

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03809104.6

[51] Int. Cl.

C07D 249/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1312136C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.4.22 [21] 申请号 03809104.6

[30] 优先权

[32] 2002.4.26 [33] US [31] 60/376,121

[86] 国际申请 PCT/US2003/010681 2003.4.22

[87] 国际公布 WO2003/091226 英 2003.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.22

[73] 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 A·K·阿梅加兹

K·M·加迪尼尔

E·J·赫姆布雷 J·E·洪

权利要求书 11 页 说明书 159 页

L·N·荣黑姆 B·S·米尔

D·M·雷米克 M·A·罗伯逊

K·A·萨文

[56] 参考文献

WO9511880A 1995.5.4

EP0699665A1 1996.3.6

US6060478A 2000.5.9

审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

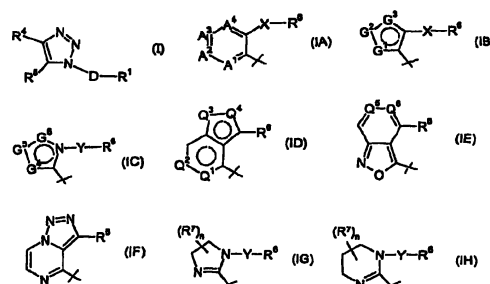
[54] 发明名称

用作速激肽受体拮抗剂的三唑衍生物

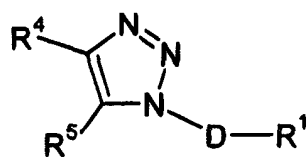
[57] 摘要

本申请涉及式(I)化合物或其可药用盐,其药物组合物,和其作为速激肽受体 NK-1 亚型抑制剂的用途,以及其制备方法和所用的中间体。在式(I)中, D 为 C₁-C₃亚烷基; R¹ 为苯基,其任选被 1-3 个独立选自卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、氰

基、二氟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基取代; R⁴ 为选自以下的基团: (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)。



1. 式 I 化合物或其可药用盐:



(I)

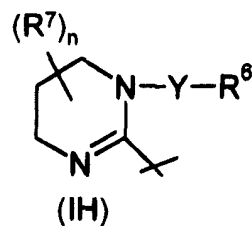
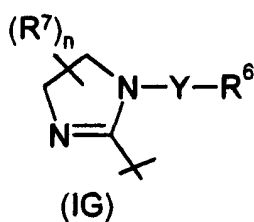
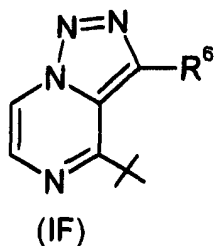
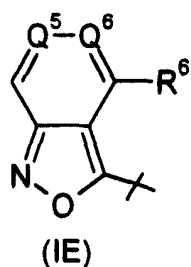
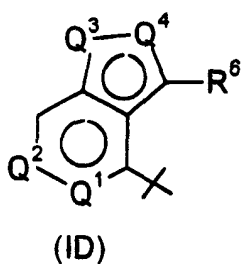
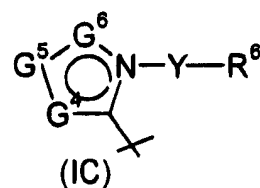
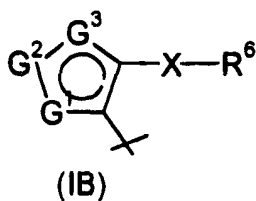
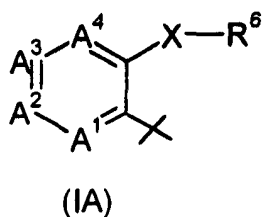
其中:

D 为 C_1-C_3 亚烷基;

R^1 为苯基,

其任选被 1-3 个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氟基、二氟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基所取代;

R^4 为选自以下的基团:



其中

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的碳环或杂环, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地为 $-CR^8-$ 或氮, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中至少一个必须是 $-CR^8-$;

$-G^1-G^2-G^3-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的杂环, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地为 $-CR^8-$ 、氮、氧、或硫, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 中只能有一个可以是氧或硫;

$-G^4-G^5-G^6-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的杂环, 其中 G^4 、 G^5 和 G^6 各自独立地为 $-CR^8-$ 或氮;

各 R^8 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、三氟甲基和三氟甲氧基;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为氢, C_1-C_4 烷基, 或 $-C(O)-CH_3$,

或 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元环;

Q^1 , Q^2 , Q^5 和 Q^6 各自独立地为 $-CH-$, 或氮;

Q^3 和 Q^4 各自独立地为氧或氮, 其中 Q^3 和 Q^4 中至少一个必须是氮;

R^6 为 C_1-C_4 烷基, C_3-C_6 环烷基, 苯基, 或吡啶基,

该苯基或吡啶基任选被 1-3 个独立选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉代和 $-NR^{14}R^{15}$ 的取代基所取代;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基, 或 R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元环;

X 为价键, C_1-C_3 亚烷基, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ 或 $-C=N-OR^9-$;

p 为 0, 1 或 2;

R^9 为氢, C_1-C_4 烷基, 或苄基;

Y 为价键, C_1-C_3 亚烷基, 或 $-C(O)-$;

n 为 0, 1 或 2;

各 R^7 独立地为 C_1-C_4 烷基;

R^5 为氢, 卤素, 三氟甲基, C_1-C_4 烷基, C_3-C_6 环烷基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, $-NR^{16}R^{17}$, 吡啶氧基, 苯基, 苯氧基, 苯硫基, 苯氨基,

其中所述苯基、苯氧基、苯硫基或苯氨基可任选在苯环上被 1

或 2 个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、和 $-S(O)_q(C_1-C_4$ 烷基) 的取代基取代，
或为选自以下的基团：



其中

W 为价键， $-CH_2-$ ， $-O-$ ， $-NR^{11}-$ 或 $-S(O)_q-$ ；

q 为 0, 1 或 2；

R^{11} 选自氢， C_1-C_4 烷基，乙酰基，苯基，苄基和 $-S(O)_2CH_3$ ；

Z^1 ， Z^2 ，和 Z^3 各自独立地为 $-CH-$ 或氮；

R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基，前提是 R^{16} 和 R^{17} 不能同时为氢；

其中条件是所述化合物不能是 5-(1-苄基-1,2,3-三唑-4-基)-1-苯基四唑。

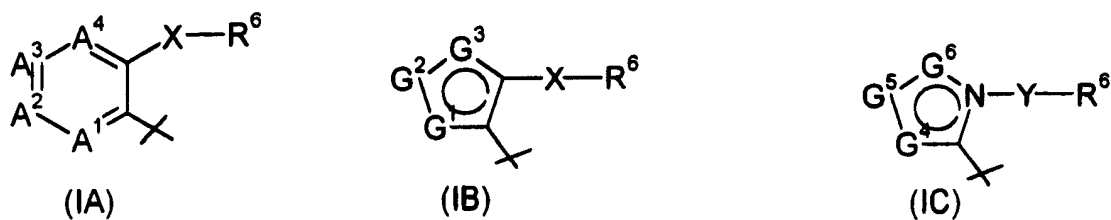
2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中：

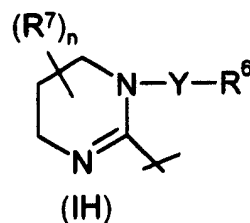
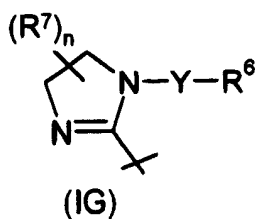
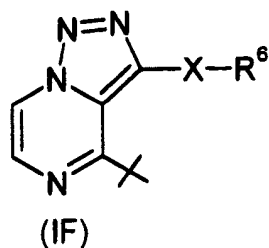
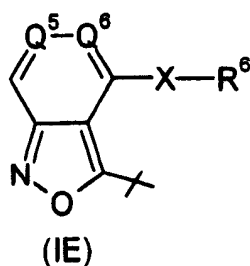
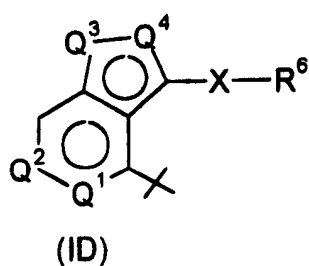
D 为亚甲基；

R^1 为苯基，

其任选被 1 个或两个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基所取代；

R^4 为选自以下的基团：





其中

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 选自 $-N-CR^8-CR^8-CR^8-$, $-CR^8-CR^8-CR^8-CR^8-$, $-CR^8-N-CR^8-CR^8-$, $-N-N-CR^8-CR^8-$, $-CR^8-N-CR^8-N-$, $-N-CR^8-CR^8-N-$, 和 $-CR^8-CR^8-CR^8-N-$,

$-G^1-G^2-G^3-$ 选自 $-N-O-CR^8-$, $-O-N-CR^8-$, $-CR^8-N-O-$, $-N-N-NH-$, $-NH-N-N-$, $-CR^8-N-NH-$, $-N-CR^8-NH-$ 和 $-N-CR^8-S-$;

$-G^4-G^5-G^6-$ 选自 $-N-N-CR^8-$, $-N-CR^8-CR^8-$, 和 $-N-N-N-$;

各 R^8 独立地选自氢、 C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、和三氟甲基;

R^{12} 为氢;

R^{13} 为氢或 $-C(O)-CH_3$;

Q^1 为氮;

Q^2 为 $-CH-$ 或氮;

Q^3 为氮或氧;

Q^4 为氮或氧;

Q^5 为 $-CH-$ 或氮;

Q^6 为氮;

R^6 为苯基,

该苯基任选被 1 个或两个独立选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、和吗啉代的取代基所取代;

X 为价键, C_1-C_3 亚烷基, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, 或 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^9-$;

R^9 为氢;

Y 为价键或 C_1-C_3 亚烷基;

n 为 0 或 2;

各 R^7 独立地为 C_1-C_4 烷基;

R^5 为卤素, C_1-C_4 烷基, C_3-C_6 环烷基, 苯基, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, 或为选自以下的基团:



其中

W 为 $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_q-$;

q 为 0, 1 或 2;

R^{11} 为 C_1-C_4 烷基;

Z^1 , Z^2 , 和 Z^3 各自独立地为 $-\text{CH}-$ 或氢;

R^{16} 为 C_1-C_4 烷基;

R^{17} 为 C_1-C_4 烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^1 是被两个独立选自卤素和三氟甲基的取代基所取代的苯基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 是 3,5-双-三氟甲基-苯基。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^6 为苯基, 该苯基任选被一个或两个独立选自卤素、氟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、和吗啉代的取代基所取代。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^6 是 2-氟-苯基。

7. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X 为 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

8. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^5 是苯基或式 (IK) 的基团。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中 R^5 是苯基。

10. 权利要求 8 的化合物, 其中 Z^2 为氢。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^5 是吡啶-4-基。

12. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^4 为式 (IA), (IB), 或 (IC) 的基团。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^4 为式 (IA) 的基团。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中 $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 是 $-N-CR^8-CR^8-CR^8-$, $-CR^8-CR^8-CR^8-N-$, 或 $-N-N-CR^8-CR^8-$ 。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中 $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 是 $-N-CH-CH-CR^8-$ 。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自:

{4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-苄基-甲酮,

{5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-三氟甲基-苄基)-甲酮,

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-2-基}-(2-氟-苄基)-甲酮,

[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑

-4-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮,

[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮, 和

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲醇.

17. 化合物 {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮.

18. 化合物 {4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮.

19. 化合物 {5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮.

20. 化合物 {4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮半水合物.

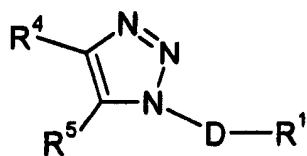
21. 化合物 {5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-异噁唑-3-基}-甲醇.

22. 选自以下的化合物: [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯-苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮, [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯-苯基)-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮, [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯-苯基)-3-[1,3]二氧戊环-2-基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮, [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯-苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮, {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]-(2-氯-苄基)-氨基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]-(2-氯-苄基)-氨基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, (2-([1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]-[1-(2-氯-苯基)-乙基]氨基)-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, (2-([1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]-[1-(2-氯-苯基)-乙基]

氨基)-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, {2-[[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]-(2-氯-苄基)氨基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, (2-[[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]-[1-(2-氯-苄基)-乙基]氨基)-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氨基-乙基)-(2-氯-苄基)-酰胺二盐酸盐, 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氨基-乙基)-(2-氯-苄基)-酰胺盐酸盐, 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氨基-乙基)-[1-(2-氯-苄基)-乙基]-酰胺二盐酸盐, 和 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氨基-乙基)-[1-(2-氯-苄基)-乙基]-酰胺二盐酸盐。

23. 一种药物组合物, 其包括权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 以及可药用的载体、赋形剂、或稀释剂。

24. 式 I 化合物或其可药用盐用于制备治疗焦虑症、抑郁症、过敏性肠综合症或呕吐的药物的应用:



(I)

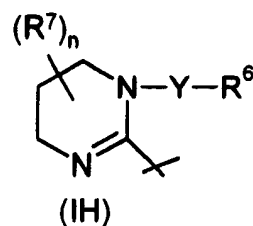
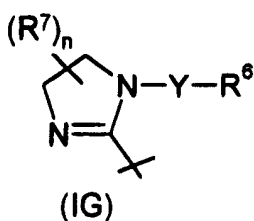
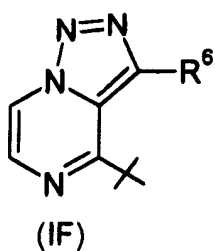
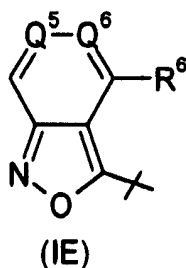
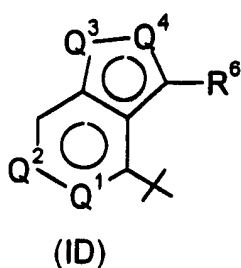
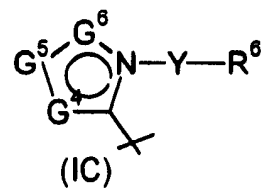
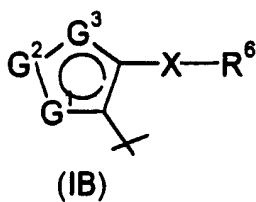
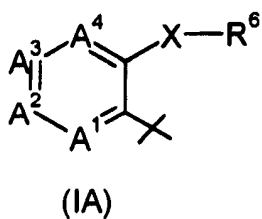
其中:

D 为 C_1-C_3 亚烷基;

R^1 为苯基,

其任选被 1-3 个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氟基、二氟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基所取代;

R^4 为选自以下的基团:



其中

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的碳环或杂环, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地为 $-CR^8-$ 或氮, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中至少一个必须是 $-CR^8-$;

$-G^1-G^2-G^3-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的杂环, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地为 $-CR^8-$ 、氮、氧、或硫, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 中只能有一个可以是氧或硫;

$-G^4-G^5-G^6-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的杂环, 其中 G^4 、 G^5 和 G^6 各自独立地为 $-CR^8-$ 或氮;

各 R^8 独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、三氟甲基和三氟甲氧基;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为氢, C_1 - C_4 烷基, 或 $-C(O)-CH_3$,

或 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元环;

Q^1 , Q^2 , Q^5 和 Q^6 各自独立地为 $-\text{CH}-$, 或氮;

Q^3 和 Q^4 各自独立地为氧或氮, 其中 Q^3 和 Q^4 中至少一个必须是氮;

R^6 为 C_1 - C_4 烷基, C_3 - C_6 环烷基, 苯基, 或吡啶基,

该苯基或吡啶基任选被 1-3 个独立选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉代和 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 的取代基所取代;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基, 或 R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元环;

X 为价键, C_1 - C_3 亚烷基, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$ 或 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^9-$;

p 为 0, 1 或 2;

R^9 为氢, C_1 - C_4 烷基, 或苄基;

Y 为价键, C_1 - C_3 亚烷基, 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

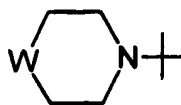
n 为 0, 1 或 2;

各 R^7 独立地为 C_1 - C_4 烷基;

R^5 为氢, 卤素, 三氟甲基, C_1 - C_4 烷基, C_3 - C_6 环烷基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, 吡啶氧基, 苯基, 苯氧基, 苯硫基, 苯氨基,

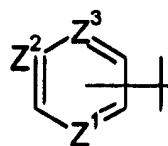
其中所述苯基、苯氧基、苯硫基或苯氨基可任选在苯环上被 1 或 2 个独立选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、和 $-\text{S}(\text{O})_q(\text{C}_1$ - C_4 烷基) 的取代基取代,

或为选自以下的基团:



(IJ)

和



(IK)

其中

W 为价键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_q-$;

q 为 0, 1 或 2;

R^{11} 选自氢, C_1 - C_4 烷基, 乙酰基, 苯基, 苄基和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

Z^1 , Z^2 , 和 Z^3 各自独立地为-CH-或氮;

R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基。

25. 权利要求 24 的应用, 其中所述药物用于治疗焦虑症。

26. 权利要求 24 的应用, 其中所述药物用于治疗抑郁症。

27. 一种化合物, 该化合物是 {2-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1, 2, 3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲醇。

28. 一种化合物, 该化合物是 {2-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1, 2, 3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲醇。

用作速激肽受体拮抗剂的三唑衍生物

本发明提供式(I)化合物, 其组合物, 以及拮抗速激肽受体 NK-1 亚型的方法(该方法包括对需要的患者给药有效量的式(I)化合物)。另外, 本发明还涉及制备式 I 化合物的方法及其中间体。

发明背景

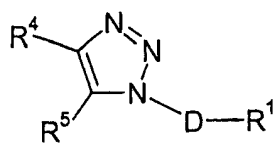
速激肽类是一族广泛分布于中枢和外周神经系统的肽。这些肽通过在速激肽受体上的作用产生多种生物学作用。迄今为止, 人们已经表征了三种这类受体, 包括速激肽受体的 NK-1、NK-2 和 NK-3 亚型。

现有技术已经充分论述了 NK-1 受体亚型在多种中枢神经系统疾病中的作用。例如, NK-1 受体据认为在抑郁症、焦虑症、和多种不同自主神经的中枢调节方面, 以及在心血管和呼吸功能方面起作用。据信脊髓中的 NK-1 受体在疼痛传递, 尤其是与偏头痛和关节炎相关性疼痛的传递中起作用。在外周系统中, NK-1 受体的激活与多种疾病有关, 包括各种炎性疾病、哮喘、以及胃肠道和泌尿生殖道疾病。

人们越来越充分地认识到, 选择性 NK-1 受体拮抗剂对于许多中枢神经系统 and 外周系统的疾病的治疗是有用的。虽然很多这类疾病可以用新药治疗, 但这些现有的治疗药物仍存在许多缺陷。例如, 最新种类的抗抑郁药, 即选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs), 正逐渐成为治疗抑郁症的处方药; 但 SSRIs 具有多种副作用, 包括恶心、失眠、焦虑和性功能障碍。这样将会显著影响患者的顺从性。作为另一个实例, 目前治疗化疗引起的恶心和呕吐用的药物, 如 5-HT₃ 受体拮抗剂, 在控制迟发性呕吐方面是无效的。所以开发 NK-1 受体拮抗剂将会极大地增加更有效治疗这类疾病的能力。因此, 本发明提供了一类强有效的非肽基 NK-1 受体拮抗剂、包含这些化合物的组合物、以及使用这些化合物的方法。

发明概述

本发明提供式 I 化合物或其可药用盐:



(I)

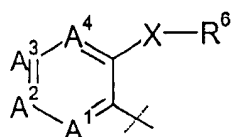
其中:

D 为 C_1-C_3 亚烷基;

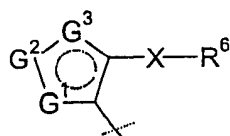
R^1 为苯基,

其任选被 1-3 个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氰基、二氟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基所取代;

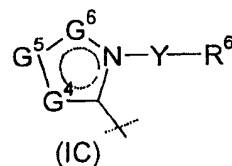
R^4 为选自以下的基团:



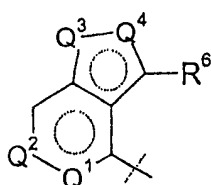
(IA)



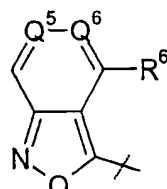
(IB)



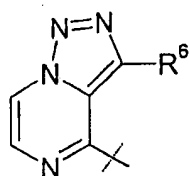
(IC)



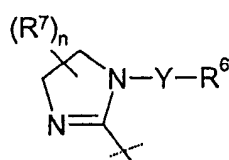
(ID)



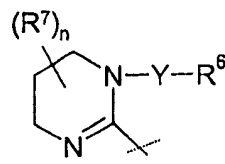
(IE)



(IF)



(IG)



(IH)

其中

$-A^1-A^2-A^3-A^4-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的碳环或杂环, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 独立地为 $-CR^8-$ 或氮, 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中至少一

个必须是 $-\text{CR}^8-$;

$-\text{G}^1-\text{G}^2-\text{G}^3-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的杂环, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 各自独立地为 $-\text{CR}^8-$ 、氮、氧、或硫, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 中只能有一个可以是氧或硫;

$-\text{G}^4-\text{G}^5-\text{G}^6-$, 和它们所连接的原子一起形成芳香性的杂环, 其中 G^4 、 G^5 和 G^6 各自独立地为 $-\text{CR}^8-$ 或氮;

各 R^8 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、三氟甲基和三氟甲氧基;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为氢, C_1-C_4 烷基, 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,

或 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元环;

Q^1 , Q^2 , Q^5 和 Q^6 各自独立地为 $-\text{CH}-$ 或氮;

Q^3 和 Q^4 各自独立地为氧或氮, 其中 Q^3 和 Q^4 中至少一个必须是氮;

R^6 为 C_1-C_4 烷基, C_3-C_6 环烷基, 苯基, 或吡啶基,

该苯基或吡啶基任选被 1-3 个独立选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉代和 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 的取代基所取代;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基, 或 R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元环;

X 为价键, C_1-C_3 亚烷基, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$ 或 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^9-$;

p 为 0, 1 或 2;

R^9 为氢, C_1-C_4 烷基, 或苄基;

Y 为价键, C_1-C_3 亚烷基, 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

n 为 0, 1 或 2;

各 R^7 独立地为 C_1-C_4 烷基;

R^5 为氢, 卤素, 三氟甲基, C_1-C_4 烷基, C_3-C_6 环烷基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, 吡啶氧基, 苯基, 苯氧基, 苯硫基, 苯氨基,

其中所述苯基、苯氧基、苯硫基或苯氨基可任选在苯环上被 1 或 2 个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、和 $-\text{S}(\text{O})_q(\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基) 的取代基取代,

或为选自以下的基团:



其中

W 为价键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_q-$;

q 为 0, 1 或 2;

R^{11} 选自氢, C_1-C_4 烷基, 乙酰基, 苯基, 苄基和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

Z^1 , Z^2 , 和 Z^3 各自独立地为 $-\text{CH}-$ 或氮;

R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基。

式 I 化合物是速激肽受体的拮抗剂。具体讲, 式 I 化合物是速激肽受体 NK-1 亚型的拮抗剂。由于这些化合物能抑制与速激肽过量有关的生理效应, 因而它们可用于治疗多种与速激肽受体激活有关的疾病。这些疾病包括: 焦虑症, 抑郁症, 精神病, 和精神分裂症及其它精神病性疾病; 神经变性疾病如痴呆症, 包括阿尔茨海默氏类早老性痴呆, 阿尔茨海默氏病, AIDS 相关性痴呆, 和 Down 综合症; 脱髓鞘病如多发性硬化和肌萎缩性侧索硬化以及其它神经病变如外周神经病变、糖尿病和化疗引起的神经病, 和带状疱疹后神经痛以及其它神经痛; 急性和慢性阻塞性气道疾病如成人呼吸窘迫综合症, 支气管肺炎, 支气管痉挛, 慢性支气管炎, 干咳和哮喘; 炎症性疾病如炎症性肠病, 牛皮癣, 纤维织炎, 骨关节炎, 和风湿性关节炎; 肌骨骼系统疾病, 如骨质疏松症; 变态反应如湿疹和鼻炎; 超敏性疾病如毒葛; 眼科疾病如结膜炎, 春季结膜炎等; 皮肤病如接触性皮炎, 特应性皮炎, 荨麻疹, 和其它湿疹样皮炎; 成瘾性疾病如酒精中毒; 与应激反应有关的躯体障碍; 反射性交感神经营养不良如肩-手综合症; 胸腺机能障碍; 不利的免疫反应如移植组织的排斥反应以及与免疫增强或抑制有关的疾病如系统性红斑狼疮; 胃肠道不适或与内腔神经元控制有关的疾病如溃疡性结肠炎, Crohn 病和过敏性大肠综合症; 膀胱功能障碍如膀胱逼肌超反射性和尿失禁; 动脉粥样硬化; 纤维变性和胶原病如硬皮病和嗜酸性片吸虫病; 良性前列腺肥大的刺激性症状; 与血压有关

的疾病，如高血压；或血管扩张和血管痉挛病引起的血流障碍，如心绞痛，偏头痛，和 Reynaud 病；呕吐，包括化疗所致恶心和呕吐；以及例如由前述病症引起或相关的疼痛或痛觉(nociception)。

在一个实施方案中，本发明提供药物组合物，其包括作为活性成分的式 I 化合物或其可药用盐，以及一种或多种可药用的载体、稀释剂或赋形剂。

在进一步的实施方案中，本发明涉及制备式 I 化合物用的方法及其中间体。

在另一个实施方案中，本发明提供选择性拮抗 NK-1 受体的方法，包括使该受体与式 I 化合物或其可药用盐接触。

在另一个实施方案中，本发明提供治疗与速激肽过量有关的疾病的方法，该方法包括对需要的患者给药有效量的式 I 化合物或其可药用盐。也就是说，本发明提供了式 I 化合物或其药物组合物在治疗与速激肽过量有关的疾病方面的用途。

另一方面，本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐在制备用于拮抗 NK-1 受体的药物中的用途。因此，本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐在制备利用上述方法治疗与速激肽过量有关的疾病的药物中的用途。

上文所列疾病中，抑郁症、焦虑症、精神分裂症和其它精神病性疾病、呕吐、疼痛、哮喘、炎症性肠病、过敏性大肠综合症以及皮炎是重要的。在这些疾病中，抑郁症和焦虑症特别重要。

因此，在优选实施方案中，本发明提供了治疗大抑郁症的方法，该方法包括对需要的患者给药有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

在另一优选实施方案中，本发明提供了治疗泛化性焦虑症的方法，该方法包括对需要的患者给药有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

在另一优选实施方案中，本发明提供了治疗恐慌病的方法，该方法包括对需要的患者给药有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

在另一优选实施方案中，本发明提供了治疗强迫观念与行为障碍的方法，该方法包括对需要的患者给药有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

在另一优选实施方案中，本发明提供了治疗社会恐怖症的方法，该方法包括对需要的患者给药有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

发明详述

除另有说明外，本发明制备例和实施例中使用的术语与缩写具有其常规含义。例如，“℃”表示摄氏度；“N”表示当量或当量浓度；“mol”表示摩尔；“eq”表示当量；“g”表示克；“L”表示升；“M”表示摩尔或摩尔浓度；“盐水”是指饱和氯化钠水溶液；“MS”表示质谱；“NMR”表示核磁共振光谱；“TLC”表示薄层色谱；“CAN”表示乙腈；“DMF”表示N,N-二甲基甲酰胺，“DMSO”表示二甲亚砜；“Et₂O”表示乙醚；“EtOAc”表示乙酸乙酯；“MeOH”表示甲醇；“EtOH”表示乙醇；“iPrOH”表示异丙醇；“TEA”表示三乙胺，“TFA”表示三氟乙酸；“THF”表示四氢呋喃。

本文所用术语“C₁-C₄烷基”是指具有1-4个碳原子的直链或支链一价饱和脂族链，包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基等。术语“C₁-C₄烷基”的定义包括术语“C₁-C₃烷基”。

术语“取代的C₁-C₄烷基”是指具有1-4个碳原子的直链或支链一价饱和脂族链(如上面C₁-C₄烷基定义中所包括的)，该脂族链进一步在任何碳原子上被1-3个独立选自以下的取代基所取代：羟基，氧代，卤素，C₁-C₄烷氧基，C₁-C₄烷氧基羰基，=N(OH)，吗啉代，和-NR^aR^b，其中R^a为H或C₁-C₄烷基，R^b为H，C₁-C₄烷基，或-C(O)-CH₃，或者R^a和R^b与它们所连接的N一起形成4-7元环。这类4-7元环包括但不限于吡咯烷基，和哌啶子基。

“C₁-C₃亚烷基”是指具有1-3个碳原子的直链或支链二价饱和脂族链，包括但不限于亚甲基，1,2-亚乙基，1,1-亚乙基，1,1-亚丙基，1,2-亚丙基，1,3-亚丙基，和2,2-亚丙基。

“C₁-C₄烷氧基”是指与氧原子连接的含1-4个碳原子的直链或支链烷基链。典型的C₁-C₄烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基等。术语“C₁-C₃烷氧基”包括在术语“C₁-C₄烷氧基”的定义范围内。

“(C₃-C₆)环烷基”表示含有3-6个碳原子的饱和烃环结构。典型的C₃-C₆环烷基包括环丙基、环戊基、环己基等。

“卤代”、“卤素”或“卤化物”表示氯、氟、溴或碘原子。优选的卤素包括氯和氟。

“C₁-C₄ 烷氧基羰基”是指如上所定义的直链或支链 C₁-C₄ 烷氧基链，并且通过烷氧基的氧原子与羰基基团连接。典型的 C₁-C₄ 烷氧基羰基包括甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，异丙氧基羰基，丁氧基羰基，叔丁氧基羰基等。

术语“Pg”表示醇羟基、羧基或氨基保护基。典型的保护基包括四氢吡喃基(THP)，硅烷类如三甲基甲硅烷(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷(TBDMS)、和叔丁基二苯基甲硅烷(TBDPS)，甲氧基甲基(MOM)，苄基(Bz)，对-甲氧基苄基，甲酰基，乙酰基(Ac)，和叔丁氧羰基(t-BOC)。典型的羧基保护基可包括甲基、乙基和叔丁基。保护基的选择与使用是本领域公知并能理解的。例如，参见 Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience); Protecting Groups, Philip J. Kocienski, Thieme Medical Publishers, inc: New York 1994, 第 2、4、6 章。

应当理解，当 R⁶ 是吡啶基时，该基团可以是吡啶-2-基，吡啶-3-基，或吡啶-4-基。当 R⁶ 是呋喃基或噻吩基时，所述基团可以通过其 2-，或 3-位进行连接。当 R⁶ 是吡咯基，或咪唑基时，所述基团可以通过其 1-、2-或 3-位进行连接。

本发明化合物可以立体异构体形式存在。本文使用 Cahn-Prelog-Ingold 的(R)-和(S)-命名法以及相对于甘油醛异构体的立体化学的 L-和 D-命名法来表示特定异构体。特定立体异构体可以通过立体有择合成制备，或者可以利用本领域已知的技术进行拆分和回收，例如使用手性固定相色谱法，以及分级结晶由用于此目的的试剂所形成的加成盐。拆分和回收特定立体异构体的有用方法是本领域已知的，并且记载在下列文献中：E.L.Eliel 和 S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, (Wiley-Interscience 1994)，和 J. Jacques, A. Collet, 和 S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley-Interscience 1981)。应当理解，本发明意在所有对映体以及对映体的混合物，包括外消旋体在内。

本领域专业技术人员不难认识到，本发明化合物可以互变异构体形式存在。因此，应当理解的是式(I)化合物的互变异构体也包括在本发明中。

本发明包括式 I 化合物的可药用盐。本发明的化合物可以带有足够碱性的官能团，因此可以与多种无机酸或有机酸反应生成可药用盐。

本文所用术语“可药用盐”是指上述式 I 化合物的盐。应当理解，构成本发明任何盐的一部分的具体抗衡离子通常并不重要，只要这种盐作为一个整体是可药用的并且所述抗衡离子不会对盐的整体性质有不利影响即可。

式 I 化合物及本文所述中间体能够与各种不同的有机酸和无机酸形成可药用的酸加成盐，并且包括药物化学中常用的生理上可接受的盐。这些盐也是本发明的一部分。可药用的酸加成盐是由本领域公知的可药用酸形成的。这些盐包括 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) 中列出的可药用盐，它们是本领域技术人员已知的。用于形成这类盐的典型无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸、偏磷酸、焦磷酸等。也可以使用由有机酸形成的盐，这些酸如脂族单和二羧酸，苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸、芳族羧酸、脂族和芳族磺酸。这些可药用盐因此包括乙酸盐、苯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻-乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、氢溴酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、 α -羟基丁酸盐，丁炔-1,4-二羧酸盐，己炔-1,4-二羧酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、对甲苯二甲酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、苯磺酸盐、对-溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1,5-磺酸盐，对-甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐等。

本文所用术语“患者”是指患有有一种或多种与过量速激肽有关疾病的哺乳动物。在该术语的含义范围内，豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、马、牛、羊和人都是哺乳动物的实例。但应当理解，最优选的患者则指人。还应当理解，本发明特别涉及对哺乳动物 NK-1 受体的抑制。

还应当认识到,通过用有效量的式 I 化合物治疗目前已患有所述疾病的患者或预防性治疗罹患所述疾病的患者,本领域专业技术人员可以对所述疾病产生作用。因此,术语“治疗”是指可以减慢、阻断、停滞、控制、或终止本文所述疾病进程的所有过程,并且包括预防性治疗这类疾病,但不一定表示能全部消除所述疾病的所有症状。

本文所用术语式 I 化合物的“有效量”是指能有效治疗本文所述疾病的量。

对于药物活性化合物的各个组,只有某些组化合物在它们的最终应用方面是优选的。下文描述本发明的优选实施方案。

优选化合物是其中 R^4 为式 (IA), (IB) 或 (IC) 的那些化合物。最优选的 R^4 基团是式 (IA) 基团。

当 R^4 为式 (IA) 基团时,本发明的优选方案如下:

- (a) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 是 $-N-CR^8-CR^8-CR^8-$.
- (b) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 是 $-N-N-CR^8-CR^8-$.
- (c) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 是 $-N-CR^8-N-CR^8-$.
- (d) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 是 $-N-CH-CH-CR^8-$.
- (e) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 是 $N-N-CH-CR^8-$.
- (f) $-A^1-A^2-A^3-A^4-$ 是 $-N-CH-N-CR^8-$.
- (g) R^8 是氢.
- (h) R^8 是 $-NR^{12}R^{13}$.
- (i) R^{12} 和 R^{13} 各自为氢.
- (j) R^1 是被两个选自卤素和三氟甲基的取代基取代的苯基.
- (k) R^1 是 3,5-双-三氟甲基-苯基
- (l) R^5 是式 (IK) 的基团, 其中 Z^2 为氮.
- (m) R^5 是苯基.
- (n) R^5 是吡啶-4-基.
- (o) R^5 是吡啶-3-基.
- (p) X 为 $-C(O)-$.
- (q) X 为 C_1-C_3 亚烷基.

(r) R^6 是苯基, 其任选被 1-3 个独立选自卤素、氟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉代和 $-NR^{14}R^{15}$ 的取代基所取代。

(s) R^6 是 2-氯-苄基。

(t) 优选的其中 R^4 为式 (IA) 基团的化合物包括: {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-3-基]-苄基-甲酮, {5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-咪唑-5-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-咪唑-5-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苄基)-甲酮, {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, {3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲酮, 和 {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3] 三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苄基)-甲醇。

其中 R^4 为式 (IB) 基团的本发明优选方案如下。

(a) $-G^1-G^2-G^3-$ 是 $-N-O-CR^8-$ 。

(b) $-G^1-G^2-G^3-$ 是 $-O-N-CR^8-$ 。

(c) R^8 是 C_1-C_4 取代烷基。

(d) R^1 是被两个选自卤素和三氟甲基的取代基取代的苄基。

(e) R^1 是 3,5-双-三氟甲基-苯基

(f) R^5 是其中 Z^2 为氮的式 (IK) 基团。

(g) R^5 是苯基。

(h) R^5 是吡啶-4-基。

(i) R^5 是吡啶-3-基。

(j) X 是 $-C(O)-$ 。

(k) X 是 C_1-C_3 亚烷基，

(1) R^6 是苯基，其任选被 1-3 个独立选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉代和 $-NR^{14}R^{15}$ 的取代基所取代。

(m) R^6 是 2-氯-苯基。

(n) 优选的其中 R^4 为式 (IB) 基团的化合物包括：[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮和 [3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮。

其中 R^4 为式 (IC) 基团的本发明优选方案如下：

(a) $-G^4-G^5-G^6$ 是 $-N-N-CR^8-$ 或 $-N-N-N-$ 。

(b) R^8 是 C_1-C_4 取代烷基。

(c) R^1 是被两个选自卤素和三氟甲基的取代基所取代的苯基。

(d) R^1 是 3,5-双-三氟甲基-苯基。

(e) R^5 是式 (IK) 的基团。

(f) R^5 是苯基。

(g) Z^2 是氮。

(h) R^5 是式 (IJ) 的基团，其中 W 为 $-O-$ 或 $-NR^{11}-$ 。

(i) R^{11} 是 C_1-C_4 烷基。

(j) Y 是价键。

(k) Y 是 C_1-C_3 亚烷基

(1) R^6 是苯基，其任选被 1-3 个独立选自卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉代和 $-NR^{14}R^{15}$ 的取代基所取代。

(m) R^6 是 2-氯-苯基。

专业技术人员应当理解, 其它优选方案可以通过组合上述优选方案, 或参照本文给出的实施例进行选择。

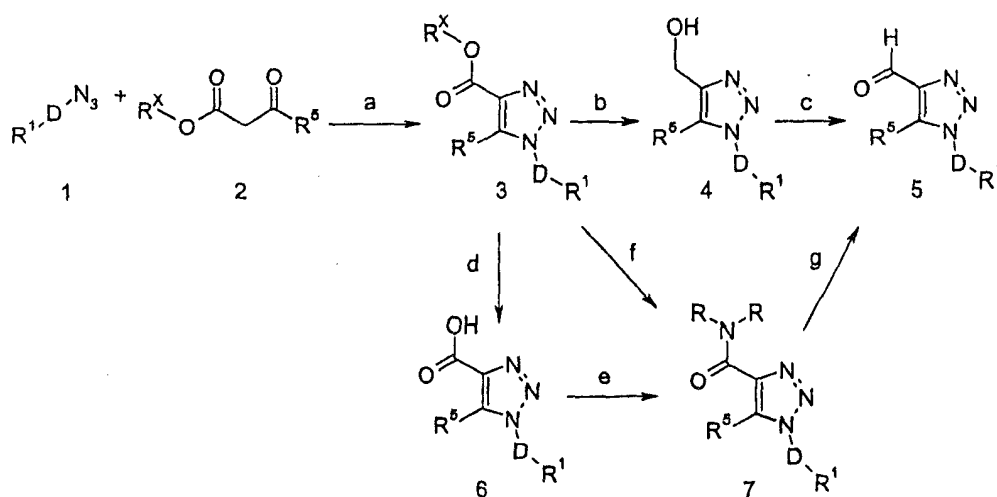
反应流程

本文所述化合物可以按照下列反应流程和实施例进行制备。关于本发明化合物的如何制备, 应当理解的是这些实施例并不构成任何限制。

专业技术人员应当理解, 某些取代基的引入将会在式(I)化合物中产生不对称性。本发明意在所有对映体以及这些对映体的混合物, 包括外消旋体在内。包含手性中心的本发明化合物优选为单一对映体。

本发明化合物可以用多种不同方法制备, 其中的一些见下面的反应流程所述。本领域专业技术人员不难认识到, 为获得式(I)化合物, 下述反应流程中个别步骤的顺序是可以改变的。生成式(I)化合物需要的特定步骤顺序取决于所合成的具体化合物、起始化合物、以及取代基团的相对不稳定性。

流程 1:



在流程 1 中, 式(3)的三唑化合物是由式(2) β 酮酯如 β -酮 C_1-C_6 烷基或苄基酯与式(1)叠氮化物反应生成。这类成环反应是本领域公知和能理解的。参见 Savini 等, *Farmaco* (1994) 49(5): 363-370;

Martini 等, *J. Pharm. Sci.* (1988) 77(11): 977-980; Sun 等, *Magn. Reson. Chem.* (1998) 36(6): 459-460; Settimo 等, *Farmaco Ed. Sci.* (1983) 38(10): 725-737; Olesen 等, *J. Heterocycl. Chem.* (1984) 21: 1603-1608; L'abbe 等, *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1987) 96(10): 823-824; Julino 等, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1998) 10: 1677-1684; Mamedov 等, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans)* (1993) 29(5): 607-611; Wender 等, *Tetrahedron Lett.* (1987) 28(49): 6125-6128; Freitas 等, *J. Heterocycl. Chem.* (1995) 32(2): 457-462; Cottrell 等, *J. Heterocycl. Chem.* (1991) 28(2): 301-304. 式(3)产物可以用本领域公知的技术进行分离与纯化, 例如沉淀、过滤、提取、蒸发、研制、层析和重结晶。

式(I)叠氮化物为市售品, 或者可以通过使相应的卤化物或磺酸酯衍生物与叠氮化物源如 NaN_3 、 LiN_3 , 或叠氮四丁铵(Bu_4NN_3) (优选 NaN_3) 在适当溶剂混合物如 DMSO 和水中反应来合成。

另一方面, 专业技术人员还应当理解, 可以在步骤 a 的反应中使用丙二酸酯衍生物替换所述的 β 酮酯。丙二酸酯和 β 酮酯都是本领域公知公认的。参见 Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Zanirato, Z. "Mastering β -Keto Esters," *Chem. Rev.* 1995, 95, 1065-1114.

当选择丙二酸二烷基酯作为起始试剂时, 式(3)产物中的 R^5 是羟基。该羟基能够很容易地转化为相应的卤化物中间体。此类转化是本领域公知公认的。参见 Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1982, 627-630.

步骤 b 描述了将式(3)的 1H-[1, 2, 3]三唑-4-羧酸酯还原成式(4) 1H-[1, 2, 3]三唑-4-基-甲醇的反应。这种还原步骤是本领域公知公认的。参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第2版, 版权1999, John Wiley & Sons, pp 1117-1120.

在步骤 b 的一种变化方式中, 可以使用适当还原剂来还原式(3)的 1H-[1, 2, 3]三唑-4-羧酸酯, 这些还原剂如硼氢化钠、氢化铝锂、硼氢化锂、或二异丁基氢化铝, 其中硼氢化钠是优选还原剂。这类反应通常是在溶剂中进行, 如 MeOH、EtOH、iPrOH、THF、甲苯、二氯甲烷或其混合物。优选的溶剂是无水乙醇。产物可以用上述技术分离与纯化。

式(4)的烷基-羟基基团的氧化是本领域公知的。代表性的实例见步骤 c 所示, 其中式(4)的 1H-[1, 2, 3]三唑-4-基-甲醇通过与适当氧化剂如氧化锰反应而被氧化。其它氧化剂包括吡啶-三氧化硫配合物、1, 1, 1-三乙酰氧基-1, 1-二氢化-1, 2-苯并二氧杂环戊烯-3(1H)-酮(Dess-Martin 试剂)、氯铬酸吡啶𬝓、重铬酸吡啶𬝓、以及使用 N-甲基吗啉-N-氧化物(NMO)作为助氧化剂的催化性过钨酸四丁铵。式(5)的醛可用上述技术分离。

水解式(3)的羧酸酯生成相应式(6)羧酸的反应是公知反应。参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第 2 版, 版权 1999, John Wiley & Sons, pp 1959-1968。例如, 将合适的式(3)酯溶于适当溶剂如甲醇或二噁烷和水中, 用合适的碱如 NaOH 或 LiOH 处理, 生成式(6)化合物。

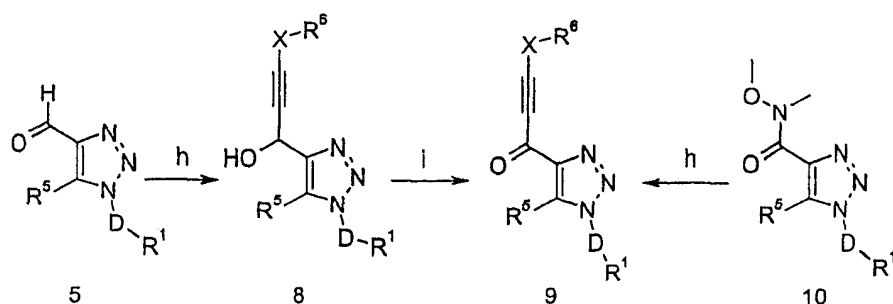
在步骤 6 中, 羧酸如式(6)羧酸与适当胺在标准肽偶联条件下进行的偶联反应对本领域技术人员而言是公知的。具体讲, 胺和羧酸之间的偶联是在肽偶联剂存在下, 任选存在催化剂的条件下进行。适当的肽偶联剂包括 N, N'-羰基二咪唑(CDI), N, N'-二环己基碳二亚胺(DCC), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC), 和 1-(3-(1-吡咯烷基)丙基)-3-乙基碳二亚胺(PEPC)。用于偶联反应的适宜催化剂包括 N, N-[二甲基]-4-氨基吡啶(DMAP)。这类偶联反应是本领域公知公认的。参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第 2 版, 版权 1999, John Wiley & Sons, pp 1941-1949。

另一方面, 可以将式(6)化合物转化为酰氯衍生物(优选通过与草酰氯和 DMF 反应), 然后再用于酰化合适的胺, 生成式(7)化合物。这类酰化反应是本领域公知公认的。参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第 2 版, 版权 1999, John Wiley & Sons, pp 1929-1930。产物可以用上述技术分离与纯化。

本领域专业技术人员还应当理解, 利用三烷基铝试剂和适当胺可以直接转化式(3)羧酸酯, 形成式(7)酰胺, 或者利用氨基镁也可以得到式(7)化合物。式(7)通过用适当还原剂如二异丁基氢化铝、氢化铝锂或硼烷-二甲硫醚配合物处理, 可以进一步还原式(7)(步骤 g), 得到式(5)的醛。参见 Larock, R., *Comprehensive Organic Transformations*, 第 2 版, Wiley-VCH: New York, 1999,

pp1269-1271.

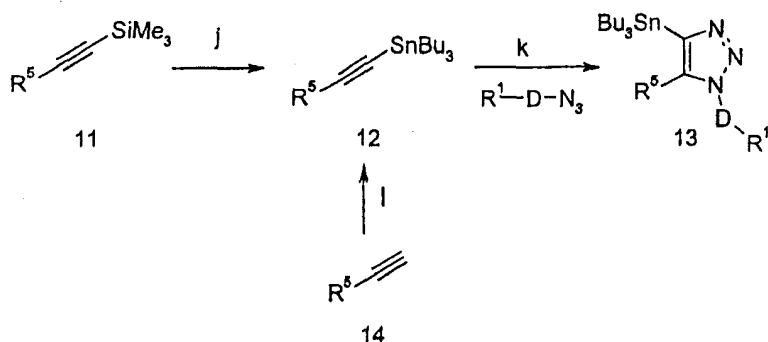
流程 2



式(9)的炔基-酮可以由式(5)的醛(参见流程 1)或式(10)的 N-甲基-N-甲氧基酰胺衍生物合成。

步骤 h 描述了炔基阴离子加成到式(5)的醛或式(10)的 N-甲基-N-甲氧基酰胺上的反应。炔基阴离子通过用适当碱处理适宜的炔烃生成, 所述碱如甲基锂、正丁基锂、叔丁基锂、二异丙基氨基锂, 优选甲基或乙基溴化镁。当使用式(5)的醛时, 式(8)的羟基中间体可被氧化成式(9)酮。这类反应是本领域公知的。参见 Larcok, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 第 2 版, Wiley-VCH: 1999, pp 1934-1246。另一方面, 当使用式(10)的 N-甲基-N-甲氧基酰胺衍生物时, 可以直接获得式(9)化合物。

流程 3



式(13)锡烷可以通过式(1)的适当叠氮化物与式(12)的适当锡烷

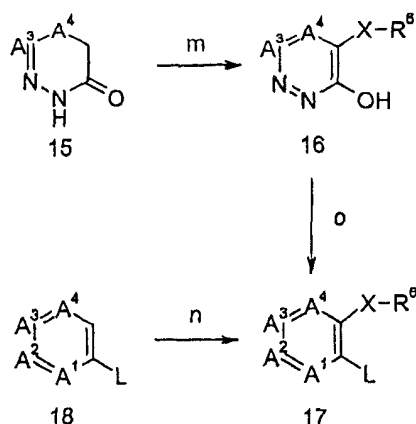
基乙炔反应获得。将反应物在适当溶剂如苯、氯仿、THF、(优选)甲苯中混合,加热至反应完成。用本领域已知的以及上文所述的技术分离并纯化式(13)化合物。

式(12)的锡烷基-乙炔易从市场上购得,或者可以由式(11)或(14)的化合物制备。可以将式(11)化合物溶解在适当溶剂如 THF 中,接着加入双(三丁基)氧化锡和适当脱甲硅烷基化试剂,如 TBAF (四丁基氟化铵)或三甲基甲硅烷醇钾。另一方面,式(12)化合物是通过在-15至-10℃下将炔烃溶解在适当溶剂如乙醚或 THF 中来制备的。向此混合物中加入 nBuLi,其后加入三丁基氯化锡。式(12)化合物可以直接使用,或者用上述技术进行分离与纯化。

各种不同的式(12)锡烷基乙炔化物的形成在其它文献中已有记载。例如,参见 WO 00/51614; WO 00/01702; WO 98/46228; Lambert 等, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* (2001) 6: 964-974; Yamamoto 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* (1991) 12: 3253-7; Zhou 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991) 11: 2827-30; Warner 等, *J. Org. Chem.* (1994), 59(19): 5822-23; 和 Jacobi 等, *Journal of the American Chemical Society* (2000), 122 (18): 4295-4303.

式(11)的甲硅烷基-乙炔化合物易从市场上购得。另一方面,专业技术人员应当认识到,式(11)化合物也可以通过适当的芳基卤化物与三甲基甲硅烷基乙炔反应制备,从而生成甲硅烷基炔烃。该反应在碘化铜和钯催化剂如二氯二(三苯膦)钯(II)存在下进行。其它适宜的催化剂包括 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。

流程 4



要制备其中 L 可以是卤化物, 三甲基甲硅烷基 (TMS) 或三氟甲磺酸酯 (triflate), 优选溴化物的式 (17) 化合物, 可以在适当溶剂如乙醚, 或 (优选) THF 中用合适的碱如 LDA (二异丙基氯化锂) 或 LiTMP (四甲基哌啶锂) 处理式 (18) 的杂芳基物, 然后与市售醛反应 (步骤 n), 生成式 (17) 的取代杂芳族化合物, 其中 X 为 -CH(OH)-。式 (17) 化合物可以用上述技术分离与纯化。

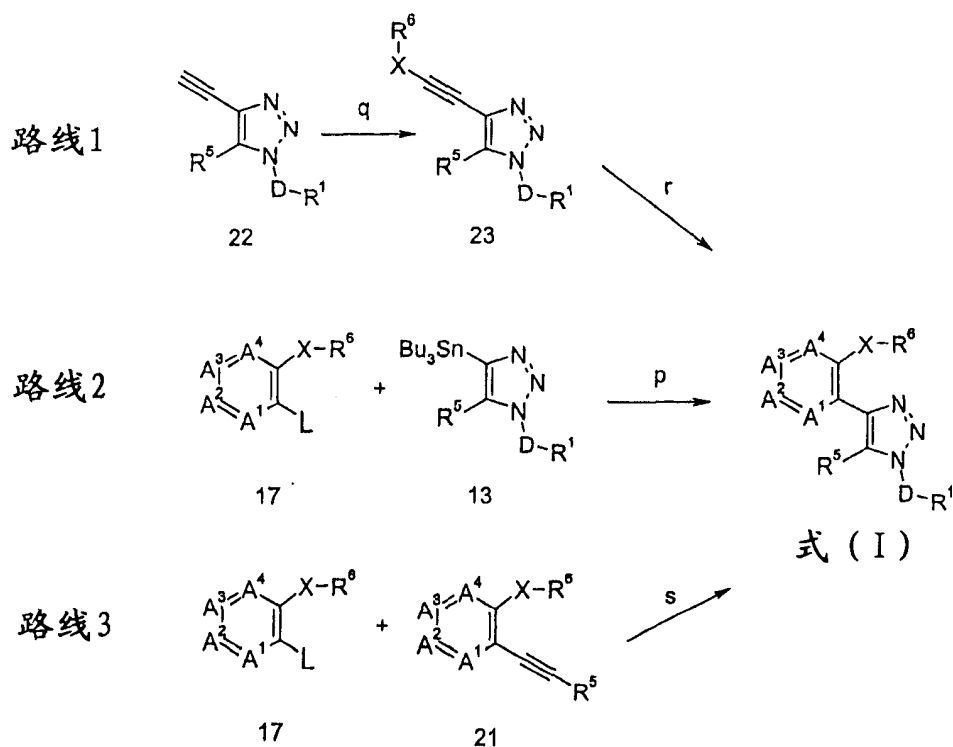
另一方面, 对于其中 A¹ 和 A⁴ 都为氮的式 (17) 化合物的制备, 可以将式 (18) 的 5-溴嘧啶和市售醛溶解在适当溶剂如乙醚中, 加热到回流状态。加入适当碱如 LDA, 得到式 (17) 化合物, 它可以用上述技术加以分离与纯化。参见文献: Kress, T. J., J. Org. Chem., 1979, 44 (13), 2081-2082. 本领域专业技术人员应能理解, 使用式 R⁶-X-X-R⁶ 的适当取代二硫化物替代醛, 也可以得到式 (17) 化合物, 其中 X 为硫。

其中 X 为 -CH(OH)- 的式 (17) 化合物可以用本领域公知的方法氧化成式 (17) 的酮, 其中 X 为 -C(O)-。例如, 可以将醇溶解在适当溶剂中, 如甲苯或 CH₂Cl₂, 然后加入 MnO₂。酮的分离与纯化可以用本领域公知的技术进行。公认的是, 也可以使用其它氧化条件来获得其中 X 为 -C(O)- 的式 (17) 化合物。例如, 可以利用 Dess-Martin periodinane 来完成这种氧化。其它的氧化条件是本领域公知的。参见 Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 第 2 版, Wiley-VCH: New York, 1999, pp 1234-1246。

如步骤 m 所示, 制备其中 A¹ 和 A² 都为氮的式 (17) 酮的另一方法是

在适当碱如 NaOH、或 KOH 的存在下，使式 (15) 的二氢吡嗪酮与式 (19) 的适当醛在合适溶剂如 MeOH 或 EtOH 中反应。优选的组合是在 EtOH 中使用 KOH。其中 X 为亚甲基的式 (16) 化合物用本领域公知以及上文所述方法加以分离与纯化。通过用乙酸和重铬酸钠溶液处理和加热，可以将亚甲基可以进一步氧化，从而生成其中 X 为 $-(C=O)-$ 的式 (16) 化合物。式 (16) 的羟基吡嗪然后与溴化剂如三溴氧化磷化合，生成式 (17) 化合物，其分离与纯化按上所述进行。参见文献 Kandile, N., *Acta Chimica Hungarica.*, 1990, pg. 829; Ismail, M., *Indian J. Chem.* 1998, pg. 1007; Ismail, M. *Synthetic Communications*, 1998, pg. 3609.

流程 5



在流程 5，路线 1 中，其中 A^1 ， A^2 ， A^3 和 A^4 各自为 CR^8 的式 (I) 化合物可由其中 X 为 $-(C=O)-$ 的式 (23) 化合物制备。专业技术人员应当认识到，制备这类芳基基团的条件是本领域公知的。例如，其中 X 为 $-(C=O)-$ 的式 (23) 化合物可以在氯苯中与吡嗪酮反应，生成式 (24) 的化合物，其中 A^1 ， A^2 ， A^3 和 A^4 各自为 $-\text{CH}-$ 。式 (I) 产物可以很方便地用本领域

域专业技术人员公知的方法纯化，例如硅胶色谱法。式(22)的化合物可以用流程1中所述的式(5)醛制备。使该醛与酯如(1-重氮基-2-氧代丙基)-膦酸二甲酯反应，生成式(23)的炔烃。该反应在适当溶剂中进行，如 MeOH 或 EtOH。专业技术人员将能认识到，其中 X 为 -CH(OH)- 的式(23)化合物可以利用上面流程2中所述的类似反应由式(22)炔烃制备。此外，利用本领域已知的或上面流程4所述的方法，可以将其中 X 为 -CH(OH)- 的式(23)化合物氧化成其中 X 为 -C(O)- 的式(23)化合物。

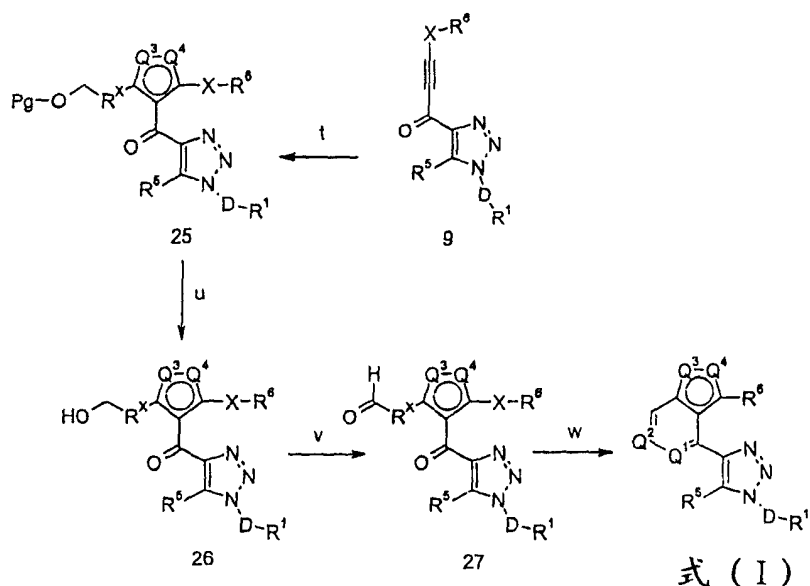
在流程5，路线2，步骤p中，是将钯催化剂，如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ， $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ，或二氯二(三苯膦)钯加到式(17)的卤化物或三氟甲磺酸酯和式(13)锡烷的脱气溶液中。用于步骤p反应的优选钯催化剂为 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 。该反应是在氮气氛围中在密封容器内在适当溶剂中进行，如苯、甲苯、或(优选)DMF。式(24)产物的分离与纯化可按上所述进行。

通过用氢化铝锂处理，可以将式(I)酮化合物还原为其中 X 为 -CH(OH)- 的化合物。产物可以用上述技术加以分离与纯化。类似的转化已有记载，并且是本领域已知的。

另一方面，如路线3所示，式(I)化合物也可以通过式(21)中间体制得。将式(17)的溴化物溶解在适当溶剂中(如苯或甲苯)，然后加入炔烃或炔基-锡烷。反应在钯催化剂存在下进行，如单独使用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ， $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ，或四(三苯膦)钯，或与 CuI 结合使用。在适当溶剂如甲苯中，将式(21)的炔烃产物进一步与合适的式(1)叠氮化物(其制备见流程1所述)混合，加热得到式(I)化合物。式(I)化合物可以用本领域已知的或上文所述的技术加以分离与纯化。

流程 6

路线1



其中 R^1 为式 (ID) 基团的式 (I) 化合物如流程 6, 路线 1 所述制备。在式 (9)、(25)、(26) 和 (27) 的各化合物中, X 为价键。式 (25) 化合物可以由式 (9) 炔烃 (见流程 2 所述) 制备。专业技术人员应当理解, 用氧化腈环化式 (9) 的炔烃, 能生成其中 Q^3 和 Q^4 分别为 N 和 O 的式 (25) 化合物, 而其中所用氧化腈则是通过在异氰酸酯和碱如三乙胺存在下化合适当取代的硝基烷烃或通过在三乙胺存在下化合任选取代的氯-腈制得。有关此类环化反应的实例, 参见 Joule, J.A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 第 4 版, Blackwell Science, Inc.: Malden, MA, 2000, pp 442-448; Hussein, Ahmed Q.; El-Abadela, Mustafa M.; Sabri, Wail S. *Heterocycles from nitrile oxides I* (氧化腈制备杂环 I); *J. Heterocycl. Chem.* (1983), 20(2), 301-4。专业技术人员应当知道, 其中 Pg 为保护基如 THP 或三甲基甲硅烷的式 (25) 化合物可以如步骤 *u* 所示进行脱保护。将被护醇溶解在适当溶剂如 MeOH 或 EtOH 中, 用酸如 p-TsOH $\cdot$ H₂O (对-甲苯磺酸) 或 CSA (樟脑磺酸) 处理。另一方面, 通过用 THF、水和乙酸组成的混合物处理, 也可以释放出所述醇。产物如前所述进行分离与纯化, 或者也可以不经纯化而直接使用。对于其中 R^5 为卤化物如氯化物的式 (25) 或 (26) 化合物, 可以用适当亲核试剂对其进行取代, 以便进一步

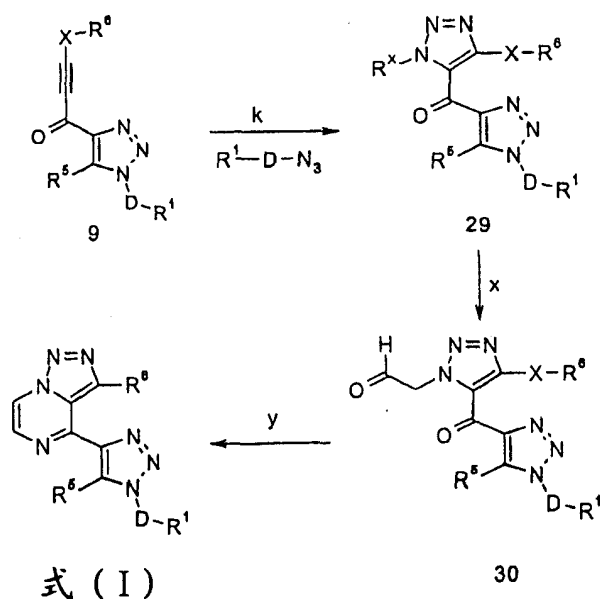
完成式(25)或(26)的化合物, 其中的亲核试剂例如包括(但不限于)伯胺、仲胺、醇或硫醇。参见 March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 版权 1985, John Wiley and Sons, Inc., pp 255-446。

如步骤 v 所示, 含醇羟基的式(26)化合物可以用本领域技术人员公知的方法氧化成式(27)的化合物, 如流程 1, 步骤 c 所述。例如, 通过在 CH_2Cl_2 中与 DMSO、草酰氯和三乙胺的混合物反应, 可以将所述醇氧化。这些以及其它氧化条件见 Larock, R. C. 所述 (*Comprehensive Organic Transformations*, 第 2 版, Wiley-VCH: New York, 1999, pp 1234-1246)。专业技术人员也可以使用缩醛基替代式(26)中的羟基, 然后通过酸性水溶液条件下处理该缩醛化合物, 生成式(27)的醛。

其中 Q^1 和 Q^2 都为氮的式(I)化合物, 可以利用本领域公知的条件由其中 R^x 为价键的式(27)的醛制备。具体讲, 是向在适当溶剂(如乙酸)内的式(27)醛中加入胍。其它合适溶剂包括 MeOH 和 EtOH。式(I)产物可以用本领域公知的技术, 例如快速色谱法加以分离与纯化。

专业技术人员应当理解, 当 Q^1 为氮而 Q^2 为 CR^8 时, 式(I)化合物可以通过用适当氮源如乙酸铵或氨在适当溶剂如乙酸、加成或乙醇中处理相应的式(27)醛(其中 R^x 为亚甲基)来制备。产物可以用本领域公知的技术加以纯化与分离。

路线2

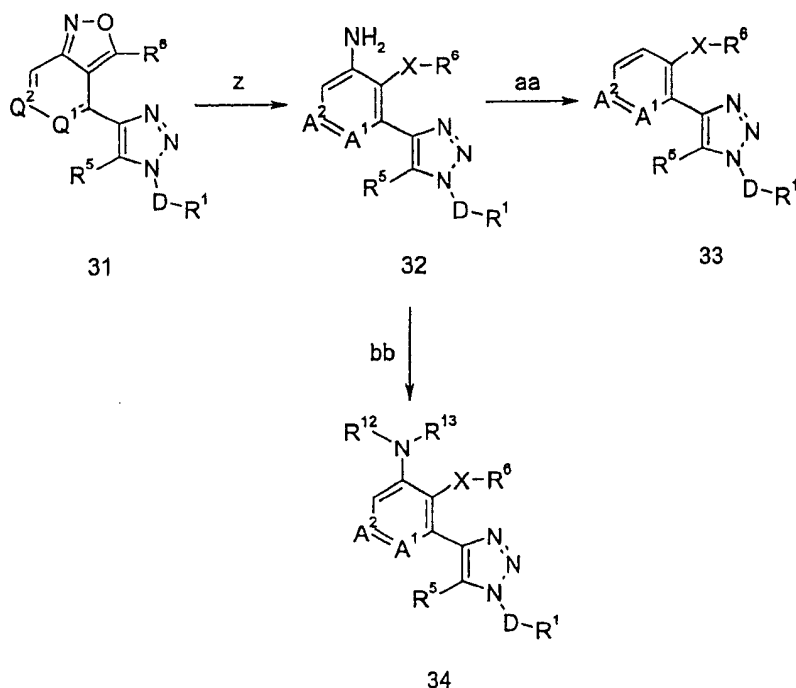


其中 R^4 为式 (IF) 二环基的式 (I) 化合物可以按路线 2 所述制备。在式 (9)、(29) 和 (30) 的各化合物中, X 为价键。式 (30) 的酮醛可以利用本领域技术人员公知的多种反应条件由式 (29) 化合物制备。当 R^x 为 2, 2-二甲氧基-乙基或 2, 2-二乙氧基-乙基时, 将缩醛溶解在丙酮/水混合物中, 加入适当酸, 例如 p-TsOH、CSA 或 HCl。另一方面, 正如本领域专业技术人员所知, 反应可以在加压容器中在乙酸与水混合物存在下进行。式 (30) 的产物可以用本领域公知的以及上文所述的技术加以分离与纯化。

R^x 也可以是被适当保护基(如 THP 或三甲基甲硅烷)保护的醇。对于这类式 (29) 化合物, 可以基本上按照上述路线 1 所述的步骤 u 和 v 将醇脱保护并进一步氧化。通过使式 (9) 化合物和式 (1) 叠氮化物按照前面流程 3, 步骤 k 所述的反应条件进行反应, 可以合成式 (29) 化合物。

如步骤 y 所示, 可以将式 (30) 的醛转化为式 (I) 化合物, 其中 R^4 为式 (IF) 的基团。向式 (30) 醛在适当溶剂如乙酸的溶液内加入合适的氮源, 如乙酸铵或氨。其它合适溶剂是本领域公知的, 并且包括无水 MeOH, EtOH 或 THF。式 (I) 化合物可以用本领域公知技术加以分离与纯化。

流程 7



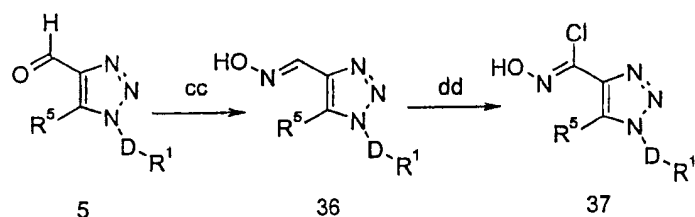
流程 7 说明式 (I) 化合物 (如式 (31)–(34) 化合物所示) 可以进一步转化以完成本发明。专业技术人员应当知道, 式 (32) 的二环化合物可以发生 N-O 键裂, 从而生成式 (31) 化合物, 其中 R^1 为式 (IA) 基团, 并且其中的 A^3 为 $-CH-$ 和 A^4 为 $-CR^8-$, 其中 R^8 为 NH_2 。这类反应见流程 7, 步骤 z 所述。具体讲, 将二环异𫁁唑溶解在适当溶剂如乙腈中。向反应中加入六烷基钼和水。专业技术人员应当知道, 加热溶液有利于反应进行。式 (32) 产物可以用本领域公知的技术进行纯化与分离, 如使用硅胶色谱法或重结晶法。这类反应在本领域中已有叙述。参见 Nitta 等, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1982) 877。另一方面, N-O 键裂可以使用 $H_2/Pt-C$ 在加压容器中进行。

如步骤 aa 所示, 式 (32) 的氨基取代化合物可以进行脱胺化反应, 生成其中 A^3 和 A^4 都为 $-CH-$ 的化合物。将上述胺溶解在适当溶剂如 THF 中, 向形成的溶液中加入亚硝酸酯化合物, 如亚硝酸异戊酯或亚硝酸叔丁酯。用本领域公知的技术浓缩并纯化反应产物。

另一方面, 如步骤 bb 所示, 式 (32) 的胺可以被进一步取代。将胺溶解在吡啶中, 加入酰化剂如乙酸酐或乙酰氯。其它合适的助溶剂包

括 CH_2Cl_2 , THF 和乙醚。反应产物可以用专业技术人员公知的技术进行分离与纯化, 包括硅胶色谱法。这类反应是本领域公知的, 如 Greene 等所述: *Protective Groups in Organic Synthesis*, New York: John Wiley and Sons (1981) 251-253.

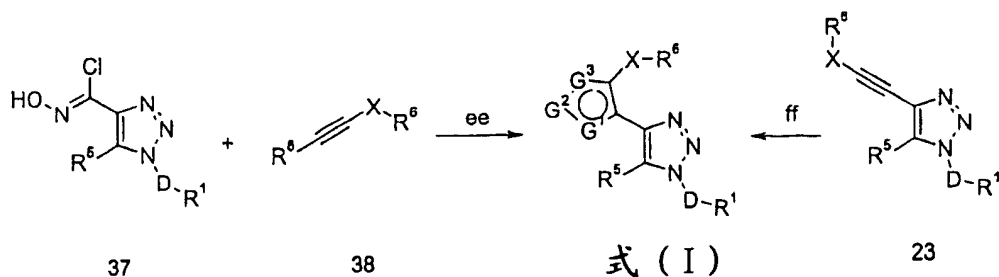
流程 8



在流程 8 中, 式 (5) 醛 (如流程 1 所述) 在适当溶剂如甲醇中用羟胺盐酸盐和羧酸盐如乙酸钠处理, 生成式 (36) 化合物。这种反应是本领域公知的。参见 Bousquet, E. W.; *Org Syn* 1943, II, 313.

式 (36) 化合物在适当溶剂如二甲基甲酰胺中用氯化剂如 N-氯代琥珀酰亚胺处理, 生成式 (37) 的羟基偕氯代亚胺。该反应也是本领域公知的。参见 Torssell, K.B.G. *Nitriles Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, 1998。如下面的流程 10 所述, 式 (37) 化合物可用于制备其中 R^4 为式 (IB) 基团的式 (I) 化合物。

流程 10



在流程 10 中, 在适当碱如三乙胺存在下, 用硝基烷基或取代的硝基烷基化合物和异氰酸酯如 1,4-苯基-二异氰酸酯处理式 (I) 化合物。

该反应适宜在适当溶剂如甲苯或苯中进行,从而得到这种式(I)化合物,其中 $-G^1-G^2-G^3-$ 为 $-O-N-CR^8-$ 或 $-CR^8-N-O-$ 。对于其中 R^5 为卤化物如氯化物的式(I)化合物,同样可以知道的是本领域技术人员可按流程6所述进行亲核置换反应,以便进一步完成用于 R^5 所表示基团的本发明。

当式(I)化合物含有羟基保护基时,通过在溶剂如甲醇、乙醇或THF中用合适的酸如对-甲苯磺酸、CSA、或HCl对反应产物进行后续处理,可以裂解所述保护基。产物可以用本领域公知的技术进行纯化,如使用柱色谱法。

硝基烷烃和取代的硝基烷烃是本领域公知的。这些化合物为市售品或者很容易通过硝基甲烷与羰基化合物反应、或者通过用亚硝酸银或亚硝酸钠置换卤化物而制得。参见Simoni, D.等, Tetrahedron Lett., 1997, 38 (15) 2749-2752; Simoni, D.等, Tetrahedron Lett., 2000, 41 (10), 1607-1610; Dauben, H. J. Jr., Org Synth., 1963, IV, 221.

其中 $-G^1-G^2-G^3-$ 为 $-CH-N-NH-$ 的化合物可以通过在适当溶剂如甲苯中用重氮甲烷处理式(23)化合物来制备。该反应易在加压密封反应容器中进行,酌情加热。吡唑产物可以用本领域公知的技术加以浓缩并纯化。

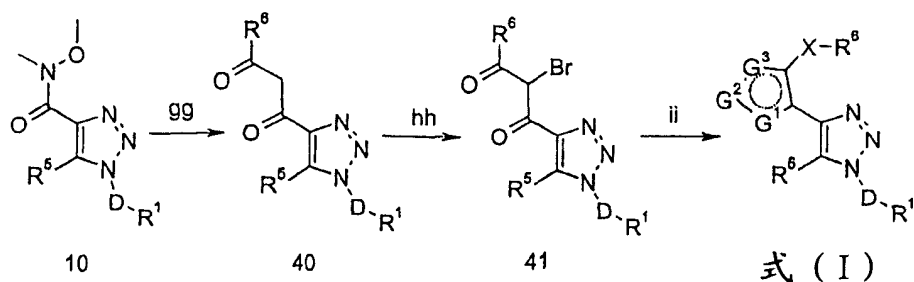
在适当溶剂如甲苯中化合式(23)化合物与三甲基甲硅烷基叠氮,可以制得其中 $-G^1-G^2-G^3-$ 为 $-N-N-NH-$ 和 $-NH-N-N-$ 的式(I)化合物的互变异构体混合物。该反应适宜在加压密封反应容器中进行,酌情加热。混合物可以用本领域技术人员已知的纯化技术如柱色谱法纯化。

另一方面,通过用式(38)的炔烃处理式(37)的化合物(步骤ee),也可以制得其中 $-G^1-G^2-G^3-$ 为 $-N-O-CR^8-$ 的式I化合物。该反应适宜在碱如三乙胺存在下在适当溶剂如乙酸乙酯或乙醚中进行。参见Hussein, A.等, J. Heterocycl. Chem. (1983), 20(2), 301-4.

式(38)的化合物可以利用本领域专业技术人员公认的条件制备,例如将适当的炔基阴离子加成到N-甲基-N-甲氧基酰胺衍生物上或加成到适当的醛上,接着氧化所生成的醇中间体。例如参见Suzuki, K.等在J. Org. Chem., 1987, 52, 2929中描述的方法。用于该反应的条件见前文所述。

还原其中 X 为 $-C(=O)-$ 的式 (I) 化合物, 可以生成其中 X 为 $-CH(OH)-$ 或亚甲基基团的化合物。该还原反应可以通过使酮与氢化物源如氢化铝锂在适当溶剂如 THF 中反应来完成, 从而生成醇。醇通过用三乙基甲硅烷和酸如乙酸或三氟乙酸处理而被进一步还原。使用诸如二氯甲烷类适当溶剂。这些反应的产物可以用本领域公知的技术进行分离与纯化。对于其它还原产物, 参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第 2 版, Wiley-VCH: New York, 1999, pp 44-46.

流程 11

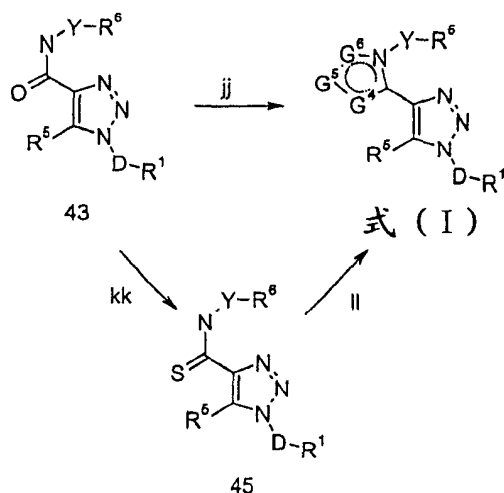


其中 $-G^1-G^2-G^3-$ 为 $-N-CR^8-S-$ 的式 (I) 化合物可以利用流程 2 中所述的式 10 化合物制备。

具体讲, 是在适当溶剂如四氢呋喃中使用由酮如 1-(2-氯-苯基) 乙酮和碱如二异丙基氢化锂制备的烯醇盐处理式 (10) 化合物, 生成式 (40) 化合物。在适当溶剂如二氯甲烷与水混合液中用卤化剂如溴处理式 (40) 化合物, 可以生成式 (41) 的化合物。在脱水剂如分子筛的存在下, 用合适的缩合剂如硫酰胺或硫脲处理式 (41) 化合物, 可以制备式 (I) 化合物。适宜的溶剂包括乙醇、丙酮、MeOH、 CH_2Cl_2 、THF 或乙醚。

其中 R^8 为 $-NH_2$ 的式 (I) 化合物可按上所述 (参见流程 7) 进行脱胺化。而且, 式 (I) 的 $-X-$ 连接基也可以按上所述进行还原。

流程 12



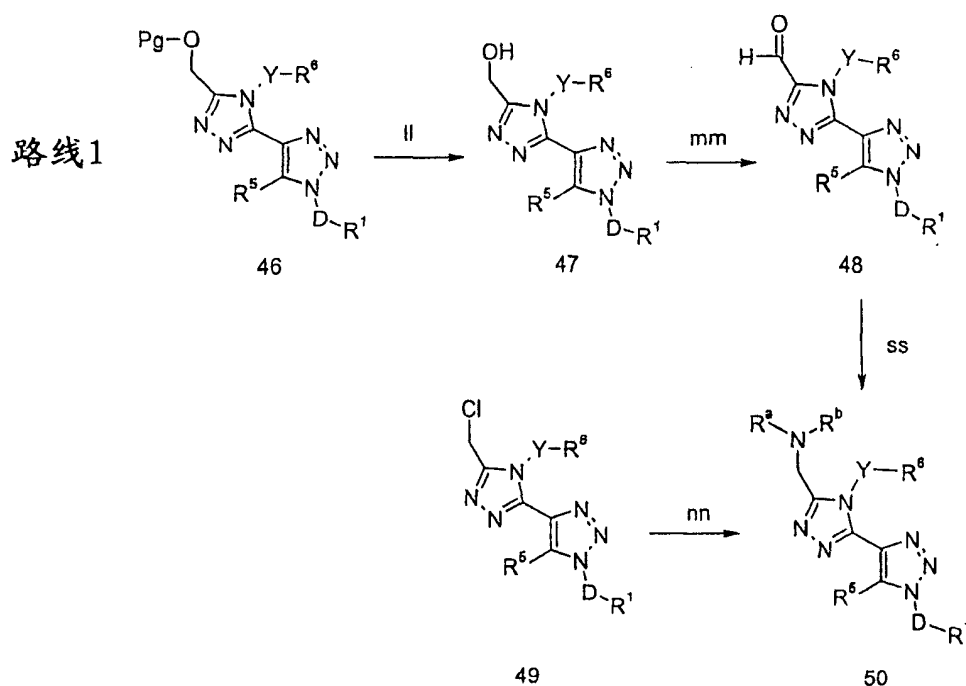
其中 $-G^4-G^5-G^6-$ 为 $-N-N-N-$ 的式(I)化合物可以通过在适当溶剂二氯甲烷中用五氯化磷处理式(43)化合物来制备。在完全除去溶剂后,将所得残留物在适当溶剂如二甲基甲酰胺中用叠氮化剂如叠氮化钠处理。流程12中描述的转化反应类型是本领域公知的。例如,参见Butler, R.N. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R.; Boulton A.J., Eds.; Academic: New York, 1977; Vol 21, P. 378, Thomas, E.: *Synthesis*, 1993, 767 及其中的参考文献。

其中 $-G^4-G^5-G^6-$ 为 $-N-N-CR^8-$ 的式(I)化合物也可以由式(43)化合物制备。更具体讲,是在适当溶剂如二氯甲烷或甲苯中依次用五氯化磷和适当的酰肼处理式(43)化合物, W., Peters, B.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, p. 124. 可以使用磷酰肼替代五氯化磷(参见 Amer, A.等, *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, p. 549)。

另一方面,其中 $-G^4-G^5-G^6-$ 为 $-N-N-CR^8-$ 的式(I)化合物也可以由式(45)化合物制备,而后者本身可由式(43)化合物制得。更具体讲,是在适当溶剂如甲苯中用硫醇化剂如 Lawesson 试剂[2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂丁环-2,4-二硫化物]处理式(43)化合物,得到式(45)化合物。Tanaka, H., Nakao, T.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, p. 921. 本专业技术人员应当理解,所用 Lawesson 试剂可以用其它硫醇化剂如五硫化二磷(Schwartz, G.; *Org. Synth.*, 1955, III, p. 322)。

在适当溶剂如吡啶中，用胍和酰化剂如酰卤、酸酐或原酸酯处理式(45)化合物，随后再用酸如对-甲苯磺酸处理，生成式(I)化合物。
Nagaoka, H., Mase, T.; *Heterocycles*, 1990, 31 p.1241 和 Santus, M.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1988, p. 179.

流程 13



流程 13 描述了 1,2,4-三唑上 R^6 取代基的进一步转化，其中 R^6 为取代烷基。本领域专业技术人员应当知道，式(IA)、式(IB)或(IC)基团上的任何 R^6 取代基都可以进行类似转化。

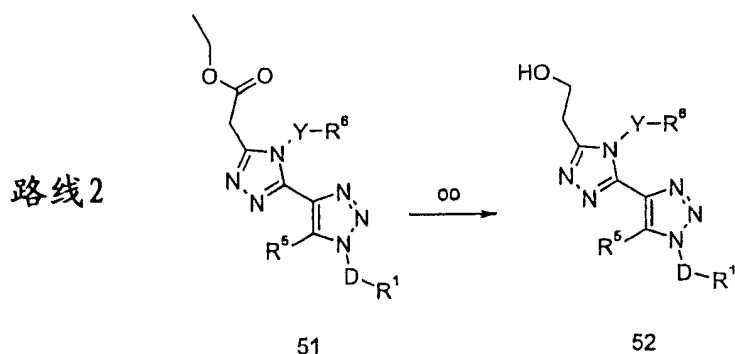
包括在式(I)之内的式(47)化合物可以通过脱保护式(46)的被保护伯醇来制备。可以使用诸如 TIPS 之类保护基。这种醇的保护与脱保护反应很容易按照本领域公知的方法完成。(Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

包括在式(I)之内的式(48)化合物可以通过氧化适当的式(47)的醇化合物来制备。氧化条件包括使用三氧化硫吡啶配合物，同时加碱如三乙胺。反应在适当溶剂如二甲亚砜中进行。其它氧化条件可参见主导文献，例如 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformation*, 第2版, Wiley-VCH: New York, 1999, pp.1234-

1246。

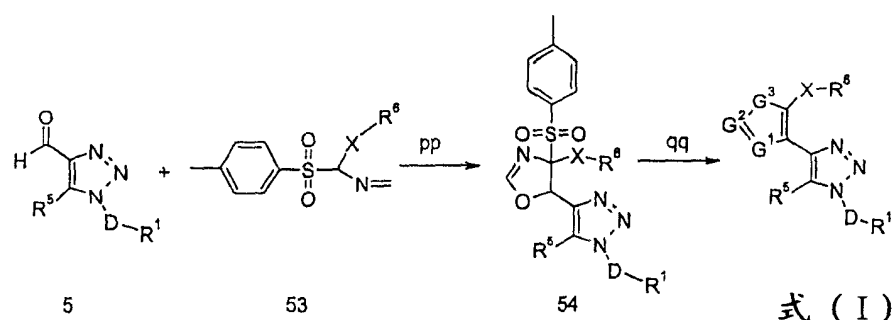
包括在式(I)之内的式(50)化合物也可以通过用适当胺还原性胺化式(48)的醛来制备。合适的还原剂包括三乙酰基硼氢化钠、氰基硼氢化钠和硼氢化钠。合适溶剂包括甲醇, 1,2-二氯乙烷或乙醇。还原性胺化反应是本领域中公知的。主导文献是 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformation*, 第2版, Wiley-VCH: New York, 1999, pp.835-846。反应产物可以用本领域公知的技术进行分离与纯化。

式(50)化合物可以通过用胺置换卤素进行制备。卤素置换可以通过氯亚甲基衍生物与适当胺反应实现。反应产物可以用本领域公知的技术进行分离与纯化。这些技术包括提取、蒸发、色谱法和重结晶。



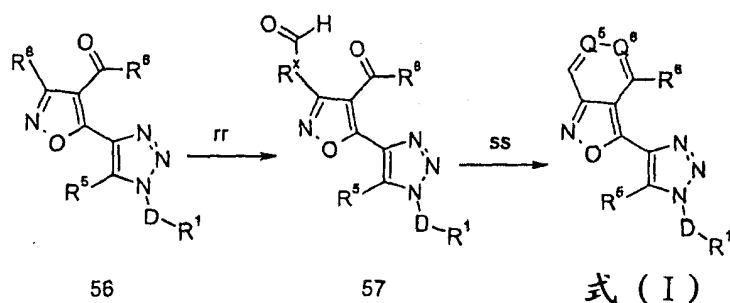
在路线2中, 包括在式(I)之内的式(52)化合物可以通过将适当酯还原成醇来合成。将所述酯溶解在四氢呋喃或其它适当溶剂如乙醇或甲醇中, 加入还原剂如硼氢化锂、硼氢化钠、或氢化铝锂。反应产物可以用本领域公知的技术加以分离与纯化。其它还原剂可见主导文献, 例如 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformation*, 第2版, Wiley-VCH: New York, 1999。

流程 14



本领域专业技术人员也应当知晓其中 $-G^1-G^2-G^3-$ 为 $-N-CR^8-NH-$ 的式(I)化合物的形成。流程 13 示出了这种形成的代表性实例。步骤 pp 描述了式(5)醛与式(53)亚甲基-(甲苯-4-磺酰基甲基)-胺中间体在氰化钠存在下在适当溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或乙醇中的缩合反应。通过与氨醇溶液在高沸点溶剂如二甲苯、氯苯或甲苯中的混合物一起加热,可以将相应的 4-(甲苯-4-磺酰基)-4,5-二氢咪唑中间体(式(54))转化成式(I)的咪唑化合物。转化成咪唑的反应是本领域公知公认的。参见 Buchi, G. *Heterocycles*, 1994, pg.139; Van Leusen, A.M. *Tetrahedron Lett.* 1972, pg.2369。合适的式(53)的亚甲基-(甲苯-4-磺酰基甲基)-胺中间体可以通过异氰酸甲苯磺酰基甲酯与适当烷基卤和碱(如氢化钾或氢化钠)的烷基化反应合成。

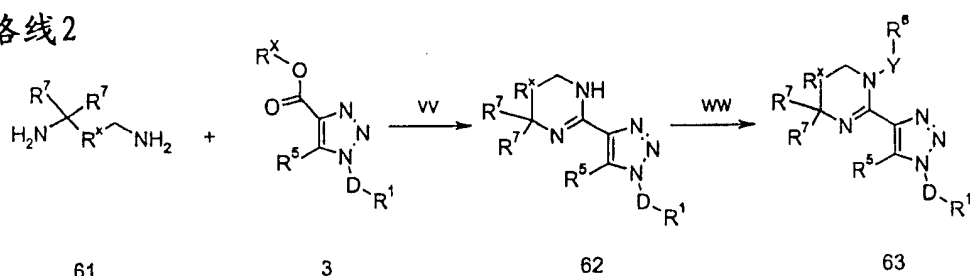
流程 15



包括在式(I)内的式(56)化合物(其中 R^8 为羟甲基或羟基乙基)可以通过脱保护前面已描述过的被护醇来制备。这类脱保护可以很容易地按照本领域公知的方法完成(Protecting Groups in Organic

的溶液。加热至反应完成。反应产物可以用本领域公知的技术进行分离与纯化。这些技术包括提取、蒸发、色谱法和重结晶。式(60)化合物可以通过还原性胺化反应制备,通常是通过化合 N-保护的氨基醛和适当的胺来进行,或者,本领域技术人员也可以将单保护的二胺与适当醛和适当还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠或硼氢化钠一起化合。适当的溶剂可包括甲醇、1,2-二氯乙烷或乙醇。关于反应条件,可参阅的主导文献见 Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformation, 第2版, Wiley-VCH: New York, 1999, pp 835-846。随后脱保护所述保护基。

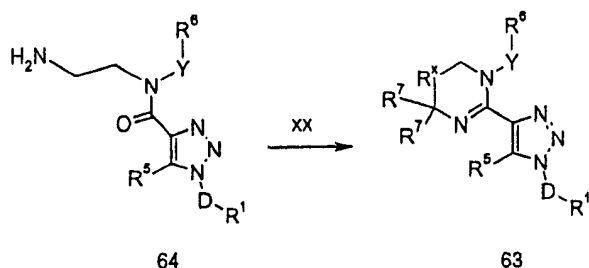
路线2



另一方面,路线2给出烷基化式(62)化合物制备包括在式(I)范围内的式(63)化合物的方法。该类烷基化反应是文献中公知的。用于此类反应的合适溶剂是二甲基甲酰胺。适当的非亲核性碱包括碳酸钾。其中加入催化量的碘化钠。

式(62)化合物可以很方便地通过式(3)酯与市售二胺在三甲基铝存在下反应来制备。产物的纯化可用前述技术完成。

路线3



路线3描述了式(63)的生成方法,包括在五氯化磷存在下,使适当的式(64)氨基-酰胺在合适溶剂如氯仿中于回流状态下反应(步骤

xx)。式(63)化合物可以用前文所述技术纯化。本领域专业技术人员应当认识到,式(64)化合物可以通过转化流程 12 中的式(43)化合物制得。

本领域专业技术人员应当理解,式(63)的咪唑啉(其中 R^x 为价键)可以被进一步芳构化,生成其中 R^4 为式(IC)基团且 $-G^4-G^5-G^6-$ 为 $-N-CR^8-CR^8-$ 的式(63)化合物,该通式化合物包括在式(I)之内。脱氢化条件包括将咪唑啉溶解在溶剂如二甲苯中,加入钨催化剂如 10%钨-碳。脱氢化反应允许加热,直至反应完成。有关脱氢化反应条件的文献见 Amemiya, Y.; Miller, D.D.; Hsu, F.L.; Synth. Comm. 1990, Vol 20 (16) 2483-2489。反应产物可以用本领域公知的技术加以分离与纯化。这些技术包括提取、蒸发、色谱法和重结晶。

通用制备例 A

在 DMSO/水(10:1, 约 10 mL/g NaN_3) 中混合适当的市售卤化物(1 eq)和叠氮化钠(3 eq)。在室温下搅拌 2-12 小时,然后加入水,用乙醚提取。有机层用水(2x)和盐水洗涤。干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩至干,得到所需化合物。无需进一步纯化便可以使用。

按照通用制备例 A 的类似方法,可以制备并分离下列化合物:

制备例#	产物	物理数据
1	1-叠氮甲基-3-三氟甲氧基-苯	TLC R_f =0.70 (20% EtOAc/己烷)
2	2-叠氮甲基-1,4-双-三氟甲基-苯	TLC R_f =0.90 (20% EtOAc/己烷)
3	1-叠氮甲基-3-氟-5-三氟甲基-苯	TLC R_f =0.78 (20% EtOAc/己烷)
4	1-叠氮甲基-5-氟-2-三氟甲基-苯	TLC R_f =0.76 (20% EtOAc/己烷)
5	1-叠氮甲基-2-氟-5-三氟甲基-苯	TLC R_f =0.78 (20% EtOAc/己烷)
6	1-叠氮甲基-3-三氟甲基-苯	TLC R_f =0.70 (20% EtOAc/己烷)
7	4-叠氮甲基-1-氟-2-三氟甲基-苯	TLC R_f =0.89 (20% EtOAc/己烷)
8	1-叠氮甲基-2,5-二氟-苯	TLC R_f =0.83 (20% EtOAc/己烷)
9	1-叠氮甲基-2,4-二氟苯	TLC R_f =0.78 (20% EtOAc/己烷)
10	1-叠氮甲基-3,4-二氟苯	TLC R_f =0.50 (20% EtOAc/己烷)
11	1-叠氮甲基-2,6-二氟苯	TLC R_f =0.71 (20% EtOAc/己烷)
12	1-叠氮甲基-3,5-二氟苯	TLC R_f =0.66 (20% EtOAc/己烷)

13	1-叠氮甲基-4-三氟甲基-苯	TLC R_f =0.61 (20% EtOAc/己烷)
14	1-叠氮甲基-2-氯-4-氟-苯	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 4.46 (s, 2H); 7.01 (t, 1H, J =7.8 Hz); 7.18 (d, 1H, J =8.8 Hz), 7.38 (t, 1H, J =7.8 Hz).
15	1-叠氮甲基-3,5-二氯苯	TLC R_f =0.57 (20:1 hex/EtOAc) ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.36 (m, 1H); 7.25 (s, 2H), 4.36 (s, 2H).
16	1-叠氮甲基-3,5-二甲基苯	TLC R_f =0.68 (20:1 hex/EtOAc) ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.03 (s, 1H); 6.96 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.37 (s, 6H).
17	1-叠氮甲基-3,5-双-三氟甲基-苯	TLC R_f =0.42 (20:1 hex/EtOAc) ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.95 (s, 1H); 7.82 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); IR: 2105 cm^{-1} .
18	1-叠氮甲基-[1,3]二氧戊环	^1H NMR (CDCl_3) δ 5.12 (t, J =3.5 Hz, 1H); 4.02 (m, 4H), 3.36 (d, J =3.5 Hz, 2H).
19	2-叠氮基-1,1-二甲氧基-乙烷	^1H NMR (CDCl_3) δ 4.57 (t, J =5.8 Hz, 1H); 3.42 (s, 6H), 3.39 (d, J =5.5 Hz, 2H).

制备例 20

(2-溴-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲醇

于-78℃, 向 2-溴吡啶(105g, 0.667 mol)/THF (3.2 L) 中加入 LDA (400 mL, 0.8 mol), 搅拌。2 小时后, 加入在 THF (300 mL) 中的 2-氯苯甲醛(103g, 0.733 mol), 逐渐温热反应混合物到室温。用 1M HCl (1.7L) 处理反应混合物, 继用乙醚提取。合并有机层, 用水和盐水洗涤。硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。经快速色谱 (以己烷: 乙酸乙酯 (10:1 - 1:1) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物: ^1H NMR (300 MHz,

CDC1₃), δ 8.28 (dd, 1H, J=1.83, 4.73), 7.67 (dd, 1H, J=1.83, 7.63), 7.48-7.19 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 3.10 (bs, 1H); MS (IS) m/z 298.0 (M+1), 300.0 (M+1); 元素分析 C₁₂H₉BrClNO: 计算值: C, 48.27; H, 3.04; N, 4.69; 实测值: C, 49.06; H, 3.18; N, 4.64. R_f=0.29 (庚烷: 乙酸乙酯, 2:1).

按照制备例 20 的类似方法, 使用合适的起始原料, 可以制备和分离下列化合物。

制备例.	产物	物理数据
21	(2-溴-吡啶-3-基)-苯基-甲醇	MS (IS) 264.1 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
22	(2-溴-吡啶-3-基)-邻甲苯基-甲醇	MS (IS) 278.0 (M+1); TLC (33% 乙醚/己烷): R _f =0.1
23	(2-溴-吡啶-3-基)-(2-甲氧基苯基)-甲醇	MS (IS) 294.0 (M+1); TLC (33% 乙醚/己烷): R _f =0.1
24	(2-溴-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基苯基)-甲醇	MS (IS) 332.0 (M+1); TLC (33% 乙醚/己烷): R _f =0.1
25	(2-溴-吡啶-3-基)-(2-氟苯基)-甲醇	MS (IS) 281.9 (M+1); TLC (33% 乙醚/己烷): R _f =0.1
26	(2-溴-吡啶-3-基)-(3-氯苯基)-甲醇	MS (IS) 300.0 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
27	(2-溴-吡啶-3-基)-(4-氯苯基)-甲醇	MS (IS) 300.0 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
28	(2-氯-苯基)-(3-碘-吡嗪-2-基)-甲醇	MS (IS) 330 (M'+1-H ₂ O); TLC (35% EtOAc/己烷): R _f =0.29

制备例 29

(3-溴-吡啶-4-基)-(2-氯-苯基)-甲醇

在火焰干燥过的烧瓶中, 向二异丙基胺(10.8 mL, 77.1 mmol)在 THF (130 mL) 中的-70℃溶液内加入 n-BuLi (48.2 mL, 77.1 mmol, 1.6 N 己烷溶液)。30 分钟后, 逐滴加入 3-溴-吡啶(2.48mL, 25.7 mmol), 于-70℃搅拌混合物。4 小时后, 滴加 2-氯-苯甲醛(2.95 mL, 26.2

mmol), 于 -70°C 下搅拌。1 小时后温热反应到室温, 滴加 60 mL 饱和 NH_4Cl 溶液猝灭反应。用 Et_2O (3X) 提取, 盐水洗涤, MgSO_4 干燥合并的有机层, 浓缩。残留物经硅胶快速色谱(洗脱剂: 0-40% EtOAc /己烷)纯化, 得到标题化合物: MS (IS) 299 (M+1); TLC (50% EtOAc /己烷) $R_f=0.23$.

制备例 30

(5-溴-嘧啶-4-基)-(2-氯-苯基)-甲醇

回流下, 向 5-溴嘧啶(4.03 g, 25.3 mmol) 和 2-氯-苯甲醛(3.55 g, 25.2 mmol) 在乙醚(100 mL) 中的溶液内缓慢加入新制备的二异丙基氯化锂(0.5 M 乙醚溶液)。加毕, 在回流状态下再搅拌 2 小时, 然后用 2 N HCl (50 mL) 猝灭。水(4 x 50 mL) 洗有机层, 干燥, 过滤, 浓缩。粗品经快速色谱纯化, 使用 100% 己烷-50% EtOAc /己烷线性梯度洗脱, 得到标题化合物:

MS (IS) 298.9 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J=1.4, 8.4$), 7.23 (dt, 1H, $J=1.9, 7.9$), 7.15 (dt, 1H, $J=1.4, 7.7$), 6.92 (dd, 1H, $J=1.5, 7.9$), 6.34 (d, 1H, $J=6.4$), 4.75 (d, 1H, $J=6.7$).

制备例 31

{2-[(2-氯-苯基)-羟基-甲基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯

在火焰干燥过的烧瓶中, 于 -40°C 向苯基-氨基甲酸叔丁酯(4.83 g, 25.0 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中加入 TMEDA (8.3 mL, 55.0 mmol)。5 分钟后, 在 10 分钟内逐滴加入 $s\text{-BuLi}$ (43 mL, 55.0 mmol, 1.3 M 环己烷溶液)。温热溶液到室温。30 分钟后加入饱和 NH_4Cl 水溶液(大约 15 mL), 搅拌 30 分钟。浓缩, 分配到 20% $i\text{-PrOH}/\text{CHCl}_3$ 和饱和 NaHCO_3 溶液之间, 分离。有机层用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-20% EtOAc /己烷洗脱, 得到标题化合物: TLC (10% 乙酸乙酯/己烷) $R_f=0.20$.

制备例 32

(2-溴吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮

向 (2-溴吡啶)-(2-氯苯基)-甲醇(392 g, 1.131 mol) 的甲苯(2.5

L) 浆液中加入 85%氧化锰(IV) (500g, 5.75 mol), 加热到回流状态, 搅拌。1 小时后冷却到室温, 通过 Celite[®]过滤。减压浓缩溶液。经 MTBE: 庚烷 (2:1) 重结晶纯化, 得到标题化合物 312.4g (80%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ 8.50 (dd, 1H, J=1.83, 4.73), 7.78 (dd, 1H, J=1.83, 7.63), 7.60 (dd, 1H, J=1.53, 7.63), 7.53-7.34 (m, 4H); MS (IS) m/z 296.0 (M+1), 298.0 (M+1); m. p.=76.3°C; 元素分析 C₁₂H₇BrClNO: 计算值: C, 48.60; H, 2.38; N, 4.72; 实测值: C, 48.71; H, 2.48; N, 4.61. R_f=0.40 (己烷: 乙酸乙酯, 2:1).

按照制备例 32 的类似方法, 可以制备下列化合物, 并通过结晶或色谱法加以分离。

制备例#	产物	物理数据
33	(2-溴-吡啶-3-基)-苯基-甲酮	MS (IS) 261.1 (M+1); TLC (20% 乙醚/己烷): R _f =0.1
34	(2-溴-吡啶-3-基)-邻甲苯基-甲酮	MS (IS) 275.9 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
35	(2-溴-吡啶-3-基)-(2-甲氧基苯基)-甲酮	MS (IS) 291.9 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
36	(2-溴-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基苯基)-甲酮	MS (IS) 329.9 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
37	(2-溴-吡啶-3-基)-(2-氟苯基)-甲酮	MS (IS) 279.9 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
38	(2-溴-吡啶-3-基)-(3-氯苯基)-甲酮	MS (IS) 295.9 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
39	(2-溴-吡啶-3-基)-(4-氯苯基)-甲酮	MS (IS) 295.9 (M+1); TLC (25% 乙醚/己烷): R _f =0.1
40	(3-溴-吡啶-4-基)-(2-氯苯基)-甲酮	MS (IS) 297 (M+1); TLC (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂): R _f =0.57
41	[2-(2-氯-苯甲酰基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯	TLC (10% EtOAc/己烷): R _f =0.32

42	(5-溴-嘧啶-4-基)-(2-氯苯基)- 甲酮	MS (IS) 296.9 (75%), 298.9 (100%) (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J=1.9, 7.3), 7.51 (dt, 1H, J=1.5, 7.9), 7.41 (m, 2H).
43	(2-氯-苯基)-(3-碘吡嗪-2-基)- 甲酮	MS (IS) 344.9 (M+1); TLC R _f =0.41 (35% EtOAc/己烷)

制备例 44

(2-氨基-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮

在饱和 HCl/AcOH 溶液(10 mL, ~ 3N HCl)中溶解[2-(2-氯-苯甲酰基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(850mg, 2.6 mmol), 室温下搅拌 3 小时。浓缩, 加入 CHCl₃, 浓缩(3X)以除去剩余的 AcOH。将残留物溶于 20% i-PrOH/CHCl₃中, 用饱和 NaHCO₃溶液(2x)和盐水洗涤。用硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩, 得到标题化合物(495 mg, 83%): MS (IS) 232 (M+1).

制备例 45

(2-氯-苯基)-(2-碘-苯基)-甲酮

向(2-氨基-苯基)-(2-氯苯基)-甲酮(495mg, 2.14 mmol)的冰 AcOH (1.1 mL)溶液中加入浓盐酸(0.5 mL)。冷却溶液到 10℃; 在 30 分钟内逐滴加入亚硝酸钠(156mg, 2.26 mmol)的水(1 mL)溶液。再过 30 分钟后, 加入水(4℃, 2mL)和 EtOAc (4℃, 4mL)。在 25 分钟内逐滴加入 KI (425mg, 2.56 mmol)和 I₂ (319mg, 1.25 mmol)在水(2 mL)中的溶液。氮气氛围下, 于 5-15℃搅拌 2.5 小时。用 EtOAc (x3)提取, 继用 1N Na₂S₂O₃水溶液(x3)、饱和 NaHCO₃水溶液(x3)和盐水洗涤。以硫酸钠干燥合并的有机层, 浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-10% EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物(498mg, 68%): MS (IS) 343 (M+1); TLC (10% EtOAc/己烷) R_f=0.39.

制备例 46

4,5-二氢-2H-吡嗪-3-酮

在乙酸/H₂O (1.5/1) 混合液中稀释琥珀酸半醛 (15% wt/H₂O, 1 eq), 利用注射器加入胼 (2.5 eq)。外接回流冷凝器, 置于 120℃ 的加热浴中, 搅拌。2 小时后, 用碳酸氢钠饱和水溶液中和, EtOAc 提取, MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到标题化合物: ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.56 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.53 (m, 4H).

通用制备例 B

在 5% KOH/EtOH 溶液中混合合适的二氢吡嗪酮 (1 eq) 和适当苯甲醛。外接回流冷凝器, 在搅拌下加热到 60℃。1 小时后, 加浓盐酸至 pH 3, 用 EtOAc 提取, MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压除去溶剂。经硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

按照通用制备例 B 的类似方法, 可以制备和分离下列化合物:

制备例.	产物	物理数据
47	4-(2-氯-苄基)-吡嗪-3-醇	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.56 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.53 (m, 4H).
48	4-(2-氯-苄基)-6-甲基-吡嗪-3-醇	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 10.5 (br s, 1H), 7.48-7.25 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

通用制备例 C

在密封容器中, 在乙酸溶液中混合适当的苄基-吡嗪 (1 eq) 和重铬酸钠 (2 eq)。搅拌下加热到 125℃。24 小时后, 浓缩, 用碳酸氢钠饱和水溶液中和, EtOAc 提取, MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。经硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

按照通用制备例 C 的类似方法, 可以制备和分离下列化合物:

制备例.	产物	物理数据
49	(2-氯-苯基)-(3-羟基-哒嗪-4-基)-甲酮	MS (IS) 235.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 11.64 (br s, 1H), 7.98 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.69-7.23 (m, 5H).
50	(2-氯-苯基)-(3-羟基-6-甲基-哒嗪-4-基)-甲酮	MS (IS) 249.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 12.11 (br s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).

通用制备例 D

在无溶剂存在的情形下混合适当的羟基-哒嗪 (1 eq) 和三溴氧化磷, 加热到 100℃, 搅拌。1 小时后, 将热混合物倒入冰中, 加 5N NaOH 至 pH 10, 用 EtOAc 提取。MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。经硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

按照通用制备例 D 的类似方法, 可以制备和分离下列化合物:

制备例.	产物	物理数据
51	(3-溴-哒嗪-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 297.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 9.34 (ap d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H).
52	(3-溴-6-甲基-哒嗪-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 313.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 2.77 (s, 3H).

制备例 53

4-乙炔基-吡啶

向 4-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡啶 (3.51g, 20.0 mmol) 的 MeOH (40 mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (3.32g, 24.0 mmol)。10 分钟后, 加入氯

化铵饱和水溶液(约 10 mL), 搅拌。10 分钟后, 加入 MgSO_4 , 过滤, 在室温下浓缩。经 Kugelrohr 蒸馏 (50–55°C) 纯化, 得标题化合物 (1.31g, 64%): MS (IS) 104 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.29 (s, 1H); 7.34 (d, 2H, $J=5.9$ Hz); 8.59 (d, 2H, $J=5.9$ Hz).

制备例 54

5-三甲基甲硅烷基乙炔基-嘧啶

将 5-溴嘧啶 (50.0g, 314.4 mmol) 溶于三乙胺 (400 mL), 加入碘化铜(I) (1.20g, 6.2 mmol), 在氮气氛围中搅拌混合物。15 分钟后, 加入三甲基甲硅烷基乙炔 (53.3 mL, 377.3 mmol), 接着再加入二氯二(三苯膦)钯(II) (8.82g, 12.5 mmol), 在室温下搅拌。3 小时后, 通过 Celite[®] 过滤溶液, 用乙醚冲洗。减压浓缩滤液。通过硅胶快速色谱纯化, 先用己烷 (100%) 洗脱, 然后用己烷: 乙酸乙酯 (3:1) 洗脱, 得标题化合物: ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 0.27 (s, 9H).

制备例 55

4-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡啶

70°C 加热由 4-溴吡啶盐酸盐 (1.0 eq)、乙炔基-三甲基硅烷 (2.0 eq)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 eq)、 CuI (0.2 eq) 和二异丙基乙胺 (10 eq) 在 DMF 中形成的混合物共计 18 小时。加二氯甲烷稀释, 水洗。 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物经硅胶色谱纯化, 得标题化合物: MS (IS) 176.0 (M+1). TLC (20% 乙醚/己烷) $R_f=0.1$.

按照制备例 55 的类似方法, 使用 2-碘吡嗪, 可以制备和分离下述化合物。

制备例.	产物	物理数据
56	2-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡嗪	^1H NMR (CDCl_3): δ 8.65–8.71 (m, 1H), 8.52–8.55 (m, 1H), 8.45–8.48 (m, 1H), 0.30 (s, 9H).

制备例 57

5-三丁基锡烷基乙炔基-吡啶

将 2-乙炔基吡啶 (7.14g, 69.23 mmol) 溶于 THF (350 mL), 在氮气氛围中冷却溶液到 -10°C (冰/甲醇)。滴加正丁基锂 (1.6 M 己烷溶液, 47.6 mL, 76.16 mmol), 搅拌混合物。15 分钟后, 滴加三丁基氯化锡 (20.7 mL, 76.2 mmol)。温热混合物到室温过夜。加水猝灭反应, 用乙醚稀释, 依次用饱和氯化铵、盐水洗涤。硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。无需进一步纯化, 得到标题化合物: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.50–8.54 (m, 1H), 7.51–7.59 (m, 1H), 7.35–7.43 (m, 1H), 7.11–7.18 (m, 1H), 1.59–1.64 (m, 6H), 1.32–1.42 (m, 6H), 1.05–1.10 (m, 6H), 0.88–0.94 (m, 9H)。

制备例 58

三丁基-环丙基乙炔基-锡烷

-10°C 、氮气氛围下, 向正丁基锂 (2.5 M 己烷溶液, 159 mL, 0.398 mol) 的 THF (800 mL) 溶液中逐滴加入 5-氯戊炔 (20g, 0.195 mol), 加料期间保持温度低于 10°C 。加毕后, 温热反应到室温, 搅拌 6 小时, 然后加入三丁基氯化锡 (70g, 0.215 mol), 搅拌过夜。将反应混合物倒入己烷 (500 mL) 中, 用饱和碳酸氢钠 (300 mL) 和盐水 (300 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得标题化合物 (70g, 100%), 它无需进一步纯化可直接使用: 质谱 (m/e): 357 ($M+H^+$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.70–1.49 (m, 6H), 1.49–1.24 (m, 7H), 1.10–0.65 (m, 19H)。

制备例 59

4-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-三丁基锡烷基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吗啉

将 1-叠氮甲基-3,5-双-三氟甲基-苯 (1.21g, 4.5 mmol) 加到 4-三丁基锡烷基乙炔基-吗啉 (1.20g, 3.0 mmol) 的甲苯 (5 mL) 溶液中。参见 Berger, D. 等, *Helv. Chim. Acta* (1996) 79(1): 179–91. 用氮气冲洗, 密封在反应容器中, 于 100°C 加热过夜。浓缩, 将残留物溶于 CHCl_3 , 硫酸镁干燥, 浓缩。经硅胶快速色谱纯化 (以 0–30% EtOAc/己烷洗脱), 得标题化合物 (710mg, 66%); MS (IS) 669 ($M+1$); TLC:

Rf=0.53 (25% EtOAc/己烷)。

制备例 60

4-[3-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-5-三丁基锡烷基 -3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶

利用水浴保持温度介于 25-30℃ 之间, 向 4-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶(40.0g, 228 mmol, Ziessele, R. 等, J. Org. Chem. 1996, 61, 6535)和双(三丁基锡)氧化物(95.2g, 160 mmol)在 THF (400 mL) 的溶液中单批加入三甲基硅烷醇钾(0.651g, 4.56 mmol, 90%纯度)。大约 1 小时后, 通过旋转蒸发(50℃)浓缩溶液, 得到含 78-85% 4-[(三丁基锡烷基)乙炔基]吡啶、15-22% 4-乙炔基吡啶和过量的双(三丁基锡)氧化物的油体。向该油体中加入 1-叠氮甲基-3,5-双(三氟甲基)苯(73.7g, 274 mmol), 在 110℃ 下加热, 蒸馏除去达到要求温度所需要的任何挥发物。加热溶液直至完全反应, 根据 $^1\text{H-NMR}$ 分析确定(大约 22 小时)。冷却到 50℃ 后, 用庚烷(600 mL)稀释反应混合物, 在室温下搅拌。过滤混合物以除去固体物。混合物按下所述进行纯化: 将庚烷溶液上硅胶柱(810g 硅胶, 在 2L 多孔玻璃漏斗中), 顺序用庚烷(5.2L)、1:10 EtOAc: 庚烷(5.1 L)、和 1:3 EtOAc: 庚烷(12.6 L)洗脱。合并含产物的馏分, 旋转蒸发浓缩, 得到 124g (82%收率)标题化合物; mp 61.9-63.1℃; 元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{N}_4\text{Sn}$: 计算值: C, 50.86; H, 5.49; N, 8.47. 计算值: C, 51.08; H, 5.61; N, 8.50.

利用制备例 60 的类似方法和适当的起始原料, 可以制备和分离下列化合物。

制备例.	产物	物理数据
61	5-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-三丁基锡烷基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-嘧啶	m. p. =65-68℃; TLC: R_f =0.46 (2:1 乙酸乙酯: 二氯甲烷); 质谱(m/c): 664 (M+H ⁺);

62	2-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-三丁基锡烷基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡嗪	质谱 (m/e): 664 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8.66-8.72 (m, 1H), 8.62-8.65 (m, 1H), 8.55-8.61 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 1.37-1.52 (m, 6H), 1.16-1.33 (m, 6H), 1.06-1.15 (m, 6H), 0.76-0.87 (m, 9H); TLC (硅胶, 5:1 己烷: 乙酸乙酯) R _f 0.48
63	3-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-三丁基锡烷基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶	TLC: R _f =0.29 (25% EtOAc/己烷); 质谱 (IS): 661 (M+H);

通用制备例 E

在甲苯中加热合适的乙炔基锡烷 (1.0 eq) 和适当苄基叠氮 (1.0 eq) 直至完全反应。真空浓缩除去溶剂。残留物经硅胶快速色谱纯化, 得到需要产物。

按照通用制备例 E 的类似方法, 可以制备和分离下列化合物。

制备例.	产物	物理数据
64	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-(三-正丁基锡烷基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 660.1 (M+1); TLC (17% 乙醚/己烷): R _f =0.1
65	2-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-三丁基锡烷基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡嗪	m. p. =47-50 °C; 质谱 (m/e): 663 (M+H ⁺); TLC: R _f =0.34 (5:1 己烷: 乙酸乙酯)
66	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-4-三丁基锡烷基-1H-[1,2,3]三唑	MS (m/e): 598 (M-H) ⁻ ; TLC: R _f =0.57 (3:1 己烷: 乙酸乙酯); ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.49-1.62 (m, 6H), 1.28-1.40 (m, 6H), 1.15-1.24 (m, 6H), 0.87 (t, J=7.3 Hz, 9H)

67	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)- 5-异丙基-4-三丁基锡烷基- 1H-[1,2,3]三唑	质谱(m/e): 626 (M-H) ⁻ ; TLC (硅胶, 4:1 己烷:乙酸乙酯) R _f 0.52
68	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)- 5-环丙基-4-三丁基锡烷基- 1H-[1,2,3]三唑	质谱(m/e): 626 (M+H) ⁺ ; TLC (硅胶, 4:1 己烷:乙酸乙酯) R _f 0.44

制备例 69

3-氧代-3-嘧啶-5-基-丙酸甲酯

在氮气氛围中, 向甲苯(40 mL)中加入 25 wt% 甲醇钠甲醇溶液(4.5 mL, 19.8 mmol), 加热到 85℃。将嘧啶-5-羧酸乙酯(2.0g, 13.2 mmol)溶于乙酸甲酯(2.1 mL), 逐滴加到上述甲苯溶液中。加热反应混合物 1 小时, 滴加甲醇钠(715mg, 13.2 mmol)的乙酸甲酯(15 mL)悬浮液。于 85℃ 加热反应混合物过夜, 冷却到室温, 倒入冰醋酸(12 mL)和水(150 mL)的溶液中。室温搅拌 1 小时后, 用乙酸乙酯(3 x 100 mL)提取, 有机相用盐水(200 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物, 为互变异构体的混合物: ¹H NMR (CDCl₃) 烯醇式 δ 12.43 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.86 (s, 3H); 酮式 δ 9.42 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.74 (s, 2H)。

制备例 70

3-氧代-3-吡嗪-2-基-丙酸甲酯

将 NaOMe (1.5 eq) 溶于甲苯, 90℃ 加热。逐滴加入 2-吡嗪甲酯(1.0 eq) 和乙酸甲酯(2.0 eq) 在甲苯中的溶液, 于 90℃ 加热。20 小时后, 在室温下真空浓缩。在过量乙酸甲酯中形成浆液, 回流 20 小时, 冷却到室温。加水。用 EtOAc 提取, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 得标题化合物: TLC R_f = 0.58 (1:1 EtOAc/己烷)。

制备例 71

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基 -1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯

用碳酸钾粉末(5.72g, 41.4 mmol)处理异烟酰基乙酸乙酯(2.52g,

13.0 mmol) 和 3,5-双-三氟甲基叠氮(3.54g, 13.1 mmol) 在 DMSO (20 mL) 中的溶液。温热混合物到 40℃, 搅拌 18 小时, 然后加水稀释, 用 1N HCl 处理直至混合物的 pH 等于 7。用 EtOAc (2 X 50 mL) 提取。合并有机相, 用水 (2 X 50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 然后干燥, 过滤, 浓缩有机层。用己烷研制粗产物, 然后以 40% EtOAc/己烷重结晶固体物, 得到标题化合物 (2.80g, 48%)。MS (EI+) 445.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (dd, 2H, J=1.5, 4.4), 7.80 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.13 (dd, 2H, J=2.0, 4.4), 5.56 (s, 2H), 4.27 (q, 2H, J=7.3), 1.28 (t, 3H, J=7.3)。元素分析 (C₁₉H₁₄F₆N₄O₂): 计算值 C, 51.36; H, 3.18; N, 12.61。实测值 C, 51.35; H, 3.21; N, 12.52。

按照制备例 71 的类似方法, 可以制备和分离下列化合物。

制备例.	产物	物理数据
72	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯	MS (IS) 382.1 (M+1), MS (ES-) 380.0 (M-1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.42 (q, 2H, J=7.4), 2.50 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J=7.4).
73	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (IS) 431.1 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).
74	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	Rf=0.42 (2:1 己烷/EtOAc); MS (IS): 441.1 (M+H); ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

75	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡喃-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (IS) 431.29 (M+1); TLC R _f =0.29 (1:1 EtOAc/己烷)
76	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).
77	1-(3,5-二氯-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯	MS (IS) 377.0, 379.0 (M+H); TLC R _f =0.50 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂).

制备例 78

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-羟基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯

将乙醇钠(5.5 mL, 21 wt%乙醇溶液)和丙二酸二乙酯(2.50 mL, 16.5 mmol)在乙醇(26 mL)中的溶液与1-叠氮甲基-3,5-双-三氟甲基-苯(4.40g, 16.3 mmol)的乙醇(6 mL)溶液混合,加热到80℃。7小时后,冷却到室温。真空浓缩混合物,将所得粘性油状物溶于H₂O (20 mL)。加1N HCl水溶液,直至溶液的pH达到2-3。过滤收集白色沉淀物,减压干燥,得标题化合物。

MS

(IS) 384.0 (M+H), MS (ES-) 382.1 (M-H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, J=7.3), 1.22 (t, 3H, J=7.3).

制备例 79

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯

混合PCl₅ (5.73g, 27.5 mmol)与1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-羟基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯(5.30g, 13.8 mmol)的甲苯(150 mL)溶液,加热到50℃。2小时后,冷却到室温,浓缩溶液,将所得粗品溶于乙醚(100 mL)。该有机溶液用饱和碳酸氢钠(2 x 100 mL)和盐

水(100 mL)洗涤,干燥,过滤,浓缩。粗品通过硅胶短柱纯化,使用50%-80% EtOAc/己烷线性梯度洗脱,然后以1:1 乙醚:石油醚(150 mL)重结晶。

MS (IS) 402.0 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.43 (q, 2H, $J=7.0$), 1.40 (t, 3H, $J=7.0$).

通用制备例 F

向适当酯(1 eq)的二噁烷溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 eq) 水溶液。在氮气氛围中搅拌过夜。用 5N HCl 溶液酸化至 pH 1-2, 滤出沉淀物。在真空下干燥所得物料, 得到需要产物。

按照通用制备例 F 的类似方法, 使用适当起始原料, 可以制备和分离下列化合物。

制备例.	产物	数据
80	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (IS) 372 ($\text{M}'-1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 5.89 (s, 2H); 8.03 (s, 2H); 8.15 (s, 1H).
81	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (IS) 415 ($\text{M}'-1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 5.76 (s, 2H); 7.43 (d, 2H, $J=5.9$ Hz); 7.70 (s, 2H); 8.04 (s, 1H); 8.66 (d, 2H, $J=5.9$ Hz)
82	1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (IS) 418.1 ($\text{M}+1$)
83	1-(3,5-二氯苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (IS) 349.0, 351.0 ($\text{M}+1$)
84	5-氯-1-(3,5-二氯苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (FAB) 305.9 M' ; TLC $R_f=0.05$ (7% MeOH/ CH_2Cl_2)

85	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (ES-) 415.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.05 (br s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.56 (d, 1H, J=1.5), 8.05 (s, 1H), 7.85 (dt, 1H, J=2.0, 7.8), 7.71 (s, 2H), 7.48 (dd, 1H, J=4.9, 7.8), 5.79 (s, 2H).
86	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (ES-) 352.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).
87	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	R _f =0.40 (2:1 CHCl ₃ /MeOH); MS (IS): 416.1 (M+1)
88	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 5.69 (s, 2H).

通用制备例 G

向适当羧酸(1 eq)的 CH₂Cl₂ 溶液(0.3 M)中加入 N,0-二甲基-羟胺(1.3 eq)、EDCI (1.3 eq)和 DMAP (0.6-1.3 eq)。在室温下搅拌溶液 5-24 小时,然后加 CH₂Cl₂ 稀释,继用水、饱和碳酸氢钠、和盐水洗涤。干燥,过滤,浓缩有机溶液,粗品经快速色谱或重结晶纯化。

按照通用制备例 G 的类似方法,可以制备和分离下列化合物。

制备例.	产物	物理数据
89	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基-酰胺	用 iPrOH/己烷重结晶, MS (IS) 460.1 (M-1), MS (ES-) 458.1 (M-H). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J=7.6), 7.43 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H, J=4.8, 7.7), 5.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (br s, 3H).

90	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲氧基-酰胺	MS (IS) 397.1 (M+H), MS (ES-) 395.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.67 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (brs, 3H), 2.46 (s, 3H)
91	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲氧基-酰胺	MS (IS) 461.2 (M+1); TLC Rf=0.47 (5% MeOH/CHCl ₃)
92	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲氧基-酰胺	MS (IS) 417.0 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (brs, 3H)
93	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲氧基-酰胺	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 9.30 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.38 (brs, 3H)
94	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲氧基-酰胺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.75 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.21 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.32 (s, 3H); 质谱(m/e): 460.1 (M+H').
95	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲氧基-酰胺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.79 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 5H), 7.24-7.22 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). 质谱(m/e): 459.1 (M+H').

制备例 96

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-
1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇

在 MeOH 中溶解 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-

[1, 2, 3] 三唑-4-羧酸甲酯。加入 NaBH_4 (2.64 g, 3 eq), 加热回流过夜 (70°C)。冷却到室温, 缓慢倒入含有等体积水的分液漏斗内。用 CH_2Cl_2 提取。浓缩并用 EtOAc /己烷重结晶, 得到 7.0 g (75%) 标题化合物。

MS (IS) 403.2 (M+1); ^1H

NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.65 (dd, $J=5.2, 1.6$ Hz, 1H) 8.53-8.52 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.59 (s, 2H).

制备例 97

1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1, 2, 3] 三唑-4-甲醛

于 0°C, 向 1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1, 2, 3] 三唑-4-羧酸乙酯 (15.0 g, 37.3 mmol) 的 THF (150 mL) 溶液中加入 LiBH_4 溶液 (65 mL, 2M THF 溶液)。加毕之后在室温下搅拌溶液 6 小时, 然后再冷却到 0°C。缓慢加 5N HCl (50 mL) 进行小心猝灭。在室温下搅拌 30 分钟, 然后用 5N NaOH 中和。加水 (100 mL) 稀释混合物, 继用 EtOAc (2 X 50 mL) 提取。合并有机相, 用水 (100 mL)、和盐水 (100 mL) 洗涤, 然后干燥, 过滤, 浓缩, 得到醇, 无需进一步纯化直接用于下一步反应。

向上述醇在 CH_2Cl_2 (100 mL) 中的溶液 (0°C) 内加入 Dess-Martin periodinane (19.0 g, 44.8 mmol)。于 0°C 搅拌溶液 15 分钟, 然后在室温下搅拌 2 小时。再加入一份 Dess-Martin periodinane (1.7 g, 4.0 mmol), 在室温下搅拌 1 小时。将溶液倒入冰冷 5N NaOH (70 mL) 中, 用乙醚 (3 X 150 mL) 提取。合并有机相, 用 1N NaOH (100 mL)、水 (100 mL)、和盐水 (100 mL) 洗涤, 然后干燥, 过滤, 浓缩。粗品经快速色谱纯化, 得到标题化合物。

MS (IS) 358.1 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.13 (s,

1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 5.67 (s, 2H).

应用和制备例 97 类似的方法, 使用适当酯, 可以制备和分离下述化合物。

制备例.	产物	物理数据
98	1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛	MS (IS) 401.1 (M+1). ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 10.14 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (dd, J=4.0, 1.7 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H).

制备例 99

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)丙-2-炔-1-醇

将 1-氯-2-乙炔基-苯 (22.1g, 162 mmol) 溶于 THF (300 mL), 缓慢加入甲基溴化镁 (500 mL, 3.0M 乙醚溶液)。在室温下搅拌所得溶液 40 分钟, 然后加入 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛 (29.6g, 82.8 mmol) 的 THF (160 mL) 溶液。在室温下搅拌所得溶液 2 小时, 然后倒入冷水 (500 mL) 1N HCl (150 mL) 中, 用 EtOAc (3 X 200 mL) 提取。合并有机相, 用饱和碳酸氢钠 (200mL) 和盐水 (200 mL) 洗涤, 尔后干燥、过滤并浓缩。粗品通过用 30% 乙醚/己烷研制加以纯化, 得到标题化合物。

MS (IS) 494.0 (M+1), MS

(ES-) 492.0 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H, J=1.9, 7.3), 7.37 (dd, 1H, J=1.4, 7.9), 7.25 (dt, 1H, J=2.0, 7.3), 7.19 (dt, 1H, J=1.5, 7.3), 5.92 (d, 1H, J=6.7), 5.62 (s, 2H), 2.79 (d, 1H, J=6.4).

应用和制备例 99 类似的方法, 使用适当醛, 可以制备和分离下述化合物。

制备例.	产物	物理数据
100	1-[1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苄基)-丙-2-炔-1-醇	MS (IS) 536.0 (M+1). ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.82 (s, 1H), 7.56-7.12 (m, 11H), 5.85 (s, 1H), 5.59 (s, 2H).

制备例 101

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-
3-(2-氯苯基)-丙炔酮

将 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙-2-炔-1-醇 (33.5 g, 67.8 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (300 mL), 用 MnO_2 (50.0 g, 556 mmol) 处理, 混合物在室温下搅拌过夜, 然后通过 Celite[®] 垫过滤, 并且浓缩滤液。粗品通过用 30% 乙醚/己烷研制加以纯化。

MS (IS) 492.1 (M+1). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H, $J=1.5, 7.8$), 7.46 (dd, 1H, $J=1.4, 7.8$), 7.40 (dt, 1H, $J=1.5, 7.4$), 7.29 (dt, 1H, $J=1.5, 7.4$), 5.68 (s, 2H).

制备例 102

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔酮

在氮气氛围中将 1-氯-2-乙炔基苯 (4.0 mL, 32.8 mmol) 的无水 THF (25 mL) 溶液冷冻到 0℃。在搅拌下利用注射器加入乙基溴化镁 (3.0M 乙醚溶液, 9.7 mL, 2.3 mmol)。30 分钟后, 移去冰浴, 用注射器加入 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基-酰胺 (10.73 g, 23.4 mmol) 的 THF (35 mL) 溶液。2 小时后, 用饱和氯化铵水溶液猝灭, 继用乙酸乙酯提取, 硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。经色谱法 (硅胶, 己烷/乙酸乙酯梯度) 纯化, 得标题化合物。

MS (IS) 534.0 (M+1), ^1H
NMR (CDCl_3): δ 7.82 (s, 1H), 7.56-7.12 (m, 11H), 5.59 (s, 2H).

应用和制备例 102 类似的方法, 使用适当起始原料, 可以制备和分离下列化合物。

制备例.	产物	物理数据
103	1-[1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙炔酮	MS (IS) 472.1 (M+H), 470.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J=7.9, 1.6), 7.71 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H, J=8.2, 1.3), 7.41 (dt, 1H, J=7.9, 1.6), 7.31 (dt, 1H, J=8.2, 1.3), 5.66 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).
104	1-[1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙炔酮	m. p. =50-54 °C; MS (m/e): 535 (M+H ⁺); TLC: R _f =0.34 (2:1 乙酸乙酯: 己烷)
105	1-[1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙炔酮	m. p. =100-101 °C; MS (m/e): 535 (M+H ⁺); TLC: R _f =0.12 (1:1 乙酸乙酯/己烷).
106	1-[1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙炔酮	m. p. =168-169 °C; MS (m/c): 536 (M+H ⁺); TLC: R _f =0.27 (硅胶, 1:1 乙酸乙酯/己烷).

制备例 107

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮

混合 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔酮(600mg, 1.126 mmol)和 40 mL 苯, 加入 1,1-二甲氧基-3-硝基丙烷(253.2mg, 0.225 mL, 1.689 mmol)、二异氰酸 1,4-亚苯基酯和 30 滴三乙胺(~0.25 mL)。加热混合物进行回流。8 小时后, 再加入 500mg 二异氰酸 1,4-亚苯基酯和 200 mg 1,1-二甲氧基-3-硝基丙烷, 接着加入 20 滴三乙胺。继续加热 20 小时, 然后冷却到室温。加 1mL 水稀释混合物, 搅拌 10 分钟, 将混合物通过 Celite[®] 塞(1 cm), 用 CH₂Cl₂ (各 100 mL) 提取三次, 再用 EtOAc (50 mL) 提

取一次。用硫酸镁干燥合并的有机物，过滤，浓缩。经色谱纯化(硅胶，己烷/乙酸乙酯梯度)，得到 550mg 标题化合物。

MS (aspci): $m/z = 633.9$ ($M+1$ (-OMe)), 635.1

($M-1$); $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.48-7.10 (m, 10 H), 5.37 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.70 (q, $J = 6.25$ Hz, 2H), 3.21 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 2H).

按照制备例 107 的类似方法，使用适当起始原料，可以制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
108	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苄基)-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-4-基]-甲酮	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34-1.70 (m, 5H), 3.23 (td, 2H, $J = 6.84, 1.70$ Hz), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.2-7.45 (m, 7H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.70-7.72 (dd, 1H, $J = 7.55, 1.65$ Hz), 7.83 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J = 1.46$ Hz), 8.78 (dd, 1H, $J = 4.87, 1.47$ Hz).
109	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苄基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	精确质量 691.14; 质谱 (ESI) 714.1 m/z ($M+\text{Na}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38-1.80 (m, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.93 (ABq, 2H, $J = 13.31$ Hz, $\Delta\nu = 64.63$ Hz), 5.47 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.70 (dd, 1H, $J = 7.51, 2.04$ Hz), 7.86 (s, 1H), 8.78 (m, 2H).
110	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苄基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40-1.63 (m, 6H), 1.66-1.72 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 4.69 (t, 1H, $J = 3.23$ Hz), 4.94 (ABq, 2H, $J = 13.19$, $\Delta\nu = 66.43$ Hz), 5.51 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.76 (dd, 1H, $J = 4.86, 1.67$ Hz); TLC $R_f = 0.3$ (10% 乙醚/二氯甲烷).
111	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苄基)-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-4-基]-甲酮	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32-1.72 (m, 6H), 3.23 (td, 2H, $J = 6.75, 1.39$ Hz), 3.44 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 4.07 (dt, 1H, $J = 9.76, 6.83$ Hz), 4.60 (bt, 1H, $J = 3.32$ Hz), 5.43 (s, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.72 (dd, 1H, $J = 7.71, 1.66$ Hz), 7.86 (s, 1H), 8.80 (m, 2H).
112	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苄基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 691.2 ($M+1$), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H), 7.72-7.18 (m, 11H), 5.48 (s, 2H), 4.96 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.80-1.37 (m, 6H).

113	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-[1,3]二氧戊环-2-基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 663.1 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.67 (dd, J=7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.56-7.16 (m, 10H), 5.44 (s, 2H), 5.29 (t, J=4.2 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.33 (d, J=4.4 Hz, 2H).
114	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 9.18 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.68 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.27 (t, J=4.1 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.38 (d, J=4.1 Hz, 2H). TLC (50% EtOAc/ 己烷), R _f = 0.13
115	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 705.5 (M+1), TLC (30% EtOAc/ 己烷), R _f = 0.15
116	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 693.2 (M+1) TLC R _f = 0.50 (10% CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)

通用制备例 H

将适当炔烃 (1 eq) 溶解在甲苯中 (0.1 M), 用适当的硝基烷氧基-四氢吡喃 (5 eq)、1,4-二异氰酸基-苯 (5 eq) 和三乙胺 (5 eq) 处理。在 110℃ 加热溶液过夜, 加入水, 通过 Celite[®] 垫过滤。固体物用 EtOAc 洗涤, 进而用盐水洗涤滤液。干燥、过滤并浓缩有机溶液, 所得物料无需进一步纯化直接使用。将上述物料溶于 MeOH 中 (0.1 M), 用 AcOH 或 p-TsOH · H₂O (2 eq) 处理。在室温下搅拌所得溶液 18 小时。浓缩溶液, 将粗品再溶于 EtOAc。有机溶液用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 然后干燥、过滤并浓缩。粗品经快速色谱纯化, 得到标题化合物。

按照通用制备例 H 的类似方法, 制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
117	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 565.0 (M+1). ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.63 (dd, 1H, J=1.8, 8.0), 7.36 (dt, 1H, J=1.5, 7.3), 7.31 (dt, 1H, J=1.9, 7.8), 7.11 (dd, 1H, J=1.5, 7.8), 5.55 (s, 2H), 4.84 (d, 2H, J=7.4), 3.74 (t, 1H, J=7.4).
118	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 579.0 (M+1); ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dt, 1H, J=1.0, 7.3), 7.27 (dt, 1H, J=1.5, 7.8), 7.12 (dd, 1H, J=1.0, 7.8), 5.53 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, J=5.9), 3.19 (t, 2H, J=5.9), 2.35 (br s, 1H).
119	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 545.1 (M+H), 543.1 (M-H). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, J=7.6, 2.2), 7.55 (s, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, J=8.0, 1.6), 5.53 (s, 2H), 4.85 (d, 2H, J=7.6), 4.08 (t, 1H, J=7.6), 2.55 (s, 3H).
120	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 558.9 (M+1) ⁺ , MS (ES-) 556.9 (M-1) ⁻ . ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J=2.0, 7.3), 7.51 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J=1.5, 7.3), 7.30 (dt, 1H, J=2.0, 7.8), 7.18 (dd, 1H, J=1.5, 7.8), 5.49 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, J=5.4), 3.17 (t, 2H, J=5.4), 2.51 (s, 3H), 1.70 (br s, 1H).
121	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基-甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.59 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.82 (d, J=6 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.26 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.42 (t, J=6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.38 (s, 1H); 质谱 (apci) m/z 609.0 (M+1)
122	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 3.15 (t, J=5.93 Hz, 2H), 4.02 (t, J=5.86 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.21-7.45 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.72 (dd, J=7.59, 1.87 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.51 (d, J=1.63 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H); 质谱 (ESI) m/z 604.1 (M-OH).

通用制备例 J

将适当 5-氯三唑(1 eq)溶解在合适的胺中(20-120 eq), 在 80-110℃下搅拌。所述胺可以是溶在适当溶剂如 MeOH 或 THF 中的溶液形式。2-20 小时后, 所形成的溶液用 EtOAc (25 mL) 稀释, 继用 1N HCl (20 mL)、水(20 mL)、和饱和碳酸氢钠(20 mL)洗涤。干燥、过滤并浓缩有机相, 粗品随后通过快速色谱纯化。

按照通用制备例 J 的类似方法, 制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
123	[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 616.1 (M+1), MS (ES-) 614.1 (M-1); ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J=1.5, 7.8), 7.62 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, J=1.4, 7.4), 7.29 (dt, 1H, J=1.4, 7.8), 7.12 (dd, 1H, J=1.0, 7.8), 5.43 (s, 2H), 4.82 (d, 2H, J=6.8), 4.03 (t, 1H, J=7.6), 3.74 (m, 4H), 3.00 (m, 4H).
124	[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 630.1 (M+1), MS (ES-) 628.0 (M-1); ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J=1.4, 7.8), 7.62 (s, 2H), 7.34 (dt, 1H, J=1.0, 7.4), 7.26 (dt, 1H, J=2.0, 7.9), 7.12 (dd, 1H, J=1.0, 7.9), 5.42 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, J=6.0), 3.73 (m, 4H), 3.18 (t, 2H, J=6.0), 3.00 (m, 4H), 2.24 (br s, 1H).
125	[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲氨基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 574.3 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J=7.7, 1.9), 7.60 (s, 2H), 7.35 (dt, 1H, J=8.0, 1.7), 7.29 (dt, 1H, J=7.7, 2.0), 7.15 (dd, 1H, J=8.0, 1.3), 5.42 (s, 2H), 4.83 (brs, 2H), 4.22 (brs, 1H), 2.78 (s, 6H).
126	[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲氨基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 588.1 (M+H), 586.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J=7.8, 1.8), 7.60 (s, 2H), 7.33 (dt, 1H, J=7.9, 1.5), 7.27 (dt, 1H, J=8.3, 1.8), 7.16 (dd, 1H, J=8.3, 1.1), 5.41 (s, 2H), 4.07 (dt, 2H, J=6.7, 6.1), 3.20 (t, 2H, J=6.1), 2.78 (t, 1H, J=6.7), 2.76 (s, 6H).

127	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-(硫吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 646.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, J=7.7, 1.8), 7.62 (s, 2H), 7.36 dt, 1H, J=8.0, 1.5), 7.28 (dt, 1H, J=7.7, 1.1), 7.15 (dd, 1H, J=8.0, 1.1), 5.40 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.19 (t, 2H, J=6.3), 2.69 (m, 4H).
-----	---	---

通用制备例 K

将适当被保护的醇 (1 eq) 溶解在 THF、水和 HOAc 中, 于 60℃ 加热。搅拌 5-24 小时, 真空浓缩, 用 EtOAc 提取, 用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)、过滤、真空浓缩。层析纯化, 得到标题化合物。

按照通用制备例 K 的类似方法, 制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
128	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 609.1 (M+1); TLC R _f = 0.50 (20% CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)
129	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 607.0 (M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.62-7.37 (m, 5H), 7.35 (s, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.83 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J=7.2 Hz, 1H).
130	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 620.1 (M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.63 (dd, J=7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.09 (m, 10H), 5.34 (s, 2H), 3.94 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J=6.0 Hz, 2H).
131	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	精确质量 608.08; 质谱 (apci): m/z = 609.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.38 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.24 (d, J=8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.82 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.58 (t,

		J = 7.2 Hz, 1H).
132	[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS(APCI) m/z 608(M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 4.81 (d, J = 7.26 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.23 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 7.65, 1.72 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H).
133	[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS(ESI)m/z 608.1(M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 3.64 (bs, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.74 (dd, J = 7.61, 1.76 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.82 (br s, 2H);

制备例 134

[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-(1, 1-二氧化-1 λ⁶-硫吗啉-4-基)-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮

在二氯甲烷 (3.0 mL) 中混合 [1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-(硫吗啉-4-基)-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮 (0.17g, 0.26 mmol), 加入 3-氯过苯甲酸 (0.12g, 0.50 mmol), 在室温下搅拌。2 小时后, 加 EtOAc 稀释, 用 1N NaOH、水和盐水洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩。使用 50%-80% EtOAc/己烷线性梯度洗脱进行快速色谱纯化, 得到标题化合物。

MS (IS)

678.0 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.89 (m, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 3.14 (m, 2H).

通用制备例 L

向适当醇 (1 eq) 的二氯甲烷溶液 (0.05M - 0.5 M) 中加入 Dess-Martin periodinane (1.5 eq)。于 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 1-5 小时。用乙醚稀释, 继用冰冷 0.1N NaOH、水、和盐水洗涤。干燥, 过滤并浓缩有机相, 粗品经快速色谱纯化, 得到标题化合物。

另一方法是,在氮气氛围中,向烘干烧瓶中加入草酰氯(2M CH_2Cl_2 溶液, 1.2 eq),在干冰/丙酮雪水浴中冷冻。利用注射器缓慢加入 DMSO (3 eq),搅拌 15 分钟。利用注射器缓慢加入目的醇(1 eq)在无水 CH_2Cl_2 中的溶液(0.4 M),搅拌 1 小时。利用注射器缓慢加入 TEA (5 eq),搅拌 2 小时,在此期间可以移去冷却浴。加水猝灭,用乙醚提取,硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物。

采用和通用制备例 L 类似的方法,制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
135	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苄基)-异噁唑-3-甲醛	MS (IS) 614.0 (M+1), MS (ES-) 612.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.01 (m, 4H).
136	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苄基)-异噁唑-3-基]-乙醛	MS (IS) 628.1 (M+1), MS (ES-) 626.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (t, 1H, $J=1.0$), 7.86 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, $J=1.9, 7.8$), 7.63 (s, 2H), 7.38 (dt, 1H, $J=1.3, 7.8$), 7.31 (dt, 1H, $J=1.9, 7.8$), 7.16 (dd, 1H, $J=1.0, 7.8$), 5.43 (s, 2H), 4.10 (d, 2H, $J=1.0$), 3.72 (m, 4H), 2.97 (m, 4H).
137	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苄基)-异噁唑-3-甲醛	MS (IS) 572.1 (M+H), 570.1 (M-H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 3.44 (s, 6H).
138	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-(1,1-二氧代-1 λ^6 -硫吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苄基)-异噁唑-3-基]乙醛	MS (IS) 572.1 (M+H), 570.1 (M-H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J=7.8, 1.5$), 7.60 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H, $J=7.8, 1.5$), 7.38 (dt, 1H, 7.8, 1.5), 7.21 (dd, 1H, 7.8, 1.5), 5.48 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.12 (m, 4H).

139	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛	MS (IS) 543.0 (M+H), 541.0 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).
140	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-基]-乙醛	MS (IS) 556.9 (M+1), MS (ES-) 554.9 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.83 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 2.0, 7.8), 7.52 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).
141	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛	MS (IS) 606.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.17 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 5.56 (s, 2H).
142	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛	MS (IS) 605.0 (M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 10.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62-7.10 (m, 11H), 5.48 (s, 2H).
143	5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苯甲酰基)-异噁唑-3-甲醛	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 10.11 (s, 1H), 8.78 (ap d, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.45-6.88 (m, 7H), 5.54 (s, 2H)
144	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛	TLC R _f 0.54 (EtOAc); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 10.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 5.93 (s, 2H).

通用制备例 M

在加压容器中, 用乙酸/H₂O (2:1, 0.1M) 稀释目的缩醛(1eq)。密封容器, 于 125℃ 加热 48 小时。浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 乙酸乙酯提取, 硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。

按照通用制备例 M 的类似方法, 使用适当起始原料, 制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
145	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-基]-乙醛	MS (IS) 619.0 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.82 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.59-7.19 (m, 10H), 5.45 (s, 2H), 4.10 (d, $J=1.3$ Hz, 2H).
146	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-4-(2-氯苯基)-[1,2,3]三唑-1-基]-乙醛	MS (IS) 619.0 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.70 (s, 1H), 7.87-7.07 (m, 12H), 5.49 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.10 (s, 2H).
147	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-4-(2-氯苯基)-[1,2,3]三唑-1-基]-乙醛	TLC R_f 0.04 (75% EtOAc/ 己烷), ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.60 (s, 1H) 指示醛
148	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-4-(2-氯苯基)-[1,2,3]三唑-1-基]-乙醛	TLC R_f 0.07 (75% EtOAc/ 己烷), ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.61 (s, 1H) 指示醛
149	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-4-(2-氯苯基)-[1,2,3]三唑-1-基]-乙醛	TLC R_f 0.07 (50% EtOAc/ 己烷), ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.75 (s, 1H) 指示醛
150	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-基]-乙醛	MS (IS) 621.1 (M+1), TLC (50% EtOAc/ 己烷 x 3), R_f = 0.30.
151	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯甲酰基)-异噁唑-3-基]-乙醛	^1H NMR (CDCl_3): δ 9.84 (s, 1H), 8.78 (app t, 2H), 7.87 (br s, 2H), 7.59-7.06 (m, 7H), 5.46 (s, 2H), 4.10 (s, 2H)

通用制备例 N

向由(2-溴-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮(1 eq)、目的乙炔(1.1 eq)、CuI (0.11g, 0.6 mol)以及三乙胺组成的混合物(已脱气)中加入二氯双(三苯膦)钯(II) (0.16g, 0.2 mmol)。在N₂下加热回流混合物1-2小时。浓缩, 将残留物溶于20% i-PrOH/CHCl₃中, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并并且反萃取(2X)。盐水洗涤, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩。残留物经快速色谱纯化, 得标题化合物。

按照通用制备例 N 的类似方法, 使用适当起始原料, 制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
152	(2-氯-苯基)-(2-吡啶-4-基乙炔基-吡啶-3-基)-甲酮	MS(IS) 319(M+1); TLC: R _f = 0.16 (10% ACN/Et ₂ O)
153	(2-氯-苯基)-(2-吡啶-2-基乙炔基-吡啶-3-基)-甲酮	MS(IS) 319(M+1); TLC: R _f = 0.25 (10% ACN/Et ₂ O)
154	(2-氯-苯基)-(2-吡啶-3-基乙炔基-吡啶-3-基)-甲酮	质谱 (m/e): 319 (M + H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8.78-8.80 (m, 1H), 8.50-8.60 (m, 1H), 8.42-8.43 (m, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 4H), 7.15-7.25 (m, 1H); HPLC 98.1%; TLC (硅胶, 2:1 己烷: 乙酸乙酯) R _f 0.14
155	(2-氯-苯基)-[2-(3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-3-基]-甲酮	质谱 (m/e): 284 (M + H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8.69-8.70 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.31-7.51 (m, 5H), 2.41-2.51 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.91 Hz, 6H); TLC (硅胶, 2:1 乙酸乙酯: 二氯甲烷) R _f 0.29
156	(2-氯-苯基)-(2-嘧啶-5-基乙炔基-吡啶-3-基)-甲酮	m.p.=111-112 °C; 质谱 (m/e): 320 (M + H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.81-8.85 (m, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.03-8.07 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.26-7.49 (m, 4H); HPLC >99%; TLC (硅胶, 8:1.5:0.5 二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇) R _f 0.23

157	(2-氯-苯基)-(2-吡啶-4-基 乙炔基-吡啶-3-基)-甲酮	质谱 (m/e): 319 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 8.74-8.82 (m, 1H), 8.44- 8.57 (m, 2H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 2H); TLC (硅胶, 二氯甲烷) R _f 0.28
-----	--------------------------------------	---

制备例 158

(2-氯-苯基)-(2-丙-1-炔基-吡啶-3-基)-甲酮

将(2-溴-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮(18.0g, 60.8 mmol)溶于甲苯(600 mL)中, 溶液用氮气冲洗。10 分钟后, 依次加入三丁基(1-丙炔基)锡(22.2mL, 72.9 mmol)、四(三苯膦)钯(2.10g, 1.82mmol), 加热混合物到回流温度。2 小时后, 冷却混合物到室温, 浓缩。以己烷: 乙酸乙酯(5:1 - 2:1)为洗脱剂通过硅胶快速色谱纯化, 得到标题化合物: m. p.=45-49 °C; 质谱 (m/e): 256 (M+H⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67-8.68 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.32-7.55 (m, 5H), 1.74 (s, 3H); HPLC 98.4%; TLC (硅胶, 2:1 己烷: 乙酸乙酯) R_f 0.20.

按照制备例 158 的类似方法, 可以以类似方式制得下述化合物。

制备例	产物	物理数据
159	(2-氯-苯基)-(2-环丙基乙炔 基-吡啶-3-基)-甲酮	通过反相(C18)制备HPLC纯化, 使用乙腈: 水洗脱 m.p.=70-71 °C; 质谱 (m/e): 282 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8.67-8.69 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.30-7.53 (m, 5H), 1.12-1.21 (m, 1H), 0.70-0.78 (m, 2H), 0.50- 0.56 (m, 2H); HPLC 97.8%; TLC (硅胶, 1:1 乙酸乙酯: 己烷) R _f 0.36.

通用制备例 0

在 THF 中混合叔丁基-二甲基-丙-2-炔氧基-硅烷(3.0 eq), 冷却到 0°C。加入乙基溴化镁(3.0 eq), 于 0°C 搅拌混合物。0.5 小时后, 向上述混合物中滴加适当醛(1.0 eq)的溶液(THF 溶液), 0°C 搅拌混合物, 然后室温搅拌 0.5 小时。将混合物倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙醚提取, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。残留物通过

硅胶快速色谱纯化，得到标题化合物。

按照通用制备例 0 的类似方法，使用适当起始原料，制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
160	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁-2-炔-1-醇	MS (IS) 528.1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O / 己烷): R _f = 0.2.
161	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁-2-炔-1-醇	MS (IS) 570.1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O / 己烷): R _f = 0.1.

通用制备例 P

在二氯甲烷中混合适当的醇 (1.0 eq)，加入 4Å 分子筛 (粉末)，搅拌混合物。10 分钟后，向上述混合物中加入 N-甲基吗啉 N-氧化物 (2.0 eq)，搅拌。10 分钟后，向混合物中加入 TPAP (0.1 eq)，在室温下搅拌。20 分钟后，通过硅胶垫过滤混合物，真空浓缩滤液。残留物通过硅胶色谱纯化，得到标题化合物。

按照通用制备例 P 的类似方法，使用适当起始原料，制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
162	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁-2-炔-1-酮	MS (IS) 526.1 (M+1); TLC (30% Et ₂ O / 己烷): R _f = 0.2.
163	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-丁-2-炔-1-醇	MS (IS) 568.1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O / 己烷): R _f = 0.3.

通用制备例 Q

在 EtOAc (3.0 mL) 中混合 2-氯苯基羟肟酸酰氯 (2.0g, 参见: Hussein, A.Q. 等, J Heterocycl. Chem. 1983, 20(2), 301-304) 和适当异噁唑 (1.0 eq), 加入三乙胺 (2.5 eq), 在室温下搅拌混合物 2 小时, 然后于 50℃ 搅拌 18 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液处理, 再用乙醚提取, 硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 真空浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 得到标题化合物。

按照通用制备例 Q 的类似方法, 使用适当起始原料, 制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
164	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-3-(2-氯苄基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 679.1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O / 己烷): R _f = 0.3.
165	[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-3-(2-氯苄基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 721.2 (M+1); TLC (50% Et ₂ O / 己烷): R _f = 0.2.

通用制备例 R

在甲醇中混合适当被保护醇 (1.0 eq), 加入甲苯磺酸 (1.3 eq), 在室温下搅拌混合物。18 小时后, 真空浓缩, 将残留物在乙醚中稀释, 所得有机溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 得到标题化合物。

按照通用制备例 R 的类似方法, 使用所得起始原料, 制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
166	[1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苄基)-5-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 564.9 (M+1); TLC (30% 己烷 / Et ₂ O): R _f = 0.1.

167	[1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-羟基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (IS) 607.0 (M+1); TLC (20% 乙醚/己烷): Rf= 0.1.
-----	--	---

制备例 168

[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-羟基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮

混合 [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-羟基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮 (1.0 eq) 和吗啉 (3.0 eq), 于 50℃ 加热。18 小时后, 混合物用二氯甲烷稀释, 水洗, 并将有机层用硫酸镁干燥, 过滤然后真空浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 得到标题化合物。MS (IS) 616.0 (M+1); TLC (50% EtOAc/己烷): R_f=0.1.

通用制备例 S

在二氯甲烷中混合适当的醇 (1.0 eq), 加入 Dess-Martin periodinane (2.0 eq), 在室温下搅拌混合物。1 小时后, 真空浓缩, 加乙醚稀释残留物, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。经硅胶色谱纯化得标题化合物。

按照通用制备例 S 的类似方法, 使用适当起始原料, 制备并分离下列化合物。

制备例	产物	物理数据
169	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-5-甲醛	MS (IS) 614.1 (M+1); TLC (50% 乙醚/己烷): Rf= 0.1.
170	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-5-甲醛	MS (IS) 605.0 (M+1); TLC (33% EtOAc /己烷): Rf= 0.1.

制备例 171

5-氯-1-(3,5-二氯-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯

在甲苯中混合 1-(3,5-二氯-苄基)-5-羟基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯 (1 eq) 和 PCl_5 (2 eq), 在 40-50℃ 下加热到反应完成为止。浓缩混合物, 用碳酸氢钠水溶液处理, 再以乙醚提取。用硫酸钠干燥合并的提取物, 浓缩, 并通过硅胶色谱纯化。MS (IS) 334.0, 336.0 (M+1).

制备例 172

2-氯-4-氟-苄胺

向 1-叠氮甲基-2-氯-4-氟-苯 (61.2g, 330 mmol) 在 THF (500 mL) 和水 (30 mL) 中的溶液内加入三苯膦 (129.9g, 495 mmol)。在室温下搅拌, 直至无氮气逸出为止。加入 100 mL MeOH, 在室温下搅拌过夜。浓缩; 用 1N HCl 溶液酸化到 pH 1, 用 CH_2Cl_2 (3 次) 洗涤。水层用 5N NaOH 溶液碱化, 以 CH_2Cl_2 (3 次) 提取, 硫酸镁干燥。浓缩得到标题化合物 (38.5g, 73%), 为透明液体。

MS(IS) 160

(M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.90 (s, 2H); 6.96 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz); 7.11 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); 7.36 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz).

制备例 173

[2-(2-氯-4-氟-苄基氨基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

向 2-氯-4-氟-苯甲醛 (742mg, 4.68 mmol) 的甲醇 (16 mL) 溶液中加入 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (500 mg, 3.12 mmol), 在室温下搅拌 4 小时。冷却反应到 0℃, 缓慢加入 NaBH_4 (1.42g, 37.4mmol)。将反应缓慢升温到室温, 搅拌 12 小时。用 1N NaOH (80 mL) 猝灭反应, 继用 CH_2Cl_2 (400 mL) 提取。有机层用硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物。定量收率。MS (IS) 303.1 (M+1).

按照制备例 173 的类似方法, 使用适当起始原料, 可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物 (化学名称)	物理数据
174	[3-(2-氯-苄基氨基)-丙基]- 氨基甲酸叔丁酯	R _f = 0.47 20:1 CHCl ₃ /MeOH
175	N ¹ -(2-氯-苄基)-2-甲基-丙- 1,2-二胺	MS (IS) 213.1 (M+1)
176	[2-(4-甲基-苄基氨基)-乙 基]-氨基甲酸叔丁酯	R _f = 0.51 20:1 CHCl ₃ /MeOH
177	R-[2-(1-苄基-乙基氨基)-乙 基]-氨基甲酸叔丁酯	R _f = 0.77 20:1 CHCl ₃ /MeOH 关于原料胺参见: Polniaszek et al, <i>Syn. Comm.</i> , 1992, 22(1), 171-178
178	S-[2-(1-苄基-乙基氨基)-乙 基]-氨基甲酸叔丁酯	R _f = 0.77 20:1 CHCl ₃ /MeOH
179	[2-(2,3-二氯-苄基氨基)-乙 基]-氨基甲酸叔丁酯	MS (IS) 319.0 (M+1)
180	[2-(2-三氟甲基-苄基氨基)- 乙基]-氨基甲酸叔丁酯	MS (IS) 319.1 (M+1)
181	[2-(2-甲基-苄基氨基)-乙 基]-氨基甲酸叔丁酯	MS (IS) 265.1 (M+1)

通用制备例 T

将 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.2 eq) 溶于甲醇中, 加入适当醛或酮 (1 eq)、NaCNBH₃ (2.0 eq) 和 HOAc (催化量)。在室温下搅拌 72 小时。加水猝灭, 再溶于 20% iPrOH/CHCl₃。用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且真空浓缩。经层析纯化得到标题化合物。

按照通用制备例 T 的类似方法, 可以制备并分离下列化合物。

制备例#	产物	物理数据
182	[2-(2-氯-苄基氨基)-乙基]- 氨基甲酸叔丁酯	MS (IS) 287.1 (M+1) TLC R _f = 0.28 (1:1 EtOAc/ 己烷)
183	[2-[1-(2-氯-苄基)-乙基氨 基]-乙基]-氨基甲酸叔丁酯	MS (IS) 299.1 (M+1) TLC R _f = 0.34 (1:1 EtOAc/ 己烷)

通用制备例 U

在 DMF 或 CH_2Cl_2 中混合适当的酸 (1 eq)、适当的胺 (1.5 eq)、EDCI (1.1 eq)、HOAt 或 HOBt (1.1 eq)、TEA (1.1 eq) 以及 DMAP (催化量), 在室温下搅拌过夜。浓缩至干, 再溶解在 20% $i\text{PrOH}/\text{CHCl}_3$ 中。用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩至干。经结晶或层析纯化得到标题化合物。

按照通用制备例 U 的类似方法, 可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
184	(2-[[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-(2-氯-苄基)-氨基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯	MS(IS) 683.06 (M+1) TLC R_f = 0.29 (10% MeOH/ CHCl_3)
185	(2-[[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-(2-氯-苄基)-氨基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯	MS(IS) 640.0 (M+1) TLC R_f = 0.60 (1:1 EtOAc/ 己烷)
186	(2-[[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-[1-(2-氯-苄基)-乙基]-氨基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯	MS(IS) 654.0 (M+1); TLC R_f = 0.60 (1:1 EtOAc/ 己烷)
187	(2-[[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-[1-(2-氯-苄基)-乙基]-氨基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯	MS(IS) 697.0 (M+1) TLC R_f = 0.50 (10% MeOH/ CHCl_3)
188	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS(IS) 497 (M+1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 4.72 (d, 2H, J = 6.6 Hz); 5.65 (s, 2H); 7.25 (m, 2H); 7.38 (m, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.56 (bs, 1H); 7.78 (s, 2H); 7.89 (s, 1H)
189	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS(IS) 540 (M+1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 4.67 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 5.56 (s, 2H); 7.24 (m, 4H); 7.40 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.70 (bs, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.76 (s, 2H)

190	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS(IS) 540 (M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 4.67 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 5.60 (s, 2H); 7.24 (m, 2H); 7.40 (m, 2H); 7.45 (m, 2H); 7.62 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.74 (s, 1H)
191	(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 [1-(2-氯-苄基)-乙基]-酰胺	MS(IS) 554 (M+1) TLC: R _f = 0.43 (3% MeOH/CHCl ₃)
192	(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 [1-(2-氯-苄基)-乙基]-酰胺	MS(IS) 511 (M+1) TLC: R _f = 0.59 (50% EtOAc/ 己烷)
193	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-4-氟-苄基酰胺	MS(IS) 515 (M+1) TLC: R _f = 0.58 (3% MeOH/CHCl ₃)
194	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 [1-(2-氯-苄基)-乙基]-酰胺	MS(IS) 554 (M+1) TLC: R _f = 0.39 (3% MeOH/CHCl ₃)
195	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-4-氟-苄基酰胺	MS(IS) 558 (M+1) TLC: R _f = 0.21 (3% MeOH/CHCl ₃)
196	1-(3,5-二氯-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸-2-氯-苄基酰胺	MS (IS) 472.1, 474.1 (M+1) TLC R _f = 0.43 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
197	5-氯-1-(3,5-二氯-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸-2-氯-苄基酰胺	MS (FAB) 429.0, 431.0 M ⁺ . R _f = 0.37 (CH ₂ Cl ₂).
198	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS(IS) 536.0 (M+1); TLC R _f = 0.62 (1:1 EtOAc/ 己烷)
199	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS (IS) 537.2 (M-1) R _f = 0.24 (1:1 己烷 :EtOAc)
200	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸苄基酰胺	MS (IS) 505.2 (M+1) R _f = 0.13 (3:1 己烷 :EtOAc)

201	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-甲基-苄基酰胺	MS (IS) 519.1 (M+1) R _f =0.21 (3:1 己烷 :EtOAc)
202	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-三氟甲基-苄基酰胺	MS (IS) 573.1 (M+1) R _f =0.29 (3:1 己烷 :EtOAc)
203	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-溴-苄基酰胺	MS (IS) 585.1 (M+1) R _f =0.24 (3:1 己烷 :EtOAc)
204	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 4-氟-苄基酰胺	MS (IS) 523.1 (M+1) R _f =0.14 (3:1 己烷 :EtOAc)
205	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2,3-二氯-苄基酰胺	MS (IS) 573.0 (M+1) R _f =0.18 (3:1 己烷 :EtOAc)
206	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-4-氟-苄基酰胺	MS (IS) 557.1 (M+1) R _f =0.20 (3:1 己烷 :EtOAc)
207	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸对-甲苯基酰胺	MS (IS) 505.0 (M+1) R _f =0.26 (3:1 己烷 :EtOAc)
208	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 (2-氯-苄基)-酰胺	MS (IS) 525.1 (M+1) R _f =0.44 (3:1 己烷 :EtOAc)
209	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 [1-(4-氟-苄基)-乙基]-酰胺	MS (IS) 537.2 (M+1) R _f =0.20 (3:1 己烷 :EtOAc)
210	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 ((S)-1-苄基-乙基)-酰胺	MS (IS) 519.2 (M+1) R _f =0.18 (3:1 己烷 :EtOAc)
211	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 苄基酰胺	MS (IS) 491.2 (M+1) R _f =0.17 (4:1 己烷 :EtOAc)
212	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 (2-氯-4-甲基-苄基)-酰胺	MS (IS) 539.0 (M+1) R _f =0.38 (3:1 己烷 :EtOAc)
213	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 (3,4-二氯-苄基)-酰胺	MS (IS) 559.0 (M+1) R _f =0.42 (3:1 己烷 :EtOAc)

214	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2,4-二氯-苄基)-酰胺	MS (IS) 557.0 (M+1) R _f =0.34 (3:1 己烷 :EtOAc)
215	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸((R)-1-苄基-乙基)-酰胺	MS (IS) 519.1 (M+1) R _f =0.14 (3:1 己烷 :EtOAc)
216	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸[1-(R)-(2-氯-苄基)-乙基]-酰胺	MS (IS) 553.0 (M+1) R _f =0.31 (3:1 己烷 :EtOAc)
217	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氯-4-氟-苄基)-酰胺	MS (IS) 543.0 (M+1) R _f =0.35 (3:1 己烷 :EtOAc)

通用制备例 V

混合适当的氯-三唑(1 eq)和合适的胺(过量), 氮气氛围下在密封管中加热到 100℃ 过夜。浓缩, 将残留物溶于 20% i-Proh/CHCl₃, 用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。合并的有机层用硫酸镁干燥, 浓缩。残留物通过快速色谱或通过硅胶纯化, 使用己烷/EtOAc 6:1 - 2:1 梯度洗脱, 得到标题化合物。

按照通用制备例 V 的类似方法, 可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
218	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS(IS) 548 (M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 3.06 (t, 4H, J = 4.7 Hz); 3.75 (t, 4H, J = 4.7 Hz); 4.72 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 5.57 (s, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.39 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.68 (bs, 1H); 7.83 (s, 2H); 7.87 (s, 1H)
219	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS(IS) 506 (M+1) TLC: R _f =0.48 (35% EtOAc/ 己烷)

220	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS(IS) 561 (M+1) TLC: $R_f = 0.26$ (5% MeOH/CHCl ₃)
221	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-硫吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS(IS) 564 (M+1) TLC: $R_f = 0.61$ (50% EtOAc/ 己烷)
222	(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 [1-(2-氯-苯基)-乙基]-酰胺	MS(IS) 562 (M+1) TLC: $R_f = 0.44$ (3% MeOH/CHCl ₃)
223	(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 [1-(2-氯-苯基)-乙基]-酰胺	MS(IS) 575 (M+1) TLC: $R_f = 0.17$ (3% MeOH/CHCl ₃)
224	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-4-氟苄基酰胺	MS(IS) 566 (M+1) TLC: $R_f = 0.34$ (50% EtOAc/ 己烷)
225	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-4-氟苄基酰胺	MS(IS) 579 (M+1) TLC: $R_f = 0.31$ (3% MeOH/CHCl ₃)
226	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-4-氟苄基酰胺	MS(IS) 524 (M+1) TLC: $R_f = 0.43$ (1% MeOH/CHCl ₃)
227	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-异噁唑-4-基]-(2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	TLC: $R_f = 0.65$ (2:1 己烷 /EtOAc) MS/ES: 730.0 (M+1)
228	(±)-[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-叔丁氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	TLC: $R_f = 0.54$ (2:1 己烷 /EtOAc) MS/ES: 685.9 (M+1)

229	1-(3,5-二氯-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS (IS) 502.0587 [(M+Na) ⁺] R _f = 0.10 (CH ₂ Cl ₂).
230	(2-[[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]-(2-氯-苄基)-氨基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯	MS (IS) 691.1 (M+1) TLC R _f = 0.40 (1:1 EtOAc/ 己烷)
231	(2-[[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧基]-[1-(2-氯-苄基)-乙基]-氨基]-乙基)-氨基甲酸叔丁酯	MS (IS) 705.0 (M+1) TLC R _f = 0.50 (1:1 EtOAc/ 己烷)

制备例 232

[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吗啉-4-基-甲酮

将 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯溶于吗啉(20 eq)内。于 70℃ 搅拌过夜，然后升温到 80℃，继续搅拌 60 小时。冷却到室温，倒入含有 EtOAc 和 1N HCl 的分液漏斗内。分离各层，将有机层用 1N HCl 和盐水依次洗涤。硫酸镁干燥，过滤，浓缩。经硅胶色谱纯化，使用 1:1 - 5:1 己烷:EtOAc 梯度洗脱，得到需要产物。(MS) (IS) 494.2 (M+1). R_f=0.16 (1:1 己烷:EtOAc)。

通用制备例 W

将特定的 N-Boc-保护胺(1 eq)溶于 HCl · HOAc 中，在室温下一直搅拌到反应完成。浓缩至干，得到标题化合物。

按照通用制备例 W 的类似方法，可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
233	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氨基-乙基)-(2-氯-苄基)-酰胺二盐酸盐	MS(IS) 583.1 (M+1); 计算分析 C ₂₆ H ₂₁ ClF ₆ N ₆ O ₂ ·2HCl: C, 47.61; H, 3.53; N, 12.81. 实测值: C, 47.25; H, 3.42; N, 12.44.
234	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氨基-乙基)-(2-氯-苄基)-酰胺盐酸盐	MS(IS) 591.1 (M+1); HPLC 结果 (100%)
235	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氨基-乙基)-[1-(2-氯-苄基)-乙基]-酰胺二盐酸盐	MS(IS) 605.2 (M+); 计算分析 C ₂₆ H ₂₇ ClF ₆ N ₆ O ₂ ·2.5HCl: C, 44.86; H, 4.27; N, 12.07. 实测值: C, 44.82; H, 4.51; N, 11.60.
236	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸(2-氨基-乙基)-[1-(2-氯-苄基)-乙基]-酰胺二盐酸盐	MS(IS) 598.1 (M+1); HPLC 结果 (98%)

制备例 237

N¹-(2-氯-4-氟-苄基)-乙-1,2-二胺

向 [2-(2-氯-4-氟-苄基氨基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.65 mmol) 和茴香醚 (538 μ L, 4.95 mmol) 在二氯甲烷 (8.25 mL) 的溶液中加入 TFA (1.39 mL, 18 mmol), 在室温下搅拌 12 小时。将溶液倒入分液漏斗内, 加 1N HCl 直至溶液变为酸性为止。用二氯甲烷 (20 mL x 2) 提取。硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 (196mg, 59%). MS (IS) 203.1

按照制备例 237 的类似方法, 可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
238	N ¹ -(2,3-二氯-苄基)-乙烷-1,2-二胺	182mg 粗品, 51% MS (IS) 219.1 (M+1)
239	N ¹ -(2-三氟甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺	123mg 粗品, 35% MS (IS) 219.0 (M+1)

240	N ¹ -(2-甲基-苄基)-乙烷-1,2-二胺	128mg 粗品, 47% MS (IS) 165.1 (M+1)
241	N ¹ -对-甲苯基-乙烷-1,2-二胺	定量收率 MS (IS) 151.1 (M+1) R _f =0.11 100% MeOH
242	R-N ¹ -(1-苯基-乙基)-乙烷-1,2-二胺	1.01g 粗品, 81% MS (IS) 165.2 (M+1)
243	S-N ¹ -(1-苯基-乙基)-乙烷-1,2-二胺	1.08g 粗品, 87% MS (IS) 165.2 (M+1)
244	N ¹ -(2-氯-苄基)-丙烷-1,3-二胺	MS (IS) 199.2 (M+1)

制备例 245

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-(4,5-二羟基-1H-咪唑-2-基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑

0℃、氮气氛围下,向 Me₃Al (1.36 mL, 2M 甲苯溶液) 中加入乙二胺 (185 μL, 0.36 mmol), 搅拌数分钟, 温热到室温。向该溶液中加入 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯 (750mg, 1.69 mmol) 的甲苯溶液。于 110℃ 回流 3.5 小时。冷却到室温, 搅拌 12 小时。用 MeOH (2 mL) 猝灭分液, 加水 (2 mL), 用二氯甲烷 (4mL x 2) 提取。硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 (30mg, 4%)。MS (IS) 440.1 (M+1)。

制备例 246

(4-甲氧基-苄氧基)-乙酸甲酯

向溴乙酸 (7.23g, 52.0 mmol) 在 THF (150 mL) 中的搅拌溶液内加入氢化钠 (5.20g, 130.0 mmol)。在室温下一直搅拌反应物到 H₂ 逸出停止。0℃、10 分钟内向上述反应中逐滴加入对-甲氧基苄醇 (6.5 mL, 52.5 mmol) 的 THF (150 mL) 溶液。温热反应到室温。30 分钟后, 加入四丁基溴化铵 (0.97g, 3.0 mmol), 加热回流 4 小时。冷却反应到 0℃, 用 EtOH (15 mL, 无水) 猝灭, 浓缩得到白色固体。分配到 Et₂O 和饱和 NaHCO₃ 溶液之间, 分离。有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (2 次) 提取, 继用 10% H₂SO₄ 溶液酸化合并的水层。水层用 Et₂O 提取 (3 次), 用硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩得到 10.66g 黄色油体。向残留物中加

入 MeOH (200 mL) 和对-甲苯磺酸 (50 mg, 0.26 mmol), 加热到 60℃ 保持 4 小时。在氮气氛围中冷却到室温过夜。浓缩, 然后将残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-25% EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物 (8.05g, 74%), 为透明油状物。TLC: R_f =0.29 (25% EtOAc/己烷)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H);
3.81 (s, 3H); 4.07 (s, 2H); 4.57 (s, 2H); 6.88 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.29 (d, 2H, J = 8.3 Hz)。

制备例 247

(4-甲氧基-苄氧基)-乙酰肼

向 (4-甲氧基-苄氧基)-乙酸甲酯 (8.05g, 38.3 mmol) 的乙醇 (100 mL, 无水) 溶液中加入水合肼 (2.1 mL, 42.1 mmol) 和吡啶 (0.3 mL, 3.8 mmol)。在氮气氛围中加热回流反应过夜。浓缩, 加入甲苯并进行浓缩 (2 次)。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-40% CAN/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到标题化合物 (6.42g, 80%), 为透明油状物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 3.73 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 4.24 (bs, 2H); 4.42 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.27 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 9.00 (bs, 1H)。MS(ES) 209 (M)。

制备例 248

三异丙基甲硅烷氧基-乙酰肼

向 1.8g 羧乙酸甲酯 ($\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$; 1eq) 在 30 mL DMF 中的溶液内加入 4.1g 咪唑 (3 eq)。接着加入 6.4 mL (1.5 eq) 三异丙基氯硅烷, 在室温下搅拌过夜。倒入 30 mL 饱和碳酸氢钠中, 用乙醚 (2x35 mL) 提取。合并的有机层用 1N HCl、水和盐水 (各 25mL) 洗涤。除去溶剂, 得到甲硅烷基保护的羧乙酸甲酯, 然后将它溶于 20 mL THF。向该溶液中加入 1.61 mL NH_2NH_2 (2.5 eq)。加热回流反应过夜。冷却到室温, 然后倒入饱和碳酸氢钠 (30 mL) 中, 用乙醚 (3 x 20 mL) 提取。除去溶剂, 得到酰肼粗品, 进而用 EtOAc/己烷重结晶纯化, 得 2.85g (58% 收率) 需要产物。MS (ES) 247.1 (M+1); R_f =0.11 (2:1 己烷:EtOAc)。

通用制备例 X

将 1 eq 适当酰胺原料溶于 1,2-二氯乙烷中 (0.05-0.21 M)。加入 PCl_5 (1 eq)，在室温下搅拌 30 分钟。接着加入 1.8-3 eq 所需酰肼。于 70℃ 搅拌过夜。倒入碳酸氢钠水溶液中，用 CH_2Cl_2 提取。有机层依次用 1N HCl 和盐水洗涤。硫酸钠干燥，浓缩。通过径向色谱法纯化，使用 1:1-1:5 己烷:EtOAc 梯度洗脱。

按照通用制备例 X 的类似方法，可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
249	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氯-苄基)-5-三异丙基甲硅烷氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 749.2 (M+1) R _f = 0.37 (1:1 己烷 :EtOAc)
250	{3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-三异丙基甲硅烷氧基甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基}-二甲基胺	MS (IS) 716.3 (M+1) R _f = 0.64 (1:1 己烷 :EtOAc)

通用制备例 Y

将适当酰胺溶于甲苯中 (0.04M-0.1 M)。加入 0.8 eq Lawesson 试剂。加热反应到 110℃ 保持 12-24 小时，或加热至反应完成为止 (根据 TLC 显示)。冷却到室温，倒入 20 ml 水中，用乙醚提取。盐水洗涤合并的有机层，硫酸钠干燥，进而通过径向色谱法纯化，使用 4:1 己烷:EtOAc 洗脱，得到标题化合物。

按照通用制备例 Y 的类似方法，可以制备并分离下列化合物。

制备例#	产物	物理数据
251	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-硫代羧酸 2-氯-苄基酰胺	MS (IS) 555.0 (M+1) Rf = 0.34 (3:1 己烷 :EtOAc)
252	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-硫代羧酸对-甲苯基酰胺	MS (IS) 555.0(M+1)
253	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-硫代羧酸((S)-1-苯基-乙基)-酰胺	MS (IS) 535.2 (M+1) Rf = 0.38 (3:1 己烷 :EtOAc)
254	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-硫代羧酸(2-氯-苄基)-酰胺	MS (IS) 541.0 (M+1) Rf = 0.37 (4:1 己烷 :EtOAc)
255	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-硫代羧酸(3,4-二氯-苄基)-酰胺	MS (IS) 577.0 (M+1) Rf = 0.32 (3:1 己烷 :EtOAc)

制备例 256

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基 -1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛

向 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯 (5.0g, 0.011 mol) 的 EtOH (70 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (1.70g, 0.045 mol)。加热回流, 搅拌 2 小时。冷却到室温。将混合物加入到 0.5 N HCl (200 mL) 和二氯甲烷 (200mL) 中。分离各层, 水层用二氯甲烷 (50 mL) 提取。合并有机层, 干燥 (硫酸镁), 过滤, 浓缩, 得到 [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇。将 [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (3.90g, 0.0097 mol) 溶于 DMSO (30 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (6.77 mL, 0.039 mol)。向该溶液中加入在 DMSO (30 mL) 中的三氧化硫吡啶配合物 (3.09g, 0.019 mol)。搅拌 2 小时。将反应混合物加到乙酸乙酯 (150 mL) 和 0.5 N HCl (200 mL) 中, 分层。水层用乙酸乙酯 (50 mL) 提取。合并有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 和 1.0 N HCl (100mL) 洗涤。干燥有机层 (硫酸镁), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物: ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.55-7.49 (m, 5H), 5.86 (s, 2H); 质谱(m/e): 400 (M⁺+1)。

制备例 2571-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基
-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛

将[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吗啉-4-基甲酮溶于 THF 中。冷却到-78℃,缓慢加入 28.3 ml (4 eq) 1M 二异丁基氢化铝的甲苯溶液,搅拌 2.5 小时。移入到 0℃冰浴中,搅拌过夜的同时反应温度会缓慢上升。仍旧在 0℃下缓慢加入~5 ml 1N HCl 进行猝灭,然后温热到室温。倒入 50 ml 1N NaOH 中。用 EtOAc 提取,然后用 1N HCl 洗涤有机层。浓缩有机层,得到所需醛,它无需进一步纯化可直接使用。MS (IS) 409.2 (M+1). Rf=0.61 (1:1 己烷:EtOAc)。

通用制备例 Z

向适当醛在 MeOH 的混合物中加入 2 eq 羟胺盐酸盐。接着加入 2 eq NaOAc,在室温下搅拌至醛被耗尽为止(根据 TLC 显示)。将反应物倒入 NaHCO₃ 中,用 EtOAc 提取,硫酸镁干燥,过滤,浓缩。重结晶按下所述进行:溶解在最少量温热 EtOAc 中,加入两倍量己烷,冷却到-40℃,得到所需肟。

按照通用制备例 Z 的类似方法,可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
258	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛肟	MS (IS) 424.2 (M+1) Rf=0.43 (1:1 己烷 :EtOAc)
259	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛肟	MS (IS) 413.0 (M-1) Rf=0.32 (1:1 己烷 :EtOAc)
260	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛肟	MS (IS) 416.0 (M+1) Rf=0.05 (1:1 己烷 :EtOAc)
261	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛肟	m.p. 140 °C TLC: Rf=0.35 (2:1 己烷 /EtOAc) MS (IS): 373.0 (M+1)

制备例 262

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-

1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛肟

向[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇的DMSO溶液中加入3 eq 三氧化硫吡啶配合物(Aldrich), 然后加入10 eq TEA。搅拌6小时, 倒入15ml 1N HCl中, 用EtOAc (2 x 20 ml)提取。除去溶剂, 将所得醛粗品溶于MeOH中, 加入1.5 eq 羟胺盐酸盐, 搅拌6小时。倒入50 mL水中, 用EtOAc提取。经径向色谱法纯化(1:1 己烷:EtOAc), 得到标题化合物。MS (IS) 416.1 (M+1). Rf=0.16 (1:1 己烷: EtOAc)。

通用制备例 AA

分两批向适当肟在DMF的溶液中加入NCS (1 eq)。用加热枪迅速加热以助于引发反应。搅拌过夜, 加入另一eq NCS, 搅拌5小时。用二氯甲烷稀释, 然后用水和盐水洗涤。以EtOAc/己烷重结晶, 得到所需氯肟。

按照通用制备例 AA 的类似方法, 可以制备并分离下列化合物。

制备例#	产物	物理数据
263	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-羟基偕氯代亚胺	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59-7.45 (m, 5H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.54 (s, 2H). Rf=0.16 (1:1 己烷 :EtOAc)
264	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羟基偕氯代亚胺	m.p. 150-155 °C (分解) TLC: R _f =0.55 (2:1 己烷 /EtOAc)

制备例 265

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-乙炔基 -5-苯基-1H-[1,2,3]三唑

0℃下,向在14ml苯和2.5 mL四氢呋喃中的氢化钠(188mg, 60%矿物油溶液,净重113mg, 4.70mmol)中逐滴加入(2-氧代-丙基)-磷酸二甲酯(743 mg, 618 μ L, 4.48 mmol)在5ml苯中的溶液。混合物仍呈白色,并且产生一些气体。在0℃ 1小时后,加入甲苯磺酰叠氮(940mg, 4.70 mmol)在2.5 mL中的溶液,移去冷却浴。2.3小时后,将混物流过Celite[®]短柱,使用四氢呋喃、苯和乙醚洗脱。浓缩,加到4mm色谱板上,用100 mL己烷、200 mL 20:80的EtOAc/己烷、30:70的EtOAc/己烷、50:50的己烷/EtOAc、85:15的EtOAc/己烷以及250mL的EtOAc顺序洗涤,得到794mg (1-重氮基-2-氧代-丙基)-磷酸二甲酯黄色固体。该物质可以直接使用。精确质量192.03: 质谱(aspici): m/z = 165.0 (M+1 (-N₂)).

向在70 mL甲醇中的1-(重氮基-2-氧代-丙基)-磷酸二甲酯(794, 4.20 mmol)内加入1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛(1.44g, 3.60 mmol)在5 mL甲醇中的溶液。向该混合物中加入(995mg, 7.20 mmol)碳酸钾,混合溶液18小时。用乙醚、饱和碳酸氢钠稀释,继用乙醚提取三次,有机物再用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥合并的有机物。过滤并且浓缩。层析(硅胶,己烷/EtOAc梯度)纯化,得到764mg 标题化合物。精确质量395.09, 质谱(sapci): m/z = 396.1 (M+1), 394.0 (M-1); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 3.21 (s, H).

按照制备例 265 的类似方法,可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
266	4-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-乙炔基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶	精确质量 396.08 质谱 (aspci): m/z = 397.1 (M+1), 395.1 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.22 (s, 1H).
267	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-4-乙炔基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 353.9 (M+1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.42 (s, 1H).

通用制备例 BB

将适当炔烃 (9.76 mmol) 溶于 THF (50 mL) 中, 冷却到 -78 °C. 加入 MeMgBr (3 eq, 3.0M 乙醚溶液), 在 -78 °C 搅拌 1.5 小时, 然后加入 2-氯苯甲醛 (3eq). 于 -78 °C 搅拌溶液 1 小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。加乙醚 (100 mL) 稀释溶液, 继而用 1N HCl (30 mL)、饱和碳酸氢钠 (50 mL)、和盐水 (50 mL) 洗涤。干燥, 过滤并浓缩有机相, 然后将粗品通过快速色谱纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc 梯度), 得到标题化合物。

按照通用制备例 BB 的方法, 可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
268	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苄基)-丙-2-炔-1-醇	MS (IS) 493.9 (M+1). ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H, J = 2.0, 7.8), 7.75 (s, 2H), 7.38 (dd, 1H, J = 1.5, 7.3), 7.30 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.60 (br s, 1H).
269	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苄基)-丙-2-炔-1-醇	MS (IS) 536.0 (M+1); ¹ H NMR (250MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.09-7.34 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 5.57 (s, 2H).

270	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苄基)-丙-2-炔-1-醇	MS (IS) 537.0 (M+1) 535.0 (M-1); ¹ H NMR (250MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (d, J = 6.25 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.10-7.35 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.63 (s, 2H).
-----	--	---

通用制备例 CC

在氮气氛围中，向烘干烧瓶内加入草酰氯 (2M 二氯甲烷溶液, 1.2 eq)，在干冰/丙酮雪水浴中冷冻。利用注射器缓慢加入 MDSO (3 eq)，搅拌 45 分钟。用注射器缓慢加入目的醇 (1 eq) 的无水二氯甲烷溶液 (0.4M)，搅拌 1 小时。利用注射器缓慢加入 TEA (5 eq)，温热到室温时搅拌 90 分钟。用饱和氯化铵水溶液和水猝灭，继用乙醚提取，合并的有机物用盐水洗涤，硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩。经快速色谱纯化 (硅胶, EtOAc/己烷梯度)，得到标题化合物。

按照通用制备例 CC 的类似方法，可以制备并分离下列化合物。

制备例#	产物	物理数据
271	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苄基)-丙炔酮	MS (IS) 534.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63-7.30 (m, 10H), 5.70 (s, 2 H).
272	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苄基)-丙炔酮	MS (IS) 534.9 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.86 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.02 (ap d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.56-7.31 (m, 5H), 5.74 (s, 2 H).

制备例 273

3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯苯基)丙炔酮

将 3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苯基)-丙-2-炔-1-醇 (1 eq) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 加入 Dess-Martin periodinane (1.3 eq)。在室温下搅拌 3 小时, 加 EtOAc (100 mL) 稀释。有机溶液用 1N NaOH (50 mL) 和饱和 NaHCO₃ (50 mL) 洗涤, 然后干燥、过滤并浓缩。粗品经快速色谱纯化, 得标题化合物。MS (IS) 491.8 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 5.65 (s, 2H).

通用制备例 DD

将 1.1 eq 适当炔烃溶解在 THF 中。冷却到 0℃, 缓慢加入 1.5 eq LDA (1.5M 环己烷溶液), 搅拌 30 分钟。加入适当醛 (1 eq)。搅拌 20 分钟, 然后升温到室温, 搅拌过夜。倒入 1N HCl 中, 用 EtOAc 提取。干燥, 过滤, 浓缩。然后将醇粗品再溶于甲苯或二氯甲烷中, 加入 5 eq MnO₂。超声处理反应混合物 5-10 分钟, 然后搅拌过夜, 如有必要辅以加热。通过 Celite[®] 塞和硅胶过滤反应混合物。使用 10:1 - 6:1 - 3:1 己烷:EtOAc 梯度洗脱进行色谱纯化, 得到所需化合物。

按照通用制备例 DD 的类似方法, 可以制备并分离下列化合物。

制备例 #	产物	物理数据
274	1-(2-氯-苯基)-4,4-二乙氧基-丁-2-炔-1-酮	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.03, d (J = 7 Hz), 1H; 7.47-7.45, m, 2H; 7.40-7.36, m, 1H; 5.47, s, 1H; 3.83-3.75, m, 2H; 3.70-3.63, m, 2H; 1.26, t (J = 7 Hz), 6H R _f = 0.32 (10:1 己烷 :EtOAc)
275	1-(2-氯-苯基)-4-甲基-4-三甲基甲硅烷氧基-戊-2-炔-1-酮	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.76, d (J = 7.9 Hz), 1H; 7.25, d (J = 3.6 Hz), 2H; 7.20-7.15, m, 1H; 1.39, s, 6H; 0.00, s, 9H. R _f = 0.74 (6:1 己烷 :EtOAc).

276	(±)-4-叔丁氧基-1-(2-氯-苯基)-戊-2-炔-1-酮	TLC: $R_f = 0.57$ (己烷/EtOAc) MS/ES: 208.9 $[M - C(CH_3)_3]^+$
277	4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-1-(2-氯-苯基)-丁-2-炔-1-酮	TLC: $R_f = 0.67$ (5:1 己烷/EtOAc) MS/ES: 309.1 (M+1)
278	1-(2-氯-苯基)-丁-2-炔-1-酮	m.p. 35 °C TLC: $R_f = 0.50$ (5:1 己烷/EtOAc) MS/ES: 178.9 (M+1). 使用丁炔基溴化镁 (Aldrich) 制备。
279	1-(2-氯-4-氟-苯基)-丁-2-炔-1-酮	m.p. 91-93 °C TLC: $R_f = 0.51$ (5:1 己烷/EtOAc) MS/ES: 196.9 (M+1). 使用丁炔基溴化镁 (Aldrich) 制备。
280	4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-丁-2-炔-1-酮	TLC: $R_f = 0.70$ (5:1 己烷/EtOAc) MS/ES: 327.0 (M+1)

制备例 281

1-(2-氯-苯基)-4-羟基-4-甲基-戊-2-炔-1-醇

向 2-氯苯甲酰氯的二氯甲烷溶液中加入 1.5 eq N,0-二甲基羟胺盐酸盐。冷却到 0 °C，然后缓慢加入 2 eq 吡啶，在缓慢温热到室温时搅拌过夜。倒入 100 ml 水，用二氯甲烷提取。有机层用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将酰胺粗品再溶于 THF 中。在另一烧瓶内，冷却 1.2 eq [(1,1-二甲基-2-丙炔基)氧基]三甲基硅烷的 THF 溶液到 -78 °C。缓慢加入 1.2 eq LDA (1.5M 环己烷溶液)，搅拌 10 分钟，然后升温到 0 °C。于 0 °C 搅拌 40 分钟，然后通过导管转移到上述酰胺溶液内 (后者也保持在 0 °C)。在温热到室温的同时搅拌反应过夜。倒入饱和 NH_4Cl 中，用 EtOAc 提取。使用 6:1 - 3:1 己烷:EtOAc 梯度洗脱进行径向色谱纯化，得到游离炔醇。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.97, m, 1H; 7.44-7.33, m, 3H; 1.62, s, 6H. $R_f = 0.14$ (4:1 己烷:EtOAc)。

制备例 282

1-(2-氯-苯基)-3-(N-甲氧基-N-甲基-氨基)-2-丙烯酮

0 °C 下，用乙炔基溴化镁 (2.0 eq) 处理 2-氯-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺 (1.0 eq) 的 THF 溶液。搅拌混合物 2 小时，然后温热到室温。

缓慢加入饱和 NH_4Cl 水溶液。用乙醚提取。合并的有机层用无水硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩。经硅胶色谱纯化，得到标题化合物。MS (IS) 226.1 ($M+1$); TLC (50% EtOAc/己烷) $R_f = 0.1$ 。

制备例 283

(1,1-二甲基-2-硝基-乙氧基)-三甲基-硅烷

向硝基甲烷(100g, 1.64 mmol)和丙酮(5 mL)的溶液中加入催化量的四甲基胍。利用注射泵，在室温下，于72小时内向搅拌溶液中加入丙酮(115mL, 1.64 mmol)。独立地在0℃下混合三甲基氯硅烷(206 mL, 1.64 mmol)和咪唑(123g, 1.8 mmol)。将上述硝基甲烷/丙酮混合物转移到这种甲硅烷基-咪唑混合物中，在室温下搅拌该新溶液18小时。然后冷却到0℃，用冷乙醚(450 mL)稀释，继用冰冷1N HCl (200 mL x 2)洗涤。有机层用盐水(300 mL)洗涤。在不加热下真空小心浓缩粗制物。蒸馏纯化，得到标题化合物。 $R_t=3.85$ (GC起始温度100℃ (5min), 20° /min, 最终温度180℃ (5min))。

通用制备例 EE

混合适当炔烃(1 eq)和(1,1-二甲基-2-硝基乙氧基)-三甲基-硅烷(1.5 eq) 在苯或甲苯中的溶液(0.25 M)。加入二异氰酸 1,4-亚苯基酯(3 eq)，在室温下搅拌10分钟。加入催化量三乙胺，加热回流所形成的溶液。18小时后，再加入1.5 eq 硝基化合物，和二异氰酸 1,4-亚苯基酯(2 eq)，和更多三乙胺(催化量)。视需要重复上述步骤，直至炔烃被耗尽为止。趁热用水猝灭反应，搅拌30分钟，使反应物冷却下来。用二氯甲烷稀释，加入1N HCl，将溶液通过 Varian ChemElute[®] 干燥柱。干燥柱用二氯甲烷洗涤数次，然后浓缩有机层。残留物经色谱纯化(硅胶，己烷/EtOAc 梯度)，得到所需化合物。

按照通用制备例 EE 的类似方法，制备并分离下来化合物。

制备例 #	产物 (化学名称)	物理数据
284	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基-乙基)-异噁唑-5-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	R _f = 0.23 2:1 Hex/EtOAc MS (IS) 708.2 (M+1)
285	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基-乙基)-异噁唑-5-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	R _f = 0.70 2:1 Hex/EtOAc MS (IS) 707.2 (M+1)

通用制备例 FF

将在苯或甲苯 (0.1M) 中的目的炔烃 (1eq) 与适当硝基化合物 (1.5 eq)、二异氰酸 1,4-亚苯基酯 (3eq) 和 TEA (10 滴/mmol A) 混合。附接回流冷凝器，加热回流。20 小时后，再加入硝基化合物 (0.5 eq)、二异氰酸 1,4-亚苯基酯 (1 eq) 和 TEA，搅拌 6 小时。移去热源，加入水，搅拌 20 分钟。通过 Celite[®] 过滤，除去水，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩。经硅胶色谱纯化，得到标题化合物。

按照通用制备例 FF 的类似方法，可以制备并分离下来化合物。

制备例 #	产物	物理数据
286	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	TLC (30% EtOAc/ 己烷 x2), R_f = 0.30.
287	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	TLC (3% MeOH/CH ₂ Cl ₂), R_f = 0.53.
288	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 665.0 (M+1); TLC (30% EtOAc/ 己烷), R_f = 0.42.
289	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 665.9 (M+1); TLC (30% EtOAc/ 己烷), R_f = 0.16.
290	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 621.0 (M+1); TLC (30% EtOAc/ 己烷), R_f = 0.22.
291	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 621.0 (M+1), TLC (30% EtOAc/ 己烷), R_f = 0.19
292	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 621.9 (M+1), TLC (50% EtOAc/ 己烷 x2), R_f = 0.15, 0.24

通用制备例 GG

将适当氯-肟 (1 eq) 和需要炔烃 (2 eq) 溶于 EtOAc (0.5M)。在 15 分钟内, 逐滴加入 1M 三乙胺 (1.2 eq) 的 EtOAc 溶液。18 小时后, 加 EtOAc (10 mL) 稀释, 用 1N HCl (5 mL) 和盐水 (5 mL) 洗涤。干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。残留物经色谱纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc 梯度), 得到标题化合物。

按照通用制备例 GG 的类似方法, 可以制备并分离下来化合物。

制备例#	产物	物理数据
293	(R, S)-[3-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-5-(1-叔丁氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	TLC: R_f = 0.71 (2:1 己烷 /EtOAc) MS/ES: 634.9 (M+1), 578.8 [M-C(CH ₃) ₃]
294	{3-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-5-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基)-异噁唑-4-基]}-(2-氯-苄基)-甲酮	TLC: R_f = 0.77 (2:1 己烷 /EtOAc) MS/ES: 678.9 (M+1)

制备例 295

1-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-丙烷-1, 3-二酮

在-78℃, 向 1-(2-氯苄基)-乙酮 (0.929g, 6.01 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入二异丙基氯化锂 (6 mL, 1.0M THF 溶液), 搅拌 30 分钟。在-78℃通过套管向上述烯醇盐溶液中加入 1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基-酰胺 (1.29g, 2.81 mmol) 的 THF (15 mL) 溶液。温热溶液到 70℃, 搅拌 4 小时, 然后加入 1N HCl (6 mL), 另搅拌 30 分钟。真空浓缩混合物到体积, 用 EtOAc (60 mL) 稀释, 继用水 (30 mL)、饱和 NaHCO₃ (30 mL)、和盐水 (30 mL) 洗涤。干燥, 过滤, 浓缩有机相, 粗品通过快速色谱纯化, 使用 20% - 80% EtOAc/己烷线性梯度洗脱, 得到标题化合物 (1.07g, 69%), 为橙色泡沫体。

MS (IS)

553.2 (M+1), MS (ES-) 551.2 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 15.5 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H, J = 1.3, 4.8), 8.54 (d, 1H, J = 2.2), 7.81 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 2.0, 7.7), 7.57 (dt, 1H, J = 2.0, 7.9), 7.44 (m, 4H), 7.38 (dt, 1H, J = 1.8, 7.5), 7.33 (dt, 1H, J = 1.5, 7.5), 7.19 (s, 1H), 5.59 (s, 2H).

制备例 296

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2-溴-3-(2-氯苯基)-丙烷-1,3-二酮

向 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙烷-1,3-二酮 (256mg, 0.463mmol) 在 1:1 CH₂Cl₂:H₂O (4 mL) 中的混合物内加入溴 (28 μL, 0.54 mmol)。在室温下搅拌混合物 30 分钟, 然后再加 20 mL 二氯甲烷稀释, 用 NaHCO₃ (20 mL) 洗涤。干燥, 过滤, 浓缩有机层, 得到标题化合物 (287mg, 98%)。

MS (IS) 553.2

(M+1), MS (ES-) 551.2 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.46 (m, 7H), 7.04 (s, 1H), 5.60 (m, 2H).

制备例 297

[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-[1,3]二氧戊环-2-基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮

在加压容器中, 混合在甲苯 (0.1 M) 中的 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙炔酮 (1 eq) 与 2-叠氮甲基-[1,3]二氧戊环 (2 eq)。在 120℃ 浴中加热 48 小时。然后浓缩并通过硅胶色谱纯化, 得到标题化合物。

MS (IS) 663.6 (M+1),

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.85 (br s, 1H), 7.78 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.41-7.10 (m, 7H), 5.46 (s, 2H), 5.32 (t, J=3.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J=3.0 Hz, 2H), 3.70 (m, 4H).

制备例 298

三氟甲磺酸 2-(2-氯-苯甲酰基)-吡啶-3-基酯

向 (2-氯-苯基)-(3-羟基-吡啶-2-基)-甲酮 (102mg, 0.44 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液 (0℃) 中加入二异丙基乙胺 (0.09 mL, 0.52 mmol)。滴加三氟甲磺酸酐 (0.09 mL, 0.52 mmol), 缓慢升温反应温

度到室温。用 20% *i*-PrOH/CHCl₃ 稀释, 继用 0.1N HCl (2x) 和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-50% Et₂O/己烷洗脱, 得到标题化合物 (149mg, 93%), 为黄色油体。MS (IS) 366 (M+1). TLC: R_f=0.30 (50% Et₂O/己烷)。

制备例 299

(2-氯苯基)-(3-羟基-吡啶-2-基)-甲酮

向 (2-氯-苯基)-[3-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-吡啶-2-基]-甲酮 (195mg, 0.54 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5 mL), 搅拌 30 分钟。浓缩; 溶解到 20% *i*-PrOH/CHCl₃ 中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (x2)。硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-30% Et₂O/己烷洗脱, 得到标题化合物 (102mg, 82%), 为白色固体。MS (IS) 233.9 (M+1). TLC: R_f=0.20 (25% Et₂O/己烷)。

制备例 300

(2-氯苯基)-[3-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-吡啶-2-基]-甲酮

向 (2-氯-苯基)-[3-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-吡啶-2-基]-甲醇 (390mg, 1.07 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入氧化锰(II) (463mg, 5.33 mmol), 加热回流过夜。将混合物通过 Celite[®] 过滤, 浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-20% EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物 (195mg, 49%), 为粉红色油状物。MS (IS) 364 (M+1). TLC: R_f=0.45 (35% EtOAc/己烷)。

制备例 301

(2-氯苯基)-[3-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-吡啶-2-基]-甲醇

向 4-三甲基甲硅烷基-3-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-吡啶 (1.57g, 5.3 mmol) 的 Et₂O (15 mL, 在 Na⁰ 存在下新蒸馏) 冷 (-78 °C) 溶液中逐滴加入 *t*-BuLi. 1 小时后, 逐滴加入 2-氯-苯甲醛 (0.71mL,

6.3 mmol), 使反应缓慢升温到室温。2 小时后, 滴加 5mL 水猝灭反应。用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。合并的有机层用硫酸镁干燥, 浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-20% EtOAc /己烷洗脱, 得到甲硅烷基保护的中间体 (1.61g)。将残留物溶于四丁基氟化铵溶液 (20 mL, 1.0M THF 溶液) 中, 搅拌 1 小时。浓缩, 将残留物再溶于 EtOAc 。用 1N HCl (3x)、饱和 NaHCO_3 溶液、和盐水洗涤。用硫酸镁干燥合并的有机层, 然后浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-25% EtOAc /己烷洗脱, 得到标题化合物 (394mg, 20%), 为透明油状物。MS (IS) 366 ($M+1$)。TLC: $R_f=0.37$ (30% Et_2O /己烷)。

制备例 302

4-三甲基甲硅烷基-3-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-吡啶

向 3-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-吡啶 (1.98g, 8.8 mmol) 在 Et_2O (25 mL, 在 Na^0 存在下新蒸馏) 中的 -78°C 溶液内逐滴加入 $t\text{-BuLi}$ 。1 小时后, 滴加三甲基氯硅烷 (1.33 mL, 10.5 mmol), 缓慢升温反应到室温。1.5 小时后, 滴加 5mL 水进行猝灭。用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。硫酸镁干燥合并的有机层, 然后浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-30% EtOAc /己烷洗脱, 得到标题化合物 (1.57g, 60%), 为黄色油状物。MS (IS) 298 ($M+1$)。TLC: $R_f=0.38$ (35% EtOAc /己烷)。

制备例 303

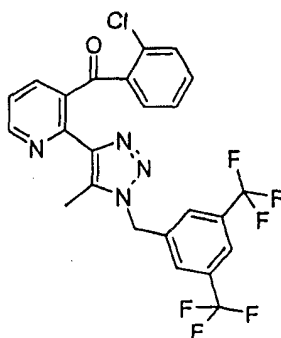
3-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-吡啶

在氮气氛围中, 搅拌下, 向 3-羟基-吡啶 (1.90g, 20 mmol) 在 DMF (30 mL) 和 THF (30 mL) 中的 0°C 溶液内加入叔丁醇钾 (2.69g, 24 mmol)。滴加 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基-甲基氯 (3.72mL, 21 mmol), 缓慢升温到室温过夜。加水猝灭, 搅拌 5 分钟, 浓缩。溶解到 20% $\text{I-PrOH}/\text{CHCl}_3$ 中, 用饱和 NaHCO_3 溶液 (2x) 和盐水洗涤。以硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 0-50% EtOAc /己烷洗脱, 得到标题化合物 (3.14g, 70%), 为黄色液体。MS (IS) 226 ($M+1$)。TLC: $R_f=0.43$ (50% EtOAc /己烷)。

实施例

实施例 1

(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲酮



将(2-溴-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲酮(148mg, 0.50 mmol)和1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-4-三丁基锡烷基-1H-[1,2,3]三唑(449mg, 0.75 mmol)溶于DMF(5 mL)中,进行脱气,然后加入二氯双(三苯膦)钯(70mg, 0.10 mmol)。在氮气氛围中密封混合物,80℃加热24小时。浓缩,溶解到CHCl₃中,用饱和氟化钾溶液(2x)、饱和碳酸氢钾溶液、盐水洗涤,硫酸镁干燥,浓缩。残留物先通过硅胶快速色谱纯化(以0-40% EtOAc/己烷洗脱),接着再用EtOAc/己烷重结晶,从而得到标题化合物(142mg, 54%)。MS (IS) 525 (M+1); TLC (60% EtOAc/己烷) R_f=0.30。

应用实施例1的类似方法,使用适当起始原料和催化剂,制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
2	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 587 (M+1); TLC: R _f =0.18 (5% ACN/CH ₂ Cl ₂)

3	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 588 (M+1); TLC: R_f =0.30 (20% ACN/CH ₂ Cl ₂)
4	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 596 (M+1); TLC: R_f =0.46 (20% ACN/CH ₂ Cl ₂)
5	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 589 (M+1); TLC: R_f =0.48 (10% ACN/Et ₂ O)
6	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 589 (M+1); TLC: R_f =0.60 (10% ACN/Et ₂ O)
7	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-环丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 551.0 (M+1); TLC: R_f =0.50 (10% MeOH/CHCl ₃)
8	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 587 (M+1); TLC: R_f =0.29 (75% EtOAc/ 己烷)
9	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 588 (M+1); TLC: R_f =0.24 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
10	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 596 (M+1); TLC: R_f =0.18 (10% ACN/Et ₂ O)
11	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 525 (M+1); TLC: R_f =0.38 (10% ACN/Et ₂ O)
12	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS(IS) 589 (M+1); TLC: R_f =0.17 (10% ACN/Et ₂ O)

13	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-4-基}-(2-氯-苄基)-甲酮	MS(IS) 589 (M+1); TLC: R_f = 0.35 (10% ACN/Et ₂ O)
14	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-4-基}-(2-氯-苄基)-甲酮	MS(IS) 588 (M+1); TLC: R_f = 0.17 (20% ACN/Et ₂ O)
15	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-4-基}-(2-氯-苄基)-甲酮	MS(IS) 588 (M+1); TLC: R_f = 0.28 (5% ACN/Et ₂ O)
16	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-环丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-哒嗪-4-基}-(2-氯-苄基)-甲酮	精确质量 565.11; 质谱 (IS): m/z = 568.1 (M+1), 566.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20-7.06 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H).
17	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-环丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-6-甲基-哒嗪	精确质量 551.13; 质谱 (IS): m/z = 554.1 (M+1), 552.0 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.45-6.88 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 0.85-0.71 (m, 2H), 0.22-0.11 (m, 2H).
18	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-哒嗪-4-基}-(2-氯-苄基)-甲酮	精确质量 602.11; 质谱 (IS): m/z = 605.1 (M+1), 603.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.25-8.70 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.08-7.50 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 2.71 (s, 3H).
19	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-6-甲基-哒嗪	精确质量 588.13; 质谱 (IS): m/z = 591.1 (M+1), 589.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (dd, J = 6.5, 0.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.2 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 6.80-7.24 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

20	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-噻啉-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	精确质量 603.10: 质谱 (IS): m/z = 604.1 (M+1), 602.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.30-9.11 (m, 1H), 8.50-8.72 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.67 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.53-7.65 (m, 2H), 7.33-7.52 (m, 2H), 7.10-7.32 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.74 (s, 3H).
21	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	精确质量 603.1: 质谱 (IS): m/z = 603.1 (M+1), 601.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (bd, J = 6.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.10-7.25 (m, 5H), 5.41 (s, 2H), 2.71 (s, 3H).
22	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-异丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	精确质量 601.1: 质谱 (IS): m/z = 570.1 (M+1), 568.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.25-7.10 (m, 3H), 5.53 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.5 Hz, 6H).
23	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-异丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-6-甲基-哒嗪	精确质量 553.15: 质谱 (IS): m/z = 556.1 (M+1), 554.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.26 (bd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00-7.23 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.5 Hz, 6H).
24	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	精确质量 601.11: 质谱 (IS): m/z = 602.1 (M+1), 600.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.22 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 7H), 7.10-7.22 (m, 5H), 5.36 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).
25	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-哒嗪-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	精确质量 539.09: 质谱 (IS): m/z = 540.1 (M+1), 538.0 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.10-7.31 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

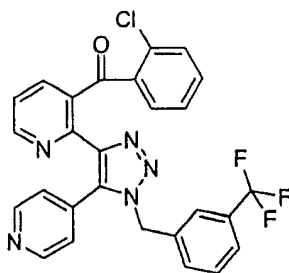
26	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-哒嗪-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮	精确质量 603.1: 质谱 (IS): m/z = 604.1 (M+1), 602.0(M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.45 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.10-7.29 (m, 3H), 5.83 (s, 2H), 2.75(s, 3H).
27	2-(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯甲酰基)-苄晴	精确质量 576.1: 质谱 (IS): m/z = 577.1 (M+1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.80-7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.37-6.48 (m, 2H), 5.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H).
28	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 589.1 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): 9.29 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.74 (br s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.34-7.23 (m, 5H), 5.48 (s, 2H).
29	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 526.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): 9.31 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 3H), 5.54 (s, 2H).
30	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 589.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): 9.28 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.85-7.25 (m, 10H), 5.49 (s, 2H).
31	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 590.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): 9.38 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.27-7.14 (m, 3H), 5.85 (s, 2H).
32	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 590.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): 9.30 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83-7.26 (m, 9H), 5.52 (s, 2H).
33	{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯基}-苯基-甲酮	MS (IS) 552.0 (M+1) TLC R _f = 0.1 (6% 丙酮/己烷)
34	{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-苯基-甲酮	MS (IS) 554.1 (M+1) TLC R _f = 0.1 (20% 乙醚/己烷)

35	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-邻甲基-甲酮	MS (IS) 568.0 (M+1); TLC (50% 丙酮/己烷): Rf = 0.3.
36	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-甲氧基苄基)-甲酮	MS (IS) 584.0 (M+1); TLC (50% 丙酮/己烷): Rf = 0.3.
37	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基苄基)-甲酮	MS (IS) 622.0 (M+1); TLC (50% 丙酮/己烷): Rf = 0.3.
38	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氟苄基)-甲酮	MS (IS) 572.0 (M+1); TLC (50% 丙酮/己烷): Rf = 0.3.
39	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(3-氟苄基)-甲酮	MS (IS) 588.0 (M+1); TLC (50% 丙酮/己烷): Rf = 0.3.
40	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(4-氟苄基)-甲酮	MS (IS) 588.0 (M+1); TLC (50% 丙酮/己烷): Rf = 0.3.
41	(5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-噻啶-4-基)-(2-氟苄基)-甲酮	MS(IS) 589.0(M+1), MS(ES-) 587.1 (M-1). ¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 1.4, 7.8), 7.52 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.58 (s, 2H).
42	(5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-噻啶-4-基)-(2-氟苄基)-甲酮	MS(IS) 589.0(M+1), MS(ES-) 587.1 (M-1). ¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H, J = 1.5, 7.3), 7.47 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 5.56 (s, 2H).
43	(5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-噻啶-4-基)-(2-氟苄基)-甲酮	MS(IS) 590.0(M+1), MS(ES-) 588.1 (M-1). ¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.22 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 1.5, 7.6), 7.49 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 5.61 (s, 2H).

44	{5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-环丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-嘧啶-4-基}-(2-氯苯基)-甲酮	MS(IS) 552.0(M+1), MS(ES-) 550.1 (M-1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.70 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8), 7.40 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.46 (m, 2H).
45	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-(2-氯苯基)-6-甲基-哒嗪	R _f 0.166 (85% EtOAc/ 15% Hex); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.77 (bd, J = 7.5 Hz, 2H), 7.87(s, 1H), 7.40-7.61 (m, 5H), 7.20-7.35 (m, 3H), 5.73 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).
46	4-(2-苄基-苯基)-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑	精确质量 537.5: 质谱 (aspci): m/z = 538.1 (M+1), 536.1 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.82-7.68(m, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.22-7.33 (m, 2H), 6.9-7.15 (m, 3H), 6.75-6.83 (m, 2H), 6.60-6.69 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.14 (s, 2H).
47	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡嗪-2-基}-(2-氯苯基)-甲酮	MS(IS) 589 (M ⁺ +1) TLC: R _f = 0.41 (10% ACN/Et ₂ O)

实施例 48

(2-氯-苯基)-(2-[5-吡啶-4-基-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮



向密封管内加入 1-叠氮甲基-3-三氟甲基-苯 (152mg, 0.75 mmol)、(2-氯-苯基)-(2-吡啶-4-基乙炔基-吡啶-3-基)-甲酮 (200 mg, 0.63 mmol) 和甲苯 (2 mL)。用氮气冲洗，密封，于 150℃ 加热过夜。浓缩至干，用乙醚研制，得到标题化合物 (66mg, 20%)，为粉红色固体：MS (IS) 520 (M+1); TLC (5% MeOH/二氯甲烷) R_f = 0.48。

应用实施例 48 的类似方法，使用适当起始原料制备和分离下列化合物。

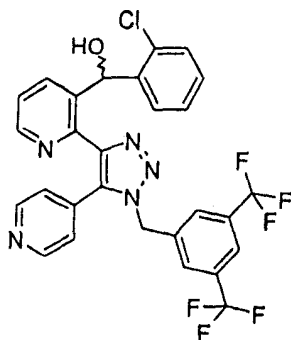
实施例#	产物	物理数据
49	(2-氯苯基)-(2-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(ES) 538 (M+1); TLC: R_f = 0.46 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
50	(2-氯苯基)-(2-[1-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(ES) 538 (M+1); TLC: R_f = 0.40 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
51	(2-氯苯基)-(2-[1-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(ES) 538 (M+1); TLC: R_f = 0.42 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
52	(2-氯苯基)-(2-[1-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(ES) 538 (M+1); TLC: R_f = 0.46 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
53	(2-氯苯基)-(2-[5-吡啶-4-基-1-(3-氟三氟甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(ES) 520 (M+1); TLC: R_f = 0.48 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
54	(2-氯苯基)-(2-[5-吡啶-4-基-1-(3-三氟甲氧基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(ES) 536 (M+1); TLC: R_f = 0.47 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
55	(2-[1-(2,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	MS(ES) 589 (M+1); TLC: R_f = 0.42 (5% MeOH/CHCl ₃)
56	(2-氯苯基)-(2-[1-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(ES) 538 (M+1); TLC: R_f = 0.35 (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
57	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	MS(ES) 588 (M+1); TLC (5% MeOH/CH ₂ Cl ₂) R_f = 0.59

58	(2-氯苯基)-(2-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-异丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	R _f = 0.47 1:1 Hex/EtOAc MS (IS) 503.1 (M+1)
59	(2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-异丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	MS (IS) 553.1 (M+1) R _f = 0.49 1:1 Hex/EtOAc
60	(2-氯苯基)-(2-[5-吡啶-3-基-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 520.1, 522.2 (M+1), R _f =0.19 (50%EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
61	(2-氯苯基)-(2-[1-(3,5-二氯-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 520.1 (M+1); TLC R _f = 0.41 (10% MeOH/CHCl ₃)
62	(2-氯苯基)-(2-[1-(3,5-二甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 480.2 (M+1); TLC R _f = 0.43 (10% MeOH/CHCl ₃)
63	(2-[1-(2,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	MS (IS) 588.2 (M+1); TLC R _f = 0.46 (10% MeOH/CHCl ₃)
64	(2-氯苯基)-(2-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 538.2 (M+1); TLC R _f = 0.33 (10% MeOH/CHCl ₃)
65	(2-氯苯基)-(2-[1-(3,5-二氯-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 520.1 (M+1); TLC R _f = 0.45 (10% MeOH/CHCl ₃)
66	(2-氯苯基)-(2-[1-(3,5-二甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 480.1 (M+1); TLC R _f = 0.51 (10% MeOH/CHCl ₃)
67	(2-氯苯基)-(2-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 539.1 (M+1); TLC R _f = 0.40 (10% MeOH/CHCl ₃)
68	(2-氯苯基)-(2-[5-噻啶-5-基-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 521.0 (M+1); TLC R _f = 0.26 (10% MeOH/CHCl ₃)
69	(2-氯苯基)-(2-[1-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 539.1 (M+1); TLC R _f = 0.26 (10% MeOH/CHCl ₃)

70	(2-氯苯基)-(2-[1-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-噻啉-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(IS) 539.2 (M+1); TLC R _f =0.51 (10% MeOH/CHCl ₃)
71	(2-氯苯基)-(2-[5-噻啉-5-基-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(IS) 537.1 (M+1); TLC R _f =0.55 (10% MeOH/CHCl ₃)
72	(2-[1-(2,5-双-三氟甲基-苄基)-5-噻啉-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	MS(IS) 589.1 (M+1); TLC R _f =0.66 (10% MeOH/CHCl ₃)
73	(2-氯苯基)-(2-[5-吡啶-3-基-1-(3-三氟甲氧基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS(IS) 539.2 (M+1)
74	(2-氯苯基)-(2-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 475.1 (M+1); TLC R _f =0.33 (85% EtOAc/ 己烷)
75	(2-氯苯基)-(2-[1-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 475.1 (M+1); TLC R _f =0.30 (85% EtOAc/ 己烷)
76	(2-氯苯基)-(2-[5-甲基-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 457.2 (M+1), TLC R _f =0.33 (85% EtOAc/ 己烷)
77	(2-氯苯基)-(2-[1-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 475.2 (M+1), TLC R _f =0.28 (85% EtOAc/ 己烷)
78	(2-[1-(2,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	MS (IS) 525.1 (M+1), TLC R _f =0.75 (85% EtOAc/ 己烷)
79	(2-氯苯基)-(2-[5-甲基-1-(3-三氟甲氧基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 473.1 (M+1), TLC R _f =0.45 (85% EtOAc/ 己烷)
80	(2-氯苯基)-(2-[1-(2,5-二氟-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 425.2 (M+1), TLC R _f =0.39 (85% EtOAc/ 己烷)
81	(2-氯苯基)-(2-[1-(3,5-二氟-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-甲酮	MS (IS) 457.0 (M+1), TLC R _f =0.16 (50% EtOAc/ 己烷)

实施例 82

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲醇



在室温下，向 {2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮 (1.28g, 2.18 mmol) 在 THF (20 mL, 无水) 中的搅拌溶液内滴加加入 LiAlH_4 (2.6 mL, 2.6 mmol, 1.0M THF 溶液)。15 分钟后，在快速搅拌下滴加 2.6 mL 水进行猝灭。滴加 1N NaOH 溶液 (2.6 mL)，接着滴加水 (7.8 mL)。滤出固体，用 THF 冲洗。浓缩，再溶到二氯甲烷中，用饱和 NaHCO_3 溶液 (2x) 洗涤，硫酸镁干燥，浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化，以 0-15% $\text{CAN}/\text{Et}_2\text{O}$ 洗脱，得到，得到标题化合物 (882mg, 69%); MS (IS) 590 ($\text{M}+1$); TLC: $R_f=0.32$ (7.5% $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$)。

通用实施例 A

在 AcOH 中混合适当的酮-醛 (1 eq)，然后加入肼 (1-3 eq)，于 25-80 °C 下搅拌。1-4 小时后，浓缩溶液，将所得粗品溶解在 EtOAc 中，用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。干燥，过滤，浓缩有机相，所得粗品再经 (硅胶) 快速色谱纯化，得标题化合物。

应用通用实施例 A 的类似方法，使用适当起始原料，制备并分离下述标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
83	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪	MS (IS) 601.3 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.42 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64-7.17 (m, 11H), 5.47 (s, 2H).
84	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[4,5-d]哒嗪	MS (IS) 610.0 (M+1); TLC (50% EtOAc / 己烷): R_f = 0.2.
85	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[4,5-d]哒嗪	MS (IS) 601.0 (M+1); TLC (33% EtOAc / 己烷): R_f = 0.1.
86	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪	MS (IS) 612.8 (M+1), MS (ES-) 610.9 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.12 (m, 4H).
87	(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[3-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪-4-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-二甲胺	LC/MS (IS) 568.0 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, J = 7.9, 2.0), 5.52 (s, 2H), 2.81 (s, 6H).
88	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪	LC/MS (IS) 539.0 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8), 7.64 (s, 2H), 7.56 (dt, 1H, J = 7.4, 1.8), 7.49 (dt, 1H, J = 7.8, 1.1), 7.39 (dd, 1H, J = 7.4, 1.1), 5.63 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).
89	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪	MS (IS) 602.1 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.92 (s, 2H).
90	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪	MS (IS) 601.1 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75-7.15 (m, 11H), 5.56 (s, 2H).

91	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪	MS (IS) 601.9 (M+1), TLC R _f 0.15 (50%EtOAc/ 己烷 x 2).
----	---	--

通用实施例 B

将需要的羟甲基异噁唑 (1 eq) 溶解在二氯甲烷中 (0.025 M), 然后加入 Dess-Martin Periodinane (1-2 eq), 在室温下搅拌 2.5 小时。通过 Florisil 柱洗脱纯化, 得到醛中间体。将该物质溶解到乙酸中, 加入无水肼 (1.5 eq), 在室温下一直搅拌到完全反应 (根据 TLC)。浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 继用 EtOAc 提取, 硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

应用通用实施例 B 的类似方法, 使用适当起始原料, 制备并分离下述标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
92	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪	MS (IS) 602.2 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): 8.9.52 (s, 1H), 8.75 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.34 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.57 (s, 2H).
93	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[3,4-d]哒嗪	MS (IS) 603.1 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): 8.9.52 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.74 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (s 2H), 7.40 (m, 1H), 5.61 (s, 2H).

通用实施例 C

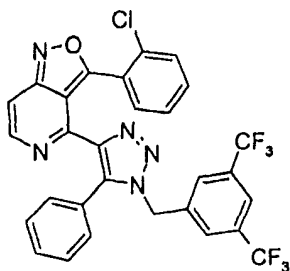
将需要的羟乙基异噁唑 (1 eq) 溶于二氯甲烷 (0.025 M), 然后加入 Dess-Martin Periodinane (1 eq), 在室温下搅拌 1 小时。通过 Florisil 柱洗脱纯化, 得到醛中间体。在乙酸 (0.2 M) 中混合所得乙醛, 加入乙酸铵 (5 eq), 于 60℃ 搅拌 2 小时。真空浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 继用乙醚提取, 硫酸镁干燥, 过滤并通过硅胶色谱纯化, 得标题化合物。

应用通用实施例 C 的类似方法, 使用适当起始原料, 可以制备和分离下述标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
94	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 601.1 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.71 (d, J=5.3 Hz, 2H), 8.09 (dd, J=6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.42 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, J=4.3, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H).
95	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 601.1 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.71 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.08 (d, J=6.5, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.52-7.29 (m, 8H), 7.42 (d, J=6.7 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H).
96	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 602.1 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.30 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.08 (ap d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52-7.33 (m, 6H), 5.55 (s, 2H).
97	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苄基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 600.1 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.35 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.13 (m, 12H), 5.52 (s, 2H).
98	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苄基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 600.9 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.76 (br s, 2H), 8.38 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (dd, J=7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.12 (m, 3H), 5.56 (ap d, 2H).
99	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 602.1 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J=2.6, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J=2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.92 (s, 2H).

实施例 100

4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶



混合 [4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-乙醛 (0.401g, 0.65 mmol) 和乙酸 (4.5 mL), 加入乙酸铵 (0.25g, 3.2 mmol), 65℃ 搅拌 90 分钟。浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 继用乙醚提取, 硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。使用 EtOAc/己烷 (10%-85%) 进行层析纯化, 得标题化合物: 精确质量 599.1, MS (IS) 600.1 (M+1), ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.15 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 8H), 7.17 (m, 2H), 5.54 (s, 2H)。

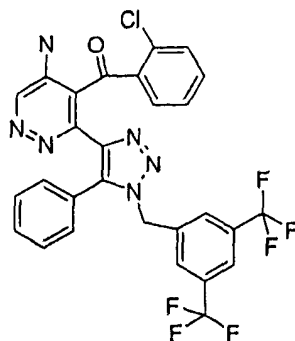
应用实施例 100 的类似方法, 使用适当起始原料, 可以制备和分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
101	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 537.9 (M+1), MS (ES-) 535.9 (M-1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (d, 1H, J=6.8), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).
102	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 609.0 (M+1), MS (ES-) 607.0 (M-1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.05 (m, 4H).

103	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-(1,1-二氧代-1 λ^6 -硫吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 657.0 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.37 (d, 1H, $J=6.8$), 7.92 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.09 (m, 4H)
104	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 600.1 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.35 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.13 (m, 12H), 5.52 (s, 2H).
105	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶	MS (IS) 600.9 (M+1), ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.76 (br s, 2H), 8.38 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.12 (m, 3H), 5.56 (ap d, 2H).

实施例 106

{5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡嗪-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮



混合 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-异噁唑并[3,4-d]吡嗪 (79mg, 0.1314 mmol)、乙腈 (2.5 mL)、水 (131 μL) 和六羧钼 (17.4mg, 0.066 mmol), 加热到 73 $^{\circ}\text{C}$ 。4 小时后, 冷却到室温。倾倒混合物通过 Celite[®] (1cm) 和硅胶 (2 cm) 的短柱。浓缩深色液体到 1.5 mL, 和二氯甲烷和 EtOAc 一起施加到 2 mm 色谱板 (chromatotron plate) 上, 用 EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 70mg 粉红色固体。精确质量 602.1: 质谱 (IS): $m/z=603.0$ (M+1), 601.0 (M-1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 7.75 (s, 1H),

7.45-7.32 (m, 3H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.00-6.80 (m, 3H), 6.10 (s, 2H).

应用实施例 106 的类似方法, 利用适当起始原料可以制备和分离下列标题化合物。

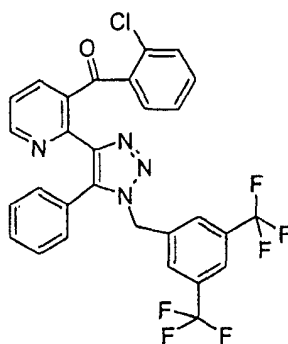
实施例#	产物	物理数据
107	(5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 602.1: 质谱 (IS): $m/z = 603.0 (M+1), 601.0 (M-1)$; 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.00-6.80 (m, 3H), 6.10 (s, 2H).
108	(5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 611.1: 质谱 (IS): $m/z = 611.9 (M+1), 610.1 (M-1)$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.82-6.70 (m, 2H), 5.89 (bs, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 4H).
109	(4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-(1,1-二氧代-1 λ^6 -硫吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 658.1: 质谱 (IS): $m/z = 658.9 (m=1), 656.8 (M-1)$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.10-2.96 (m, 4H).
110	(4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 602.1: 质谱 (IS): $m/z = 602.9 (m=1), 601.0 (M-1)$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (bs, 2H), 8.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.25 (s, 2H).
111	(4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 609.1: 质谱 (IS): $m/z = 609.9 (M+1), 608.0 (M-1)$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.62-6.78 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.60-3.69 (m, 4H), 76(m, 4h).

112	(4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苄基)-甲酮	精确质量 539.1: 质谱 (IS): m/z 539.9 (m=1), 538.0 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 6.94-6.78 (m, 3H), 5.80 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)
113	(5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯苄基)-甲酮	精确质量 603.1: 质谱 (IS): m/z = 604.1 (M+1), 602.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 2H), 7.03-6.81 (m, 3H), 6.02 (bs, 2H), 5.28 (s, 2H).
114	(5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯苄基)-甲酮	精确质量 540.1: 质谱 (IS): m/z = 541.1 (M+1), 539.0 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.41 (dd, J = 4.2, 0.9 Hz, 1H), 7.07-6.88 (m, 3H), 6.89-6.65 (bs, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)
115	(4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苄基)-甲酮	精确质量 603.1: 质谱 (IS): m/z = 604.1 (M+1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.98 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.01-6.88 (m, 3H), 6.59 (bs, 1H), 5.81 (bs, 1H), 5.26 (s, 2H).
116	(5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯苄基)-甲酮	精确质量 604.1: 质谱 (IS): m/z = 605.1 (M+1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 9.23 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.31-7.11 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.26 (s, 2H).
117	(5-氨基-3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲基氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-哒嗪-4-基)-(2-氯苄基)-甲酮	精确质量 569.1: 质谱 (IS): m/z 567.9 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 5.87 (bs, 2H), 5.43 (s, 2H).
118	(4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苄基)-甲酮	精确质量 603.1: 质谱 (IS): m/z = 604.3 (M+1), m/z = 602.3 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.52 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.74 (s, 3H), 6.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.88 (bs, 2H), 5.70 (s, 2H).

119	(4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 602.0, 质谱 (ESI) m/z 603.1 (M+1), 601.1 (M-1); ^1H NMR (300 CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=3.8$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, $J=3.8$ Hz, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.50 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.82 (bs, 2H), 5.27 (s, 2H).
120	(4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 639.4: 质谱 (aspc): m/z = 603.1 (M+1), 601.2 (M-1); ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (bd, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.0 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.50 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.27 (s, 2H).

实施例 121

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮



将 {4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮 (40.0mg, 0.067 mmol) 溶于 THF (2 mL), 加入亚硝酸异戊酯 (12.0mg, 13.8 μL , 0.101 mmol), 72 $^{\circ}\text{C}$ 加热 0.5 小时, 然后冷却到室温。倾倒混合物通过 Celite[®] 1cm 和硅胶 2 cm 的短柱。浓缩清亮液体到 1.5 mL, 和二氯甲烷和 EtOAc 一起施加到 2 mm 色谱板 (chromatotron plate) 上, 用 EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 24mg 标题化合物。精确质量 586.1: MS (IS): m/z = 586.9 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (bs, 1H), 7.87 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45-7.00 (m, 9H), 5.37 (s, 2H).

应用实施例 121 的类似方法, 使用适当起始原料, 可以制备和分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
122	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡嗪-4-基}-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 587.1: 质谱 (IS): m/z = 587.9 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.22 (bs, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.51-7.05 (m, 10H), 5.37 (s, 2H)
123	{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-嘧啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 588.1: 质谱 (IS): m/z = 589.1 (M+1), 587.1 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.48 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 4.2, 3.0 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 5.42 (s, 2H).
124	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡嗪-4-基}-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 588.1: 质谱 (IS): m/z = 589.0 (M+1), 587.0 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J = 6.9, 1H), 8.52 (bs, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.90-7.14 (m, 4H), 5.42 (s, 2H).
125	{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-bd-3-基}-(2-氯苯基)-甲酮	精确质量 588.1: 质谱 (IS): m/z = 589.2 (M+1), 587.2 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (bs, 1H), 8.61 (bs, 2H), 8.51 (bs, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 3H), 5.78 (s, 2H).

通用实施例 D

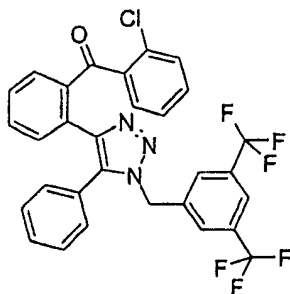
混合需要的乙醛 (1 eq) 和乙酸 (0.03 M) 与氯化铵 (10 eq), 在 60 °C 下一直搅拌至完全反应 (根据 TLC)。真空浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 继用 EtOAc 提取。硫酸镁干燥, 过滤并通过硅胶色谱纯化。

应用通用实施例 D 的类似方法, 利用适当起始原料可以制备和分离下述标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
126	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪	MS (IS) 600.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.32 (m, 7H), 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H).
127	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪	MS (IS) 601.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.73 (dd, J=5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.57 (ap d, 1H), 7.90 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.56-7.34 (m, 6H), 7.17 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.56 (br s, 2H).
128	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪	MS (IS) 601.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.73 (d, J=5.2 Hz, 2H), 8.61 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 3H), 5.56 (br s, 2H).
129	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪	MS (IS) 602.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.82 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.60 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=7.8, 0.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H).

实施例 130

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苄基}-(2-氯-苄基)-甲酮

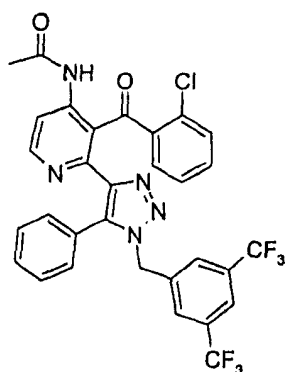


溶解 3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苄基)-丙炔酮(100.0mg, 0.188 mmol)、氯苯(2 mL),

加入吡喃酮(28.2mg, 24 μ L, 0.282 mmol), 加热到 130℃。22 小时后, 再加入吡喃酮(20 μ L, 0.240 mmol), 加热。26 小时后, 冷却到室温。倾倒混合物通过 Celite[®] (1cm)和硅胶(1 cm)的短柱。浓缩清亮液体到 1.5 mL, 施加到 2 mm 色谱板上, 用 EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 32mg 标题化合物。精确质量 585.1: MS (IS): m/z = 586.0 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (bd, J=7.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51-7.05 (m, 14H), 6.99 (m, 1H), 5.60 (s, 2H)。

实施例 131

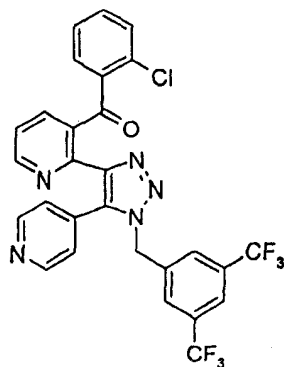
N-[2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯甲酰基)-吡啶-4-基]-乙酰胺



混合 {4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮(840 mg, 0.067 mmol)和 2.0 ml 乙酸酐以及乙酸钠(18.2mg, 0.134 mmol)。将反应混合物密封在派热克斯管内, 加热到 80℃。13 小时后, 冷却到室温。倾倒混合物通过 Celite[®] (1cm)和硅胶(1 cm)的短柱。浓缩清亮液体到 1.0 mL, 施加到 2 mm 色谱板上, 用 EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 26mg 标题化合物。精确质量 643.1: MS (IS): m/z = 643.9 (M-1); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, 0.6H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.15-7.49 (m, 5H), 7.27 (s, 2H), 6.80-7.05 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

实施例 132

{2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮



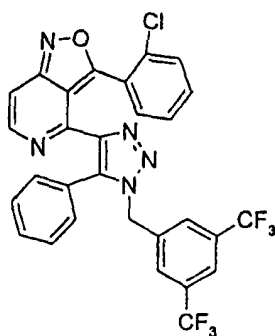
混合 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-三丁基锡烷基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶(489mg, 740 mmol)和甲苯(1 L), 加入在甲苯(500 mL)中的(2-溴吡啶-3-基)-(2-氯苯基)-甲酮(240mg, 810 mmol)。然后加入三(二苄基丙酮)二钯(16.95g, 18.5 mmol)和甲苯(300 mL)。加入在甲苯(200 mL)中的三-2-呋喃基膦(17.35g, 74 mmol), 加热反应混合物到回流状态(113℃)。待反应完成后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 粗产物通过快速柱色谱纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯梯度)。将所得物质在乙酸乙酯中用活性炭处理, 继用 5%三聚硫氰酸三钠盐溶液洗涤, 然后重结晶(乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物。

MS(IS) 588 (M+1). TLC

(3% MeOH/CH₂Cl₂) R_f = 0.17. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.46 (s, 2H); 7.19 (m, 5H); 7.36 (dd, 1H, J = 4.9, 7.8); 7.45 (s, 2H); 7.59 (m, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.93 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8); 8.56 (dd, 1H, J = 1.5, 4.9); 8.70 (d, 2H, J = 5.9).

实施例 133

4-[1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶



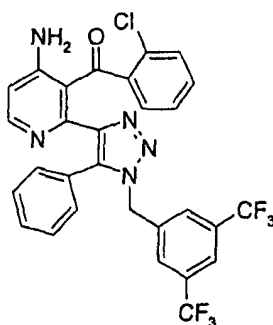
将氯化铵(200g, 3.74 mol)和[1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-[1,3]二氧戊环-2-基甲基异噁唑-4-基]-甲酮(500g, 0.754 mol)在乙酸(4.0 L)和水(800 mL)中的构成的混合物加热2小时。在冷却到室温的同时,滴加5% NaOH溶液(4.0 L)。当反应混合物冷却到室温后,过滤,干燥,得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.57 (dd, $J=7.3, 0.83$ Hz, 1 H), 7.50-7.38 (m, 8 H), 7.25 (m, 1 H), 7.14 (d, $J=7.7$ Hz, 2 H), 5.51 (s, 2 H).

TLC (用 95:5 二氯甲烷:甲醇洗脱): $R_f=0.51$ 。

实施例 134

{4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯-苯基)-甲酮



将 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苄基)-异噁唑并[4,3-c]吡啶 (350 g, 0.583 mol) 和 5% Pt-C (35g) 在乙酸乙酯 (3.5 L) 中的混合物在 H_2 (~5 psi) 气氛中搅拌 20 小时。通过 hyflo 过滤, 用乙酸乙酯 (3.5 L) 洗涤, 浓缩得到固体。再溶于乙酸乙酯 (7 L), 加入 Darco[®] (600 mg)。搅拌 2 小时, 然后通过 hyflo 过滤。滤饼用乙酸乙酯 (3.5 L) 冲洗, 浓缩滤液得到标题化合物。精确质量 601.1: 质谱 (IS): $m/z = 602.0$ (M+1);

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.0 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.22 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (bs, 2H), 5.31 (s, 2H).

标题化合物的结晶形式可如下所述制备。将 {4-氨基-2-[1-(3,5-双三氟甲基苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯苄基)-甲酮 (42.2 g, 70.1 mmol) 溶解在乙酸乙酯 (100 mL) 中。利用旋转蒸发器蒸馏除去 25 mL 乙酸乙酯。在室温下逐滴加入己烷 (50 mL)。搅拌 30 分钟, 过滤, 干燥, 得到标题化合物, 为结晶固体。M. P. = 156 °C.

通用实施例 E

将适当羟基偕氯代亚胺 (1 eq) 和适当炔烃 (2 eq) 溶解在 EtOAc (0.5 M) 中。在 15 分钟内逐滴加入三乙胺 (1.2 eq, 1M EtOAc 溶液)。18 小时后, 加 EtOAc (10 mL) 稀释, 用 1N HCl (5 mL) 和盐水 (5 mL) 洗涤。干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 浓缩。残留物经色谱 (硅胶, 己烷/EtOAc 梯度) 纯化, 得到标题化合物。

应用通用实施例 E 的类似方法, 使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
135	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-甲基-异噁唑-4-基}-(2-氯-4-氟-苄基)-甲酮	TLC: $R_f = 0.2$ (4:1 己烷 /EtOAc) MS(IS): 609.0 (M+1)

136	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	m.p. 140-141 °C TLC: R_f = 0.17 (4:1 己烷 :EtOAc) MS(ES): 548.8 (M+1)
-----	---	---

通用实施例 F

混合适当的羟基偕氯代亚胺 (1 eq)、EtOAc 和适当炔烃 (2 eq)。在 2-7 小时内经注射泵缓慢加入 TEA (1.5 eq)，再搅拌 2-12 小时。加水猝灭。分层，水层用 EtOAc 提取。硅胶层析 (15-35% EtOAc/己烷) 粗产物，得到被保护异噁唑。将残留物溶于 MeOH。加入 TsOH (2 eq)，搅拌 4 小时。倒入 10 ml NaHCO₃ 水溶液中，用 EtOAc 提取。使用上述相同溶剂体系进行层析，得到所需异噁唑。

应用通用实施例 F 的类似方法，使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例	产物	物理数据
137	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-羟甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (ES) 606.9 (M+1) R_f = 0.58 (1:1 己烷 :EtOAc)
138	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-羟甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-4-氟-苯基)-甲酮	MS (ES) 624.9 (M+1) R_f = 0.54 (1:1 己烷 :EtOAc)
139	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-二乙氧基甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (ES) 676.9 (M+1) R_f = 0.28 (3:1 己烷 :EtOAc)
140	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (ES) 634.9 (M+1) R_f = 0.10 (4:1 己烷 :EtOAc)
141	(3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-4-氟-苯基)-甲酮	m.p. 144 °C; TLC: R_f = 0.24 (5:1 己烷 :EtOAc); MS/ES: 566.9 (M+1).

通用实施例 G

混合适当脘和 DMF，加入 1.5 eq N-氯代琥珀酰亚胺，在室温下一直搅拌至脘耗尽为止(用 TLC 检测(5-10h))。倒入水中，用乙醚提取。浓缩得到羟基偕氯代亚胺粗品。将该中间体溶于 EtOAc。加入适当炔炔，然后在 6-7 小时内通过注射泵缓慢加入 TEA，搅拌过夜。倒入 1N HCl 中，用乙酸乙酯提取。经径向色谱纯化，得到甲硅烷基保护的异噁唑。再溶于 THF，冷却到 0℃，加入 1 eq TBAF (任选)。使反应缓慢升温到室温过夜。倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用 EtOAc 提取。经径向色谱纯化，得到需要产物。

应用通用实施例 G 的类似方法，可以制备并分离下列标题化合物。

实施例	产物	物理数据
142	[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 636.1 (M+1) R _f = 0.16 (1:1 己烷 :EtOAc)
143	[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 644.2 (M+1) R _f = 0.55 (1:1 己烷 :EtOAc)
144	[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 636.2 (M+1) R _f = 0.28 (1:1 己烷 :EtOAc)
145	[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	TLC (50% EtOAc / 己烷): R _f = 0.3.

通用实施例 H

在乙酸/H₂O/THF (2/1/1) 的溶液中稀释 THP-保护目的醇 (1 eq)。附接回流冷凝器，置于 60℃ 浴中，搅拌 24 小时。经硅胶色谱纯化，得到标题化合物。

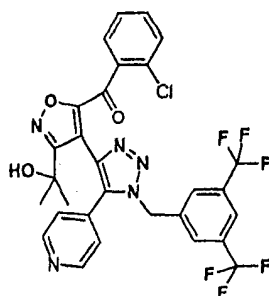
应用通用实施例 H 的类似方法，使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
146	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 607.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.29-7.08 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 4.87 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.86 (t, J=7.3 Hz, 1H)
147	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-5-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 607.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.45-7.11 (m, 9H), 5.68 (s, 2H), 4.86 (ap s, 2H).
148	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 621.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.62-7.45 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.29-7.11 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.19 (t, J=5.9 Hz, 2H).
149	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-5-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 621.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.44-7.07 (m, 9H), 5.66 (s, 2H), 4.03 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.0 Hz, 2H).
150	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 607.9 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.78 (dd, J=4.3, 1.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.53 (dd, J=7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.12 (dd, J=4.5, 1.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.85 (s, 2H).
151	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-异噁唑-3-基]-甲醇	MS (IS) 470.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.81 (ap d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.21 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.77 (s, 2H).
152	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 621.9 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.79 (br s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.12 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.01 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.14 (t, J=5.9 Hz, 2H).

153	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基乙基)-异噁唑-5-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 621.9 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.66 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.44-7.21 (m, 4H), 7.11 (d, J=4.5 Hz, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.03 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.17 (t, J=5.9 Hz, 2H).
-----	--	---

实施例 154

4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(1-羟基-1-甲基乙基)-异噁唑-5-基]-(2-氯-苯基)-甲酮



0℃、氮气氛下混合[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(1-甲基-1-三甲基甲硅烷氧基-乙基)-异噁唑-5-基]-(2-氯-苯基)-甲酮(43mg, 0.06mmol)和 THF (0.60 mL), 缓慢加入 TBAF (0.07 mL, 1M THF 溶液)。1 小时后加水(1 mL)猝灭, 用 EtOAc (2 mL)稀释。溶液用 1N HCl (3mL x 3)、饱和碳酸氢钠水溶液(3 mL)洗涤。干燥, 浓缩, 然后将粗产品通过硅胶色谱纯化, 使用 EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到标题化合物: R_f=0.32 (2:1 Hex/EtOAc); MS (IS) 636.2 (M+1)。

使用实施例 154 的类似方法与适当起始原料, 制备并分离下述化合物。

实施例	化合物	数据
155	[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(1-羟基-1-甲基乙基)-异噁唑-5-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	R _f =0.62 2:1 hex/EtOAc; MS (IS) 635.2 (M+1)

通用实施例 J

在甲醇中溶解适当甲硅烷基醚, 加入对甲苯磺酸(1.5 eq)。在室

温下搅拌过夜，然后用 EtOAc 稀释，继用 1N NaOH、和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)、过滤、浓缩。残留物经色谱纯化(硅胶，己烷/EtOAc 梯度)，得到标题化合物。

应用通用实施例 J 的类似方法，制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
156	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-羟甲基-异噁唑-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮	m.p. 150 °C TLC: R _f = 0.24 (2:1 己烷 /EtOAc) MS/ES: 564.9 (M+1)
157	{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-羟甲基-异噁唑-4-基}-(2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	m.p. 193 °C TLC: R _f = 0.17 (2:1 己烷 /EtOAc) MS/ES: 615.9 (M+1)

通用实施例 K

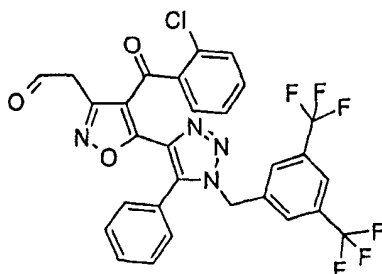
向适当四丁基醚中加入三氟乙酸(Aldrich, 0.5 mL)，在室温下搅拌。18 小时后，用 EtOAc (10 mL) 稀释，加 1N NaOH 直至溶液变为碱性(pH 10)。分层，有机层用盐水(5 mL)洗涤。干燥(MgSO₄)，过滤，浓缩。残留物通过色谱法(硅胶，己烷/EtOAc 梯度)，或通过重结晶加以纯化，得到标题化合物。

应用通用实施例 K 的类似方法，可以制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
158	[(R,S)-[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-乙基)-异噁唑-4-基}-(2-氯-苯基)-甲酮	m.p. 131-133 °C TLC: R _f = 0.34 (2:1 己烷 /EtOAc) MS/ES: 580.8 (M+1)
159	[(R,S)-[3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(1-羟基-乙基)-异噁唑-4-基}-(2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	m.p. 193 °C TLC: R _f = 0.28 (2:1 己烷 /EtOAc) MS/ES: 629.9 (M+1)

实施例 160

[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苯甲酰基)-异噁唑-3-基]乙醛



搅拌下, 在丙酮/ H_2O (4:1) 和对-甲苯磺酸 (1 eq) 中混合 [5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮 (1 eq)。附接回流冷凝器, 在 $60^{\circ}C$ 油浴中搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 继用乙酸乙酯提取, 硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。 1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56-7.09 (m, 11H), 5.43 (s, 2H), 4.09 (s, 2H)。

通用实施例 L

氮气氛下, 在烘干烧瓶内加入草酰氯 (2M CH_2Cl_2 溶液, 1.2 eq), 置于干冰/丙酮雪水浴中冷却。利用注射器缓慢加入 DMSO (3 eq), 搅拌 15 分钟。利用注射器缓慢加入在无水二氯甲烷 (0.4M) 中的所需羟甲基异噁唑 (1 eq), 搅拌 1 小时。再利用注射器缓慢加入 TEA (5 eq), 搅拌 2 小时, 温热到室温。加水猝灭, 用乙醚提取, 硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。

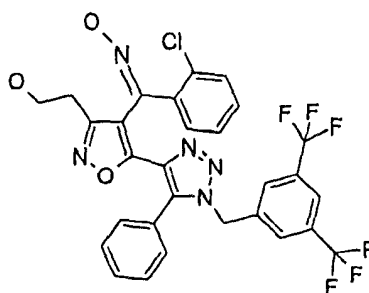
应用通用实施例 L 的类似方法, 制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
161	5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苯甲酰基)-异噁唑-3-甲醛	MS (IS) 605.1 (M+1), 1H NMR ($CDCl_3$): δ 10.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.48-6.97 (m, 10H), 5.43 (s, 2H).

162	4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(2-氯-苯甲酰基)-异噁唑-3-甲醛	MS (IS) 605.1 (M+1), TLC R _f =0.47 (50% EtOAc/ 己烷 x 2)
-----	---	---

实施例 163

[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮肟



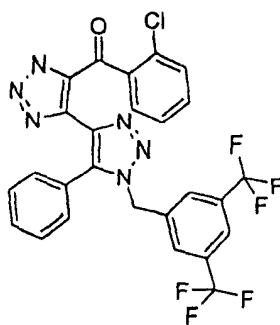
向[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮(1 eq)的吡啶溶液中加入羟胺盐酸盐(10 eq)，回流、搅拌过夜。加水猝灭，用乙酸乙酯提取，浓缩。通过在真空下与庚烷(2X)一起共沸除去剩余吡啶。再溶于二氯甲烷，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩。经硅胶径向色谱纯化，得到标题化合物。

MS

(IS) 635.96 (M+1), ¹H NMR (CD₃Cl): δ 9.59 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49-6.90 (m, 11H), 5.34 (s, 2H), 3.94 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J=5.6 Hz, 2H).

实施例 164

[1'-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5'-苯基-1H,1'H-[4,4']联[1,2,3]三唑-5-基]-(2-氯-苯基)甲酮



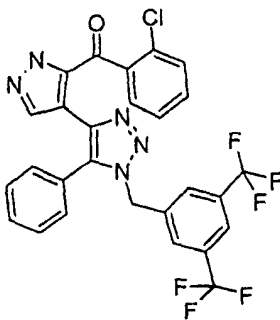
混合 3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苯基)-丙炔酮(42mg, 0.079 mmol)、1.0 mL 甲苯和 (18.2mg, 21.0 μ L, 0.158 mmol) 三甲基甲硅烷基叠氮。在密封管中加热混合物到 120℃ 持续 19 小时, 然后冷却到室温。浓缩到 1.0 mL, 于二氯甲烷和 EtOAc 一起施加到 1mm 色谱板上, 用 100 mL 己烷, 和各 200 mL 的 20:80 EtOAc/己烷、30:70 EtOAc/己烷、50:50 己烷/EtOAc、85:15 EtOAc/己烷洗脱, 得到 29.0mg 标题化合物, 为无色透明液体。精确质量 576.1: 质谱 (IS): $m/z=577.0$ (M+1), 575.0 (M-1);

$^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.52-7.22 (m, 9H), 5.75 (s, 2H).

实施例 165

{4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2H-吡唑-3-基}-(2-氯苯基)-甲酮

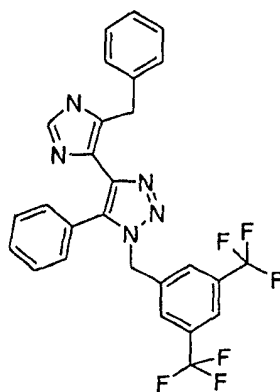


混合 3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苄基)-丙炔酮(42mg, 0.079 mmol)、1.0 mL 50/50 的乙醚与 THF 的混合物、以及(112.0 μ L, 2.0M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷的己烷溶液, 0.225 mmol), 在密封管中于室温下搅拌。49 小时后, 浓缩到 1.0 mL, 与二氯甲烷一起施加到 2mm 色谱板上, 用 EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 29.0 mg 无色透明液体。精确质量 575.1: 质谱 (IS): $m/z=575.9$ ($M+1$), 573.9 ($M-1$);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 0.33H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 0.66H), 7.35-6.99 (m, 12H), 5.44 (s, 2H).

实施例 166

4-(5-苄基-1H-咪唑-4-基)-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑

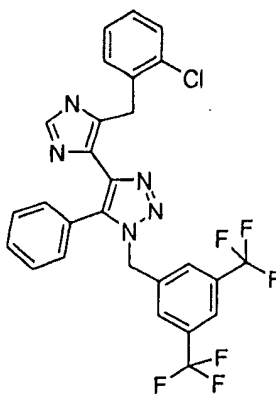


混合 4-[4-苄基-4-(甲苯-4-磺酰基)-4,5-二氢-噁唑-5-基]-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑(0.084 mmol)、1.0 mL 二甲苯、以及 7N 氨的甲醇溶液(48.0 μ L, 0.337 mmol)。在密封派热克斯玻璃管加热到 136 $^{\circ}\text{C}$ 。18 小时后, 冷却到室温, 浓缩混合物到 1.0 mL, 与二氯甲烷一起施加到 2mm 色谱板上, 用 EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到标题化合物。精确质量 527.2: 质谱 (IS): $m/z=529.1$ ($M+1$), 527.1 ($M-1$);

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65-7.05 (m, 13H), 5.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H).

实施例 167

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-(2-氯苄基)-1H-咪唑-4-基]-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑



混合 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氯-苄基)-4-(甲苯-4-磺酰基)-4,5-二氢-噁唑-5-基]-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑 (0.100 mmol)、2.5 mL 二甲苯、以及 2N 甲胺的甲醇溶液 (0.2 mL, 0.40 mmol), 在密封派热克斯玻璃管加热到 135℃。19 小时后, 冷却到室温, 浓缩混合物到 1.0 mL, 与 CH_2Cl_2 和 EtOAc 一起施加到 2mm 色谱板上, 用 100 mL 己烷和各 200mL 的 20:80 EtOAc/己烷、30:70 EtOAc/己烷、50:50 己烷/EtOAc、85:15 EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物。精确质量 561.1: 质谱 (IS): $m/z=563.1$ ($M+1$), 561.1 ($M-1$);

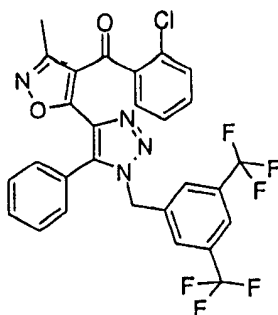
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3)

δ 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 6H), 7.30-7.00 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 4.20 (s, 2H).

实施例 168

{5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑

-4-基]-3-甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯苯基)-甲酮



混合 3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苯基)-丙炔酮(150mg, 0.281 mmol)、12 mL 苯、硝基乙烷(32mg, 31 μ L, 0.421 mmol)、1,4-二异氰酸基-苯(135mg, 0.842 mmol), 然后加入 6 滴三乙胺($\sim$ 50 μ L), 加热到苯回流。19 小时后, 冷却到室温。混合物用 0.5 mL 水稀释, 搅拌 10 分钟, 加入一勺硫酸镁。倾倒入混合物通过 Celite[®] (1cm) 短柱, 浓缩到 3mL, 色谱(chromatotron)纯化(EtOAc/己烷), 得到标题化合物: 精确质量 590.1: 质谱(IS): m/z =591.0 ($M+1$), 589.0 ($M-1$);

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.38 (bs, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.15-7.09 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

通用实施例 M

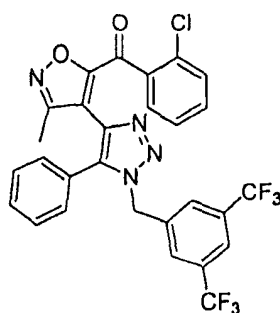
将适当炔烃(1 eq)溶于甲苯(0.1M), 用硝基烷氧基-四氢吡喃(4 eq)、1,4-二异氰酸基-苯(4eq)和三乙胺(4eq)处理所形成的溶液。在 110 $^{\circ}$ C 加热溶液 4 小时, 然后加入水, 通过 Celite[®] 垫过滤。滤饼用 EtOAc 冲洗, 然后用盐水洗涤滤饼。干燥、过滤、浓缩有机溶液, 所得物质直接用于下步反应。将上面所得物质溶于 MeOH (0.1M), 用 p-TsOH $\cdot$ H₂O (2 eq) 处理。在室温下搅拌溶液 18 小时。浓缩溶液, 将粗产物再溶于 EtOAc。该有机溶液用饱和碳酸氢钠洗涤, 然后干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过快速色谱纯化, 得到标题化合物。

采用通用实施例 M 的类似方法, 可以制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
169	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 564.8 (M+1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.90 (d, 2H, J=7.3), 3.74 (t, 1H, J=7.3).
170	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 578.8 (M+1) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.26 (m, 1H).

实施例 171

{4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-甲基-异噁唑-5-基}-(2-氯苯基)-甲酮

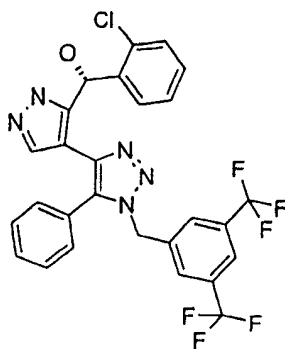


混合 3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苯基)-丙炔酮 (150mg, 0.281 mmol)、12ml 苯、硝基乙烷 (32mg, 31 μ L, 0.421 mmol)、二异氰酸苯酯 (135mg, 0.842 mmol), 然后加入 6 滴三乙胺 (~50 μ L), 加热到苯回流。19 小时后, 冷却到室温。混合物用 0.5 mL 水稀释, 搅拌 10 分钟, 加入一勺硫酸镁。倾倒混合物通过 Celite[®] 1cm 短柱, 浓缩, 色谱(chromatotron)纯化 (EtOAc/己烷), 得到标题化合物: 精确质量 590.1: 质谱 (IS): m/z=591.0 (M+1), 589.0 (M-1);

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49-7.20 (m, 8H), 7.06 (dd, 10.0, 3.0 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

实施例 172

{4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2H-吡唑-3-基}-(2-氯苯基)-甲醇



将 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2H-吡唑-3-基}-(2-氯苯基)-甲酮 (80mg, 0.140 mmol) 溶于 THF (4 mL) 和 MeOH (4 mL) 中。加入 NaBH_4 (13.2 mg, 0.35 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。再加入 NaBH_4 (7.52mg, 0.17 mmol), 搅拌 2.5 小时。在 10 mL 饱和氯化铵水溶液和 20 mL 二氯甲烷中猝灭。用二氯甲烷和乙酸乙酯提取。合并有机物, 硫酸镁干燥, 通过滤纸过滤, 浓缩。色谱纯化 (EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物: 精确质量 577.1: 质谱 (IS): $m/z=578.0$ ($M+1$), 576.0 ($M-1$);

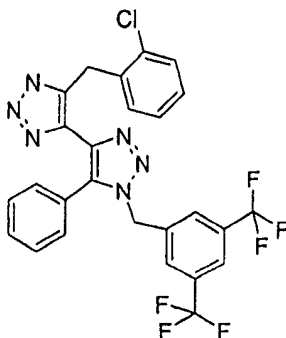
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3)
 δ 7.81-7.70 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.32-7.05 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.45 (abq, $J = 18.4, 15.23$ Hz, 2H).

采用实施例 172 的类似方法, 使用适当起始原料可以制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
173	[1'- (3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5'-苯基-1H, 1'H-[4, 4']联[[1, 2, 3]三唑基]-5-基]-(2-氯-苯基)-甲醇	精确质量 578.1: 质谱 (IS): m/z = 579.0 (M+1), 577.0 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.82-7.72 (m, 3H), 7.54-7.38 (m, 5H), 7.35-7.15 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 5.55 (s, 2H).
174	(5-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-3-甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-苯基)-甲醇	精确质量 592.1: 质谱 (IS): m/z = 593.0 (M+1), 591.0 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.52-7.35 (m, 5H), 7.30-7.10 (m, 5H), 6.27 (s, 1H), 5.52 (abq, J = 8.1, 3.0 Hz, 2H)

实施例 175

1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-51-(2-氯-苄基)-5-苯基-1H, 11H-[4, 41]联[1, 2, 3]三唑



将[11-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-51-苯基-1H, 11H-[4, 41]联[1, 2, 3]三唑基]-5-基]-(2-氯-苯基)-甲醇(38mg, 0.066 mmol)溶解在1.5 mL 二氯甲烷中。小心加入三乙基硅烷(23mg, 31.4 μL, 0.197 mmol)。冷却到 0℃, 加入三氟乙酸(452mg, 305 μL, 3.96 mmol), 搅拌。15 小时后, 倒入 10ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 20mL 二氯甲烷中。用二氯甲烷提取三次, 并用 EtOAc 提取一次。合并有机物, 硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。将混合物与二氯甲烷和 EtOAc 一起施加到 2 mm 色谱板上, 用 100 mL 己烷洗脱, 然后用各 200 mL 的 10:90 EtOAc/己烷、20:80 EtOAc/己烷、30:70 EtOAc/己烷、50:50 己烷/EtOAc 洗脱, 得到标题化合物。精确质量 562.1: 质谱 (IS): m/z=563.1 (M+1), 561.1 (M-1);

¹H

NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.16-6.97 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 4.37 (s, 2H).

采用实施例 175 的类似方法, 使用适当起始原料可以制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
176	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-(2-氯-苄基)-1H-吡唑-4-基]-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑	精确质量 561.1: 质谱 (IS): m/z = 562.1 (M+1), 560.1 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.80-7.68 (m, 3H), 7.55-7.32 (m, 4H), 7.30-6.90 (m, 6H), 6.40 (s, 0.5H), 5.46 (s, 0.5H), 5.44 (s, 2H), 4.38 (s, 2H).
177	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氯-苄基)-3-甲基-异噁唑-5-基]-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑	精确质量 576.1: 质谱 (IS): m/z = 577.0 (M+1), 575.1 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.48-7.25 (m, 5H), 7.40 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.92 (s, 3H).

通用实施例 N

将 5-氯三唑 (1 eq) 溶于胺 (20-120 eq) 中, 在 80-110℃ 下搅拌 2-20 小时。溶液用适当溶剂如 EtOAc 或 DMSO 稀释, 继用 1N HCl、水、和饱和碳酸氢钠洗涤。干燥, 过滤, 浓缩有机相, 粗产物然后通过快速色谱纯化, 得到标题化合物。

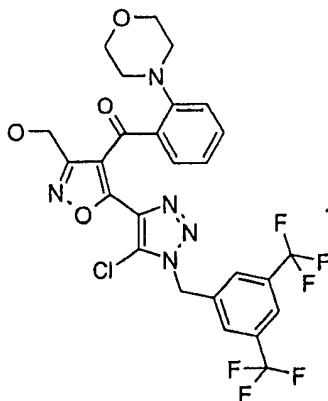
采用通用实施例 N 的类似方法, 可以制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
178	(5-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 615.9 (M+1), MS (ES-) 613.9 (M-1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.46 (dd, 1H, J=2.0, 7.4), 7.18 (dt, 1H, J=1.5, 7.4), 7.13 (dt, 1H, J=2.0, 7.9), 6.95 (dd, 1H, J=1.5, 7.9), 5.40 (s, 2H), 4.89 (d, 2H, J=7.4), 3.83 (t, 1H, J=7.6), 3.70 (m, 4H), 2.90 (m, 4H).
179	(5-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲基氨基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 574.1 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.48 (dd, 1H, J=7.4, 1.8), 7.12-7.22 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H, J=7.8, 1.4), 5.39 (s, 2H), 4.91 (d, 2H, J=7.1), 3.90 (t, 1H, J=7.1), 2.71 (s, 6H).

180	(5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-(硫吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 632.1 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.50 (dd, 1H <i>J</i> = 7.5, 1.9), 7.14-7.24 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.4), 5.39 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.85 (brs, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.68 (m, 4H).
181	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 630.2 (M+1), MS (ES-) 628.2 (M-1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.36 (br s, 1H).
182	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲基氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-4-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 588.1 (M+H). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (dd, 1H <i>J</i> = 7.8, 1.8), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.4), 5.39 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.25 (t, 2H, <i>J</i> = 5.6), 2.70 (s, 6H), 2.36 (brs, 1H).

实施例 183

{5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-(2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮



将 {5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-(2-氯苯基)-甲酮 (0.10g, 0.18 mmol) 溶于吗啉 (1.0 mL), 于 80℃ 搅拌 20 小时。将溶液用 EtOAc (25 mL) 稀释, 继用 1N HCl (20 mL)、水 (20 mL)、和饱和碳酸氢钠 (20 mL) 洗涤, 然后干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过快速色谱纯化, 得标题化

合物。

MS (IS) 615.9 (M+1), MS (ES-) 613.9 (M-1): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J=1.4, 7.5$), 6.93 (dt, 1H, $J=1.5, 7.4$), 6.83 (dt, 1H, $J=1.0, 7.4$), 6.40 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.85 (d, 2H, $J=7.3$), 3.80 (t, 1H, $J=7.3$), 3.44 (m, 4H), 2.64 (m, 4H).

通用实施例 0

将 1eq 的适当酰胺溶于 1, 2-二氯乙烷 (0.05 – 0.21 M)。加入 PCl_5 (1 eq – 4 eq)，在室温下搅拌。30 分钟后，加入需要的酰肼 (3 eq – 8 eq)，70°C 搅拌过夜。倒入碳酸氢钠水溶液中，用二氯甲烷提取。有机层用 1N HCl、盐水顺序洗涤。硫酸钠干燥，浓缩。使用 1:1 – 1:5 己烷:EtOAc 梯度进行径向色谱纯化，得到标题化合物。

采用通用实施例 0 的类似方法，使用适当起始原料可以制备并分离下列标题化合物。

实施例	产物	物理数据
184	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑	MS (IS) 577.2 (M+1) $R_f=0.14$ (1:5 己烷 :EtOAc)
185	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-甲基-4-(2-氯-苄基)-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑	MS (IS) 557.3 (M+1) $R_f=0.06$ (1:5 己烷 :EtOAc)
186	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-甲基-4-(2-三氟甲基-苄基)-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑	MS (IS) 611.3 (M+1) $R_f=0.19$ (1:5 己烷 :EtOAc)
187	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-溴-苄基)-5-甲基-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑	MS (IS) 621.2 (M+1) $R_f=0.14$ (1:5 己烷 :EtOAc)

188	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2,3-二氟-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 611.3 (M+1) R _f = 0.10 (1:5 己烷 :EtOAc)
189	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氟-4-氟-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 595.5 (M+1) R _f = 0.11(1:5 己烷 :EtOAc)
190	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-(5-甲基-4-苄基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 529.3 (M+1) R _f = 0.13 (1:5 己烷 :EtOAc)
191	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氟-4-甲基-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 577.1 (M+1) R _f = 0.19 (1:5 己烷 :EtOAc)
192	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2,4-二氟-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 597.0 (M+1) R _f = 0.16 (1:5 己烷 :EtOAc)
193	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氟-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 563.0 (M+1) R _f = 0.16 (1:5 己烷 :EtOAc)
194	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-甲基-4-((R)-1-苄基-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 557.1 (M+1) R _f = 0.13 (1:5 己烷 :EtOAc)
195	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氟-4-氟-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 581.1 (M+1) R _f = 0.18 (1:5 己烷 :EtOAc)
196	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氟-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-乙酸乙酯	MS (IS) 649.1 (M+1) R _f = 0.14 (1:1 己烷 :EtOAc)
197	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲基氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氟-4-氟-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-乙酸乙酯	MS (IS) 633.9 (M+1) R _f = 0.07 (1:1 己烷 :EtOAc)

198	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-(4-[(R)-1-(2-氯苄基)-乙基]-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑	Rf=0.17 in 1:5 己烷 /EtOAc MS (IS) 591.1(M+1)
-----	--	--

通用实施例 P

在密封管中混合所需酰胺 (1 eq)、无水甲苯和 PCl_5 (5 eq)，于 50-60℃ 加热 0.5-1.0 小时。加入适当酰肼 (3-6 eq)、TEA (0-6.0 eq)，在 55-80℃ 加热过夜。用 20% $i\text{-PrOH}/\text{CHCl}_3$ 稀释，继用饱和碳酸氢钠溶液、和盐水洗涤。用硫酸镁干燥合并的有机层，过滤，浓缩。残留物经硅胶快速色谱纯化，得到标题化合物。

采用通用实施例 P 的类似方法，使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
199	4-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-吗啉	MS(IS) 586 (M+1). ^1H NMR (CDCl_3): 2.41 (s, 3H); 3.06 (t, 4H, $J = 4.4$ Hz); 3.73 (t, 4H, $J = 4.4$ Hz); 5.55 (s, 2H); 5.69 (s, 2H); 6.60 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz); 7.06 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.80 (s, 2H); 7.87 (s, 1H) (不使用 TEA)
200	4-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶	MS(IS) 578 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 3H); 5.58 (s, 2H); 5.66 (s, 2H); 6.56 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz); 7.08 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.49 (s, 2H); 7.84 (s, 1H); 8.74 (m, 2H). (不使用 TEA)
201	3-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶	MS(IS) 578 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 3H); 5.60 (s, 2H); 5.68 (s, 2H); 6.53 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz); 7.07 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz); 7.22 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz); 7.41 (m, 4H); 7.82 (m, 2H); 8.44 (s, 1H); 8.73 (s, 1H).

202	(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-二甲基-胺	MS(IS) 544 (M+1). TLC: $R_f = 0.31$ (5% MeOH/CHCl ₃)
203	1-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-甲基-哌嗪	MS(IS) 599 (M+1). TLC (5% MeOH/CHCl ₃) $R_f = 0.07$.
204	4-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-硫吗啉	MS(IS) 602 (M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 2.41 (s, 3H); 2.65 (t, 4H, J = 4.9 Hz); 3.28 (t, 4H, J = 4.9 Hz); 5.51 (s, 2H); 5.68 (s, 2H); 6.59 (d, 1H, J = 7.8 Hz); 7.07 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.36 (d, 1H, J = 7.8 Hz); 7.78 (s, 2H); 7.87 (s, 1H).
205	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-甲基-4-((R)-1-(2-氯-苄基)-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑	MS(IS) 592 (M+1) TLC: $R_f = 0.27$ (5% MeOH/CHCl ₃)
206	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-甲基-4-((R)-1-(2-氯-苄基)-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑	MS(IS) 600 (M+1) TLC: $R_f = 0.27$ (3% MeOH/CHCl ₃)
207	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-甲基-4-((R)-1-(2-氯-苄基)-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-[1,2,3]三唑	MS(IS) 613 (M+1) TLC: $R_f = 0.08$ (3% MeOH/CHCl ₃)
208	4-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-4-氟-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-吗啉	MS(IS) 604 (M+1) TLC: $R_f = 0.24$ (3% MeOH/CHCl ₃)
209	1-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-4-氟苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-4-甲基-哌嗪	MS(IS) 617 (M+1) TLC: $R_f = 0.09$ (3% MeOH/CHCl ₃)

210	3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-4-氟苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-二甲基-胺	MS(IS) 562 (M+1) TLC: R_f =0.33 (3% MeOH/CHCl ₃)
211	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-甲基-4-((R)-1-(2-氯-苄基)-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑	MS(IS) 592 (M+1) TLC: R_f =0.27 (5% MeOH/CHCl ₃)
212	4-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-4-氟苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶	MS(IS) 596 (M+1) TLC: R_f =0.15 (5% MeOH/CHCl ₃)
213	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-((R)-1-(2-氯-苄基)-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑	MS(IS) 586 (M+1) TLC: R_f =0.30 (3% MeOH/CHCl ₃)
214	4-(3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-4-氟苄基)-5-氯甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶	MS(IS) 638 (M+1) TLC: R_f =0.36 (3% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
215	4-[5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3-(3,5-二氯苄基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶	MS (IS) 510.1 (M+1)
216	4-[5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3-(3,5-二氯苄基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吗啉	MS (IS) 518.1 (M+1) R_f =0.27 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

通用实施例 Q

将合适的硫代酰胺溶于 THF:i-PrOH (3:1 或 4:1) 中。加入胼 (5eq)，在室温下搅拌至硫代酰胺耗尽。除去溶剂，再溶于 EtOAc。冷却到 0℃，加入 TEA (5 eq)，然后缓慢加入适当酰化剂 (2.5 eq) 如 AcBr、三氟乙酸酐、异丁酸酐。视需要加入更多酰化剂以促使反应完成。倒入含水漏斗内。用 EtOAc 提取。有机层用碳酸氢钠和盐水洗涤。除去溶剂，再将粗产物溶于甲苯。加入催化量的 TsOH (0.4 eq)，加热到 115℃，根据 MS 监测反应以确认中间体转化为产物。一旦反应完成，冷却到室温，用 EtOAc 稀释，用饱和 NaHCO₃ 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。使用 1:1 - 1:5 己烷:EtOAc 梯度洗脱进行径向色谱纯化，得到标题化合物。

采用通用实施例 Q 的类似方法, 使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
217	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[5-甲基-4-((S)-1-苄基-乙基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 557.2 (M+Na) ⁺ R _f =0.11 (1:5 己烷 :EtOAc)
218	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-(5-甲基-4-对-甲苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 543.1 (M+1) R _f =0.08 (1:5 己烷 :EtOAc)
219	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氯-苄基)-5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 631.0 (M+1) R _f =0.22 (3:1 己烷 :EtOAc)
220	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氯-苄基)-5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 605.4 (M+1) R _f =0.41 (1:5 己烷 :EtOAc)
221	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 563.0 (M+1) R _f =0.13 (1:5 己烷 :EtOAc)
222	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[4-(3,4-二氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 597.0 (M+1) R _f =0.16 (1:5 己烷 :EtOAc)

通用实施例 R

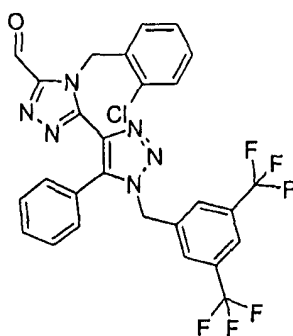
将适当甲硅烷基醚溶于 THF 中, 冷却到 0℃。加入 TBAF (1 eq, 1.0M THF 溶液)。缓慢升温到室温搅拌过夜。倒入含有饱和碳酸氢钠的分液漏斗内, 用乙醚提取。使用 1:5 己烷:EtOAc 进行硅胶色谱纯化, 得到标题化合物。

采用通用实施例 R 的类似方法, 使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例 #	产物	物理数据
223	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-甲醇	MS (IS) 593.1 (M+1) R _f = 0.08 (1:5 己烷 :EtOAc)
224	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲基氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-甲醇	MS (IS) 561.2 (M+1) R _f = 0.22 (1:5 己烷 :EtOAc)

实施例 225

5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-甲醛



将 5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-甲醇溶于 DMSO。加入三氧化硫吡啶配合物 (4 eq)，再加 TEA (10 eq)。在室温下搅拌过夜。倒入水中，用 CH₂Cl₂ 提取。使用 4:1-1:1 己烷:EtOAc 梯度进行硅胶色谱纯化，得到标题化合物。MS (IS) 589.0 (M-1)。R_f = 0.43 (1:1 己烷:EtOAc)。

通用实施例 S

将适当醛在 1,2-二氯乙烷中的混合物冷却到 0℃。先加入 NaBH(OAc)₃ (3 eq)，然后加入需要的胺 (1.1 eq)，温热到室温搅拌 60 小时。加 1N NaOH 猝灭。用二氯甲烷提取，通过干燥柱。经硅胶色

谱纯化, 得到需要化合物。

采用通用实施例 S 的类似方法, 使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例 #	产物	物理数据
226	[5-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基甲基]-二甲基胺	MS (IS) 620.1 (M+1) R _f = 0.08 (1:5 己烷 :EtOAc)
227	4-[5-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基甲基]-吗啉	MS (IS) 662.1 (M+1) R _f = 0.08 (1:5 己烷 :EtOAc)

通用实施例 T

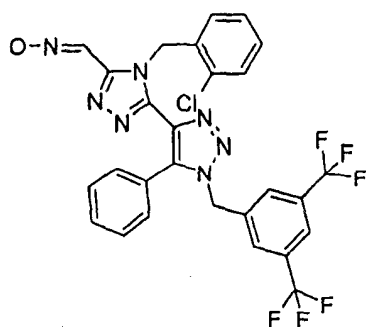
向氮气冲洗过的密封管内加入氯甲基取代的 (1, 2, 4) 三唑 (1eq) 和合适的胺 (10-40 eq)。在室温下振摇 2-24 小时, 然后浓缩。将残留物溶于 20% i-PrOH/CHCl₃, 用饱和碳酸氢钠溶液、和盐水洗涤。用硫酸镁干燥合并的有机层, 浓缩。残留物经快速色谱纯化, 得到标题化合物。

采用通用实施例 T 的类似方法, 使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例 #	产物	物理数据
228	[5-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-吗啉-4-基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-4-(2-氯-4-氟苄基)-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基甲基]-二甲基胺	MS(IS) 647 (M+1) TLC: R _f = 0.28 (5% MeOH/CHCl ₃)
229	4-[3-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-4-氟苄基)-5-吡咯烷-1-基甲基-4H-[1, 2, 4]三唑-3-基]-3H-[1, 2, 3]三唑-4-基]吗啉	MS(IS) 673 (M+1) TLC: R _f = 0.56 (5% MeOH/CHCl ₃)

实施例 230

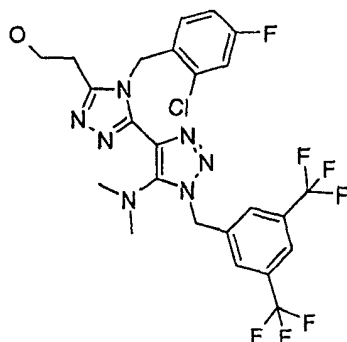
5-[1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1, 2, 4]三唑-3-甲醛肟



向 5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-甲醛 (50mg) 在 1,2-二氯乙烷 (1 mL) 中的溶液 (0℃) 内加入羟胺盐酸盐 (7mg)。缓慢温热反应到室温搅拌 60 小时。缓慢加入 1N NaOH (1 mL) 猝灭反应。用二氯甲烷 (2x2 mL) 提取, 干燥。使用 3:1-1:1 己烷:EtOAc 梯度进行硅胶色谱纯化, 得到需要产物 (18mg, 35%)。MS (IS) 606.1 (M+1)。Rf=0.52 (1:1 己烷:EtOAc)。

实施例 231

5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-乙醇

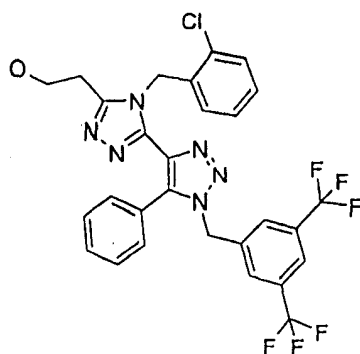


将 5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-二甲氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-乙醇 (338mg) 溶于 THF (5 mL)。冷却到 0℃, 加入 2M LiBH₄ (0.8 mL, 2M THF 溶液), 在缓慢温热到室温下搅拌过夜。倒入氯化铵水溶液 (15 mL) 中, 用 EtOAc

(2 x 15 mL) 提取。使用 1:1 - 1:5 己烷:EtOAc 梯度进行径向色谱纯化, 得到标题化合物 (137mg, 44%)。MS (IS) 592.0 (M+1)。Rf=0.11 (1:5 己烷:EtOAc)。

实施例 232

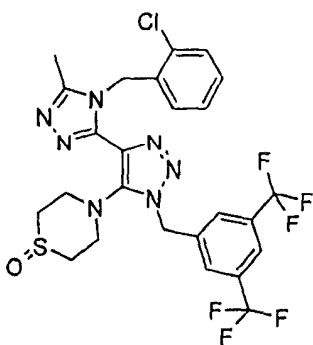
2-[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-乙醇



将 5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-乙酸乙酯 (400mg) 溶于 THF (10 mL)。于 0℃ 加入 LAH (47mg, 在 10 mL THF 中的溶液), 温热到室温过夜。缓慢加入水 (0.5mL)、5N NaOH (0.5 mL), 最后是更多量的水 (3 mL) 进行猝灭。通过 Celite[®] 过滤反应以除去铝盐, 然后使用 1:1 己烷:EtOAc - 100% EtOAc 梯度进行径向色谱纯化, 得到标题化合物 (119mg, 32%)。MS (IS) 592.0 (M+1)。Rf=0.11 (1:5 己烷:EtOAc)。

实施例 233

4-{3-[3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-硫吗啉 1-氧化物



在 -78°C 下,向 4-{3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[4-(2-氯-苄基)-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基}硫吗啉(69mg, 0.11 mmol)的 THF (1 mL)溶液中加入间-氯过苯甲酸(29mg, 0.13 mmol)。30 分钟后,在 -78°C 用 1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 猝灭,温热到室温。以 20% *i*-PrOH/ CHCl_3 稀释,继用 1N HCl、饱和 NaHCO_3 溶液、和盐水洗涤。用硫酸镁干燥合并的有机层,浓缩。残留物使用 0-4% MeOH/ CHCl_3 洗脱进行硅胶快速色谱纯化,得标题化合物: MS (IS) 618 ($\text{M}+1$)。TLC: $\text{R}_f=0.18$ (5% MeOH/ CHCl_3)。

通用实施例 U

将适当酰胺 (1 eq) 溶于二氯甲烷 (0.01-0.02 M)。加入 PCl_5 (3eq), 在室温下搅拌 3 分钟, 然后除去溶剂, 将所得残留物再溶于 DMF。注意: 重要的是要确认此时所有的二氯甲烷都被除去, 因为二氯甲烷与 NaN_3 混合是危险的。利用注射器将此溶液加到 NaN_3 (6 eq) 的 DMF 溶液 (0°C) (总浓度=0.01 M) 中。加毕后, 温热溶液到室温, 搅拌过夜。用水猝灭反应, 继用乙醚 (2 X 15 mL) 提取。经色谱 (2:1 己烷: EtOAc) 纯化, 得到标题化合物。

采用通用实施例 U 的类似方法, 使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例	产物	物理数据
234	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-苯基-1H-四唑]	MS (IS) 516.1 (M+1) R _f = 0.16 (3:1 己烷 : EtOAc)
235	1-苄基-[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1H-四唑]	MS (IS) 530.1 (M+1) R _f = 0.21 (3:1 己烷 : EtOAc)
236	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氟-苄基)-1H-四唑]	MS (IS) 564.2 (M+1) ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (s, 1H); 7.49-7.05 (m, 12H); 6.02 (s, 2H); 5.51 (s, 2H).

通用实施例 V

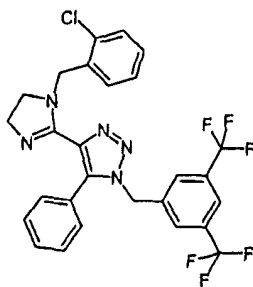
将适当氨基-酰胺 (1 eq) 溶于温热 CHCl₃ 中。加入 PCl₅ (3eq), 在密封管中 110℃ 加热过夜。冷却到室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩至干。通过反相 HPLC 纯化。

采用通用实施例 V 的类似方法, 使用适当起始原料制备并分离下列标题化合物。

实施例#	产物	物理数据
237	4-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[1-(2-氟苄基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶	MS(IS) 565.1 (M+1) TLC R _f = 0.14 (10% MeOH/CHCl ₃)
238	4-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[1-(2-氟苄基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吗啉	MS(IS) 573.0 (M+1) HPLC 痕量 (100%)
239	4-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[1-[1-(2-氟苄基)-乙基]-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吗啉	MS(IS) 587.2 (M+1) HPLC 痕量 (87%)
240	4-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-[1-[1-(2-氟苄基)-乙基]-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶	MS(IS) 579.1 (M+1) HPLC 痕量 (97%)

实施例 241

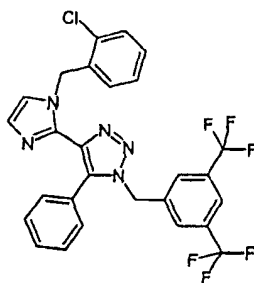
1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[1-(2-氯-苄基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑



向含有碳酸钾(32mg, 0.23 mmol)和催化量 NaI 的 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑(50mg, 0.11 mmol)在 DMF (1mL)的溶液中加入 1-氯-2-氯甲基苯(13 μ L, 0.10 mmol, Aldrich)。在密封管中 50℃加热反应 18 小时。冷却到室温,加入 2mL 水,用二甲苯(2mL x 3)提取。有机层用硫酸镁干燥,然后浓缩。使用 50:1-20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 梯度进行色谱纯化,得到标题化合物。MS (IS) 564.2 (M+1)。

实施例 242

1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[1-(2-氯-苄基)-1H-咪唑-2-基]-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑

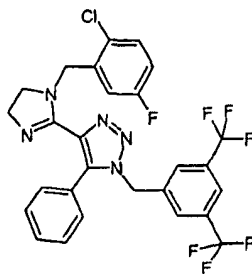


向 1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-[1-(2-氯-苄基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑(300mg, 0.53 mmol)的二甲苯(2.66 mL)溶液中加入 10% Pd/C (300mg)。加热到 137℃。72 小时后,冷却反应,过滤,浓缩。使用 50:1-10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 梯度进行

色谱纯化, 得到标题化合物。MS (IS) 562.0 (M+1).

实施例 243

1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[1-(2-氯-5-氟-苄基)-4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基]-5-苯基-1H-[1, 2, 3] 三唑



0℃、氮气氛下, 向 Me_3Al (0.85 mL, 2M 甲苯溶液) 在甲苯 (1.25 mL) 中的 0℃ 溶液内加入 N1-(2-氯-4-氟-苄基)-乙烷-1, 2-二胺 (137mg, 0.68 mmol), 温热到室温搅拌数分钟。向该溶液中加入 1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1, 2, 3] 三唑-4-羧酸甲酯 (150mg, 0.34 mmol) 溶解在甲苯 (1.3mL) 中的溶液。加热回流反应 3.5 小时。冷却到室温, 用 MeOH (1mL) 和水 (1 mL) 猝灭, 然后以二氯甲烷 (4 mL x 2) 提取。干燥, 浓缩。使用 50:1 - 20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 梯度进行色谱纯化, 得到标题化合物。Rf=0.11 (20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). MS (IS) 582.1 (M+1).

采用实施例 243 的类似方法, 使用适当的乙二胺制备并分离下列标题化合物。

实施例	产物	数据
244	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[1-(2, 3-二氯-苄基)-4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基]-5-苯基-1H-[1, 2, 3] 三唑	Rf=0.11 20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ MS (IS) 598.2 (M+1)
245	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-4-[1-(2-三氟甲基-苄基)-4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基]-1H-[1, 2, 3] 三唑	Rf=0.12 20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ MS (IS) 598.3 (M+1)
246	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[1-(2-甲基-苄基)-4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基]-5-苯基-1H-[1, 2, 3] 三唑	52% 收率 Rf=0.12 20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ MS (IS) 544.3 (M+1)
247	1-(3, 5-双-三氟甲基-苄基)-4-[1-(2-氯-苄基)-4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基]-5-苯基-1H-[1, 2, 3] 三唑	Rf=0.10 20:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ MS (IS) 592.1 (M+1)

248	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-4-(1-对甲苯基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-1H-[1,2,3]三唑	R _f =0.07 20:1 CHCl ₃ /MeOH MS (IS) 530.1 (M+1)
249	R-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-4-[1-(1-苄基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,2,3]三唑	R _f =0.59 100% MeOH MS (IS) 544.4 (M+1)
250	S-1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-4-[1-(1-苄基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-1H-[1,2,3]三唑	R _f =0.57 100% MeOH MS (IS) 544.4 (M+1)
251	1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-4-(1-苄基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-1H-[1,2,3]三唑	MS (IS) 516.2 (M+1)
252	2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯-苄基)-1,4,5,6-四氢嘧啶	MS (IS) 578.4 (M+1).

通用实施例 W

向 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2-溴-3-(2-氯-苄基)-丙烷-1,3-二酮(178mg, 0.28 mmol) 在无水乙醇(2 mL)或丙酮中的溶液内加入适当硫酰胺或硫脲(1-2eq)。加入 4Å 分子筛,在室温下搅拌过夜 4 小时。将溶液通过 Celite[®] 垫过滤,真空浓缩滤液。粗产物经硅胶快速色谱纯化,得到标题化合物。

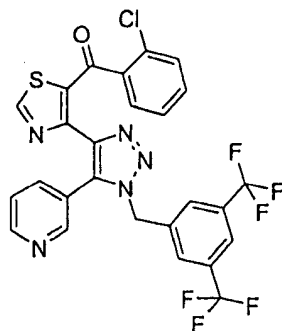
采用通用实施例 W 的类似方法,制备并分离下列标题化合物。

实施例	产物	物理数据
253	(4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2-甲基-噻唑-5-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 608.1 (M+1). ¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.66 (dd, 1H, J=2.0, 4.8), 8.44 (d, 1H, J=1.5), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dt, 1H, J=2.0, 7.8), 7.44 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).
254	(4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2-环丙基-噻唑-5-基)-(2-氯-苄基)-甲酮	MS (IS) 634.0 (M+1). ¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.68 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.98 (m, 2H).

255	(2-氨基-4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-噻唑-5-基)-(2-氯-苯基)-甲酮	MS (IS) 609.0 (M+1), MS (ES-) 607.1 (M-1). ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2, 5.3), 8.50 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4), 8.20 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (dt, 1H, <i>J</i> = 2.0, 8.0), 7.61 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.0, 7.8), 7.17 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.74 (s, 2H).
-----	---	--

实施例 256

{4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-噻唑-5-基}-(2-氯-苯基)-甲酮

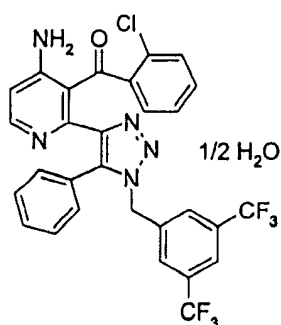


向 {2-氨基-4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-噻唑-5-基}-(2-氯苯基)-甲酮 (63mg, 0.103 mmol) 的 THF (1.5 mL) 溶液中加入亚硝酸异戊酯 (29 μ L, 0.21 mmol)。在室温下搅拌溶液 30 分钟, 然后加热回流 30 分钟。冷却溶液到室温, 用 EtOAc (30 mL) 稀释。有机溶液用饱和 NaHCO₃ (15 mL) 和盐水 (15 mL) 洗涤, 然后干燥、过滤、浓缩。粗产物经快速色谱纯化, 然后用乙醚 (2 X 0.3mL) 研制, 干燥后得到标题化合物。

MS (IS) 594.1 (M+1), MS (ES-) 592.0 (M-1); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.17 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, *J* = 5.0), 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.77 (s, 2H).

实施例 257

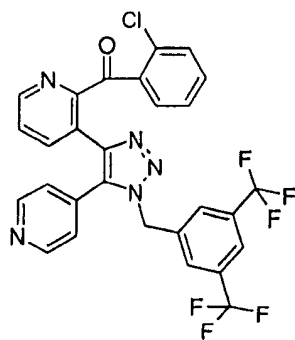
{4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯苯基)-甲酮半水合物



70℃下, 将{4-氨基-2-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-3-基}-(2-氯苯基)-甲酮(582 g, 0.97 mol)溶解在乙酸乙酯(1880 mL)、庚烷(1990 mL)和水(90 mL)中。冷却到室温, 搅拌18.5小时。4小时内逐滴加入庚烷(3980 mL)。过滤, 在真空烘箱中于40℃干燥大约15小时, 得到标题化合物。K_r=1.52%。

实施例 258

{3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶-2-基}-(2-氯-苯基)-甲酮



向三氟甲磺酸 2-(2-氯-苯甲酰基)-吡啶-3-基酯(149mg, 0.41 mmol)和4-[3-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-三丁基锡烷基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶(296mg, 0.45 mmol)在甲苯(2 mL)的脱气溶液中加入Pd₂(dba)₃·CHCl₃(42mg, 0.04 mmol)。在氮气氛围中密封混合物, 120℃加热2小时。加入Pd(PPh₃)₄(94mg, 0.08 mmol), 密封, 120℃再加热48小时。浓缩, 再溶于CAN中, 用己烷(x3)洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩。残留物使用0-10% ACN/Et₂O洗脱进行硅胶快速色谱纯化,

得到标题化合物 (26mg, 11%), 为褐色固体。MS (IS) 588 (M+1). TLC: $R_f=0.33$ (10% ACN/Et₂O)。

本发明化合物可以单独给药或者以药物组合物即与可药用载体或赋形剂混合的形式给药, 这些载体或赋形剂的用量比例与性质根据所选化合物的溶解性与化学性质、选择的给药途径以及标准制药实践而定。本发明化合物尽管其本身是有效的, 但考虑到稳定性、结晶便利性、增加溶解性等因素, 可以对它们加以配制, 以可药用盐的形式给药。

因此, 本发明提供了药物组合物, 其包括式 I 化合物和可药用稀释剂。

式 I 化合物能够通过多种途径给药。为了有效治疗患有本文所述疾病的患者, 以能获得有效量生物利用率的任何形式或方式, 包括口服和非肠道途径给药式 I 化合物。例如, 式 I 化合物可以通过口服、吸入、皮下、肌内、静脉内、透皮、鼻内、直肠、眼睛、局部、舌下、经颊等途径给药。对于本文所述神经病性和精神病性疾病的治疗, 通常优选口服给药。

制剂领域的专业技术人员能够很容易地根据下列因素来选择合适的给药形式与方式: 所选化合物的特殊性质、受治疗的疾病或病症、所述疾病或病症的阶段以及其它相关情况。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))。

药物组合物用制药领域公知的方法制备。载体或赋形剂可以是固体、半固体或液体物质, 后者可用作活性成分的媒介物或介质。适宜的载体或赋形剂是本领域熟知的。药物组合物适合于口服、吸入、非肠道或局部使用, 并且可以片剂、胶囊剂、气雾剂、吸入剂、栓剂、溶液、混悬剂等剂型给予患者。

本发明化合物可口服给药, 例如可以与惰性稀释剂一起用到胶囊中或者压制成片剂来给药。对于口服治疗给药, 可以将化合物与赋形剂一起掺合, 以片剂、糖锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂、口香糖等形式使用。这些制剂应含有至少 4% 的本发明化合物(活性成分), 但依照特定剂型可以变化, 适宜的为单位重量的 4%-约 70%。组合物中化合物的存在量以能获得适宜剂量为准。优选的本发

明组合物与制剂可由本领域专业技术人员确定。

片剂、丸剂、胶囊剂、糖锭剂等还可以包含一种或多种下列辅助剂：粘合剂，如微晶纤维素、黄耆胶或凝胶；赋形剂如淀粉或乳糖，崩解剂如藻酸、Promogel，玉米淀粉等；润滑剂如硬脂酸镁或Sterotex；助流剂如胶态二氧化硅；并且可以加入甜味剂如蔗糖或糖精，或矫味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙味品。当剂量单位形式为胶囊时，除上述物质外，它还可以包含液体载体，例如聚乙二醇或脂肪油。其它剂量单位形式可以包含能够改变剂量单位物理形式(例如包衣)的其它各种物质。因此，片剂或丸剂可以用糖、虫胶或其它包衣物包衣。糖浆剂中除本发明化合物外，还可以包含蔗糖作为甜味剂以及一些防腐剂、染料和着色剂及调味剂。用于制备这些组合物的物质应当是药学纯的，并且以无毒的量使用。

对于非肠道治疗给药，可以将本发明化合物可以掺入到溶液或混悬液中。这些制剂典型地含有至少 0.001%的本发明化合物，而且可以在其重量的 0.001-约 90%之间变化。这些组合物中式 I 化合物的存在量应以能获得适宜剂量为准。溶液或混悬液也可以包含一种或多种下列辅助剂：无菌稀释剂如注射用水，盐水溶液，不挥发油，聚乙二醇，甘油，丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂如苺醇或尼泊金甲酯；抗氧剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐，以及用于调节张力的物质，如氯化钠或环糊精。非肠道制剂可以包封在安瓿、一次性使用注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶内。优选的组合物和制剂以本领域技术人员确定为准。

本发明化合物也可以局部给药，并且在进行这种方式给药时，载体宜包括溶液、软膏或凝胶基质。例如，这类基质可以包括一种或多种下列成分：凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、诸如水和乙醇之类稀释剂，以及乳化剂和稳定剂。局部用制剂中所包含的式 I 化合物或其可药用盐的浓度为大约 0.1 - 大约 10% w/v (重量/单位体积)。

式 I 化合物为 NK-1 受体的拮抗剂。而且，相对于其它速激肽受体，式 I 化合物能选择性拮抗 NK-1 受体。NK-1 受体拮抗剂的拮抗活性可以用以下方法测定。

NK-1 受体结合试验

IM-9 细胞系是一种充分表征且易于获得的细胞系。例如参见 Annals of the New York Academy of Science, 190: 221-234 (1972); Nature (London), 251: 443-444 (1974); Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 71: 84-88 (1974). 这些细胞系通常培养在补加有 50 $\mu\text{g/ml}$ 硫酸庆大霉素和 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 中。

对于粗制膜, 从细胞沉淀中匀浆 IM-9 细胞。所用膜通过在 30ml w/v 中用 50 mM Tris 缓冲液 (pH 7.4) 匀浆组织样品分离得到。在 900 $\times g$ 下初步旋转之后, 将上清液转移到干净的离心管中, 以 38,000 $\times g$ 离心分离所述膜。

在受体结合试验中, 取大约 25 μg 膜与 0.2 nM [^{125}I]-P 物质 (NEN, Boston, MA) 一起孵育。测定缓冲液包含 50 mM Tris, 3 mM MnCl_2 , 0.02% 胎牛血清, 40 $\mu\text{g/ml}$ 杆菌肽, 2 $\mu\text{g/ml}$ 胰凝乳蛋白酶抑制剂, 4 $\mu\text{g/ml}$ 亮抑制蛋白酶肽和 40 $\mu\text{g/ml}$ thiorphan (pH 7.4)。结合试验在 200 μL 最终体积中进行, 其中含有不同浓度的试验化合物。通过在 1 μM P 物质 (Peninsula, Belmont, CA) 的存在下培养一些管测定非特异性结合。

1 小时后, 利用 TOMTEC 96-孔细胞收获器 (TOMTEC, Orange, CT), 通过预先用 0.3% 聚乙烯亚胺 (Sigma, StLouis) 浸泡 1 小时的 GF/A 滤器快速过滤, 终止结合。滤器用 5ml 冰冷的 50 mM Tris 缓冲液 (pH 7.4) 洗涤, 置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 的干燥烘箱中。干燥后的滤器用熔融在闪烁片 (Wallac, Gaithersburg, MD) 上的 MeltiLex A 处理, 使用 Wallac 1205- β 板闪烁计数器计数滤器上保留的放射活性。结果使用 Microsoft ExcelTM 工作手册中的 Log-Logit 图进行分析, 利用 Cheng-Prusoff 方程转化为 K_i 值。使用 Coomassie[®] 蛋白测定试剂 (Pierce, Rockford, IL) 测量蛋白浓度, 采用 BSA 作为标准 (Bradford, 1976)。

结合试验用于评价本发明化合物抑制 NK-1 受体激活的能力。这些试验提供了有关本发明化合物效力的体外数据。已经证明本文实施例所述化合物具有 ≤ 100 nM 的结合亲和性 (K_i 值)。

NK-1 受体结合试验的结果证实本发明化合物具有作为 NK-1 受体拮抗剂的能力。由此认为本发明化合物能够抑制 NK-1 受体的激活作

用。因此，本发明化合物可期望用于治疗与过量速激肽有关的各种疾病(例如本文所述的疾病)，以及本领域技术人员所知道的用这类拮抗剂能治疗的其它疾病。

在一个实施方案中，本发明提供了治疗选自以下疾病的方法：焦虑症，抑郁症，精神病，精神分裂症及其它精神病性疾病，神经变性疾病(包括阿尔茨海默氏类早老性痴呆，阿尔茨海默氏病，AIDS相关性痴呆，和 Down 综合症)，脱髓鞘病(包括多发性硬化和肌萎缩性侧索硬化)，神经病变(包括外周神经病、糖尿病和化疗引起的神经病，以及带状疱疹后神经痛和其它神经痛)；急性和慢性阻塞性气道疾病(包括成人呼吸窘迫综合症，支气管肺炎，支气管痉挛，慢性支气管炎，干咳和哮喘)，炎症性疾病(包括炎症性肠病，牛皮癣，纤维织炎，骨关节炎，和风湿性关节炎)，肌骨骼系统疾病(如骨质疏松症)，变态反应(包括湿疹和鼻炎)，超敏性疾病(如毒葛)；眼科疾病(如结膜炎，春季结膜炎等)，皮肤病(包括接触性皮炎)，特应性皮炎，荨麻疹，其它湿疹样皮炎，成瘾性疾病(包括酒精中毒)，与应激反应有关的躯体障碍，反射性交感神经营养不良(如肩-手综合症)，胸腺机能障碍，不利的免疫反应(如移植组织的排斥反应)，与免疫增强或抑制有关的疾病(如系统性红斑狼疮)，胃肠道疾病，与内腔神经元控制有关的疾病(如溃疡性结膜炎，Crohn 病和过敏性大肠综合症)，膀胱功能障碍(如膀胱逼肌超反射性和尿失禁)，动脉粥样硬化，纤维变性和胶原病(如硬皮病和嗜酸性片吸虫病)，良性前列腺肥大的刺激性症状，与血压有关的疾病(如高血压)，血管扩张和血管痉挛病引起的血流病症(如心绞痛，偏头痛，和 Reynaud 病)，呕吐(包括化疗所致恶心以及急性或延迟性呕吐)，以及疼痛或痛觉(nociception)(包括由前述病症引起或与之相关的疼痛或痛觉)，该方法包括：对需要的患者施用有效量的使 I 化合物或其药物组合物。也就是说，本发明提供治疗于过量速激肽有关的疾病的方法，该方法包括对需要的患者施用有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本发明关注着本文所述的各种受治疗疾病，以及本领域技术人员所知道的用这类拮抗剂可以治疗的其它疾病。

与过量速激肽有关的疾病可以通过给药有效量的式 I 化合物或其药物组合物进行治疗。有效量很容易由作为本领域专业技术人员的临

床诊断医师使用常规技术和根据在类似情况下获得的观察结果确定。在确定有效量即式 I 化合物的剂量时,临床诊断医师需考虑多种因素,包括但不限于:所施用的式 I 化合物;哺乳动物的种类-其大小、年龄和一般健康状况;所涉及的具体病症;所累及的程度或疾病的严重程度;患者个体的反应;给药方式;所施用制剂的生物利用度性质;选择的剂量方案;其它伴用药物的使用情况;以及其它有关情况。

预计式 I 化合物的有效量可以在每日每千克体重 0.001 毫克(mg/kg/日)-大约 100 mg/kg/日之间变化。本领域专业技术人员能够很容易地确定最佳量。

就可按照本发明治疗的与过量速激肽有关的疾病而言,特别优选治疗抑郁症和焦虑症。

因此,在优选的实施方案中,本发明提供了治疗抑郁症(包括大抑郁症)的方法,该方法包括对需要的患者给药有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

根据第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), 大抑郁症的特征是出现一次或多次严重抑郁发作。因此,专业技术人员应当认识到,本发明可用于治疗大抑郁症的单次发作和经常性发作。

在另一优选实施方案中,本发明提供治疗焦虑症(包括泛化性焦虑症)、恐慌病和强迫观念与行为障碍的方法,包括对需要的患者给药有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

目前,第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) 提供了诊断焦虑症及相关病症的工具。这些病症包括:有或无广场恐怖的恐慌病,无恐慌病史的广场恐怖症,单纯性恐怖症(specific phobia),社会恐怖症或社会焦虑症,强迫观念与行为障碍,创伤后精神紧张性障碍,急性紧张精神障碍,广泛焦虑症,由一般医学病症引起的焦虑症,物质诱发的焦虑症以及没有详细提到的焦虑症。本文所用术语“焦虑症”包括对这些焦虑症以及 DSM-IV 中记载的相关症状的治疗。专业技术人员应当认识到,对于神经和精神病症,特别是焦虑症,还存在其它可选的命名法、疾病分类法和分类

体系，并且这些体系随着医学科学的进步而发展。因此，术语“焦虑症”意欲包括在其它诊断来源中描述的类似病症。。

对于大量与过量速激肽有关的疾病，已经建立了多种临床前试验动物模型。可以使用下文描述的这种体内试验来确定 NK-1 受体拮抗剂是否是 CNS 穿透剂 (CNS-penetrant)。

沙土鼠脚趾敲击试验 (foot-tapping)

沙土鼠脚趾敲击试验是本领域公认的。例如，参见 Rupniak 等, Eur. J. Pharmacol. (1997) 326: 201-209.

试验使用体重 20-40gm (Harlan Labs, Indianapolis, Indiana) 的雄性沙土鼠 (蒙古种)。测试前使动物适应环境。

将 NK-1 受体激动剂，如 GR73632 (δ -氨基戊酰基 [Pro⁹, N-Me-Leu¹⁰]-P 物质 (7-11)) (Peninsula Labs)，溶于酸化的生理盐水中 (1 升 0.09% 生理盐水中加 1 ml 乙酸)，制成 1mg/ml 溶液 (校正肽含量)。贮存液进一步在生理盐水中 (0.9% 生理盐水) 稀释到 10 μ g/ml，等分试样，冻存储备用。对于 i. c. v. 注射，贮存液进一步稀释到 3 pmol/5 μ l。

在适当赋形剂中配制试验化合物，浓度为 1ml/100gm 体重。在激动剂脑室内 (i. c. v.) 激发之前的预定时刻，通过管饲法口服 (p. o.) 或皮下 (s. c.) 或腹膜内 (i. p.) 给药化合物。对于 i. c. v. 给药，试验化合物和激动剂一起注射。

徒手 (free hand) i. c. v. 注射通过直接垂直插入连有 Hamilton 50 μ l 注射器的成套 27-规针到前囟下方 4.5mm 深度来进行。注射前可能需要用异氟烷轻麻，但通常不使用。

在 i. c. v. 注射激动剂之后，将动物置于树脂玻璃观察箱内，记录前脚敲击活动次数，连续记录 5 分钟。用计算机处理所采集的数据。

利用 JMP 统计程序 (IBM 平台)，依次通过方差分析 (ANOVA) 和 Dunnett 检验对数据进行分析。数据用活动次数/5 分钟来表示。