



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102976928 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 17

(21) 申请号 201210548148. X

A61P 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 03. 13

A61P 25/28 (2006. 01)

A61P 9/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/036, 294 2008. 03. 13 US

(62) 分案原申请数据

200980108707. 1 2009. 03. 13

(73) 专利权人 维尔斯达医疗公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 詹姆斯·邓恩·奥尼尔

迈克尔·K·巴纳特

里德·W·冯博斯特尔

沙林·夏尔马

拉马钱德兰·阿鲁德钱德兰

(56) 对比文件

CN 1750758 A, 2006. 03. 22, 说明书第 31 页
实施例 1, 权利要求 1.

WO 2007146768 A2, 2007. 12. 21, 说明书第
11 页例 2.

WO 2007056771 A2, 2007. 05. 18, 说明书第
37 页实施例 1.

US 2007197650 A1, 2007. 08. 23, 权利要求
3.

Pietro Cirillo et al., Uric Acid, the
Metabolic Syndrome, and Renal Disease.
《J. Am. Soc. Nephrol》. 2006, 第 17 卷 S165 - S168.

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限
公司 11127

代理人 丁香兰 庞东成

审查员 罗小亮

(51) Int. Cl.

C07C 59/66 (2006. 01)

A61K 31/192 (2006. 01)

A61P 19/06 (2006. 01)

A61P 13/12 (2006. 01)

A61P 13/04 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书61页 附图3页

(54) 发明名称

用于降低尿酸的化合物

(57) 摘要

本发明涉及一种用于降低尿酸的化合物, 所述化合物为 2-(3-(2, 6-二甲基苯氧基)-4-甲基苯基) 乙酸, 或其药学可接受的盐; 本发明还涉及包含该化合物的药物组合物。具有降尿酸效果的该化合物或药物组合物用来治疗或预防各种疾病, 包括痛风、高尿酸血症、不满足通常证明为高尿酸血症诊断的水平的尿酸水平的升高、肾功能障碍、肾结石、心血管疾病、发展心血管疾病的风险和认知障碍。

1. 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲基苯基)乙酸,或其药学可接受的盐。
2. 权利要求1所述的化合物或其盐在制造药物中的应用,所述药物用于降低哺乳动物对象血液中的尿酸浓度或增大哺乳动物对象的尿酸排泄。
3. 如权利要求2所述的应用,其中将所述药物配制成用于口服施用。
4. 如权利要求2所述的应用,其中将所述量选择为使得所述药物对哺乳动物对象的施用实现治疗或预防选自下列疾病组成的组的疾病:痛风、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症的水平的较高尿酸水平、肾功能障碍、肾结石、心血管疾病、患心血管疾病的风险、肿瘤溶解综合征、与尿酸较高有关的认知障碍和早发型原发性高血压。
5. 如权利要求2所述的应用,其中将所述药物配制成用于以有效降低所述对象血液中的尿酸浓度或增大所述对象的尿酸排泄的组合量与一种或多于一种的其它降尿酸药物组合施用。
6. 如权利要求5所述的应用,其中所述其它降尿酸药物选自黄嘌呤氧化酶抑制剂、排尿酸剂、尿酸酶和他汀类药物组成的组。
7. 如权利要求6所述的应用,其中,所述排尿酸剂为尿酸盐转运子-1抑制剂。
8. 如权利要求5所述的应用,其中所述其它降尿酸药物以低于单独施用时的常用治疗剂量的量施用。
9. 如权利要求5所述的应用,其中所述药物包含以混合物形式混合在一起的权利要求1所述的化合物或其盐和所述一种或多于一种的其它降尿酸药物。
10. 如权利要求5所述的应用,其中权利要求1所述的化合物或其盐与所述一种或多于一种的其它降尿酸药物并未以混合物的形式混合在一起。
11. 一种药物组合物,所述药物组合物用于降低哺乳动物对象血液中的尿酸浓度或增大哺乳动物对象的尿酸排泄,所述药物组合物包含权利要求1所述的化合物或其盐。
12. 如权利要求11所述的药物组合物,所述药物组合物用于治疗或预防选自下列疾病组成的组的疾病:痛风、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症的水平的较高尿酸水平、肾功能障碍、肾结石、心血管疾病、患心血管疾病的风险、肿瘤溶解综合征、与尿酸较高有关的认知障碍和早发型原发性高血压。
13. 如权利要求11所述的药物组合物,所述药物组合物配制成用于以有效降低所述对象血液中的尿酸浓度或增大所述对象的尿酸排泄的组合量与一种或多于一种的其它降尿酸药物组合施用。
14. 如权利要求13所述的药物组合物,其中所述其它降尿酸药物选自黄嘌呤氧化酶抑制剂、排尿酸剂、尿酸酶和他汀类药物组成的组。
15. 如权利要求14所述的药物组合物,其中,所述排尿酸剂为尿酸盐转运子-1抑制剂。
16. 如权利要求13所述的药物组合物,其中所述其它降尿酸药物以低于单独施用时的常用治疗剂量的量施用。
17. 如权利要求13所述的药物组合物,其中药物包含以混合物形式混合在一起的权利要求1所述的化合物或其盐和所述一种或多于一种的其它降尿酸药物。
18. 如权利要求13所述的药物组合物,其中权利要求1所述的化合物或其盐与所述一种或多于一种的其它降尿酸药物并未以混合物的形式混合在一起。
19. 如权利要求11所述的药物组合物,所述药物组合物配制成用于口服施用。

用于降低尿酸的化合物

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 3 月 13 日的 PCT 国际申请 PCT/US2009/037128 的分案申请,原申请为发明专利申请,进入国家阶段的申请号为 200980108707.1,名称为“用于降低尿酸的化合物和方法”。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于降低尿酸的化合物以及包含该化合物的药物组合物。

背景技术

[0003] 尿酸水平升高引发的疾病分为两种主要类型:尿酸晶体沉淀引发的紊乱和与可溶性尿酸的病理作用有关的疾病。痛风性关节炎是前一类型的常见实例。尿酸盐晶体在肾脏中的沉积也是肾功能障碍的常见原因。可溶性尿酸水平的升高与包括心血管疾病和肾病在内的多种紊乱有关。

[0004] 痛风最常见地表现为造成轻度疼痛至剧痛的体内一个或多个关节的炎症。这些情况可以是阵发性的和/或慢性的。痛风可随时间推移而造成软骨和骨的破坏、尿酸晶体沉积物的累积、肾脏疼痛和功能障碍,以及肾结石。痛风还会影响其它器官。

[0005] 痛风是由高尿酸血症和继而尿酸晶体在组织、关节、肾脏和其它器官中形成和沉积所引发的。尿酸来自正常的细胞代谢以及来自某些类型的食物和饮料。过高水平的尿酸是过量尿酸生成、肾脏的清除受损(或是过量生成与清除受损的组合)的结果,还是一些为了其它健康状况而服用的药物形式的结果(实例包括利尿剂、吡嗪酰胺、环孢菌素、低剂量阿司匹林、烟酸和左旋多巴)。许多类型的健康状况也加剧高尿酸血症和痛风,包括酒精中毒、白血病、淋巴瘤、肺癌、肿瘤溶解综合征、吸烟、银屑病、肥胖、肾功能障碍、充血性心力衰竭、饥饿、贫血、高血压、糖尿病、不动(immobility)、雷-纳(二氏)综合征、唐氏综合征,以及甲状腺和甲状旁腺功能障碍。

[0006] 按照愈发严重的症状,痛风一般分成四种类型:

[0007] 1) 无症状。血液中的尿酸水平升高,但是没有明显症状。

[0008] 2) 急性痛风性关节炎:通常在一个关节(一般是大脚趾)中突发病状,并随后牵连其它关节。症状包括疼痛、肿胀、发红、发热。

[0009] 3) 发作间期痛风:痛风发作之间的无症状阶段。

[0010] 4) 慢性痛风石性痛风:一种慢性疾病,可能包括频繁发作、连续性关节轻度疼痛和发炎、软骨和骨的破坏、尿酸晶体沉积物的累积、肾功能障碍和肾结石。

[0011] 目前用于治疗急性症状痛风的药物包括非甾体抗炎药、秋水仙素和皮质类固醇。所有这些药物均会产生轻度至严重的副作用。用于这些急性症状的其它治疗方法正处于研究当中,包括针对诸如白细胞介素-1 等炎性细胞因子的抗体和拮抗剂。

[0012] 为了尝试通过降低尿酸的水平来降低以后发作的发病率或严重程度,使用了其它类型的药物。三种主要的药物分类是:黄嘌呤氧化酶抑制剂(例如别嘌醇),所述抑制剂减少由黄嘌呤产生的尿酸;利尿剂(例如苯磺唑酮、丙磺舒、苯溴马隆和氯沙坦),所述排

尿酸剂用于通过抑制尿酸转运子 1 (URAT1) (也参见美国专利申请公报第 2007/0010670 号, 2007 年 1 月 11 日公布 (Japan Tobacco Inc.)) 或尿酸重吸收的其它成分来抑制分泌的尿酸在肾小管中的重吸收从而改善尿酸的排泄; 和尿酸酶, 所述尿酸酶例如聚乙二醇化尿酸酶, 如 PURICASE (Savient 的聚乙二醇化重组哺乳动物尿酸酶)。这些药物也常常导致明显的、不利的副作用。例如, 已有报道别嘌呤醇每年在欧洲导致至少 100 例重症多形红斑 (Stevens-Johnson) / 中毒性表皮坏死松解症和大约 30 例死亡 (Halevy 等, *Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol.* 58(1):25 ~ 32, 2008)。丙磺舒 (probenicid) 和苯溴马隆由于其不利的副作用 (例如苯溴马隆情况中的肝功能衰竭等) 而已经在很多国家的市场上受到取缔。据报道, 患者在服用这些药物时的顺应性极差 (A. A. Reidel 等, “Compliance with Allopurinol Therapy among Managed Care Enrollees with Gout: A Retrospective Analysis of Administrative Claims.” *Journal of Rheumatology* 2004; 31:1575 ~ 1581), 这大概是因为副作用和 / 或缺乏成效。

[0013] 在美国有超过五百万的人患有痛风 (National Health and Nutrition Examination Survey 111, 1988 ~ 1994)。据报道, 1999 年在美国高尿酸血症和痛风的患病率为每 1000 人中有 41 个, 在英国则是每 1000 人中有 14 个 (T. R. Mikuls 等, “Gout Epidemiology: Results for the UK General Practice Research Database, 1990 ~ 1999.” *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64:267 ~ 272)。随后的报道表明在美国、英国和其它国家的患病率一直在稳步攀升 (K. L. Wallace 等, “Increasing Prevalence of Gout and Hyperuricemia over 10 Years Among Older Adults in a Managed Care Population.” *Journal of Rheumatology* 2004; 31:1582 ~ 1587)。最近的数据表明远远超过五百万美国人现在已被诊断为患有痛风 (E. Krishnan 等, “Gout in Ambulatory Care Settings in the United States.” *Journal of Rheumatology* 2008; 35(3):498 ~ 501)。

[0014] 高尿酸血症和痛风在器官移植接受者中是特别重要的课题 (Stamp, L. 等, “Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem”, *Drugs* (2005) 65(18):2593 ~ 2611)。肾移植患者的尿酸通常较高, 而常见的免疫抑制药物 (如环孢菌素) 会导致特别严重的高尿酸血症。在移植患者中, 别嘌呤醇是禁用的, 这是因为其与一些诸如咪唑硫嘌呤等免疫抑制剂的相互作用, 还因为结合所导致的骨髓衰竭。此外, 较高的尿酸可能造成移植失败 (Armstrong, K. A. 等, “Does Uric Acid Have a Pathogenetic Role in Graft Dysfunction and Hypertension in Renal Transplant Patients?” *Transplantation* (2005) 80(11):1565 ~ 1571)。因此, 特别迫切地需要减少移植接受者的高尿酸血症的安全药剂。

[0015] 与较高可溶性尿酸有关的疾病常常涉及血管问题: 高血压 (Sundstrom 等, *Relation of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension.* 45(1):28 ~ 33, 2005)、高血压前期 (Syamela, S. 等, *Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. J Hypertens.* 25(8) 1583 ~ 1589, (2007))、动脉粥样硬化 (Ishizaka 等, *Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (5):1038 ~ 44, 2005)、

外周动脉病变 (Shankar, A. 等, Association between serum uric acid level and peripheral artery disease. *Atherosclerosis* doi 10:1016, 2007)、血管炎 (Zoccali 等, Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 17(5):1466 ~ 71, 2006)、心力衰竭 (Strasak, A. M. 等, Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A prospective, long-term study of 83,683 Austrian men, *Clin Chem*. 54(2) 273 ~ 284, 2008; Pascual-Figal, Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2006 Oct 23; [Epub ahead of print]; Cengel, A. 等, "Serum uric acid levels as a predictor of in-hospital death in patients hospitalized for decompensated heart failure." *Acta Cardiol*. (Oct. 2005) 60(5):489 ~ 492)、心肌梗塞 (Strasak, A. M. 等; Bos 等, Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006 Jun; 37(6):1503 ~ 7)、肾功能障碍 (Cirillo 等, Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 17(12 Suppl 3):S165 ~ 8, 2006; Z. Avram and E. Krishnan, Hyperuricemia—where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*, 47(7):960 ~ 964, 2008) 以及中风 (Bos 等, 2006)。尿酸直接引发内皮功能障碍 (Kanellis, 等, Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 25(1):39 ~ 42, 2005; Khosla 等, Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 67(5):1739 ~ 42, 2005)。在儿童和青少年中, 早发型原发性高血压与升高的血清尿酸有关, 使用别嘌呤醇降低尿酸会使这些患者的血压降低 (Feig and Johnson, The role of uric acid in pediatric hypertension. *J Ren Nutrition* 17(1):79 ~ 83, 2007; D. I. Feig 等, Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 300(8):924 ~ 932, 2008)。Feig 等也声称, 虽然这是一种新型治疗方法, 但是用于降低尿酸的现有药物的副作用可能会限制或阻碍它们的使用。高尿酸血症在所有这些疾病中是独立的危险因素。

[0016] 较高的可溶性尿酸也与炎症反应有关, 或直接诱发炎症反应。例如, 尿酸经由有机酸转运子, 尤其是尿酸盐转运子 URAT1 而被转运至血管平滑肌细胞中, 随后刺激血管平滑肌细胞产生 C 反应蛋白、MCP-1 和其它细胞因子, 由此刺激了与动脉粥样硬化有关的增生和其它变化 (Price 等, Human vascular smooth muscle cells express urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 17(7):1791 ~ 5, 2006; Kang 等, Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. 2005 25(5):425 ~ 33(2005); Yamamoto 等, Allopurinol reduces neointimal hyperplasia in the carotid artery ligation model in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res*. 29(11)915 ~ 921, 2006), 刺激人类单核细胞产生 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α , 造成在注入给小鼠时 TNF- α 的显著增多, 激活内皮细胞和血小板并提高血小板粘附 (Coutinho 等, "Associations of Serum Uric Acid with Markers of Inflammation, Metabolic Syndrome, and Subclinical Coronary Atherosclerosis", *Amer. J. Hypertens*. (2007) 20:83 ~ 89; Levya, F., 等, "Uric Acid in Chronic Heart Failure: A Marker of Chronic Inflammation", *Eur. Heart*

J. (1998) 19(12):1814 ~ 1822.)。尿酸也显示出抑制内皮一氧化氮的生物利用度并激活肾素-血管紧张素系统 (TS. Perlstein 等, Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney International*. 66:1465 ~ 1470, 2004)。Inokuchi 等指出白细胞介素 18 (IL-18) 和其它炎性剂反映了与痛风有关的局部炎症, 并指出尿酸盐晶体加快了 IL-18 的激活 (T. Inokuchi 等, Plasma IL-18 and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine*. 33(1):21 ~ 27, 2006), 这似乎在肾衰竭中有引发作用。在本身并未患有痛风而仅仅具有较高的尿酸水平的人群中 IL-18 和其它细胞因子也明显升高 (C. Ruggiero 等, Uric acid and inflammatory markers. *European Heart Journal*. 27:1174 ~ 1181, 2006)。

[0017] 高尿酸血症也与认知障碍以及其它形式中枢神经系统功能障碍有关 (Schretlen, D. J. 等, “Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults”, *Neuropsychology* (Jan. 2007) 21(1):136 ~ 140; Watanabe, S., 等, “Cerebral Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Oxonate-Induced Hyperuricemic Mice”, *J. Health Science* (2006) 52:730 ~ 737)。

[0018] 较高的血清尿酸水平也与增大的癌症和癌症死亡率的风险有关。(Strasak, AM 等, (2007) Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort. *Cancer Causes Control* 18(9) 1021 ~ 1029; Strasak, AM 等, (2007) The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28,000 older Austrian women. *Annals Oncol* 18(11) 1893 ~ 1897; Jee, SA 等, (2004) Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. *Eur. J. Cardiovascular Prev. Rehab.* 11(3) 185 ~ 191)。

[0019] 较高的尿酸水平也与糖尿病前期、胰岛素抵抗、2 型糖尿病的发展以及患有糖尿病的人群中的多种不利疾病 (例如外周动脉病变、中风和较高的死亡风险) 增加的可能性有关 (Ioachimescu, A. G. 等, (2007) Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study. *Diabet. Med.* 24(12) 1369 ~ 1374; Perry, I. J. 等, (1995) Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 310(6979) 560 ~ 564; Chien, K-L 等, (2008) Plasma uric acid and the risk of Type 2 diabetes in a Chinese community. *Clin. Chem.* 54(2) 310 ~ 316; Sautin, Y. Y. 等, (2007) Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 293:C584 ~ C596; Tseng, C. H. (2004) Independent association of uric acid levels with peripheral artery disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 21(7) 724 ~ 729; Lehto, S. 等, (1998) Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke* 29:635 ~ 639)。

[0020] 较高的尿酸水平是雷-纳(二氏)综合症的限定特征。具有睡眠呼吸暂停或睡眠呼吸紊乱的人群也具有升高的尿酸 (Saito, H. 等, Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome

assessed by uric acid and adenosine. Chest 122:1686 ~ 1694, 2002 ;Verhulst, S. L., 等, Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. Chest 132:76 ~ 80, 2007)。

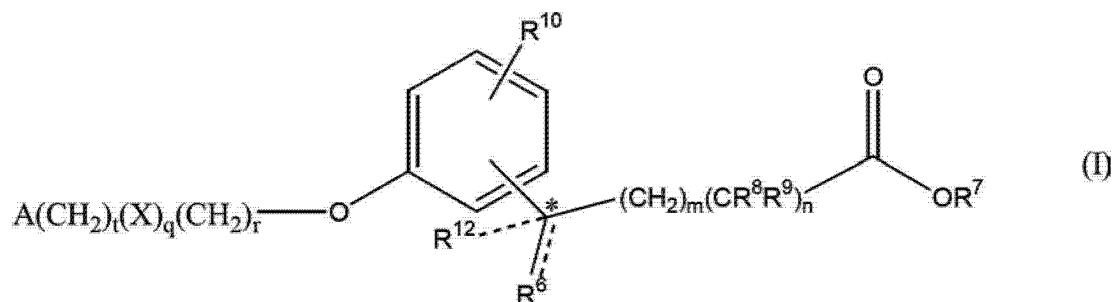
[0021] 较高的尿酸与子痫前期有关 (Bainbridge, S. A. and Roberts, J. M., Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. Placenta Dec. 17 2007 epub ahead of print)。

[0022] 在医疗上非常需要一种新型药物, 该药物能够安全、方便且有效地治疗和预防与尿酸的升高有关的紊乱, 而无论这些疾病是由于尿酸结晶所致的, 还是由于可溶性尿酸的超常水平(无论是基于个体还是基于人群的标准)的作用所致的。

发明内容

[0023] 本发明涉及式 I 的化合物或其药学可接受的盐的某些治疗应用。

[0024]



[0025] 式 (I) 中, m 为 0、1、2、3 或 4; n 为 0 或 1; $m+n$ 不大于 4; t 为 0 或 1; q 为 0 或 1; r 为 0、1 或 2。 R^6 是氢、甲基或乙基且 R^{12} 是氢或甲基, 或者 R^6 是羟基且 R^{12} 是氢, 或者 R^6 是 0 且不存在 R^{12} , 或者 R^6 和 R^{12} 合起来是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。 R^7 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基。 R^8 和 R^9 中的一个是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 而另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基。 R^{10} 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基。 X 是 $\text{C}(0)$, 且 r 为 0, t 为 0; 或 X 是 $\text{NH}(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基。 A 是不具有取代基的苯基或取代有选自下述基团中的 1 个或 2 个基团的苯基: 卤素、羟基、甲基、乙基、全氟甲基、甲氧基、乙氧基和全氟甲氧基; 或者 A 是具有 1 或 2 个选自 N、S 和 O 的环杂原子的五元或六元杂芳环, 所述杂芳环通过环碳与式 I 的化合物的其余部分共价连接; 或者 A 是具有 3 ~ 6 个环碳原子的环烷基, 其中所述环烷基不具有取代基或者一个或两个环碳独立地单取代有甲基或乙基。 本发明还包括式 I 的化合物的酯和其它前药。

[0026] 本发明提供一种用于降低哺乳动物对象血液中的尿酸浓度或增大哺乳动物对象的尿酸排泄的方法, 所述方法包括以有效降低所述对象血液中的尿酸浓度或增大所述对象的尿酸排泄的量对所述对象施用式 I 的化合物或其药学可接受的盐。 本发明提供一种生物活性剂在制造药物中的应用, 所述药物用于降低哺乳动物血液中的尿酸浓度或增大哺乳动物的尿酸排泄, 其中所述生物活性剂是式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 并且配制为以有效降低所述对象血液中的尿酸浓度或增大所述对象的尿酸排泄的量施用。 本发明提供一种用于降低哺乳动物对象血液中的尿酸浓度或增大哺乳动物对象的尿酸排泄的药物组合物, 所述药物组合物含有一定量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 所述化合物或其盐的量为有效降低所述对象血液中的尿酸浓度或增大所述对象的尿酸排泄的量。 本发明提供一种试剂盒, 所述试剂盒包括一个或多个单位口服剂量的式 I 的化合物或其药学可接受的

盐,和用于施用式 I 的化合物或其药学可接受的盐以降低哺乳动物对象血液中的尿酸浓度或增大哺乳动物对象的尿酸排泄的说明书。

[0027] 本文所述的降低尿酸可用于治疗或预防包括痛风(下列任一项或全部:无症状痛风、急性痛风性关节炎、发作间期痛风和慢性痛风石性痛风)、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症的水平的较高尿酸水平、肾功能障碍、肾结石、心血管疾病、患心血管疾病和高尿酸血症的其它引发症的风险、认知障碍和早发型原发性高血压在内的多种疾病。

[0028] 本发明以下述观察为基础:如实施例 1 至 5 中所述,对人体施用的式 I 的化合物降低了人类患者的血液中的尿酸水平并增大了尿酸排泄。体内试验采用了 R⁶ 为 O 的化合物。因为化合物 CF 和 CR 是化合物 BI 的代谢物,因此认为其中 R⁶ 为氢或羟基的式 I 的化合物也将在体内降低尿酸的血液水平并增大尿酸的排泄。本发明也以下述观察为基础:如实施例 6 中所示,包括其中 R⁶ 为 O、氢或羟基的化合物在内的式 I 的化合物在体外抑制 URAT1。URAT1 的抑制是用于在体内降低尿酸而确立的体外模型。

[0029] 本发明也提供下列化合物、它们的药学可接受的盐、酯和前药:

[0030] DQ 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸;

[0031] EB 3-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸甲酯;

[0032] DR 2-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)乙酸;

[0033] DS 4-(3-(2,6-二氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸;

[0034] DT 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸;

[0035] DU 2-(3-(4-三氟甲基)苄氧基)苯基)乙酸;

[0036] DV 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸;

[0037] DW 2-(3-(3,5-二甲基苄氧基)苯基)乙酸;

[0038] DX 2-(3-(2,4-二甲基苄氧基)苯基)乙酸;

[0039] DY 2-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)丁酸;

[0040] DZ 2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸;和

[0041] EA 2-(2-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸

[0042] EC 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸

[0043] ED 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸

[0044] EE 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-甲基丙酸

[0045] EF 1-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)环丙烷羧酸

[0046] EG 2-(3-(2-氯-6-甲基苄氧基)苯基)乙酸

[0047] EH 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲基苯基)乙酸

[0048] EI 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯基)乙酸

附图说明

[0049] 图 1:化合物 BI 增大了用尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾治疗的小鼠的尿液中的尿酸排泄。

[0050] 图 2:接受多种剂量化合物 BI 的患者在最初 24 小时的时间内的血浆 UA(尿酸)水平。

[0051] 图 3:接受多种剂量化合物 BI 的患者在第七天 24 小时的时间内的血浆 UA(尿酸)

水平。

[0052] 图 4: 化合物 EH 校准曲线, AGILENT LC-MS。

[0053] 图 5: 大鼠血浆中的化合物 EH 的浓度。

[0054] 图 6: 小鼠血浆中的化合物 EH 的浓度。

具体实施方式

[0055] 定义

[0056] 本文所用的术语“烷基”指直链或支链的烷基基团。被称为具有特定数目碳原子的烷基基团指具有该指定数目的碳的任何烷基基团。例如, 具有三个碳原子的烷基可以是丙基或异丙基; 具有四个碳原子的烷基可以是正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基或叔丁基。

[0057] 本文所用的术语“卤素”指氟、氯和溴中的一种或多种。

[0058] 本文在如全氟甲基或全氟甲氧基中所用的术语“全氟”指所述基团的所有的氢原子均被氟原子代替。

[0059] R^6 和直接与其键合的碳原子之间的键在上式 I 中以实线与虚线一同绘出。该描绘方式表示所述键在 R^6 为氢、甲基、乙基或羟基时可以是单键, 或者在 R^6 为 O 时可以是双键。

[0060] 在上述式 I 的描绘方式中, 星号表示可能的手性中心, 当 R^6 和 R^{12} 不同时, 即, R^6 为羟基、甲基或乙基而 R^{12} 为氢, 或 R^6 为氢、羟基或乙基而 R^{12} 为甲基时, 该碳具有手性。在这样的情况中, 本发明提供式 I 的化合物的外消旋体、(R) 对映体和 (S) 对映体, 据信它们都具有活性。在合成例中, 外消旋体由波浪键表示。例如, 如“Chirality11:420 ~ 425(1999)”中所述, 可用 HPLC 分离这些对映体的混合物。

[0061] 所关注的化合物的术语“前药”指通常在体内分裂以产生所关注的化合物的其它化合物。

[0062] 本文中用化学名或如下所示的双字母代码来表示某些化合物。以下所列的化合物包括在上文所示的式 I 的范围内。

[0063] BI 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸

[0064] CF 3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酸

[0065] CR 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-苯基)-4(R)-羟基丁酸

[0066] DQ 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸

[0067] AN 4-(3-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸

[0068] AW 4-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸

[0069] BJ 4-(3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸

[0070] BP 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2,2-二甲基-4-氧代丁酸

[0071] BS 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸

[0072] EB 3-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸甲酯

[0073] CD 5-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-5-氧代戊酸

[0074] CQ 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-氧代乙酸

[0075] CK 5-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)戊酸

[0076] CM 3-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸

[0077] DR 2-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)乙酸

- [0078] DS 4-(3-(2,6-二氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0079] DT 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸
- [0080] DU 2-(3-(4-三氟甲基)苄氧基)苯基)乙酸
- [0081] DN 2-(3-(2,4-双(三氟甲基)苄氧基)苯基)乙酸
- [0082] DV 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸
- [0083] DW 2-(3-(3,5-二甲基苄氧基)苯基)乙酸
- [0084] DX 2-(3-(2,4-二甲基苄氧基)苯基)乙酸
- [0085] DY 2-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)乙酸
- [0086] DZ 2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸
- [0087] BH 4-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0088] DP 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0089] AB 4-(4-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0090] AF 4-氧代-4-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)丁酸
- [0091] AG 4-(4-(苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0092] AH 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0093] AI 4-(4-(2-氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0094] AM 4-(4-(2-((2-氟苄基)(甲基)氨基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸盐酸盐
- [0095] AT 4-(4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0096] AY 4-(4-(2-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0097] BM 4-(4-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸
- [0098] BT 4-(4-(2,6-二甲基苄氧基)-3-甲氧基苯基)-4-氧代丁酸
- [0099] DO 2-(4-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸
- [0100] EA 2-(2-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸
- [0101] EC 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸
- [0102] ED 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸
- [0103] EE 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-甲基丙酸
- [0104] EF 1-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)环丙烷羧酸
- [0105] EG 2-(3-(2-氯-6-甲基苄氧基)苯基)乙酸
- [0106] EH 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲基苯基)乙酸
- [0107] EI 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯基)乙酸

[0108] 本文所用的过渡术语“包含”是开放式的。使用该术语的权利要求可含有除该权利要求中所述的那些要素以外的要素。

[0109] 权利要求中使用的文字“或”是指“和/或”，该解读在上下文中无意义的除外。因此，例如短语“降低哺乳动物对象血液中的尿酸浓度或增大哺乳动物对象的尿酸排泄”等同于“降低哺乳动物对象血液中的尿酸浓度和/或增大哺乳动物对象的尿酸排泄”。

[0110] 本发明的化合物

[0111] 在上述“发明内容”中所述的本发明的一个实施方式中，A是具有取代基(如前定义)或不具有取代基的苯基，例如，2,6-二甲基苯基。在其它实施方式中，r是1，t是0，且q是0。在另一实施方式中，R¹⁰是甲氧基。

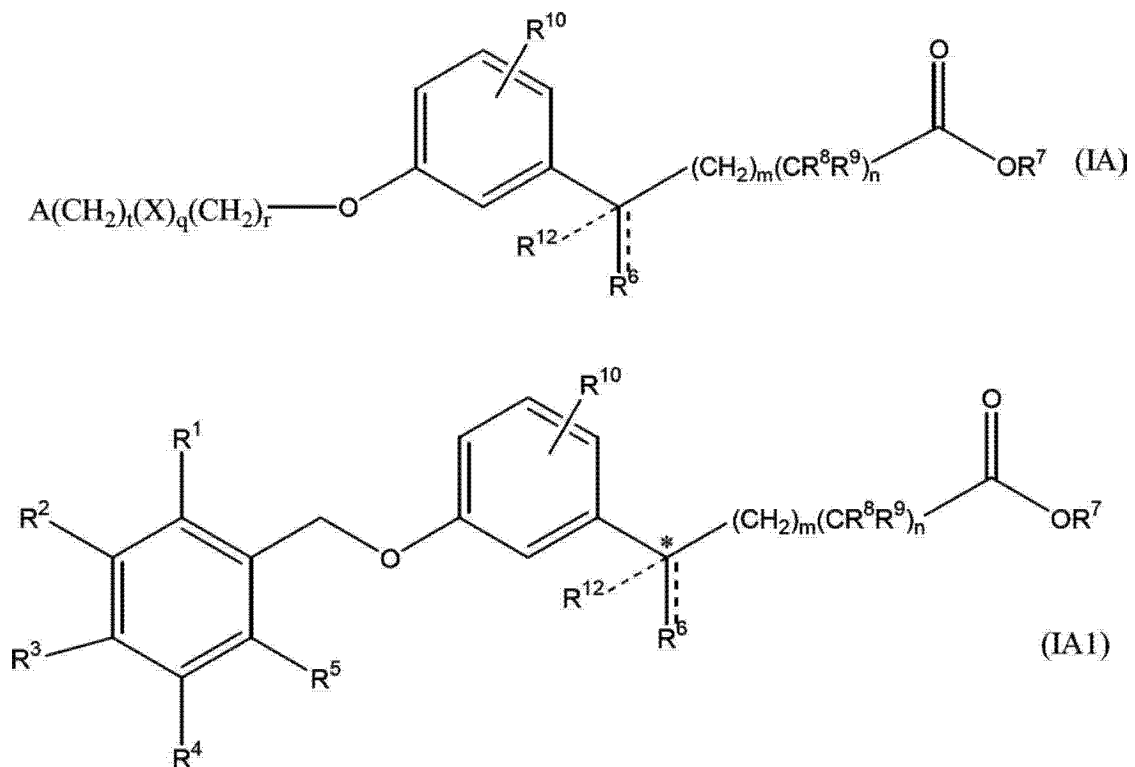
[0112] 中心苯环周围的两个大取代基(即, R^{10} 之外的取代基)的位置相对于彼此可以为邻位、间位或对位。优选的是, 它们相对于彼此处于间位。

[0113] 在式 I 的一个实施方式中, A 是具有取代基(如前定义)或不具有取代基的苯基, t 是 0, q 是 0, r 是 1, R^{10} 是氢, n 是 0, m 是 0、2 或 4。在更具体的实施方式中, A 是 2,6-二甲基苯基。

[0114] 在本发明的一个实施方式中, 所述化合物由式 IA 表示。在更具体的实施方式中, 所述化合物由式 IA1 表示。在式 IA 中, 各变量的定义如上。在式 IA1 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的两个选自由氢、卤素、羟基、甲基、乙基、全氟甲基、甲氧基、乙氧基和全氟甲氧基组成的组, 且其余的为氢; 其它变量的定义如上。在更具体的实施方式中, A 是 2,6-二甲基苯基; 即, R^1 是甲基且 R^5 是甲基。式 I 的化合物的非限制性实例包括化合物 AF、AG、AH、AT、BM、BT、DO 和 EA。式 IA 的化合物的非限制性实例包括化合物 BH、DP 和 EG。式 IA1 化合物的非限制性实例包括化合物 BI、CF、CR、DQ、AN、AW、BJ、BP、BS、EB、CD、CQ、CK、CM、DR、DS、DT、DU、DN、DV、DW、DX、DY 和 DZ、EB、EC、ED、EF、EH 及 EI。

[0115] 在式 IA1 的一个实施方式中, R^{10} 是氢, m 是 0、2 或 4; 且 n 是 0。优选的是, R^1 是甲基且 R^5 是甲基。

[0116]



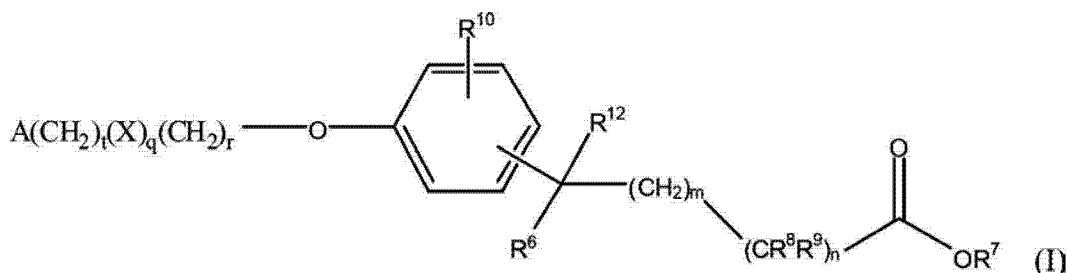
[0117] 式 I 的化合物可按照下述反应方案制备。另外, 多种式 I 的化合物可按照 W002/100341、W0 04/073611、W0 04/091486、W0 04/098496、W0 07/087506、W007/146768 和 PCT/US2009/030845 中描述的方法制备, 将这些文献的内容以引用的方式并入本文。

[0118] 反应方案

[0119] 可经由方案 1 的反应方案制备式 I 的化合物; 其中 m 是 0, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, n 是 0, R^{10} 是氢、卤素、具有 1~3 个碳原子的烷氧基或具有 1~3 个碳原子的烷基, R^6 是氢、甲基或乙基, R^{12} 是氢或甲基, 或者 R^6 和 R^{12} 合起来是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。 R^8 和 R^9 中

的一个是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,且 X 是 C(O),r 是 0,且 t 是 0;X 是 NH(R¹¹),其中 R¹¹ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基。R⁷ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,该式 I 的化合物即下式化合物:

[0120]



[0121] 其中 A 为如上所述。

[0122] 在方案 1 的反应方案中,A、q、t、m、n、r、R⁶、R⁷、R¹⁰ 和 R¹² 如上所述。R¹³ 是具有 1 ~ 2 个碳原子的烷基。R¹⁷ 是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基或苄基。R¹⁴ 是氯或溴,Y 是卤素。

[0123] 利用式 III 化合物或利用式 (IV) 的化合物经由步骤 (a) 的反应可以将式 II 化合物烷基化。该反应在适宜的溶剂中进行,所述溶剂例如四氢呋喃、四氢呋喃 / 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-(1H)-嘧啶酮、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃 / 六甲基磷酸胺等。通常,在 2 ~ 3 摩尔当量的碱的存在下进行该反应以制得式 V 的化合物其中 R⁶ 是具有 1 ~ 2 个碳原子的烷基且 R¹² 是氢的式 V 的化合物,或在 4 至 6 摩尔当量的碱存在下进行该反应将制得其中 R⁶ 和 R¹² 是具有 1 ~ 2 个碳原子的烷基或二者合起来是 -CH₂CH₂- 的式 V 的化合物。用于该目的的常用碱可以是氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钠、四丁基氢氧化铵、双(三甲基甲硅烷基)氨基钾、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、二异丙基氨基锂等。在进行该反应时,通常优选使用四丁基氢氧化铵的水溶液和氢氧化钠水溶液。该反应可以在 -78°C ~ 25°C 的温度进行 6 小时 ~ 72 小时。可以使用诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等常规技术来提纯产物。在 R⁶ 和 R¹² 为氢的情况下,在不进行烷基化步骤 A 时通过腈水解成酸可以将式 II 化合物转化为式 VI 化合物。

[0124] 通过酸水解或碱水解,经由反应步骤 (b) 可以将式 V 化合物转化为式 VI 化合物。在进行该反应时,通常优选采用碱水解,例如水性氢氧化钠。腈水解以制备羧酸时所用的任何常规条件可用于进行步骤 (b) 的反应。

[0125] 通过用甲醇、乙醇或丙醇对式 VI 化合物进行酯化,可以将式 VI 化合物转化为式 VII 化合物。可以通过使用例如 H₂SO₄、TsOH 等催化剂来进行反应,或通过使用例如二环己基碳二亚胺等脱水剂来进行该反应。该类酯化反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (c) 的反应。

[0126] 在 X 是 C(O) 的情况下,在诸如三乙胺、碳酸钾等碱的存在下,可以使式 VI 化合物与苄基溴反应来制备式 VII 化合物。该类反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (c) 的反应。首先通过利用 BBr₃ 或 BCl₃ 等路易斯酸在例如 -78°C 的低温下于二氯甲烷或氯仿中进行去烷氧基化,可以将式 VII 化合物转化为式 XI 化合物。该类反应中的任何常规条件均可用来经由步骤 (d) 的反应进行该反应。

[0127] 在第二步中,通过使用三苯基膦和偶氮二羧酸二乙酯或偶氮二羧酸二异丙酯的与 IX 的 Mitsunobu(三信)缩合,经由反应步骤 (e),可以将反应步骤 (d) 的产物可以转化为

式 XI 化合物。反应在诸如四氢呋喃等适宜的溶剂中进行。用在 Mitsunobu 反应中的任何常规条件均可用于执行步骤 (e) 的反应。

[0128] 在 X 是 C(O) 的情况下,在诸如二环己基碳二亚胺等脱水剂的存在下,式 VII 化合物可以与式 IX 化合物反应。该类反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (e) 的反应。

[0129] 经由步骤 (e) 的反应,通过用式 X 化合物对来自步骤 (d) 的羟基进行酯化或烷基化也可以制备式 XI 化合物。在式 X 化合物中,Y 包括但不限于甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、氯、溴、碘等。通过与离去基团的反应而使羟基酯化的任何常规条件均可用以进行步骤 (e) 的反应。

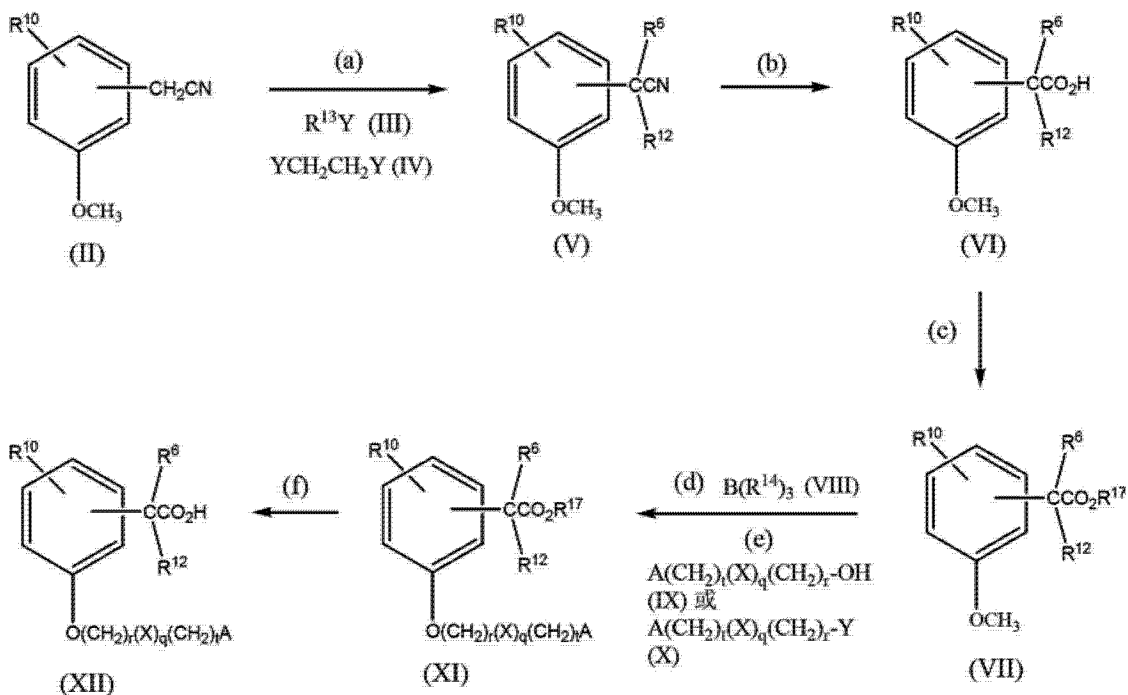
[0130] 在 X 是 C(O) 的情况下,式 VII 化合物可以与其中 Y 是氯的式 X 的化合物反应。通常,反应在诸如吡啶等碱的存在下进行。该类反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (e) 的反应。式 XI 化合物是 m 是 0, n 是 0 且 R⁷ 是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。通过酯水解,经由步骤 (f) 的反应可以将式 XI 化合物转化为式 XII 化合物,其中 m 是 0, n 是 0, R⁷ 是 H。酯水解的任何常规方法均可制得 R⁷ 为 H 时的式 I 的化合物。

[0131] 在 X 是 C(O) 的情况下,苄基可通过催化加氢得以除去,从而得到 R⁷ 为 H 时的式 I 的化合物。用于催化加氢反应的任何常规条件可用于制备式 I 的化合物。

[0132] 如果 A 是取代有 1 或 2 个羟基的苯基,则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。利用合适的脱保护试剂(例如在 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的那些脱保护试剂)可使所述保护基脱保护。

[0133] 反应方案 1

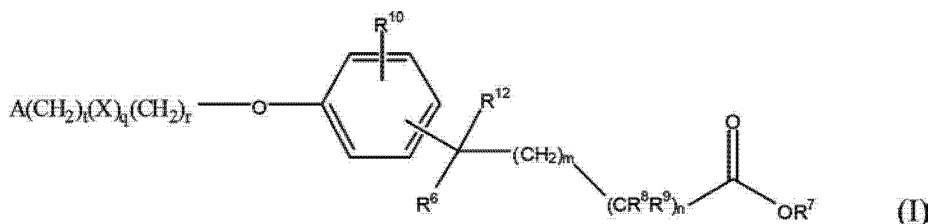
[0134]



[0135] 可经由方案 2 的反应方案制备式 I 的化合物:其中 m 是 1 ~ 4, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0, 1 或 2, n 是 0, R¹⁰ 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R⁶ 是氢、甲基或乙基,且 R¹² 是氢或甲基,或者 R⁶ 和 R¹² 合起来是 -CH₂CH₂-. R⁸ 和 R⁹ 中的一个是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,且

X 是 C(O), r 是 0, t 是 0; X 是 NH(R¹¹), 其中 R¹¹ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基。R⁷ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 该式 I 的化合物即下式化合物:

[0136]



[0137] 其中 A 为如上所述。

[0138] 在方案 2 的反应方案中, A、q、t、m、r、R⁶、R⁷、R¹⁰ 和 R¹² 如上所述, Y 是卤素。R¹⁷ 是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基或苄基。

[0139] 经由步骤 (g) 的反应可以将式 VII 化合物还原为式 XIII 化合物。使用例如碱金属氢化物(诸如氢化锂铝)等常规还原剂来进行该反应。在诸如四氢呋喃等适宜溶剂中进行该反应。该类还原反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (g) 的反应。

[0140] 通过用卤素基团来置换羟基, 可以将式 XIII 化合物转化为式 XIV 化合物, 所述卤素优选为溴或氯。适当的卤化试剂包括但不限于亚硫酸氯、溴、三溴化磷、四溴化碳等。该类卤化反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (h) 的反应。

[0141] 通过使 Y 与诸如氰化钠、氰化钾或氰化铜等碱金属氰化物进行反应, 可以将式 XIV 化合物转化为式 XV 化合物。在诸如乙醇、二甲基亚砷等适宜的溶剂中进行该反应。用于制备腈的任何常规条件均可用于进行步骤 (i) 的反应。

[0142] 经由反应步骤 (j) 通过酸水解或碱水解, 可以将式 XV 化合物转化为式 XVI 化合物。在进行该反应时, 通常优选使用碱水解, 例如乙醇、四氢呋喃: 水等中的氢氧化钠水溶液。用于腈水解的任何常规条件均可用于进行步骤 (j) 的反应。

[0143] 按照与前述步骤 (c) 的反应相同的方式, 经由步骤 (k) 的反应可以将式 XVI 化合物转化为式 XVII 化合物。

[0144] 按照与前述步骤 (d) 的反应和步骤 (e) 的反应相同的方式, 经由步骤 (l) 的反应可以将式 XVII 化合物转化为式 XVIII 化合物。

[0145] 式 XVIII 化合物是 m 为 1、n 为 0 且 R⁷ 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。

[0146] 按照与前述步骤 (f) 的反应相同的方式, 可以将式 XVIII 化合物转化为 m 为 1、n 为 0 且 R⁷ 为 H 时的式 I 的化合物。

[0147] 使用诸如氢氧化钠等适宜的碱, 可使式 XIV 化合物与丙二酸二乙酯反应, 得到式 XIX 化合物。在诸如 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃等适宜的溶剂中进行该反应。该类烷基化反应中的任何常规条件均可用于进行步骤 (m) 的反应。

[0148] 使用诸如乙醇-水等适宜溶剂中的氢氧化钠可使式 XIX 化合物水解和脱羧, 从而得到式 XX 化合物。该类反应中的任何常规条件均可用于进行步骤 (n) 的反应。按照与前述步骤 (c) 的反应相同的方式, 经由步骤 (o) 的反应可以将式 XX 化合物转化为式 XXI 化合物。按照与前述步骤 (d) 的反应和步骤 (e) 的反应相同的方式, 经由步骤 (p) 的反应可以将式 XXI 化合物转化为式 XXII 化合物。

[0149] 式 XXII 化合物是 m 为 2, n 为 0 且 R^7 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。按照与前述步骤 (f) 的反应相同的方式, 可以将式 XXII 化合物转化为 m 为 2, n 为 0 且 R^7 为 H 时的式 I 的化合物。

[0150] 经由步骤 (q) 的反应, 可以将式 XX 化合物还原为式 XXIII 化合物。所述反应可按照与前述步骤 (g) 的反应相同的方式进行。

[0151] 按照与前述步骤 (h) 的反应相同的方式, 经由步骤 (r) 的反应可以将式 XXIII 化合物转化为式 XXIV 化合物。

[0152] 按照与前述步骤 (i) 的反应相同的方式, 经由步骤 (s) 的反应可以将式 XXIV 化合物转化为式 XXV 化合物。

[0153] 按照与前述步骤 (j) 的反应相同的方式, 经由步骤 (t) 的反应可以将式 XXV 化合物转化为式 XXVI 化合物。

[0154] 按照与前述步骤 (c) 的反应相同的方式, 经由步骤 (u) 的反应可以将式 XXVI 化合物转化为式 XXVII 化合物。

[0155] 按照与前述步骤 (d) 的反应和步骤 (e) 的反应相同的方式, 经由步骤 (v) 的反应可以将式 XXVII 化合物转化为式 XXVIII 化合物。式 XXVIII 化合物是 m 为 3, n 为 0 且 R^7 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。按照与前述步骤 (f) 的反应相同的方式, 可以将式 XXVIII 化合物转化为 m 为 3, n 为 0 且 R^7 为 H 时的式 I 的化合物。

[0156] 按照与前述步骤 (m) 的反应相同的方式, 经由步骤 (w) 的反应可以将式 XXIV 化合物转化为式 XXIX 化合物。

[0157] 按照与前述步骤 (n) 的反应相同的方式, 经由步骤 (x) 的反应可以将式 XXIX 化合物转化为式 XXX 化合物。

[0158] 按照与前述步骤 (c) 的反应相同的方式, 经由步骤 (y) 的反应可以将式 XXX 化合物转化为式 XXXI 化合物。

[0159] 按照与前述步骤 (d) 的反应和步骤 (e) 的反应相同的方式, 经由步骤 (z) 的反应可以将式 XXXI 化合物转化为式 XXXII 化合物。

[0160] 式 XXXII 化合物是 m 为 4, n 为 0 且 R^7 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。

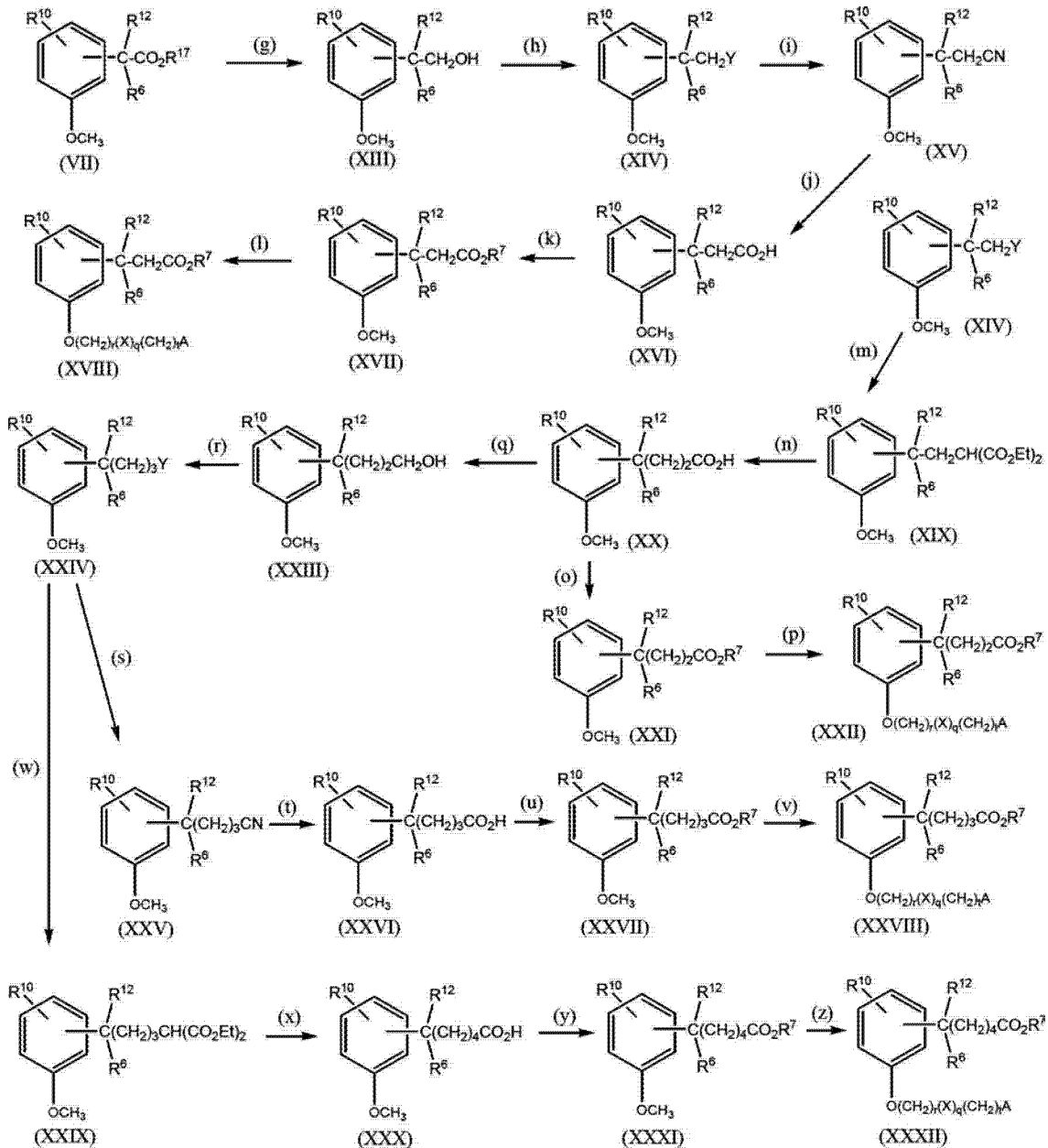
[0161] 按照与前述步骤 (f) 的反应相同的方式, 可以将式 XXXII 化合物转化为 m 为 4, n 为 0 且 R^7 为 H 的式 I 的化合物。

[0162] 通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术可以对所有步骤中的产物进行分离和提纯。

[0163] 如果 A 是取代有 1 ~ 2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所描述的。利用合适的脱保护试剂 (例如在 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所述的那些脱保护试剂) 可使所述保护基脱保护。

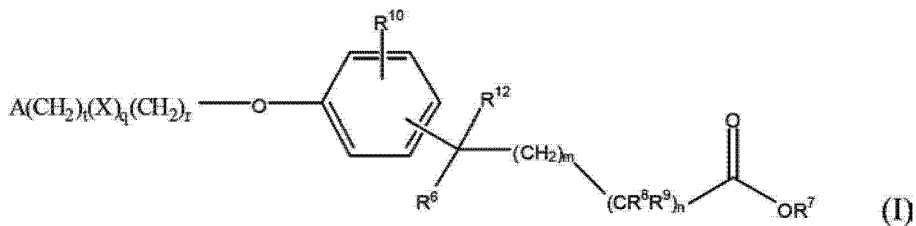
[0164] 反应方案 2

[0165]



[0166] 可经由方案 3 的反应方案制备式 I 的化合物:其中 m 是 0 ~ 3, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0, 1 或 2, n 是 1, R¹⁰ 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R⁶ 是氢、甲基或乙基, 且 R¹² 是氢或甲基, 或者 R⁶ 和 R¹² 合起来是 -CH₂CH₂-. R⁸ 和 R⁹ 中的一个是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 且 X 是 C(O), r 是 0, t 是 0; X 是 NH(R¹¹), 其中 R¹¹ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基。R⁷ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 该式 I 的化合物即下式化合物:

[0167]



[0168] 其中 A 为如上所述。

[0169] 在方案 3 的反应方案中, A、q、t、m、n、r、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 如上所述, p 为 2 ~ 4, s 为 1 ~ 3 并且 Y 是卤素。R¹³ 是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R¹⁵ 是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基或苄基。

[0170] 使用维蒂希反应, 经由步骤 (a') 的反应通过用式 XXXIV 化合物处理式 XXXIII 化合物, 可以将式 XXXIII 化合物转化为式 XXXV 化合物。醛与三芳基磷氢卤化物的反应的任何常规方法均可用于进行步骤 (a') 的反应。维蒂希反应的任何条件可用于进行步骤 (a') 的反应。

[0171] 在诸如兰尼镍、钯 / 炭 (palladium-on-charcoal)、铂金属或其氧化物等过渡金属催化剂的存在下, 通过在氢气环境中经由催化加氢来还原烯烃, 从而可以将式 XXXV 化合物转化为式 XXXVI 化合物。该类催化加氢中的任何常规条件可用于进行步骤 (b') 的反应。

[0172] 经由步骤 (c') 的反应, 式 XXXVI 化合物可以与式 III 化合物进行烷基化, 并制得式 XXXVII 化合物。该反应可以在诸如四氢呋喃、四氢呋喃 / 1, 3- 二甲基 -3, 4, 5, 6- 四氢 -2- (1H)- 嘧啶酮、四氢呋喃 / 六甲基磷酰胺等适宜溶剂中进行。通常, 在 2 ~ 3 摩尔当量碱的存在下进行该反应将制得其中 R⁸ 和 R⁹ 中的一个为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基、另一个为氢的式 XXXVII 化合物, 或在 4 ~ 6 摩尔当量碱的存在下进行该反应将制得其中 R⁸ 和 R⁹ 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基的式 XXXVII 化合物。常用的碱可以是双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钾、双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂、二异丙基氨基锂等。该反应通常在 -78°C ~ 25°C 的温度进行 6 小时 ~ 72 小时。可以使用诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等常规技术来提纯产物。

[0173] 在式 XXXVII 化合物中, m 为 0 ~ 3 并且 n 为 1。

[0174] 利用 BBr₃ 或 BCl₃ 等路易斯酸在例如 -78°C 的低温下于二氯甲烷或氯仿中进行去烷氧基化, 可以将式 XXXVII 化合物转化为式 XXXVIII 化合物。该类反应中的任何常规条件均可进行步骤 (d') 的反应。

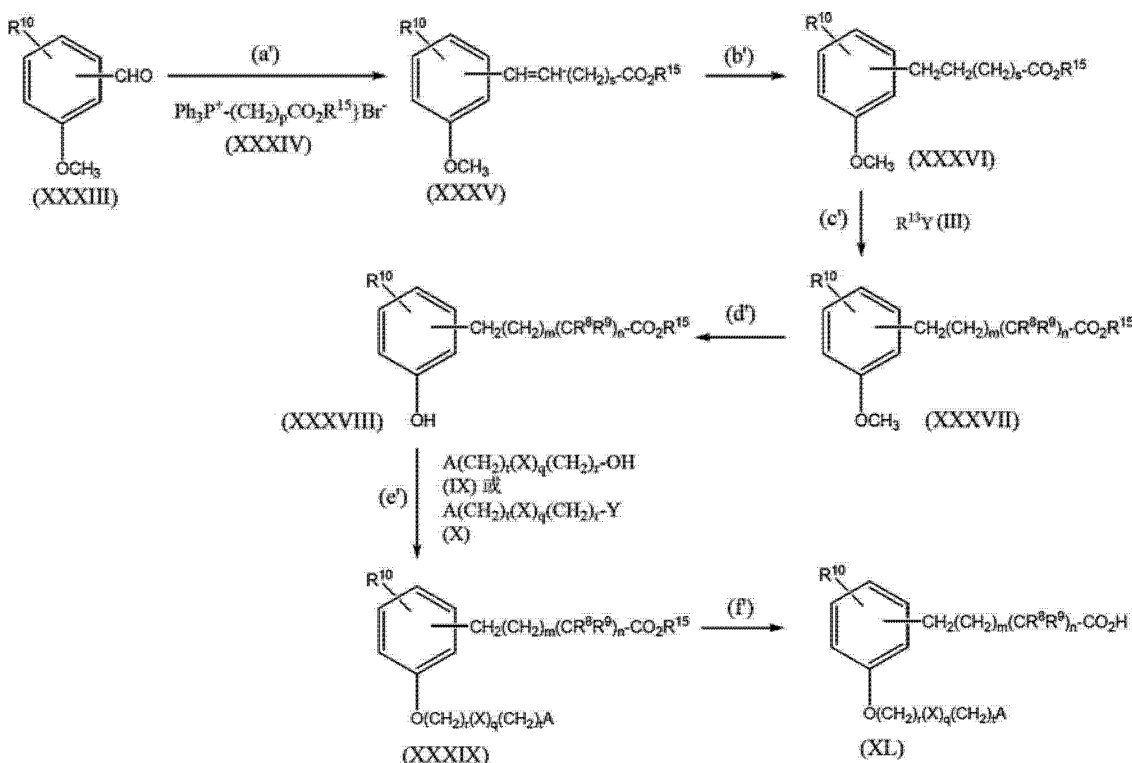
[0175] 按照与前述步骤 (e) 的反应相同的方式, 经由步骤 (e') 的反应可以将式 XXXVIII 化合物转化为式 XXXIX 化合物。

[0176] 式 XXXIX 化合物是 m 为 0 ~ 3, n 为 1 且 R⁷ 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。按照与前述步骤 (f) 的反应相同的方式, 经由步骤 (f') 的反应可以将式 XXXIX 化合物转化为式 XL 化合物。式 XL 化合物是 m 为 0 ~ 3, n 为 1 且 R⁷ 为 H 时的式 I 的化合物。

[0177] 诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等常规技术可用于提纯产物。如果 A 是取代有 1 ~ 2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。利用合适的脱保护试剂 (例如在 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所述的那些脱保护试剂) 可使所述保护基脱保护。

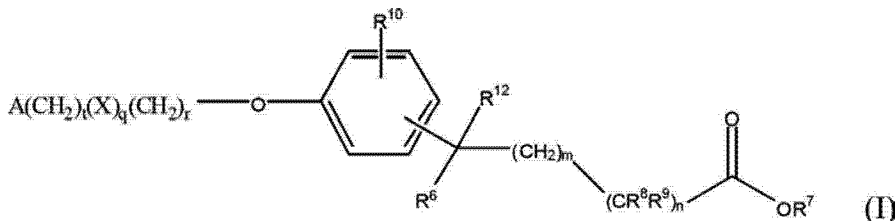
[0178] 反应方案 3

[0179]



[0180] 可经由方案 4 的反应方案制备式 I 的化合物,其中 m 是 0, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, n 是 0, R¹⁰ 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R⁶ 是 0 且不存在 R¹², R⁷ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R⁸ 和 R⁹ 中的一个是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,且 X 是 C(O), r 是 0, t 是 0; X 是 NH(R¹¹),其中 R¹¹ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,式 I 的化合物即下式化合物:

[0181]



[0182] 其中 A 为如上所述。

[0183] 在方案 4 的反应方案中, A、q、t、r、R⁷ 和 R¹⁰ 如上所述, Y 是离去基团。通过使用三苯基膦和偶氮二羧酸二乙酯或偶氮二羧酸二异丙酯的 XLI 与 IX 的 Mitsunobu (三信) 缩合经由步骤 (g') 的反应将式 XLI 化合物转化为式 XLII 化合物。反应在诸如四氢呋喃等适宜的溶剂中进行。Mitsunobu 反应中使用的任何常规条件均可用于执行步骤 (g') 的反应。

[0184] 也可采用诸如碳酸钾、氢化钠、三乙胺、吡啶等合适的碱,经由步骤 (h') 的反应通过利用式 X 化合物醚化或烷基化式 XLI 化合物,也可制备式 XLII 化合物。在式 X 化合物中, Y 包括但不限于甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、氯、溴、碘等。以离去基团使羟基烷基化的任何常规条件均可用于进行步骤 (h') 的反应。如果式 X 化合物易于得到,则步骤 (h') 的反应优于步骤 (g') 的反应。通过在吡啶的存在下用二氧化硒 (XLII) 氧化甲基,经由步骤 (i') 的反应可以将式 XLII 化合物转化为式 XLIV 化合物。通常,在 25°C ~ 100°C 的温度下进行

该反应。通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术可以分离和提纯该产物。式 XLIV 化合物是 m 为 0, n 为 0, R^6 为 0, R^{12} 不存在且 R^7 为 H 时的式 I 的化合物。

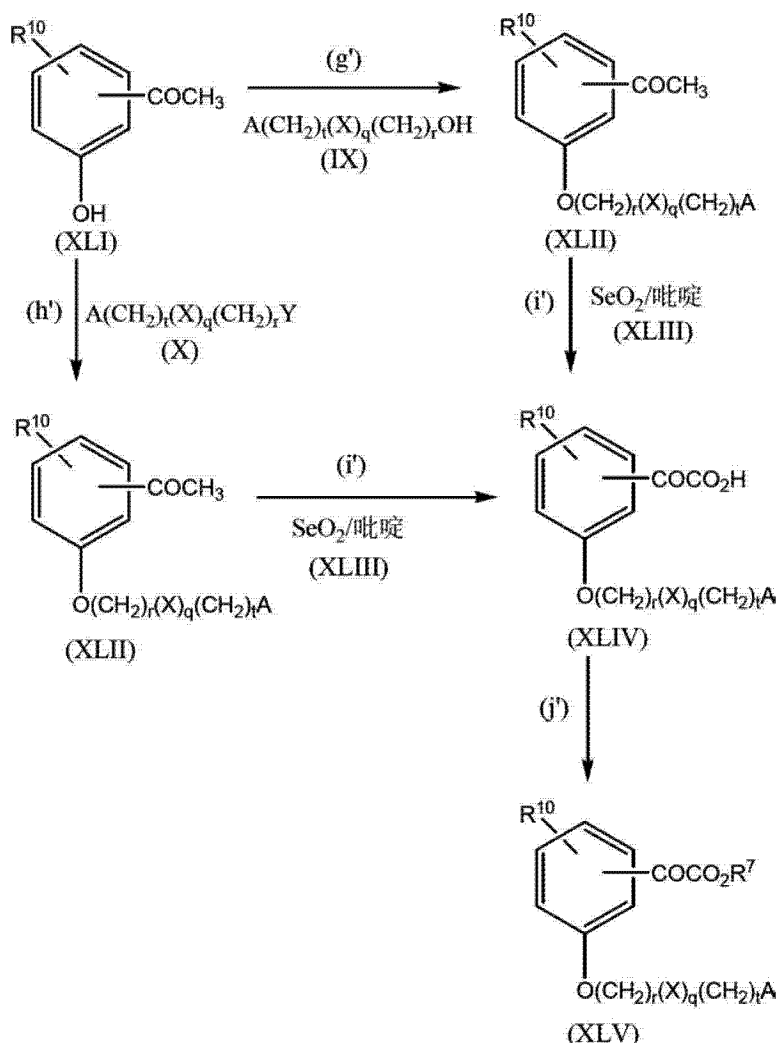
[0185] 通过用甲醇、乙醇或丙醇对式 XLIV 化合物进行酯化, 可以将式 XLIV 化合物转化为式 XLV 化合物。可以通过使用例如 H_2SO_4 、TsOH 等催化剂来进行该反应, 或通过使用例如二环己基碳二亚胺等脱水剂来进行该反应。该类酯化反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (j') 的反应。

[0186] 式 XLV 化合物是 m 为 0, n 为 0 且 R^7 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。可以使用诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等常规技术来分离提纯产物。

[0187] 如果 A 是取代有 1 ~ 2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所描述的。利用合适的脱保护试剂 (例如在 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所述的那些脱保护试剂) 可使所述保护基脱保护。

[0188] 反应方案 4

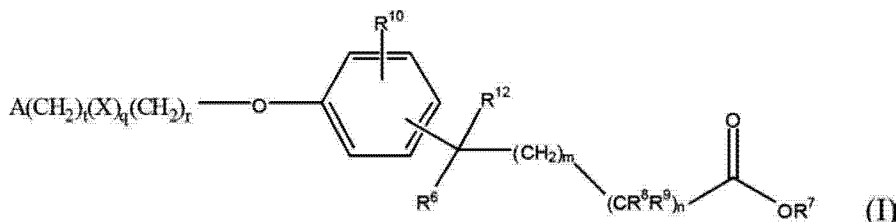
[0189]



[0190] 可经由方案 5 的反应方案制备式 I 的化合物, 其中 m 是 1, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, n 是 0, R^{10} 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R^6 是 0 且不存在 R^{12} , R^7 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R^8 和 R^9 中的一个是具有

有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,且 X 是 C(O), r 是 0, t 是 0; X 是 NH(R¹¹), 其中 R¹¹ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基。该式 I 的化合物即下式化合物:

[0191]



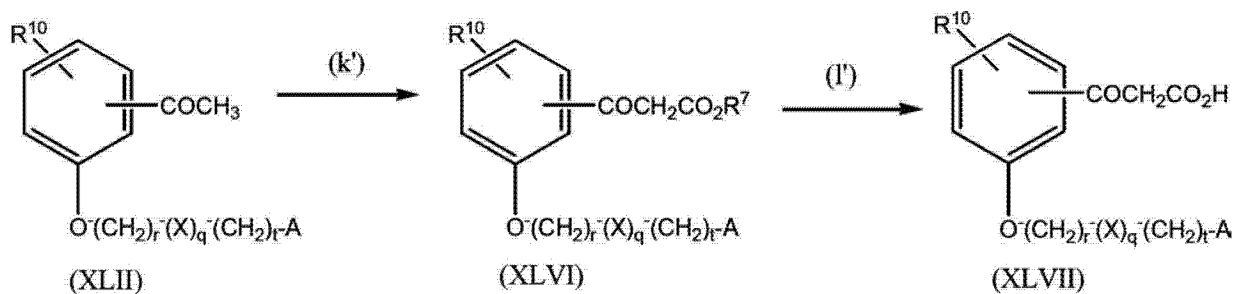
[0192] 其中 A 为如上所述。在方案 5 的反应方案中, A、q、t、r、R⁷ 和 R¹⁰ 如上所述。Y 是离去基团。

[0193] 在诸如氢氧化钠等适宜的碱的存在下, 经由步骤 (k') 的反应可以使式 XLII 化合物 (其按照与前述方案 4 的反应相同的方式制备) 与二烷基碳酸酯反应。可在诸如 N,N'-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氯甲烷等常规溶剂中进行所述反应, 随后加入诸如二甲基碳酸酯、二乙基碳酸酯或二丙基碳酸酯等二烷基碳酸酯以制得相应的式 XLVI 化合物。该类烷基化反应中的任何常规条件可用于进行步骤 (k') 的反应。式 XLVI 化合物是 m 为 1, n 为 0, R⁶ 为 0, R¹² 不存在且 R⁷ 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。按照与前述的步骤 (f) 的反应相同的方式, 经由步骤 (l') 的反应可以将式 XLVI 化合物转化为式 XLVII 化合物。式 XLVII 化合物是 m 为 1, n 为 0 且 R⁷ 为 H 时的式 I 的化合物。通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等常规技术可以对产物进行提纯。

[0194] 如果 A 是取代有 1 ~ 2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。利用合适的脱保护试剂 (例如在 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的那些脱保护试剂) 可使所述保护基脱保护。

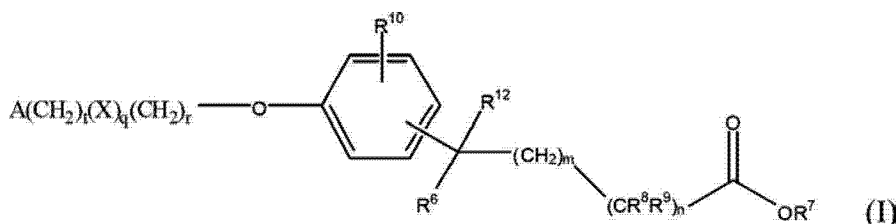
[0195] 反应方案 5

[0196]



[0197] 可经由方案 6 的反应方案制备式 I 的化合物, 其中 m 是 2 ~ 4, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, n 是 0, R¹⁰ 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R⁶ 是 0 且不存在 R¹², R⁷ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R⁸ 和 R⁹ 中的一个具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 且 X 是 C(O), r 是 0, t 是 0; X 是 NH(R¹¹), 其中 R¹¹ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 式 I 的化合物即下式化合物:

[0198]



[0199] 其中 A 为如上所述。

[0200] 在方案 6 的反应方案中, A、t、r、q、 R^7 和 R^{10} 如上所述。 R^{16} 是具有 1~2 个碳原子的烷基或苄基, p 为 1~3。通过用式 XLVIII 化合物对式 XLII 化合物进行烷基化, 经由步骤 (m') 的反应可以将式 XLII 化合物(其按照与前述方案 4 的反应相同的方式制备)转化为式 XLIX 化合物。在近似摩尔当量的将苯乙酮转化为 3-酮酯(即 γ -酮酯)的常用碱的存在下进行该反应。进行该反应时, 通常优选但并不限于使用六甲基二硅烷的碱金属盐, 例如双(三甲基甲硅烷基)氨基锂等。通常在诸如四氢呋喃:1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-(1H)-嘧啶酮等惰性溶剂中进行该反应。通常, 该反应在 -65°C ~ 25°C 的温度进行。该类烷基化反应中的任何常规条件可用于执行步骤 (m') 的反应。

[0201] 经由步骤 (n') 的反应, 式 XLIX 化合物通过酯水解可以转化为式 L 化合物(X 是 $\text{NH}(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或具有 1~3 个碳原子的烷基, 且 R^7 是 H), 或通过催化加氢转化为式 L 化合物(X 是 $\text{C}(O)$, r 是 0, t 是 0 且 R^7 是 H)。用于除去苄基的酯水解和催化加氢的任何常规方法可用来制造式 L 化合物。式 L 化合物是 m 为 2~4, n 为 0, R^6 是 0, R^{12} 不存在且 R^7 是 H 时的式 I 的化合物。

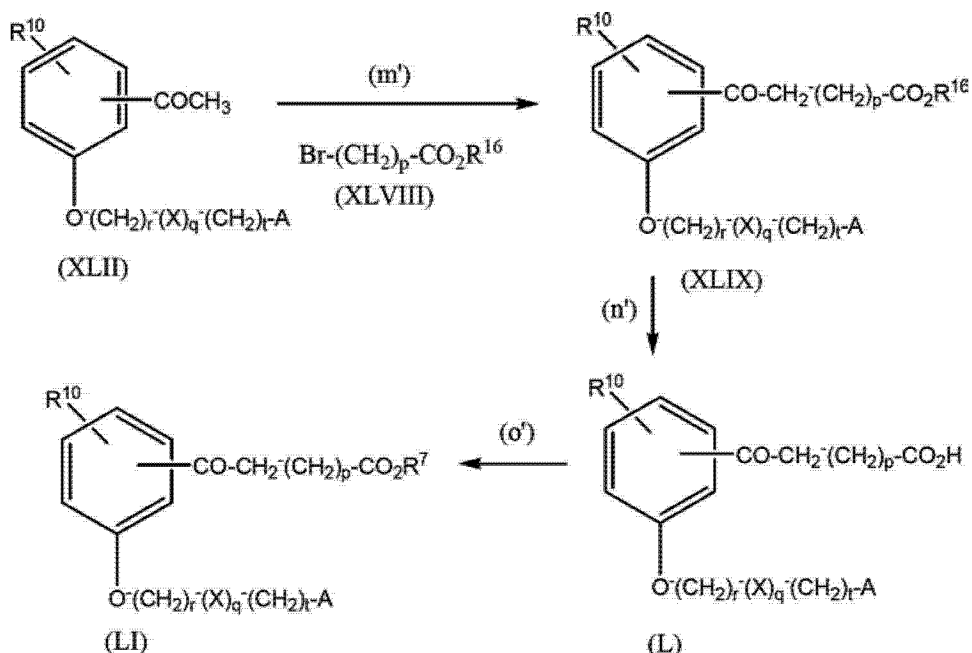
[0202] 按照与前述步骤 (c) 的反应相同的方式, 经由步骤 (o') 的反应可以将式 L 化合物转化为式 LI 化合物(其中 R^7 为具有 1~3 个碳原子的烷基)。式 LI 化合物是 m 为 2~4, n 为 0 并且 R^7 为具有 1~3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。

[0203] 通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等常规技术可以对产物进行提纯。

[0204] 如果 A 是取代有 1~2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所描述的。利用合适的脱保护试剂(例如在 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所述的那些脱保护试剂)可使所述保护基脱保护。

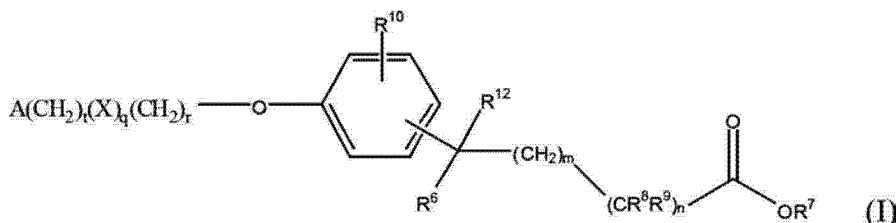
[0205] 反应方案 6

[0206]



[0207] 可经由方案 7 的反应方案制备式 I 的化合物,其中 m 是 $0 \sim 3$, q 是 0 或 1 , t 是 0 或 1 , r 是 $0, 1$ 或 2 , n 是 1 , R^{10} 是氢、卤素、具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷氧基或具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基, R^6 是 0 且不存在 R^{12} , R^7 是氢或具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基, R^8 和 R^9 中的一个是具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基,另一个是氢或具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基,且 X 是 $C(O)$, r 是 0 , t 是 0 ; X 是 $NH(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基,式 I 的化合物即下式化合物:

[0208]



[0209] 其中 A 为如上所述。

[0210] 在方案 7 的反应方案中, A 、 t 、 r 、 m 、 n 、 q 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如上所述,且 u 为 $1 \sim 4$ 。 R^{16} 是具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基或苄基。 R^{13} 是具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基,并且 Y 是卤素。

[0211] 按照与前述 (c') 的反应相同的方式,可以将式 LII 化合物转化为式 LIII 化合物。式 LIII 化合物是 m 为 $0 \sim 3$, n 为 1 , 且 R^7 为具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。经由步骤 (q') 的反应,式 LIII 化合物通过酯水解可以转化为式 LIV 化合物 (X 是 $NH(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或具有 $1 \sim 3$ 个碳原子的烷基,且 R^7 是 H), 或通过催化加氢转化为式 LIV 化合物 (X 是 $C(O)$, r 是 0 , t 是 0 , 并且 R^7 是 H)。酯水解和催化加氢的任何常规方法可用来制造式 LIV 化合物。

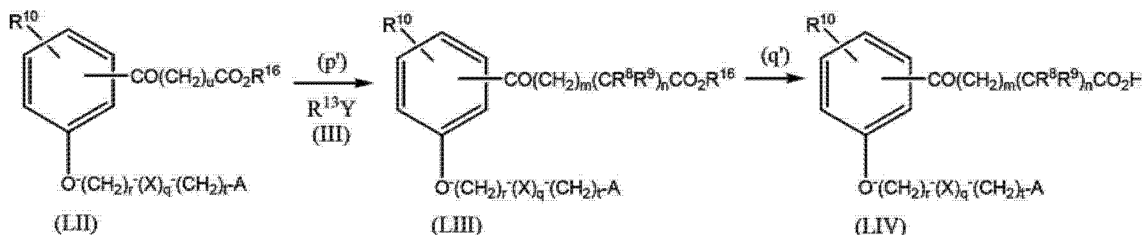
[0212] 式 LIV 化合物是 m 为 $0 \sim 3$, n 为 1 , R^6 是 0 , R^{12} 不存在, R^7 为 H 时的式 I 的化合物。诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等常规技术可用于提纯产物。

[0213] 如果 A 是取代有 $1 \sim 2$ 个羟基的苯基,则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所描述的。利用合适

的脱保护试剂（例如在 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所描述的那些脱保护试剂）可使所述保护基脱保护。

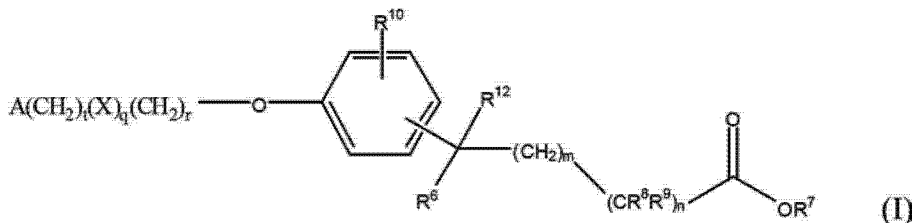
[0214] 反应方案 7

[0215]



[0216] 可经由方案 8 的反应方案制备式 I 的化合物, 其中 m 是 0, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, n 是 0, R^{10} 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R^6 是羟基, R^{12} 是氢, R^7 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R^8 和 R^9 中的一个是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 且 X 是 $C(O)$, r 是 0, t 是 0; X 是 $NH(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 该式 I 的化合物即下式化合物:

[0217]



[0218] 其中 A 为如上所述。

[0219] 在方案 8 的反应中, A、 t 、 r 、 q 、 R^6 、 R^7 和 R^{10} 如上所述。

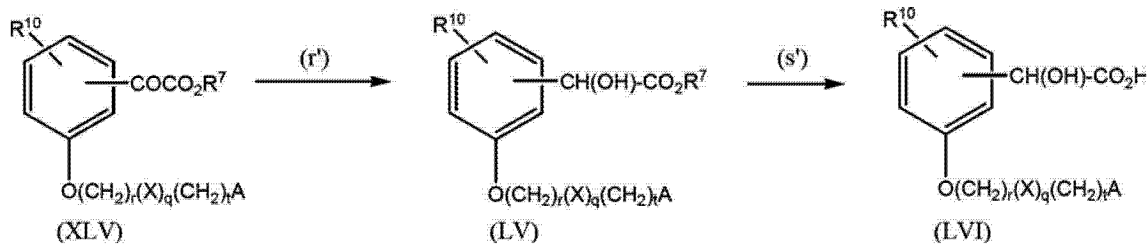
[0220] 通过使用诸如铑 - { 酰氨基膦 - 次亚膦酸酯 } (rhodium - {amidophosphine-phosphinite}) (Tetrahedron: Asymmetry, Vol 8, No. 7, 1083-1099, 1997)、 $[Ru_2Cl_4(BINAP)_2](NEt_3)$ (EP-A-0 295 890) 等催化剂将 α -酮酸氢化, 经由步骤 (r') 的反应可以将式 XLV 化合物 (其按照与前述方案 4 的反应相同的方式制备) 转化为式 LV 化合物。可以使用该类加氢反应中的任何常规条件来进行步骤 (r') 的反应。使用 HPLC 可分离式 LV 的外消旋混合物 (Chirality 11:420-425(1999))。式 LV 化合物是 m 为 0, n 为 0, R^6 为羟基, R^{12} 为氢, R^7 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。按照与前述步骤 (f) 的反应相同的方式, 可以将式 LV 化合物转化为式 LVI 化合物 (R^7 为 H)。

[0221] 式 LVI 化合物是 m 为 0, n 为 0 且 R^7 为 H 时的式 I 的化合物。可以使用诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术来分离提纯产物。

[0222] 如果 A 是取代有 1 ~ 2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所描述的。利用合适的脱保护试剂 (例如在 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所描述的那些脱保护试剂) 可使所述保护基脱保护。

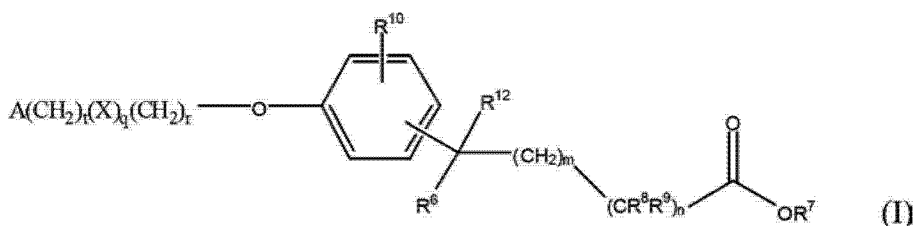
[0223] 反应方案 8

[0224]



[0225] 可经由方案 9 的反应方案制备式 I 的化合物,其中 m 是 1, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, n 是 0, R^{10} 是氢、卤素、具有 1~3 个碳原子的烷氧基或具有 1~3 个碳原子的烷基, R^6 是羟基且 R^{12} 是氢, R^7 是氢或具有 1~3 个碳原子的烷基, R^8 和 R^9 中的一个是具有 1~3 个碳原子的烷基,另一个是氢或具有 1~3 个碳原子的烷基,且 X 是 $C(O)$, r 是 0, t 是 0; X 是 $NH(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或具有 1~3 个碳原子的烷基,该式 I 的化合物即下式化合物:

[0226]



[0227] 其中 A 为如上所述。

[0228] 在方案 9 的反应中, A 、 t 、 r 、 q 、 R^7 和 R^{10} 如上所述。

[0229] 通过将 β -酮基还原为醇基,经由步骤 (t') 的反应可以将式 XLVI 化合物(其按照与所述方案 5 的反应相同的方式制备)转化为式 LVII 化合物。该反应可以通过利用可将酮还原为醇的常规还原剂进行,例如,通过使用酒石酸处理过的兰尼镍催化剂进行加氢 (Harada, T.; Izumi, Y. Chem Lett. 1978, 1195 ~ 1196) 或者通过使用手性均匀钌催化剂加氢 (Akutagawa, S.; Kitamura, M.; Kumabayashi, H.; Noyori, R.; Ohkuma, T.; Sayo, N.; Takaya, M. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5856 ~ 5858) 来进行该反应。还原还可以通过利用诸如甲醇、乙醇等溶剂中的硼氢化钠进行。反应通常可在 0°C ~ 25°C 的温度进行。利用 HPLC 可以分离式 LVII 的外消旋混合物。(Chirality 11:420 ~ 425 (1999))。

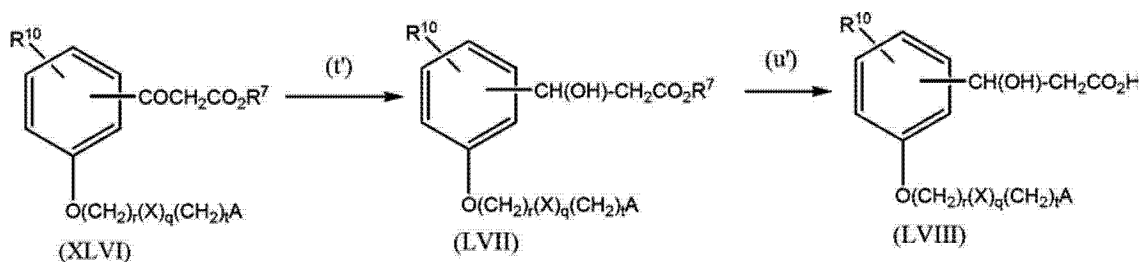
[0230] 式 LVII 化合物是 m 为 1, n 为 0, R^6 为羟基, R^{12} 为氢, R^7 为具有 1~3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。

[0231] 按照与步骤 (f) 的反应相同的方式,经由步骤 (u') 的反应可以将式 LVII 化合物转化为式 LVIII 化合物(R^7 为 H)。式 LVIII 化合物是 m 为 1, n 为 0 且 R^7 为 H 时的式 I 的化合物。通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术可以分离提纯产物。

[0232] 如果 A 是取代有 1~2 个羟基的苯基,则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。利用合适的脱保护试剂(例如在 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所述的那些脱保护试剂)可使所述保护基脱保护。

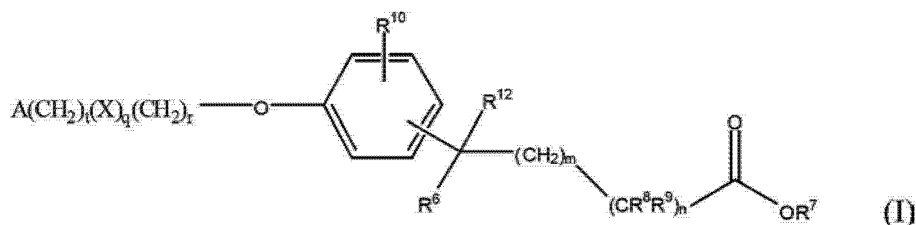
[0233] 反应方案 9

[0234]



[0235] 可经由方案 10 的反应方案制备式 I 的化合物,其中 m 是 2~4, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, n 是 0, R^{10} 是氢、卤素、具有 1~3 个碳原子的烷氧基或具有 1~3 个碳原子的烷基, R^6 是羟基且 R^{12} 是氢, R^7 是氢或具有 1~3 个碳原子的烷基, R^8 和 R^9 之一是具有 1~3 个碳原子的烷基,另一个是氢或具有 1~3 个碳原子的烷基,且 X 是 $C(O)$, r 是 0, t 是 0; X 是 $NH(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或具有 1~3 个碳原子的烷基,该式 I 的化合物即下式化合物:

[0236]



[0237] 其中 A 为如上所述。

[0238] 在方案 10 的反应中, A 、 t 、 r 、 q 、 R^7 和 R^{10} 如上所述。 R^{16} 是具有 1~3 个碳原子的烷基或苄基, 并且 p 是 1~3。

[0239] 通过将酮基还原为醇基, 经由步骤 (v') 的反应可以将式 XLIX 化合物(其按照与前述方案 6 的反应相同的方式制备) 转化为式 LIX 化合物。 可以利用可将酮转化为醇的常规还原剂进行该反应。 进行该反应时, 通常优选但并不限于使用硼氢化钠作为还原剂。 通常, 该反应在诸如甲醇、乙醇等的溶剂中进行。 该反应通常在 0°C ~ 25°C 的温度进行。 通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术来分离提纯产物。

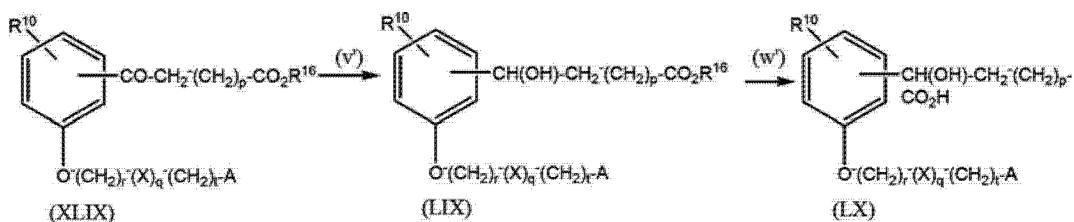
[0240] 利用 HPLC 可分离式 LIX 的外消旋混合物 (Chirality 11:420-425(1999))。 式 LIX 化合物是 m 为 2~4, n 为 0, R^6 为羟基, R^{12} 为氢并且 R^7 为具有 1~3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。

[0241] 按照与前述的步骤 (f) 的反应相同的方式, 经由步骤 (w') 的反应通过酯水解或催化加氢可以将式 LIX 化合物转化为式 LX 化合物 (R^7 是 H)。 酯水解或催化加氢的任何常规方法均可制造式 I 的化合物 (R^1 为 H)。 通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术来分离提纯产物。

[0242] 如果 A 是取代有 1~2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。 合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。 可利用合适的脱保护试剂 (例如在 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所述的那些脱保护试剂) 可使所述保护基脱保护。

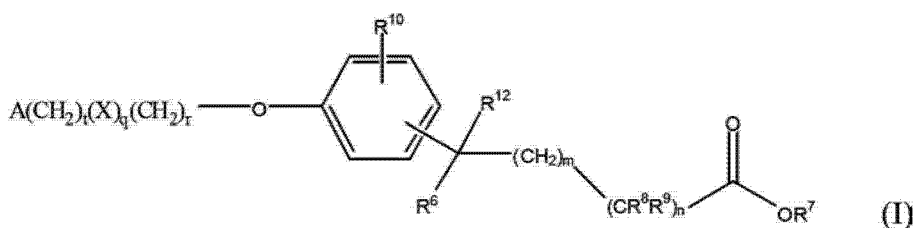
[0243] 反应方案 10

[0244]



[0245] 可经由方案 11 的反应方案制备式 I 的化合物,其中 m 是 0 ~ 3, q 是 0 或 1, t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, n 是 1, R^{10} 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R^6 是羟基且 R^{12} 是氢, R^7 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, R^8 和 R^9 之一是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,另一个是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,且 X 是 $C(O)$, r 是 0, t 是 0; X 是 $NH(R^{11})$, 其中 R^{11} 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基,该式 I 的化合物即下式化合物:

[0246]



[0247] 其中 A 为如上所述。

[0248] 在方案 11 的反应中, A 、 t 、 r 、 q 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如上所述。

[0249] 按照与前述步骤 (v') 的反应相同的方式,经由步骤 (x') 的反应可以将式 LIII 化合物(其按照与前述方案 7 的反应相同的方式制备)可以转化为式 LXI 化合物。

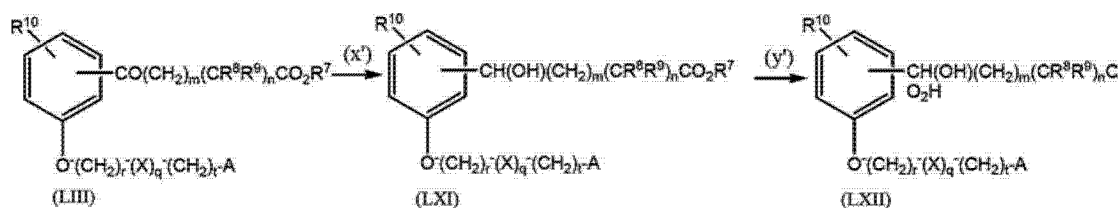
[0250] 可利用 HPLC 分离式 LXI 的外消旋混合物 (Chirality 11:420 ~ 425(1999))。式 LXI 化合物是 m 为 0 ~ 3, n 为 1, R^6 为羟基, R^{12} 为 H 且 R^7 为具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基时的式 I 的化合物。

[0251] 按照与前述步骤 (f') 的反应相同的方式,经由步骤 (y') 的反应可以将式 LXI 化合物转化为式 LXII 化合物。式 LXII 化合物是 m 为 0 ~ 3, n 为 1, R^6 为羟基, R^{12} 为 H 且 R^7 为 H 时的式 I 的化合物。

[0252] 通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术来分离提纯产物。如果 A 是取代有 1 ~ 2 个羟基的苯基,则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。可利用合适的脱保护试剂(例如在 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所述的那些脱保护试剂)可使所述保护基脱保护。

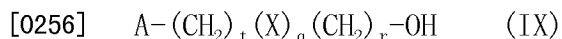
[0253] 反应方案 11

[0254]

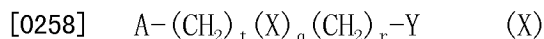


[0255] 经由方案 12 的反应方案,可以制备式 IX 化合物,其中 t 为 0 或 1, r 为 0、1 或 2,

并且 q 为 0, 即下式化合物:



[0257] 和式 X 化合物, 其中 t 为 0 或 1, r 为 0、1 或 2, 并且 q 为 0, 即下式化合物:



[0259] 在方案 12 的反应中, A 如上所述。Y 是离去基团。

[0260] 经由步骤 (z') 的反应, 可以将式 LXIII 化合物还原为式 LXIV 化合物。利用例如碱金属氢化物(如氢化铝锂)等常规还原剂执行该反应。在诸如四氢呋喃等适宜的溶剂中进行该反应。该类还原反应中的任何常规条件可用于进行步骤 (z') 的反应。式 LXIV 化合物是 t 为 0 且 r 为 1 时的式 IX 化合物。

[0261] 通过用卤素基团来置换羟基, 可以将式 LXIV 化合物转化为式 LXV 化合物, 所述卤素优选为溴或氯。适当的卤化试剂包括但不限于亚硫酸氯、溴、三溴化磷、四溴化碳等。该类卤化反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (a'') 的反应。

[0262] 式 LXV 化合物是 t 为 0 且 r 为 1 时的式 X 化合物。

[0263] 通过使 LXV 与诸如氰化钠或氰化钾等碱金属氰化物进行反应, 可以将式 LXV 化合物转化为式 LXVI 化合物。在诸如乙醇、二甲基亚砷等适宜的溶剂中进行该反应。用于制备腈的任何常规条件均可用于进行步骤 (b'') 的反应。

[0264] 通过酸水解或碱水解, 经由反应步骤 (c'') 可以将式 LXVI 化合物转化为式 LXVII 化合物。在进行该反应时, 通常优选使用碱水解, 例如氢氧化钠水溶液。用于腈水解的任何常规条件均可用于进行步骤 (c'') 的反应。

[0265] 经由步骤 (d'') 的反应, 可以还原式 LXVII 化合物, 得到式 LXVIII 化合物。该反应可以按照与前述步骤 (z') 的反应相同的方式进行。式 LXVIII 化合物是 t 为 1 且 r 为 1 时的式 IX 化合物。

[0266] 按照与前述的步骤 (a'') 的反应相同的方式, 经由步骤 (e'') 的反应可以将式 LXVIII 化合物转化为式 LXIX 化合物。式 LXIX 化合物是 t 为 1 且 r 为 1 时的式 X 化合物。

[0267] 按照与前述的步骤 (b'') 的反应相同的方式, 经由步骤 (f'') 的反应可以将式 LXIX 化合物转化为式 LXX 化合物。经由步骤 (g'') 的反应, 酸或碱可以使式 LXX 化合物水解, 得到式 LXXI 化合物。

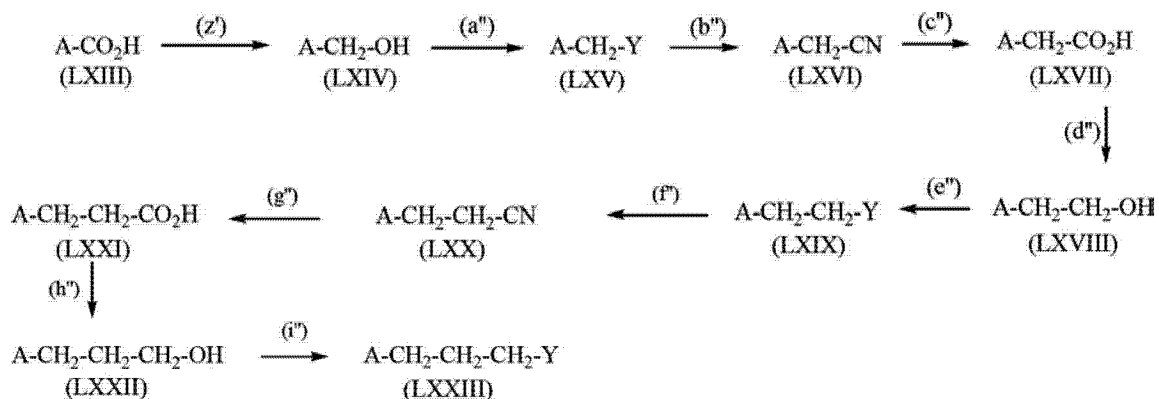
[0268] 按照与前述的步骤 (z') 的反应相同的方式, 经由步骤 (h'') 的反应可以将式 LXXI 化合物转化为式 LXXII 化合物。式 LXXII 化合物是 t 为 1 且 r 为 2 时的式 IX 化合物。

[0269] 按照与前述的步骤 (a'') 的反应相同的方式, 经由步骤 (i'') 的反应可以将式 LXXII 化合物转化为式 LXXIII 化合物。式 LXXIII 化合物是 t 为 1 且 r 为 2 时的式 X 化合物。

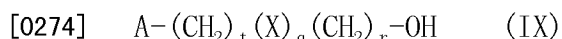
[0270] 通过诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术可以对产物进行分离提纯。如果 A 是取代有 1 ~ 2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是 T. Greene 所著的 *Protective Groups in Organic Synthesis* 中所描述的。

[0271] 反应方案 12

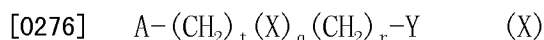
[0272]



[0273] 经由方案 13 的反应方案可以制备式 IX 化合物,其中 t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, q 是 1, X 是 NH(R¹¹), 其中 R¹¹ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 即下式化合物:



[0275] 和式 X 化合物, 其中 t 是 0 或 1, r 是 0、1 或 2, q 是 1, X 是 NH(R¹¹), 其中 R¹¹ 是氢或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 即下式化合物:



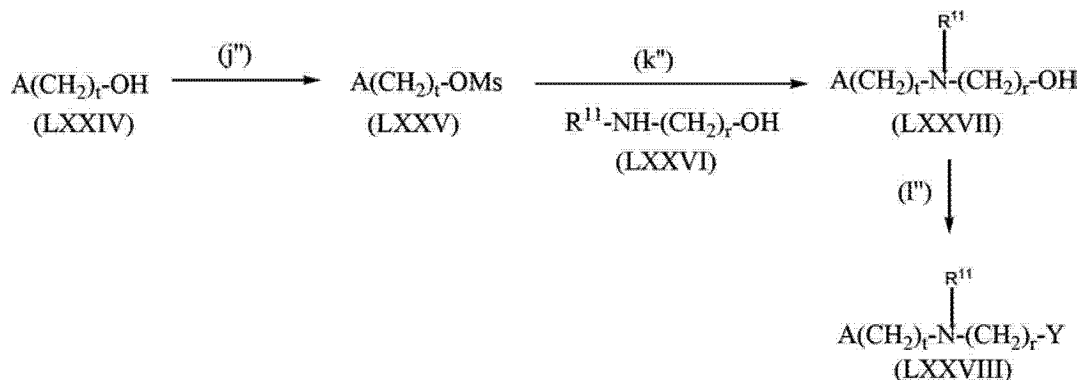
[0277] 在方案 13 的反应方案中, A、t、r 和 R¹¹ 如上所述。Y 是氯或溴。经由步骤 (j'') 的反应, 可将式 LXXIV 化合物甲磺酰化以提供式 LXXV 化合物。任何执行羟基的甲磺酰化反应的常规条件均可用于进行步骤 (j'')。式 LXXV 化合物随后与式 LXXVI 化合物一同受热以制得式 LXXVII 化合物。任何用于制造氨基醇的常规条件均可用来进行步骤 (k'') 的反应。式 LXXVII 化合物是式 IX 化合物。

[0278] 在式 LXXVII 化合物中, 通过用亚硫酸氯、溴、三溴化磷、乙二酰氯、四溴化碳等处理式 LXXVII 化合物来以氯或溴置换醇, 从而制得式 LXXVIII 化合物。可使用以氯或溴置换醇的任何常规方法进行步骤 (l'') 的反应。式 LXXVIII 化合物是式 X 化合物。

[0279] 如果 A 是取代有 1 ~ 2 个羟基的苯基, 则通常优选保护羟基。合适的保护基可以是如 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。利用合适的脱保护试剂 (例如在 T. Greene 所著的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的那些脱保护试剂) 可使所述保护基脱保护。

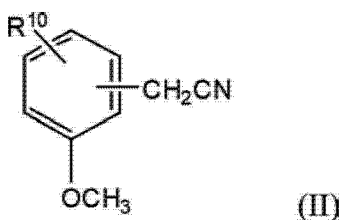
[0280] 反应方案 13

[0281]



[0282] 经由方案 14 的反应方案可以制备式 II 的化合物, 其中 R¹⁰ 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 即下式化合物:

[0283]



[0284] 在方案 14 的反应方案中, R^{10} 如上所述。Y 是卤素。在例如碳酸钾等碱的存在下, 通过使用例如 N,N-二甲基甲酰胺等非质子溶剂中的碘甲烷进行羧酸和醇的烷基化, 经由步骤 (m'') 的反应可以将式 LXXIX 化合物转化为式 LXXX 化合物。该类烷基化的任何常规条件可用于进行步骤 (m'') 的反应。

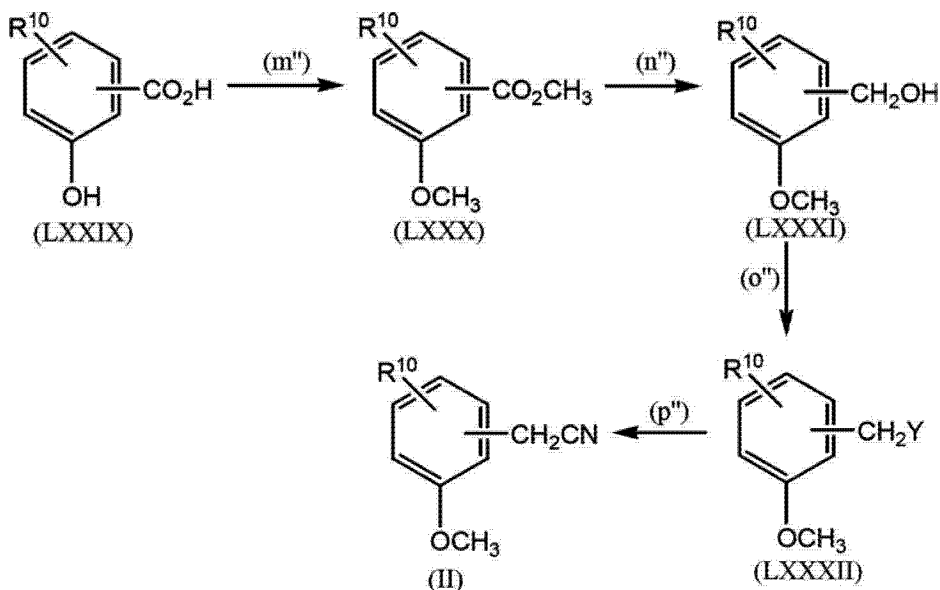
[0285] 经由步骤 (n'') 的反应可使式 LXXX 化合物得以还原, 从而得到式 LXXXI 化合物。使用诸如碱金属氢化物(如氢化铝锂)等常规还原剂进行该反应。在诸如四氢呋喃等适宜的溶剂中进行该反应。该类还原反应中的任何常规条件可用于进行步骤 (n'') 的反应。

[0286] 通过用卤素基团来置换羟基, 可以将式 LXXXI 化合物转化为式 LXXXII 化合物, 所述卤素优选为溴或氯。适当的卤化试剂包括但不限于亚硫酸氯、溴、三溴化磷、四溴化碳等。该类卤化反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (o'') 的反应。

[0287] 通过使 LXXXII 与诸如氰化钠、氰化钾和氰化铜等碱金属氰化物进行反应, 可以将式 LXXXII 化合物转化为式 II 的化合物。在诸如乙醇、二甲基亚砷等适宜的溶剂中进行该反应。用于制备腈的任何常规条件均可用于进行步骤 (p'') 的反应。

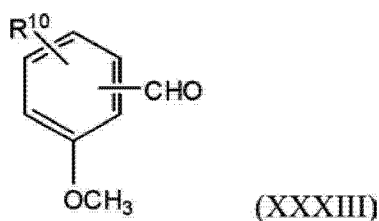
[0288] 反应方案 14

[0289]



[0290] 经由方案 15 的反应方案可制备式 XXXIII 化合物, 其中 R^{10} 是氢、卤素、具有 1~3 个碳原子的烷氧基或具有 1~3 个碳原子的烷基, 即下式化合物:

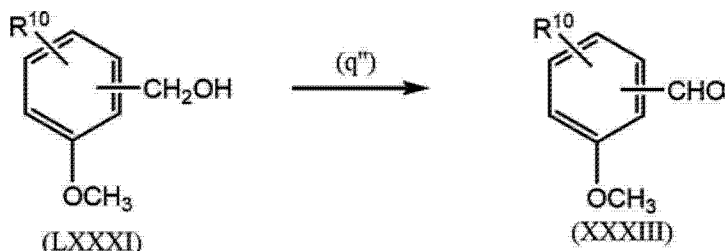
[0291]



[0292] 在方案 15 的反应方案中, R^{10} 如上所述。通过将醇氧化成醛, 经由步骤 (q'') 的反应可以将式 LXXXI 化合物转化为式 XXXIII 化合物。在 Swern 氧化条件 (J. O. C, 2001, 66, 7907 ~ 7909) 等条件下, 可以使用例如氯铬酸吡啶盐或者以 2, 4, 6-三氯 [1, 3, 5]-三嗪 (氰尿酸氯, TCT) 活化的二甲基亚砷等适宜的氧化剂来进行该反应。该类氧化反应中的任何常规条件均可用来进行步骤 (q'') 的反应。

[0293] 反应方案 15

[0294]



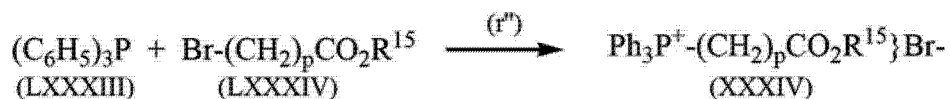
[0295] 可经由方案 16 的反应制备式 XXXIV 化合物, 其中 p 是 2 ~ 4, R^{15} 是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基或苄基, 即下式化合物:

[0296] $\text{Ph}_3\text{P}^+-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{15}\text{Br}^-$ (XXXIV)

[0297] 在方案 16 的反应方案中, R^{15} 和 p 如上所述。经由步骤 (r'') 的反应, 可以使式 LXXXIII 化合物与式 LXXXIV 化合物反应, 从而得到式 XXXIV 化合物。三苯基磷与氢卤化物反应所用的任何常规条件均可用于进行步骤 (r'') 的反应。

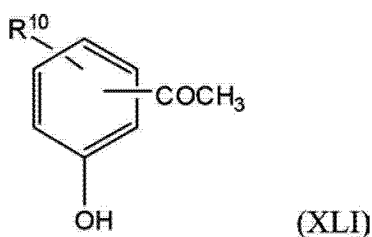
[0298] 反应方案 16

[0299]



[0300] 可经由方案 17 的反应方案制备式 XLI 化合物, 其中 R^{10} 是氢、卤素、具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基或具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 即下式化合物:

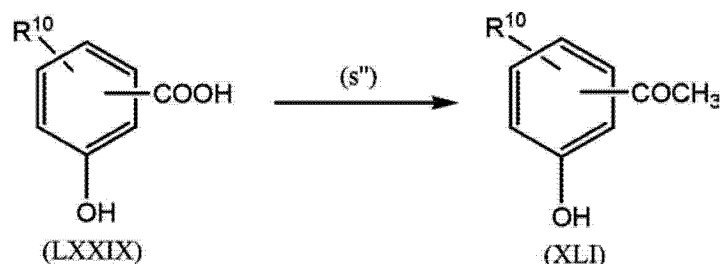
[0301]



[0302] 在方案 17 的反应方案中, R^{10} 如上所述。式 XLI 化合物可根据 George M Rubottom 等 J. Org. Chem. 1983, 48, 1550 ~ 1552 的方法合成。

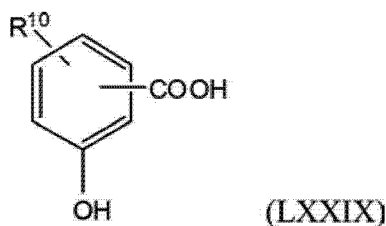
[0303] 反应方案 17

[0304]



[0305] 其中 R^{10} 是卤素的式 LXXIX 化合物（即下式的化合物）为市售的或可以根据如下文献中所述的方法制得：

[0306]



[0307] 1. 3-Br 或 F-2-OHC₆H₃CO₂H

[0308] Canadian Journal of Chemistry (2001), 79 (11) 1541 ~ 1545.

[0309] 2. 4-Br-2-OHC₆H₃CO₂H

[0310] WO 9916747 或 JP 04154773.

[0311] 3. 2-Br-6-OHC₆H₃CO₂H

[0312] JP 47039101.

[0313] 4. 2-Br-3-OHC₆H₃CO₂H

[0314] WO 9628423.

[0315] 5. 4-Br-3-OHC₆H₃CO₂H

[0316] WO 2001002388.

[0317] 6. 3-Br-5-OHC₆H₃CO₂H

[0318] Journal of labelled Compounds and Radiopharmaceuticals (1992), 31 (3), 175 ~ 82.

[0319] 7. 2-Br-5-OHC₆H₃CO₂H 和 3-Cl-4-OHC₆H₃CO₂H

[0320] WO 9405153 和 US 5519133.

[0321] 8. 2-Br-4-OHC₆H₃CO₂H 和 3-Br-4-OHC₆H₃CO₂H

[0322] WO 20022018323

[0323] 9. 2-Cl-6-OHC₆H₃CO₂H

[0324] JP 06293700

[0325] 10. 2-Cl-3-OHC₆H₃CO₂H

[0326] Proceedings of the Indiana Academy of Science (1983), Volume date 1982, 92, 145 ~ 51.

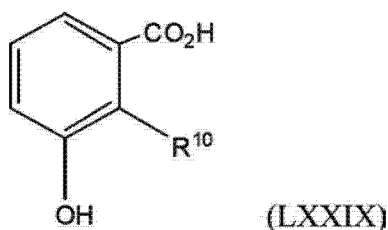
[0327] 11. 3-Cl-5-OHC₆H₃CO₂H

[0328] WO 2002000633 和 WO 2002044145.

[0329] 12. 2-Cl-5-OHC₆H₃CO₂H

[0330] WO 9745400.

- [0331] 13. 5-I-2-OHC₆H₃CO₂H 和 3-I, 2-OHC₆H₃CO₂H
- [0332] Z. Chem. (1976), 16(8), 319 ~ 320.
- [0333] 14. 4-I-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0334] Journal of Chemical Research, Synopses(1994), (11), 405.
- [0335] 15. 6-I-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0336] US 4932999.
- [0337] 16. 2-I-3-OHC₆H₃CO₂H 和 4-I-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0338] WO 9912928.
- [0339] 17. 5-I-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0340] J. Med. Chem. (1973), 16(6), 684 ~ 7.
- [0341] 18. 2-I-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0342] Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 459 ~ 77.
- [0343] 19. 3-I-4-OHC₆H₃CO₂,
- [0344] J. O. C. (1990), 55(18), 5287 ~ 91.
- [0345] 可经由方案 18 的反应合成式 LXXIX 化合物, 其中 R¹⁰ 是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基, 即下式化合物:
- [0346]



[0347] 在方案 18 的反应中, R¹⁵ 是具有 1 ~ 2 个碳原子的烷基。P 是羟基保护基。经由步骤 (t'') 的反应, 通过用适宜的保护基保护苯基可以将式 LXXXV 化合物转化为式 LXXXVI 化合物。用于保护基团的合适条件可以是如 T. Greene 的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。

[0348] 通过将醛氧化成羧酸可以将式 LXXXVI 化合物转化为式 LXXXVII 化合物。通过使用诸如氯铬酸吡啶盐、高锰酸钾、高锰酸钠等合适的氧化剂进行该反应。该类氧化反应中的任何适宜的条件可用于进行步骤 (u'') 的反应。

[0349] 经由步骤 (v'') 的反应, 通过对保护基进行脱保护可以将式 LXXXVII 化合物转化为其中 R¹⁰ 为具有 1 个碳原子的烷氧基的式 LXXIX 化合物。合适的脱保护条件可以是如 T. Greene 的 Protective Groups in Organic Synthesis 中所描述的。

[0350] 通过在 -72°C ~ 0°C 的温度使用例如二氯甲烷等溶剂用三溴化硼或三氯化硼处理式 LXXXVII 化合物 4 小时 ~ 48 小时, 可以将式 LXXXVII 化合物转化为式 LXXXVIII 化合物。该类反应中的任何常规条件可用于进行步骤 (w'') 的反应。

[0351] 通过用甲醇或乙醇对式 LXXXVIII 化合物进行酯化可以将式 LXXXVIII 化合物转化为式 LXXXIX 化合物。可以通过使用例如 H₂SO₄、TsOH 等催化剂来进行该反应, 或通过使用例如二环己基碳二亚胺等脱水剂来进行该反应。该类酯化反应中的任何常规条件均可用来进

行步骤(x'')的反应。

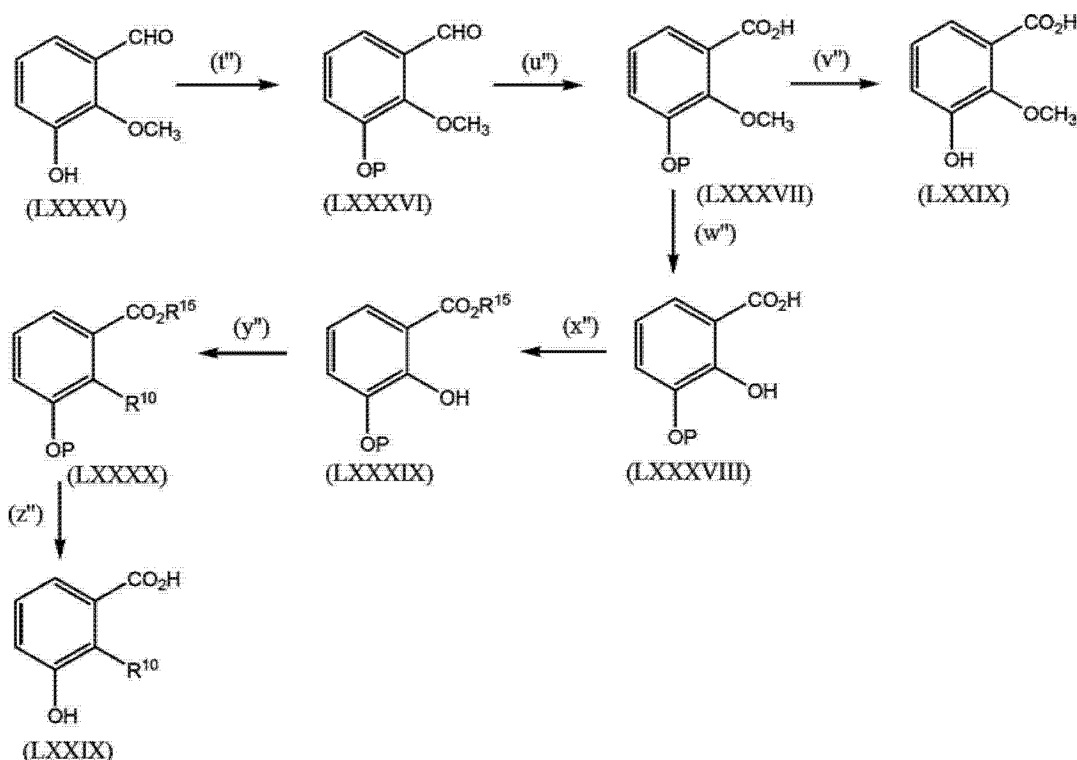
[0352] 通过使用诸如碳酸钾、氢氧化钠、吡啶等适宜的碱,用具有2~3个碳原子的烷基卤化物对式LXXXIX化合物进行酯化或烷基化,从而可以将式LXXXIX化合物转化为式LXXXX化合物。反应可以在诸如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷等常规溶剂中进行。反应通常在0°C~40°C的温度进行。该类烷基化反应中的任何适宜条件可用于进行步骤(y'')的反应。

[0353] 经由步骤(z'')的反应,通过对保护基进行脱保护可以将式LXXXX化合物转化为其中R¹⁰为具有2~3个碳原子的烷氧基的式LXXIX化合物。合适的脱保护条件可以是如T Greene的Protective Groups in Organic Synthesis中所描述的。

[0354] 可以使用诸如萃取、蒸发、层析和重结晶等技术来分离提纯产物。

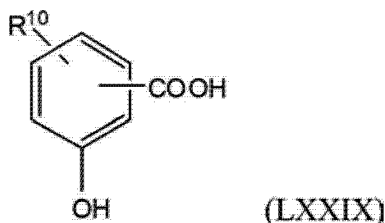
[0355] 反应方案18

[0356]



[0357] R¹⁰是具有1~3个碳原子的烷氧基的式LXXIX化合物(即下式的化合物)是市售的或可以根据如下文献中所述的方法制得:

[0358]



[0359] 1. 2-OMe-4-OHC₆H₃CO₂H

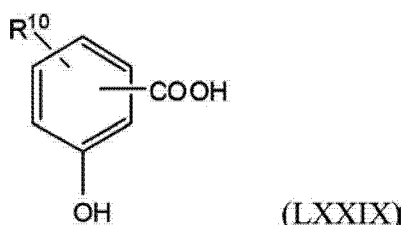
[0360] US 2001034343 或 WO 9725992.

[0361] 2. 5-OMe-3-OHC₆H₃CO₂H

[0362] J. O. C(2001), 66(23), 7883 ~ 88.

- [0363] 3. 2-OMe-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0364] US 6194406 (第 96 页) 以及 Journal of the American Chemical Society(1985), 107(8), 2571 ~ 3.
- [0365] 4. 3-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0366] 台湾科学 (1996), 49(1), 51 ~ 56.
- [0367] 5. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0368] WO 9626176
- [0369] 6. 2-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0370] Takeda Kenkyusho Nempo(1965), 24, 221 ~ 8.
- [0371] JP 07070025.
- [0372] 7. 3-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0373] WO 9626176.
- [0374] 8. 3-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0375] JP 07206658, DE 2749518.
- [0376] 9. 4-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0377] Farmacia(Bucharest) (1970), 18(8), 461 ~ 6.
- [0378] JP 08119959.
- [0379] 10. 2-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H 和 2-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0380] 参照 US 6194406 (第 96 页), 通过使用碘丙烷和碘乙烷适当合成.
- [0381] 11. 4-OPr-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0382] 参照 WO 9626176 适当合成
- [0383] 12. 2-OPr-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0384] 参照 Takeda Kenkyusho Nempo(1965), 24, 221 ~ 8, 通过使用丙基卤化物适当合成.
- [0385] 13. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0386] Biomedical Mass Spectrometry(1985), 12(4), 163 ~ 9.
- [0387] 14. 3-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0388] 参照台湾科学 (1996), 49(1), 51 ~ 56, 通过使用丙基卤化物适当合成。
- [0389] 其中 R¹⁰ 是具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基的式 LXXIX 化合物 (即下式的化合物) 是市售的或可以根据如下文献中所述的方法制备:

[0390]



- [0391] 1. 5-Me-3-OHC₆H₃CO₂H 和 2-Me-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0392] WO 9619437.
- [0393] J. O. C. 2001, 66, 7883 ~ 88.

- [0394] 2. 2-Me-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0395] WO 8503701.
- [0396] 3. 3-Et-2-OHC₆H₃CO₂H 和 5-Et-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0397] J. Med. Chem. (1971), 14 (3), 265.
- [0398] 4. 4-Et-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0399] 药化学报 (1998), 33 (1), 67 ~ 71.
- [0400] 5. 2-Et-6-OHC₆H₃CO₂H 和 2-n-Pr-6-OHC₆H₃CO₂H
- [0401] J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1979), (8), 2069 ~ 78.
- [0402] 6. 2-Et-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0403] JP 10087489 和 WO 9628423.
- [0404] 7. 4-Et-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0405] J. O. C. 2001, 66, 7883 ~ 88.
- [0406] WO 9504046.
- [0407] 8. 2-Et-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0408] J. A. C. S (1974), 96 (7), 2121 ~ 9.
- [0409] 9. 2-Et-4-OHC₆H₃CO₂H 和 3-Et-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0410] JP 04282345.
- [0411] 10. 3-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0412] J. O. C (1991), 56 (14), 4525 ~ 29.
- [0413] 11. 4-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0414] EP 279630.
- [0415] 12. 5-n-Pr-2-OHC₆H₃CO₂H
- [0416] J. Med. Chem (1981), 24 (10), 1245 ~ 49.
- [0417] 13. 2-n-Pr-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0418] WO 9509843 和 WO 9628423.
- [0419] 14. 4-n-Pr-3-OHC₆H₃CO₂H
- [0420] WO 9504046.
- [0421] 15. 2-n-Pr-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0422] 参照 J. A. C. S (1974), 96 (7), 2121 ~ 9, 通过使用 α 甲酰戊酸乙酯进行合成。
- [0423] 16. 3-n-Pr-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0424] Polymer (1991), 32 (11) 2096 ~ 105.
- [0425] 17. 2-n-Pr-4-OHC₆H₃CO₂H
- [0426] 3-丙基苯酚可以甲基化为 3-丙基苯甲醚, 3-丙基苯甲醚随后甲酰化为 4-甲氧基-3-苯甲醛。用 Jones 氏试剂将所得醛氧化以得到相应的酸, 用 BBr₃ 进行甲基的脱保护将得到题述化合物。
- [0427] 18. 1. 3-Et-5-OHC₆H₃CO₂H 和 3-Pr-n-5-OHC₆H₃CO₂H
- [0428] 参照 J. O. C. 2001, 66, 7883 ~ 88, 通过使用 2-乙基丙烯醛和 2-丙基丙烯醛进行适当合成。
- [0429] 在治疗方法中的应用

[0430] 本发明提供一种用于降低哺乳动物对象的尿酸水平或增大哺乳动物对象的尿酸排泄的方法。可通过任何常规测定方法测定哺乳动物的尿酸水平。一般测定血液中的尿酸水平。尿酸还可以在组织中沉积或沉淀,生成可受到血尿酸浓度升高或降低的影响的沉积物(例如痛风石),而且该沉积物反过来还会对尿酸的循环起作用。本发明用于降低尿酸的方法可用于治疗或预防多种疾病,所述疾病包括痛风、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症的水平的较高尿酸水平、肾结石、肾功能障碍、心血管疾病、心血管疾病危险因素和认知障碍。式 I 的化合物的施用可通过降低尿酸水平,从而减缓肾脏疾病的进展。已证实较高的尿酸水平是心血管疾病的危险因素。在年纪较大的成人中较高的尿酸和认知障碍之间显示出明显的关联 (Schretlen, D. J. 等, “Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults”, *Neuropsychology* (Jan. 2007) 21 (1):136~140)。因此,本发明降低尿酸的方法可用于治疗或预防认知障碍,包括年纪较大的成人的认知障碍。众所周知,患有雷-纳(二氏)综合征的人群具有较高的尿酸水平,并且遭受这种高尿酸血症的许多引发症,包括痛风。因此,用于降低血尿酸水平和增大尿酸排泄的本发明可用于治疗患有雷-纳(二氏)综合征的人群。

[0431] 血液中尿酸的正常范围在男性中为 3.4mg/dL ~ 7.0mg/dL,在停经前女性中为 2.4mg/dL ~ 6.0mg/dL,在儿童中为 2.5mg/dL ~ 5.5mg/dL。尿酸盐晶体的形成/沉淀通常出现在水平为 6.6mg/dL 以上的男性中,和水平为 6.0mg/dL 以上的女性中。这表明,所谓正常范围内的尿酸水平可能有不利的健康结果,甚至产生痛风。此外,对于整体人群来说可能是正常范围的尿酸水平对于个体而言可能偏高。血液水平在这些“正常”范围内时可能出现心血管疾病和尿酸升高的其它引发症。因此,高尿酸血症的诊断并不一定是本发明的化合物的有益效果的先决条件。

[0432] 本发明包括治疗与痛风、高血压、血管炎、心力衰竭、动脉-静脉紊乱、心肌梗死、中风、子痫前期、子痫、睡眠呼吸暂停、肾功能障碍(包括肾衰竭、终末期肾脏疾病 [ESRD])、器官移植、利尿剂、噻嗪化物、环孢菌素、阿斯匹林、维生素 C、烟酸、左旋多巴 (L-DOPA)、细胞毒药物 (cytotoxic drug) 和某些抗菌剂(例如吡嗪酰胺 pyrozinamide)、肝硬化、甲状腺功能障碍、甲状旁腺功能障碍、肺癌、贫血、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肿瘤溶解综合征、甲状腺或甲状旁腺功能障碍、雷-纳(二氏)综合征、吸烟、饮酒和银屑病有关的高尿酸血症。本发明包括治疗可导致痛风、形成尿酸盐晶体、肾功能障碍、移植后的移植物衰竭或器官衰竭、内皮紊乱(例如炎症)、慢性心力衰竭、动脉-静脉功能紊乱、子痫前期、子痫、高血压和认知障碍的高尿酸血症。在本发明用于治疗痛风的方法的实施方式中,减少了尿酸的组织沉积物(包括但不限于痛风石),也降低了痛风突发的发生频率和严重程度。

[0433] 可以通过全身施用的任何常规途径来施用式 I 的化合物或其盐。所述化合物或其盐优选以口服方式施用。因此,优选将所述药物配制成用于口服施用的形式。本发明可使用的其它施用途径包括直肠式、非肠道式、注射式(例如静脉内注射、皮下注射、肌肉注射或腹腔内注射)或鼻腔式。

[0434] 本发明的各种治疗应用和治疗方法的进一步的实施方式均包括施用式 I 的化合物或其药用盐的任何一种实施方式。为了避免不必要的冗余,对各所述试剂和试剂组不再重复,但如同对其进行重复一样,使其包含在所述治疗应用和治疗方法的描述中。

[0435] 人类和非人类哺乳动物对象都可根据本发明的治疗方法进行治疗。用于特定对象

的本发明的特定活性剂的最佳剂量可由熟练的临床医师在临床应用中加以确定。在口服施用的情况中,通常以 1mg ~ 2500mg,更优选 1mg ~ 1200mg,更优选 400mg ~ 1000mg,更优选 600mg ~ 800mg,更优选 600mg ~ 1000mg 的日剂量对成人施用式 I 的化合物或其药学可接受的盐,每天施用一次或两次。普通成人的平均体重为 60 至 70 千克,因此表示为 mg/kg 的适宜的剂量范围近似为 0.015mg/kg ~ 42mg/kg,更优选 0.015mg/kg ~ 20mg/kg,更优选 6.6mg/kg ~ 13mg/kg,更优选 10mg/kg ~ 13mg/kg,更优选 10mg/kg ~ 16mg/kg,每天施用一次或两次。在治疗儿童时,所述最佳剂量由患者的医师确定。在对小鼠口服施用的情况下,式 I 的化合物或其药学可接受的盐通常以 1mg ~ 300mg 试剂/千克体重的日剂量施用。考虑到化合物 EH 的效能(参见实施例 6、表 6),以上所列的剂量范围应当减少约 10 倍。

[0436] 式 I 的化合物或其药学可接受的盐可以与其它降尿酸药物组合施用。在这样的情况中,式 I 的化合物或其盐的剂量如上所述。任何常规性或试验性降尿酸药物可以与式 I 的化合物组合施用。此类药物的实例包括黄嘌呤氧化酶抑制剂,如别嘌呤醇(100mg/天~1000mg/天;更常见为 100mg/天~300mg/天)、非布索坦(40mg/天~120mg/天;更具体为 60mg/天~80mg/天)和奥昔嘌醇;普瑞凯希/PEG-尿酸酶(每两周输注 4mg~12mg);排尿酸药剂,如苯磺唑酮(100mg/天~800mg/天)、丙磺舒(500mg/天)、氯沙坦(25mg/天~200mg/天,更常见为 50mg/天~100mg/天)、非诺贝特、JTT-552(URAT-1 抑制剂)、苯溴马隆(70mg/天~150mg/天),以及他汀类药物如阿活他汀(LIPITOR®)。所述其它降尿酸药物可以以其常用量施用,或者通过施用较低剂量的此类其它药物或通过以较低频率与此类其它药物一同服用,可以低于其常用量的量施用所述其它降尿酸药物。

[0437] 式 I 的化合物及其药学可接受的盐可以与其它用于降低与痛风发作有关的疼痛的药物一起施用,所述其它药物例如非类固醇抗炎药(NSAID)、秋水仙素、皮质类固醇和其它镇痛药。

[0438] 在降低血液中尿酸水平的过程中,可预期式 I 的化合物将增大尿液中的尿酸水平。为增大尿液的 pH 并由此改善尿酸的溶解度,可以将例如柠檬酸盐或碳酸氢盐与式 I 的化合物一同施用。

[0439] 可以对对象施用式 I 的化合物或盐与一种或多种的其它降尿酸药物、镇痛药和 pH 增加剂的混合物。作为替代,不是使式 I 的化合物或盐与一种或多种的其它降尿酸药物、镇痛药和 pH 增加剂混合在一起形成混合物,而是单独地施用给所述对象。当活性组分未混合在一起以形成单一混合物或组合物时,有利的是以试剂盒的形式提供所述活性组分,所述试剂盒包括一个或多个单位口服剂量的式 I 的化合物或其药学可接受的盐、一个或多个单位口服剂量的一种或多种其它降尿酸药物、镇痛药和 pH 增加剂,以及用于组合施用式 I 的化合物或其药学可接受的盐与其它活性组分的说明书。优选的是,将试剂盒的各成分包装在一起,例如装在盒中或薄膜包装体中。

[0440] 药物组合物

[0441] 本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含式 I 的化合物或其药学可接受的盐,并可选地包含药学可接受的载体。本发明的药物组合物的进一步实施方式包括以上所述的生物活性剂的任何一个实施方式。为了避免不必要的冗余,对各所述试剂和试剂组不再重复,但如同对其进行重复一样,使其包含在所述药物组合物的描述中。

[0442] 优选的是所述组合物适于口服施用,例如是片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬胶囊或软

胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式。所述口服组合物通常包含 1mg ~ 2500mg, 更优选 1mg ~ 1200mg, 优选 400mg ~ 1000mg, 更优选 600mg ~ 800mg, 更优选 600mg ~ 1000mg 的式 I 组合物或其盐。这样便于对象每天吞服一个或两个片剂、包衣片剂、糖衣丸或胶囊。然而, 也可使所述组合物适用于通过全身施用的任何其它常规方式进行施用, 所述全身施用的方式包括直肠式 (例如栓剂形式)、胃肠道外式 (例如注射溶液形式) 或鼻腔式。

[0443] 可将所述生物活性组分与药学惰性的、无机或有机载体一起进行加工以制备药物组合物。例如, 乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等可用作片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬胶囊用的此类载体。合适的软胶囊用载体例如有植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。然而, 取决于活性成分的性质, 在软胶囊的情况下除了软明胶本身之外通常不需要载体。合适的溶液和糖浆制备用载体例如有水、多元醇、甘油、植物油等。合适的栓剂用载体例如有天然油或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0444] 此外, 所述药物组合物可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、风味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

[0445] 通过参考下述实施例将更好地理解本发明, 此处所述的实施例对本发明进行描述而不限制本发明。

[0446] 实施例

[0447] 实施例 1

[0448] 在随机性双盲临床研究中, 五组每组四个健康的正常男性和女性接受了剂量不断增加的化合物 BI (n=3/ 组) 或安慰剂胶囊 (n=1/ 组) 的单次口服施用。在研究治疗的施用前和 24 小时后测定血尿酸水平。化合物 BI 以 50mg、100mg、200mg、400mg 或 800mg 的剂量施用。

[0449] 施用单一剂量的化合物 BI 使尿酸水平有明显的剂量依赖性降低。接受安慰剂的对象尿酸水平升高。(表 1)

[0450] 表 1 研究治疗的单次施用后尿酸水平的百分比变化

[0451]

		<u>研究治疗(N)</u>	<u>平均百分比变化</u>
	安慰剂	(5)	+8.4
BI	50	(3)	-8.8
BI	100	(3)	-13.4
BI	200	(3)	-18.9
BI	400	(3)	-35.0
BI	800	(3)	-32.7

[0452] 实施例 2

[0453] 在随机性双盲临床研究中, 两组每组八个健康的正常男性和女性接受了每天一次 800mg 化合物 BI (n=6/ 组)、或每天两次 400mg 化合物 BI (n=6/ 组) 或安慰剂胶囊 (n=2/ 组) 的口服施用。在研究治疗的施用前、在研究治疗的第一次施用 24 小时后以及在研究治疗施用连续 7 天后, 测定血尿酸水平。

[0454] 施用单一剂量的化合物 BI 使接受化合物 BI 的两组患者的尿酸水平明显降低 (表 2), 每日施用持续 7 天的情况也是这样 (表 3)。接受安慰剂胶囊的患者的尿酸水平在第一次施用 24 小时后较基准有所升高, 在每日接受安慰剂 7 天后未产生变化。

[0455] 表 2 研究治疗的单次施用后尿酸水平的百分比变化

[0456]

研究治疗(N)		平均百分比变化
安慰剂	(4)	+4.9
BI 400(每日两次)	(6)	-54.0
BI 800(每日一次)	(6)	-45.3

[0457] 表 3 研究治疗每日施用 7 天后尿酸水平的百分比变化

[0458]

研究治疗(N)		平均百分比变化
安慰剂	(4)	+0.5
BI 400(每日两次)	(6)	-56.7
BI 800(每日一次)	(6)	-53.2

[0459] 实施例 3 :化合物 BI 增大了经尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾治疗的小鼠尿液中的尿酸排泄

[0460] 诱发高尿酸血症的模型涉及使用尿酸酶(尿酸盐氧化酶)抑制剂氧嗪酸钾,该物质能够延迟尿酸降解为尿囊素。人类具有很少的或不具有尿酸酶活性,因而用氧嗪酸钾抑制该酶能够使小鼠的尿酸处理更接近人类。研究中采用了雄性 11 周龄 C57/B16 小鼠(Harlan, Frederick, MD) (每个实验组 8 只)。小鼠接受标准的啮齿类动物用食物,并且在施用氧嗪酸钾之前一小时移走食物。对小鼠进行悬浮在 0.5% 的羟基丙基甲基纤维素(HPMC) 中的氧嗪酸钾(300mg/kg) 的腹腔内注射(i. p.)。90 分钟后,通过口服施用别嘌呤醇(20mg/kg ;Sigma, Saint Louis, MO)、苯溴马隆(30mg/kg 或 100mg/kg ;Sigma) 或化合物 BI(100mg/kg) 或载体(1% HPMC) 治疗小鼠,开始收集尿液。在进行药物治疗 1 小时后、3 小时后和 5 小时后收集尿液,并用比色测定(BioVision Research Products, Mountain View, California) 测定尿酸。

[0461] 在药物施用后 3 小时和 5 小时收集的尿液中,与氧嗪酸盐对照组相比,化合物 BI 引发了排泄尿酸的明显增长。两种剂量下的苯溴马隆也引发了尿液中尿酸浓度的明显增长,不过程度低于化合物 BI。抑制肝脏和其它组织中尿酸合成的别嘌呤醇则降低了尿液中尿酸的浓度(表 4 和图 1)。

[0462] 表 4

[0463]

实验组	尿液尿酸(mg/dL)
氧嗪酸盐 300 mg/kg i.p. (对照)	118 ± 7
氧嗪酸盐 i.p. + Cpd BI 100 mg/kg p.o.	293 ± 13**
氧嗪酸盐 i.p. + 别嘌呤醇 20 mg/kg p.o.	79 ± 5
氧嗪酸盐 i.p. + 苯溴马隆 30 mg/kg p.o.	185 ± 12*
氧嗪酸盐 i.p. + 苯溴马隆 100 mg/kg p.o.	173 ± 8*

[0464] *= 大于氧嗪酸盐组, P<. 05

[0465] *= 大于氧嗪酸盐组、苯溴马隆组或别嘌呤醇组, P<. 05

[0466] 实施例 4

[0467] 在给如以上实施例 1 中所述的三组中每组的 4 个健康的正常男性和女性单次口服施用测试化合物之前即刻和之后的 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时和 24 小时采集血

浆样品,并分析这些样品以确定尿酸水平。在随机性双盲临床研究中施用化合物 BI (n=3/组)或安慰剂胶囊 (n=1/组)。在从患者接受 200mg、400mg 或 800mg 剂量的化合物 BI 起的指示的所述时间点,采集血浆样品并存储于 -70°C,稍后进行分析。

[0468] 施用单一剂量的化合物 BI 在全部三个组中均使尿酸水平有明显的剂量依赖性降低(图 2)。接受安慰剂的患者尿酸水平在 24 小时内较基准值有所升高。接受安慰剂的对象尿酸水平在 12 小时内由基准稳步升高,然后于 24 小时降至接近基准的水平,这反映了血清尿酸水平的日节律。相反,所有接受化合物 BI 的对象尿酸水平经 6 小时时间点下降至或接近各组的最低水平。接受最高剂量的化合物 BI 的组的尿酸水平在 6 小时时间点和 12 小时时间点大致相同,并进而在 12 小时至 24 小时内下降。

[0469] 这些结果表明,相比于施用安慰剂,施用化合物 BI 能够在 24 小时内降低尿酸水平,还表明施用最高单一剂量 800mg 的化合物 BI,在 24 小时内得到了最低的尿酸水平。

[0470] 实施例 5

[0471] 将十六个参与临床研究的男性和女性随机分配以连续七天接受安慰剂胶囊(n=4 个对象)、每日两次 400mg 化合物 BI (n=6 个对象) 或每日一次 800mg 化合物 BI (n=6 个对象)。在研究的第 7 天,在开始施用测试物之前(0 时间)和之后的 1 小时、2 小时、4 小时、9 小时、11 小时、13 小时、18 小时和 24 小时采集血浆样品,将所述样品存储于 -70°C,并随后分析尿酸。(实施例 5 是实施例 2 所述实验的延续。)

[0472] 相比于研究第一天的 0 时间,接受化合物 BI 的两组对象在第七天的 0 时间的尿酸水平明显降低,且相比于每一天的安慰剂值明显降低。用化合物 BI 治疗的组在整个第七日的尿酸水平明显低于安慰剂的值(图 3)。

[0473] 通过比较图 3 和图 2 可见,在七天的研究过程中每日接受安慰剂胶囊的对象在第七日的尿酸水平实际上并未受到安慰剂的影响,而是与在实施例 4 所述研究的第一个 24 小时内观察到的安慰剂值相当。(实施例 4/ 图 2 包括不同组别的来自实施例 5/ 图 3 的患者。)

[0474] 这些结果表明连续七天每日施用化合物 BI 使患者的尿酸降低至刚好高于单独一天治疗所观察到的程度。

[0475] 实施例 6 :URAT1 抑制试验

[0476] URAT1 (尿酸转运子 -1)表达在肾小管的顶端膜上。URAT1 介导尿酸由尿液进入血液的再吸收。抑制 URAT1 能够增大尿液中的尿酸的排泄,因而是降低血清尿酸浓度的药物的潜在作用模式。例如,丙磺舒和苯溴马隆已经临床用于治疗痛风和高尿酸血症,二者均对 URAT1 起作用,从而降低尿酸的再吸收。然而,苯溴马隆因与 URAT1 无关的机制的肝毒性所致已经从市场撤销,而丙磺舒作用于众多的转运蛋白,导致与许多其它药物发生相互作用。

[0477] 体外的 URAT1 试验可用于鉴别对降低血清尿酸具有潜在活性的化合物。适宜的试验包括以编码人类 URAT1 载体对细胞(例如,人类胚胎肾细胞;“HEK”)的转染,随后确定转染细胞吸收放射性同位素标记的尿酸的能力。以阻止转染细胞吸收尿酸的能力来评估化合物作为 URAT1 抑制剂的活性。

[0478] 测试化合物和化学物

[0479] 苯溴马隆 (Sigma, Cat. No. B5774)、丙磺舒 (Sigma, Cat. No. P8761)、DMSO (Sigma, Cat. No. D-2650)、[8-¹⁴C] 尿酸盐 (50-60mCi/mmol; American Radio Chemicals, Cat. No. ARC0513)。

[0480] 将 hURAT1 亚克隆到表达载体中

[0481] 由 OriGene Technologies, Inc. 获得包含 hURAT1 cDNA 的质粒载体 pCMV6-XL5 (Cat. No. SC125624) 和表达载体 pCMV6-Neo (Cat. No. pCMVNEO)。全长 hURAT1 cDNA 由载体 pCMV6-XL5 获得, 并亚克隆到表达载体 pCMV6-Neo 中以产生 hURAT1 表达质粒 pCMV6-hURAT1。通过 DNA 自动测序核定序列。

[0482] 细胞培养、URAT1 表达质粒的转染和稳定表达 hURAT1 的 HEK 细胞的建立:

[0483] 在加有 10% FBS 和 2mM 的 L-谷酰胺的 EMEM 中培养人类胚胎肾 293 (HEK) 细胞 (ATCC, Cat No. CRL-1573), 并于 37°C 和 5% CO₂ 的条件下温育。对于转染实验, 将细胞铺种于 60mm 的培养皿, 其中每个培养皿 1ml 培养基。温育 18 至 24 小时后, 按照制造商的说明 (Invitrogen, Cat. No. 18292), 使用脂质体 (Lipofectin) 转染剂用质粒 pCMV6-hURAT1 或表达载体 pCMV6-Neo 转染细胞。转染后, 细胞在 EMEM 培养基中生长 72 小时后, 通过加入 1mg/ml 的 Geneticin (GIBCO, Cat. No. 10131) 选择稳定转染子。使用逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法检验表达 hURAT1 的稳定转染子 (下文称为 hURAT1-HEK 细胞) 或仅具有表达载体 pCMV6-Neo 的细胞 (下文称为假性 HEK 细胞)。

[0484] [8-¹⁴C] 尿酸盐吸收试验

[0485] hURAT1-HEK 细胞和假性 HEK 细胞以 EMEM 介质中的 3×10⁵ 的浓度铺种在聚 D-赖氨酸细胞培养 24 孔板 (Becton Dickinson, Cat. No. 354414) 中, 并温育过夜。在汉克斯平衡盐溶液 (HBSS) 中使用或不使用测试化合物来制备含有终浓度为 50 μM 的 [8-¹⁴C] 尿酸盐 (55mCi/mmol) 的反应溶液, 所述汉克斯平衡盐溶液 (HBSS) 包含 125mM 葡萄糖酸钠、4.8mM 葡萄糖酸钾、1.3mM 钙、5.6mM 葡萄糖、1.2mM 硫酸镁、1.2mM KH₂PO₄ 和 25mM HEPES (pH7.4)。在吸收试验开始之前, 移除培养基, 并在 0.6ml 的 HBSS 中温育细胞 5 分钟。移除 HBSS 之后, 将制备的反应溶液添加至各孔中, 并在室温温育 5 分钟。然后移除反应溶液, 以 0.6ml 的冷 HBSS 洗涤细胞两次, 并用 0.2ml 的 0.1M NaOH 溶解细胞 20 分钟。将细胞溶解产物转移至包含 1ml 闪烁液 (OptiPhase SuperMIX, PerkinElmer, Cat No. 1200-439) 的闪烁瓶中, 并在 Microbeta 计数器 (1450, Wallac Jet, PerkinElmer) 中计数放射性。将测试化合物溶解在 DMSO 中, 然后将相同浓度的 DMSO 加入不包含测试化合物的假性 HEK 细胞和 hURAT1-HEK 细胞的孔中。对各测试化合物进行 2 次吸收试验, 并重复 3 次。将各测试条件下的细胞的尿酸盐吸收表示为相对于 DMSO 对照的平均百分比抑制率。将对包含 DMSO 的孔得到的辐射值视为细胞的 100% 吸收。将观测到的浓度 - 百分比抑制率数据拟合为 Σ 形浓度 - 效应模型, 其中:

[0486] $IC_{50} \text{ 斜率} = [(100 \times \text{浓度} \text{ 斜率}) / \text{抑制} \%] - \text{浓度} \text{ 斜率}$

[0487] 通过使用 Data Analysis Toolbox™ (MDL Information Systems, San Leandro, 加州, 美国) 以非线性最小二乘回归分析确定其 95% 置信界限评估的 IC₅₀ 和斜率。

[0488] 对于作为 URAT1 抑制剂的化合物的活性的评估, 尿酸吸收的百分抑制率通常在药物浓度为 10 微摩尔时进行评价 (表 5)。测试其它的药物浓度以确定一些化合物的 IC-50 值 (表 6)。

[0489] 表 5. 测试化合物在 10 μm 的浓度时对 hURAT1-HEK 细胞中 ¹⁴C 尿酸盐的吸收的抑制效果

[0490]

测试化合物	抑制率%	S.D.
AB	3.7	3.29
AF	41.30	7.97
AG	5.99	4.39
AH	26.78	2.97
AI	2.3	0.25
AM	0.0	0.0
AN	54.44	3.47
AT	7.95	2.60
AW	61.93	1.61
AY	8.9	2.14
BH	62.40	5.47
BI	86.07	0.46
BJ	81.76	1.41
BM	22.21	2.20
BP	76.50	4.63
BS	28.60	6.38
BT	51.80	2.55
CF	96.50	1.13
EB	21.57	0.48
CD	63.5	0.44
CQ	84.84	0.36
DP	60.51	1.24
CK	88.00	0.84
CM	88.96	1.18
CR	60.60	3.70
DR	68.30	0.47
DS	75.00	1.00
DT	89.12	0.48
DU	30.52	2.10
DN	45.38	0.79
DV	79.55	0.79
DO	80.30	0.29
DQ	99.40	1.01
EA	49.00	1.36
DW	54.00	4.34
DX	64.00	1.79
DY	85.20	1.73
DZ	26.90	6.22
EC	89.12	0.48
ED	79.55	0.79
EE	90.1	0.22
EF	90.35	0.09
EG	89.68	0.35
EH	95.86	0.11
EI	93	0.17

[0491] 表 6

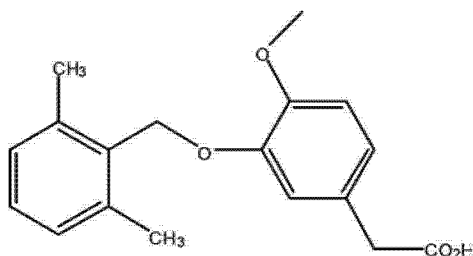
[0492]

化合物	IC50 值 (μ M)
CQ	1.33

CM	1.01
CK	2.69
DT	0.33
DQ	0.18
DY	1.88
CF	0.53
BI	0.95
DV	0.89
BP	4.39
EC	0.33
ED	0.89
EF	0.59
EH	0.08
苯溴马隆	0.75
丙磺舒	174

[0493] 实施例 7

[0494]



[0495] 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸

[0496] 步骤 A :2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯的制备

[0497] 对 2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸 (9.82g, 53.90mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (1.15g, 6.0mmol) 在无水乙醇 (100ml) 中的搅拌溶液进行回流 4 小时或直到所有的原料耗尽为止。将反应混合物浓缩,用乙酸乙酯稀释并用 1M HCl 洗涤。将有机层以 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上的急骤层析 (己烷 : 乙酸乙酯 =2:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0498] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3) : 1.2 (t, 3H) ; 3.6 (s, 2H) ; 3.8 (s, 3H) ; 4.1 (q, 2H) ; 6.6 ~ 6.8 (m, 3H) 。

[0499] 步骤 B :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯的制备

[0500] 将 2,6-二甲基苄醇 (3.23g, 23.7mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 5.23g, 25.9mmol) 在 THF (20ml) 中的溶液于 0°C 逐滴加入至 2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯 (步骤 A, 5.48g, 26.12mmol) 和三苯基膦 (6.79g, 25.9mmol) 在 THF (100ml) 中的溶液中。反应混合物在室温搅拌 4 小时,用醚稀释并用水和盐水洗涤。将有机层以 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷 : 乙酸乙酯 =4:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0501] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3) : 1.2 (t, 3H) ; 2.3 (s, 6H) ; 3.5 (s, 2H) ; 3.8 (s, 3H) ; 4.1 (q, 2H) ; 5.1 (s, 2H) ; 6.9 (m, 2H) ; 7.15 ~ 7.35 (m, 4H) 。

[0502] 步骤 C :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸的制备

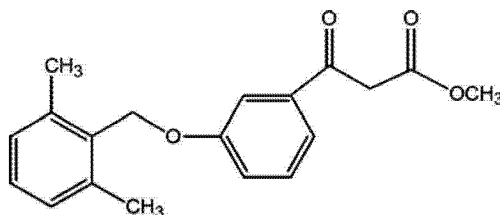
[0503] 室温下将 1N NaOH (50ml) 加入 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲氧基苯基)乙

酸乙酯（步骤 B, 7.86g, 24mmol）在无水乙醇（120ml）中的搅拌溶液中。搅拌反应混合物 3 小时（或直到所有的原料耗尽），浓缩并用氯仿稀释，并以 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5 ~ 4。用盐水洗涤有机层，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，并通过在硅胶柱上急骤层析（氯仿：甲醇（95:5），添加有乙酸）来进行纯化，以得到白色固体的目标化合物。

[0504] ¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 2.3(s, 6H); 3.5(s, 2H); 3.8(s, 3H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 2H); 7.15 ~ 7.35(m, 4H)。

[0505] 实施例 8

[0506]



[0507] 3-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸甲酯

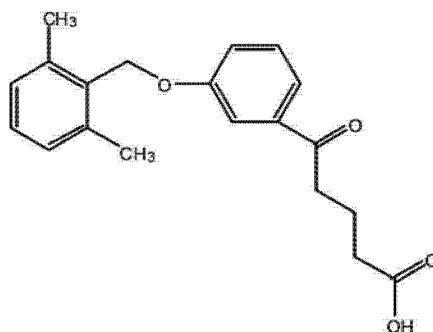
[0508] 步骤 A: 3-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸甲酯的制备

[0509] 将 NaH(60% 油分散液, 2.38g, 99mmol) 加入至 3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮 (10.40g, 43.3mmol) 和碳酸二甲酯 (64ml) 在 DMF(100ml) 中的溶液中。所得混合物在室温搅拌 2 小时，用水性 HCl 淬灭反应，并用乙醚进行萃取 (2X)。用水、盐水对合并的有机层进行洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，并通过急骤层析(经己烷：乙酸乙酯 (2:1) 洗脱的)来进行纯化，以得到目标化合物。

[0510] ¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 2.4(s, 6H); 3.8(s, 3H); 4.0(s, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.5 ~ 7.6(m, 2H)。

[0511] 实施例 9

[0512]



[0513] 5-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-5-氧代戊酸

[0514] 步骤 A: 3-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸乙酯的制备

[0515] 将 NaH(60% 油分散液, 1.61g, 40.2mmol) 加入至 3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮 (5.20g, 21.6mmol) 和碳酸二乙酯 (43.49g, 368mmol) 在 DMF(50ml) 中的溶液中。所得混合物在室温搅拌 2 小时，用水性 HCl 淬灭反应，并用二乙醚进行萃取 (2X)。用水、盐水对合并的有机层进行洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，并通过急骤层析(经己烷：乙酸乙酯 (4:1) 洗提的)来进行纯化，以得到目标化合物。

[0516] ¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 1.3(t, 3H); 2.4(s, 6H); 4.0(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.5 ~ 7.6(m, 2H)。

[0517] 步骤 B :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯甲酰基)戊二酸二乙酯的制备

[0518] 向 3-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-氧代丙酸乙酯(步骤 A, 5g, 16.02mmol)的叔丁醇(50ml)溶液中加入叔丁醇钾的溶液(1M 在叔丁醇中, 1.988g, 17.7mmol),并在室温搅拌反应混合物 30 分钟。将 3-溴丙酸乙酯逐滴加至反应混合物中,继续搅拌 2 小时,然后倒入 1M HCl 中,用乙酸乙酯进行萃取(2X),用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,并通过急骤层析(经己烷:乙酸乙酯(2:1)洗脱的)来进行纯化,以得到目标化合物。

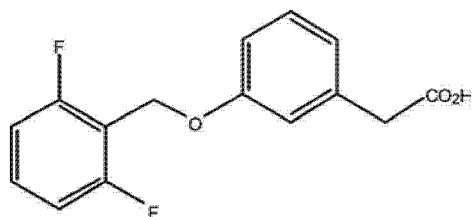
[0519] 步骤 C :5-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-5-氧代戊酸的制备

[0520] 室温下将 1N NaOH(17ml)加入 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯甲酰基)戊二酸二乙酯(步骤 B, 1.66g, 4.0mmol)的甲醇(50ml)溶液中。对反应混合物搅拌 14 小时,或直到所有的原料耗尽,浓缩并用氯仿稀释,用 1M HCl 洗涤以使 pH 为 3.5~4。有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,并通过急骤层析(经氯仿:甲醇(95:5, 掺有乙酸)洗脱的)来进行纯化,以得到目标化合物。

[0521] ¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 2.1(m, 2H); 2.4(s, 6H); 2.5(t, 2H); 3.1(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.5~7.6(m, 2H)。

[0522] 实施例 10

[0523]



[0524] 2-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)乙酸

[0525] 步骤 A :2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯的制备

[0526] 将 2-(3-羟基苯基)乙酸(25g, 164.3mmol)和对甲苯磺酸一水合物(3.49g, 18.3mmol)在无水乙醇(250ml)中的搅拌溶液回流 4 小时或直到所有的原料耗尽为止。浓缩反应混合物,用乙酸乙酯稀释并用 1M HCl 洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(己烷:乙酸乙酯=4:1)来进行纯化,以得到目标化合物。

[0527] ¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 1.2(t, 3H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 6.6~6.8(m, 3H)。

[0528] 步骤 B :2-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0529] 室温下将碳酸钾(4g, 28.9mmol)加入至 2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯(4g, 22.2mmol)在 DMF(20ml)中的搅拌溶液中,随后逐滴加入 2,6-二氟苄基溴(5.06g, 24.4mmol)。对反应混合物搅拌 12 小时,并吸入在乙酸乙酯中,用水(2X)、盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(己烷:乙酸乙酯=4:1)来进行纯化,以得到目标化合物。

[0530] ¹H NMR(270MHz, CDCl₃): 1.2(t, 3H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 5H); 7.2~7.35(m, 2H)。

[0531] 步骤 C :2-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)乙酸的制备

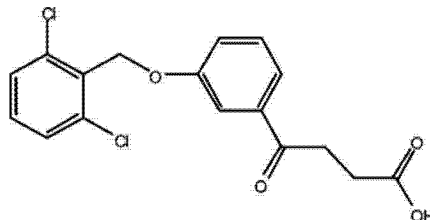
[0532] 室温下将 1N NaOH(50ml)加入至 2-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)乙酸乙酯(步骤 B, 7.86g, 24mmol)在无水乙醇(120ml)中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时,或直到所有的原料耗尽,浓缩,用氯仿稀释,用 1M HCl 洗涤以使 pH 为 3.5~4。有机层用盐水

洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(氯仿:甲醇(95:5,掺有乙酸))来进行纯化,以得到白色固体的目标化合物。

[0533] ^1H NMR(270MHz, CDCl_3): 3.6(s, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 5H); 7.2 ~ 7.35(m, 2H)。

[0534] 实施例 11

[0535]



[0536] 4-(3-(2,6-二氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸

[0537] 步骤 A:4-(2,6-二氯苄氧基)苯乙酮的制备

[0538] 将 2,6-二氯苄醇(15g, 84.7mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD, 18.66g, 92.2mmol)的 THF(50ml)溶液于 0 °C 逐滴加入至 3-羟基苯乙酮(11.53g, 84.7mmol)和三苯基膦(24.22g, 92.3mmol)的 THF(200ml)溶液中。在室温对反应混合物搅拌 4 小时,用醚稀释,用水、1N NaOH 和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(己烷:乙酸乙酯=4:1)来进行纯化,以得到目标化合物。

[0539] ^1H NMR(270MHz, CDCl_3): 2.5(s, 3H); 5.3(s, 2H); 7.2 ~ 7.3(m, 2H); 7.4(m, 3H); 7.6(m, 2H)。

[0540] 步骤 B:4-(3-(2,6-二氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

[0541] 将双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(1M 在 THF 中, 47.21ml)的溶液于 -65 °C 在氩气下加入至 4-(2,6-二氯苄氧基)苯乙酮(步骤 A, 12g, 40.6mmol)在干燥 THF(100ml)和 DMPU(30ml)中的搅拌溶液中。在 -65 °C 搅拌 10 分钟后,快速加入溴代乙酸乙酯(10.18g, 61mmol)。对反应混合物再搅拌 10 分钟,然后升温至室温保持 4 小时。将粗制混合物吸入在乙酸乙酯中,并用水和盐水洗涤。水层用乙酸乙酯再萃取一次。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(乙酸乙酯:己烷=1:4)来进行纯化,以得到目标化合物。

[0542] ^1H NMR(270MHz, CDCl_3): 1.2(t, 3H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.3(s, 2H); 7.2 ~ 7.3(m, 2H); 7.4(m, 3H); 7.6(m, 2H)。

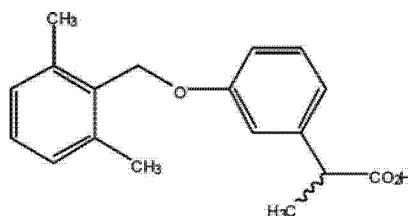
[0543] 步骤 C:4-(3-(2,6-二氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

[0544] 室温下将 4-(3-(2,6-二氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(步骤 B, 14.86g, 39mmol)的无水乙醇(100ml)溶液用 1N NaOH(60ml)处理。对反应混合物搅拌 3 小时或直到所有的原料耗尽,浓缩混合物,并用氯仿稀释,用 1M HCl 洗涤以使 pH 为 3.5 ~ 4。有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(氯仿:甲醇(95:5,掺有乙酸))来进行纯化,以得到白色固体的目标化合物。

[0545] ^1H NMR(270MHz, CDCl_3): 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.3(s, 2H); 7.2 ~ 7.3(m, 2H); 7.4(m, 3H); 7.6(m, 2H)。

[0546] 实施例 12

[0547]



[0548] 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸

[0549] 步骤 A :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0550] 将 2,6-二甲基苄醇 (5.25g, 38.6mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 8.49g, 42mmol) 的 THF (30ml) 溶液逐滴加入至 3-羟基苯基乙酸乙酯 (6.66g, 37mmol) 和三苯基膦 (11g, 42mmol) 的 THF (100ml) 溶液中。反应混合物在室温搅拌 4 小时,用醚稀释,用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯=4:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0551] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.3 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5H)。

[0552] 步骤 B :4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸乙酯的制备

[0553] 将双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (1.0M 在 THF 中, 31.91ml) 的溶液于 -65°C 在氩气下加入至 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯 (步骤 A, 6.35g, 21.3mmol) 在干燥 THF (100ml) 中的搅拌溶液中。在 -65°C 搅拌 10 分钟后,快速加入碘甲烷 (15.12g, 106.5mmol)。反应混合物升温至室温保持 6 小时。将粗制混合物吸入在乙酸乙酯中,并用水 (2X) 洗涤。水层用乙酸乙酯再萃取一次。将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (醚:己烷=1:5) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0554] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 1.5 (m, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.7 (m, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5H)。

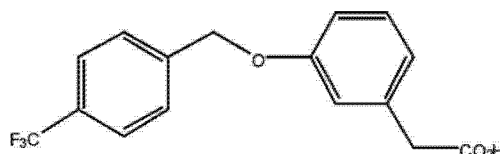
[0555] 步骤 C :4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸的制备

[0556] 室温下将 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸乙酯 (步骤 B, 1.30g, 4.2mmol) 的无水乙醇 (30ml) 溶液用 1N NaOH (10ml) 处理。对反应混合物搅拌 3 小时,或直到所有的原料耗尽,浓缩所述混合物,并用氯仿稀释,用 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5 ~ 4。有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿:甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化,以得到白色固体的目标化合物。

[0557] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.5 (m, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.7 (m, 1H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5H)。

[0558] 实施例 13

[0559]



[0560] 2-(3-(4-(三氟甲基)苄氧基)苯基)乙酸

[0561] 步骤 A :2-(3-(4-(三氟甲基)苄氧基)苯基)乙酸乙酯

[0562] 室温下将碳酸钾 (5.47g, 39.6mmol) 加入 2-(3-羟基苯基) 乙酸乙酯 (7.3g, 30.5mmol) 在 DMF (20ml) 中的搅拌溶液中, 随后逐滴加入 4-三氟甲基苄基溴 (6.04g, 33.6mmol)。对反应混合物搅拌 12 小时, 并吸入在乙酸乙酯中, 用水 (2X)、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 醚 = 5:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0563] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 3.7 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 3H); 7.2 (t, 1H); 7.5 ~ 7.7 (m, 4H)。

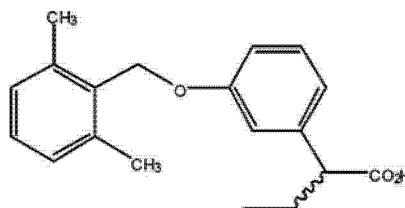
[0564] 步骤 B: 2-(3-(4-(三氟甲基)苄氧基)苯基)乙酸的制备

[0565] 室温下将 1N NaOH (36ml) 加入至 2-(3-(4-(三氟甲基)苄氧基)苯基)乙酸乙酯 (步骤 A, 6g, 17.7mmol) 在无水乙醇 (70ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时, 或直到所有的原料耗尽, 浓缩所述混合物, 并用氯仿稀释, 用 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5 ~ 4。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿: 甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化, 以得到白色固体的目标化合物。

[0566] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 3.7 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 3H); 7.2 (t, 1H); 7.5 ~ 7.7 (m, 4H)。

[0567] 实施例 14

[0568]



[0569] 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸

[0570] 步骤 A: 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0571] 将 2,6-二甲基苄醇 (5.25g, 38.6mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 8.49g, 42mmol) 的 THF (30ml) 溶液逐滴加入至 3-羟基苯乙酸乙酯 (6.66g, 37mmol) 和三苯基膦 (11g, 42mmol) 的 THF (100ml) 溶液中。反应混合物在室温搅拌 4 小时, 用醚稀释, 用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 4:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0572] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.3 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5H)。

[0573] 步骤 B: 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸乙酯的制备

[0574] 将二异丙基氨基锂 (10M 在 THF 中, 25ml) 的溶液于 -78°C 在氩气下逐滴加入至 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯在干燥的 THF (60ml) 中的搅拌溶液中, 随后加入六甲基磷酸酰胺 (HMPA, 15ml)。在 -78°C 搅拌 15 分钟后, 快速加入碘乙烷 (12.53g, 80.3mmol)。反应混合物升温至室温保持 16 小时。粗制混合物用饱和 NH_4Cl 淬灭, 并用醚 (2X) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (乙酸乙酯: 己烷 = 1:4) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0575] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.0 (t, 3H); 1.2 (m, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (m, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5H)。

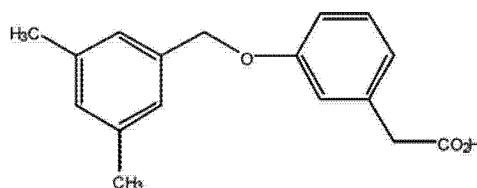
[0576] 步骤 C :4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸的制备

[0577] 室温下将 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸乙酯(步骤 B, 3.26g, 10mmol) 的无水乙醇(60ml)溶液用 1N NaOH(20ml)处理。对反应混合物搅拌 3 小时,或直到所有的原料耗尽,浓缩所述混合物,并用氯仿稀释,用 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5~4。有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(氯仿:甲醇(95:5, 掺有乙酸))来进行纯化,以得到白色固体的目标化合物。

[0578] ¹H NMR(270MHz, CDCl₃):1.0(t, 3H);1.8(m, 1H);2.1(m, 1H);2.4(s, 6H);3.4(m, 1H);5.1(s, 2H);6.9(m, 2H);7.15~7.35(m, 5H)。

[0579] 实施例 15

[0580]



[0581] 2-(3-(3,5-二甲基苄氧基)苯基)乙酸

[0582] 步骤 A :2-(3-(3,5-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0583] 室温下将碳酸钾(2.99g, 21.6mmol)加入至 2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯(3g, 16.6mmol)在 DMF(20ml)中的搅拌溶液中,随后逐滴加入 3,5-二甲基苄基溴(3.30g, 16.6mmol)。对反应混合物搅拌 16 小时,吸入在乙酸乙酯中,用水(2X)、盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(己烷:乙酸乙酯=4:1)来进行纯化,以得到目标化合物。

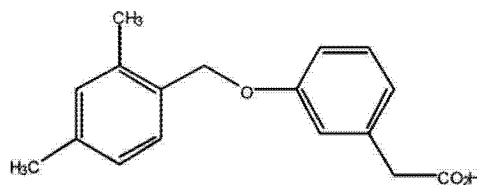
[0584] 步骤 B :2-(3-(3,5-二甲基苄氧基)苯基)乙酸的制备

[0585] 室温下将 1N NaOH(16ml)加入至 2-(3-(3,5-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯(步骤 A, 2.38g, 8.0mmol)在无水乙醇(40ml)中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时,或直到所有的原料耗尽,浓缩所述混合物,并用氯仿稀释,用 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5~4。有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(氯仿:甲醇(95:5, 掺有乙酸))来进行纯化,以得到白色固体的目标化合物。

[0586] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃):2.4(s, 6H);3.7(s, 2H);5.1(s, 2H);6.9(m, 3H);7.2(s, 1H);7.25~7.35(m, 3H)。

[0587] 实施例 16

[0588]



[0589] 2-(3-(2,4-二甲基苄氧基)苯基)乙酸

[0590] 步骤 A :2-(3-(2,4-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0591] 室温下将碳酸钾(2.99g, 21.6mmol)加入至 2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯(3g, 16.6mmol)在 DMF(20ml)中的搅拌溶液中,随后逐滴加入 2,4-二甲基苄基氯

(3.11g, 18.3mmol)。对反应混合物搅拌 16 小时,吸入在乙酸乙酯中,用水 (2X)、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯=4:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

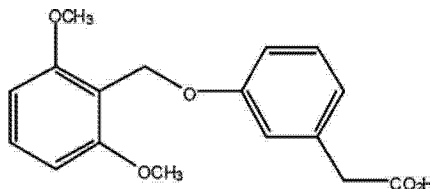
[0592] 步骤 B :2-(3-(2,4-二甲氧基苄氧基)苯基)乙酸的制备

[0593] 室温下将 1N NaOH(10ml) 加入至 2-(3-(2,4-二甲氧基苄氧基)苯基)乙酸乙酯 (步骤 A, .900g, 3.0mmol) 在无水乙醇 (25ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时,或直到所有的原料耗尽,浓缩所述混合物,并用氯仿稀释,用 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5 ~ 4。有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿:甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化,以得到白色固体的目标化合物。

[0594] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 6H); 3.6 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 3H); 7.25 ~ 7.35 (m, 4H)。

[0595] 实施例 17

[0596]



[0597] 2-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)乙酸

[0598] 步骤 A :2-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0599] 将 2,6-二甲氧基苄醇 (3.33g, 19.8mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 4.36g, 21.6mmol) 的 THF (30ml) 溶液逐滴加入至 2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯 (4g, 22.2mmol) 和三苯基膦 (5.66g, 21.6mmol) 的 THF (80ml) 溶液中。反应混合物在室温搅拌 8 小时,用醚稀释,用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯=4:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

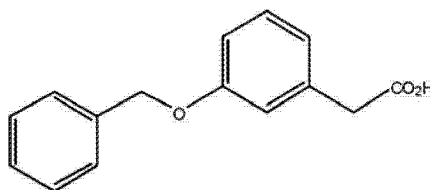
[0600] 步骤 B :2-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)乙酸的制备

[0601] 室温下将 1N NaOH(40ml) 加入至 2-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)乙酸乙酯 (步骤 A, 6g, 18.2mmol) 在无水乙醇 (100ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时,或直到所有的原料耗尽,浓缩所述混合物,并用氯仿稀释,用 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5 ~ 4。有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿:甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化,以得到白色固体的目标化合物。

[0602] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.7 (s, 2H); 3.8 (s, 6H); 5.1 (s, 2H); 6.5 (d, 2H); 6.8 ~ 7.1 (m, 3H); 7.2 (d, 1H); 7.3 (t, 1H)。

[0603] 实施例 18

[0604]



[0605] 2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸

[0606] 步骤 A :2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0607] 室温下将碳酸钾 (2.99g, 21.6mmol) 加入至 2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯 (3g, 16.6mmol) 在 DMF (25ml) 中的搅拌溶液中, 随后逐滴加入苄基溴 (3.13g, 18.3mmol)。对反应混合物搅拌 16 小时, 吸入在乙酸乙酯中, 用水 (2X)、盐水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 乙酸乙酯 =4:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

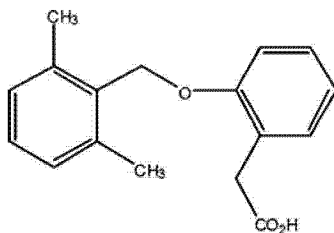
[0608] 步骤 B :2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸的制备

[0609] 室温下将 1N NaOH (40ml) 加入至 2-(3-(苄氧基)苯基)乙酸乙酯 (步骤 A, 5.00g, 18.5mmol) 在无水乙醇 (100ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时, 或直到所有的原料耗尽, 浓缩所述混合物, 并用氯仿稀释, 用 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5 ~ 4。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿: 甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化, 以得到白色固体的目标化合物。

[0610] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.6 (s, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.8 (m, 2H); 7.1 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.35 ~ 7.45 (m, 5H)。

[0611] 实施例 19

[0612]



[0613] 2-(2-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸

[0614] 步骤 A :2-(2-羟基苯基)乙酸乙酯的制备

[0615] 对 2-(2-羟基苯基)乙酸 (10g, 65.7mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (1.40g, 7.3mmol) 在无水乙醇 (100ml) 中的搅拌溶液回流 4 小时或直到所有的原料耗尽为止。浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯稀释并用 1M HCl 和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 乙酸乙酯 =2:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0616] 步骤 B :2-(2-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0617] 将 2,6-二甲基苄醇 (2.72g, 19.9mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 3.67g, 18.2mmol) 的 THF (30ml) 溶液逐滴加入至 2-(2-羟基苯基)乙酸乙酯 (3g, 16.6mmol) 和三苯基膦 (4.76g, 18.2mmol) 的 THF (80ml) 溶液中。反应混合物在室温搅拌 6 小时, 用醚稀释并用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 乙酸乙酯 =4:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0618] 步骤 C :2-(2-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸的制备

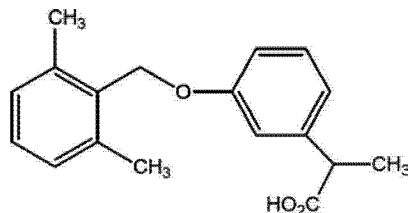
[0619] 室温下将 1N NaOH (35ml) 加入至 2-(2-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯 (步骤 B, 4.70g, 15.7mmol) 在无水乙醇 (75ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时, 或直到所有的原料耗尽, 浓缩并用氯仿稀释, 用 1M HCl 酸化以使 pH 为 3.5 ~ 4。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿: 甲醇 (95:5, 掺有

乙酸)) 来进行纯化,以得到白色固体的目标化合物。

[0620] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 2.35(s, 6H); 3.6(s, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0(t, 1H); 7.1(s, 1H), 7.2 ~ 7.25(m, 2H), 7.30 ~ 7.35(m, 2H); 7.4(t, 1H)。

[0621] 实施例 20

[0622]



[0623] 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸

[0624] 步骤 A: 2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯的制备

[0625] 对 2-(3-羟基苯基)乙酸 (25g, 164.31mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3.49g, 18.3mmol) 在无水乙醇 (250ml) 中的搅拌溶液回流 4 小时或直到所有的原料耗尽为止。将反应混合物浓缩,用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(己烷:乙酸乙酯=2:1)来进行纯化,以得到目标化合物。

[0626] ^1H NMR(270MHz, CDCl_3): 1.2(t, 3H); 3.5(s, 2H); 4.1(q, 2H); 6.6 ~ 7.2(m, 4H)。

[0627] 步骤 B: 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0628] 将 2,6-二甲基苄醇 (5.25g, 38.6mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 8.49g, 42mmol) 的 THF (30ml) 溶液逐滴加入至 2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯(步骤 A, 6.66g, 37mmol) 和三苯基膦 (TPP, 11g, 42mmol) 的 THF (100ml) 溶液中。反应混合物在室温搅拌 4 小时,用醚稀释并用水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(己烷:乙酸乙酯=4:1)来进行纯化,以得到目标化合物。

[0629] ^1H NMR(270MHz, CDCl_3): 1.2(t, 3H); 2.4(s, 6H); 3.5(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 2H); 7.15 ~ 7.35(m, 5H)。

[0630] 步骤 C: 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸乙酯的制备

[0631] 将 LiHMDS(1M 溶液, 在 THF 中, 17.45ml, 17.4mmol) 于 -68°C 在干燥氩气氛围下逐滴加入至 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯(步骤 B, 4g, 13.6mmol) 在干燥 THF (30ml) 中的搅拌溶液中,所得的橙色溶液在低温搅拌 30 分钟,随后加入 CH_3I (5.71g, 40.26mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温,再搅拌 15 小时。反应用冰淬灭,产物用 EtOAc (2X) 萃取,将有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(己烷:醚=5:1)来进行纯化,以得到目标化合物。

[0632] ^1H NMR(270MHz, CDCl_3): 1.2(t, 3H); 1.5(t, 3H); 2.4(s, 6H); 3.7(m, 1H); 4.1(q, 2H); 5.0(s, 2H); 6.9(m, 2H); 7.15 ~ 7.35(m, 5H)。

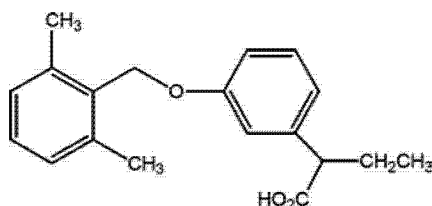
[0633] 步骤 D: 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸的制备

[0634] 室温下将 1N NaOH (20ml) 加入至 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丙酸乙酯(步骤 C, 3g, 9.6mmol) 在无水乙醇 (60ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时,通过加入 1N HCl 将其酸化至 pH 为 3.5 ~ 4.0,并浓缩。将残余物吸入至氯仿中,用 1N HCl、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析(氯仿:甲醇(95:5, 掺有乙酸))来进行纯化,以得到目标化合物。

[0635] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.5 (t, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.7 (m, 1H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5H)。

[0636] 实施例 21

[0637]



[0638] 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸

[0639] 步骤 A :2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯的制备

[0640] 使用实施例 20 步骤 A 的方法,获得目标化合物。

[0641] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 6.6 ~ 7.2 (m, 4H)。

[0642] 步骤 B :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0643] 使用实施例 20 步骤 B 的方法,获得目标化合物。

[0644] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 1.2 (t, 3H); 2.4 (s, 6H); 3.5 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.35 (m, 5H)。

[0645] 步骤 C :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸乙酯的制备

[0646] 将 LDA (在 THF 中的 2M 溶液, 25ml, 48.72mmol) 于 -78°C 在干燥氩气氛下逐滴加入至 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯 (步骤 B, 4.84g, 16.2mmol) 在干燥 THF (60ml) 和 HMPA (15ml) 中的搅拌溶液中,所得的橙色溶液在低温搅拌 30 分钟,随后加入 $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ (10.13g, 64.96mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温,再搅拌 15 小时。反应用柠檬酸水溶液淬灭,产物用 EtOAc (2X) 萃取,将有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯=4:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0647] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 0.9 (t, 3H); 1.2 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (t, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.30 (m, 5H)。

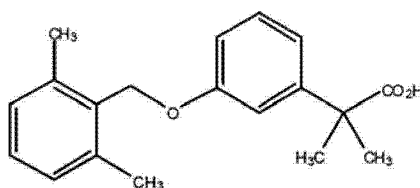
[0648] 步骤 D :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸的制备

[0649] 室温下将 1N NaOH (20ml) 加入至 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸乙酯 (步骤 C, 3.26g, 10.0mmol) 在无水乙醇 (60ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时,通过加入 1N HCl 将其酸化至 pH 为 3.5 ~ 4.0,并浓缩。将残余物吸入至氯仿中,用 1N HCl、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿:甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0650] ^1H NMR (270MHz, CDCl_3): 0.9 (t, 3H); 1.8 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (s, 6H); 3.4 (t, 1H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (m, 2H); 7.15 ~ 7.30 (m, 5H)。

[0651] 实施例 22

[0652]



[0653] 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-甲基丙酸

[0654] 步骤 A :2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙腈的制备

[0655] 室温下将 CH_3I (8ml, 129mmol) 加入至 2-(3-甲氧基苯基)乙腈 (6.2g, 42.1mmol)、40% 四丁基氢氧化铵水溶液 (5.1g, 7.8mmol) 和 50%NaOH 水溶液 (30g, 375mmol) 在甲苯 (30ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 16 小时, 再次加入 CH_3I (4ml), 然后反应混合物在室温再搅拌 5 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在短硅胶柱上急骤层析 (己烷: 二氯甲烷=2:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0656] ^1H NMR (400MHz, d-DMSO): 1.74 (s, 6H); 3.8 (s, 3H); 6.9 ~ 7.04 (m, 2H); 7.11 (t, 1H); 7.29 ~ 7.31 (m, 1H)。

[0657] 步骤 B :2-(3-羟基苯基)-2-甲基丙腈的制备

[0658] 将 BBr_3 (1M, 在 CH_2Cl_2 中, 50ml) 于 -78°C 在氩气下加入至 2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙腈 (步骤 A, 4.5g, 25.7mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的搅拌溶液中, 30 分钟后将冷浴替换成冰浴, 反应在相同温度搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌 30 分钟。反应混合物通过加入冰而淬灭, 并通过用水和盐水洗涤而逐渐恢复。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=5:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0659] 步骤 C :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-甲基丙腈的制备

[0660] 将 2,6-二甲基苄醇 (2.76g, 20.3mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 4.7g, 23.2mmol) 的 THF (20ml) 溶液于 0°C 在氩气下逐滴加入至 2-(3-羟基苯基)-2-甲基丙腈 (步骤 B, 3.2g, 19.8mmol) 和三苯基膦 (5.28g, 20.1mmol) 的 THF (50ml) 溶液中。反应混合物在相同温度搅拌 16 小时, 用醚稀释, 用水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 乙酸乙酯=9:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0661] 步骤 D :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-甲基丙醛的制备

[0662] 将 DIBAL-H (1M 溶液, 在 CH_2Cl_2 中, 40ml) 于 -78°C 在干燥氩气气氛下逐滴加入至 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-甲基丙腈 (步骤 C, 3.5g, 12.5mmol) 在干燥二氯甲烷 (40ml) 中的搅拌溶液中, 并在相同的温度下对反应混合物搅拌 2 小时, 或直到反应完成 (如 TLC 所示)。用冰水缓慢使反应混合物淬灭, 产物用 CH_2Cl_2 (2X) 萃取, 有机相用 1M HCl、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 醚=9:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

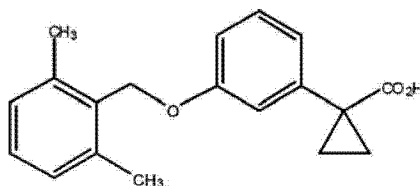
[0663] 步骤 E :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-甲基丙酸的制备

[0664] 室温下将琼斯试剂 (10ml) 逐滴添加至 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-2-甲基丙醛 (步骤 D, 1.9g, 6.7mmol) 在丙酮 (40ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时, 吸入在 EtOAc 中, 用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿: 甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0665] ^1H NMR (400MHz, d-DMSO): 1.46 (s, 6H); 2.33 (s, 6H); 5.0 (s, 2H); 6.92 ~ 6.98 (m, 3H); 7.07 (d, 2H); 7.15 ~ 7.18 (t, 1H); 7.27 ~ 7.30 (t, 1H)。

[0666] 实施例 23

[0667]



[0668] 1-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)环丙烷羧酸

[0669] 步骤 A :1-(3-甲氧基苯基)环丙腈的制备

[0670] 室温下将 1,2-二溴乙烷 (10ml, 116mmol) 加入至 2-(3-甲氧基苯基)乙腈 (6.5g, 44.1mmol)、40% 四丁基氢氧化铵水溶液 (4.5ml) 和 50%NaOH 水溶液 (30ml) 在甲苯 (30ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 16 小时,用 EtOAc 稀释,用水和盐水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在短硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯 =9:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0671] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 1.41-1.43(m, 2H); 1.70-1.71(m, 2H); 3.8(s, 3H); 6.84 ~ 6.88(m, 3H); 7.25(t, 1H)。

[0672] 步骤 B :1-(3-羟基苯基)环丙腈的制备

[0673] 将 BBr_3 (1M 在 CH_2Cl_2 中, 80ml) 于 -78°C 在氩气下加入至 1-(3-甲氧基苯基)环丙腈 (步骤 A, 6.4g, 37mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的搅拌溶液中, 30 分钟后将冷浴替换为冰浴, 在相同温度下对反应搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌 30 分钟。反应混合物通过加入冰而淬灭, 并通过用水和盐水洗涤而逐渐恢复。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (二氯甲烷:乙酸乙酯 =5:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0674] 步骤 C :1-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)环丙腈的制备

[0675] 将 2,6-二甲基苄醇 2.81g, 20.6mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 4.69g, 23.2mmol) 在 THF (20ml) 中的溶液于 0°C 在氩气下逐滴加入至 1-(3-羟基苯基)环丙腈 (步骤 B, 3.2g, 20.1mmol) 和三苯基膦 (5.37g, 20.5mmol) 的 THF (50ml) 溶液中。在相同的温度下对反应混合物搅拌 16 小时, 用醚稀释, 用水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯 =9:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0676] 步骤 D :1-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)环丙基甲醛的制备

[0677] 将 DIBAL-H (1M 溶液, 在 CH_2Cl_2 中, 40ml) 于 -78°C 在干燥氩气气氛下逐滴加入至 1-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)环丙腈 (步骤 C, 4.6g, 16.6mmol) 在干燥的二氯甲烷 (40ml) 中的搅拌溶液中, 在相同的温度下对反应混合物搅拌 6 小时, 或直到反应完成 (如 TLC 所示)。用冰水使反应混合物缓慢淬灭, 产物用 CH_2Cl_2 (2X) 萃取, 有机相用 1M HCl、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:醚 =9:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0678] 步骤 E :1-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)环丙烷羧酸的制备

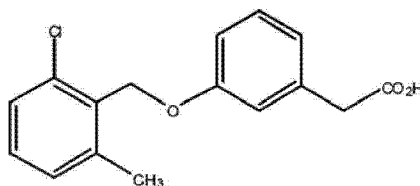
[0679] 室温下将琼斯试剂 (15ml) 逐滴添加至 1-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)环丙醛 (步骤 D, 3.5g, 12.5mmol) 在丙酮 (50ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 6 小时, 用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿:甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0680] ^1H NMR (400MHz, d-DMSO): 1.12 ~ 1.15(m, 2H); 1.40 ~ 1.43(m, 2H); 2.32(s, 6H); 5

. 0 (s, 2H); 6. 90 ~ 6. 96 (m, 3H); 7. 05 (d, 2H); 7. 13 ~ 7. 17 (m, 1H); 7. 20 ~ 7. 24 (t, 1H)。

[0681] 实施例 24

[0682]



[0683] 2-(3-(2-氯-6-甲基苄氧基)苯基)乙酸

[0684] 步骤 A: (2-氯-6-甲基苯基)甲醇的制备

[0685] 向 2-氯-6-甲基苯甲醛 (6. 11g, 39. 5mmol) 在 THF (2): 甲醇 (3) (30ml) 中的搅拌溶液中于 0°C 在氩气下加入部分 NaBH₄ (2. 24g, 59. 28mmol)。在相同的温度下对反应混合物搅拌 1. 3 小时, 然后用冷饱和 NH₄Cl 溶液淬灭, 用 EtOAc 萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0686] 步骤 B: 2-(3-(2-氯-6-甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯的制备

[0687] 将 (2-氯-6-甲基苯基)甲醇 (步骤 A, 3g, 19. 1mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 4. 13ml, 21mmol) 的 THF (20ml) 溶液于 0°C 在氩气下逐滴加入至 2-(3-羟基苯基)乙酸乙酯 (3. 79g, 21mmol) 和三苯基膦 (5. 48g, 21mmol) 的 THF (30ml) 溶液中。在相同的温度下对反应混合物搅拌 4 小时, 用醚稀释, 用水洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

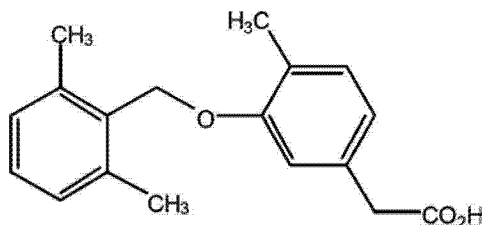
[0688] 步骤 C: 2-(3-(2-氯-6-甲基苄氧基)苯基)乙酸的制备

[0689] 室温下将 1N NaOH (40ml) 加入 2-(3-(2-氯-6-甲基苄氧基)苯基)乙酸乙酯 (步骤 B, 4. 94g, 15. 5mmol) 在无水乙醇 (80ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 3 小时, 通过添加 1N HCl 将其酸化以使 pH 为 3. 5 ~ 4, 并浓缩。将残余物吸入至氯仿中, 用 1N HCl、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿: 甲醇 (95:5, 掺有乙酸)) 来进行纯化, 以得到目标化合物。

[0690] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 2. 4 (s, 3H); 3. 7 (s, 2H); 5. 2 (s, 2H); 6. 9 (m, 3H); 7. 2 ~ 7. 3 (m, 3H); 7. 4 (m, 1H)。

[0691] 实施例 25

[0692]



[0693] 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-甲基苯基)乙酸

[0694] 步骤 A: 2-(3-甲氧基-4-甲基苯基)乙酸的制备

[0695] 室温下将 2M NaOH (20ml) 加入至 2-(3-甲氧基-4-甲基苯基)乙腈 (5g, 31mmol) 在无水乙醇 (25ml) 中的搅拌溶液中, 并对反应混合物回流 16 小时或直到所有的原料耗尽为止。浓缩反应混合物, 用氯仿稀释, 并通过添加 1N HCl 将 pH 调节至 4。有机层用盐水洗

[0709] 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯基)乙酸

[0710] 步骤 A :3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯甲酸乙酯的制备

[0711] 将 2,6-二甲基苄基氯 (2.21g, 14.3mmol) 于室温在氩气下加入至 4-氟-3-羟基苯甲酸乙酯 (2.814g, 15.3mmol)、 K_2CO_3 (1.95g, 14.1mmol) 在 DMF (15ml) 中的搅拌溶液中。反应混合物在室温搅拌 16 小时,用乙酸乙酯稀释,用水 (2X) 和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯=4:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0712] 步骤 B : (3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯基) 甲醇的制备

[0713] 将 3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯甲酸乙酯 (步骤 A, 4.2g, 13.9mmol) 在干燥的 THF (20ml) 中的溶液于 $-78^\circ C$ 在氩气下缓慢加入至 $LiAlH_4$ (.72g) 在干燥的 THF (20ml) 中的悬浮液中。将冷浴替换为冰浴,对反应混合物搅拌 3 小时,或直到反应完成为止,用冰极慢地淬灭,用乙酸乙酯稀释。将有机层用 .1N HCl、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯=5:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0714] 步骤 C :2-((5-(氯甲基)-2-氟苯氧基)甲基)-1,3-二甲苯的制备

[0715] 将甲磺酰氯 (10.34g, 90.2mmol) 于 $0^\circ C$ 在氩气下加入至 (3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯基) 甲醇 (步骤 B, 3.7g, 14.21mmol)、三乙胺 (5g, 50mmol) 在 CH_2Cl_2 (50ml) 中的搅拌溶液中。对反应混合物搅拌 6 小时,用 10% Na_2CO_3 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:乙酸乙酯=5:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0716] 步骤 D :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯基) 乙腈的制备

[0717] 向 2-((5-(氯甲基)-2-氟苯氧基)甲基)-1,3-二甲苯 (步骤 C, 4g, 14.3mmol)、KI (.33g) 在 DMF (30ml) 中的搅拌溶液中加入 NaCN (1.02g, 20.8mmol)。对反应混合物在 $100^\circ C$ 加热 4 小时,浓缩,用 EtOAc 稀释,用水 (2X) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (己烷:二氯甲烷=1:1) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0718] 步骤 E :2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯基) 乙酸的制备

[0719] 向 2-(3-(2,6-二甲基苄氧基)-4-氟苯基) 乙腈 (步骤 D, 1.44g, 5.34mmol) 在乙醇 (30ml) 中的搅拌溶液中加入 2N NaOH (15ml),对反应混合物回流 16 小时,加冰冷却,用 1N HCl 将其酸化至 pH 为 4,用氯仿稀释。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过在硅胶柱上急骤层析 (氯仿:甲醇=95:5) 来进行纯化,以得到目标化合物。

[0720] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 2.43 (s, 6H); 3.65 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 6.8 (m, 1H); 7.0 ~ 7.15 (m, 4H); 7.17 (m, 1H)。

[0721] 实施例 27

[0722] 用化合物 EH 进行的大鼠口服单剂量药物动力学研究

[0723] 方案:

[0724] A. 血浆。

[0725] 1. 雄性 Sprague-Dowley 大鼠接受化合物 EH (100mg/kg) 的单次灌喂,并在特定时间收集血浆。

[0726] 2. 在 $-80^\circ C$ 保存大鼠血浆直至分析日。

[0727] 3. 样品在 $37^\circ C$ 浴中解冻 5 分钟,并以最高速度涡旋 10 秒。

[0728] 4. 将 0.1mL 大鼠血浆与 0.2mL 乙腈混合,涡旋 1 分钟,在 $4^\circ C$ 以 14000rpm, 17000g

离心 25 分钟。

[0729] 5. 对上清液通过 0.45 微米、4mm 的 PTFE 膜针头式过滤器 (Phenomenex #AF0-3102-52) 进行过滤, 将 15 微升该清液注射到 Luna 3 微米, 100A 孔, C8(2), 150×3mm 的反相柱 (Phenomenex# 00F-4248-Y0, SN#259151-7) 中并进行分辨: 0.25ml/ 分钟, 107bar, 柱温为 37℃, 方法为 406975M1, 序列 0226-09A, Agilent 1100 LC-MS 上, 50 分钟内 (0.1% 甲酸, 89.9% 乙腈, 10% 甲醇) 的线性梯度从 40% 升到 69%。

[0730] 所有样品做两组对照试验, 并记录 210nm 和 230nm 吸光度和阴阳离子化光谱。

[0731] B. 校准曲线。

[0732] 步骤 1. 将来自 V2 和 V3 动物的 0.19mL 大鼠血浆 (“载体”, 混合) 与 0.01mL 的化合物 EH 在甲醇中的 20X 贮备液 (stock) 混合, 由此得到浓度为 500 μ M、250 μ M、125 μ M……的血浆中化合物 EH。

[0733] 例如, 190 微升的血浆 +10 微升的 10mM 化合物 EH 的甲醇溶液 =0.2mL 化合物 EH 为 500 μ M 的血浆。

[0734] 步骤 2. 将步骤 1 的样品以最高速度涡旋 10 秒。

[0735] 步骤 3. 向步骤 2 的所有样品中加入 0.4mL 乙腈, 然后所有的小瓶以最高速度涡旋 1 分钟。

[0736] 步骤 4. 在 4℃ 将步骤 3 的所有样品以 14000rpm, 17000g 离心 25 分钟。

[0737] 步骤 5. 对上清液通过 0.45 微米、4mm 的 PTFE 膜针头式过滤器 (Phenomenex #AF0-3102-52) 进行过滤, 将 15 微升该清液注射到 Luna 3 微米, 100A 孔, C8(2), 150×3mm 的反相柱 (Phenomenex# 00F-4248-Y0, SN#259151-7) 中并进行分辨: 为 0.25ml/ 分钟, 107bar, 柱温为 37℃, 方法为 406975M1, Agilent 1100 LC-MS 上, 50 分钟内 (0.1% 甲酸, 89.9% 乙腈, 10% 甲醇) 的线性梯度从 40% 升到 69%。

[0738] 所有样品做两组对照试验, 并记录 210nm 和 230nm 吸光度, 和阴阳离子化光谱。

[0739] HPLC 条件:

[0740] 表 7

[0741]

HLPC 梯度

时间 分钟	溶剂 C %	溶剂 D %	
0	60	40	
2	60	40	溶剂 C: 0.1%甲酸水溶液
52	31	69	溶剂 D: 0.1%甲酸, 89.9%乙腈, 10%甲醇
58	31	69	
60	60	40	
75	60	40	

[0742] 结果:

[0743] 1. 将 R^2 拟合至线性度 =0.9986, 建立校准曲线 (图 4)。

[0744] 表 8

[0745]

AGILENT LC-MS			
化合物 EH 在 210 nm 处的峰面积			血浆中化合物 EH 的浓度
第 1 组	第 2 组	平均值	μM
7030	7193	7111.5	500
2022	2039	2030.5	125
583.9	686.4	635.15	31.25
249.6	205.9	227.75	7.8125
67.12	51.43	59.275	1.9531
0	0	0	0

[0746] 2. 在大鼠血浆中易于检测到化合物 EH, 保留时间和质量则在正负离子化模式中予以确认(图 5)。“M⁻”=283.2, 100%; 567.2, 73%。

[0747] “M⁺”=302.4(+H₂O) 95%; 214.4 100%; 307.275%; 179.270%。式量为 284。

[0748] 表 9

[0749]

大鼠血浆中的化合物 EH 平均浓度-时间数据	
时间(小时)	化合物 EH (μM)
0	0
0.25	349
0.5	723
2	79
4	126
6	112
8	48
24	0
AUC(0-24): 1765 $\mu\text{M} \times \text{HR}$	
C _{最大} : 723 μM	

[0750] 实施例 28 :用化合物 EH 进行的小鼠口服单剂量药物动力学研究

[0751] 方案:

[0752] A. 血浆。

[0753] 1. 小鼠接受化合物 EH(100mg/kg) 的单次灌喂, 并在特定时间收集血浆。

[0754] 2. 在 -80℃ 保存血浆直至分析日。

[0755] 3. 样品在 37℃ 浴中解冻 5 分钟, 然后以最高速度涡旋 10 秒。

[0756] 4. 将 0.1mL 小鼠血浆与 0.2mL 乙腈混合, 涡旋 1 分钟, 在 4℃ 以 14000rpm, 17000g 离心 25 分钟。

[0757] 5. 对上清液通过 0.45 微米、4mm 的 PTFE 膜针头式过滤器 (Phenomenex #AF0-3102-52) 进行过滤, 将 15 微升该清液注射到 Luna 3 微米, 100A 孔, C8(2), 150×3mm 的反相柱 (Phenomenex# 00F-4248-YO, SN#259151-7) 中并进行分辨:0.25ml/分钟,

107bar,柱温为 37℃,方法 406975M1,序列 0226-09A,Agilent 1100 LC-MS 上,50 分钟内 (0.1% 甲酸,89.9% 乙腈,10% 甲醇) 的线性梯度从 40% 升到 69%。

[0758] 所有样品做两组对照试验,并记录 210nm 和 230nm 吸光度,和阴阳离子化光谱。

[0759] B. 校准曲线。

[0760] 步骤 1. 将 0.19mL 来自“载体”动物(混合)的血浆与 0.01mL 的化合物 EH 在 甲醇中的 20X 贮备液混合,由此得到浓度为 500 μ M、250 μ M、125 μ M……的血浆中化合物 EH。

[0761] 例如,190 微升的血浆+10 微升的 10mM 化合物 EH 的甲醇溶液=0.2mL 化合物 EH 为 500 μ M 的血浆。

[0762] 步骤 2. 将步骤 1 的样品以最高速度涡旋 10 秒。

[0763] 步骤 3. 向步骤 2 的所有样品中加入 0.4mL 乙腈,然后所有的小瓶以最高速度涡旋 1 分钟。

[0764] 步骤 4. 在 4℃将步骤 3 的所有样品以 14000rpm,17000g 离心 25 分钟。

[0765] 步骤 5. 对上清液通过 0.45 微米、4mm 的 PTFE 膜针头式过滤器 (Phenomenex #AF0-3102-52) 进行过滤,将 15 微升该清液注射到 Luna 3 微米,100A 孔,C8(2),150×3mm 的反相柱 (Phenomenex# 00F-4248-YO,SN#259151-7) 中并进行分辨:0.25ml/分钟,107bar,柱温为 37℃,方法 406975M1 的 Agilent 1100LC-MS 上,50 分钟内 (0.1% 甲酸,89.9% 乙腈,10% 甲醇) 的线性梯度从 40% 升到 69%。

[0766] 所有样品做两组对照试验,并记录 210nm 和 230nm 吸光度,和阴阳离子化光谱。

[0767] HPLC 条件:

[0768] 表 10

[0769]

HLPC 梯度

时间	溶剂 C	溶剂 D	
分钟	%	%	
0	60	40	
2	60	40	溶剂 C: 0.1%甲酸水溶液
52	31	69	溶剂 D: 0.1%甲酸, 89.9%乙腈, 10%甲醇
58	31	69	
60	60	40	
75	60	40	

[0770] 结果:

[0771] 1. 在小鼠血浆中易于检测到化合物 EH,保留时间和质量则在正负离子化模式中予以确认。AGILENT LC-MS 序列为 0205-09A。(图 6)。

[0772] “M-”=283.2 100%,567.2 47%。

[0773] “M+”=214.0 100%,179.2 97%,214.4 95%,302.4 85%(化合物 H+H₂O=302)

[0774] 式量为 284,保留时间平均为 35 分钟。

[0775] 表 11

[0776]

小鼠 血浆号	出血时间	小鼠血浆中化合物 EH 的浓度, μM
6	0.5 小时	430
7	0.5 小时	342
8	0.5 小时	523
9	1 小时	447
10	1 小时	406
11	1 小时	467
12	2 小时	178
13	2 小时	238
14	2 小时	241
15	4 小时	148
16	4 小时	154
17	4 小时	134
24	6 小时	93
25	6 小时	268
26	6 小时	231
27	8 小时	95
28	8 小时	147
29	8 小时	187
18	12 小时	79
19	12 小时	36
20	12 小时	74
22	16 小时	25
23	16 小时	61
30	24 小时	40
31	24 小时	26
32	24 小时	0.74
33	48 小时	0
34	48 小时	0
35	48 小时	0

[0777] 表 12

[0778]

Sigma Stat 的数据		
出血时间 小时	化合物 EH 浓度 μM 平均值	标准误差
0	0	0
0.5	431.7	52
1	440	18
2	219	20.5
4	145.3	5.9
6	197.3	53
8	143	27
12	63	13.58
16	43	18
24	22.247	11.5
48	0	0

[0779] 表 13

[0780]

时间(小时)	化合物 EH (μM)
0	0
0.5	432
1	440
2	219
4	145
6	197
8	143
12	63
16	43
24	22
48	0
t1/2:	8.05
AUC ₀₋₂₄ :	2588

[0781] $C_{\text{最大}} = 440 \mu\text{M}$

[0782] $T_{1/2} = 8.05$ 小时

[0783] $AUC = 2588 \mu\text{M} \times \text{小时}$

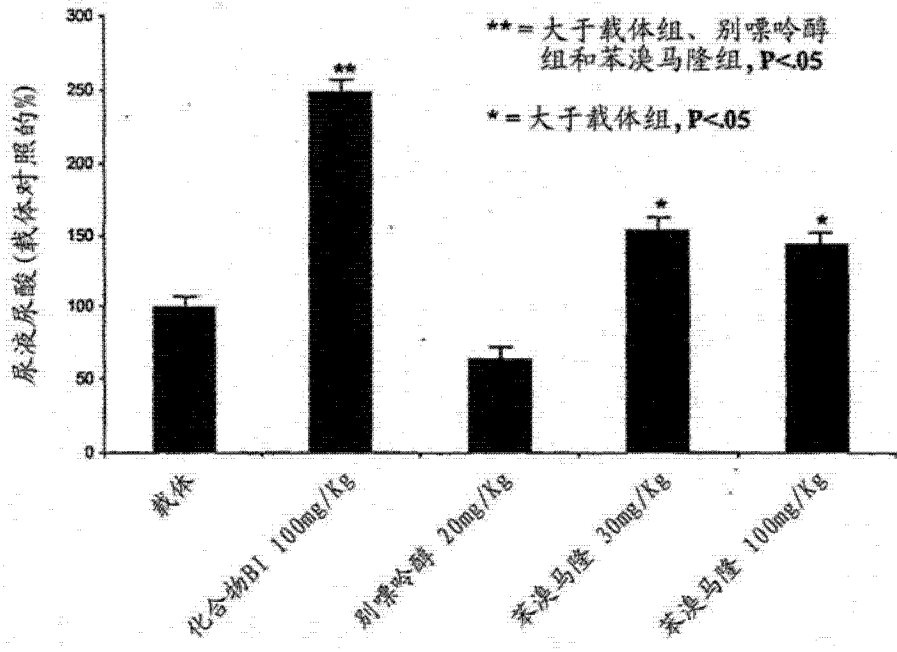


图 1

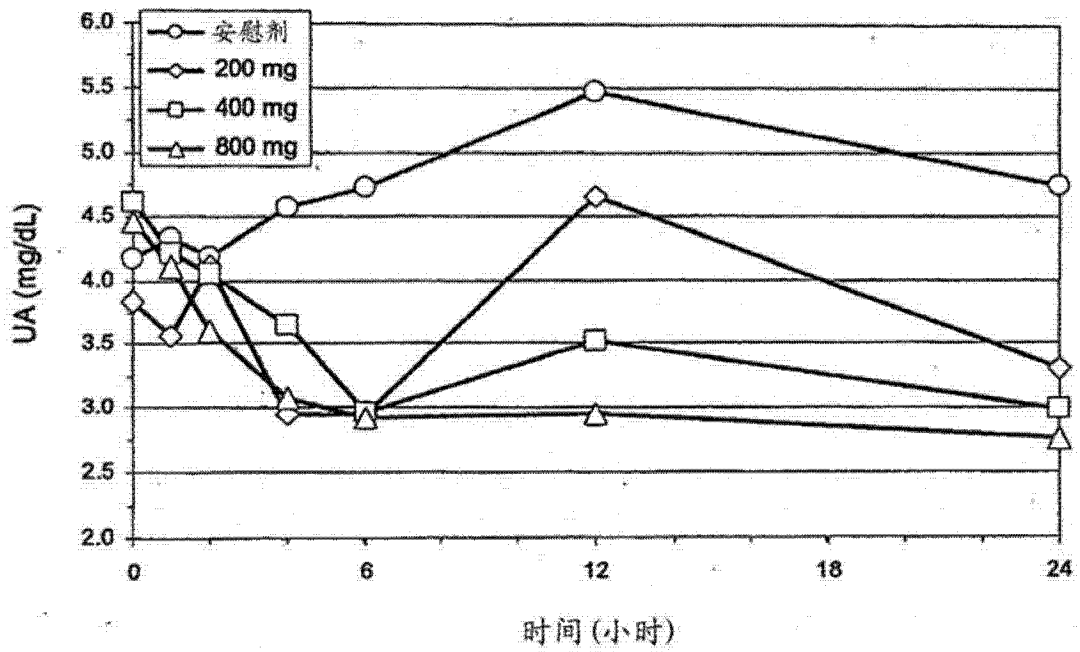


图 2

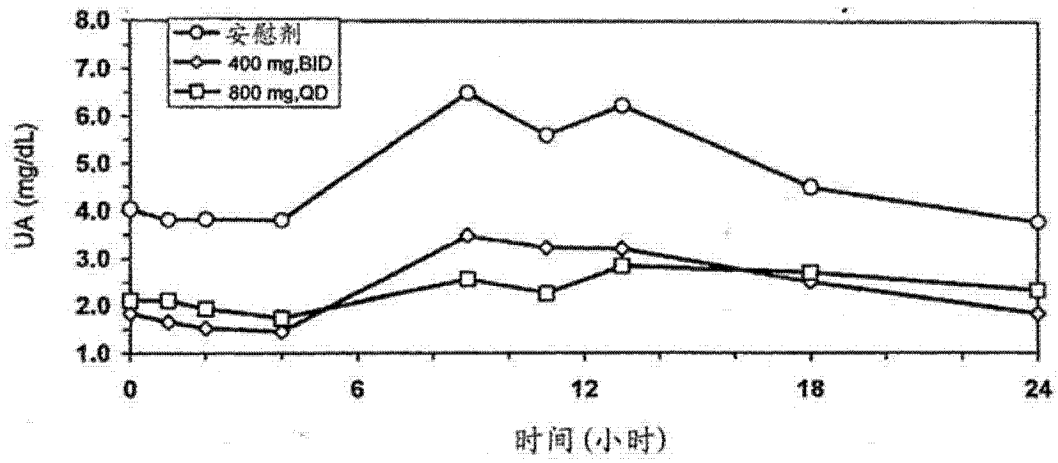


图 3

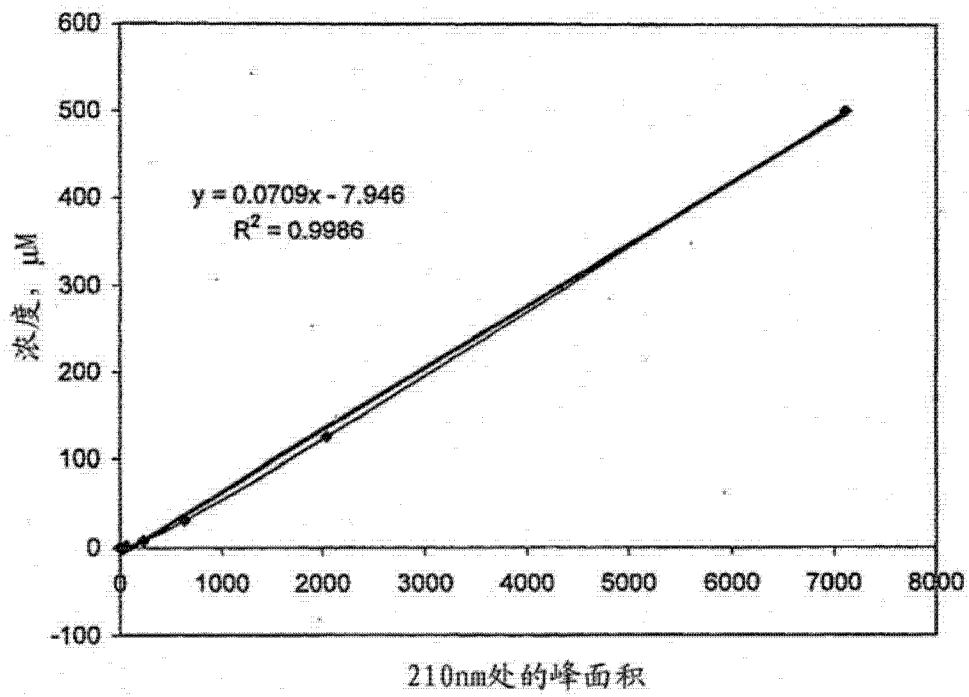


图 4

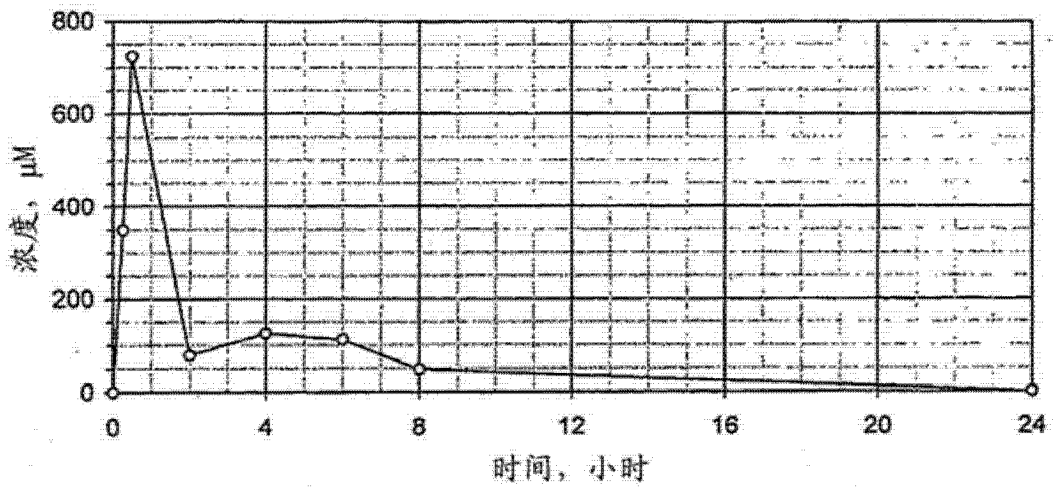


图 5

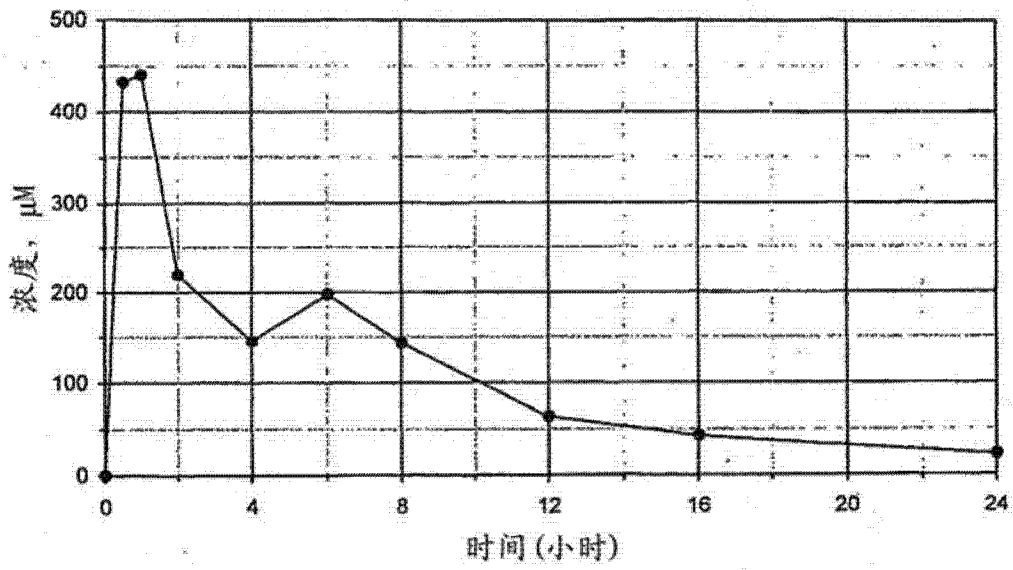


图 6