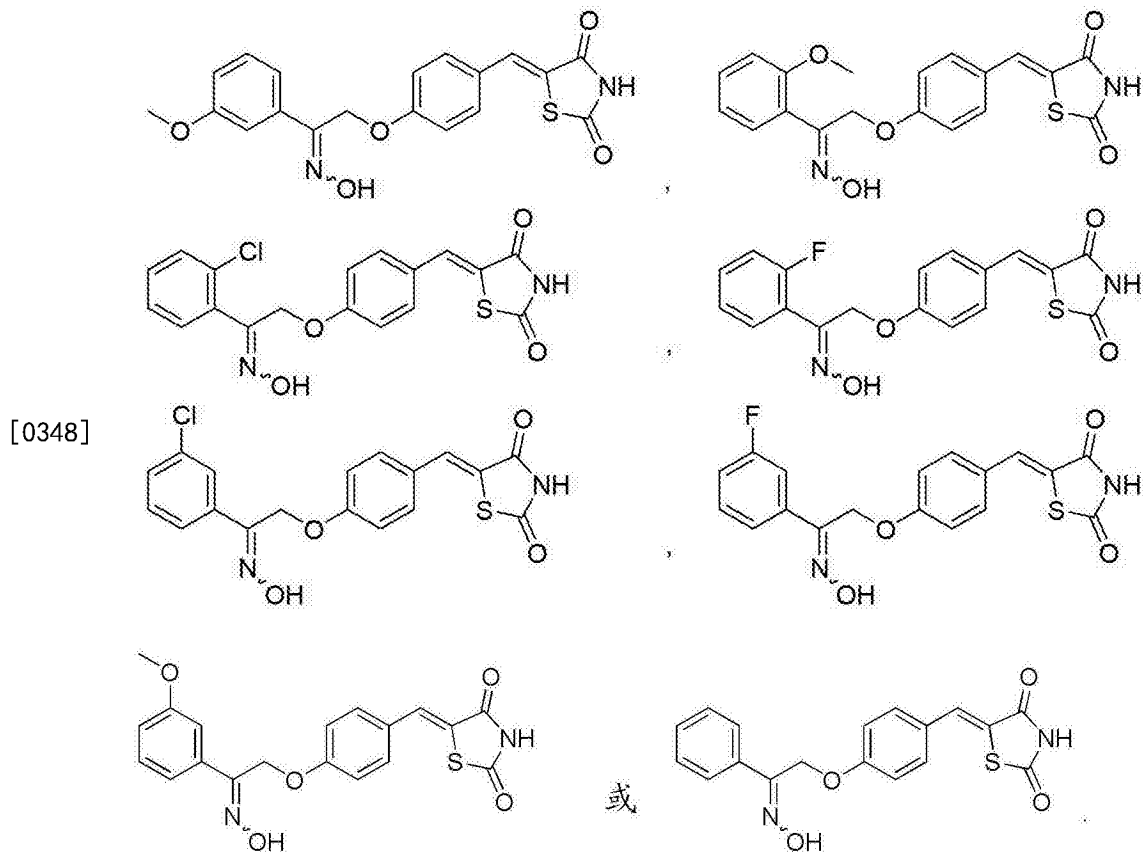
[0343] 其中X为如上定义的离去基团。

[0344] 以及,本发明另一个方面提供式2A化合物



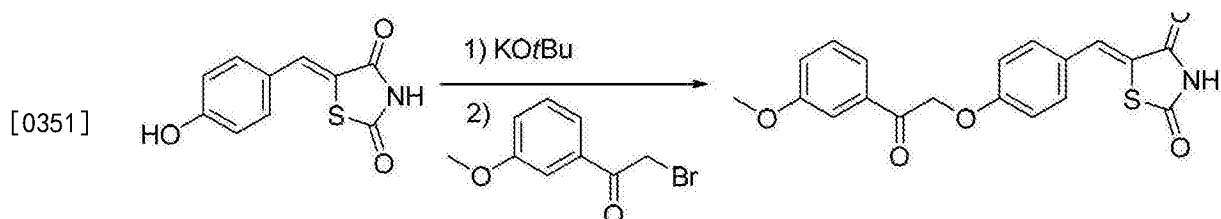
[0346] 其中R₁和R₂各自独立地选自H、卤素、脂族基团和烷氧基,其中所述脂族基团或烷氧基任选取代有1-3个卤素。

[0347] 在数个实施方案中,所述式2A化合物选自



[0349] VI. 实施例

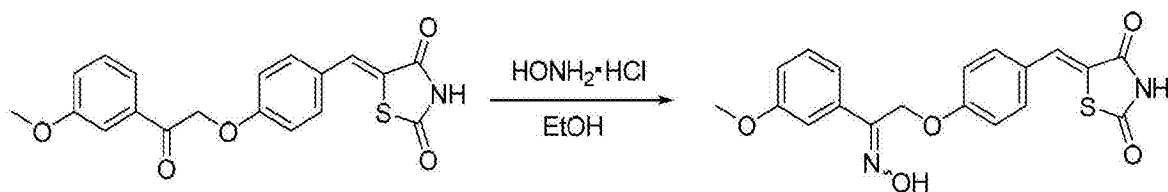
[0350] 实施例1: 制备(Z)-5-(4-(2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮



[0352] 向搅拌的5-(4-羟基苄基)噻唑烷-2,4-二酮(100mg,0.4mmol)于DMSO(2ml)中的溶液中加入叔丁醇钾(106mg,0.941mmol)。在室温继续搅拌约1小时。然后向所述混合物中加入2-溴-3'-甲氧基苄乙酮(100mg,0.5mmol)。2小时后,LCMS表明反应结束。使反应混合物在EtOAc和水之间分配,水相用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发。将残余物在小RediSep柱上进行色谱法(用0-10%丙酮/DCM洗脱)。合并含产物的馏分并真空蒸发得到70mg 5-{4-[2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基]苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮,其为浅黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12.49(brs,1H),7.72(s,1H),7.59(m,1H),7.53-7.46(m,4H),7.24(dd, J =8.2,2.4Hz,1H),7.10(d, J =8.7Hz,2H),5.66(s,2H),(3.80(s,3H)。HPLC:3.969min.,61面积% $@$ 2540nm;3.969min.,62面积% $@$ 210nm。 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ 的MS(ESI $^-$)为 m/z 368.4(M-H) $^-$ 。

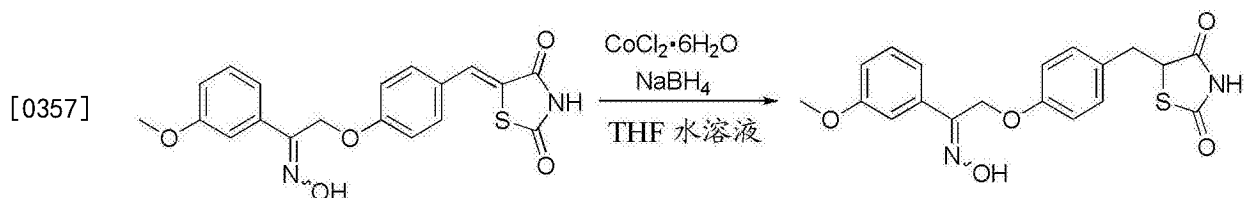
[0353] 实施例2: 制备(5Z)-5-(4-(2-(羟基亚氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮

[0354]



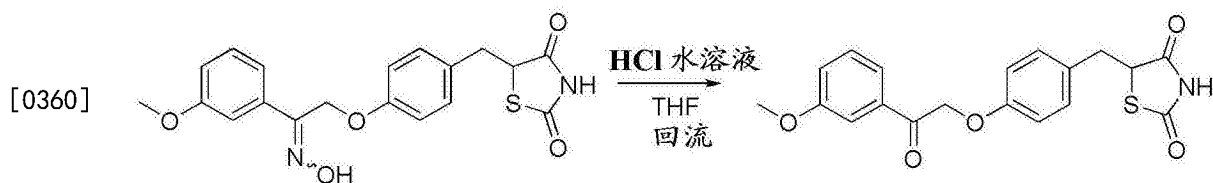
[0355] 将搅拌的(5Z)-5-{4-[2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基]亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮(1.42g,3.84mmol;供应商=Kallexsyn;批次=1003-TTP-149)于THF(15ml)中的悬浮液用热风枪加热—未形成溶液。加入DMF(5ml)并加热—未形成溶液。加入另外5ml DMF并加热直到全部固体溶解。逐份加入羟基胺盐酸盐。加入 $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (100mg)并使其在室温搅拌过夜。HPLC显示约2:1的起始物质:产物比。加入100mg $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ 。4小时后,HPLC有些许变化。加入100mg $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ 并使其搅拌过周末。所述反应结束。使反应混合物在EtOAc(30ml)和1M KHSO_4 (30ml)之间分配。水相用EtOAc(30ml)萃取。合并的有机相用饱和 NaHCO_3 (30ml)、盐水(30ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空蒸发得到1.34g黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12.53(brs,1H),12.02(brs,1H),7.73(s,1H),7.54(d, J =8.9Hz,2H),7.30(t, J =7.9Hz,1H),7.20(m,2H),7.10(d, J =8.9Hz,2H),6.95(dd, J =8.1,2.5Hz,1H),5.31(s,2H),3.74(s,3H)。HPLC:3.690min.,10面积%,和3.788min.,89面积% $@$ 210nm;3.690min.,6面积%,和3.789min.,94面积% $@$ 254nm。 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 的MS(ESI $^-$)为 m/z 383.3(M-H) $^-$ 。

[0356] 实施例3: 制备5-(4-(2-(羟基亚氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮



[0358] 向搅拌的(5Z)-5-(4-[(2Z)-2-(羟基亚氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙基]氧基}苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮(815mg, 2.12mmol)于THF/H₂O(15ml)中的悬浮液中加入氯化钴六水合物(2mg)和2,2'-联吡啶(8mg)。在室温搅拌10分钟。逐份加入NaBH₄直到观察到特征性深蓝色。当所述颜色褪去得到黄色/橙色溶液。逐份加入NaBH₄直到深蓝色持续。使其在室温搅拌过夜。通过HPLC判断反应结束。用H₂OAc调整pH至6-7,然后用EtOAc(2x25ml)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空蒸发得到780mg浅黄色固体,将所述固体用DCM洗涤。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 11.35(brs, 1H), 11.04(brs, 1H), 7.16(m, 3H), 7.02(d, J=8.5Hz, 2H), 6.80(m, 3H), 5.13(s, 2H), 4.33(dd, J=9.6, 3.8Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 3.33(dd, J=14.1, 9.5Hz, 1H), 2.94(dd, J=14.1, 9.5Hz, 1H)。HPLC: 3.513min., 15面积%, 和 3.610min., 77面积%@210nm; 3.513min., 11面积%, 和 3.610min., 89面积%@254nm。C₁₉H₁₈N₂O₅S的MS(ESI⁻)为m/z 387.2(M+H)⁺; m/z 385.2(M-H)⁻。

[0359] 实施例4: 制备5-(4-(2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮



[0361] 将搅拌的5-(4-[(2Z)-2-(羟基亚氨基)-2-(3-甲氧基苯基)乙基]氧基}苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮(0.76g, 2.0mmol; 供应商=Kalexsyn; 批次=1003-TTP-124)于THF(5ml)和6M HCl(5ml)中的溶液加热回流。回流4小时后发生些许反应。使其回流过夜。反应结束。加入2N NaOH直到反应混合物为约pH8-9。将反应混合物用EtOAc(2x25ml)萃取。合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空蒸发得到浅黄色油状物固体。将该物质用5%MeOH/DCM(10ml)处理,通过抽滤收集所得白色固体并干燥得到495mg最终产物。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 12.03(s, 1H), 7.62(d, J=7.7Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.27(dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.15(d, J=8.7Hz, 2H), 6.91(d, J=8.5Hz, 2H), 5.55(s, 2H), 4.88(dd, J=9.1, 4.3Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.31(m, 1H), 3.31(m, 1H), 3.05(dd, J=14.1, 9.3Hz, 1H)。HPLC: 3.782min., 93面积%@210nm; 3.785min. 100面积%@254nm。C₁₉H₁₇NO₅S的MS(ESI⁻)为m/z 370.1(M-H)⁻。

[0362] 实施例5: 测定

[0363] 用于测量降低的PPAR γ 受体活化的测定

[0364] 尽管一般认为PPAR γ 受体的活化是选择具有抗糖尿病和胰岛素敏化药理的分子的选择标准,但本发明发现,这种受体的活化应该是负面的选择标准。之所以从这种化学空间中选择分子,是因为它们具有降低的PPAR γ 活化的性能(不仅仅是选择性)。与吡格列酮相比,最优的化合物具有至少10倍降低的效能,并且小于在体外进行的PPAR γ 受体反式激活试验中由罗格列酮产生的完全活化的50%。通过首先评价分子与PPAR γ 的配体结合域的相互作用来进行该试验。这可以用市售相互作用试剂盒来进行,该试剂盒通过荧光测定直

接相互作用,使用罗格列酮作为阳性对照。进一步的测定可以类似于Lehmann等人所述的方式进行[Lehmann JM,Moore LB,Smith-Oliver TA:An Antidiabetic Thiazolidinedione is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR)J.Biol.Chem.(1995)270:12953],但使用荧光素酶作为报道子,如Vosper等人[Vosper,H.,Khoudoli,GA,Palmer,CN(2003)The peroxisome proliferators activated receptor γ is required for the differentiation of THP-1monocytic cells by phorbol ester.Nuclear Receptor1:9]所述。将化合物储备液溶于DMSO并且以0.1-100 μ M的终浓度加入到细胞培养物中,相对活化计算为报道子基因(荧光素酶)的诱导,并通过对照质粒(control plasmid,编码半乳糖苷酶)的表达来校正。吡格列酮和罗格列酮将用作如上所述的参比化合物。

[0365] 除了在体外显示出PPAR γ 受体活化的降低外,所述的化合物还不会在动物中产生显著的受体活化。根据P2(肝中异位脂肪生成的生物标志物)的表达所测定的结果,与吡格列酮和罗格列酮(它们在此条件下提高P2表达)相反,以对体内胰岛素敏化作用产生全效的剂量给药的化合物(见下文)不会提高PPAR γ 在肝中的活化[Matsusue K,Haluzik M,LambertG,Yim S-H,Oksana Gavrilova O,Ward JM,Brewer B,Reitman ML,Gonzalez FJ.(2003)Liver-specific disruption of PPAR in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes.J.Clin.Invest.;111:737]。

[0366] 胰岛素敏化和抗糖尿病药理学特性在KKA^y小鼠中按照先前的报道来测定[Hofmann,C.,Lornez,K.,and Colca,J.R.(1991).Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral anti-hyperglycemic agent Pioglitazone.Endocrinology,129:1915-1925]。将化合物配制于1%羧甲基纤维素钠和0.01%吐温20中,并通过口服强饲法每日给药。在每天一次处理进行4天后,从眶后(retro-orbital)采集处理血样,并如Hofmann等人描述的分析葡萄糖、甘油三酯和胰岛素。产生葡萄糖、甘油三酯类和胰岛素至少80%的最大降低的化合物剂量不会显著增加P2在这些小鼠肝脏中的表达。

[0367] 测量PPAR γ 受体活化

[0368] 本发明几种示例化合物结合PPAR γ 的能力通过使用市售结合测定来测量(In vitrogen Corporation,Carlsbad,CA),这种测量测定了试验化合物结合PPAR-LBD/Fluormone PPAR Green复合物的能力。对于试验化合物的每一浓度,使用4个单独的孔(一式四份),每一测定进行三次,来进行这些测定。数据为三次实验所得的值的平均值和SEM。将罗格列酮用作每次实验中的阳性对照。加入所示浓度的化合物,其范围在0.1-100微摩尔。

[0369] 用本发明的示例性化合物处理的糖尿病KKAy小鼠中的葡萄糖、胰岛素和甘油三酯

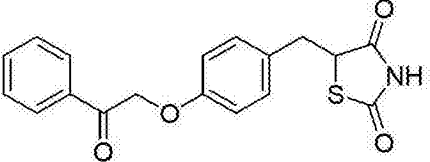
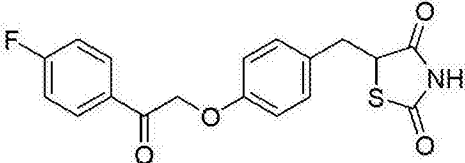
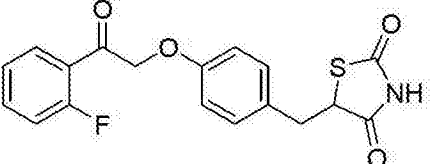
[0370] 胰岛素敏化和抗糖尿病药理作用按先前报道在KKAy小鼠中测量[Hofmann,C.,Lornez,K.,and Colca,J.R.(1991).Glucose transport deficiency corrected by treatment with the oral anti-hyperglycemic agent Pioglitazone.Endocrinology,129:1915-1925]。将化合物配制于1%羧甲基纤维素钠和0.01%吐温20中,并通过口服强饲法每日给药。在每天一次处理进行4天后,从眶后采集处理血样,并如Hofmann等人描述的分析葡萄糖、甘油三酯和胰岛素。产生葡萄糖、甘油三酯类和胰岛素至少80%的最大降低的化合

物剂量不会显著增加P2在这些小鼠肝脏中的表达。

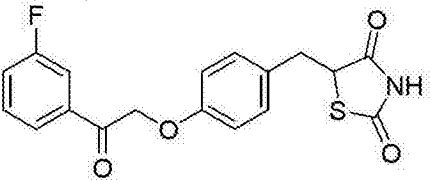
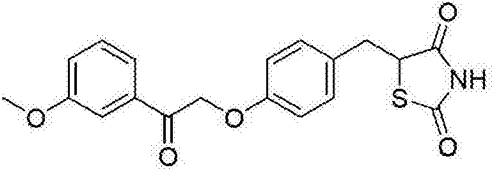
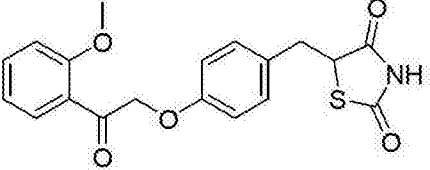
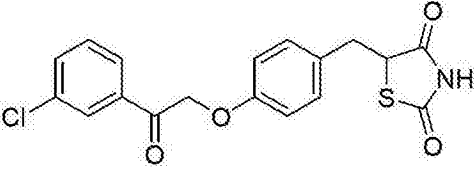
[0371] 通过混悬配制化合物且以93mg/kg口服给药于KKAy小鼠4天。将化合物首先溶于DMSO,然后置于包含7-10%DMSO,1%甲基羧基纤维素钠,和0.01%吐温20的水性悬浮液中。在第五天,将小鼠禁食且在最后一次给药约18小时后获得血液样品。通过标准测定方法测量参数。数据为平均值和SEM,N=6-12只小鼠。

[0372] 表A测定结果

[0373]

实施例描述	化合物 编号	葡萄糖 (均值/SD)	胰岛素 (均值/SD)	TG (均值/SD)
媒介物 A		518 59	24 5	284 36
5-[4-(2-氧代-2-苯基乙氧基)苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	1	0.71 0.03	0.13 0.02	0.56 0.05
5-[4-[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙氧基]苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	2	0.61 0.02	0.10 0.02	0.45 0.02
5-[4-[2-(2-氟苯基)-2-氧代乙氧基]苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	3	0.64 0.02	0.20 0.07	0.62 0.04

[0374]

实施例描述	化合物 编号	葡萄糖 (均值/SD)	胰岛素 (均值/SD)	TG (均值/SD)
5-{4-[2-(3-氟苯基)-2-氧代乙氧基]苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	4	0.62 0.05	0.24 0.05	0.46 0.07
5-{4-[2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基]苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	5	0.56 0.05	0.22 0.03	0.41 0.06
5-{4-[2-(2-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基]苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	6	0.75 0.04	1.20 0.27	0.80 0.11
5-{4-[2-(3-氯苯基)-2-氧代乙氧基]苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7	0.54 0.03	0.59 0.33	0.43 0.04

[0375] 化合物1-5表现出小于约5ng/ml的血浆胰岛素水平,化合物6表现出约15至20ng/ml的血浆胰岛素水平;化合物1、2、3、4和5表现出约100至200mg/dl的血浆甘油三酯水平,和化合物6表现出约300至400mg/dl的血浆甘油三酯水平;化合物1、2、3、4和5表现出约350至425mg/dl的血浆葡萄糖水平,和化合物6表现出约450至525mg/dl的血浆葡萄糖水平。

[0376] 本发明的PPAR γ 节制性化合物可通过限制由核转录因子的直接和部分活化引起的副作用更有效用于治疗由代谢炎症引起的疾病,诸如糖尿病和代谢综合征。

[0377] 因为本发明的化合物显示降低的PPAR γ 活化,预期这些化合物适用于 与其它具有抗糖尿病活性的化合物(诸如二甲双胍、DDP-4抑制剂)或其它抗糖尿病药(其通过不同机理作用)组合以增加GLP1或胰岛素的作用或分泌。特别是因为降低的PPAR γ 相互作用,这些化合物还可与降低脂质的他汀类药物诸如阿托伐他汀等特别良好地组合用于治疗与代谢

炎性疾病相关的血脂障碍。还预期式I的化合物和其它抗糖尿病化合物的组合可比与活化PPAR的化合物的组合更有效治疗糖尿病,因为它们将避免与PPAR γ 活化相关的副作用,该副作用可包括体积膨胀(volume expansion)、水肿和骨丢失。

[0378] 其它实施方案

[0379] 应当理解的是,尽管已结合发明详述对本发明进行描述,但前述描述意在进行说明而不限本发明的范围,本发明的范围由随附权利要求的范围定义。其它方面、优点和改变在本发明权利要求的范围内。