

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03809360. X

C07D 249/06 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1313450C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/06 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
A61K 31/422 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/4523 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)

[22] 申请日 2003.4.22 [21] 申请号 03809360. X  
[30] 优先权

[32] 2002. 4. 26 [33] US [31] 60/376,121  
[32] 2003. 1. 16 [33] US [31] 60/440,856  
[86] 国际申请 PCT/US2003/010682 2003. 4. 22  
[87] 国际公布 WO2003/091227 英 2003. 11. 6  
[85] 进入国家阶段日期 2004. 10. 26  
[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  
L·N·荣黑姆 M·A·罗伯逊  
K·A·萨文

[56] 参考文献  
EP0699665A1 1996. 3. 6

权利要求书 8 页 说明书 135 页

CN1272842A 2000. 11. 8

WO9511880A1 1995. 5. 4

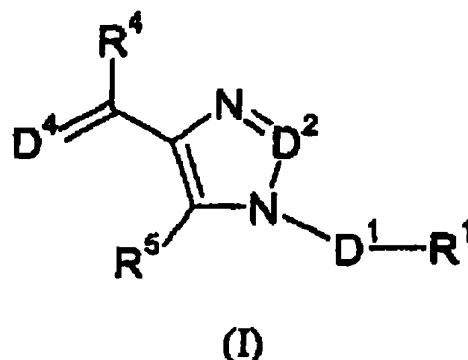
审查员 田 芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 张元忠 王景朝

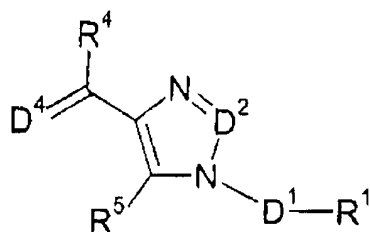
[54] 发明名称  
速激肽受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗与速激肽过量有关的疾病的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的选择性 NK-1 受体拮抗剂。



1. 式(I)化合物:



(I)

其中:

D<sup>1</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 亚烷基;

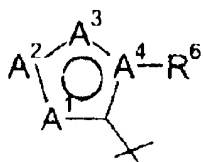
D<sup>2</sup> 是 CH 或 N;

D<sup>4</sup> 是氧或硫;

R<sup>1</sup> 是苯基,

其任选被 1-3 个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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;

R<sup>4</sup> 是选自下面的基团:



(IA)

和



(IB)

其中

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 和 A<sup>4</sup> 与所连接的原子一起形成不饱和杂环, A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 和 A<sup>3</sup> 各自独立为 CR<sup>7</sup>、N, 其中 N 任选被 R<sup>8</sup>、O 或 S 取代, 并且 A<sup>4</sup> 是 C 或 N, 其中只有 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 和 A<sup>3</sup> 中的一个可以是 O 或 S;

A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 和 A<sup>8</sup> 与所连接的原子一起形成不饱和碳环或杂环, A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 和 A<sup>8</sup> 各自独立为 CR<sup>7</sup> 或 N, 其中至少 A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 和 A<sup>8</sup> 中的一个必须是 CR<sup>7</sup>;

每个 R<sup>7</sup> 独立选自 H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧羰

基、三氟甲基、三氟甲氧基和-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基是未取代的或者被 1 至 3 个独立选自羟基、氧基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、=N(OH)和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 的取代基取代，其中 R<sup>a</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，R<sup>b</sup> 是 H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或-C(O)-CH<sub>3</sub>，或者 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 与它们连所接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环；

R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 各自独立为 H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或-C(O)-CH<sub>3</sub>，或者 R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 与所连接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环；

每个 R<sup>8</sup> 独立选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基 和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 环烷基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基是未取代的或者被 1 至 3 个独立选自羟基、氧基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、=N(OH)和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 的取代基取代，其中 R<sup>a</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，R<sup>b</sup> 是 H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或-C(O)-CH<sub>3</sub>，或者 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 与它们连所接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环；

R<sup>6</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、苯基或吡啶基，

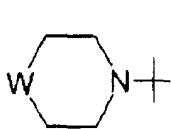
其中苯基或吡啶基任选被 1-3 个独立选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 的取代基取代；

R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 各自独立为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，或者 R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 与所连接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环；

R<sup>5</sup> 是 H、卤素、三氟甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、吡啶氧基、苯基、苯氧基、苯硫基或苯胺基，

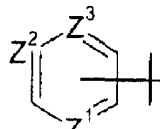
其中在苯基、苯氧基、苯硫基、苯胺基的苯环上可以任选被一个或两个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基和-S(O)<sub>q</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)的取代基取代，

或者是选自下面的基团



(IC)

和



(ID)

；

其中

W 是直接键、CHR<sup>15</sup>、O、NR<sup>15</sup> 或 S(O)<sub>q</sub>；

q 是 0、1 或 2；

R<sup>15</sup> 选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、乙酰基、氨基甲酰基、苯基、苄基和-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立为 CH 或 N;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基;

或者其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

$D^1$  是亚甲基或乙烷-1,1-二基;

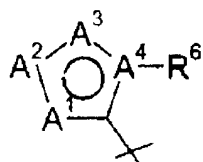
$D^2$  是 CH 或 N;

$D^4$  是氧;

$R^1$  是苯基,

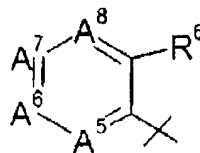
其任选被 1-2 个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基取代;

$R^4$  是选自下面的基团:



(IA)

和



(IB)

其中

$A^1$  是  $CR^7$ ,  $A^2$  是 N,  $A^3$  是 O, 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是  $CR^7$ ,  $A^2$  是 O,  $A^3$  是 N, 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是 O,  $A^2$  是 N,  $A^3$  是  $CR^7$ , 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是 O,  $A^2$  是  $CR^7$ ,  $A^3$  是 N, 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是 N,  $A^2$  是 N,  $A^3$  是  $NR^8$ , 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是  $NR^8$ ,  $A^2$  是 N,  $A^3$  是 N, 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是  $CR^7$ ,  $A^2$  是 N,  $A^3$  是 N, 和  $A^4$  是 N;

$A^1$  是 N,  $A^2$  是  $CR^7$ ,  $A^3$  是  $CR^7$ , 和  $A^4$  是 N;

$A^1$  是  $NR^8$ ,  $A^2$  是 N,  $A^3$  是  $CR^7$ , 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是 N,  $A^2$  是  $NR^8$ ,  $A^3$  是  $CR^7$ , 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是  $CR^7$ ,  $A^2$  是  $NR^8$ ,  $A^3$  是 N, 和  $A^4$  是 C;

$A^1$  是  $CR^7$ ,  $A^2$  是 N,  $A^3$  是  $NR^8$ , 和  $A^4$  是 C;

$A^5$  是  $CR^7$ ,  $A^6$  是  $CR^7$ ,  $A^7$  是 N, 和  $A^8$  是 N;

$A^5$  是  $CR^7$ ,  $A^6$  是  $CR^7$ ,  $A^7$  是  $CR^7$ , 和  $A^8$  是 N; 或

$A^5$  是  $CR^7$ ,  $A^6$  是  $CR^7$ ,  $A^7$  是  $CR^7$ , 和  $A^8$  是  $CR^7$ ;

每个  $R^7$  独立选自 H、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧羰基和  $NR^9R^{10}$ , 其中  $C_1$ - $C_4$  烷基是未取代的或者被 1 至 3 个独立选自羟基、氧基、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $=N(OH)$  和  $-NR^aR^b$  的取代基取代, 其中  $R^a$  是 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^b$  是 H、 $C_1$ - $C_4$  烷基或  $-C(O)-CH_3$ , 或者  $R^a$  和  $R^b$  与它们连所接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环;

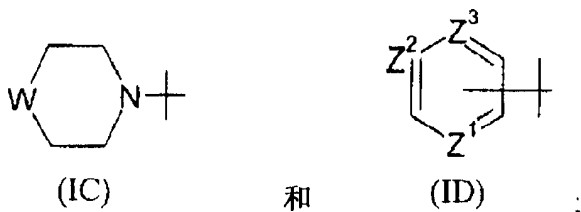
$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立为 H、或  $C_1$ - $C_4$  烷基, 或  $R^9$  和  $R^{10}$  与所连接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环;

每个  $R^8$  独立地选自 H 和  $C_1$ - $C_4$  烷基, 其中  $C_1$ - $C_4$  烷基是未取代的或者被 1 至 3 个独立选自羟基、氧基、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $=N(OH)$  和  $-NR^aR^b$  的取代基取代, 其中  $R^a$  是 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^b$  是 H、 $C_1$ - $C_4$  烷基或  $-C(O)-CH_3$ , 或者  $R^a$  和  $R^b$  与它们连所接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环;

$R^6$  是苯基或吡啶基,

该苯基或吡啶基任选被 1-2 个独立选自卤素和三氟甲基的取代基取代;

$R^5$  是 H、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、咪唑基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、苯基或者选自下面的基团:



其中

W 是  $-CHR^{15}$ -,  $-O$ -,  $-NR^{15}$ -或  $-S(O)_q$ ;

q 是 0、1 或 2;

$R^{15}$  选自  $C_1$ - $C_4$  烷基和氨基甲酰基;

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立为 CH 或 N;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立为  $C_1$ - $C_4$  烷基;

或者其药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中

$D^1$  是亚甲基或乙烷-1,1-二基;

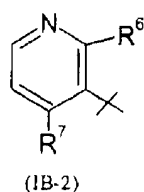
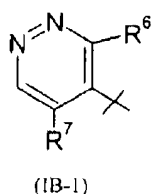
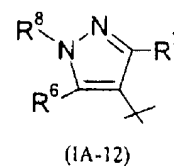
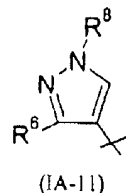
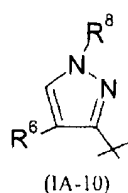
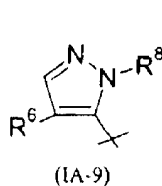
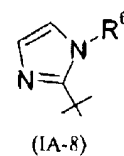
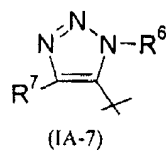
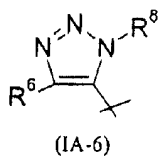
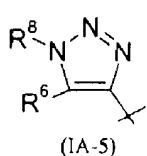
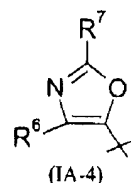
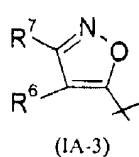
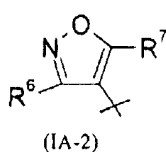
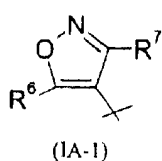
$D^2$  是 CH 或 N;

$D^4$  是氧;

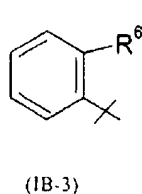
$R^1$  是苯基,

其任选被 1 个或 2 个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基取代;

$R^4$  是选自下面的基团:



和



每个  $R^7$  独立选自 H、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧羰基和  $NR^9R^{10}$ , 其中  $C_1$ - $C_4$  烷基是未取代的或者被 1 至 3 个独立选自羟基、氧基、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $=N(OH)$  和  $NR^aR^b$  的取代基取代, 其中  $R^a$  是 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^b$  是 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基, 或者  $R^a$  和  $R^b$  与它们连所接的 N 一起形成吗啉基或吡咯烷基;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立为 H、或  $C_1$ - $C_4$  烷基, 或  $R^9$  和  $R^{10}$  与连接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环;

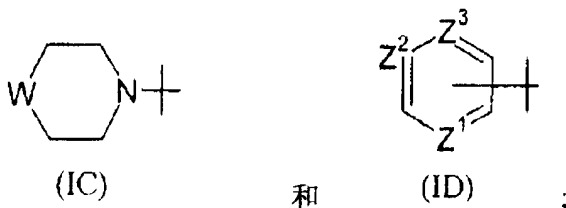
每个  $R^8$  独立选自 H 和  $C_1$ - $C_4$  烷基, 其中  $C_1$ - $C_4$  烷基是未取代的或者被 1 至 3 个独立选自羟基和  $NR^aR^b$  的取代基取代, 其中  $R^a$  和  $R^b$  与它们连所

接的 N 一起形成吡咯烷基;

$R^6$  是苯基或吡啶基,

该苯基或吡啶基任选被 1-2 个独立选自卤素和三氟甲基的取代基取代;

$R^5$  是 H、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、咪唑基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、苯基或者选自下面的基团:



其中

W 是  $-CHR^{15}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{15}-$  或  $-S(O)_q-$ ;

q 是 0、1 或 2;

$R^{15}$  选自  $C_1$ - $C_4$  烷基和氨基甲酰基;

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立为 CH 或 N;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基;

或者其药学上可接受的盐。

4. 权利要求 1-3 任意一项的化合物, 其中  $D^2$  是 N。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中  $D^1$  是亚甲基。

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

7. 权利要求 6 的化合物, 其中  $R^6$  是苯基, 其被一个卤素或三氟甲基取代。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中  $R^6$  是 2-氯-苯基。

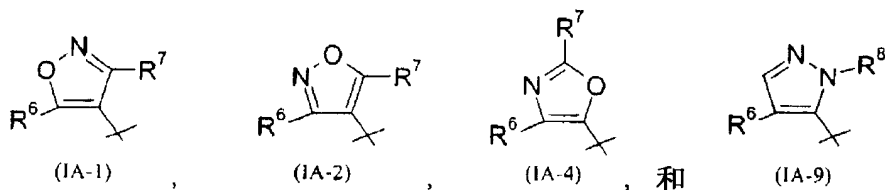
9. 权利要求 8 的化合物, 其中  $R^5$  是咪唑基或式(ID)的基团。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中  $R^5$  是咪唑基。

11. 权利要求 9 的化合物, 其中  $R^5$  是式(ID)的基团, 其中  $Z^2$  是 N。

12. 权利要求 1-3 任意一项的化合物, 其中  $R^4$  是式(IA)的基团。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中  $R^4$  选自下面的基团:



14、权利要求1的化合物，其中该化合物选自：

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-咪唑-1-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，

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯-苯基)-2-环丙基-噁唑-5-基]-甲酮，

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

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

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

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

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

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲酮， 和

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

15、选自下面的化合物：

{1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-1H-[1,2,3]三唑-4-基}-[3-(2-氯-苯基)-5-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮，

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

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



1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氟-苯基)-丙烯酮,

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙-1-酮, 和

3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2-(2-氯-苯甲酰基)-3-氧代-丙腈。

16、权利要求 14 的化合物, 其中该化合物是[1-(3,5-双-三氟甲基苯甲基)-5-咪唑-1-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。

17、药物组合物, 它含有权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体、赋形剂、或稀释剂。

18、权利要求 1—16 任意一项的化合物或其药学上可接受的盐制备用于治疗选自抑郁症、焦虑症、过敏性肠综合症以及呕吐的症状的药物的用途。

## 速激肽受体拮抗剂

本发明提供了式(I)化合物及其组合物, 以及一种拮抗速激肽受体的 NK-1 亚型的方法, 它包括向有该需要的患者施用有效量的式(I)化合物。此外, 本发明还涉及式 I 化合物及其中间体的制备方法。

### 发明背景

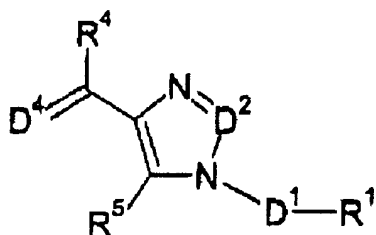
速激肽属于广泛分布在中枢和外周神经系统中的肽家族成员。这些肽通过作用于速激肽受体而显示出多种生物学作用。迄今为止, 已经描述了三种这样的受体, 包括速激肽受体的 NK-1、NK-2 和 NK-3 亚型。

本领域已经全面阐述了 NK-1 受体亚型对于中枢神经系统和外周神经系统许多疾病的作用。例如, NK-1 受体被认为在抑郁症、焦虑症和各种自主神经系统的中枢调节以及心血管和呼吸功能方面起作用。脊髓中的 NK-1 受体被认为在疼痛传送尤其在偏头痛和关节炎有关的疼痛中起作用。在外周神经系统, NK-1 受体的活化作用涉及许多疾病, 包括各种炎性疾病、哮喘和胃肠道及泌尿生殖道的疾病。

越来越广泛地认识到, 选择性 NK-1 受体拮抗剂确实可用于治疗多种中枢神经系统和外周神经系统疾病。虽然正在使用各种新的药物来治疗这类疾病, 但是仍然存在许多与现有治疗有关的缺陷。例如, 新型抗抑郁药、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRIs)作为治疗抑郁症的处方量越来越大; 然而, SSRIs 具有多种副作用, 包括恶心、失眠、焦虑和性功能障碍。这可能严重影响病人的顺应性比例。作为另一实例, 当前用于治疗由化学治疗引起的恶心和呕吐的药物, 例如 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂在控制迟发性呕吐方面并不具有疗效。因此, NK-1 受体拮抗剂的开发将大大提高更有效治疗这类疾病的能力。所以, 本发明提供了一类强效的、非肽类 NK-1 受体受体拮抗剂, 含有这些化合物的组合物, 以及这类化合物的使用方法。

### 发明概述

本发明提供式(I)化合物:



(I)

其中:

D<sup>1</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 亚烷基;

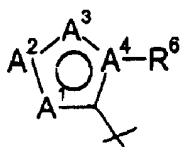
D<sup>2</sup> 是 CH 或 N;

D<sup>4</sup> 是氧或硫;

R<sup>1</sup> 是苯基,

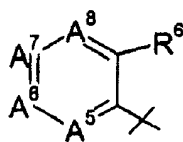
其任选被 1-3 个独立选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、氰基、二氟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基取代;

R<sup>4</sup> 是选自下面的基团:



(IA)

和



(IB)

其中

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 和 A<sup>4</sup> 与所连接的原子一起形成不饱和杂环, A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 和 A<sup>3</sup> 各自独立为 CR<sup>7</sup>、N, 其中 N 任选被 R<sup>8</sup>、O 或 S 取代, 并且 A<sup>4</sup> 是 C 或 N, 其中只有 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 和 A<sup>3</sup> 中的一个可以是 O 或 S;

A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 和 A<sup>8</sup> 与所连接的原子一起形成不饱和碳环或杂环, A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 和 A<sup>8</sup> 各自独立为 CR<sup>7</sup> 或 N, 其中至少 A<sup>5</sup>、A<sup>6</sup>、A<sup>7</sup> 和 A<sup>8</sup> 中的一个必须是 CR<sup>7</sup>;

每个 R<sup>7</sup> 独立选自 H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧羰基、三氟甲基、三氟甲氧基和 -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 各自独立为 H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或 -C(O)-CH<sub>3</sub>, 或者 R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 与所连接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环;

每个  $R^8$  独立为 H、 $C_1$ - $C_4$  烷基、取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基和  $C_1$ - $C_3$  环烷基；

$R^6$  是  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、苯基或吡啶基，

其中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、三氟甲氧基和  $NR^{11}R^{12}$  的取代基取代；

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基，或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与所连接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环；

$R^5$  是 H、卤素、三氟甲基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、呋喃基、噁吩基、吡咯基、咪唑基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、吡啶氧基、苯基、苯氧基、苯硫基或苯胺基，

其中在苯基、苯氧基、苯硫基、苯胺基的苯环上可以任选被一个或两个独立选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  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，

或者是选自下面的基团



其中

W 是直接键、 $CHR^{15}$ 、O、 $NR^{15}$  或  $S(O)_q$ ；

q 是 0、1 或 2；

$R^{15}$  选自 H、 $C_1$ - $C_4$  烷基、乙酰基、氨基甲酰基、苯基、苄基和  $-S(O)_2CH_3$ ；

$Z^1$ 、 $Z^2$  和  $Z^3$  各自独立为 CH 或 N；

$R^{13}$  和  $R^{14}$  各自独立为 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基；

或者其药学上可接受的盐。

式 I 化合物属于速激肽受体拮抗剂。具体地说，式 I 化合物是 NK-1 亚型的速激肽受体拮抗剂。因为这些化合物抑制与速激肽过量有关的生理作用，所以可用于治疗与速激肽受体活化作用有关的多种疾病。这些疾病包括：焦虑症、抑郁症、精神病和精神分裂症，以及其它精神性疾病；神经变性疾病例如痴呆，包括阿尔茨海默氏老年性痴呆症、阿尔茨海默氏病、与爱滋病相关的痴呆和 Down's 综合症；癫痫发作疾病，例如癫痫症；脱髓鞘疾病例如多发性脑硬化和肌萎缩性侧索硬化以及其它神经病理性疾病，例如外周神经病、糖尿病和由

化疗引起的神经病，和疱疹后和其它神经痛；急性和慢性妨碍性呼吸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、驾驶性咳嗽(drivercough)和哮喘；炎性疾病如炎性肠病、牛皮癣、纤维织炎、骨关节炎和类风湿性关节炎；肌肉—骨骼系统疾病，如骨质疏松症；变态反应如湿疹和鼻炎；过敏性疾病如毒漆；眼病如结膜炎、春季卡他性结膜炎和类似眼病；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；癖嗜性疾病如酒精中毒；与应激反应相关的躯体不适；反射交感营养障碍如肩/手综合症；神经抑郁症；不利的免疫反应如移植器官排斥和与免疫增强或抑制相关的疾病如系统性红斑狼疮；胃肠疾病和与内脏神经元控制相关的疾病如溃疡性结肠炎，节段性回肠炎和应激性肠综合症；膀胱功能失调如膀胱逼肌过反射和失禁；动脉粥样硬化；纤维化和胶原性疾病如硬皮病和嗜酸性片吸虫病；良性前列腺肥大应激性综合症；血管舒张和血管痉挛疾病引起的血流动不正常如咽峡炎、偏头痛、和雷诺尔德疾病；呕吐，包括化疗引起的恶心和呕吐；和疼痛或痛觉，例如归因于上述症状或与任何上述症状相关的疼痛。

在一实施方案中，本发明提供了一种药物组合物，它含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分，同时结合有一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在再一实施方案中，本发明涉及制备式 I 化合物及其中间体的方法。

在另一实施方案中，本发明提供了选择性拮抗 NK-1 受体的方法，它通过使用式 I 化合物或其药学上可接受的盐接触该受体。

在另一实施方案中，本发明提供了治疗与速激肽过量有关的症状的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。也就是说，本发明提供了式 I 化合物或其药物组合物用于治疗与速激肽过量有关的疾病的用途。

在另一方面，本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备拮抗 NK-1 受体的药物中的用途。因此，本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备通过上述方法治疗与速激肽过量有关的疾病的药物中的用途。

在上面所列的疾病中，抑郁症、焦虑症、精神分裂症和其它精神性疾病，呕吐、疼痛、哮喘、炎性肠病、过敏性肠综合症和皮炎是比较重要的。这些疾病中，抑郁症和焦虑症尤其重要。

因此，在优选实施方案中，本发明提供了治疗成年性抑郁疾病的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

在另一优选的实施方案中，本发明提供了治疗一般性焦虑疾病的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

在另一优选的实施方案中，本发明提供了治疗恐惧症的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

在另一优选的实施方案中，本发明提供了治疗强迫观念及行为病症的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

在另一优选的实施方案中，本发明提供了治疗过敏性肠综合症的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

在另一优选的实施方案中，本发明提供了治疗炎性肠病的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

在另一优选的实施方案中，本发明提供治疗呕吐(由化疗引起的恶心以及急性或迟发性呕吐)的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

#### 发明详述

除非另有指明，制备例和实施例中所用术语和缩略语具有它们通常的含义。如“°C”指的是摄氏度；“N”指的是当量或当量浓度；“mol”指的是摩尔；“h”指的是小时；“eq”指的是等于；“g”指的是克；“L”指的是升；“M”指的是摩尔浓度；“盐水”指的是饱和氯化钠水溶液；“J”指的是赫兹；“ES”指的是电喷射；“MS”指的是质谱；“NMR”指的是核磁共振谱；“TLC”指的是薄层色谱；“ACN”指的是乙腈；“DMF”指的是N,N-二甲基甲酰胺；“DMSO”指的是二甲亚砜；“Et<sub>2</sub>O”指的是乙醚；“EtOAc”指的是乙酸乙酯；“MeOH”指的是甲醇；“EtOH”指的是乙醇；“iPrOH”指的是异丙醇；“TEA”指的是三乙胺；“TFA”指的是三氟乙酸；“THF”指的是四氢呋喃。

本文所使用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”指的是具有1-4碳原子的直链或支链、

一价饱和脂肪链，并且包括但不局限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。术语“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基”包含在“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基”定义中。

术语“取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基”指的是具有 1-4 碳原子的直链或支链、一价饱和脂肪链(如上述 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基定义所包含的那样)，并且其中的任意碳原子被 1-3 个独立选自羟基、氧基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、=N(OH)和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>的取代基取代，其中 R<sup>a</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，R<sup>b</sup> 是 H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或-C(O)-CH<sub>3</sub>，或者 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 与它们连所接的 N 一起形成 4-7 元饱和杂环。所述 4-7 元饱和杂环的实例包括但不局限于吡咯烷基、哌啶基和吗啉基。

“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 亚烷基”指的是具有 1-4 个碳原子的直链或支链二价饱和脂肪链，包括但不局限于亚甲基、亚乙基、乙烷-1,1-二基、丙烷-1,1-二基、丙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-2,2-二基和丁烷-1,4-二基。术语“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷二基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷二基”包含在“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 亚烷基”定义中。

“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基”表示通过氧原子与母体分子相连的如上面所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。典型的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基等等。术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基”在其定义范围内包含术语“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基”。

“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基”表示含有 3-6 个碳原子的饱和烃环状结构。典型的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基团包括环丙基、环戊基、环己基等。

“卤”、“卤素”和“卤化物”表示氯、氟、溴或碘原子。优选的卤素包括氯和氟。

“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧羰基”表示如上面所定义的直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧链，其经烷氧基的氧原子和羰基部分相连。典型的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧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”指的是醇、羧基或氨基保护基。典型的保护基包括四氢吡喃(THP)，硅烷如三甲硅烷(TMS)、叔丁基二甲基硅烷(TBDMS)和叔丁基二苯基硅烷(TBDPS)、甲氧基甲基(MOM)、苯甲基(Bn)、对甲氧苯甲基、甲酰基、乙酰基(Ac)和叔丁氧基羰基(t-BOC)。典型的羧基保护基可以包括甲基、乙基和叔丁基。保护基的选择和使用是本领域所公知和知晓的。参见例如，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。

应该理解的是, 当  $R_5$  或  $R_6$  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  $R_5$  是咪唑基或噻吩基时, 该基团可以被连接在 2-或 3-位。当  $R_5$  是吡咯基或咪唑基时, 该基团可以被连接在吡咯基的 1-、2-或 3 位, 或者连接在咪唑基的 1、2 或 4 位上。

本领域技术人员应该理解, 当  $R_4$  是式(IA)基团并且  $A^1$ 、 $A^2$  或  $A^3$  是 N 时, 该 N 只有在被取代后得到一个不带电杂环时它才可以任选被  $R_5$  取代。

本发明的化合物可以以立体异构体形式存在。本文使用相对甘油醛异构体的(R)-和(S)-以及 L-和 D-立体化学构型的 Cahn-Prelog-Ingold 命名法对本文的各种特定异构体进行命名。特定的立体异构体可以通过立体选择性合成制备得到或通过本领域公知的技术进行拆分和回收, 例如手性固定相色谱法以及通过用于该目的的试剂形成的加成盐的分级重结晶。可用于拆分和回收特定立体异构体的方法是本领域已知的, 其描述在 E.L.Eliel 和 S.H.Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, (Wiley-Interscience 1994)、以及 J.Jacques, A.Collet 和 S.H.Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley-Interscience 1981)中。应该理解本发明包括所有的对映体以及对映体的混合物, 包括消旋物。

本领域技术人员应该理解本发明的化合物可以以互变异构体的形式存在。应该理解式(I)化合物的互变异构形式同样包含于本发明中。

本发明包括式 I 化合物的药学上可接受的盐。本发明的化合物可以具有足够的碱性官能团, 其可以与许多无机和有机酸反应生成药学上可接受的盐。

本文所使用的术语“药学上可接受的盐”指的是上述式 I 化合物的盐。应该理解形成本发明各种盐的具体平衡离子通常不具有临界特性, 只要该盐在总体上是药理学上可接受的并且这些平衡离子不会给作为整体的盐带来不希望性质即可。

本文所描述的式 I 化合物和中间体与各种有机和无机酸形成药学上可接受的酸式加成盐, 并且它们包括药物化学领域常用的生理学上可接受的盐。这些盐也是本发明一部分。药学上可接受的酸式加成盐由本领域众所周知的药学上可接受的酸形成。这些盐包括为本领域所公知的列在 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977)中的药学上可接受的盐。还可以参见 *The Handbook of*



Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P.H.Stahl 和 C.G.Wermuth(著), Verlag, 苏黎世(瑞士) 2002。

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、次磷酸、偏磷酸、焦磷酸等等。还可以使用由有机酸衍生得到的盐, 有机酸例如脂肪族单酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸、以及芳香酸、脂肪酸和芳族磺酸。因此这类药学上可接受的盐包括乙酸盐、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、羟基苯酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、溴化物、异丁酸盐、苯基丁酸盐、-羟基丁酸盐、丁炔-1, 4-二酸盐、己炔-1, 4-二酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、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、乙二酸盐、酞酸盐、对苯二酸盐、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、乙基磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、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。

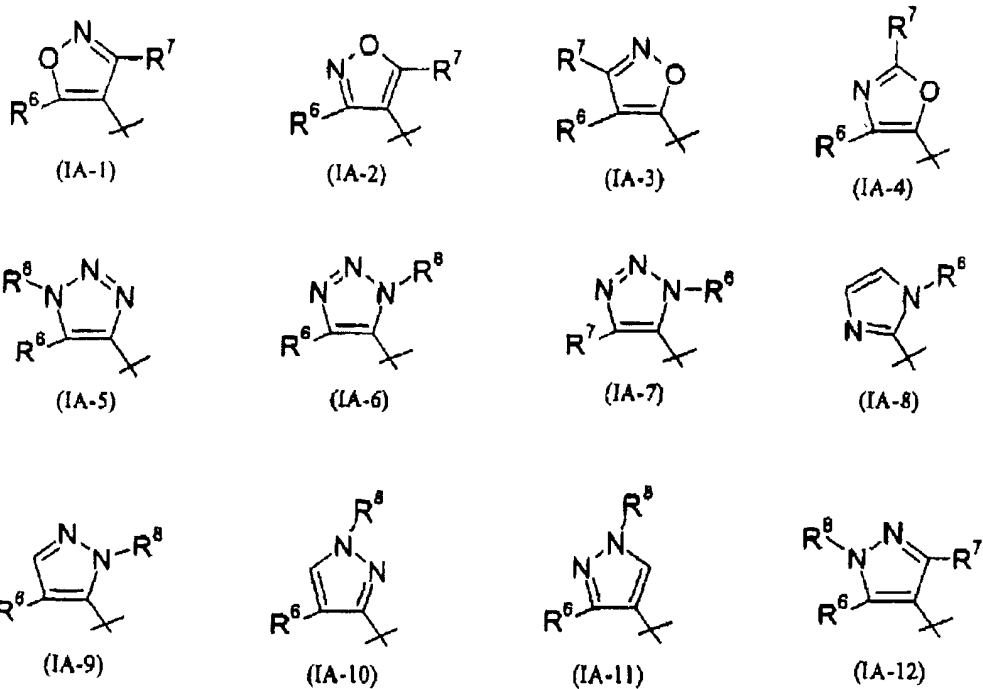
本文所使用的术语“患者”指的是患有的一种或多种与速激肽过量有关的疾病的哺乳动物。落入本术语含义范围内的哺乳动物实例有豚鼠、狗、猫、老鼠、小鼠、马、牛、羊和人。另外还认为本发明具体就是涉及对温血动物 NK-1 受体的抑制作用。

还应该理解, 本领域技术人员通过使用有效量的式(I)化合物对患有这类疾病的患者进行治疗或者预防性治疗可以改善这类疾病。因此, 术语“医治”和“治疗”是用来指可以减缓、中断、延迟、控制或阻止本文所描述疾病恶化的任意方法, 以及还包括对这些疾病进行预防性治疗, 但是并不一定意味着所有的疾病症状完全消除。

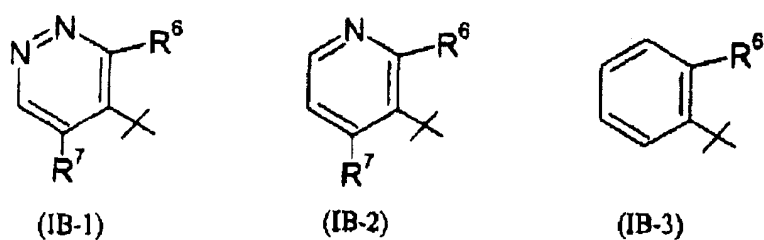
本文所使用的涉及式 I 化合物的术语“有效量”指的是可以有效治疗本文所描述疾病的用量。

作为药学活性化合物上的任一基团, 某些基团在其最终应用中是优选的。本发明优选的实施方案如下所述。

当  $R_4$  是式(IA)基团时, 式(IA)的不饱和杂环的优选实施方案包括如下:



当 $R_4$ 为式(IB)时, 式(IB)的不饱和碳环和杂环的优选实施方案包括如下:



式(I)化合物特别优选的实施方案如下所述:

- (a)  $D^4$  是 O。
- (b)  $D^2$  是 N。
- (c)  $D^1$  是亚甲基。
- (d)  $R^1$  是苯基, 其被两个选自卤素和三氟甲基的取代基取代。
- (e)  $R^1$  是 3,5-双-三氟甲基-苯基。
- (f)  $R^5$  是式(II)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) R<sup>5</sup>是嘧啶-5-基。
- (k) R<sup>5</sup>是咪唑基。
- (l) R<sup>5</sup>是式(IC)基团, 其中W是O。
- (m) R<sup>4</sup>是式(IA)基团。
- (n) A<sup>1</sup>是CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup>是N, A<sup>3</sup>是O, 和A<sup>4</sup>是C。
- (o) A<sup>1</sup>是CR<sup>7</sup>, A<sup>2</sup>是O, A<sup>3</sup>是N, 和A<sup>4</sup>是C。
- (p) A<sup>1</sup>是O, A<sup>2</sup>是CR<sup>7</sup>, A<sup>3</sup>是N, 和A<sup>4</sup>是C。
- (q) A<sup>1</sup>是NR<sup>8</sup>, A<sup>2</sup>是N, A<sup>3</sup>是CR<sup>7</sup>, 和A<sup>4</sup>是C。
- (r) R<sup>4</sup>是式(IA-1)基团。
- (s) R<sup>4</sup>是式(IA-2)基团。
- (t) R<sup>4</sup>是式(IA-4)基团。
- (u) R<sup>4</sup>是式(IA-9)基团。
- (v) R<sup>7</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。
- (w) R<sup>7</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基被一个羟基取代。
- (x) R<sup>7</sup>是C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。
- (y) R<sup>6</sup>是苯基, 其被一个选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基和-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>的取代基取代。
- (z) R<sup>6</sup>是2-氯-苯基。

最优选的式(I)化合物包括: [1-(3,5-双-三氟甲基苄基)-5-咪唑-1-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(实施例 269), [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-环丙基-噁唑-5-基]-甲酮(实施例 131), [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(实施例 35), [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(实施例 39), [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(实施例 38), [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-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮(实施例 28), [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-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮(实施例 29), [1-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯

苯基)-3-甲基-异噁唑-4-基]-甲酮(实施例 97), [1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-环丙基-噁唑-5-基]-甲酮(实施例 255), [1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-环丙基-噁唑-5-基]-甲酮(实施例 254), [1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]-甲酮(实施例 246), [1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-1-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮(实施例 106), 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮(实施例 64)。

### 流程图

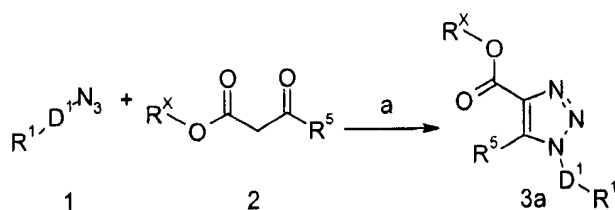
本文所公开的化合物可以根据下面的流程图制备。这些流程图、制备例和实施例绝不应该理解为以任何方式构成对如何制备本发明化合物的限制。

本领域技术人员应该理解在式(I)化合物中引入某些取代基将产生不对称现象。本发明包括所有的立体异构体、对映异构体以及对映异构体的混合物, 其包括外消旋体和非对映异构体。优选的含有手性中心的本发明化合物是单对映异构体。

如下面的流程图、制备例、以及实施例所示, 本发明的许多化合物不仅是选择性的 NK-1 受体拮抗剂, 也是制备其它式(I)化合物的有用中间体。本领域技术人员应该理解可以对下面流程图中的某一单独步骤进行改变以制得式(I)化合物。用来制备式(I)化合物所需步骤的特定顺序取决于所合成的特定化合物、起始化合物以及各取代基团的相对不稳定性。为了清楚, 在下面的流程图中略去了部分取代基, 这并不意味着以任何方式限制这些流程图的教导。

### 流程图 1

#### 路线 1



在流程图 1、路线 1 中, 式(3a)的三唑化合物由式(2)的  $\beta$  酮酯和式(1)的叠氮化

物反应制得, 其中  $R^x$  是  $C_1$ - $C_4$  烷基或苄基。这类成环反应是本领域所公知和理解的。参看 Savini 等人, *Farmaco* (1994) 49 (5): 363-370; Martini 等人, *J. Pharm. Sci.* (1988) 77 (11): 977-980; Sun 等人, *Magn. Reson. Chem.* (1998) 36 (6): 459-460; Settimo 等人, *Farmaco Ed. Sci.* (1983) 38 (10): 725-737; Olesen 等人, *J. Heterocycl. Chem.* (1984) 21: 1603-1608; L'abbe 等人, *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1987) 96 (10): 823-824; Julino 等人, *J. Chem. Soc. perkin Trans. 1* (1998) 10: 1677-1684; Mamedov 等人, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* (1993) 29 (5): 607-611; Wender 等人, *Tetrahedron Lett.* (1987) 28 (49): 6125-6128; Freitas 等人, *J. Heterocycl. Chem.* (1995) 32 (2): 457-462; Cottrell 等人, *J. Heterocycl. Chem.* (1991) 28 (2): 301-304。通过本领域公知的技术如沉淀、过滤、萃取、蒸发、研磨、色谱或重结晶可以对式(3)的产品进行分离和纯化。

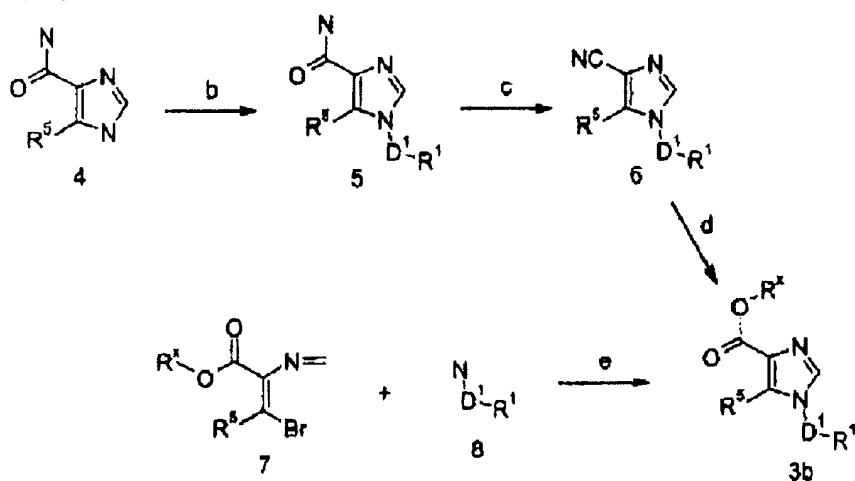
式(1)的叠氮化物可以商购得到, 或通过相应的卤化物或磺酸酯与叠氮化物原料如  $NaN_3$ 、 $LiN_3$  或四丁基铵叠氮化物( $Bu_4NN_3$ )(优选  $NaN_3$ )在合适的溶剂如 DMSO 和水中反应制得。作为替代方式, 式(1)的叠氮化物还可以通过相应的醇衍生物与叠氮酸、二苯基磷酰基叠氮化物或者叠氮化锌在三苯基膦和二叠氮酸二乙酯或二异丙酯存在下、在例如 THF 或甲苯的溶剂中进行反应制备得到。参见 Scriven, E., Turbull, K., "Azides: Their Preparation and Synthetic Uses", *Chem Rev.* 1988, 88, 351-368。

本领域技术人员还应该理解, 在步骤 a 的反应中可以使用式(2)的丙二酸衍生物(其中  $R^5$  是连接有氧的取代基如  $C_1$ - $C_4$  烷氧基)替代  $\beta$  酮酯以得到式(3)的三唑化合物。丙二酸衍生物和  $\beta$  酮酯与叠氮化物的反应在本领域是公知和应该理解的。参见 Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Zanirato, Z "Mastering  $\beta$ -Keto Esters," *Chem. Rev.* 1995, 95, 1065-1114。

如果选择二烷基丙二酸酯作为起始试剂时, 那么在最终产品式(3a)中的  $R^5$  是羟基。羟基可以很容易地转变为对应的卤化物。用于该反应的试剂实例包括  $PCl_5$ 、 $POCl_3$ 、 $PBr_3$ 、 $POBr_3$  和亚硫酸酐, 优选的试剂是  $PCl_5$ 。这类转化是本领域所公知和理解的。参见 Buckle, D.R.; Rockell, C. J. M. J. *Chem. Soc., Perkin I*,

1982, 627-630。

路线 2



在路线 2 中，式(5)化合物可以通过式(4)化合物的游离碱或盐酸盐暴露在溶于合适溶剂的合适碱和适当烷化剂的混合物中制得，其中 R<sup>5</sup> 是-NH<sub>2</sub>。优选的碱包括但不局限于氢化钠或钾，六甲基二硅叠氮化化钠钾，或者丁基锂。优选的烷化剂包括卤烃或烷基磺酸酯。优选的溶剂包括 DMF、DME 或 THF。这种转化在文献中是公知的(参见例如 Kelly, J. L. J. *Heterocyclic Chem.*, 1995, 32, 1417。)

式(5)化合物通过与甲苯磺酰氯和吡啶处理后干燥得到含有式(6)化合物的脒。这种转化对于本领域技术人员是公知的，并且可以使用其它的脱水剂进行处理。可作为替代的的脱水条件列表参见：Larock *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, Wiley-VCH, New York, 第 1983-1985 页。

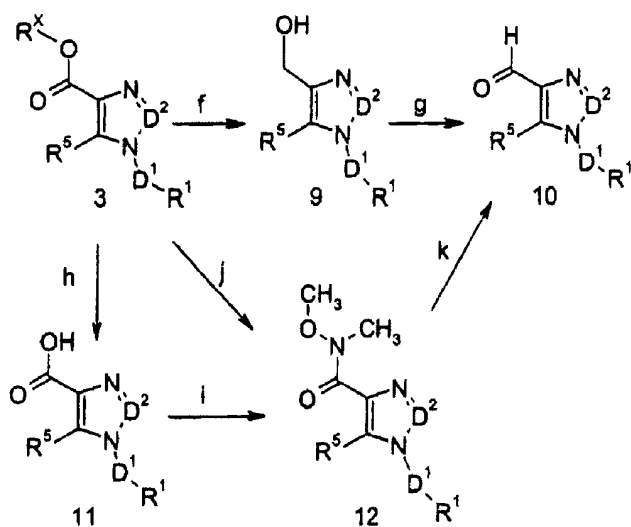
通过本领域公知的反应可以将式(6)化合物(其中 R 是-NH<sub>2</sub>)转变为其它具有 R<sup>5</sup> 取代基的式(I)。例如，参见 Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, Wiley-VCH, New York, 第 678-679 页; Gajewski 和 Beck, *J. Heterocyclic Chem.* (1987) 24: 243。

在步骤 d 中，将式(6)化合物的脒官能化转变为含酯的式(3b)化合物。这种转化是在如甲醇或乙醇的醇溶液中利用如盐酸或硫酸的酸处理脒而完成的。这种转化是本领域所公知的。可作为替代的条件参见：Larock, *Comprehensive*

Organic Transformations, 第二版, Wiley-VCH, New York, 第 1986-1987 页。

作为替代方式, 式(3b)化合物还可以在碱(优选三乙胺)和适当的溶剂(优选 DMF)的存在下, 结合式(8)的胺和适当的式(7)溴代异脒乙酸盐反应制备, 其中  $R^x$  是  $C_1$ - $C_4$  烷基或苯甲基。式(7)化合物可以按照现有文献制备, 参见: K. Nunami 等人, J. Org. Chem. 1994, 59, 7635-7642。

### 路线 3



步骤f描述了将式(3)的羧酸酯(其中 $R^x$ 是 $C_1$ - $C_4$ 烷基或苯甲基)还原得到式(9)的取代甲醇。这种还原步骤是本领域所公知的, 参见 Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 第二版, copyright 1999, John Wiley & Sons, 第 1117-1120 页。

在步骤 f 的一替代方式中, 式(3)的羧酸酯可以通过合适的还原剂如硼氢化钠、铝氢化锂、硼氢化锂或二异丁基铝氢化物(优选的还原试剂是氢化硼钠)进行还原。这种还原通常在一种溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇、THF、甲苯、二氯甲烷或它们混合物中进行。优选的溶剂是无水乙醇。产品可以通过上述技术进行分离和提纯。

将式(9)的烷基羟基氧化为对应的式(10)的醛是本领域所公知的。代表性的实例如步骤 g 所示, 其中式(9)的甲醇可以通过适当的氧化剂如氧化锰反应进行氧化。其他的氧化剂包括吡啶三氧化硫络合物、1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-benziodoxol-3 (1H)-酮(Dess-Martin 试剂)、氯铬酸吡啶、吡啶重铬酸盐, 以及具

有 N-甲基吗啉 N-氧化物(NMO)作为共同氧化剂的催化四丙基过钨酸化胺(TPAP)。式(10)醛可以通过上述技术进行分离。

如步骤 h 所示, 将式(3)的羧酸酯水解得到对应的式(11)羧酸是公知的反应。参见 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, copyright 1999, John Wiley & Sons, 第 1959-1968 页。例如, 可以将式(3)的适当的酯溶于一种合适溶剂如甲醇或二噁烷和水中, 然后用适当的碱如 NaOH 或 LiOH 处理得到式(11)化合物。

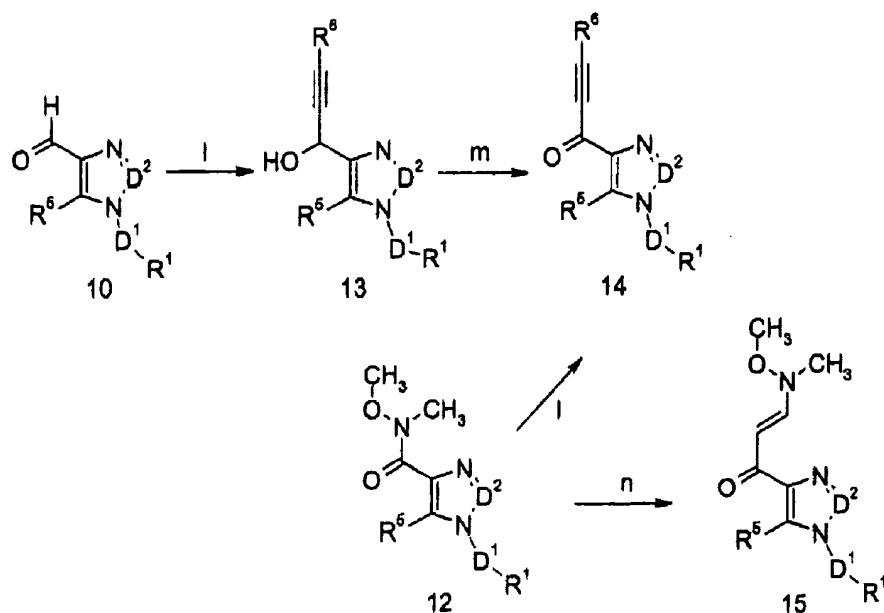
步骤 i 的反应是本领域技术人员所公知的。在缩氨酸偶合条件下, 将如式(11)的羧酸与适当的胺结合得到式(12)的胺。适当的缩氨酸偶合试剂包括 N,N'-羰二咪唑(CDI)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDC)和 1-(3-(1-吡咯烷基)丙基)-3-乙基碳化二亚胺(PEPC)。偶合反应适当的催化剂包括 N,N-[二甲基]-4-氨基吡啶(DMAP)。这种偶合反应为本领域所公知和应该理解的。参见 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, copyright 1999, John Wiley & Sons, 第 1941-1949 页。

作为替代方式, 还可以将式(11)化合物优选与草酰氯和 DMF 反应转化为酰氯衍化物, 然后用于酰化胺得到式(12)化合物。这种酰化反应为本领域所公知和应该理解的。参见 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, copyright 1999, John Wiley & Sons, 第 1929-1930 页。产物可以通过上述技术进行分离和纯化。如步骤 j 描述的那样, 本领域技术人员也应该理解, 通过使用具有适当的胺的三烷基铝试剂或使用胺化镁将式(3)的羧酸酯直接转化成式(12)的酰胺。

式(12)化合物可以通过使用合适的还原剂如二异丁基氢化铝、氢化铝锂或甲硼烷-二甲硫络合物进行处理以进一步还原(如步骤 k 所示)而获得式(10)的醛。参见 Larock, R., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, Wiley VCH: New York, 1999, 第 1269-1271 页。



流程图 2

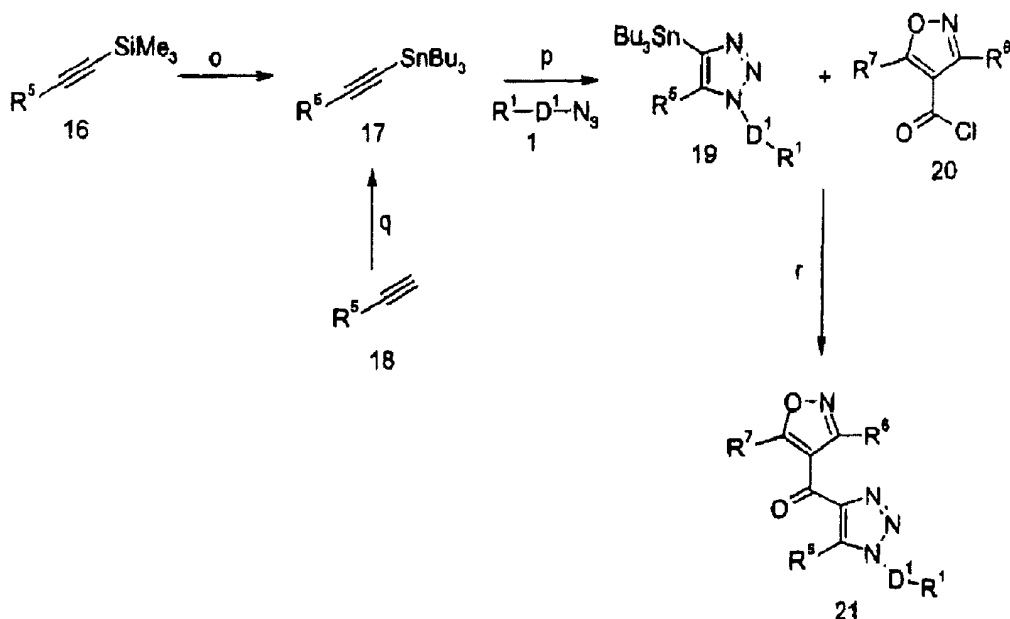


式(14)的炔基酮可以由式(10)的醛或式(12)的 N-甲基-N-甲氧酰胺衍生物合成。

步骤 1 描述了将炔基阴离子加合到式(10)的醛或式(12)的 N-甲基-N-甲氧酰胺。通过使用合适的碱如甲基锂、正丁基锂、叔正丁基锂、二异丙胺锂或优选的甲基或乙基镁溴化物处理适宜的炔产生炔基阴离子。如果使用式(10)的醛，也就是羟基中间体式(13)，那么可以氧化得到式(14)的酮。这种反应为本领域所公知的。参见 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版. Wiley-VCH: New York, 1999, 第 1234-1246 页。作为替代方式，式(12)的 N-甲基-N-甲氧酰胺衍生物与合适的炔基阴离子反应也可以直接得到式(14)化合物。

步骤 n 描述了将乙炔基阴离子试剂如乙炔基溴化镁加入到式(12)的 N-甲基-N-甲氧酰胺中得到式(15)的酰胺。

流程图 3



在步骤 r 中，通过式(19)的甲锡烷基三唑和式(20)的酰氯进行交叉偶合可以很容易地制得式(21)化合物。通过将含有大约等摩尔当量的酰氯和锡烷的混合物在 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 存在下、于室温至 100℃ 下的温度下进行加热，从而完成该步骤。其它合适的催化剂包括 Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 和 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub>。可作为替代的溶剂包括 DMF、甲苯和 THF。通过本领域已知的以及本文所描述的技术将式(21)化合物进行浓缩和纯化。

通过适当的式(1)叠氮化物与适当的式(17)甲锡烷基乙炔反应可制得式(19)的甲锡烷基三唑。将反应物合并入合适的溶剂如苯、氯仿、THF 或优选甲苯中并加热直到反应完全。通过本领域已知的以及本文所描述的技术将式(19)化合物进行浓缩和纯化。

式(17)的甲锡烷基乙炔可以方便地商购得到，或者可以从式(16)化合物或式(18)化合物制备得到。可以将式(16)化合物溶解于合适的溶剂如 THF 中，然后加入二(三丁基)锡氧化物和合适的去硅基试剂如 TBAF(四丁基氟化胺)或三甲基硅化钾。作为替代方式，在-15 至-10℃ 下通过在适当的溶剂如醚或 THF 中溶解炔也可以制备式(17)化合物。向混合物中依次加入正丁基锂和三丁基锡氯

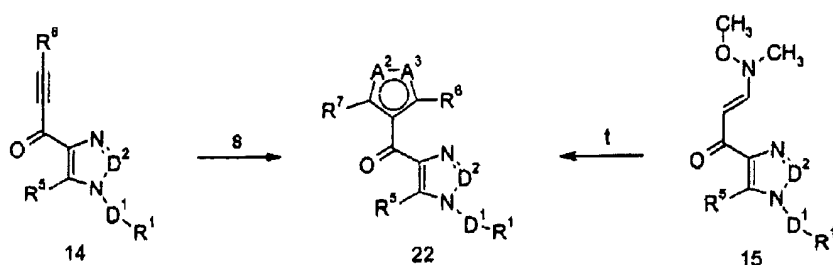
化物。式(17)化合物可以直接使用或利用上述技术分离和纯化。

形成各种式(17)的甲锡烷基乙炔是本领域所公知的。例如参见 WO 00/51614; WO 00/01702; WO 98/46228; Lambert 等人, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* (2001) 6: 964-974; Yamamoto 等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991) 12: 3253-7; Zhou 等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991) 11: 2827-30; Warner 等人, *J. Org. Chem.* (1994), 59 (19): 5822-23; 以及 Jacobi 等人, *Journal of the American Chemical Society* (2000), 122 (18): 4295-4303。

式(16)的甲硅烷基乙炔可以方便地商购得到。作为替代方式, 本领域技术人员应该理解, 通过将适当的芳基卤化物和三甲基甲硅烷基乙炔发生反应得到甲硅烷基炔从而可以制备得到式(16)化合物。该反应是在碘化亚铜和钯催化剂如二氯双(三苯基膦)钯(II)存在下进行的。其它合适的催化剂包括  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$  或  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。

#### 流程图 4

##### 路线 1



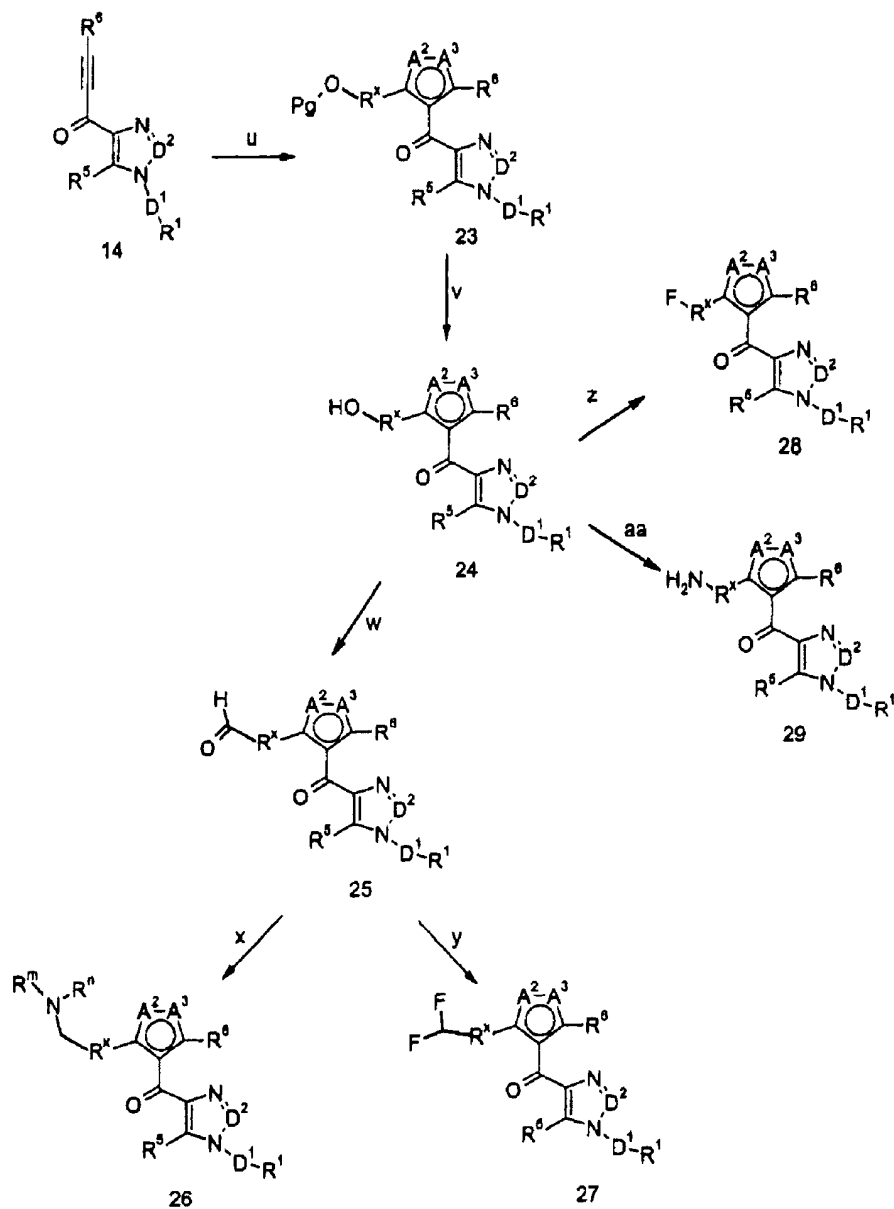
本领域技术人员应该理解, 利用腈氧化物使式(14)的炔环化可以得到式(I)化合物, 如这里的式(22)所示, 其中  $A^2$  和  $A^3$  中的一个为 N, 另一个为 O。这种环化反应的例子参见 Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 第四版, Blackwell Science, Inc.: Malden, MA, 2000, 第 442-448 页; Hussein, Ahmed Q.; El-Abadelah, Mustafa M.; Sabri, Wail S. *Heterocycles from nitrile Oxides 1*; *J. Heterocycl. Chem.* (1983), 20 (2), 301-4。

对于其中  $R^5$  是卤化物如氯化物的式(1)化合物, 可以用适当的亲核试剂例如但不仅仅限于伯胺、仲胺、醇或硫醇完成取代反应以进一步得到包含在本发明之内的其它化合物。参见 March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 1985, John

Wiley and Sons, Inc., 第 255-446 页。

作为替代方式，在上述相同的环化条件下利用腈氧化物对式(15)的插烯酰胺进行[3+2]环化得到式(22)化合物，其中  $A^2$  和  $A^3$  中的一个为 N，另一个为 O，并且其中  $R^7$  是 H。

### 路线 2



如流程图 4、路线 2 所示，式(14)化合物可以处理得到式(23)化合物。除非另有说明， $R^x$  代表  $C_1$ - $C_4$  烷二基。本领域技术人员应该理解，如步骤 v 所示，式(23)化合物(其中 Pg 是羟基保护基如 THP 或三甲硅烷)可以被去保护得到式(24)

化合物，其包含在式(I)的范围内。例如，将式(23)化合物溶于合适的溶剂如甲醇或乙醇中，并用合适的酸如  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (对甲苯磺酸)或 CSA(樟脑磺酸)进行处理。作为替代方式，在 THF 和水的混合物中用乙酸处理也可以释放出这种醇。产物按照前面所述方法进行分离和纯化，或者也可以不纯化直接使用。

按照本领域技术人员公知或本文所描述的其它转化方法进行操作也可以得到包含在本发明式(I)中的式(25-29)化合物。

如步骤 w 所示，氧化式(24)的含有乙醇的化合物(其中  $\text{R}^x$  是  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷二基)可以得到式(25)的醛(其中  $\text{R}^x$  是单键或  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷二基)。例如，通过 DMSO、草酰氯和三乙胺化合反应可以氧化乙醇。上述以及其它的条件描述在 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, Wiley-VCH: New York, 1999, 第 1234-1246 页中。本领域技术人员应该理解，式(25)的醛还可以由相应的乙缩醛使用酸性水溶液条件进行处理而制备得到。

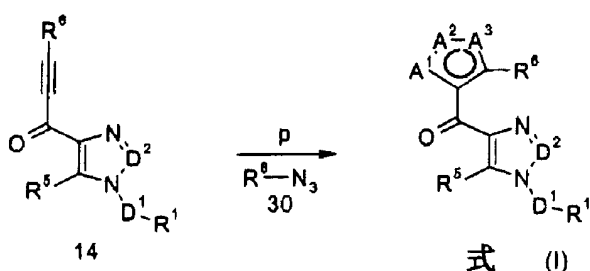
如步骤 x 所示，式(25)的醛经进一步转化可以得到式(26)化合物，其中  $\text{R}^x$  是单键或  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷二基。本领域技术人员应该理解，这种转化除了可以得到如步骤 q 中描述的  $\text{-NR}^m\text{R}^n$  之外，还可以得到被吗啉取代的烷基。向溶于如 THF 或优选 1, 2-二氯乙烷溶剂中的胺加入甲醛溶液，随后加入合适的还原剂如  $\text{NaHB(OAc)}_3$  或  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 。使用本领域技术人员公知以及前面所述的将该化合物进行分离和纯化。

作为替代方式，式(25)化合物经过步骤 v 描述的反应后也可以得到式(27)的二-氟取代化合物，其中  $\text{R}^x$  是单键或  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷二基。在这个反应中，(二乙基氨基)三氟化硫或[二(2-甲氧基乙基)-氨基]三氟化硫可以作为氟化剂。将氟化剂加入到二氯甲烷、THF 或醚中，反应在温度从室温至  $50^\circ\text{C}$  下进行 1-6 小时。式(27)化合物的分离和纯化如上所述。

如步骤 z 所示，可以使用(二乙基氨基)三氟化硫或[二(2-甲氧基乙基)-氨基]三氟化硫作为氟化剂将式(24)的乙醇转化为式(28)化合物。如步骤 y 所示，二氯甲烷、THF 或醚可以作为溶剂，反应在温度从  $-78^\circ\text{C}$  至  $0^\circ\text{C}$  下进行。反应经短暂搅拌后加热至室温。0.5 至 24 小时后，可以按照前面所述方法分离和纯化产品。

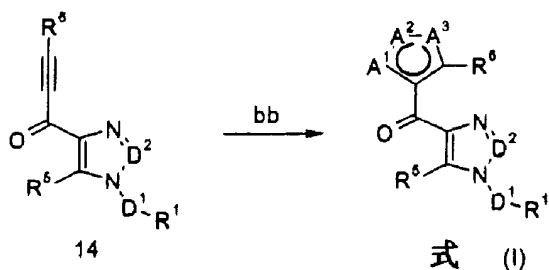
为了合成式(29)的胺,如步骤 aa 所示进行反应。当  $R^x$  是  $-CH_2-$  时,式(24)的甲醇与溶于合适溶剂如二氯甲烷、醚、DMF 或优选 THF 溶剂中的联苯磷酰基叠氮化物和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯进行化合,并且在温度从室温至  $80^\circ C$  搅拌过夜。当  $R^x$  是  $C_2-C_4$  烷基,在标准条件下式(24)的乙醇可以转化为合适的离去基团如氯基、溴基或磺酸酯,其由叠氮化物如  $NaN_3$  或  $LiN_3$  来置换。将粗品溶于如 THF 的溶剂中,然后加入三苯基磷和几滴水。搅拌后反应进行数小时过夜。所得到的式(29)的胺按照本领域技术人员所公知的方法进行纯化。

流程图 5



在流程图 5 中,式(14)化合物可以与适当的式(30)叠氮化物化合得到式(I)酮基三唑化合物,其中  $-A^1-A^2-A^3-$  是  $NR^8-N=N-$  或  $N=N-NR^8$ 。式(30)的叠氮化物可以按如式(I)叠氮化物的类似方式来制备。本反应基本上如上面流程图 3、步骤 p 进行。本领域技术人员应该理解,  $R^8$  取代基可以通过类似于其它地方所描述的方法转化得到式(I)的可作为替代的其它取代的化合物。

流程图 6

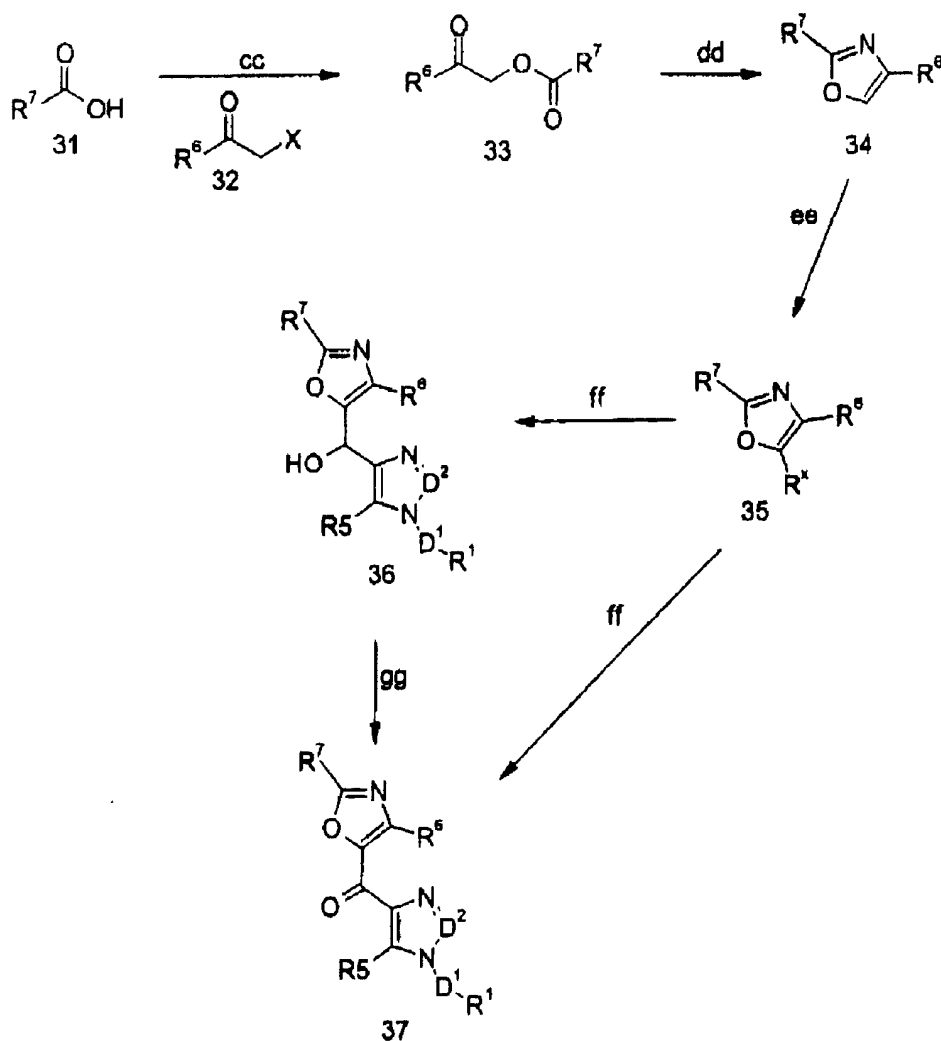


式(I)酮基吡唑化合物的合成如步骤 bb 所示,将化合物(14)溶于溶剂如甲苯、苯或优选 THF/乙醚中。加入合适的重氮烷基试剂,优选是三甲代甲硅烷基重氮甲烷。在温度为室温至  $80^\circ C$  进行反应 24-72 小时得到式(I)吡唑的区域异构混合物,这里  $-A^1-A^2-A^3-$  是  $-NR^8-N=CR^7-$ 、 $-N-NR^8-CR^7-$ 、 $-CR^7=N-NR^8-$  或  $-CR^7-$ 。

NR<sup>8</sup>-N-, 其中 R<sup>7</sup> 是氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基并且 R<sup>8</sup> 是氢。混合物可通过本领域技术人员所公知的方法进行分离。

为了合成得到上述其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基的式(I)化合物, 将所需吡唑溶于溶剂如醚或优选 THF 中然后在 N<sub>2</sub> 保护下冷却。反应温度范围是-20°C 至室温, 优选 0°C。向混合物中加入碱如叔丁基锂、仲丁基锂、NaH 或优选正丁基锂并搅拌 1 小时, 随后加入合适的烷化剂如烷基卤或烷基磺酸盐。优选的烷化剂包括硫酸二甲酯或碘代甲烷。本反应搅拌过夜然后加热到室温。加水结束反应并用乙酸乙酯萃取。按照本领域技术人员公知的方法分离和纯化目标产品。

流程图 7



方案 7 示出了如何生成包含在式(I)定义内的式(37)化合物。通过将式(31)

化合物的羧酸钠盐加入至式(32)的  $\alpha$ -卤代苯乙酮(其中 X 是卤素如氯基或溴基)溶液中进行步骤 cc。反应在合适的溶剂如 DMF 中进行。反应在温度为室温至 50°C 下进行得到式(33)化合物。按照本领域技术人员公知的方法将标题化合物进行萃取、浓缩和纯化。

如步骤 dd 所示, 利用乙酰胺环化式(33)化合物可以制备式(34)的噁唑。反应在酸如  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  存在下容易进行。混合物加热至 100-130°C 几小时, 然后冷却至室温。按照本领域技术人员公知的方法将式(34)化合物进行萃取、浓缩和纯化。本反应可以单独进行或在合适的溶剂如甲苯、二苯醚或氯苯中进行。噁唑的生成为本领域所公知的。例如, 参见 Pei 等人, *Synthesis* (1998) 1298-1304; Joule 和 Mills, "Heterocyclic Chemistry" (第四版, 2000) Blackwell Science, Ltd: Malden, MA; 第 21 章。

如步骤 ee 所示, 从式(34)化合物可以制备式(35)化合物, 其中  $\text{R}^x$  是卤素如溴基或碘基。如果  $\text{R}^x$  是溴基, 向式(34)化合物溶液加入新制重结晶的 N-溴丁二酰亚胺(NBS)和  $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$ 。本领域技术人员应该理解, 偶氮异丁腈(AIBN)可以用作自由基引发剂。作为提到方式, 也可以使用 N-碘代-琥珀酰亚胺(NIS)进行噁唑的碘化而得到式(35)化合物, 其中  $\text{R}^x$  是碘基。

在步骤 ff 中, 在 -78 至 -40°C 下, 将叔丁基锂加入至式(35)的 5-溴基噁唑在合适的溶剂如 THF 或醚的溶液中。将式(10)醛在 THF 或醚中的溶液加入至这种溶液中。反应在该温度下搅拌, 然后加热至室温 24-60 小时。按照本领域公知的方法将式(36)的醇进行浓缩和纯化。作为替代方式, 在步骤 ff 中, 如果使用式(35)的格氏试剂, 也可以向溶于新蒸馏溶剂如 THF 或醚中的式(35)的 5-溴基噁唑溶液中加入镁切屑和碘的小结晶体。混合物在回流温度下搅拌然后冷却至室温。将格氏溶液加入溶于合适的溶剂如 THF 或醚的式(10)醛的溶液中, 并搅拌溶液 1-4 小时。按照本领域公知的方法将式(36)的醇进行萃取、浓缩和纯化。

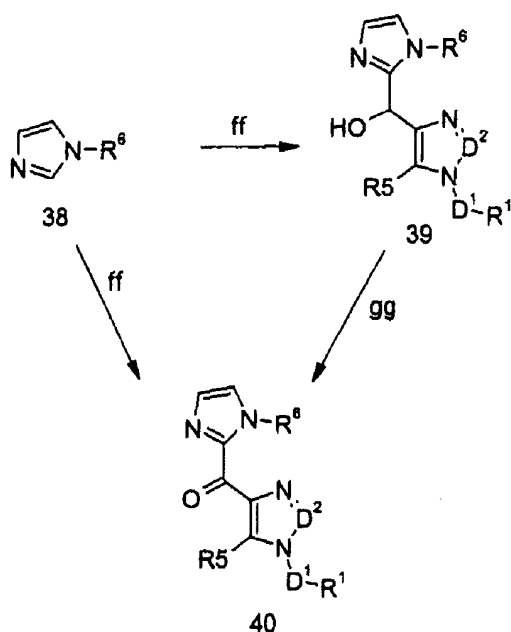
在步骤 gg 中, 式(36)醇可以在合适的氧化剂如  $\text{MnO}_2$  存在下反应得到式(37)酮基噁唑。本反应在溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中容易进行。可以使用其它溶剂如二乙醚或甲苯并在室温或加热下进行反应。步骤 gg 的氧化反应也可以按照本领域技



术人员所公知的其它方法进行, 如 Dess-Martin 过碘酸盐、Swern 或 PDC 法。

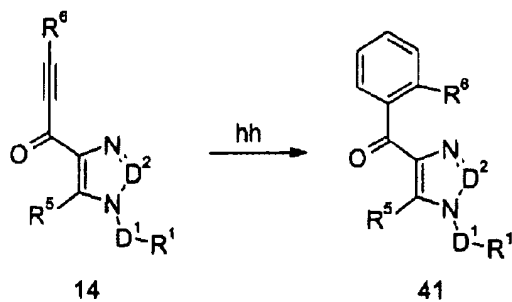
也可以通过处理式(35)咪唑与式(12)活化酰胺直接制备式(37)酮。在这一转化中, 如上所述(步骤 ff)将咪唑转化为有机锂或有机镁溴化物试剂, 然后加入通式(12)的酰胺溶于适宜溶剂例如 THF 或醚中的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 4-60 小时。如上所述分离和纯化式(37)产品。

流程图 8



流程图 8 示出了包含在式(I)定义内的式(40)化合物的合成。式(38)化合物通过类似于方案 7 所示的反应得到式(39)的醇或式(40)的酮基咪唑。由本领域技术人员所公知的以及上面所描述的方法氧化式(39)醇可以得到式(40)化合物。

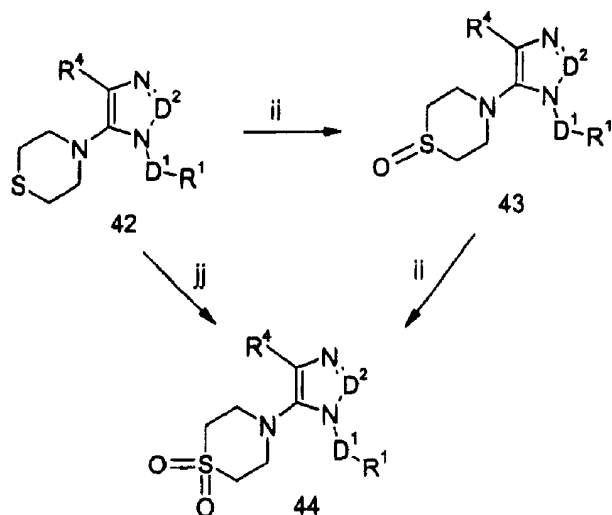
流程图 9



在流程图 9 中, 通过将式(14)乙炔酮溶解在氯苯中, 然后加入  $\alpha$ -吡喃酮,

可以制备得到包含在本发明式(I)中的式(41)化合物。加入另外的吡喃酮使反应完成。反应在 110-160°C, 优选 130°C 下进行 24-72 小时。也可以使用其它溶剂如甲苯、溴苯、二苯醚或二甲苯进行本反应。

流程图 10

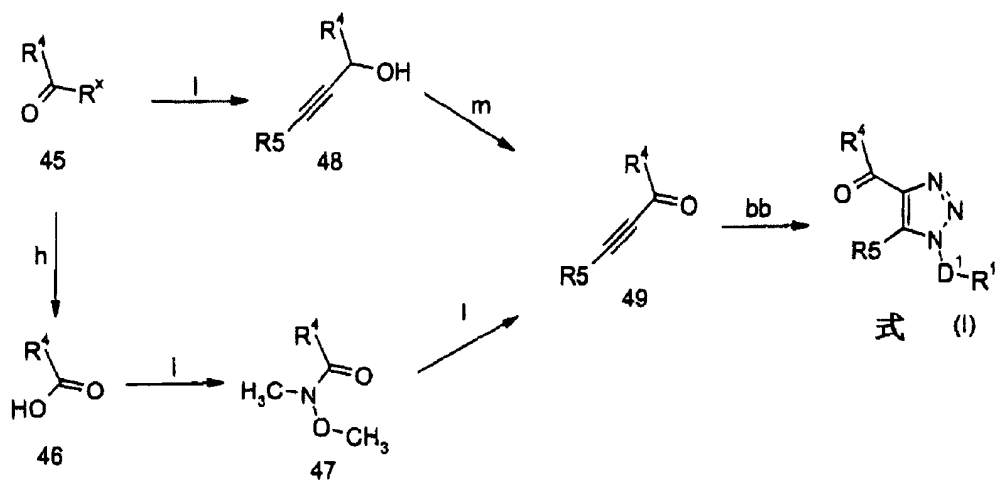


在流程图 10 中, 如步骤 ii 所示, 式(42)化合物经过连续氧化反应得到式(43)和(44)的化合物。按照本领域所公知以及另文所描述的方法, 由对应卤化物的取代反应合成式(42)硫代吗啉化合物。如步骤 jj 所示, 从式(42)化合物也可以直接合成式(44)化合物。各式(42)、(43)和(44)化合物都包含在式(I)化合物的范围内。

在步骤 ii 中, 向溶于合适的溶剂如 EtOH、 $CH_2Cl_2$  或优选甲醇的式(42)硫代吗啉基质溶液中加入过氧化氢水溶液。本反应在 0-40°C 下边搅拌边进行。按照本领域公知的方法纯化式(43)或(44)的产物。

作为替代方式, 如步骤 jj 所示, 通过与溶于二氯甲烷中 3-氯过氧苯甲酸反应也可以直接合成式(44)化合物。本反应也可以用甲醇或 EtOH 作为溶剂进行。本反应在 0-40°C 下边搅拌边进行。按照本领域公知的方法纯化产物。

流程图 11



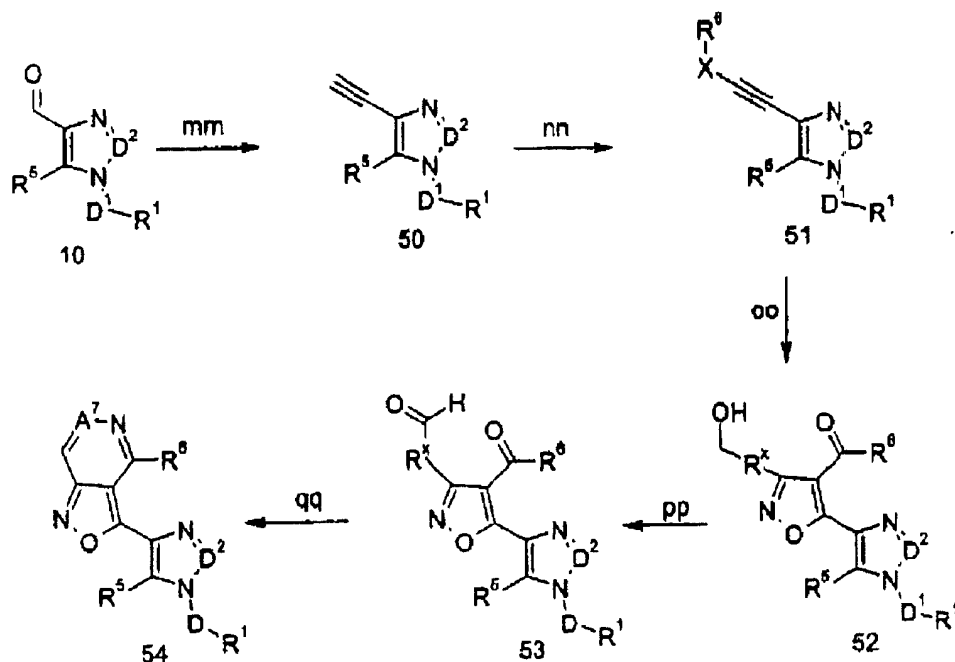
如方案 11 所示，通过在最后步骤形成三唑可以合成式(I)化合物(其中  $D^2$  是 N)。这里所描述的步骤与那些上述相似的反应对应。从现面描述的对应炔合成式(45)化合物，其中  $R^x$  是 H 或  $C_1-C_4$  烷氧基。

在式(I)三唑化合物的合成中，将式(49)化合物与其它地方描述的合适叠氮化物进行反应。

如方案 2 所述，基本上可以合成得到式(49)的炔酮。简要地说，在步骤 1 中，将炔基阴离子加入到式(45)化合物(其中  $R^x$  是氢)或式(47)的 N-甲基-N-甲氧基酰胺中。通过合适的碱如甲基锂、正丁基锂、叔丁基锂、二异丙胺基锂或优选甲基或溴化乙基镁处理合适的炔产生炔基阴离子。如果使用式(45)的醛，可以将羟基中间体也就是式(48)氧化式(49)的酮。这种反应为本领域所公知。参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, Wiley-VCH: New York, 1999, 第 1234-1246 页。作为替代方式，式(47)的 N-甲基-N-甲氧基酰胺衍生物与合适的炔基阴离子反应也可以直接得到式(49)化合物。

如本文所述，从式(45)化合物(其中  $R^x$  是  $C_1-C_4$  烷氧基)合成得到式(47)的 N-甲基-N-甲氧基酰胺衍生物。参见 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, 1999, John Wiley & Sons, 第 1941-1949; 1959-1968 页。

流程图 12



方案 12 描述了式(54)化合物的合成，在方案 13 的反应中使用式(54)化合物。

使用重氮烷基二己酯如(1-重氮基-2-氧-丙基)磷酸二甲酯与式(10)的醛反应可以制备式(50)的炔。反应是在合适的溶剂如甲醇或 EtOH 和碱如  $K_2CO_3$  中进行的。如步骤 nn 所示，可以通过式(50)的炔与合适的碱如 LDA、NaH 或 BuLi 反应，然后用合适的醛处理制备式(51)化合物(其中 X 是-CH(OH))。通过本领域公知和上面描述的技术对式(51)的醇进行氧化得到对应甲酮。

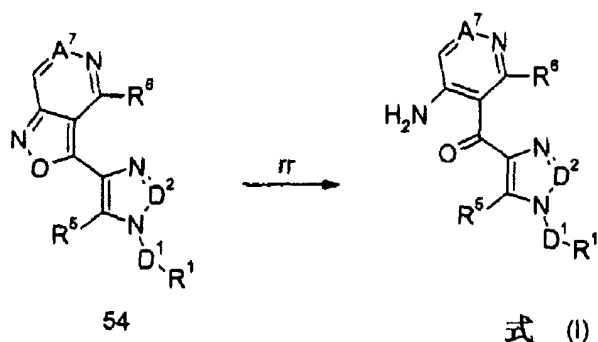
在步骤 oo 中，在合适的碱如三乙胺存在下，式(51)的甲酮用取代硝烷基化合物和异氰酸酯如 1,4-苯基-二异氰酸酯处理可以得到式(52)异噁唑，其中 R 是  $C_1$ - $C_2$  烷二基。

如步骤 pp 所示，本领域技术人员应该理解，可以氧化式(52)的羟基得到式(53)化合物，其中  $R^x$  是单键或亚甲基。醇的氧化可以用很多不同的氧化剂如在 Dess-Martin 过碘酸盐氧化条件或同时使用 DMSO 和三乙胺与草酰氯。通过本领域公知的方法可以容易地完成该反应。(Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, Wiley-VCH: New York, 1999, 第 1234-1246 页)。按照本领域公知的方法分离和纯化本反应的产物。

作为替代方式，用合适的乙缩醛脱保护也可以制得式(53)化合物。由本领域公知方法可以容易地完成这种脱保护(Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience))。

含有式(53)化合物的合适的醛与在酸性条件(如乙酸)下的乙酰胺或肼反应可以合成式(54)化合物。例如，当式(53)化合物中  $R^x$  是亚甲基时与乙酰胺反应得到式(54)化合物，其中  $A^7$  是  $CR^7$ 。当  $R^x$  是单键，与肼反应得到式(54)化合物，其中  $A^7$  是 N。

流程图 13



方案 13 示出了通过还原式(54)化合物生成式(I)化合物，其中  $R^4$  是式(1B)的残基。具体地说，将双环的异噁唑溶于合适的溶剂如乙腈中。向反应物中加入六羰基钼和水。本领域技术人员应该理解，为了进行反应可以加热溶液。可以任选在压力密封的容器中使用  $H_2/Pt-C$  进行还原反应。通过本领域公知的技术例如硅胶色谱法或重结晶法纯化式(I)产物。这种反应已经在本领域中描述过。

参见 Nitta 等人, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1982) 877。

### 制备例

#### 一般制备例 A

将合并有合适的烷基卤化物(1 eq)和叠氮化钠(3 eq)在 DMSO/水(10:1, 大约 10 mL/g  $NaN_3$ )中的溶液在室温下搅拌 2-12 小时。非苯甲基卤化烃可以要求加热至 50-80°C 以加快反应。当反应结束后，加水并用醚萃取。用水(2x)和盐水洗涤有机层。干燥有机层( $Na_2SO_4$ )、过滤并减压浓缩。通常，所得到的叠氮化物可以使用而无需进一步纯化。

通过一般制备例 A 的方法, 可以制备和分离以下化合物。

制备例	产物	物理参数
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-三氟甲氧基苯	TLC $R_f=0.90$ (20% EtOAc/己烷)
3	1-叠氮甲基-3-氟-5-三氟甲氧基苯	TLC $R_f=0.78$ (20% EtOAc/己烷)
4	1-叠氮甲基-5-氟-2-三氟甲氧基苯	TLC $R_f=0.76$ (20% EtOAc/己烷)
5	1-叠氮甲基-2-氟-5-三氟甲氧基苯	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-2-三氟甲氧基苯	TLC $R_f=0.89$ (20% EtOAc/己烷)
8	1-叠氮甲基-3,5-二氯苯	TLC $R_f=0.57$ (20:1 EtOAc/己烷) $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz) $\delta$ 7.36 (m,1H), 7.25 (s,2H), 4.36 (s,2H).
9	1-叠氮甲基-3,5-二甲基苯	TLC $R_f=0.68$ (20:1 EtOAc/己烷) $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz) $\delta$ 7.03 (m,1H), 6.96 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.37 (s, 6H).
10	1-叠氮甲基-3,5-双-三氟甲基苯	TLC $R_f=0.42$ (20:1 EtOAc/己烷) $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz) $\delta$ 7.95 (s,1H), 7.82 (s,2H), 4.58 (s,2H), IR:2105 $\text{cm}^{-1}$ .
11	2-叠氮甲基-[1,3]二氧戊环	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 5.12 (t, $J=3.5\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (m,4H), 3.36 (d, $J=3.5\text{Hz}$ , 2H).
12	2-叠氮基-1,1-二甲氧基乙醇	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.57 (t, $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 3.42 (s,6H), 3.39 (d, $J=5.5\text{Hz}$ , 2H).
13	(2-叠氮-乙氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 3.80 (t, $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.31 (t, $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 0.82 (s,9H), 0.00 (s,6H); TLC $R_f=0.67$ (30% EtOAc/己烷)

#### 制备例 14

#### (2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯基)-甲醇

在甲醇(100 mL)中溶入 2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯甲醛(9.0 g, 40.9 mmol)并用硼氢化钠(1.45 g, 38.3 mmol)处理。在室温下搅动 1 小时, 然后小心地用 1 N HCl 调节 pH 至 3 中止反应。浓缩, 然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×100 mL)水溶液萃取。

合并有机相然后用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) 和盐水(100 mL)洗涤。干燥有机层, 然后过滤和浓缩。使用线性梯度为 100% 己烷至 40% EtOAc/己烷经快速色谱法纯化粗产物得到(2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯基)-甲醇(6.86 g, 75%)无色油状物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H,  $J=2.9, 8.8$  Hz), 6.83 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 4.66 (d, 2H,  $J=6.4$  Hz), 3.85 (s, 3H), 2.21 (t, 1H,  $J=6.4$  Hz)。

#### 制备例 15

##### 2-叠氮甲基-1-甲氧基-4-三氟甲氧基苯

将(2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯基)-甲醇(4.49 g, 20.2 mmol)溶解于 DMF(40 mL)中然后用亚硫酸酐(1.65 g, 22.6 mmol)处理。在室温下搅拌 2 小时, 用碳酸钾(5.57 g, 40.3 mmol)、叠氮化钠(2.35 g, 36.1 mmol)和二甲亚砜(40 mL)处理。室温下搅拌反应混合物过夜, 然后加入水(100 mL)并用醚( $3 \times 100$  mL)萃取。合并有机相并用水( $2 \times 100$  mL)和盐水(100 mL)洗涤。干燥有机层( $\text{MgSO}_4$ )、过滤和浓缩得到为无色油状物的标题化合物(4.77g, 96%), 其直接使用而无需进一步纯化。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

#### 制备例 16

##### 3-氧代-3-咪啉-5-基-丙酸甲酯

在  $\text{N}_2$  保护下将溶于甲醇(4.5 mL, 19.8 mmol)中的 25 wt% 甲醇钠溶液加入到甲苯(40 mL)中并加热至  $85^\circ\text{C}$ 。在 EtOAc(2.1 mL)溶解咪啉基-5-羧酸乙酯(2.0 g, 13.2 mmol)并滴加至甲苯溶液中。加热反应混合物 1 小时, 然后滴加溶于 EtOAc(15 mL)的甲醇钠(715 mg, 13.2 mmol)悬浮液。 $85^\circ\text{C}$  下加热反应混合物过夜, 然后冷却至室温并加入冰醋酸溶液(12 mL)和水(150 mL)。在室温下搅拌 1 小时后, 用 EtOAc ( $3 \times 100$  mL)萃取。用盐水(200 mL)洗涤有机相, 硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩得到标题化合物为互变异构体的混合物:  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 烯醇式  $\delta$  12.43(s, 1H), 9.26(s, 1H), 9.10(s, 2H), 5.76(s, 1H), 3.86(s, 3H); 酮式  $\delta$  9.42(s, 1H), 9.30(s, 2H), 4.06(s, 3H), 3.74(s, 2H)。

#### 制备例 17

##### 3-氧代-3-吡嗪-2-基-丙酸甲酯

将 NaOMe (1.5 eq)溶解在甲苯中并加热至  $90^\circ\text{C}$ 。滴加溶于甲苯的 2-吡嗪甲酯(1.0 eq)和 EtOAc(2.0 eq)溶液并加热至  $90^\circ\text{C}$ 。20 小时后真空浓缩反应混合

物。将该浆状物溶于过量 EtOAc 中并回流 20 小时。冷却至室温，然后加水并用 EtOAc 萃取。干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，过滤并真空浓缩得到标题化合物。TLC  $R_f=0.58$  (1:1 EtOAc/己烷)。

#### 制备例 18

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

用粉状  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.72 g, 41.4 mmol) 与溶于 DMSO (20 mL) 的异烟酰基乙酸乙酯 (2.52 g, 13.0 mmol) 和 3,5-双-三氟苯基叠氮化物 (3.54 g, 13.1 mmol) 溶液处理。加热混合物至  $40^\circ\text{C}$  并搅拌 18 小时，然后用水稀释并用 1 N HCl 调混合物 pH 至 7。用 EtOAc 萃取混合物 ( $2 \times 50$  mL)。合并有机相并用水 ( $2 \times 50$  mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤，然后干燥、过滤并浓缩有机层。用己烷研磨粗产物，然后用 40% EtOAc/己烷重结晶固体得到标题化合物 (2.80 g, 48%)。MS (EI+) 445.2 (M+H);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (dd, 2H,  $J=1.5, 4.4$  Hz), 7.80 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.13 (dd, 2H,  $J=2.0, 4.4$  Hz), 5.56 (s, 2H), 4.27 (q, 2H,  $J=7.3$  Hz), 1.28 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz)。元素分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ ): 计算值 C, 51.36; H, 3.18; N, 12.61。实测值 C, 51.35; H, 3.21; N, 12.52。

通过类似于制备例 18 的方法，可以制备和分离以下化合物。



实施例	产物	物理参数
19	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯	MS (ES) 382.1 (M+1), MS (ES-) 380.0 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s,1H), 7.64 (s, 2H), 5.62 (s,2H), 4.42 (q,2H,J=7.4Hz), 2.50 (s,3H), 1.41 (t, 3H, J=7.4Hz)
20	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯	MS (ES) 431.1 (M+H), M <sup>1</sup> H NMR (400MHz,CDCl <sub>3</sub> ) 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)
21	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯	R <sub>f</sub> =0.42 (2:1 己烷/EtOAc) MS (ES):444.1(M+1); <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ,250MHz) 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)
22	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (ES) 431.29(M+1); TLC R <sub>f</sub> =0.29(1:1 己烷/EtOAc)
23	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	<sup>1</sup> H NMR(300MHz,CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.34(s,1H), 8.62(s,2H),7.82(s,1H), 7.48(s,2H), 5.63(s,2H), 3.91(s,3H)
24	1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (ES) 377.0, 379.0(M+1); R <sub>f</sub> =0.50 (7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
25	1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (ES) 363.0, 365.0(M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> =0.38(6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
26	5-吡啶-3-基-1-(3-三氟甲基-苯甲基)-H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (ES) 363.2, 364.2(M+1) <sup>+</sup> .
27	5-吡啶-3-基-1-(4-三氟甲基-苯甲基)-H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (ES) 363.2, 364.2(M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> =0.28(6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
28	1-(2, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (ES) 431.2, 432.2(M+1) <sup>+</sup> .
29	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (ES+) 431.0(M+1) <sup>+</sup> , MS (ES-) 429.0(M-1); <sup>1</sup> H NMR (400MHz,CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.70(dd,1H,J=1.8,4.9Hz),8.49(d,1H,J=2.3Hz),7.91(s,1H), 7.51(dd,1H,J=1.9,7.8Hz),7.41(s,2H),7.40(m,1H),5.59(s,2H),3.84(s,3H)
30	1-(3,4-二氯-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯	MS (ES) 331.1, 332.2(M+1); R <sub>f</sub> =0.19(6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

### 制备例 31

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

合并溶于乙醇(26 毫升)的乙醇钠(5.5 mL, 21 wt%的乙醇溶液)和丙二酸二

乙酯(2.50 mL, 16.5 mmol)的溶液与溶于乙醇(6 mL)的 1-叠氮甲基-3,5-双-三氟甲基苯(4.40 g, 16.3 mmol)的溶液, 并加热至 80°C。7 小时后冷却至室温并真空浓缩混合物。在水(20 mL)中溶解粘性油状物并加入 1 N HCl 水溶液调 pH 至 2-3。过滤收集白色沉淀物并减压干燥得到标题化合物。MS (ES) 384.0 (M+H)<sup>+</sup>, MS (ES-) 382.1 (M-H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 5.41(s, 2H), 4.15 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.22 (t, 3H, J=7.3 Hz)。

#### 制备例 32

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

合并 PCl<sub>5</sub>(5.73 g, 27.5 mmol)和溶于甲苯(150 mL)的 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-羟基-1H-[1,2,3-三唑]-4-羧酸乙酯(5.30 g, 13.8 mmol)溶液并加热至 50°C。2 小时后冷却至室温, 浓缩溶液并在醚(100 mL)溶解粗产物。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (2X100 mL)溶液和盐水(100 毫升)洗涤有机溶液, 干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶短塞并使用线性梯度为 50%到 80% EtOAc/己烷进行纯化, 然后用 1:1 的二乙醚:石油醚(150 mL)进行重结晶。MS (ES) 402.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.43 (q, 2H, J=7.0 Hz), 1.40 (t, 3H, J=7.0 Hz)。

#### 制备例 33

##### 1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-羟基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯

在 DMSO (15 mL)中合并二乙基丙二酸(1.91 g, 11.9 mmol)、3,5-叠氮二氯苯(2.40 mL, 11.9 mmol)和碳酸钾(4.94 g, 35.8 mmol)并在 50°C 下加热混合物 8 小时。用水稀释冷却的混合物, 用 HCl 水溶液调 pH 至 5-6, 丙用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。用水洗涤合并的萃取液, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。用硅胶色谱法 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 梯度纯化所得到的残留物, 得到 3.28 g 油状标题化合物。MS (ES) 316.0, 318.0 (M+1)<sup>+</sup>。

#### 制备例 34

##### 5-氯-1-(3,5-二氯-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯

在甲苯中合并 1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-羟基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸乙酯(1 eq)和 PCl<sub>5</sub>(2 eq)并加热至 40-50°C 直到完全反应。浓缩混合物, 用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液处理并用 Et<sub>2</sub>O 处理。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并萃取液, 浓缩并用硅胶色谱法纯化。MS (ES) 334.0, 336.0 (M+1)<sup>+</sup>。

## 一般制备例 B

向合适酯(1 eq)的二噁烷溶液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O 水溶液并搅拌过夜。用 5 N HCl 溶液酸化至 pH 为 1-2, 过滤收集沉淀物。真空干燥产物得到目标产物。

通过一般制备例 B 的方法, 可以制备和分离以下化合物。

制备例	产物	物理参数
35	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (ES) 372 (M <sup>+</sup> -1); <sup>1</sup> H NMR(400MHz,DMSO): 5.89(s,2H); 8.03(s,2H);8.15(s,1H)
36	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS (ES) 415 (M <sup>+</sup> -1); <sup>1</sup> H NMR (400MHz,DMSO): 5.76(s,2H); 7.43(d, 2H, J=5.9Hz); 7.70(s,2H); 8.04(s, 1H); 8.66(d, 2H, J=5.9Hz)
37	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES)418.1(M+1)
38	1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES)349.0, 351.0(M+1)
39	5-氯-1-(3,5-二氯-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(FAB)305.9M <sup>+</sup> ; TLC R <sub>f</sub> =0.05(7%MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
40	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES-) 415.1 (M-H); <sup>1</sup> H NMR(400MHz,DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13.05(br s,1H), 8.66(m, 1H),8.56(d,1H,J=1.5Hz),8.05(s,1H),7.85(dt,1H,J=2.0, 7.8Hz),7.71(s,2H), 7.48(dd,1H,J= 4.9,7.8Hz),5.79(s,2H).
41	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES-)352.1(M-H) : <sup>1</sup> H NMR(400MHz,DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.31(s,1H), 7.14(s,2H),5.00(s,2H), 2.50(s,3H).
42	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	R <sub>f</sub> =0.40(2:1 CHCl <sub>3</sub> /MeOH); MS(ES)416.1(M+1)
43	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-噻啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	<sup>1</sup> H NMR(300MHz,CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.27(s,1H), 8.64(s,2H),7.84(s,1H), 7.50(s,2H), 5.69(s,2H)
44	1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES);349.0, 351.0(M+1)
45	5-吡啶-3-基-1-(3-三氟甲基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES);349.1, 350.2(M+1)
46	5-吡啶-3-基-1-(4-三氟甲基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES);349.2, 350.2(M+1)
47	1-(2, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES);417.2(M+1)
48	1-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES+);395.2(M+1) <sup>1</sup> H NMR(400MHz,DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.99(br s,1H), 8.66(d,1H,J=3.9Hz), 8.58(s, 1H), 7.88(dt,1H,J=2.0,7.8Hz), 7.51(dd,1H,J=4.9,7.8Hz) 7.29(dd,1H, J=2.4,8.8Hz), 7.01(m,2H), 5.46(s,2H),3.58(s,3H)
49	1-(3,4-二氯-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸	MS(ES);317.1, 318.2(M <sup>+</sup> +1)

## 一般制备例 C

向溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 M) 的合适的羧酸溶液中加入 N,O-二甲基-羟胺(1.3 eq)、EDCI (1.3 eq) 和 DMAP (0.6-1.3 eq)。室温搅拌溶液 5-24 小时, 然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释并用水、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤。干燥、过滤并浓缩有机溶液, 用快速色谱法或重结晶法纯化粗产物。

通过一般制备例 C 的方法, 可以制备和分离以下化合物。

制备例	产物	物理参数
50	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS(ES) 460.1 (M-H), MS(ES <sup>-</sup> ) 458.1 (M-H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H, $J = 4.8, 7.7$ Hz), 5.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (br s, 3H).
51	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES) 397.1 (M+H), MS (ES <sup>-</sup> ) 395.1 (M-H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.86 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (br s, 3H), 2.46 (s, 3H)
52	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES) 461.2 (M+1); TLC $R_f = 0.47$ (5% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ )
53	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES) 417.0 (M+H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (br s, 3H).
54	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-5-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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 (br s, 3H).
55	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.75 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H); MS (m/e): 460.1 (M + H <sup>+</sup> ).
56	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.79 (s, 1 H), 7.52-7.44 (m, 5 H), 7.24-7.22 (m, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H). MS (m/e): 459.1 (M + H <sup>+</sup> ).
57	1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS(ES) 392.22 (M+1)
58	1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES) 392.1, 394.0 (M+1) <sup>+</sup> . $R_f = 0.30$ (6.7% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

59	5-吡啶-3-基-1-(3-三氟甲基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES) 392.2, 393.2 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.31 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
60	5-吡啶-3-基-1-(4-三氟甲基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES) 392.2, 393.3 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.19 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
61	1-(2,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES) 460.2, 461.2 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.22 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
62	1-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES+) 438.2 (M+1) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.65 (dd, 1H, J = 2.0, 4.9 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.66 (dt, 1H, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 4.9, 8.3 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 2.0, 8.8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.34 (br s, 3H).
63	1-(3, 4-二氟-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基胺	MS (ES) 360.2, 361.2 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0.07 (50%EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

## 制备例 64

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

在甲醇(110 mL)中溶解[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羧酸甲酯(10.0 g)。加入 NaBH<sub>4</sub>(2.64 g, 3 eq)并加热回流过夜(70°C)。冷却至室温并慢慢倾入含有相同体积水的分液漏斗中; 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。干燥有机层, 浓缩并从 EtOAc/己烷重结晶得到 7.0 g (75%)的标题化合物。MS (ES) 403.2 (M+1); <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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 65

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

在0°C下向溶于 THF (150 mL)的1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-碳酸乙酯(15.0 g, 37.3 mmol)溶液中加入 LiBH<sub>4</sub>(65 mL, 2 M 的 THF 溶液)溶液。加毕, 室温下搅拌溶液 6 小时, 然后再一次冷却至 0°C。小心地慢速加入 5 N HCl (50 mL)结束反应。在室温搅拌 30 分钟, 然后用 5 N NaOH 中和。用水(100 mL)稀释混合物并用 EtOAc (2×50 mL)萃取。合并有机相并用水(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤, 然后干燥、过滤并浓缩得到醇, 其可以用于下一步反应

而无需进一步纯化。

向溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 的上述醇溶液中加入 Dess-Martin 过碘酸盐 (19.0 g, 44.8 mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌溶液 15 分钟, 然后在室温下再搅拌 2 小时。再加入 Dess -Martin-periodinane (1.7 g, 4.0 mmol) 并在室温下搅拌 1 小时。将溶液合并入冷的 5 N NaOH (70 mL) 中并用醚萃取 ( $3 \times 150$  mL)。合并有机相并用 1 N NaOH (100 mL)、水 (100 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤, 然后干燥、过滤并浓缩。用快速色谱法纯化粗产物得到标题化合物。MS (ES) 358.1 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.13(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.76(s, 2H), 5.67(s, 2H)。

通过类似于制备例 65 的方法, 可以制备和分离以下化合物。

制备例	产物	物理参数
66	1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-carbldehyde	MS (ES) 401.1 (M+1). $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 10.14 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.13 (dd, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H).

#### 制备例 67

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

向溶于 EtOH (70 mL) 的 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-碳酸乙酯 (5.0 g, 0.011 mol) 溶液中加入硼氢化钠 (1.70 g, 0.045 mol) 并加热混合物至回流。2 小时后, 冷却至室温并将反应混合物加入至 0.5 N HCl (200 mL) 和二氯甲烷 (200 mL) 中。分离有机层并用二氯甲烷 (50 mL) 萃取水层。用  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机层, 过滤并浓缩得到 [1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基] 甲醇。

将 [1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基] 甲醇粗产物 (3.90 g, 0.0097 mol) 溶于 DMSO (30 mL) 并加入 N,N-二异丙基乙基胺 (6.77 mL, 0.039 mol)。向该溶液中加入溶于 DMSO (30 mL) 中的三氧化硫吡啶络合物 (3.09g, 0.019 mol), 在室温下搅拌。2 小时后, 将反应混合物加入至 EtOAc (150 mL) 和 0.5 N HCl (200 mL) 并分离有机层。用 EtOAc (50 mL) 萃取水层。合并有机层并用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 和 1.0 N HCl (100 mL) 依次洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层, 过滤并浓缩得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.91 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.55-7.49 (m, 5H), 5.86 (s, 2H); MS (m/e): 400 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

#### 制备例 68

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙-2-炔基-1-醇

将1-氯-2-乙炔基-苯(22.1 g, 162 mmol)溶于THF (300 mL)中并慢慢加入溴化甲基镁(50 mL, 3.0 M 的乙醚溶液)。室温下搅拌溶液 40 分钟, 然后加入溶于THF (160 mL)中的1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙-2-炔基-1-醇(29.6 g, 82.8 mmol)溶液。在室温下搅拌反应溶液 2 小时, 然后加入冰水(500 mL)和 1 N HCl (150 mL)并用 EtOAc (3×200 mL)萃取。合并有机相并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (200 mL)和盐水(200 mL)洗涤, 然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。通过用 30% 醚/己烷研磨粗产物得到标题化合物。MS (ES) 494.0 (M+1), MS (ES-) 492.0 (M-1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87(s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H, J=1.9, 7.3 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=1.4, 7.9 Hz), 7.25 (dt, 1H, J=2.0, 7.3 Hz), 7.19(dt, 1H, J=1.5, 7.3 Hz), 5.92(d, 1H, J=6.7 Hz), 5.62(s, 2H), 2.79(d, 1H, J=6.4 Hz)。

通过类似于制备例 68 的方法, 可以制备和分离以下化合物。

制备例	产物	物理参数
69	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙-2-炔基-1-醇	MS (ES) 536.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.82 (s, 1H), 7.56-7.12 (m, 11H), 5.85 (s, 1H), 5.59 (s, 2H).
70	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-苯基-丙-2-炔基-1-醇	MS (ES) 502.2 (M+1), TLC R <sub>f</sub> 0.29 (50% EtOAc/Hexane)
71	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(4-氟苯基)-丙-2-炔基-1-醇	MS (ES) 520.2 (M+1), TLC R <sub>f</sub> 0.39 (50% EtOAc/Hexane)
72	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-2-炔基-1-醇	MS (ES) 570.1 (M+1), TLC R <sub>f</sub> 0.36 (50% EtOAc/Hexane)
73	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氟苯基)-丙-2-炔基-1-醇	MS (ES) 520.1 (M+1), TLC R <sub>f</sub> 0.34 (50% EtOAc/Hexane)
74	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-丁-2-炔基-1-醇	MS (ES) 528.1 (M+1); TLC (50% Et <sub>2</sub> O in hexanes); R <sub>f</sub> = 0.2.
75	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-丁-2-炔基-1-醇	MS (ES) 570.1 (M+1); TLC (50% Et <sub>2</sub> O in hexanes): R <sub>f</sub> ≈ 0.1.
76	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-戊-2-炔基-1-醇	MS (ES) 542.0 (M+1); TLC (50% Et <sub>2</sub> O in hexanes): R <sub>f</sub> = 0.2.

77	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶基-1H-[1,2,3]三唑4-基]4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-丁-2-炔基-1-醇	MS (ES) 571.6 ( $M^+$ ); TLC (50% ether in hexanes): $R_f = 0.3$ .
----	---	--

#### 一般制备例 D

将合适的醇(1.0 eq)合并入二氯甲烷中, 通过 4 Å 分子筛组合物(粉末)并搅拌混合物。10 分钟后, 将 N-甲基吗啉 N-氧化物(2.0 eq)加入上述混合物并搅拌。10 分钟后, 加入 TPAP (0.1 eq)至混合物并在室温下搅拌。20 分钟后, 通过硅胶垫过滤混合物并真空浓缩滤液。残留物用硅胶快速色谱法纯化得到标题化合物。

根据一般的制备例 D, 使用合适的起始原料制备和分离下列化合物。

实施例	产物	物理参数
78	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑4-基]4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-丁-2-炔基-1-酮	MS (ES) 526.1 ( $M^+$ ); TLC (30% Et <sub>2</sub> O in hexanes): $R_f = 0.2$ .
79	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑4-基]4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-丁-2-炔基-1-酮	MS (ES) 568.1 ( $M^+$ ); TLC (50% Et <sub>2</sub> O in hexanes): $R_f = 0.3$ .
80	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑4-基]-5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-戊-2-炔基-1-酮	MS (ES) 539.9 ( $M^+$ ); TLC (50% ether in hexanes): $R_f = 0.2$ .
81	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶4-基-1H-[1,2,3]三唑4-基]-5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-戊-2-炔基-1-酮	MS (ES) 582.9 ( $M^+$ ); TLC (50% EtOAc in hexanes): $R_f = 0.4$ .
82	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶4-基-1H-[1,2,3]三唑4-基]4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-丁-2-炔基-1-酮	MS (ES) 569.0 ( $M^+$ ); TLC (50% EtOAc in hexanes): $R_f = 0.1$ .

#### 制备例 83

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙-2-炔基-1-醇(33.5 g, 67.8 mmol)溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL)中并用 MnO<sub>2</sub>(50.0 g, 556 mmol)处理。在室温下搅拌混合物过夜然后用硅胶垫滤过并浓缩滤液。用 30% 醚/己烷研磨纯化粗产物。MS (ES) 492.1 ( $M^+$ )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89(s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.47(dd, 1H, J=1.5, 7.8 Hz), 7.46(dd, 1H, J=1.4, 7.8 Hz),



7.40(dt, 1H, J=1.5, 7.4 Hz), 7.29(dt, 1H, J=1.5, 7.4 Hz), 5.68(s, 2H)。

#### 一般制备例 E

在 N<sub>2</sub> 保护下, 在烘干烧瓶中装入草酰氯(2 M 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液, 1.2 eq)并在干冰/丙酮冰凌冷冻。用注射器慢慢加入 DMSO (3 eq)并搅拌 45 分钟。用注射器慢慢加入溶于无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的醇(1 eq)溶液并搅拌 1 小时。然后用注射器慢慢加入加入 TEA(5 eq)并搅拌 90 分钟。这时用水浴加热至室温。反应用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液和水中止, 用醚萃取, 用盐水洗涤合并的有机物, MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤冰真空浓缩。硅胶色谱法纯化。

根据一般制备例 E, 使用合适的起始原料制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
84	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-苯基-丙炔酮	MS (ES) 500.1 (M+1), TLC R <sub>f</sub> = 0.55 (50% EtOAc/Hexane)
85	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(4-氟苯基)-丙炔酮	MS (ES) 518.2 (M+1), TLC R <sub>f</sub> = 0.55 (50% EtOAc/Hexane)
86	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙炔酮	MS (ES) 568.0 (M+1), TLC R <sub>f</sub> = 0.57 (50% EtOAc/Hexane)
87	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氟苯基)-丙炔酮	MS (ES) 518.0 (M+1), TLC R <sub>f</sub> = 0.48 (50% EtOAc/Hexane)

#### 制备例 88

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-甲基-4-三甲基硅烷氧基-戊-2-炔基-1-酮

将 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-甲基-4-三甲基硅烷氧基-1-丁炔(1.17 g, 7.5 mmol, 3 eq)溶于 THF (7 mL)中并冷却至 0°C。滴加乙基溴化镁(2.3 mL, 3.0 M 的乙醚溶液, 7.5 mmol, 3 eq)并在 0°C 搅拌 30 分钟。在 THF (7 mL)中加入 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛(1.0 g, 2.5 mmol)溶液。在 0°C 搅拌 1 小时, 然后加热至室温。3 小时后, 加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl (25 mL)中止反应。用 EtOAc (2×25 mL)萃取、用盐水(25 mL)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。

在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12.5 mL)重复溶解粗醇并加入活化的氧化锰(1.09 g, 12.5 mmol, 5 eq)。超声处理混合物 2 分钟, 然后在室温下搅拌 24 小时。用硅藻土®塞过

滤混合物并浓缩滤液。用色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 3:1 至 1:1 梯度浓度)纯化残留物得到 605 mg (44%)的目标产物炔酮。TLC:R<sub>f</sub>=0.51 (1: 2 己烷/EtOAc); MS (ES): 555.1 (M+1), 465.1 (M-OSiMe<sub>3</sub>)。

使用类似于制备例 88 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离出下列化合物。

制备例	产物	物理参数
89	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-甲氧基-丁-2-炔基-1-酮	TLC: R <sub>f</sub> = 0.33 (1:2 hexanes/EtOAc) MS(ES) 469.1 (M+1)
90	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-甲基-4-三甲基硅烷氧基-戊-2-炔基-1-酮	m.p. = 105 °C TLC: R <sub>f</sub> = 0.86 (1:2 hexanes/EtOAc) MS(ES) 555.2 (M+1), 465.2 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]
91	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-叔丁氧基-戊-2-炔基-1-酮	m.p. 87-90 °C TLC: R <sub>f</sub> = 0.55 (2:1 hexanes/EtOAc) MS(ES) 482.0 (M+1), 426.0 [(M-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]
92	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-甲氧基-丁-2-炔基-1-酮	m.p. 94-96 °C TLC: R <sub>f</sub> = 0.35 (2:1 hexanes/EtOAc) MS(ES) 426.0 (M+1)
93	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-甲基-4-三甲基硅烷氧基-戊-2-炔基-1-酮	TLC: R <sub>f</sub> = 0.58 (2:1 hexanes/EtOAc) MS(ES) 511.9 (M+1), 422.0 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]

#### 制备例 94

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

在氮气保护下将溶于无水 THF (25 mL)的 1-氯-2-乙炔苯(4.0 mL, 32.8 mmol)溶液冷却至 0 °C。用注射器加入乙基溴化镁(3.0 M 的乙醚溶液(9.7 mL, 29.3 mmol)), 同时搅拌。30 分钟后, 移开冰浴并由注射器加入溶于 THF (35 mL)的 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-碳酸甲氧基 N-甲基酰胺(10.73 g, 23.4 mmol)。2 小时后, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液中止反应并用 EtOAc 萃取, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 梯度)纯化得到标题化合物 MS (ES) 534.0 (M+1), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82(s, 1H), 7.56-7.12(m, 11H), 5.59(s, 2H)。

使用类似于制备例 94 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离出下列化合物。

制备例	产物	物理参数
95	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔酮	MS (ES) 472.1 (M+H), 470.1 (M-H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.71 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.41 (dt, 1H, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 8.2, 1.3 Hz), 5.66 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)
96	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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 <sup>+</sup> ); TLC: R <sub>f</sub> = 0.34 (2:1 EtOAc: Hexanes)
97	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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 <sup>+</sup> ); TLC: R <sub>f</sub> = 0.12 (1:1 EtOAc:Hexanes).
98	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-咪啶-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/e): 536 (M + H <sup>+</sup> ); TLC: R <sub>f</sub> = 0.27 (Silica, 1:1 EtOAc: Hexanes).
99	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-丁-2-炔基-1-酮	MS(ES) 570.2 (M+). TLC R <sub>f</sub> = 0.40 (40% EtOAc/hexanes)
100	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-甲基-4-三甲基硅烷氧基-戊-2-炔基戊-2-炔基-1-酮	MS(ES) 556.1 (M+). TLC R <sub>f</sub> = 0.31 (30% EtOAc/hexanes)
101	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-戊-2-炔基-1-酮	MS(ES) 536.0 (M+) TLC R <sub>f</sub> = 0.62 (1:1 EtOAc/hexanes)
102	3-(2-氯苯基)-1-[1-(3,5-二氯甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-丙炔酮	MS (ES) 467.1, 469.1 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.52 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
103	3-(2-氯苯基)-1-[1-(3,5-二氯甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-丙炔酮	MS (ES) 466.9, 468.9 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.51 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
104	3-(2-氯苯基)-1-[5-吡啶-3-基-1-(3-三氟甲基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-丙炔酮	MS (ES) 467.2, 469.2 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.41 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
105	3-(2-氯苯基)-1-[5-吡啶-3-基-1-(4-三氟甲基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-丙炔酮	MS (ES) 467.2, 469.2 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.40 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
106	1-[1-(2, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-二氯苯基)-丙炔酮	MS (ES) 535.1, 537.1 (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.67 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

107	3-(2-氯苯基)-1-[1-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-丙炔酮	MS (ES+) 513.1 (M+1) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.69 (dd, 1H, J = 1.5, 4.9 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.65 (dt, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.42 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (dt, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 2.0, 8.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).
108	3-(2-氯苯基)-1-[1-(3,4-二氟-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-丙炔酮	MS (ES) 435.2, 437.2 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0.48 (50%EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

### 一般制备例 F

在 0°C 下, 用乙基溴化镁(2.0 eq)处理溶于 THF 的合适 N-甲氧基-N-甲基胺溶液。搅拌混合物 2 小时, 然后加热至室温。缓慢加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液。用醚进行萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。硅胶色谱法纯化。

根据一般的制备例 F, 使用合适的起始原料制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理参数
109	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(甲氧基-甲基-氨基)-2-丙烯酮	MS (ES) 486.2 (M <sup>+</sup> +1); TLC (33% acetone in hexanes): R <sub>f</sub> = 0.1.
110	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(甲氧基-甲基-氨基)-2-丙烯酮	MS (ES) 486.2 (M <sup>+</sup> +1); TLC (33% acetone in hexanes): R <sub>f</sub> = 0.1.
111	1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(甲氧基-甲基-氨基)-2-丙烯酮	MS (ES) 443.1 (M <sup>+</sup> +1); TLC (33% acetone in hexanes): R <sub>f</sub> = 0.1.

### 制备例 112

#### (1,1-二甲基-2-硝基-乙氧基)-三甲基硅烷

向硝基甲烷(100 g, 1.64 mmol)和丙酮(5 mL)的溶液中加入催化剂量的四甲基胍。使用注射器泵在 72 小时内向该室温下搅拌溶液中加入丙酮(115 mL, 1.64 mmol)。在 0°C 下, 将氯代三甲基硅烷(206 mL, 1.64 mmol)和咪唑(123 g, 1.8 mmol)在分离烧瓶中进行混合。向三甲基甲硅烷基-咪唑混合物中转移入硝基甲烷/丙酮溶液, 并在室温下搅拌反应混合物 18 小时。然后冷却反应至 0°C, 用冷醚(450 mL)稀释并用冷的 1 N HCl (200 mL X2)洗涤。用盐水(300 mL)洗涤有机层。真空下小心浓缩粗产物, 同时不加热。蒸馏纯化得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20 (s, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.01 (s, 9H)。

### 制备例 113

## 1-碘代-2-甲氧基-乙烷

向溶于丙酮的 1-溴基-2-甲氧基-乙烷(47.0 g, 0.34 mol)溶液加入碘化钠(70.5 g, 0.47 mol)并加热回流。50 小时后, 将反应混合物倒入冰水并用醚萃取。先用饱和硫代硫酸钠溶液(3x)洗涤有机层, 然后用水和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥、过滤并减压浓缩得到标题化合物(54.0 g, 87%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 3.40 (s, 3H), 3.26 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz)。

## 一般制备例 G

在乙醚中混合感兴趣的烷基卤化物(1 eq)和  $\text{AgNO}_2$ (1.1 eq), 烧瓶用铝箔封口, 加热至回流。如有必要补充加入  $\text{AgNO}_2$  (0.3 eq)直到通过 TLC 测定反应结束。然后冷却至室温并通过硅藻土®过滤混合物。用  $\text{MgSO}_4$  干燥滤液、过滤并浓缩。真空蒸馏或硅胶快速色谱法进行纯化。

根据一般的制备例 G, 使用合适的起始原料制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理参数
114	2-(2-硝基-乙基)-[1,3]二氧戊环	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): $\delta$ 5.02 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 2.43 (m, 2H).
115	1-甲氧基-2-硝基-乙烷	GC/MS [ $\text{EI}^+$ ] 105.0 (M) $^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.51 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.90 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.37 (s, 3H).
116	硝甲基-环丙烷	GC/MS [ $\text{EI}^+$ ] 101.0 (M) $^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.20 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.48 (m, 1H), 0.76 (m, 2H), 0.45 (m, 2H).

## 制备例 117

[1-(3,5-双-三氟甲基苯基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮

向 1-[1-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)丙炔酮 (60.0 g, 0.122 mol)和 1,4-二亚苯基二异氰酸酯 (58.6g, 0.366mol) 在甲苯中的浆液中加入三乙胺(17.9 mL, 0.128 mol)。反应加热至 80°C 并在超过 3 小时中加入溶液甲苯(200 mL)的 2-(2-硝基乙氧基)四氢吡喃(34.0 mL, 0.241 mol), 然后再加热 5.5 小时。加入更多三乙胺(2.7 mL, 0.019 mol)、1,4-二亚苯基二异氰酸酯(8.8 g, 0.055 mol)、和 2-(2-硝基乙氧基)四氢吡喃(5.1 mL, 0.036 mol)并再加热 4 小时。室温下搅拌过夜, 然后通过 Celiez 过滤并真空浓缩滤液得到一种油状物。在超过 30 分钟、强烈搅拌下加入庚烷(1 L), 继续搅拌 30 分钟, 过滤并

干燥得到目标粗产物。将粗产物加入到二乙醚(700 mL)中用酸洗过的碳(4 g)处理,然后用硅藻土®过滤。浓缩溶液得到 108 g 原料。在超过 30 分钟加入庚烷(500 mL),搅动 1 小时,过滤和干燥获得标题化合物: MS (m/e): 649 (M<sup>+</sup>)。对 C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 进行分析: 计算值: C, 40.35 ; H, 2.66 ; N, 13.44 ; 实测值: C, 40.03 ; H, 2.70 ; N, 13.33。

使用类似于制备例 117 的方法,用合适的起始原料可以制备和分离出下列化合物。

制备例	产物	物理参数
118	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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	MS (aspci): m/z = 633.9 (M-(OMe) <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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).
119	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧)-乙基]-异噁唑-4-基]-甲酮	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.34-1.70 (m, 6H), 3.23 (dt, 2H, J = 6.84, 1.70 Hz), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 4.07 (dt, J = 9.83, 6.68 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 3.30 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.21 (dd, J = 7.06, 1.17 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.61 (dt, J = 7.82, 2.12, 1H), 7.71 (dd, 1H, J = 7.64, 1.76 Hz), 7.83 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 2.05 Hz), 8.78 (dd, 1H, J = 4.87, 1.47 Hz).
120	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	Exact Mass 691.14; MS (ESI) 714.1 m/z (M+Na); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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, Δv = 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).
121	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.40-1.72 (m, 6H), 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, Δv = 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 <sub>f</sub> = 0.3 (10% ether/dichloromethane).

122	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.32-1.72 (m, 6H), 3.23 (td, 2H, <i>J</i> = 6.75, 1.39 Hz), 3.44 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 4.07 (dt, 1H, <i>J</i> = 9.76, 6.83 Hz), 4.60 (bt, 1H, <i>J</i> = 3.32 Hz), 5.43 (s, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.71, 1.66 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.80 (m, 2H).
123	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 691.2 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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).
124	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-[1,3]二氧戊环-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 663.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.80 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.56-7.16 (m, 10H), 5.44 (s, 2H), 5.29 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.33 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H).
125	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-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	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.18 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.38 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H); TLC R <sub>f</sub> = 0.13 (50% EtOAc/Hexane).
126	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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 (ES) 705.5 (M+1); TLC R <sub>f</sub> = 0.15 (30% EtOAc/Hexane).
127	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 693.2 (M+1) TLC R <sub>f</sub> = 0.50 (10% CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
128	[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-异噁唑-4-基]-[1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 624.2, 626.2 (M+1) <sup>+</sup>
129	[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-异噁唑-4-基]-[1-(3,5-二氯-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 624.1, 626.1 (M+1) <sup>+</sup>
130	[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-异噁唑-4-基]-[5-吡啶基-1-(3-三氟甲基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 624.2, (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0.22 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
131	[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-异噁唑-4-基]-	MS (ES) 624.2, (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0.20 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

	[5-吡啶-3-基-1-(4-三氟甲基-苯甲基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	
132	[1-(2, 5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 692.2, 694.2, (M+1) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> =0.43 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
133	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	R <sub>f</sub> =0.49 (2:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 709.2 (M+1)
134	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	R <sub>f</sub> =0.85 (1:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 665.1 (M+1)
135	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	R <sub>f</sub> =0.31 (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES(M+1): 707.2
136	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-甲氧基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 579.2 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz), 5.59 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.36 (s, 3H).
137	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-环丙基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 575.0 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.62 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.26 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.55 (s, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 1.06 (m, 2H).
138	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES+) 549.0 (M+1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.62 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 1.4, 7.4 Hz), 7.26 (dt, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 5.53 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).
139	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮	Exact Mass 689.1; MS (aspci): 690.0 (M+1), 687.9 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 6H), 7.10 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.81 (abq, J = 13.5, 22.5 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 1.30-1.70 (m, 6H).
140	[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-	MS (ES) 592.2 (M <sup>+</sup> +1), R <sub>f</sub> =0.42 (50%EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )



[1-(3,4-二氟-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]- 甲酮	
---	--

## 制备例 141

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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

在压力容器中, 将 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯-苯基)丙酮(0.506 g, 1 eq)的甲苯(0.1 M)溶液和 2-叠氮基-甲基-[1,3]二氧戊环(0.241 g, 2 eq)进行混合。在 120°C 水浴中加热 48 小时。然后浓缩并用硅胶色谱法纯化得到标题化合物。MS (ES) 663.6 (M+1), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)。

使用类似于制备例 141 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离出下列化合物。

制备例	产物	物理参数
142	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]- [3-(2-叔丁基-二甲基-硅烷基)-乙基]-5-(2-氯苯基)-1H- [1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 735.2 (M+1); TLC R <sub>f</sub> 0.35 (2% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

## 制备例 143

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

在密封管内向溶于甲苯(12 mL)中的 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-丙酮(1.50 g, 3.04 mmol)溶液中加入三甲基硅基叠氮化物(4.0 mL, 30.1 mmol)。在 110°C 下加热溶液 8 小时, 然后冷却到室温并再加入三甲基硅基叠氮化物(2.0 mL, 15 mmol)。110°C 下加热 16 小时。冷却溶液至室温, 真空浓缩, 然后加入醚。过滤分离白色沉淀得到 475 mg 标题化合物。浓缩滤液并用快速色谱法、线性梯度为 20%到 80% EtOAc/己烷对残留物进行提纯, 得到另外 550 mg 所需产物。合并固体并在真空下干燥(1.0 g, 63%)。MS (ES+) 535.0 (M+1), MS (ES-) 533.0 (M-1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.56 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.74 (s, 2H)。

## 制备例 144

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

向溶于 1:1 THF 和醚混合物的 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯-苯基)-乙炔酮(0.15 g, 0.32 mmol)溶液中加入甲基硅基重氮甲烷(0.40 mL, 2 M 的己烷溶液)。室温下搅拌 1 至 3 天, 然后真空浓缩并用快速色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 梯度)纯化残留物。异构体 1: MS [ES] 534.1(M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7.92(s, 1H), 7.83(s, 2H), 7.73(s, 1H), 7.47(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.26-7.33(m, 2H), 5.72(s, 2H)。异构体 2: MS [ES] 534.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 9.01(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.81(s, 2H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.32-7.40(m, 2H), 5.68(s, 2H)。

#### 一般制备例 H

向溶于 THF 的 LDA(1.2 eq)冷却溶液中加入合适的卤代吡啶基质(1 eq)并搅拌 1-3 小时。然后滴加 DMF(1.7 eq)并搅拌冷却的混合物 1-2 小时。加热混合物至室温, 用水中止反应并用 EtOAc 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的萃取液并浓缩。硅胶色谱法纯化。

根据一般的制备例 H, 使用合适的起始原料制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理参数
145	3-氯吡啶-4-甲醛	MS (ES) 142.1 (M+1)
146	4-氯吡啶-3-甲醛	MS (ES) 142.0, 144.0 (M+1)
147	2-氯吡啶-3-甲醛	MS (electron impact) 141.2, 143.3 (M+)

#### 一般制备例 I

在 EtOH、水和冰的混合物中, 用盐酸羟胺(1.1 eq)与合适的醛(1 eq)进行混合。慢慢加入 1 N NaOH (2.5 eq)并在室温下搅拌混合物 2-4 小时。调节 pH 至 7 并用 Et<sub>2</sub>O 或 EtOAc 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的萃取液、浓缩并干燥所得到的固体。无需进一步纯化就可以使用。

使用上述方法, 可以制备下列化合物。

制备例	产物	物理参数
148	3-氯吡啶-4-甲醛肟	MS (ES) 157.1, 159.1(M+) <sup>+</sup> . R <sub>f</sub> = 0.21 (6.25% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
149	4-氯吡啶-3-甲醛肟	MS (ES) 157.1, 159.1(M+)
150	2-氯吡啶-3-甲醛肟	MS (EI) 156.3, 158.3 (M <sup>+</sup> )
151	2,6-二氯苯甲醛肟	R <sub>f</sub> = 0.51 (20:1 CHCl <sub>3</sub> /MeOH); m.p. = 146.7-148.0 °C
152	2,6-二氟苯甲醛肟	R <sub>f</sub> = 0.35 (50:1 CHCl <sub>3</sub> /MeOH); m.p. = 109.7-111.1 °C

#### 一般制备例 J

在 DMF 中用 N-氯代丁二酰亚胺(1-1.2 eq)与合适的肟化合物并在室温下搅拌直到反应完成。然后将反应混合物倒入冰水并用 Et<sub>2</sub>O 或 EtOAc 萃取。用水洗涤合并的萃取液并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。减压下浓缩和干燥所得到的固体。无需进一步纯化就可以使用。

根据一般的制备例 J, 使用合适的起始原料制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理参数
153	3-氯吡啶-4-甲醛-氯肟	R <sub>f</sub> = 0.71 (6.25% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.67 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.81 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).
154	4-氯吡啶-3-甲醛-氯肟	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.74 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.74 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).
155	2-氯吡啶-3-甲醛-氯肟	MS (FD) 190.0, 192.0 (M <sup>+</sup> )
156	2,6-二氯苯甲醛-氯肟	R <sub>f</sub> = 0.36 (6:1 Hex/EtOAc); m.p. = 78.5-79.8 °C
157	2,6-二氟苯甲醛-氯肟	m.p. = 109.8 - 110.8 °C

#### 一般制备例 K

在 EtOAc 或 Et<sub>2</sub>O 中合并合适的氯代肟(1.0 eq)和感兴趣的炔(1.0 eq)。加入三乙胺(2.5 eq)并在室温下搅拌混合物 4-18 小时。(如果需要, 混合物可以加热至 50 °C 以加快反应)。反应完成后, 用饱和碳酸氢钠溶液处理混合物并用醚(2次)萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层, 然后过滤并真空浓缩。硅胶快速色谱法纯化残留物得到标题化合物。根据上述方法, 可以制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理参数
158	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 679.1 (M+1); TLC R <sub>f</sub> = 0.3 (50% Et <sub>2</sub> O in hexanes).
159	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 721.2 (M+1); TLC R <sub>f</sub> = 0.2 (50% Et <sub>2</sub> O in hexanes).
160	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)乙基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 692.9 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.5 (50% Et <sub>2</sub> O in hexanes).
161	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)乙基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 736.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.3 (50% EtOAc in hexanes).
162	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 723 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.3 (50% EtOAc in hexanes).
163	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 722.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.4 (50% EtOAc in hexanes).
164	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS(ES) 723.3 (M+); TLC R <sub>f</sub> = 0.43 (40% EtOAc/hexanes)
165	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS(ES) 709.2 (M+); TLC R <sub>f</sub> = 0.25 (30% EtOAc/hexanes)
166	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(3-氯-吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 709.1, 711.1(M+1) <sup>+</sup> .

167	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-三甲基硅烷氧基甲基)-3-(3-氯-吡啶-4-基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 680.1, 683.1(M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0.21 (6.25% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
168	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-三甲基硅烷氧基甲基)-3-(4-氯-吡啶-4-基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 680.1, 682.1 (M+1)
169	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-三甲基硅烷氧基甲基)-3-(2-氯-吡啶-3-基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 680.3, 682.3 (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0.90 (6.25% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
170	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-三甲基硅烷氧基甲基)-3-(2,6-二氟-苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	R <sub>f</sub> = 0.41 (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES (M+1) = 680.9
171	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-三甲基硅烷氧基甲基)-3-(2,6-二氯-苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	R <sub>f</sub> = 0.44 (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES (M+1) = 712.9
172	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-三甲基硅烷氧基甲基)-3-(2-氯-苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	TLC: R <sub>f</sub> = 0.57 (2:1 hexanes/EtOAc); MS(ES) 634.9 (M+1), 578.8 [(M-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]
173	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮	TLC: R <sub>f</sub> = 0.63 (2:1 hexanes/EtOAc); MS(ES) 664.9 (M+1), 574.9 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]

### 一般制备例 L

在合适的胺(20-120 eq.)中溶解合适的氯代三唑(1 eq.)，然后在 50-110°C 下搅拌 2-20 小时。溶液用 EtOAc 稀释，然后用 1 N HCl、水和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层，然后过滤并用硅胶快速色谱法纯化粗产物。

根据一般制备例 L 的方法，使用合适的起始原料可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
174	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-(4-甲基-吡嗪基-1-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 757.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC (1% MeOH in dichloromethane): R <sub>f</sub> = 0.1.
175	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 760.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC (33% EtOAc in hexane): R <sub>f</sub> = 0.1.
176	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-二甲基氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 702.1 (M <sup>+</sup> +1); TLC (33% EtOAc in hexane): R <sub>f</sub> = 0.1.
177	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 744.0 (M+1); 741.9 (M-1); TLC (50% Et <sub>2</sub> O in hexane): R <sub>f</sub> = 0.1.
178	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(3-氯-吡啶-3-基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 731.0 (M+1) <sup>+</sup>
179	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(3-氯-吡啶-3-基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 731.1, 733.3 (M+1).
180	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2-氯-吡啶-3-基)-异噁唑-4-基]-甲酮	MS (ES) 731.4, 733.4 (M+1) <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> = 0.73 (6.25% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ).
181	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2,6-二氟苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	R <sub>f</sub> = 0.23 (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES (M+1) = 732.0
182	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2,6-二氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮	R <sub>f</sub> = 0.24 (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES (M+1) = 764.0
183	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三	R <sub>f</sub> = 0.53 (2:1 Hex/EtOAc); MS/ES(M+1):716.3

	唑4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑4-基]-甲酮	
184	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑4-基]-[5-(1-叔丁氧基-乙基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑4-基]-甲酮	TLC: $R_f = 0.35$ (1:2 hexanes/EtOAc) MS(ES) 686.0 (M+1), 629.8 [(M-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]
185	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑4-基]-甲酮	m.p. 142-143 °C; TLC: $R_f = 0.47$ (2:1 hexanes/EtOAc); MS(ES) 715.9 (M+1), 625.9 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ]

## 制备例 186

## 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-4-(三-正丁基锡基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑

将三-正丁基-苯乙炔基-锡烷(11.0 g, 30.0 mmol)和3,5-双-三氟甲基-苯基叠氮化物(9.68 g, 36.0 mmol)的混合物在甲苯(40 mL)中加热回流直到反应完成。真空浓缩除去溶剂并用硅胶快速色谱法(用 17% 醚的己烷溶液洗脱)纯化残留物得到标题化合物(17.5 g, 26.4 mmol, 88%)。MS (ES) 660.1, 662.1 (M+1); TLC  $R_f=0.1$  (17% 醚的己烷溶液)。

## 制备例 187

## 叔 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑4-羰基]-3-(2-氯-苯基)-异噁唑5-基-丁氧碳酰胺乙酸甲酯

向溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的N-Boc甘氨酸(68 mg, 0.39 mmol)和[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑4-基]-3-(2-氯-苯基)-5-羟甲基-异噁唑4-基]甲酮(150 mg, 0.244 mmol)溶液中加入TEA (124 mg, 1.22 mmol)、EDCI (75 mg, 0.39 mmol)和DMAP (30 mg, 0.24 mmol)。室温下搅拌混合物直到反应完成。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释反应混合物并用水(3×50 mL)洗涤。用MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层、过滤并真空浓缩。硅胶色谱法纯化。MS (ES) 773.1 (M<sup>+</sup>+1); TLC  $R_f=0.2$  (50% EtOAc 的己烷溶液)。

## 一般制备例 M

在 70 °C 下的 DMF 中加热合适的杂芳基溴化物(1.0 eq)、乙炔基-三甲基硅烷(2.0 eq)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.1 eq)、CuI (0.2 eq)和二异丙基乙胺(10 eq)。18 小时后, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。硅胶快速色谱法纯化残留物得到标题化合物。

根据一般制备例 L 的方法, 使用合适的起始原料可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
188	4-三甲基硅烷基乙炔基-吡啶	MS (ES) 176.0 (M+1); TLC $R_f$ = 0.1 (20% ether in hexanes).
189	2-三甲基硅烷基乙炔基-吡嗪	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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 190

##### 5-三甲代甲硅基乙炔基-嘧啶

在三乙胺(400 mL)中溶解 5-溴嘧啶(50.0 g, 314.4 mmol), 加入碘化铜(I) (1.20 g, 6.2 mmol)并在氮气保护下搅拌混合物。15 分钟后, 加入三甲代甲硅烷基乙炔(53.3 mL, 377.3 mmol), 然后加入二氯代双(三苯基-膦)钯(II) (8.82 g, 12.5 mmol)并在室温下搅拌。3 小时后, 通过用醚冲洗过的硅藻土®过滤溶液。减压下浓缩滤液。硅胶快速色谱法纯化, 首先用己烷(100%), 然后用己烷:EtOAc (3:1)洗脱得到标题化合物:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 0.27 (s, 9H)。

#### 制备例 191

##### 4-乙炔基-吡啶

向溶于 MeOH (40 mL)中的 4-三甲基甲硅烷基乙炔基-嘧啶溶液加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.32 g, 24.0 mmol)。10 分钟后, 加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(大约 10 mL)并搅拌。10 分钟后, 加入  $\text{MgSO}_4$ , 过滤并室温下浓缩。用 Kugelrohr 蒸馏(50-55°C)纯化得到标题化合物(1.31 g, 64%)。MS (ES) 104(M+1)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.29 (s, 1H); 7.34 (d, 2H, J=5.9 Hz); 8.59 (d, 2H, J=5.9 Hz)。

#### 制备例 192

##### 4-甲基-4-三甲基硅烷氧基-戊-2-炔

将 3-甲基-3-三甲基硅烷氧基-1-丁炔(8.35 g, 53.4 mmol)溶于 THF (200 mL)中并冷却至-40°C。在 5 分钟内滴加正丁基锂(26.7 mL, 2.0 M 的环己烷溶液, 53.4 mmol, 1 eq.)。搅拌 10 分钟, 然后一部分加入无水 DMF (8.27 mL, 7.81 g, 107 mmol, 2 eq.)。30 分钟后, 加入冷的(0°C)10%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (290 mL, 213 mmol)和醚(300 mL)的混合物并强烈搅拌。分离两层, 用水洗涤有机层(2×200 mL)。干燥( $\text{MgSO}_4$ )、过滤并浓缩得到 9.4 g (94%粗产物)亮白色油状物。可以直接使用



而无需进一步纯化。TLC:  $R_f=0.40$  (20:1 己烷/EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.03 (s, 1H), 1.35 (s, 6H), 0.02 (s, 9H)。

#### 一般制备例 N

在醚(0.25 M)中溶解该炔(1.0 eq)并加入三乙胺(2.4 eq)。在2小时内通过滴液漏斗滴加 2.0 M 2-氯-N-羟苯基羧亚氨基氯化物(1.2 eq.)的乙醚(1 M)溶液。24小时后,用乙醚稀释并用水(2 x)和盐水洗涤。干燥( $\text{MgSO}_4$ )、过滤并浓缩得到黄色油状物。由己烷结晶或色谱法(硅胶、己烷/EtOAc 梯度)纯化。

根据一般制备例 N 的方法,可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
193	3-(2-氯-苯基)-5-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-甲醛	$R_f=0.63$ (1:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 322.1 (M+1).
194	3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-甲醛	m.p. 88-90 °C; TLC: $R_f=0.29$ (10:1 hexanes/EtOAc); MS(ES) 338.2 (M+1), 248.0 [(M-OSiMe <sub>3</sub> ) <sup>+</sup> ].

#### 制备例 195

##### 5-(2-氯-苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-羧酸乙酯

向溶于甲苯(900 mL)的(2-氯苯基)-丙炔酸乙酯(28.3 g, 135 mmol)、1,4-苯撑二异氰酸酯(67 g, 420 mmol)和三乙胺(15 mL)的溶液中滴加 2-(2-硝基乙氧基)四氢吡喃(41 mL, 270 mmol)的甲苯(100 mL)溶液。回流搅拌 10 小时。在温热( $\sim 70^\circ\text{C}$ )同时,通过硅藻土<sup>®</sup>过滤反应混合物,用 EtOAc 洗涤固体。用 1 N HCl (500 mL)和盐水(500 mL)洗涤滤液。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机物,过滤并减压浓缩。由快速色谱法(硅胶, 85:15 己烷/EtOAc)纯化得到标题化合物(46.5 g, 94%)。MS (m/e): 282 (M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O +H<sup>+</sup>);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.55 (m, 4H), 5.09 (d, J=13 Hz, 1H), 4.85-4.91 (m, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 1.49-1.92 (m, 6H), 1.12 (t, J=7 Hz, 3H); TLC  $R_f=0.53$  (7:3 己烷/EtOAc)。

#### 制备例 196

##### 5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)异噁唑-4-羧酸甲氧基 N-甲基-酰胺

向溶于 THF(2 L)的 5-(2-氯-苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基亚甲基)-异噁唑-4-碳酸乙酯(175 g, 478 mmol)和 N,O-二甲基羟胺盐酸盐(56 g, 574 mmol)的  $10^\circ\text{C}$  溶液中加入 2 M 异丙基氯化镁(717 mL, 1.4 mol)。搅拌反应 45 分钟。然后慢

慢用 1:1 饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  和水(750 mL)的混合物中止反应。用(3X500 mL)萃取混合物。盐水(1000 mL)洗涤有机相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥、过滤并减压浓缩。快速色谱法(硅胶, 7:3 己烷/EtOAc)纯化得到标题化合物(27 g, 52%)。MS (m/e): 381 (M + H)<sup>+</sup>; m.p.=51-56°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32-7.60 (m, 4H), 5.00 (d, J=14 Hz, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.73 (d, J=14 Hz, 1H), 3.85-3.98 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.10-3.29 (m, 3H), 1.50-1.82 (m, 6H); HPLC > 99%; TLC  $R_f$ =0.41 (1:1 己烷/EtOAc)。

#### 制备例 197

1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-4-基-丙炔酮

向溶于 THF (100 mL)的 4-乙炔基吡啶(4.2 g, 40.7 mmol)的-10°C 溶液中加入 2.5 M 丁基锂(18.8 mL, 47 mmol)。搅拌溶液 15 分钟。然后加入 5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺(5.0 g, 13.1 mmol)的 THF (100 mL)溶液。室温下搅拌反应 15 小时, 然后用水中止反应(100 mL)并用 EtOAc (2X150 mL)萃取。用盐水(150 mL)洗涤有机层、干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并减压浓缩。快速色谱法(硅胶, 7:3 至 1:1 己烷/EtOAc)纯化得到标题化合物(4.5 g, 81%)。MS (m/e): 423 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.41-7.59 (m, 4H), 6.91 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.15 (d, J=14 Hz, 1H), 4.90-4.96 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 1.52-1.92 (m, 6H); TLC  $R_f$ = 0.42 (9:1 EtOAc/己烷)。

使用类似于制备例 197 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
198	1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-3-基-丙炔酮	MS (m/e): 423 (M + H <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.57-8.59 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41-7.62 (m, 5H), 7.21-7.25 (m, 1H), 5.15 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.91-4.96 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 1.54-1.86 (m, 6H); TLC R <sub>f</sub> = 0.38 (7:3 EtOAc/Hexanes).
199	1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-4-甲基-戊-2-炔基-1-酮	MS (m/e): 304 (M - C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O + H <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.40-7.57 (m, 4H), 5.10 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.87-4.93 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 1.52-1.92 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); TLC R <sub>f</sub> = 0.34 (4:1 Hexanes/EtOAc).
200	1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-丁-2-炔基-1-酮	MS (m/e): 360 (M + H <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.41-7.58 (m, 4H), 5.10 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.88-4.93 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 1.53-1.88 (m, 9H); HPLC >99%; TLC R <sub>f</sub> = 0.53 (3:7 EtOAc/Hexanes).
201	1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-2-基-丙炔酮	MS [ES] 422.1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.04 (dt, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 4.94 (m, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 1.53-1.91 (m, 6H).

## 制备例 202

1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-3-环丙基-丙炔酮在氮气保护下冷却 THF(200 mL)至-10℃, 然后滴加入 2.5 M 正丁基锂的己烷(56 mL, 140 mmol)溶液, 保持温度低于 5℃。在 5℃下加入 5-氯戊炔(6.89 g, 67.2 mmol)并搅拌 6 小时。向反应混合物中滴加 5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺(8.5 g, 22.4 mmol)的 THF(100 mL)溶液并搅拌 30 分钟, 不让温度升至 10℃以上。用水中止反应(100 mL)并用 EtOAc (2×200 mL)萃取, 盐水(200 mL)洗涤、硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩, 用 4:1 己烷:EtOAc 至 7:3 己烷:EtOAc 梯度洗脱, 然后用乙腈:水进行反相制备高压液相色谱法洗脱得到无色油状的标题化合物(3.24 g, 38%): MS (m/e): 386 (M + H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.54 (m, 4H), 4.90-5.13 (m, 3H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 1.55-1.95 (m, 6H), 0.92-1.02 (m, 1H), 0.71-0.77 (m, 2H), 0.37-0.46 (m, 2H); TLC R<sub>f</sub> = 0.43 (7:3 己烷:EtOAc)。

## 制备例 203

## [5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-甲醛

向溶于 THF (1 L) 中的 5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基亚甲基)-异噁唑-4-羧酸甲氧基-甲基-酰胺(80 g, 211 mmol) 的 -78°C 溶液中滴加 1 M 二异丁基氢铝(316 mL, 316 mmol)。加热反应至室温并搅拌 2 小时。用 1 N HCl 中止反应并加入酒石酸钠钾四水合物(30 g)。搅拌 30 分钟并用二氯甲烷(2×600 mL)萃取。用盐水洗涤有机相, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、过滤并减压浓缩得到标题化合物(61.5 g, 90%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.90 (s, 1H), 7.41-7.62(m, 4H), 5.12(d, J=14 Hz, 1H), 4.88-4.96(m, 2H), 3.90-4.01(m, 1H), 3.55-3.62(m, 1H), 1.54-1.86(m, 6H); TLC R<sub>f</sub>=0.59(7:3 己烷: EtOAc)。

## 制备例 204

## 1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-5-基-丙-2-炔基-1-醇

向溶于 THF (75 mL) 的 5-乙炔基-吡啶(8.1 g, 77 mmol) 的 0°C 溶液中加入 3 M 乙基镁溴化物(36 mL, 109 mmol) 的二乙醚溶液并在室温下搅拌 15 小时。用 1 N HCl 中止反应并用二乙醚(2×150 mL)萃取。用盐水(150 mL)洗涤有机相, 硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。快速色谱法(硅胶, 1:1 至 3:7 己烷/EtOAc)纯化得到标题化合物(5.3 g, 40%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18(s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.44-7.62(m, 4H), 5.65(t, J=14 Hz, 1H), 5.08-5.28(m, 1H), 4.80-4.95(m, 2H), 4.42-4.60(m, 1H), 3.80-4.01(m, 1H), 3.51-3.68(m, 1H), 1.54-1.90(m, 6H); TLC R<sub>f</sub>=0.20 (3:7 己烷:EtOAc)。

## 制备例 205

## 1-[3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-3-基-丙-2-炔基-1-醇

将乙炔基吡啶(206 mg, 2.0 mmol, 2 eq.)溶于 THF (3 mL)中。冷却至 0°C, 滴加 LDA (1.47 mL 1.5 M 的 THF 溶液, 2.2 mmol, 2.2 eq.)。30 分钟后, 加入溶于 THF (2 mL) 的 3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-甲醛(340 mg, 1.0 mmol)溶液。加热混合物至室温。45 分钟后, 用 10% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(10 mL)中止反应。用 EtOAc (2×15 mL)萃取并用盐水(15 mL)洗涤合并的有机层。干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 2:1 至 1:1 梯度)纯化得到 370

mg (84%)油状醇。TLC:  $R_f=0.33$  (2:1 己烷/EtOAc); MS (ES) 441.2 (M+1)<sup>+</sup>。

使用类似于制备例 205 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
206	1-[3-(2-氯苯基)-5-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-3-基-丙-2-炔基-醇	$R_f = 0.09$ 2:1 Hex/EtOAc MS (ES) 425.1 (M+1)

#### 一般制备例 O

向感兴趣的醇(1 eq)的甲苯溶液中加入  $MnO_2$  (10 eq)。在 110°C 下加热反应 18 小时。冷却混合物至室温, 加入硅藻土和过滤器。浓缩滤液并用硅胶色谱法(己烷/EtOAc 梯度)纯化残留物得到标题化合物。

使用一般制备例 O 的方法, 可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
207	1-[3-(2-氯苯基)-5-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-3-基-丙酮	$R_f = 0.19$ (1:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 423.1 (M+1) <sup>+</sup>
208	1-[3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-3-基-丙酮	TLC: $R_f = 0.44$ (2:1 hexanes/EtOAc); MS(ES) 439.1 (M+1) <sup>+</sup> .
209	1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-3-噻啶-5-基-丙酮	MS (m/e): 340 (M - C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O + H <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.18 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.44-7.62 (m, 4H), 5.15 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 1 H), 3.58-3.62 (m, 1H), 1.54-1.85 (m, 6H); TLC $R_f = 0.53$ (7:3 EtOAc/Hexanes).

#### 一般制备例 P

向溶于 THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 0.20 M) 的 THP 保护的醇(1 eq)溶液中加入等体量的冰醋酸。在 60°C 下加热溶液 18 小时。冷却反应至 0°C 并用水稀释。加入 5 N NaOH 溶液直到反应液为碱性, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 盐水洗涤有机层, MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。己烷/EtOAc(两次)重结晶产物。干燥晶体得到标题化合物。

使用上述方法和合适的起始原料, 可以制备得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
210	1-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-4-甲基-戊-2-炔基-1-酮	$R_f = 0.25$ (3:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 304.1 (M+1)
211	1-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-丁-2-炔基-1-酮	$R_f = 0.24$ (2:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 276.0 (M+1)

#### 一般制备例 Q

向溶于甲苯(0.25 M)的合适的炔(1 eq)溶液中加入感兴趣的叠氮化物(2 eq)。在密封管内、120°C下加热混合物 18 小时然后冷却至室温并浓缩。硅胶色谱法纯化残留物得到标题化合物。

使用上述方法和合适的炔和叠氮化物，可以制备得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
212	[3-(2-氯苯基)-5-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-[(3,5-二氯苯基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	$R_f = 0.38$ (1:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 624.0, 626.0 (M+1).
213	[3-(2-氯苯基)-5-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-[5-吡啶-3-基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	$R_f = 0.55$ (1:2 Hex/EtOAc); MS (ES) 640.1 (M+1).
214	[3-(2-氯苯基)-5-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-[(3,5-二甲基苯基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	$R_f = 0.54$ (1:2 Hex/EtOAc); MS (ES) 584.2 (M+1).
215	[3-(2-氯苯基)-5-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-[1-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	$R_f = 0.31$ (1:2 Hex/EtOAc) MS (ES) 642.1 (M+1)
216	[3-(2-氯苯基)-5-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-[1-(2-甲氧基-5-三氟甲基苯基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮	$R_f = 0.62$ (1:2 Hex/EtOAc) MS (ES) 670.1 (M+1)

#### 一般制备例 R

向溶于 DMF (0.8 M) 的 2-溴基-1-(2-氯苯基)-乙酮(1 eq)溶液中加入合适的羧酸钠(2 eq)。室温下搅拌混合物过夜，然后用水和盐水稀释并用乙醚萃取。合并有机层并用盐水洗涤，然后干燥、过滤并浓缩得到粗产物。快速色谱法纯化。

作为替代方式，向适宜羧酸(1.7 eq)的 DMF (0.5 M)溶液中加入氢氧化钠(1.6 eq)。混合物在室温下搅拌 1 小时，然后加入 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(1 eq)。溶

液在室温下搅拌过夜。加入水和盐水，然后用乙醚萃取。合并有机层，依次用水和盐水洗涤，然后干燥，过滤，浓缩。粗产物经快速色谱法纯化。

使用上述任一方法以及适宜的起始原料，可以制备得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
217	乙酸 2-(2-氯苯基)-2-氧-乙酯	MS (ES+) 213.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.60 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).
218	异丁酸 2-(2-氯苯基)-2-氧-乙酯	MS (ES+) 241.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.57 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.16 (d, 6H, J = 7.3 Hz).
219	环丙烷羧酸 2-(2-氯苯基)-2-氧-乙酯	MS (ES+) 239.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.60 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.93 (m, 2H).

#### 一般制备例 S

向乙酰胺(5.2 eq.)和合适的酯(1 eq.)的混合物中加入 BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (0.5 eq.)。130 °C 下加热混合物 4 小时，然后冷却至室温。加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 或 20% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液并用醚萃取。合并有机层并用盐水洗涤，然后干燥、过滤并浓缩得到粗产物。快速色谱法纯化。

上述方法可以用来制备下列化合物。

制备例	产物	物理参数
220	4-(2-氯苯基)-2-甲基-噁唑	MS (ES+) 194.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.22 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 7.21 (dt, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 2.51 (s, 3H).
221	4-(2-氯苯基)-2-异丙基-噁唑	MS (ES+) 222.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.20 (dt, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 3.14 (septet, 1H, J = 7.3 Hz), 1.38 (d, 6H, J = 7.3 Hz).
222	4-(2-氯苯基)-2-环丙基-噁唑	MS (ES+) 220.1 (M+H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4), 7.42 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4), 7.33 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4), 7.21 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4), 2.13 (m, 1H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.03-1.10 (m, 2H).

#### 一般制备例 T

向溶于  $\text{CCl}_4$  (1 M) 的合适噁唑(1 eq.)溶液中加入新重结晶的 NBS (1.1 eq.) 和  $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$  (5 mg)。室温下搅拌混合物 18-24 小时, 然后用硅藻土垫过滤并浓缩滤液。快速色谱法纯化粗产物。

使用一般制备例 T 的方法可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
223	5-溴-4-(2-氯苯基)-2-甲基-噁唑	MS (ES+) 271.9, 273.9 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.44 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).
224	5-溴-4-(2-氯苯基)-2-异丙基-噁唑	MS (ES+) 300.0, 302.0 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 3.12 (septet, 1H, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz).
225	5-溴-4-(2-氯苯基)-2-环丙基-噁唑	MS (ES+) 298.0, 300.0 (M+2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.05-1.17 (m, 4H).

#### 一般制备例 U

向溶于新蒸馏 THF (0.2 M) 的合适 5-溴基-噁唑(1 eq.)溶液中加入 Mg 屑(1.2 eq.)和碘的小晶体。搅拌混合物回流 1-4 小时, 然后冷却至室温。通过套管加入适宜的甲醛(0.8 eq.)在 THF (0.3 M) 的溶液。室温下搅拌溶液 2-18 小时。用水稀释溶液并加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  或 1 N HCl, 然后用 EtOAc 萃取。合并有机层并用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 然后干燥、过滤和浓缩。快速色谱法纯化粗产物。

另外地, 向溶于 THF (0.9 M) 的合适 5-溴噁唑(1 eq.)的  $-78^\circ\text{C}$  溶液中加入叔丁基锂(2 eq.)。在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌溶液 15 分钟, 然后通过套管加入适宜的甲醛(0.9 eq.) 在 THF (0.2 M) 的溶液。在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌溶液 30 分钟, 然后在室温下搅拌 60 小时。用 EtOAc 稀释溶液并用  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤, 然后干燥、过滤并浓缩有机相。快速色谱法纯化粗产物。

使用上面描述的方法可以制备和分离下列化合物。



制备例	产物	物理参数
226	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-甲基-噁唑-5-基]-甲酮	MS (ES+) 593.9 (M+1), MS (ES-) 591.9 (M-1).
227	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-甲基-噁唑-5-基]-甲酮	MS (ES+) 551.1 (M+1), MS (ES-) 549.1 (M-1).
228	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-异丙基-噁唑-5-基]-甲酮	MS (ES+) 579.0 (M+1) <sup>+</sup> , MS (ES-) 577.0 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.96 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 5.52 (s, 2H), 3.52 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 3.07 (sept., 1H, J = 7.3 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 7.3 Hz).
229	[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-环丙基-噁唑-5-基]-甲酮	MS (ES+) 577.1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.95 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.13 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 2.08 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.06 (m, 2H).

## 制备例 230

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

在 0°C 下向溶于 14 mL 的苯和 2.5 mL 的四氢呋喃的氢化钠(188 mg 60%的矿物油溶液, 113 mg 纯净物, 4.70 mmol)中滴加入(2-氧-丙基)膦酸二甲酯(743 mg, 618 μL, 4.48 mmol)在 5 mL 苯中的溶液。混合物保持白色然后逸出部分气体。在 0°C 下 1 小时后, 加入溶于 2.5 mL 苯的甲苯磺酰叠氮化物(940 mg, 4.70 mmol)并将混合物温热至室温。2.3 小时后, 混合物倾入硅藻土®垫, 用四氢呋喃、苯和乙醚冲洗。浓缩滤液并用色谱法纯化残留物(己烷/EtOAc 梯度)得到 794 mg (1-重氮基-2-氧-丙基)-膦酸二甲酯黄色固体。产物可以直接使用。精确质量 192.03: 质谱(aspci): m/z=165.0 (M+1 (-N<sub>2</sub>))。

向溶于 70 mL 甲醇的(1-重氮基-2-氧-丙基)-膦酸二甲酯(794 mg, 4.20 mmol)中加入 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲醛(1.44 g, 3.60 mmol)在 5 mL 甲醇的溶液。向这些混合物加入碳酸钾(995 mg, 7.20 mmol)并搅拌溶液 18 小时。用醚和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 稀释并用醚萃取 3 次, 再用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤有机物一次, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层。过滤并浓缩。色谱法(硅胶,

己烷/EtOAc 梯度)纯化得到 764 mg 标题化合物。精确质量 395.09; 光谱(aspici):  $m/z=396.1$  (M+1), 394.0 (M-1);  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73(s, 1H), 7.55-7.40(m, 4H), 7.42-7.30(m, 3H), 5.52(s, 2H), 3.21(s, H)。

使用类似于制备例 230 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离出下列化合物。

制备例	产物	物理参数
231	4-[3-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-乙基-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶	Exact Mass 396.08 spectrum (aspici): $m/z = 397.1$ (M+1), 395.1 (M-1); $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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).

#### 一般制备例 V

在 THF (50 mL) 中溶解合适的炔(9.76 mmol)并冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。加入 MeMgBr (3 eq, 3.0 M 的乙醚溶液)并在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌下 1.5 小时, 然后加入 2-氯苯甲醛(3 eq)。在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌溶液 1 小时, 然后在室温搅拌 2 小时。用醚(100 mL)稀释溶液并用 1 N HCl (30 mL)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水(50 mL)洗涤。干燥、过滤并浓缩有机相, 然后用快速色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 梯度)纯化粗产物得到标题化合物。

使用类似于一般制备例 V 的方法可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
232	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯苯基)-丙-2-炔基-1-醇	MS (ES) 536.0 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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).
233	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯苯基)-丙-2-炔基-1-醇	MS (ES) 537.0 (M+1) 535.0 (M-1); $^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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).

#### 一般制备例 W

在氮气保护下, 向烘干的烧瓶中装入草酰氯(2 M 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液, 1.2 eq)并在干冰/丙酮冰凌中冷冻。用注射器慢慢加入 DMSO (3 eq)并搅拌 45 分钟。用注射器慢慢向无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 M) 中加入感兴趣的醇并搅拌 1 小时。用注射器慢慢加入 TEA (5 eq)并搅拌 90 分钟。然后加热至室温。用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液和  $\text{H}_2\text{O}$  中止反应, 用醚萃取, 用盐水洗涤合并的有机层,  $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤并真空浓缩。快速色谱法(硅胶, EtOAc/己烷梯度)纯化得到标题化合物。

根据一般制备例 W 的方法, 可以制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理参数
234	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯苯基)-丙炔酮	MS (ES) 534.0 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63-7.30 (m, 10H), 5.70 (s, 2 H)
235	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-1-(2-氯苯基)-丙炔酮	MS (ES) 534.9 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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).

### 一般制备例 X

在苯或甲苯(0.1 M)中, 将合适的硝基化合物(1.5 eq)、1,4-苯撑二异氰酸酯(3 eq)和 TEA (10 滴/mmol A)与感兴趣的炔(1 eq)合并。接上回流冷凝器并加热至回流。20 小时后, 加入另外的硝基化合物(0.5 eq)、1,4-苯撑二异氰酸酯(1 eq)和 TEA, 搅拌 6 小时。移去加热, 加入水并搅拌 20 分钟。用硅藻土过滤除去水, MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。硅胶色谱法纯化得到标题化合物。

根据类似于一般制备例 X 的方法, 可以制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理参数
236	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-(2-氯苯基)-甲酮	MS (ES) 691.9 (M+1), 607.8 (M - C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O) + H <sup>+</sup> ; TLC (3% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), R <sub>f</sub> = 0.53.
237	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-(2-氯苯基)-甲酮	MS (ES) 689.0 (M-1); TLC (30% EtOAc/Hexane x2), R <sub>f</sub> = 0.30.
238	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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-氯苯基)-甲酮	MS (ES) 665.9 (M+1); TLC (30% EtOAc/Hexane), R <sub>f</sub> = 0.16.
239	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-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	MS (ES) 665.0 (M+1); TLC (30% EtOAc/Hexane), R <sub>f</sub> = 0.42.

### 一般制备例 Y

在乙酸/水/THF(2/1/1)溶液中稀释 THP 保护的感兴趣的醇(1 eq)。接上回流冷凝器, 放置于 60°C 水浴并搅拌 24 小时。硅胶色谱法纯化得到标题化合物。

根据类似于一般制备例 Y 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离得到标题化合物。

制备例	产物	物理参数
240	{5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基}-(2-氯苯基)-甲酮	MS (ES) 607.0 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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)
241	{5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-羟甲基-异噁唑-4-基}-(2-氯苯基)-甲酮	MS (ES) 607.9 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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).

#### 一般制备例 Z

在氮气保护下, 向烘干的烧瓶中装入草酰氯(2 M 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液, 1.2 eq)并在干冰/丙酮冰凌中冷冻。用注射器慢慢加入 DMSO (3 eq)并搅拌 15 分钟。用注射器慢慢向无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 M)中加入感兴趣的醇并搅拌 1 小时。用注射器慢慢加入 TEA (5 eq)并搅拌 2 小时并可以加热至室温。用水中止反应, 用醚萃取, MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。

根据一般制备例 Z 类似的方法, 可以制备和分离下列化合物。

制备例	产物	物理参数
242	5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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).
243	5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛	MS (ES) 605.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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).

#### 制备例 244

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

在搅拌下将{5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2,2-二甲氧乙基)-异噁唑-4-基}-(2-氯苯基)-甲酮(1 eq)和对甲苯磺酸(1 eq)在丙酮/水(4:1)中合并。接上回流冷凝器并在 60°C 下搅拌过夜。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中和、乙酸乙酯萃取、MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.84(s,

1H), 7.83(s, 1H), 7.56-7.09(m, 11H), 5.43(s, 2H), 4.09(s, 2H)。

使用类似于制备例 244 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
245	[5-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯唑)-异噁唑-3-基]-乙醛	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): 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)

#### 一般制备例 AA

在 AcOH 中加入合适的酮醛(1 eq), 然后加入肼(1-3 eq)并在 25-80°C 下搅拌。1-4 小时后, 浓缩溶液后在 EtOAc 溶解粗产物, 并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤。干燥、过滤和浓缩有机相, 并用快速色谱法(硅胶)纯化粗产物得到标题化合物。

根据一般制备例 AA 的方法, 可以制备和分离得到下列化合物。

制备例	产物	物理参数
246	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯唑)-异噁唑[3,4-d]-吡嗪	MS (ES) 601.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75-7.15 (m, 11H), 5.56 (s, 2H).
247	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯唑)-异噁唑[3,4-d]-吡嗪	MS (ES) 601.9 (M+1), TLC R <sub>f</sub> 0.15 (50% EtOAc/Hexane x 2).

#### 一般制备例 BB

在乙酸(0.15 M)溶解合适的酮醛(1 eq), 加入乙酸铵(5 eq)并在 65°C 下搅拌 90 分钟。减压下除去乙酸并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中和残留物。用醚萃取、MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤和真空浓缩。硅胶色谱法(己烷/EtOAc 梯度)纯化得到标题化合物。

根据一般制备例 BB 的方法, 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	物理参数
248	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯唑)-异噁唑[4,3-c]-吡嗪	MS (ES) 599.9 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.35 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.13 (m, 12H), 5.52 (s, 2H).
249	3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯唑)-异噁唑[4,3-c]-吡嗪	MS (ES) 600.9 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.76 (br s, 2H), 8.38 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60-7.36 (m, 6H), 7.12 (m, 3H), 5.56 (ap d, 2H).

## 制备例 250

## 5-氨基-1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-1H-咪唑-4-羧酸酰胺

用己烷洗涤氢氧化钠(2.71 g 60%的矿物油溶液, 67.66 mmol)三次, 然后用 85 mL DMF 稀释。向该混合物中加入分成四份的 5-氨基-1H-咪唑-4-羧酸酰胺(5.0 g, 30.75 mmol)的盐酸盐。混合物产生气体并保留雾状, 然后转变成微绿颜色。搅拌 40 分钟后, 加入 1-氯甲基-3,5-双-三氟甲基苯(8.88 g, 33.83 mmol)。(混合物再一次产生气体并变暗)。室温下搅拌 2 天, 然后倾入硅藻土塞并用 DMF (50 mL)和二甲苯(50 mL)洗涤。减压下通过与二甲苯(5×50 mL)一起共沸蒸馏除去 DMF, 然后在氮气稳定气流保护下浓缩残留物 18 小时得到暗紫色固体的标题化合物。MS (ES)351.1, 353.1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70(s, 1H), 7.58(s, 2H), 7.31(s, 2H), 6.96(s, 1H), 5.46(s, 2H), 5.10(s, 2H)。

## 制备例 251

## 5-氨基-1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-1H-咪唑-4-腈

在吡啶(0.1 M)中合并 5-氨基-1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-1H-咪唑-4-羧酸酰胺(0.106 g, 0.30 mmol)和对甲苯磺酰氯(0.069 g, 0.36 mmol), 并在室温下搅拌。2 小时后, 用 MeOH 中止反应并浓缩。在 EtOAc 中再溶解, 水和盐水洗涤, 然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤和浓缩。硅胶径向层析纯化得到标题化合物。MS (ES) 335.1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.96(s, 1H), 7.77(s, 2H), 7.37(s, 1H), 5.31(s, 2H)。

## 制备例 252

## 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-碘代-1H-咪唑-4-腈

在圆底烧瓶中合并 5-氨基-1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-1H-咪唑-4-腈(0.066 g, 0.20 mmol)、CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(3 mL)和亚硝酸异戊酯(250 μL, 2 mmol)并在 100°C 下搅拌混合物。30 分钟后, 移去热源并浓缩。硅胶快速色谱法纯化得到标题化合物。

MS (ES) 443.9 (M-1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.58(s, 2H), 5.31(s, 2H)。

#### 制备例 253

##### 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-腈

在乙腈中溶解 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-碘代-1H-咪唑-4-腈(0.52 g, 1.2 mmol)。加入 3-三丁基锡-吡啶(0.64 g, 1.7 mmol)和双(苄腈)二氯化钡(II) (22 mg, 0.06 mmol)并在 100 °C 下搅拌。72 小时后, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中止反应并用醚萃取。用盐水洗涤有机层、 $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤和浓缩。硅胶径向层析纯化得到标题化合物: MS (ES) 397.2 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75(d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 8.60(ap d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.66(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.36(s, 2H), 5.30(s, 2H)。

#### 制备例 254

##### 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

在高压釜中将 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-腈(0.043 g, 0.11 mmol)溶于甲醇(1 mL), 加入水(0.1 mL)和浓硫酸(0.3 mL), 并在 100 °C 下搅拌。24 小时后, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中和并用 EtOAc (3X)萃取。 $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤和浓缩。硅胶径向层析纯化得到标题化合物: MS (ES) 430.2 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.68(ap d, 1H), 8.52(ap d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.56(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.37(m, 1H), 7.29(s, 2H), 5.30(s, 2H), 3.81(s, 3H)。

#### 制备例 255

##### 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基酰胺

在 THF (5.5 mL)中合并 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(0.46 g, 1.1 mmol)和 N,O-二甲基-羟胺-HCl (0.16 g, 1.6 mmol)。冷却至 0 °C, 然后慢慢加入异丙基氯化镁(2 M/THF, 1.6 mL, 3.2 mmol)。45 分钟后, 加热至室温。加入 70%饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液并用 EtOAc 萃取。 $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤和浓缩。硅胶快速色谱法纯化得到标题化合物。MS (ES) 459.2 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63(d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 8.52(app d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.63(app d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.30(s, 2H), 5.21(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.37(br s, 3H)。

## 制备例 256

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙酮

向溶于无水 THF (2.5 mL)的 1-氯-2-乙炔苯溶液中用注射器加入乙基溴化镁(0.26 mL 3.0 M 的醚溶液, 0.78 mmol)。30 分钟后, 用注射器加入溶于 THF (2.5 mL)的 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-羧酸甲氧基-甲基酰胺 (0.30 g, 0.65 mmol)溶液。1 小时后, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液中止反应并用 EtOAc 萃取。MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤和真空浓缩得到标题化合物。MS (ES) 534.1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.86-7.21(m, 10H), 5.23(s, 2 H)。

## 制备例 257

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮

向溶于苯(6 mL)的 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙酮(0.257 g, 0.48 mmol)溶液中搅拌下加入 2-(2-硝基乙氧基)四氢吡喃(0.15 mL, 0.72 mmol)、1,4-苯撑二异氰酸酯(0.23 g, 1.44 mmol)和 TEA (9 滴)。连接一个回流冷凝器并放置在 100°C 的油浴上。30 小时后, 移去热源, 加入水(5 mL)并搅拌 20 分钟。通过硅藻土过滤混合物, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤、MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。快速色谱法(EtOAc/己烷 10%-85%然后 7.5% MeOH/EtOAc 洗脱)纯化残留物得到标题化合物。MS (ES) 691.2(M+1); TLC R<sub>f</sub> 0.25(85% EtOAc/己烷)。

## 制备例 258

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-基] -[5-(2-氯苯基)-3-[1,3]二氧代-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮

根据类似于制备例 257 的方法可以制备和分离标题化合物。MS (ES) 663.3(M+1), TLC R<sub>f</sub>=0.08 (85% EtOAc/己烷)。

## 制备例 259

[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-羰基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-基]-乙醛

在乙酸(4 mL)溶解[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-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(0.23 g, 0.35 mmol)



并加入水(2 mL)。连接个回流冷凝器并加热至 100°C。18 小时后, 减压下浓缩溶液, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中中和并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 EtOAc (2x)萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层、过滤和浓缩得到标题化合物: MS (ES) 619.2 (M+1); TLC R<sub>f</sub>=0.35 (5% MeOH/EtOAc)。

#### 制备例 260

##### 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

向溶于 DMF (60 mL)的(E/Z)-3-溴基-2-亚甲胺-3-苯基-丙烯酸甲酯(K.Nunami 等人, J. Org. Chem. 1994, 59, 7635.)(5.20 g, 19.4 mmol)和三乙胺(2.7 mL, 19.4 mmol)的溶液中加入 3,5-双-三氟甲基苄胺(5.66 g, 23.30 mmol)。室温下搅拌反应混合物 16 小时, 然后将饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液导入混合物并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(一次)和 EtOAc(三次)萃取。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层、过滤和浓缩。减压下用二甲苯通过共沸蒸馏除去过量 DMF。用快速色谱法(己烷/EtOAc 梯度)纯化残留物得到 3.0 g (36 %)的标题化合物褐色-橙色固体。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.83 (s, 2H), 7.79(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.35-7.5(m, 3H), 7.25-7.49(m, 2H), 5.15(s, 2H), 3.77(s, 3H); MS/ES 429.1(M+1)。

#### 制备例 261

##### 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-羧酸

向溶于 EtOH (200 mL)的 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯溶液加入 5 N NaOH (200 mL)。加热混合物至 70°C 并搅拌 16 小时。然后冷却至室温并减压下浓缩到 220 mL。冷却溶液至 0°C 并加入浓 HCl 至 pH1。过滤作为结果的沉淀物并真空下干燥得到 3.0 g (100%)的亮棕色的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.19-7.34(m, 5H), 7.15-7.02(m, 2H), 5.20(s, 2H), 3.20(br s, 1H); MS/ES 415.2(M+1)。

#### 制备例 262

##### 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲氧基-N-甲基酰胺

向溶于 DMF (30 mL)的 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-羧酸(1.20g, 2.90 mmol)溶液中加入 N-甲氧基-N-甲基胺盐酸盐(424.1 mg, 4.35 mmol)、EDCI (609.6 mg, 3.19 mmol)、TEA (325.1 mg, 0.448 mL, 3.19 mmol)、DMAP (11 mg, 0.087 mmol)和 HOAT (433.6 mg, 3.19 mmol)。在室温下搅拌混合物 20 小时, 然后加入到 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)和盐水(60 mL)溶液中。分离有机层并

用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x) 和 EtOAc (2x) 萃取水层。用  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机层，过滤并浓缩得到标题化合物，其可以使用而无需更进一步提纯。MS/ES 458.0(M+1), 456.0(M-1)。

#### 制备例 263

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔酮  
向溶于 THF (35 mL) 的 2-氯苯基乙炔 (562 mg, 4.12 mmol) 的冷却 (0°C) 溶液中加入溴化乙基镁 (1.26 mL 3 M 的 THF 溶液, 3.77 mmol)，然后加入在 THF (10 mL) 中 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-羧酸甲氧基-甲基酰胺 (627 g, 1.371 mmol) 作为溶液。1 小时后，加热至室温并再搅拌 8 小时。将混合物导入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) 和 EtOAc (2x) 萃取。 $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤和浓缩。径向层析 (己烷/EtOAc 梯度) 纯化得到 560 mg 标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.85(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.45-7.15(m, 1H), 5.21(s, 2H)。

#### 制备例 264

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-三甲基锡-丙-2-炔基-1-醇

在 -78 下用套管向溶于 THF (40 mL) 的三甲基硅烷基乙炔 (444 mg, 639  $\mu\text{L}$ , 4.52 mmol) 溶液中滴加正丁基锂 (2.19 mL 1.6 M 的己烷溶液, 4.52 mmol)。1 小时后，加热混合物至室温。2 小时后，将混合物倒入饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (15 mL) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL)。分离有机层并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×15 mL) 和 EtOAc (15 mL) 萃取水层。用  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机层、过滤和浓缩。用硅胶色谱法 (己烷/EtOAc 梯度) 纯化残留物得到 245 mg 黄色液体的标题化合物。MS 497.14, ES/MS (M+1) 498.3, ES/MS (M-1) 496.8。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80-70(m, 3H), 7.60-7.18(m, 5H), 5.51(s, 2H), 5.35(m, 1H), 0.02(s, 9H)。

#### 制备例 265

1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-三甲基锡-丙炔酮

向溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 的 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-三甲基锡-丙-2-炔基-1-醇 (20 mg, 0.040 mmol) 溶液中加入烘干的 4 A 分子筛 (40 mg)、NaOAc (6.6 mg, 0.080 mmol) 和氯铬酸吡啶 (13 mg, 0.060 mmol)。混合物从橙色变为棕褐色。2.5 小时后， $\text{Et}_2\text{O}$  (6 mL) 稀释混合物并搅拌 5 分钟，

然后混合物倾入硅藻土(1 cm)和硅胶(2 cm)的过滤塞。浓缩滤液并用硅胶色谱法(己烷/EtOAc 梯度)纯化残留物得到 6 mg 微黄色液状标题化合物。R<sub>f</sub>=0.6 (50: 50 EtOAc/己烷)。

#### 制备例 266

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-三甲基锡-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲酮

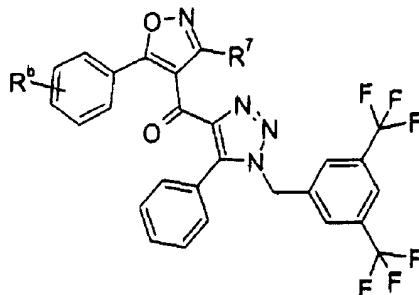
在高压釜中向溶于甲苯(1 mL)的[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-三甲基锡-丙酮(0.058 g, 0.12 mmol)中加入苯基叠氮化物(0.029 g, 0.23 mmol)。封闭容器并放置到 120°C 的油浴上。24 小时后, 移去热源、浓缩和用快速色谱法纯化(EtOAc/己烷 0%-50%)得到标题化合物。MS (ES) 615.2(M+1), TLC R<sub>f</sub>=0.24 (30% EtOAc/己烷)。

#### 实施例

##### 一般实施例 A

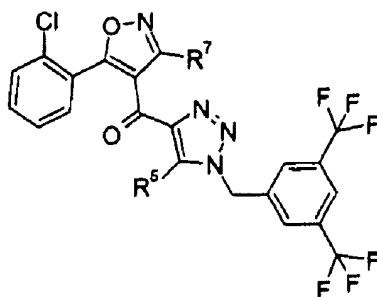
将感兴趣的炔(1 eq.)溶解在苯(0.1 M)中。加入合适的硝基化合物(1.5 eq.)、1, 4-苯撑二异氰酸酯(3 eq.)和 TEA(10 滴/mmol 炔)。连接一回流冷凝器并放置在 110°C 的浴器上并搅拌。20 小时后, 加入另外的硝基化合物(0.5 eq.)、1, 4-苯撑二异氰酸酯(1 eq.)和 TEA。另一个 6 小时后, 移去热源, 加入水并搅拌 20 分钟用硅藻土过滤, 除去水并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。过滤并真空浓缩。硅胶色谱法纯化。

根据一般实施例 A 的方法可以制备下列化合物。



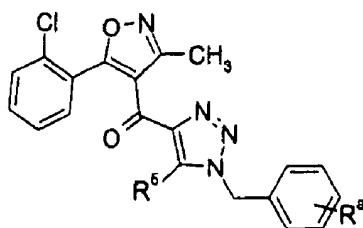
实施例	R <sup>7</sup>	R <sup>b</sup>	物理参数
1	甲基	2-氯	MS (ES) 591.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56-7.19 (m, 9H), 5.44 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).
2	乙基	2-氯	MS (ES) 605.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.66 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.45-7.00 (m, 10H), 5.26 (s, 2H), 2.77 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 6.5 Hz, 3H).
3	丙基	2-氯	MS (ES) 619.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.73 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.48-7.05 (m, 10H), 5.32 (s, 2H), 2.80 (appt, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (app t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 6.5 Hz, 3H).
4	甲基	氢	MS (ES) 557.3 (M+1), TLC (30% EtOAc/Hexane), R <sub>f</sub> = 0.26
5	甲基	4-氟	MS (ES) 575.3 (M+1), TLC (30% EtOAc/Hexane), R <sub>f</sub> = 0.28
6	甲基	3-三氟-甲基	MS (ES) 625.0 (M+1), TLC (50% EtOAc/Hexane x2), R <sub>f</sub> = 0.38
7	甲基	2-氟	MS (ES) 575.0 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.77-7.11 (m, 12H), 5.40 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).
8	甲氧基-羰基	2-氯	Exact Mass 634.1: MS (aspci): m/z = 635.1 (M+1), 633.1 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.74 (s, 1H), 7.56-7.08 (m, 11H), 5.50 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).
9	甲氧基-甲基	2-氯	Exact Mass 620.1: MS (aspci): m/z = 622.9 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.74 (s, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.26 (s, 3H).

根据一般实施例 A 的方法可以制备下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
10	吡啶-4-基	甲基	Exact Mass 591.09; MS (ESI) <i>m/z</i> 592.2 (M+1). <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.49 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.24-7.48 (m, 4H), 7.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.61, 1.56 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.80 (m, 2H).
11	吡啶-3-基	甲基	Exact Mass; 591.09; MS (ESI) <i>m/z</i> 592.2 (M+1). <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.49 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.20-7.45 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.52, 1.77 Hz), 7.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.78 (m, 1H).
12	噻啶-5-基	甲基	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.50 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.36 (s, 1H); MS (apci) <i>m/z</i> 593.1 (M+1)
13	甲基	甲基	MS (ES) 529.1 (M+H), 527.1 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz), 7.54 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz), 7.31 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 7.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz), 5.52 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).
14	氯	甲基	MS (ES+) 549.0 (M+1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.4, 7.4 Hz), 7.26 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.4, 7.8 Hz), 7.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.0, 7.8 Hz), 5.53 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).
15	吡啶-3-基	环丙基	MS (ES+) 618.2 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.8), 7.62 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 10), 5.47 (s, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.03 (m, 2H).

根据一般实施例 A 的方法可以制备下列化合物。

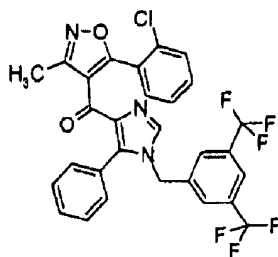


实施例	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	物理参数
16	3,5-二氯	吡啶-4-基	MS (ES) 524.3, 526.3 (M <sup>+</sup> +1).
17	2-甲氧基-5-三氟甲氧基	吡啶-3-基	MS (ES+) 570.1 (M+1) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.71 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

实施例 18

[1-(3,5-双-三氟甲氧基-苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-甲基-异

## 噁唑-4-基]-甲酮



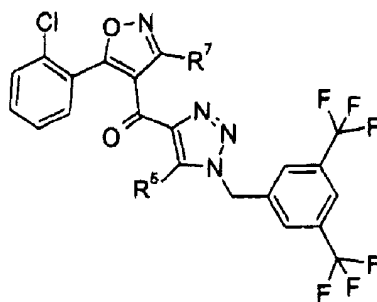
使用一般实施例 A 的方法和合适的起始原料, 可以制备和分离得到标题化合物。精确质量 589.1 ; MS (aspci)  $m/z=589.9(M+1)$ ,  $m/z=588.0(M-1)$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.79(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.50-7.35(m, 3H), 7.35-7.18(m, 6), 7.18(s, 2H), 5.05(s, 2H), 2.45(s, 3H)。

## 一般实施例 B

在甲苯(0.1 M)溶解合适的炔(1 eq.)并用合适的硝甲氧基-四氢吡喃(5 eq.)、1, 4-二异腈苯(5 eq.)和三乙胺(5 eq.)处理此溶液。110°C下加热溶液过夜, 然后加水并通过硅藻土®垫过滤。用 EtOAc 洗涤固体和用盐水洗涤滤液。 $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤并浓缩得到粗异噁唑。

将残留物溶解在甲醇(0.1 M)中并用 AcOH 和对 TsOH  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$ (2 eq.)处理。在室温下搅拌溶液 18 小时。浓缩溶液并于 EtOAc 中再一次溶解粗产物。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤有机溶液, 然后干燥、过滤并浓缩。快速色谱法纯化粗产物得到标题化合物。

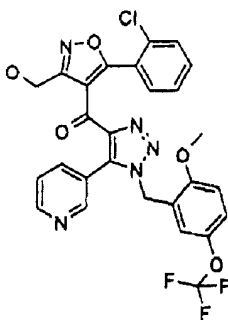
根据一般实施例 B 的方法, 可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
19	氯	羟基-甲基	MS (ES) 565.0 (M+1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.63 (dd, 1H, J = 1.8, 8.0 Hz), 7.36 (dt, 1H, J = 1.5, 7.3 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 5.55 (s, 2H), 4.84 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 3.74 (t, 1H, J = 7.4 Hz).
20	氯	2-羟基-乙基	MS (ES) 579.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dt, 1H, J = 1.0, 7.3 Hz), 7.27 (dt, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.19 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 2.35 (br s, 1H).
21	甲基	羟基-甲基	MS (ES) 545.1 (M+H), 543.1 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, J = 7.6, 2.2 Hz), 7.55 (s, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.85 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.08 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 2.55 (s, 3H).
22	甲基	2-羟基-乙基	MS (ES) 558.9 (M <sup>+</sup> ), MS (ES-) 556.9 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 2.0, 7.3 Hz), 7.51 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 1.5, 7.3 Hz), 7.30 (dt, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 5.49 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.17 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.51 (s, 3H), 1.70 (br s, 1H).
23	嘧啶-5-基	羟基-甲基	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 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); MS (apci) m/z 609.0 (M+1)
24	吡啶-3-基	2-羟基-乙基	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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); MS (ESI) m/z 604.1 (M-OH).
25	嘧啶-5-基	2-羟基-乙基	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.34 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.36 (s, 1H); MS (apci) m/z 623.0 (M+1).

### 实施例 26

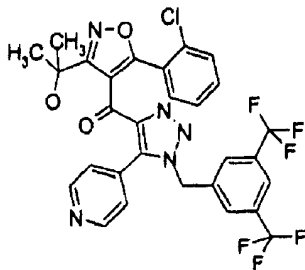
[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-[1-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮



使用一般实施例 B 的方法可以制备标题化合物。MS (ES+) 586.1 (M+1)<sup>+</sup>。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72(m, 1H), 8.48(m, 1H), 7.68(m, 2H), 7.40(m, 3H),  
 7.26(m, 1H), 7.15(m, 1H), 6.76(d, 1H, J=8.8 Hz), 6.55(m, 1H), 5.35(s, 2H), 4.80(d,  
 2H, J=6.8 Hz), 3.90(t, 1H, J=6.8 Hz), 3.63(s, 3H)。

#### 实施例 27

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



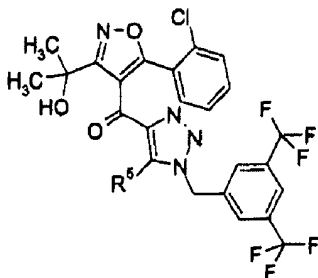
合并 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-乙炔酮(0.31 g, 0.58 mmol)、1,4-苯撑二异氰酸酯(0.48g, 3.0 mmol)、(1, 1-二甲基-2-硝基乙氧基)-三甲基-硅烷(3.0 g, 1.5 mmol)、三乙胺(8 滴)和苯(10 mL), 搅拌并回流加热。18 小时后, 冷却至室温, 过滤褐色沉淀物, 乙酸乙酯洗涤并浓缩。硅胶色谱法用 1:1 EtOAc/己烷洗脱纯化反应混合物得到[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮(0.20 g, 0.28 mmole)。

在 THF(5 mL)中溶解残留物并加入 TBAF(0.31 mL 1 M 的己烷溶液, 0.31 mmole)。搅拌 30 分钟, 然后蒸去溶剂并用快速色谱法纯化产物, 用 2:1 EtOAc/己烷洗脱得到标题化合物(35 mg, 23%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55(s, 6H), 5.40(s, 2H), 7.15(d, J=7.81Hz, 1H), 7.19(m, 2H), 7.31(t, J=7.81Hz, 1H), 7.36(s, 2H), 7.41(t, J=7.66, Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.87(s, 1H), 8.82(m, 2H); MS(ESI) m/z



636.0(M+1)。

根据类似实施例 27 的方法，用合适的起始原料制备和分离下列化合物。

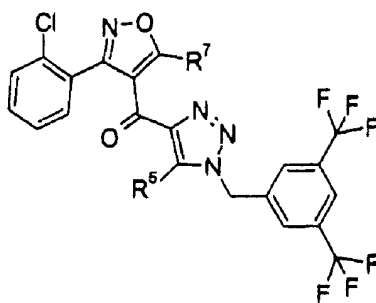


实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
28	吡啶-3-基	Exact Mass 635: MS (apci): $m/z = 618.17 (M-H_2O)$ ; <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.38-7.59 (m, 7H), 5.82 (s, 2H), 1.54 (s, 6H).
29	嘧啶-5-基	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.66 (s, 6H), 4.78 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.39 (s, 1H); MS (apci) $m/z$ 619.1 (M+1-H <sub>2</sub> O).

#### 一般实施例 C

向溶于 EtOAc 中的 2-氯苯基胍酰氯(2.0 eq.)和合适的炔(1.0 eq.)溶液中加入三乙胺(2.5 eq.)。室温下搅拌混合物直到反应完成。用饱和碳酸氢钠溶液处理反应混合物，用醚(3×50 mL)萃取。MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层、过滤并真空浓缩。硅胶色谱法纯化。

根据一般实施例 C 的方法，可以制备和分离下列化合物。

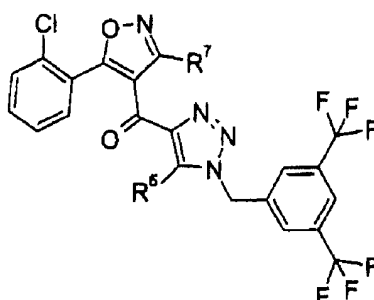


实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
30	吡啶-4-基	H	MS (ES) 578.1 (M <sup>+</sup> +1); TLC (50% EtOAc in hexanes): R <sub>f</sub> = 0.3.
31	吡啶-3-基	H	MS (ES) 578.1 (M <sup>+</sup> +1); TLC (50% acetone in hexanes): R <sub>f</sub> = 0.3.
32	吡啶-4-基	甲氧基-甲基	m.p. 128 °C (decomp.) TLC: R <sub>f</sub> = 0.16 (1:1 hexanes/EtOAc) MS(ES) 621.9 (M <sup>+</sup> )
33	氯	甲氧基-甲基	TLC: R <sub>f</sub> = 0.38 (2:1 hexanes/EtOAc) MS(ES) 578.9 (M <sup>+</sup> )

### 一般实施例 D

在 THF、水和 HOAc 中溶解合适的四氢吡喃保护的醇(1 eq.)并在 60°C 下加热。搅拌 5-24 小时，真空浓缩，EtOAc 萃取，水、NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液和盐水洗涤，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并真空浓缩。色谱法纯化得到标题化合物。

使用一般实施例 D 的方法，可以制备和分离下列化合物。

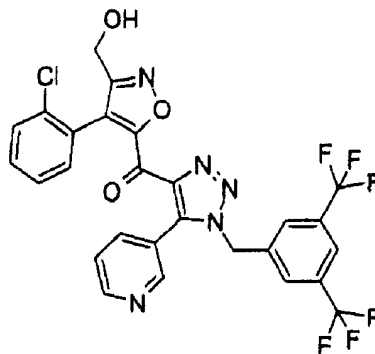


实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
34	吡嗪-2-基	羟甲基	MS(ES) 609.1 (M+1); TLC R <sub>f</sub> = 0.50 (20% CH <sub>3</sub> CN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
35	苯基	羟甲基	MS (ES) 607.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62-7.37 (m, 5H), 7.35 (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).
36	苯基	2-羟乙基	MS (ES) 620.1 (M <sup>+</sup> ); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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).
37	嘧啶-5-基	羟甲基	Exact Mass 608.08; MS (apci): m/z = 609.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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).
38	吡啶-3-基	羟甲基	MS(APCI) m/z 608(M+1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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).

39	吡啶-4-基	羟甲基	MS(ESI) $m/z$ 608.1(M+1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 3.64 (br s, 1H), 4.81(s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.74 (dd, $J = 7.61, 1.76$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.82 (br s, 2H).
40	H	羟甲基	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.84 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); MS (APCI) $m/z$ 530.9 (M+1).
41	吡啶-4-基	2-羟乙基	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 2.50 (br s, 1H), 3.15 (t, $J = 5.87$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 6.05$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.42 (td, $J = 7.61, 1.17$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.71, 1.66$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.79 (m, 2H); MS (ESI) $m/z$ 622.3 (M+1).
42	H	2-羟乙基	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.62 (bs, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.21-7.37 (m, 3H), 7.63-7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.07 (m, 1H); MS (APCI) $m/z$ 527.1 (M-17).

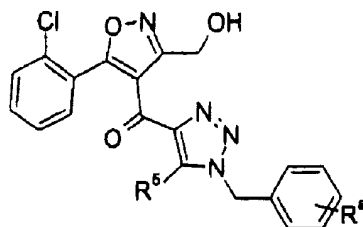
### 实施例 43

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-5-基]-甲酮



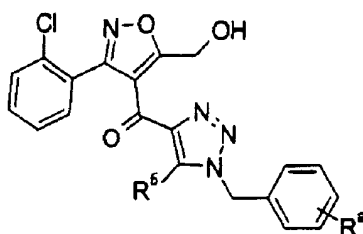
根据一般实施例 D 的方法,可以制备和分离标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.67(dd, 1H,  $J=1.5, 5.0$ ), 8.59(d, 1H,  $J=2.0$ ), 8.07(s, 1H), 7.88(dt, 1H,  $J=1.9, 8.0$ ), 7.72(s, 2H), 7.50(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.36(m, 2H), 5.84(m, 2H), 5.50(br t, 1H,  $J=5.8$ ), 4.49(br s, 2H)。

根据一般实施例 D 的方法,可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	物理参数
44	3,5-二氯	吡啶-4-基	MS (ES) 540.2 (M <sup>+</sup> +1)
45	3,5-二氯	吡啶-3-基	MS (ES) 539.9, 541.9 (M <sup>+</sup> +1), R <sub>f</sub> = 0.355 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
46	3-三氟甲基	吡啶-3-基	MS (ES) 540.1, 542.1 (M <sup>+</sup> +1), R <sub>f</sub> = 0.15 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
47	3-三氟甲基	吡啶-3-基	MS (ES) 540.1, 542.2 (M <sup>+</sup> +1), R <sub>f</sub> = 0.11 (6.7% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
48	2,5-双-三氟甲基	吡啶-3-基	MS (ES) 608.1, 610.2 (M <sup>+</sup> +1), R <sub>f</sub> = 0.37 (50% EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

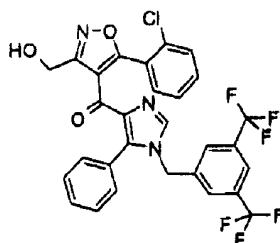
根据一般实施例 D 的方法, 可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	物理参数
49	3,5-二氯	吡啶-3-基	R <sub>f</sub> = 0.15 (2:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 540.0 (M+1)
50	3-三氟甲氧基	吡啶-3-基	R <sub>f</sub> = 0.14 (1:2 Hex/EtOAc); MS (ES) 556.0 (M+1)
51	3,5-二甲基	吡啶-3-基	MS (ES) 500.1 (M+1)
52	2-氟-5-三氟甲基	吡啶-3-基	R <sub>f</sub> = 0.22 1:2 Hex/EtOAc; MS (ES) 558.0 (M+1)
53	2-甲氧基-5-三氟甲氧基	吡啶-3-基	R <sub>f</sub> = 0.13 1:2 Hex/EtOAc; MS (ES) 586.0 (M+1)

#### 实施例 54

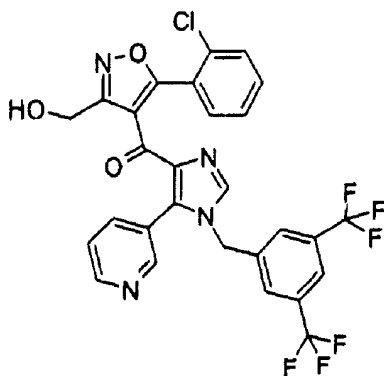
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮



使用一般实施例 D 的方法, 可以制备和分离得到标题化合物。精确质量 605.09; 质谱(aspci): m/z=605.9(M+1), m/z=603.9(M-1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73(s, 2H), 7.52(m, 1H), 7.45-7.05(m, 10), 4.98(s, 2H), 4.67(s, 2H)。

## 实施例 55

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基异噁唑-4-基]-甲酮

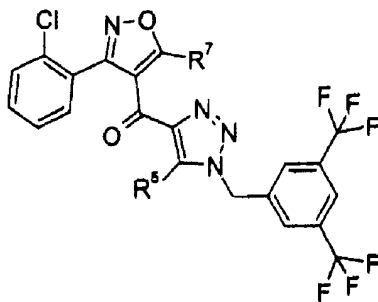


在 THF(1.5 mL)溶解[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-吡啶-3-基-1H-咪唑-4-基][5-(2-氯苯基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基亚甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮(0.136g, 0.20 mmol), 加入乙酸(1.5 mL)和水(0.5 mL)。连接一回流冷凝器并在 60°C 的油浴上搅拌 20 小时。真空浓缩, NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液中中和并用 EtOAc 萃取。MgSO<sub>4</sub> 干燥, 滤纸过滤并真空浓缩。在醚/己烷(1:10)中重结晶得到标题化合物: MS (ES) 607.1(M+1), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69(br s, 1H), 8.58(br s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.64(m, 2H), 7.44-7.28(m, 5H), 7.23(s, 2H), 5.14(s, 2H), 4.76(s, 2H)。

## 一般实施例 E

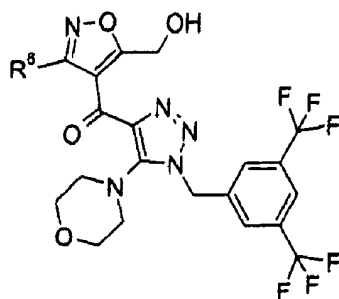
在甲醇中合并合适被保护的醇(1.0 eq), 加入对甲苯磺酸(1.3 eq)并允许在室温下搅拌混合物。18 小时后, 真空浓缩溶液, 在醚中稀释残留物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。硅胶快速色谱法纯化残留物得到标题化合物。

根据一般实施例 E 的方法制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
56	氯	羟甲基	MS (ES) 564.9 (M+1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (30% hexanes in Et <sub>2</sub> O).
57	苯基	羟甲基	MS (ES) 607.0 (M+1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (20% ether in hexanes).
58	4-甲基-吡嗪基-1-基	2-羟基-乙基	MS (ES) 643.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (2.5% MeOH in dichloromethane).
59	硫代吗啉基	2-羟基-乙基	MS (ES) 645.9 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1, (50% EtOAc in hexanes).
60	二甲基-氨基	2-羟基-乙基	MS (ES) 587.9 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (50% EtOAc in hexanes).
61	吗啉	2-羟基-乙基	MS (ES) 629.9 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (50% EtOAc in hexanes).
62	吡啶4-基	2-羟基-乙基	MS (ES) 621.9 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.5 (50% EtOAc in hexanes).
63	吡啶4-基	羟甲基	MS (ES) 608.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (50% EtOAc in hexanes).
64	吡啶3-基	羟甲基	MS (ES) 607.9 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (50% EtOAc in hexanes).
65	氯	1-羟基-1-甲基-乙基	m.p. 116 °C TLC: R <sub>f</sub> = 0.35 (2:1 hexanes/EtOAc) MS(ES) 592.8 (M+1), 574.8 [(M-OH) <sup>+</sup> ]

根据一般实施例 E 的方法制备和分离下列化合物。

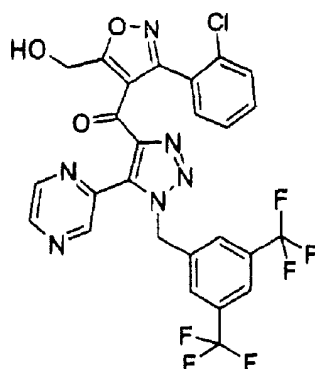


实施例	R <sup>6</sup>	物理参数
66	3-氯-吡啶4-基	MS (ES) 617.0, 619.0 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0.27 (6.25% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
67	4-氯-吡啶3-基	R <sub>f</sub> = 0.30 (6.67% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
68	2-氯-吡啶3-基	MS (ES) 617.0, 619.0 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0.29 (6.25% MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
69	2,6-二氟-苯基	MS (ES) 617.9 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0.40 (10:1 CHCl <sub>3</sub> /MeOH)
70	2,6-二氯-苯基	MS (ES) 649.9 (M <sup>+</sup> +1); R <sub>f</sub> = 0.43 (10:1 CHCl <sub>3</sub> /MeOH)

### 实施例 71

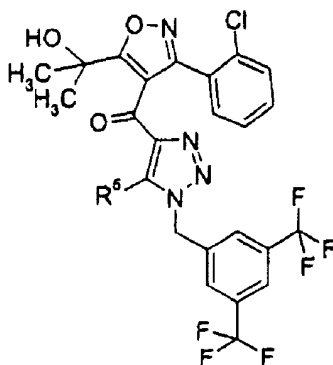
1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-

## 5-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮



在 THF 中溶解[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡嗪-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮(0.45g, 1 eq.)并加入四丁基胺基氟溶液 0.74 mL 1.2 eq., 1 N 的 THF 溶液)。室温下搅拌 1.5 小时, 然后用 EtOAc 稀释并用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液和盐水洗涤。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。硅胶色谱法纯化残留物。MS (ES) 609.1(M+1)<sup>+</sup>; TLC R<sub>f</sub>=0.43 (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)。

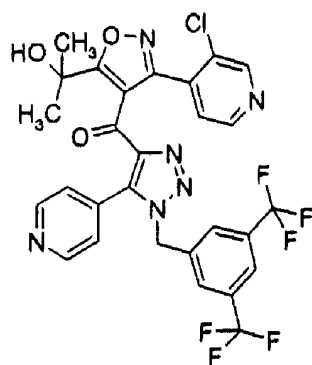
根据实施例 71 的方法, 使用合适的硅醚可以制备下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
72	吡嗪-2-基	MS(ES) 637.2 (M+1) <sup>+</sup> ; TLC R <sub>f</sub> = 0.50 (10% MeOH/CHCl <sub>3</sub> )
73	吗啉基	m.p. 188 °C; TLC: R <sub>f</sub> = 0.38 (1:1 hexanes/EtOAc); MS(ES) 643.9 (M+1), 625.9 (M-OH)

## 实施例 74

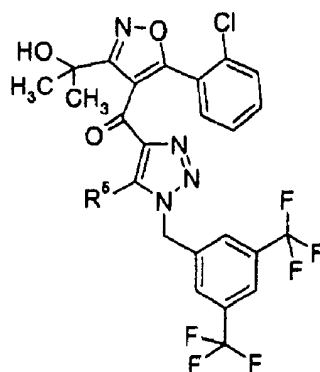
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(3-氯-吡啶-4-基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮



使用实施例 71 的方法，用合适的硅醚可以制备和分离标题化合物。

MS(ES)637.0(M<sup>+</sup>+1); R<sub>f</sub>=0.29 (6.67% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。

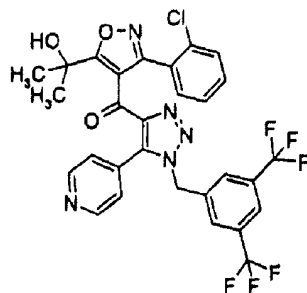
根据类似实施例 71 的方法，可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
75	吡嗪-2-基	R <sub>f</sub> = 0.53 (1:2 Hex/EtOAc); MS (ES) 637.3 (M+1)
76	吗啉基	R <sub>f</sub> = 0.12 (2:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 644.1 (M+1).
77	苯基	MS (ES) 635.1 (M+1); R <sub>f</sub> = 0.32 (2:1 Hex/EtOAc)

### 实施例 78

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



在EtOAc (2.5 mL)中溶解2-氯-N-羟苯基羧亚氨基氯(380 mg, 2.0 mmol, 2 eq.)

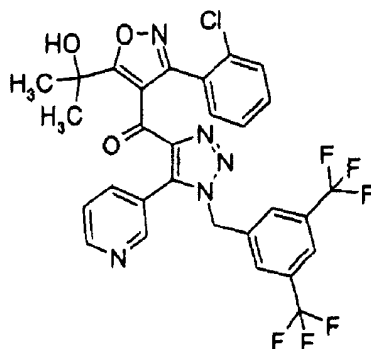


和 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-甲基-4-三甲基硅烷氧基-戊-2-炔基-1-酮(555 mg, 1.0 mmol)。滴加 TEA (348 L, 252 mg, 2.5 eq.)并在室温下搅拌。18 小时后,用 EtOAc (10 mL)稀释。饱和 NaHCO<sub>3</sub>(10 mL)和盐水(5 mL)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。

在 THF (5 mL)中溶解粗残留物并冷却至 0°C。加入 TBAF(Aldrich, 1.2 mL 1 M 的 THF 溶液, 1.2 mmol, 1.2 eq.)。2 小时后, EtOAc 稀释(20 mL)。用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 1:1 至 1:2 梯度)纯化得到标题化合物为黄色固体。己烷/EtOAc 重结晶得到 173 mg (26%)的标题化合物为白色固体。TLC:R<sub>f</sub>=0.2 (1:2 己烷/EtOAc); MS(ES): 636.0(M+1)。

#### 实施例 79

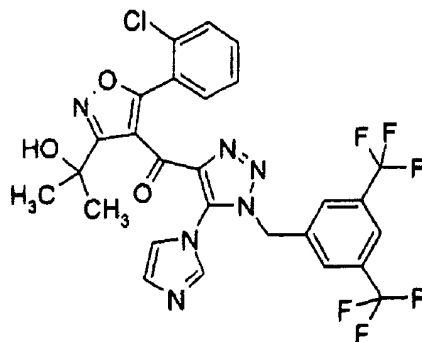
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮



使用实施例 78 的方法可以制备和分离标题化合物。m.p.=105°C; TLC: R<sub>f</sub>=0.86 (1:2 己烷/EtOAc); MS (ES) 618.2 [M-OH]<sup>+</sup>。

#### 实施例 80

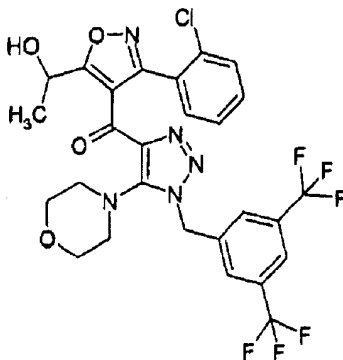
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮



向溶于 DMSO (0.5 mL)的[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮(40 mg, 0.06 mmol)溶液中加入咪唑(41 mg, 0.60 mmol)并加热至 80°C 下 12 小时。冷却至室温并用 EtOAc(3 mL)稀释。用 1 N HCl (3 mL)和 H<sub>2</sub>O (3 mL)洗涤溶液。让有机层通过 Varian Chem Elute 干燥剂筒并浓缩。使用梯度(10:1 至 1:5 己烷/EtOAc)色谱分离粗产物得到标题化合物(18.2 mg, 49%)。R<sub>f</sub>=0.53 (1:5 己烷/EtOAc); MS/ES 625.1 (M+ 1)。

### 实施例 81

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



在 TFA (1 mL)溶解 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(1-叔丁氧基-乙基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮(160 mg, 0.23 mmol)并在室温下搅拌过夜。用 EtOAc (10 mL)稀释并用 1 N NaOH (3x5 mL)、饱和 NaHCO<sub>3</sub>(5 mL)和盐水(5 mL)洗涤。干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。用色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 2:1 至 1:1 梯度)纯化残留物得到 126 mg 白色固体。己烷/EtOAc 重结晶得到 92 mg (63%)的标题化合物。m.p.145-146°C; TLC: R<sub>az</sub> 0.28 (1:1 己烷/EtOAc); MS (ES) 629.9 (M+1)。

### 一般实施例 F

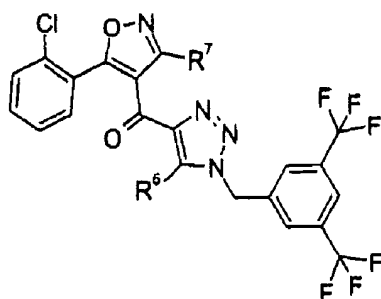
在合适的胺(20-120 eq.)溶解合适的 5-氯三唑(1 eq.)并在 80-110°C 下搅拌。在 TFA(1mL)溶解 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(1-叔丁氧基-乙基)-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮(160 mg, 0.23 mmol)并在室温下搅拌过夜。用 EtOAc(10 mL)稀释并用 1 N NaOH(3× 5 mL)、饱和 NaHCO<sub>3</sub>(5 mL)和盐水(5 mL)洗涤。干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。用色谱法(硅胶,

己烷/EtOAc 2: 1 至 1: 1 梯度)纯化残留物得到 126 mg 白色固体。己烷/EtOAc 重结晶得到 92 mg (63%)的标题化合物。m.p.145-146°C; TLC:  $R_f=0.28$  (1:1 己烷/EtOAc); MS (ES) 629.9 (M+1)。

### 一般实施例 F

在合适的胺(20-120 eq.)溶解合适的 5-氯三唑(1 eq.)并在 80-110°C 下搅拌。在合适的溶剂如甲醇、DMSO 或 THF 中胺可以为溶液。2-20 小时后,用 EtOAc 稀释溶液(25 mL)并用 1 N HCl (20 mL)、水(20 mL)和饱和  $\text{NaHCO}_3$ (20 mL)洗涤。干燥、过滤并浓缩有机相,然后用硅胶快速色谱法纯化残留物。

使用上述方法,用合适的起始原料可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
82	吗啉	羟甲基	MS (ES) 616.1 (M+1), MS (ES-) 614.1 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, J = 1.4, 7.4 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.82 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 4.03 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.74 (m, 4H), 3.00 (m, 4H).
83	吗啉	2-羟乙基	MS (ES) 630.1 (M+1), MS (ES-) 628.0 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.34 (dt, 1H, J = 1.0, 7.4 Hz), 7.26 (dt, 1H, J = 2.0, 7.9 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 1.0, 7.9 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.73 (m, 4H), 3.18 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.00 (m, 4H), 2.24 (br s, 1H).
84	二甲基-氨基	羟甲基	MS (ES) 574.3 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.7, 1.9 Hz) 7.60 (s, 2H), 7.35 (dt, 1H, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.7, 2.0 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 8.0, 1.3 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.22 (br s, 1H), 2.78 (s, 6H).
85	二甲基-氨基	2-羟乙基	MS (ES) 588.1 (M+H), 586.1 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.60 (s, 2H), 7.33 (dt, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.27 (dt, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 8.3, 1.1 Hz), 5.41 (s, 2H), 4.07 (dt, 2H, J = 6.7, 6.1 Hz), 3.20 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.78 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 2.76 (s, 6H).

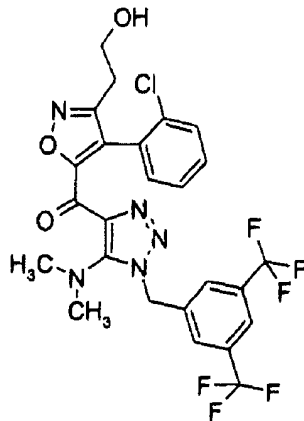
86	硫代吗啉基	2-羟乙基	MS (ES) 646.1 (M+H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.28 (dt, 1H, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 8.0, 1.1 Hz), 5.40 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.19 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.69 (m, 4H).
87	吗啉基	甲基	MS (ES+) 600.1 (M+1), MS (ES-) 598.0 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.33 (dt, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 1.8, 7.4 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 1.1, 8.0 Hz), 5.42 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).
88	吗啉基	环丙基	MS (ES) 626.0 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.33 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.44 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.06 (m, 2H).
89	吗啉基	甲氧基-甲基	MS (ES) 630.1 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.81 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 7.3, 1.9 Hz), 7.68 (s, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.49 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.01 (m, 4H).
90	吗啉基	2,2-二甲氧基-乙基	MS (ES) 674.2 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.66 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.46 (s, 2H), 4.81 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 3.75 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.30 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.01 (m, 4H).
91	二甲基-氨基	甲基	MS (ES) 558.1 (M+H), 556.1 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.61 (s, 2H), 7.32 (dt, 1H, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.24 (dt, 1H, J = 7.2, 1.9 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.41 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.52 (s, 3H).
92	二甲基-氨基	甲氧基-甲基	MS (ES) 588.2 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.85 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 7.4, 1.5 Hz), 7.64 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (s, 6H).
93	二甲基-氨基	2,2-二甲氧基-乙基	MS (ES) 632.1 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.66 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.46 (s, 2H), 4.81 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 3.31 (s, 6H), 3.30 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 2.76 (s, 6H).
94	硫代吗啉基	羟甲基	MS (ES) 632.3 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.10 (br s, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.69 (m, 4H).
95	硫代吗啉基	甲基	MS (ES) 616.1 (M+H), 614.1 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.27 (dt, 1H, J = 7.2, 1.9 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 2.53 (s, 3H).

96	咪唑-1-基	羟甲基	MS [ES] 597.1 (M+H) <sup>+</sup> , 595.1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.6, 1.6 Hz) 7.70 (br s, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.41 (dt, 1H, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.34 (br s, 1H), 7.21 (dd, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.92 (br s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.83 (m, 2H), 3.00 (br s, 1H).
97	咪唑-1-基	甲基	MS [ES] 581.1 (M+H) <sup>+</sup> , 579.1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 7.7, 1.9 Hz) 7.60 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.35 (dt, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.32 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H, J = 8.3, 1.4 Hz), 6.92 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).
98	咪唑-1-基	环丙基	MS (ES) 607.1 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz) 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.42 (t, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 6.94 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).
99	咪唑-1-基	甲氧基-甲基	MS (ES) 611.2 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H, J = 7.5, 2.1 Hz) 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 7.5, 1.4 Hz), 6.91 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).
100	4-甲基-吡嗪基-1-基	羟甲基	MS (ES) 629.3 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.65 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 7.7, 1.3 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.82 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 4.18 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 3.06 (br s, 4H), 2.48 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H).
101	4-甲基-吡嗪基-1-基	甲基	MS (ES) 613.2 (M+H), 611.2 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.63-7.65 (m, 3H) 7.33 (dt, 1H, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 7.2, 1.9 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.40 (s, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).
102	4-异丙基-吡嗪基-1-基	羟甲基	MS (ES) 657.2 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (dt, 1H, J = 7.4, 1.6 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.7, 1.6 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.20 (br s, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.74 (s, 1H, J = 6.7 Hz), 2.55 (m, 4H), 1.05 (d, 6H, J = 6.7 Hz).
103	4-异丙基-吡嗪基-1-基	2-羟乙基	MS (ES) 671.2 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.33 (dt, 1H, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.40 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.04 (br s, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (br s, 4H), 1.04 (d, 6H, J = 7.0 Hz).
104	4-氨甲酰基-吡嗪基-1-基	甲基	MS [ES] 641.2 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.66 (m, 3H) 7.34 (dt, 1H, J = 7.3, 1.5 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 8.0, 1.0 Hz), 5.37-5.47 (m, 4H), 3.33 (dt, 2H, J = 11.7, 2.3 Hz), 2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H).

### 实施例 105

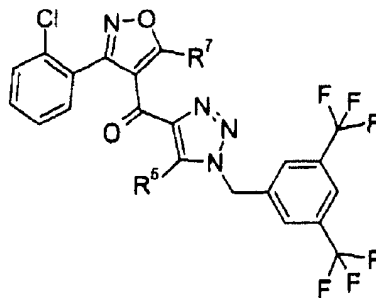
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-二甲基氨基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯

## 基)-3-(2-羟基-乙基)-异噁唑-5-基]-甲酮



根据类似一般实施例 F 的方法, 可以制备和分离标题化合物。MS [ES] 588.1 (M+H)<sup>+</sup>, 586.1 (M-H); <sup>1</sup>NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7.87(s, 1H), 7.71(s, 2H), 7.37(m, 1H), 7.26-7.32(m, 3H), 5.50(s, 2H), 3.93(m, 2H), 2.87(m, 2H), 2.74(s, 6H)。

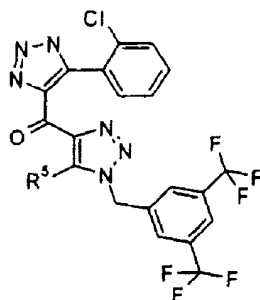
根据类似一般实施例 F 的方法, 可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
106	吗啉基	羟甲基	MS (ES) 616.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (50% EtOAc in hexanes).
107	4-甲基-吡嗪基-1-基	羟甲基	MS (ES) 629.1 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.3 (5% MeOH in dichloromethane).
108	二甲基-氨基	羟甲基	MS (ES) 574.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.4 (50% EtOAc in hexanes).
109	(2-二甲基-氨基-乙基)-甲基-氨基	羟甲基	MS (ES) 631.1 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.2 (5% MeOH in dichloromethane).
110	硫代吗啉基	羟甲基	MS (ES) 632.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.2 (50% EtOAc in hexanes).
111	吗啉基	2-(吗啉基)-乙基	MS (ES) 698.9 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (5% MeOH in dichloromethane).
112	咪唑-1-基	羟甲基	MS (ES) 597.1 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (elute with 20% then 25% acetone in hexanes).
113	吗啉基	H	MS (ES) 586.2 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (50% ether in hexanes).

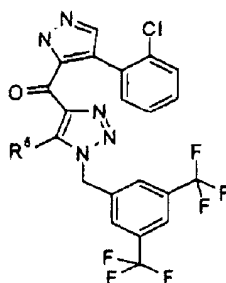
114	咪唑-1-基	H	MS (ES) 586.2 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> =0.1 (50% ether in hexanes).
115	吗啉基	甲氧基-甲基	m.p. 119 °C; TLC: R <sub>f</sub> =0.15 (2:1 hexanes/EtOAc) MS(ES) 629.9 (M+1)

根据一般实施例 F 的方法，可以制备和分离下列化合物。



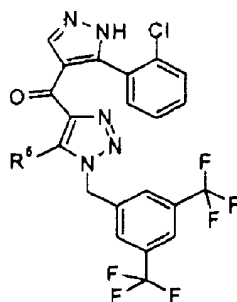
实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
116	吗啉基	MS (ES+) 586.0 (M+1) <sup>+</sup> , MS (ES-) 584.0 (M-1) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 14.68 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 2.99 (m, 4H).
117	二甲基-氨基	MS (ES) 544.0 (M+H), 542.0 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.75 (s, 6H).
118	4-甲基吡嗪基-1-基	MS [ES] 599.1 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.04 (br s, 4H), 2.48 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H).

根据一般实施例 F 的方法，可以制备和分离下列化合物。



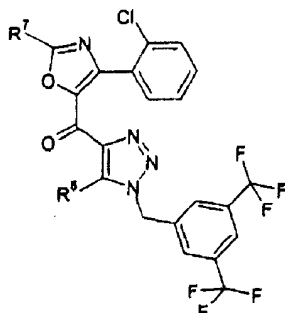
实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
119	吗啉基	MS (ES) 585.1 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 13.25 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 2.99 (m, 4H).
120	二甲基-氨基	MS [ES] 543.1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 13.25 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.72 (s, 6H).
121	4-甲基吡嗪基-1-基	MS [ES] 598.2 (M+H) <sup>+</sup> , 596.1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 13.25 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.00 (br s, 4H), 2.45 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H).
122	硫代吗啉基	MS [ES] 601.0 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.69 (m, 4H).

根据一般实施例 F 的方法，可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
123	吗啉基	MS [ES] 585.1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.97 (m, 4H).
124	二甲基-氨基	MS [ES] 542.9 (M) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 11.67 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 2.68 (s, 6H).
125	硫代吗啉基	MS [ES] 601.1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 8.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.65 (m, 4H).

根据一般实施例 F 的方法，可以制备和分离下列化合物。



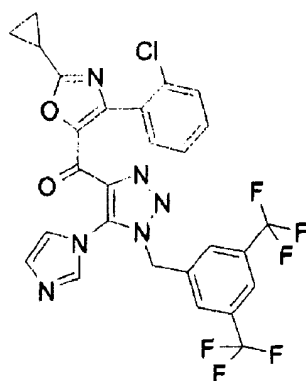
实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
126	吗啉基	甲基	MS (ES) 600.2 (M+1), (ES) 598.2 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (dd, 1H, J = 1.5, 7.4 Hz), 7.30 (dt, 1H, J = 1.3, 7.3 Hz), 7.23 (dt, 1H, J = 1.9, 7.4 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 1.1, 7.8 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.64 (s, 3H).
127	吗啉基	异丙基	MS (ES) 628.2 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.22 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.26 (s, 1H, J = 6.7 Hz), 3.01 (m, 4H), 1.46 (d, 6H, J = 6.7 Hz).



128	吗啉基	环丙基	MS [ES] 626.1 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (dd, 1H, J = 7.3, 1.4 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 7.3, 1.4 Hz), 7.22 (dt, 1H, J = 7.3, 1.4 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 1.17-1.34 (m, 4H).
129	咪唑基-1-基	甲基	MS (ES) 581.1 (M+H), <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).
130	咪唑基-1-基	异丙基	MS (ES) 609.1 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, J = 7.5, 1.7 Hz), 7.52 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.25 (s, 1H, J = 6.9 Hz), 1.45 (d, 6H, J = 6.9 Hz).

### 实施例 131

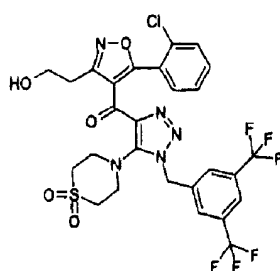
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-环丙基-噁唑-5-基]-甲酮



向溶于 DMSO (1.0 mL) 的 [1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯苯基)-2-环丙基-噁唑-5-基]-甲酮 (0.16 g, 0.28 mmol) 中加入咪唑 (0.37 g, 5.44 mmol)。80°C 下加热 18 小时。用 EtOAc 稀释反应混合物并用水和盐水洗涤, 然后干燥、过滤并浓缩。使用线性梯度为 30% 至 70% EtOAc (在己烷中) 快速色谱法纯化得到标题化合物 (0.15 g, 76%)。(光谱数据见 P113)

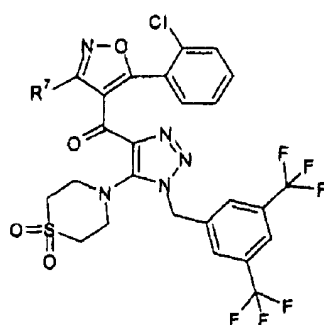
### 实施例 132

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-(1,1-二氧化-1λ-硫代吗啉-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



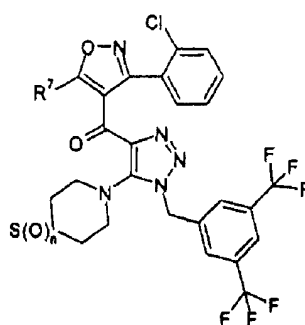
在二氯甲烷(3.0 mL)合并[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-(硫代吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基-异噁唑-4-基]-甲酮(0.17 g, 0.26 mmol), 加入 3-氯过氧苯甲酸(0.12 g, 0.50 mmol)并在室温下搅拌。2 小时后, 用 EtOAc 稀释, 用 1 N NaOH、水和盐水洗涤、干燥、过滤, 并浓缩。使用线性梯度为 50%至 80% EtOAc(己烷溶液)快速色谱法纯化得到标题化合物。MS (ES) 678.0 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) 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)。

根据类似实施例 132 的方法, 可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>7</sup>	物理参数
133	羟甲基	MS (ES) 664.0 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.92 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz) 7.61 (s, 2H), 7.44 (dt, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.36 (dt, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.1, 0.9 Hz), 5.48 (s, 2H), 4.85 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 3.75 (t, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.15 (m, 4H).
134	甲基	MS [ES] 648.1 (M+H) <sup>+</sup> , 646.0 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 7.7, 1.9 Hz) 7.62 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (dt, 1H, J = 7.9, 2.2 Hz), 7.15 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.53 (s, 3H).

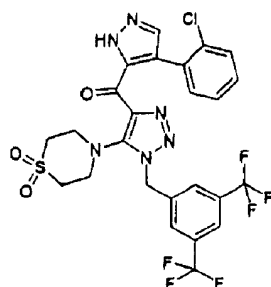
根据类似实施例 132 的方法, 可以制备和分离下列化合物。



实施例	n	R <sup>7</sup>	物理参数
135	1	羟甲基	MS (ES) 648.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.2 (acetone).
136	2	羟甲基	MS (ES) 664.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (60% EtOAc in hexanes).
137	3	2-羟-乙基	MS (ES) 645.9 (M <sup>+</sup> +1); TLC R <sub>f</sub> = 0.1 (50% EtOAc in hexanes).

### 实施例 138

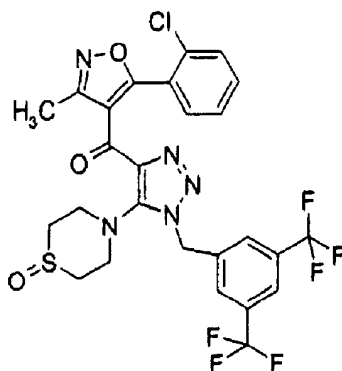
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-(1,1-二氧化-1λ-硫代吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[4-(2-氯-环己基-2,4-二烯基)-2H-吡唑-3-基]-甲酮



使用实施例 132 的方法，用合适的起始原料可以制备和分离标题化合物。  
MS [ES] 633.0(M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 13.4(br s, 1H), 8.10(s, 2H), 8.04(s, 1H), 7.64(br s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.28(m, 2H), 5.93(s, 2H), 3.55(m, 4H), 3.20(m, 4H)。

### 实施例 139

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-(1-氧代-1λ-硫代吗啉-4-基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-甲基异噁唑-4-基]-甲酮

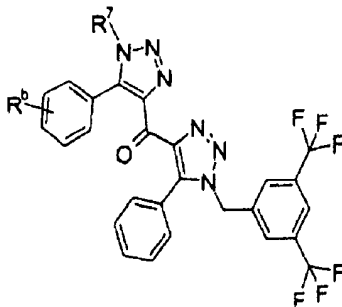


向溶于甲醇(4.0 mL)的[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-硫代吗啉-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-甲基异噁唑-4-基]-甲酮(0.9g, 0.15 mmol)溶液中加入30%过氧化氢水溶液(2.0 mL, 过量)并在室温下搅拌24小时。用水稀释反应混合物,用EtOAc萃取,然后干燥、过滤并浓缩。使用线性梯度为2%至4% EtOAc(在己烷中)快速色谱法纯化得到标题化合物(15 mg, 16%)。MS [ES] 632.1 (M+H)<sup>+</sup>, 630.1 (M-H)<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7.90(s, 1H), 7.71(dd, 1H, J=7.8, 1.9 Hz), 7.62(s, 2H), 7.38(dt, 1H, J=7.9, 1.6 Hz), 7.31(dt, 1H, J=7.9, 1.9 Hz), 7.15(dd, 1H, J=7.8, 1.6 Hz), 5.45(s, 2H), 3.83(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.87-2.96(m, 4H), 2.52(s, 3H)。

#### 一般实施例 G

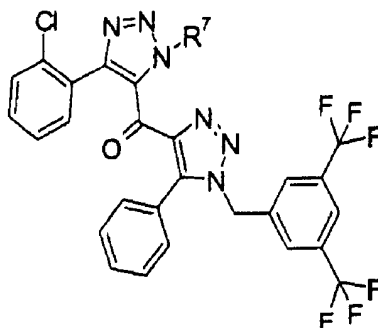
高压釜内在甲苯(0.1 M)中溶解感兴趣的炔(1 eq.), 加入感兴趣的叠氮化物(2 eq.), 并放置在 120°C 的浴器上。48 小时后, 浓缩并用硅胶色谱法纯化。可以用三甲代甲硅烷基叠氮化物来制备未被取代的三唑。

根据一般实施例 G 的方法可以制备和分离下列化合物。



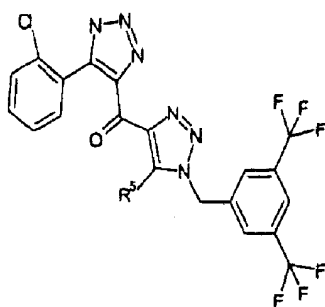
实施例	R <sup>7</sup>	R <sup>b</sup>	物理参数
140	H	2-氯	MS (ES) 577.2 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.89 (s, 1H), 7.62-7.25 (m, 12H), 5.68 (s, 2H).
141	H	H	MS (ES) 543.3 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.99 (ap q, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66-7.23 (m, 11H), 5.67 (s, 2H).
142	H	4-氟	MS (ES) 561.3 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.09 (m, 11H), 5.67 (s, 2H).
143	H	3-三氟甲基	MS (ES) 611.3 (M+1), δ 8.19 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60-7.13 (m, 9H), 5.56 (s, 2H).
144	H	2-氟	MS (ES) 561.3 (M+1), δ 7.75 (s, 1H), 7.61-6.96 (m, 11H), 5.54 (s, 2H).
145	2-吡咯烷-1-基-乙基	2-氯	MS (ES) 674.2 (M+1), TLC (50% EtOAc/Hexane), R <sub>f</sub> = 0.59
146	[(1,3]-二噁烷-2-基)-甲基	2-氯	MS (ES) 663.6 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.82 (s, 1H), 7.51-7.37 (m, 9H), 7.22 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.28 (ab q, 1H), 4.54 (dd, J = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 3.83-3.63 (m, 4H).

根据一般实施例 G 的方法可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>7</sup>	物理参数
147	2-吡咯烷-1-基-乙基	MS (ES) 674.2 (M+1); TLC R <sub>f</sub> = 0.59 (50% EtOAc/Hexane).
148	[(1,3]-二噁烷-2-基)-甲基	MS (ES) 663.6 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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).

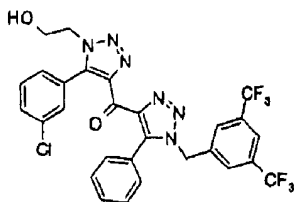
根据一般实施例 G 的方法可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
149	吡啶-3-基	Exact Mass 577.09; MS (ESI) <i>m/z</i> 576.3 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5.66 (s, 2H), 7.30-7.56 (m, 8H), 7.84 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, <i>J</i> = 1.87 Hz), 8.76 (m, 1H)
150	吡啶-4-基	Exact Mass 577.09, MS (ESI) <i>m/z</i> 576.3 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5.61 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.85 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.77 (d, 2H, <i>J</i> = 5.66 Hz).
151	甲基	MS [ES] 515.1 (M+H) <sup>+</sup> , 513.1 (M-H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 15.25 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

### 实施例 152

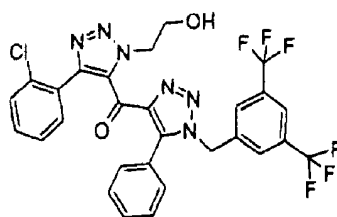
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-1-(2-羟基乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮



在 THF(5 mL, 0.2 M)溶解[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[1-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-5-(2-氯苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮(0.43g, 0.58 mmol), 加入叔丁基铵氟(0.88 mL 1 M 的 THF 溶液, 1.5 eq.), 并在室温下搅拌。反应完成后, 浓缩并用硅胶色谱法纯化。MS (ES) 621.0 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82(s, 1H), 7.53-7.19(m, 11H), 5.59(s, 2H), 4.40-3.98(s, 4H), 2.06(br s, 1H)。

### 实施例 153

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(2-羟基乙基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮



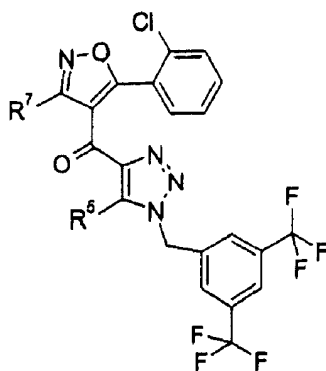
使用类似实施例 152 的方法可以制备和分离标题化合物。MS (ES) 621.0 (M+1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86-7.09(m, 12H), 5.44(s, 2H), 4.80(t, J=5.0 Hz, 2H), 4.16(m, 2H), 2.56(t, J=6.0 Hz, 1H)。

#### 一般实施例 H

向溶于二氯甲烷(0.05M-0.5M)中的合适的醇(1 eq.)溶液中加入 Dess-Martin 过碘酸盐(1.5 eq.)。0°C下搅拌 30 分钟,然后在室温搅拌 1-5 小时。用醚稀释并用冷 0.1N NaOH、水和盐水洗涤。干燥、过滤并浓缩有机相,用快速色谱法纯化粗产物得到标题化合物。

作为替代方式,在  $\text{N}_2$  保护下,向烘干烧瓶装入草酰氯(2M 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液, 1.2 eq.)并用干冰/丙酮冰凌冷冻。用注射器慢慢加入 DMSO (3 eq.)并搅拌 15 分钟。向无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中用注射器慢慢加入感兴趣的醇(1 eq.)并搅拌 1 小时。用注射器慢慢加入 TEA(5 eq.)并搅拌 2 小时。这时浴器允许不通  $\text{N}_2$ 。用水中止反应,用醚萃取,  $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤并真空浓缩得到标题化合物。

使用一般实施例 H 的方法制备和分离下列化合物。



实施 例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
154	吗啉基	-CHO	MS (ES) 614.0 (M+1), MS (ES-) 612.0 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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).
155	吗啉基	CH <sub>2</sub> -CHO	MS (ES) 628.1 (M+1), MS (ES-) 626.0 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.82 (t, 1H, J = 1.0 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.38 (dt, 1H, J = 1.3, 7.8 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.10 (d, 2H, J = 1.0 Hz), 3.72 (m, 4H), 2.97 (m, 4H).
156	二甲基-氨基	-CHO	MS (ES) 572.1 (M+H), 570.1 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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).
157	硫代吗啉基- 1,1-二氧化基	CH <sub>2</sub> -CHO	MS (ES) 572.1 (M+H), 570.1 (M-H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.81 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.60 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.38 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.48 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.12 (m, 4H).
158	甲基	-CHO	MS (ES) 543.0 (M+H), 541.0 (M-H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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).
159	甲基	CH <sub>2</sub> -CHO	MS (ES) 556.9 (M+1), MS (ES-) 554.9 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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).
160	吡啶-4-基	-CHO	MS (ES) 606.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 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).
161	苯基	-CHO	MS (ES) 605.0 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 10.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62-7.10 (m, 11H), 5.48 (s, 2H).
162	吡嗪-2-基	-CHO	TLC R <sub>f</sub> 0.54 (EtOAc); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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).

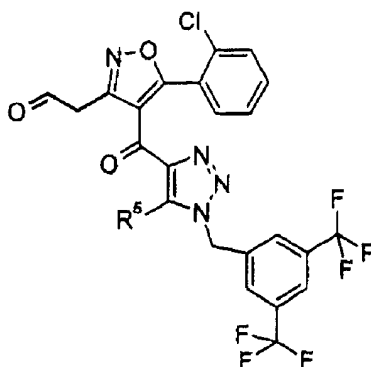
### 一般实施例 I

在丙酮/水(4: 1)溶解感兴趣的乙缩醛(1 eq.)并加入对二苯基磺酸(1 eq)。连接回流冷凝器并在 60°C 下加热混合物过夜。用饱和水溶液 NaHCO<sub>3</sub> 中和, EtOAc 萃取, MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。

另外地, 在高压釜内, 用乙酸/水(2:1, 0.1M)稀释感兴趣的乙缩醛(1 eq.)并在 125°C 下加热 48 小时。浓缩混合物并将残留物溶解在 EtOAc。饱和水溶液 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。

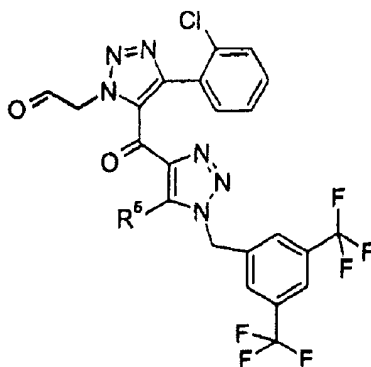


使用上述其中一种方法和合适的起始原料，可以制备分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
163	苯基	MS (ES) 619.0 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 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).
164	吡嗪-2-基	MS (ES) 621.1 (M+1), TLC (50% EtOAc/Hexane x 3), R <sub>f</sub> = 0.30.

根据一般实施例 I 的方法可以制备和分离下列化合物。

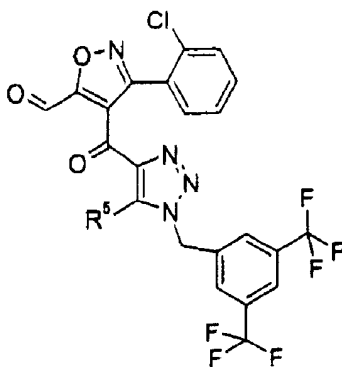


实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
165	苯基	MS (ES) 619.0 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.70 (s, 1H), 7.87-7.07 (m, 12H), 5.49 (s, 2H), 5.43 (s, 2H).
166	吡啶-3-基	TLC R <sub>f</sub> 0.04 (75% EtOAc/Hexane), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.60 (s, 1H) indicates aldehyde
167	吡啶-4-基	TLC R <sub>f</sub> 0.07 (75% EtOAc/Hexane), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.61 (s, 1H) indicates aldehyde
168	吡嗪-2-基	TLC R <sub>f</sub> 0.07 (50% EtOAc/Hexane), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.75 (s, 1H) indicates aldehyde

#### 一般实施例 J

在二氯甲烷中合并合适的醇(1.0 eq.)，加入 Dess-Martin 过碘酸盐(2.0 eq.)并允许室温下搅拌混合物 1 小时，真空浓缩并用醚稀释残留物，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层，过滤并真空浓缩。用硅胶色谱法纯化得到标题化合物。

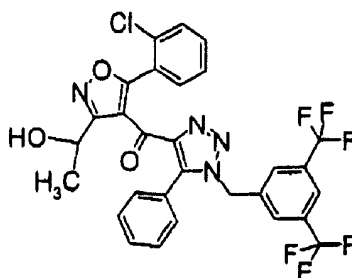
根据一般实施例 J 的方法可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
169	吗啉基	MS (ES) 614.1 (M+1); TLC (50% ether in hexanes): R <sub>f</sub> = 0.1.
170	苯基	MS (ES) 605.0 (M+1); TLC (33% EtOAc in hexanes): R <sub>f</sub> = 0.1.

#### 实施例 171

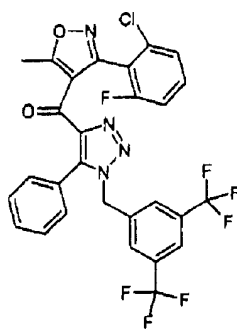
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-(1-羟基乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮



在 N<sub>2</sub> 保护下、于-78℃向溶于 THF (0.6 mL) 的 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛(75 mg, 0.12 mmol) 中加入甲基溴化镁(120 μL, 3.0 M 的 Et<sub>2</sub>O 溶液)。允许反应加热至 0℃ 并搅拌二小时, 然后用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液(1 mL)中止反应。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)稀释混合物, 用水(1 mL)和盐水(1 mL)洗涤。让有机层通过 Varian ChemElute 干燥剂筒并浓缩。使用梯度(10:1 至 2:1 己烷/EtOAc)色谱纯化残留物得到标题化合物(4.3 mg, 6%)。MS/ES (M+1)=620.9。

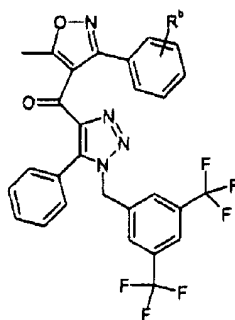
#### 实施例 172

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-基]-甲酮



在  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (32 mg) 在除气的 1, 4-二噁烷 (3.0 mL) 存在下,  $80^\circ\text{C}$  下加热 3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-碳酰氯 (187 mg, 0.681 mmol) 和 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-4-(三-正丁基锡烷基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑 (300 mg, 0.454 mmol) 混合物。18 小时后, 真空浓缩并用硅胶色谱法纯化残留物得到标题化合物 (50% 产率) 为淡黄色泡沫。MS (ES) 609.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ); TLC  $R_f = 0.1$  (6% 丙酮的己烷溶液)。

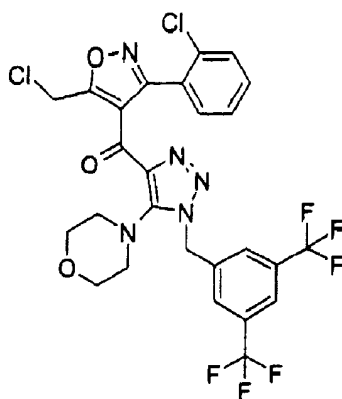
根据类似实施例 172 的方法可以制备和分离下列化合物。



实施例	$\text{R}^b$	物理参数
173	2-氯	MS (ES) 591.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ); TLC $R_f = 0.1$ (10% acetone in hexanes).
174	2,6-二氯	MS (ES) 625.0 ( $\text{M}^+ + 1$ ); TLC $R_f = 0.1$ (6% acetone in hexanes).

### 实施例 175

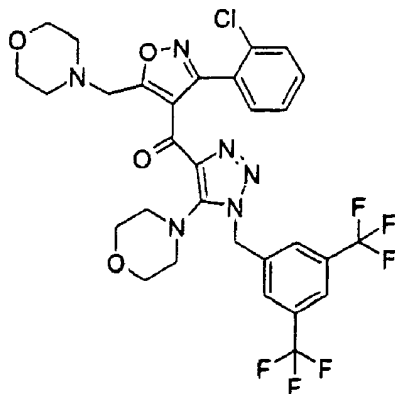
1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-氯甲基-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮



向溶于二氯甲烷(5.0 mL)和 THF(5.0 mL)的[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-羟甲基异噁唑-4-基]-甲酮(1.0 g, 1.62 mmol)冰冷溶液中加入 N,N-二甲基氨基吡啶(119 mg, 0.974 mmol)、对甲苯磺酰氯(465 mg, 2.44 mmol)和三乙胺。加热混合物至室温。1 小时后, 真空浓缩。二氯甲烷(50 mL)稀释并用水(3×40 mL)洗涤。干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩。用硅胶快速色谱法纯化残留物得到标题化合物(59%产率)为褐色油状物。MS (ES) 634.1 (M<sup>+</sup>+1); TLC R<sub>f</sub>=0.5 (50% EtOAc 的己烷溶液)。

#### 实施例 176

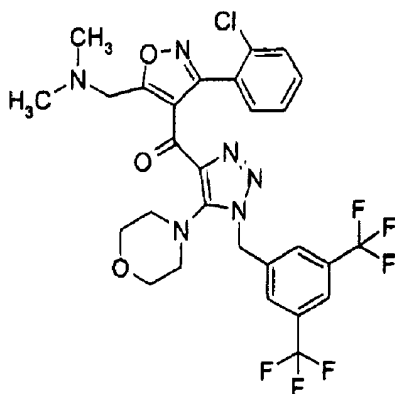
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-吗啉基-4-基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮



在 50 °C 下加热[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-氯甲基-3-(2-氯苯基)-异噁唑-4-基]-甲酮(100 mg, 0.158 mmol)、三乙胺(80 mg, 0.790 mL)和吗啉(0.79 mL)混合物 18 小时。冷却至室温, 用二氯甲烷(50 mL)稀释混合物并用水(4×40 mL)洗涤。用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥本有机层、过滤并真空浓缩。硅胶快速色谱法纯化残留物得到标题化合物(93%产率)为褐色油状物。MS (ES) 685.2 (M<sup>+</sup>+1); TLC R<sub>f</sub>=0.1 (75% EtOAc 的己烷溶液)。

## 实施例 177

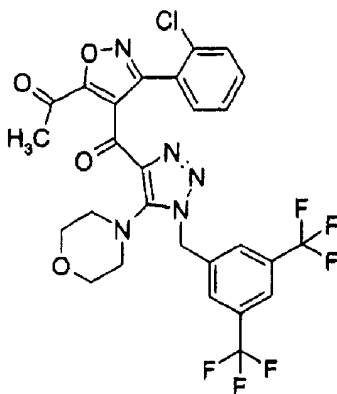
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-二甲基氨基甲基-异噁唑-4-基]-甲酮



使用类似实施例 176 的方法可以制备和分离标题化合物。MS (ES) 643.2 ( $M^+ + 1$ ); TLC  $R_f = 0.1$  (75% EtOAc 的己烷溶液)。

## 实施例 178

1-[4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-5-基]-乙酮

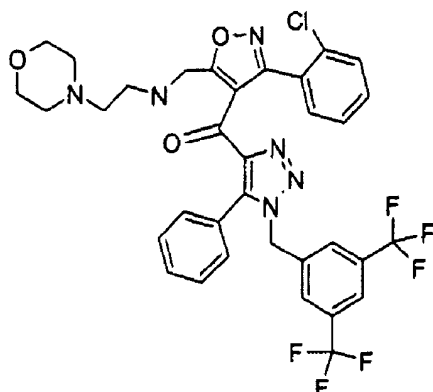


向[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-吗啉基-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-(1-羟基乙基)-异噁唑-4-基]-甲酮(20.0 mg, 0.032 mmol)中加入Dess-Martin过碘酸盐(27.0 mg, 0.064 mmol)。在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩并用醚稀释残留物,饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。用无水  $MgSO_4$  干燥有机层、过滤并真空浓缩。硅胶快速色谱法纯化残留物得到标题化合物(99%产率)为褐色油状物。MS (ES) 628.1 ( $M^+ + 1$ ); TLC  $R_f = 0.1$  (50% EtOAc 的己烷溶液)。

## 实施例 179

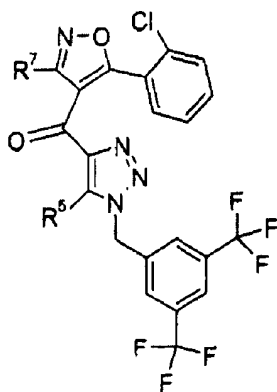
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-5-

## [(2-吗啉-4-基-乙胺基)-甲基]-异噁唑-4-基)-甲酮



向溶于 1,2-二氯乙烷(2.5 mL)的 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基]-3-(2-氯苯基)-异噁唑-5-甲醛(150 mg, 0.248 mmol)溶液中加入 4-(2-氨基乙基)-吗啉(129 mg, 0.992 mmol)。然后加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (157 mg, 0.744 mmol)并允许在室温下搅拌混合物。3 小时后,用水中止反应并用 EtOAc(2X50 mL)萃取。 $\text{MgSO}_4$  干燥有机层、过滤并真空浓缩。硅胶快速色谱法纯化残留物得到标题化合物(61%产率)为褐色油状物。MS (ES) 720.1( $\text{M}^+ + 1$ ); TLC  $R_f = 0.1$  (EtOAc)。

根据类似实施例 179 的方法可以制备和分离以下化合物。

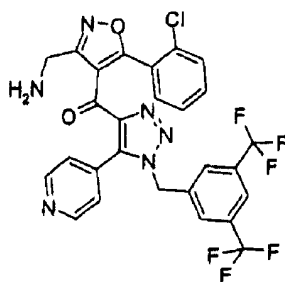


实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
180	苯基	异丙基-氨基-甲基	MS (ES) 648.0 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.74 (s, 1H), 7.63-7.10 (m, 11H), 5.36 (s, 2 H), 3.98 (s, 2H), 2.73 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
181	苯基	吗啉-甲基	MS (ES) 676.0 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.84 (s, 1H), 7.72-7.22 (m, 11H), 5.53 (s, 2 H), 3.88 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.43 (m, 4H).
182	苯基	二甲基-氨基-甲基	MS (ES) 634.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.73 (s, 1H), 7.63-7.05 (m, 11H), 5.44 (s, 2 H), 3.69 (s, 2H), 2.06 (s, 6H).
183	苯基	二乙基-氨基-甲基	MS (ES) 662.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.84 (s, 1H), 7.72-7.22 (m, 11H), 5.54 (s, 2 H), 3.88 (s, 2H), 2.40 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 6H).
184	苯基	吡咯烷-1-基-甲基	MS (ES) 660.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.73 (s, 1H), 7.62-7.11 (m, 11H), 5.45 (s, 2 H), 3.88 (s, 2H), 2.36 (br s, 4H), 1.53 (br s, 4H).
185	苯基	2-(二乙基-氨基)-乙基	MS (ES) 676.2 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.74-6.96 (m, 9H), 5.43 (s, 2 H), 3.93 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (qd, J = 7.2, 2.0 Hz, 4H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 6H).
186	苯基	2-(异丙基-氨基)-乙基	MS (ES) 662.2 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.14 (m, 10H), 5.45 (s, 2 H), 3.17 (app t, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
187	苯基	2-(吗啉基)-乙基	MS (ES) 690.2 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.60-7.16 (m, 10H), 5.44 (s, 2 H), 3.62 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (ap t, J = 4.5 Hz, 4H).
188	苯基	2-(二甲基-氨基)-乙基	MS (ES) 648.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.80 (s, 1H), 7.45-6.85 (m, 11H), 5.39 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.14 (s, 6H).
189	苯基	2-(吡咯烷-1-基)-乙基	MS (ES) 674.1 (M+1), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.70 (s, 1H), 7.40-6.85 (m, 11H), 5.34 (s, 2 H), 3.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.85 (m, 4H).
190	苯基	甲基氨基-甲基	MS/ES(M+1):620.0; R <sub>f</sub> = 0.38 (10:1 CHCl <sub>3</sub> /MeOH)
191	苯基	乙基氨基-甲基	MS/ES(M+1):634.1; R <sub>f</sub> = 0.39 (10:1 CHCl <sub>3</sub> /MeOH)
192	甲基	吡咯烷-1-基-甲基	LC/MS (ES) 598.0 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 1.58 (m, 4H).
193	甲基	吗啉基-甲基	LC/MS (ES) 614.0 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (m, 4H).

194	吗啉基	吗啉基-甲基	MS (ES+) 685.1 (M+1), MS (ES-) 683.1 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.38 (m, 4H).
195	吗啉基	吡咯烷-1-基-甲基	MS (ES+) 669.1 (M+1), MS (ES-) 667.1 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 1.65 (m, 4H).
196	吗啉基	二甲基-氨基-甲基	MS (ES+) 643.0 (M+1), MS (ES-) 641.1 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.72 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.06 (s, 6H).
197	吡啶-3-基	吗啉基-甲基	Exact Mass 676.5; MS (ESI) <i>m/z</i> 677.5 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.41-2.43 (t, 4H, <i>J</i> = 4.62 Hz), 3.44-3.46 (t, 4H, <i>J</i> = 4.44 Hz), 3.86 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.26-7.44 (m, 6H), 7.58 (dt, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.77-8.78 (dd, 1H).
198	吡啶-4-基	吗啉基-甲基	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.41 (br s, 4H), 3.49 (br s, 4H), 3.91 (br s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.12 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.78 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.77 (m, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 677.3 (M+1).

### 实施例 199

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



在 THF(2 mL)中合并[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-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(0.30 g, 0.49 mmol)、联苯磷酸基叠氮化物(0.13 mL, 0.59 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]未析出的-7 烯(0.09 mL, 0.59 mmole)并在室温下搅拌过夜。滤出固体并浓缩滤液。在 THF(2 mL)中溶解粗产物, 加入三苯基膦(0.16 g, 0.59 mmole)和几滴水。搅拌混合物过夜。纯化继续通过短硅胶吸附柱(用 EtOAc、在 EtOAc 的 2% 甲醇、在 EtOAc 的 5% 甲醇/2% NH<sub>4</sub>OH (aq) 梯度洗脱)、一种 SCX 塔(用 1:1 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 然后在甲醇中 3.5 M NH<sub>3</sub>)并再次用短硅胶吸附柱(用 EtOAc、在 EtOAc 的 5% 甲醇/2% NH<sub>4</sub>OH

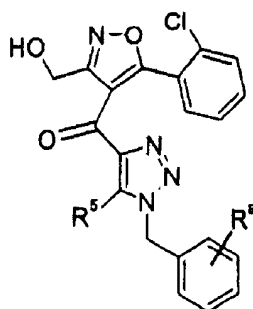


(aq)梯度洗脱)纯化得到黄色油状物。(0.14 g, 47%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.07(s, 2H), 5.45(s, 2H), 7.18-7.25(m, 3H), 7.30-7.40(m, 3H), 7.44(t, J=7.42 Hz, 1H), 7.74(d, J=7.62 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 8.81(m, 2H); MS (ESI) m/z 607.1 (M+1)。

### 一般实施例 K

向溶于甲苯(0.25 M)中的适当的炔溶液中加入感兴趣的叠氮化物(2 eq)。在密封管中 120°C 下加热反应 18 小时。浓缩溶液并用硅胶色谱法纯化残留物得到标题化合物。

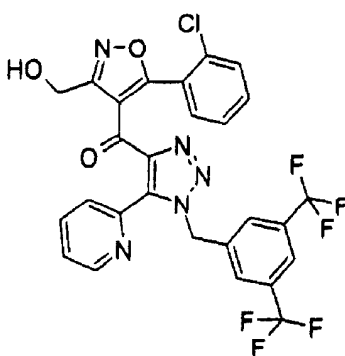
根据一般实施例 K 的方法, 可以制备和分离以下化合物。



实施例	R <sup>a</sup>	R <sup>5</sup>	物理参数
200	3,5-二氯	异丙基	R <sub>f</sub> = 0.12 (2:1 Hex/EtOAc). MS (ES) 505.0 (M+1)
201	3,5-二甲基	异丙基	R <sub>f</sub> = 0.19 (2:1 Hex/EtOAc). MS (ES) 465.1 (M+1)
202	3,5-二氯	甲基	R <sub>f</sub> = 0.11 (2:1 Hex/EtOAc). MS (ES) 477.0 (M+1)
203	3,5-二甲基	甲基	R <sub>f</sub> = 0.14 (2:1 Hex/EtOAc). MS (ES) 437.1 (M+1)
204	3-氟-5-三氟甲基	甲基	R <sub>f</sub> = 0.11 (2:1 Hex/EtOAc). MS (ES) 495.0 (M+1)
205	3,5-双-三氟甲基	异丙基	R <sub>f</sub> = 0.53 (2:1 Hex/EtOAc). MS (ES) 573.0 (M+1)
206	3-氟-5-三氟甲基	异丙基	R <sub>f</sub> = 0.11 2:1 Hex/EtOAc. MS (ES) 523.0 (M+1)
207	2-氟-5-三氟甲基	异丙基	R <sub>f</sub> = 0.18 2:1 Hex/EtOAc. MS (ES) 523.0 (M+1)
208	4-氟-3-三氟甲基	异丙基	R <sub>f</sub> = 0.08 2:1 Hex/EtOAc. MS (ES) 523.0 (M+1)
209	3,5-二甲基	甲基	R <sub>f</sub> = 0.14 2:1 Hex/EtOAc. MS (ES) 437.1 (M+1)

### 实施例 210

[1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-5-吡啶-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

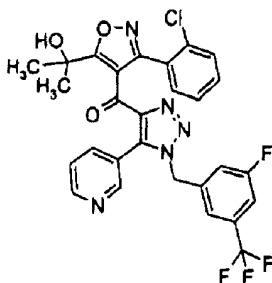


在甲苯(10.0 mL)中溶解 1-[5-(2-氯苯基)-3-(四氢化吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-2-基-丙酮(0.27 g, 0.64 mmol), 加入 1-叠氮甲基-3,5-双-三氟甲基苯(0.26 g, 0.95 mmol)并加热至 100°C。18 小时后, 浓缩反应混合物并用线性梯度为 15%至 40% EtOAc 的己烷溶液的快速色谱法纯化粗产物得到[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-环己烷氧甲基-异噁唑-4-基]-甲酮。将原料溶解在甲醇(15.0 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水化物(0.09 g, 0.48 mmol)并在室温下搅拌 3 小时。

用 1 N NaOH 稀释反应混合物并用 EtOAc 萃取。用水和盐水洗涤有机层, 然后干燥、过滤并浓缩。用在己烷中为 50%至 70%EtOAc 线性梯度的快速色谱法纯化残留物得到那标题化合物(0.11 g, 46%)。MS [ES] 607.1(M)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.79(d, 1H, J=4.1 Hz), 7.88(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.67(dd, 1H, J=7.9, 1.6 Hz), 7.62(s, 2H), 7.47(m, 1H), 7.39(t, 1H, J=7.4 Hz), 7.30(dt, 1H, J=7.4, 1.8 Hz), 7.17(d, 1H, J=7.9 Hz), 5.87(s, 2H), 4.87(s, 2H), 3.92(br s, 1H)。

#### 实施例 211

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

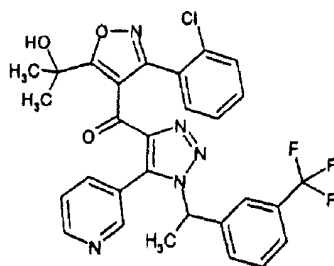


在 10 mL 螺旋帽试管中, 在甲苯(1 mL)中溶解 1-[3-(2-氯苯基)-5-(1-甲基-1-三甲基硅烷氧基-乙基)-异噁唑-4-基]-3-吡啶-3-基-丙酮(60 mg, 0.137 mmol)并加

入1-叠氮甲基-3-氟-5-三氟甲基-苯(60 mg, 0.273 mmol, 2 eq.)。封闭试管并在密封加热器中温热至 120°C。24 小时后, 冷却至室温, 并且加入 TBAF (0.25 mL 1 M 的 THF 溶液, 0.25 mmol, 1.8 eq.)。1 小时后, 浓缩混合物并用色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc<sub>3</sub>: 1 至 1: 2 梯度)纯化残留物得到 26 mg (33%) 的固体标题化合物。m.p.180 °C; TLC: R<sub>f</sub>=0.38 (1:2 己烷/EtOAc); MS (ES) 586.1(M+1), 568.1[(M-OH)+]。

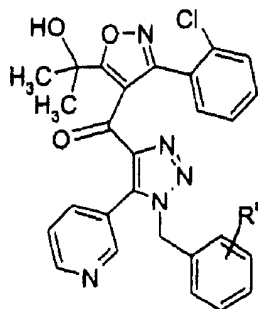
### 实施例 212

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



根据类似实施例 211 的方法, 用适当的起始原料可以制备和分离标题化合物。TLC: R<sub>f</sub>=0.27(1:2 己烷/EtOAc); MS (ES) 582.1(M+1), 564.1[(M-OH)+]。

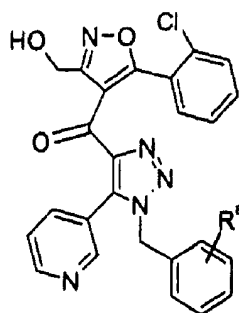
用类似实施例 211 的方法可以制备和分离以下化合物。



实施例	R <sup>a</sup>	物理参数
213	3,5-二氯	m.p. 187 °C; TLC: R <sub>f</sub> =0.35 (1:2 hexanes/EtOAc); MS(ES) 568.1 (M+1), 550.0 [(M-OH) <sup>+</sup> ]
214	3,5-二甲基	TLC: R <sub>f</sub> =0.52 (1:2 hexanes/EtOAc); MS(ES) 528.2 (M+1), 510.2 [(M-OH) <sup>+</sup> ]
215	2-甲氧基-5-三氟-甲氧基	TLC: R <sub>f</sub> =0.23 (1:2 hexanes/EtOAc); MS(ES) 614.1 (M+1), 596.1 [(M-OH) <sup>+</sup> ]
216	3-三氟-甲基	m.p. 161 °C; TLC: R <sub>f</sub> =0.24 (1:2 hexanes/EtOAc); MS(ES) 568.1 (M+1), 550.1 [(M-OH) <sup>+</sup> ]
217	3,5-二氯	m.p. 136 °C; TLC: R <sub>f</sub> =0.40 (1:2 hexanes/EtOAc); MS(ES) 536.1 (M+1), 518.1 [(M-OH) <sup>+</sup> ]

218	3-氟-5-甲氧基	m.p. 133 °C; TLC: $R_f = 0.37$ (1:2 hexanes/EtOAc); MS(ES) 584.1 (M+1), 566.1 [(M-OH) <sup>+</sup> ]
219	2-氟-5-三氟甲基	TLC: $R_f = 0.44$ (1:2 hexanes/EtOAc); MS(ES) 586.1 (M+1), 568.1 [(M-OH) <sup>+</sup> ]

用类似实施例 211 的方法可以制备和分离以下化合物。

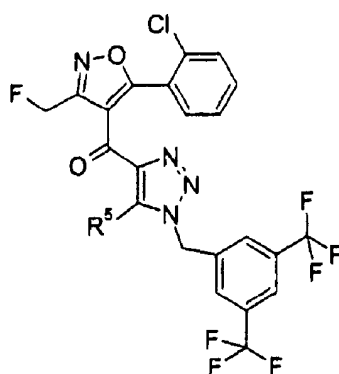


实施例	R <sup>a</sup>	物理参数
220	2-氟-5-三氟甲基	MS (ES) 557.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC $R_f = 0.1$ (50% EtOAc in hexanes).
221	2-氟-5-三氟甲基	MS (ES) 557.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC $R_f = 0.1$ (50% EtOAc in hexanes).
222	4-氟-3-甲氧基	MS (ES) 557.0 (M <sup>+</sup> +1); TLC $R_f = 0.1$ (50% EtOAc in hexanes).
223	3-三氟-甲氧基	MS (ES) 555.8 (M <sup>+</sup> +1); TLC $R_f = 0.1$ (50% EtOAc in hexanes).
224	3,4-二氟	MS (ES) 508.1, 510.1 (M <sup>+</sup> +1); TLC $R_f = 0.11$ (50%EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

#### 一般实施例 L

在-78°C下向感兴趣的醇(1 eq.)的二氯甲烷(0.05 M)溶液中加入(二乙基氨基)三氟化硫(1 eq.)。在-78°C下搅拌 10 分钟, 加热至室温 30 分钟至 3 小时。反应混合物用水处理, 再用二氯甲烷萃取。用盐水洗涤有机相, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤并浓缩。用在己烷中为 50%至 70%EtOAc 线性梯度的快速色谱法纯化残留物得到标题化合物。

根据一般实施例 L 的方法, 可以制备和分离以下化合物。

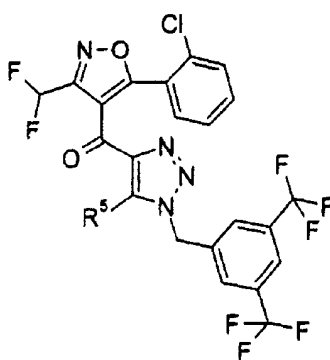


实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
225	4-异丙基-吡嗪基-1-基	MS (ES) 659.2 (M+H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.65 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.71 (d, 2H, J = 46.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.73 (s, 1H, J = 6.5 Hz), 2.54 (m, 4H), 1.03 (d, 6H, J = 6.5 Hz).
226	吡啶-3-基	MS (ES) 610.1 (M+H).
227	吡啶-4-基	MS (ES) 610.1 (M+H).

#### 一般实施例 M

向溶于二氯甲烷(0.1 M)的合适的甲醛(1 eq.)溶液加入[双(2-甲氧乙基)氨基]三氟化硫(2.5 eq.)并在室温下搅拌 4 小时。合并 EtOAc 萃取液和盐水洗涤, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤、并浓缩。用在己烷中为 60%至 90%EtOAc 线性梯度的快速色谱法纯化残留物得到产品。

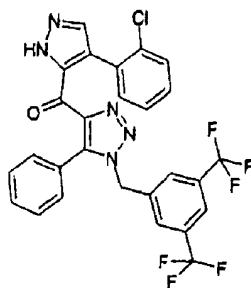
根据一般实施例 M 的方法可以制备和分离以下化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
228	吡啶-4-基	MS (ES+) 628.1 (M+H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 8.80 (br s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.5, 2.0 Hz), 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, J = 53.3 Hz), 5.49 (s, 2H).
229	吡啶-3-基	MS [ES] 628.0 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 8.50 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 6.9, 2.4 Hz), 7.73 (dd, 1H, J = 6.9, 2.4 Hz), 7.60 (dt, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H, J = 7.5, 2.4 Hz), 7.08 (t, 1H, J = 53.3 Hz), 5.51 (s, 2H).

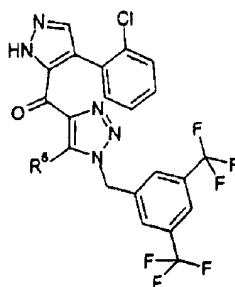
### 实施例 230

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



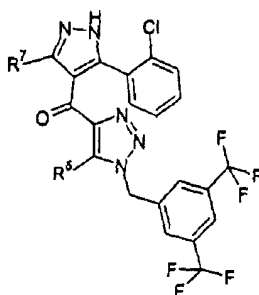
在 THF/醚(1.0 mL 的 50/50 混合)溶解 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]-三唑-4 基]-3-(2-氯苯基)-丙酮(48 mg, 0.090 mmol)并加入三甲代甲硅烷基重氮甲烷(50.0 μL 2 M 的己烷溶液, 0.099 mmol)。在密封管内、室温下搅拌混合物。48 小时后, 浓缩和色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 梯度)纯化得到 25.0 mg 无色液体。精确质量: 575.1; MS(ascii): m/z=576.0 (M+1), 574.0(M-1); <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, 吡啶掺杂的 CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97(s, 0.5H), 7.69(s, 1H), 7.40-7.00(m, 12.5H), 5.46(s, 2H)。

根据类似实施例 230 的方法可以制备和分离以下化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
231	吡啶-3-基	Exact Mass 576.09; MS (ESI) <i>m/z</i> 575.2 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5.62 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.5 (d, 1H, <i>J</i> = 1.36 Hz), 8.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.80, 1.67 Hz).
232	吡啶-4-基	MS (ES) 577.1, 579.1 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0.13 (66.6% EtOAc/Hex)
233	甲基	MS [ES] 514.1 (M+H) <sup>+</sup> , 512.1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 13.35 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (br s, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

根据类似实施例 230 的方法可以制备和分离以下化合物。

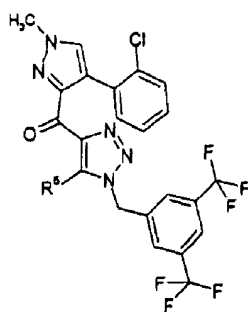


实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
234	吡啶-3-基	H	Exact Mass 575.1; MS (aspci): <i>m/z</i> = 576.1 (M+1), 574.1 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.54 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.02 (s, 2H).
235	苯基	乙氧基-羰基	Exact Mass 648.1; MS (aspci): <i>m/z</i> = 648.1 (M+1), 646.0 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.82 (s, 1H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.35-7.15 (m, 6H), 5.58 (s, 2H), 4.25 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).
236	吡啶-4-基	H	MS (ES) 577.1, 579.1 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0.23 (66.6% EtOAc/Hex)
237	甲基	H	MS [ES] 514.1 (M+H) <sup>+</sup> , 512.1 (M-H) <sup>-</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 11.86 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

#### 一般实施例 N

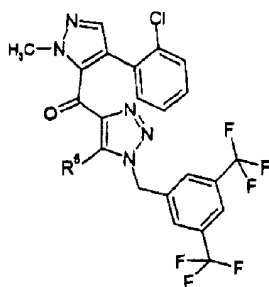
在 N<sub>2</sub> 保护下将感兴趣的吡啶溶解在 THF (10 mL) 中并在冰浴上冷却。加入丁基锂 (1.6 M 的己烷溶液, 0.50 mL) 并搅拌 1 小时, 然后加入碘代甲烷并允许搅拌混合物过夜。用水中止反应并用 EtOAc 萃取。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的萃取液、过滤并真空浓缩。硅胶根色谱法 (己烷/EtOAc 梯度) 纯化残留物。

根据一般实施例 N 的方法可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
238	吡啶-4-基	MS (ES)591.1, 593.1 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0.06 (66.6% EtOAc/Hex)
239	吡啶-3-基	MS (ES)591.1, 593.2 (M <sup>+</sup> +1). R <sub>f</sub> = 0.06 (66.6% EtOAc/Hex)
240	甲基	LC/MS [ES] 528.0 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).
241	二甲基-氨基	MS [ES] 556.9 (M+1) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.71 (s, 6H).
242	吗啉基	MS [ES] 599.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 2.99 (m, 4H).
243	硫代吗啉基-1,1- 二氧代基	MS [ES] 647.0 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.17 (m, 4H).

根据一般实施例 N 的方法可以制备和分离下列化合物。



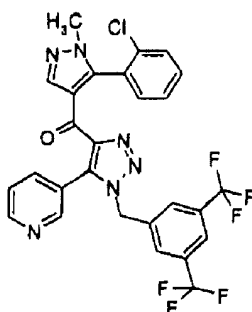
实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
244	甲基	MS [ES] 528.0, (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.15 (dt, 1H, J = 6.9, 2.0 Hz), 7.00-7.09 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).
245	二甲基-氨基	MS [ES] 556.9 (M) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.95 (dt, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.37 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.78 (s, 6H).



246	吗啉基	MS [ES] 599.1 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J=7.8, 1.8 Hz), 7.10 (dt, 1H, J=7.4, 1.4 Hz), 7.02 (dd, 1H, J=7.8, 1.4 Hz), 6.96 (dt, 1H, J=7.4, 1.4 Hz), 5.39 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.04 (m, 4H).
247	硫代吗啉基-1,1-二氧代基	MS [ES] 647.0 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.17 (m, 4H).

### 实施例 248

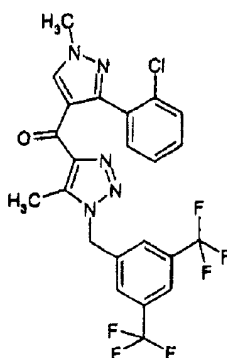
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲酮



使用一般实施例 N 的方法可以制备和分离标题化合物。MS (ES) 591.1, 593.1(M<sup>+</sup>+1).R<sub>f</sub>=0.30(66.6% EtOAc/己烷)。

### 实施例 249

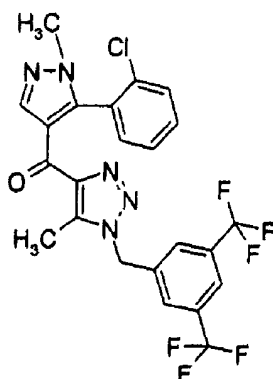
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲酮



使用一般实施例 N 的方法可以制备和分离标题化合物。MS [ES] 528.1(M+H)<sup>+</sup>, 526.1(M-H)<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.98(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.68(s, 2H), 7.45(m, 2H), 7.40(m, 2H), 5.61(s, 2H), 4.04(s, 3H), 2.49(s, 3H)。

### 实施例 250

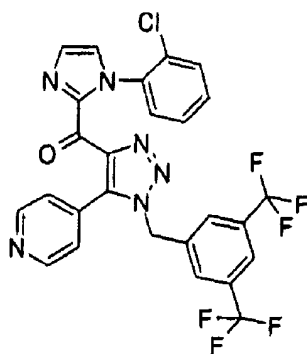
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲酮



使用一般实施例 N 的方法可以制备和分离标题化合物。MS [ES] 528.1(M+H)<sup>+</sup>, 526.1(M-H)<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.91(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.67(s, 2H), 7.53(dd, 1H, J=8.3, 1.5 Hz), 7.32-7.55(m, 3H), 5.62(s, 2H), 3.69(s, 3H), 2.49(s, 3H)。

实施例 251

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



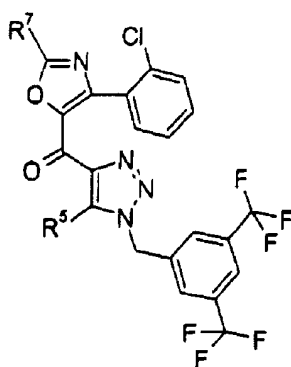
向溶于 THF(3 mL)的-78℃的 1-(2-氯-苯基)-1H-咪唑(200 mg, 1.12 mmol)溶液中加入丁基锂(0.80 mL, 1.28 mmol)。-78℃下搅拌 20 分钟, 然后用套管加入溶于 THF(2 mL)的 1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-3-基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲氧基甲基酰胺(261 mg, 0.57 mmol)的溶液。-78℃下搅拌所得溶液 10 分钟, 然后允许加热至室温并搅拌 2 小时。加入 1N HCl(1.3 mL)并搅拌 30 分钟。用 EtOAc(50 mL)稀释并用水(20 mL)、饱和 NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。干燥、过滤并浓缩有机溶液, 用硅胶色谱法(20%至 80% EtOAc/己烷)纯化粗产

物得到褐色固体。用醚研磨得到标题化合物为细白粉末。MS [ES] 577.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8.68(dd, 1H, J=1.4, 4.8 Hz), 8.48(d, 1H, J=1.8 Hz), 7.81(s, 1H), 7.48(m, 3H), 7.46(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.34(m, 4H), 7.17(m, 1H), 5.60(s, 2H)。

#### 一般实施例 O

向溶于新蒸 THF (0.2 M)的 5-溴基-咪唑(1 eq.)溶液中加入 Mg 切屑(1.2 eq.)和碘小球。回流下搅拌混合物 1.5 小时, 然后冷却至室温。用套管加入溶于 THF(0.2 M)的合适甲氧基甲基酰胺(0.8 eq.)溶液。回流搅拌溶液 30 分钟, 然后冷却至室温并搅拌 1 小时。用水稀释溶液, 1 N HCl 中和, 并用 EtOAc 萃取。合并有机层并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤, 然后干燥、过滤并浓缩。快速色谱法纯化粗产物。

根据一般实施例 O 的方法可以制备和分离下列化合物。



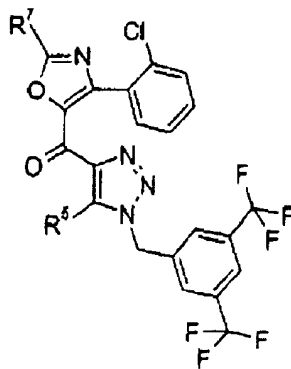
实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
252	吡啶-3-基	甲基	MS (ES <sup>+</sup> ) 592.0 (M+1), MS (ES <sup>-</sup> ) 590.1 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.73 (dd, 1H, J = 1.5, 4.9 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.58 (dt, 1H, J = 1.7, 7.8 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 2.0, 6.8 Hz), 7.41 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 5.0, 7.9 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 2.4, 6.8 Hz), 7.26 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).
253	吡啶-3-基	异丙基	MS (ES <sup>+</sup> ) 620.1 (M+1), MS (ES <sup>-</sup> ) 618.2 (M-1). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.73 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 4.9, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 2.0, 7.3 Hz), 7.24 (m, 2H), 3.23 (septet, 1H, J = 6.8 Hz), 1.44 (d, 6H, J = 6.8 Hz).
254	吡啶-3-基	环丙基	MS (ES <sup>+</sup> ) 618.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.73 (dd, 1H, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.60 (dt, 1H, J = 1.7, 7.8 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.41 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 7.9, 5.0 Hz), 7.22-7.33 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 4H).

255	吡啶-4-基	环丙基	MS (ES+) 618.1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.71 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.43 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.17-1.31 (m, 4H).
-----	--------	-----	--

### 一般实施例 P

向溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 或甲苯 (~0.1M) 合适的醇 (1 eq.) 中加入 MnO<sub>2</sub> (5-10 eq.) 并在室温下搅拌混合物 (如有必要可以加热反应)。当反应完成时, 通过硅藻土® 过滤混合物并浓缩滤液。用硅胶快速色谱法纯化粗产物。

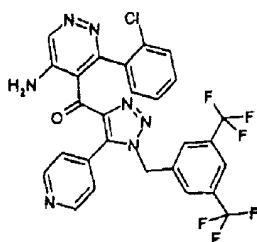
使用一般实施例 P 的方法可以制备分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	物理参数
256	吡啶-4-基	甲基	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.73 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.44 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 5.0, 7.9 Hz), 7.30 (dt, 1H, J = 2.0, 6.9 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 1.5, 7.4 Hz), 7.23 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).
257	氯	异丙基	MS (ES+) 577.0 (M+1) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.27 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 3.28 (septet, 1H, J = 6.8 Hz), 1.47 (d, 6H, J = 6.8 Hz).
258	氯	环丙基	MS (ES+) 575.1 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).
259	氯	环丙基	MS (ES+) 549.0 (M+1) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.52 (dd, 1H, J = 1.9, 5.8 Hz), 7.28 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 2.68 (s, 3H).

### 实施例 260

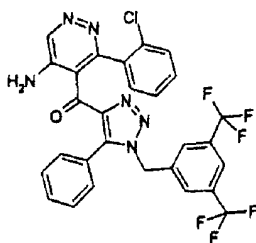
[5-氨基-3-(2-氯苯基)-吡嗪-4-基]-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮



将 3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-吡啶-4-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-4-(2-氯苯基)-N-苯基-5-氨基吡啶-2(1H)-酮(100 mg, 0.166 mmol), 加入 8.0 mL 乙腈和 170 L 水, 然后加入六氟基钼(22 mg, 0.083 mmol)。80°C 下加热混合物 4 小时, 然后冷却至室温。混合物倾入硅藻土(1 cm)和硅胶(2 cm)的过滤塞。浓缩并用色谱法(硅胶, 己烷/EtOAc 梯度)纯化残留物得到 42 mg 黄色固体。精确质量 603.1: MS (aspci):  $m/z=603.9$  (M+1),  $m/z=601.9$  (M-1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.65-8.80(m, 3H), 7.79(s, 1H), 7.65(br d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.31(s, 2H), 7.15-7.00(m, 2H), 6.96(d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.87(br t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.12(br s, 2H), 5.21(ABq,  $J=22.5$ , 7.5 Hz, 2H)。

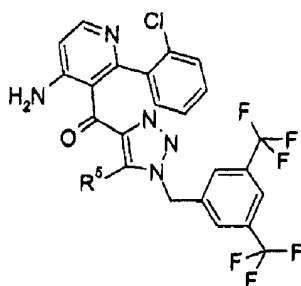
#### 实施例 261

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



根据实施例 260 的方法, 使用合适的起始原料可以制备和分离标题化合物。精确质量 602.9: MS(aspci):  $m/z=602.9$ (M+1),  $m/z=601.0$ (M-1);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.68(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.61(m, 1H), 7.43(d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.19-7.40(m, 3H), 7.09(s, 2H), 6.88-6.97(m, 2H), 6.83(m, 1H), 6.71(m, 1H), 6.11(br s, -1H), 5.02-5.19(m, 2H)。

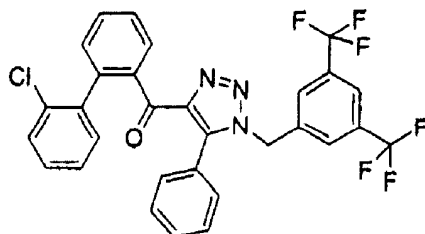
使用类似实施例 260 的方法可以制备和分离下列化合物。



实施例	R <sup>5</sup>	物理参数
262	吡啶-4-基	Exact Mass 602.9; MS (aspci): m/z = 602.9 (M+1), m/z = 600.1 (M-1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.71 (br s, 2H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.91-7.00 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.24 (ABq, J = 21.6, 10.5 Hz, 2H).
263	苯基	Exact Mass 601.1; MS (aspci): m/z = 601.9 (M+1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 7.10-6.90 (m, 4H), 6.76 (dt, J = 0.5, 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.23 (app d, J = 7.8 Hz, 2H).

#### 实施例 264

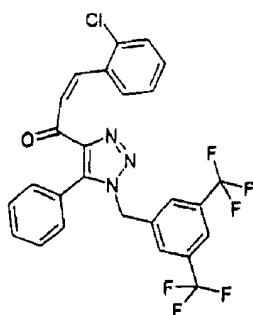
[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-(2'-氯联苯-2-基)-甲酮



在氯苯(1 mL)中溶解 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔酮(100 mg, 0.188 mmol), 加入吡喃酮(19.8 mg, 16.6 μL, 0.206 mmol)并在 130°C 下加热混合物。24 小时后, 加入更多吡喃酮(19.8 mg, 16.6 μL, 0.206 mmol)。另一个 24 小时后, 冷却至室温并浓缩。硅胶色谱法(己烷/EtOAc 梯度)纯化 88 mg 的澄清无色液体。精确质量 585.9; MS(aspci): m/z=586.1(M+1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.77-7.66(m, 3H), 7.25-7.6(m, 6H), 7.30(s, 2H), 7.05-7.20(m, 2H), 7.05-6.90(m, 3H), 5.31(s, 2H)。

#### 实施例 265

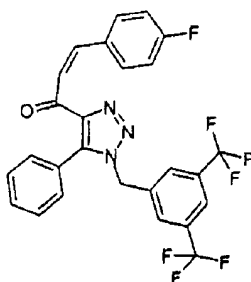
1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔酮



向 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔酮(50 mg, 0.0094 mmol)加入 15 mL 的吡啶, 然后加入含有 5% 钡的硫酸钡(6.2 mg); 在 60 psi 的氢气保护、室温下搅拌 3 小时。混合物倾入硅藻土®(1cm)和硅胶(2 cm)的过滤塞。用庚烷共沸除去吡啶, 浓缩该澄清无色液体至 1.0 mL。径向层析(己烷/EtOAc 梯度)纯化得到为澄清无色液体的所需产物(25 mg)。精确质量 535.9: MS(aspci):  $m/z=536.0(M+1)$ ,  $534.0(M-1)$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83(s, 1H), 7.64-7.40(m, 2H), 7.51(s, 2H), 7.38(m, 1H), 7.28(s, 3H), 7.24-7.10(m, 2H), 5.62 s, 1H), 5.55(d,  $J=3.0$  Hz, 1H)。

#### 实施例 266

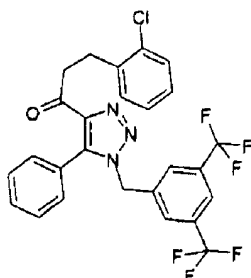
1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氟苯基)-丙炔酮



使用类似实施例 265 的方法, 用合适的起始原料可以制备和分离标题化合物。精确质量 519.45: MS(aspci):  $m/z=520.1(M+1)$ ,  $518.1(M+1)$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.74(s, 1H), 7.58(m, 1H), 7.55-7.35(m, 2H), 7.40(s, 2H), 7.19(s, 2H), 7.15(m, 1H), 7.03 (appt,  $J=12.0$  Hz, 2H), 5.51(s, 2H)。

#### 实施例 267

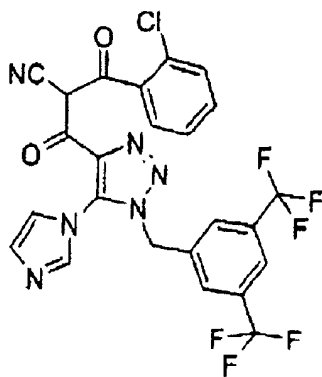
1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔-1 酮



在 THF(36 mL)中溶解 1-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-3-(2-氯苯基)-丙炔酮(1.04g, 1.949 mmol), 加入铂(IV)氧化物(260 mg, 1.15 mmol)并在室温、60 psi 氢气保护下搅拌 48 小时。硅藻土®(1cm)和硅胶(2cm)塞过滤。浓缩滤液并用色谱法(硅胶, EtOAc/己烷梯度)纯化残留物得到目标产物为澄清无色液体(550 mg)。精确质量 537.10; MS(aspci):  $m/z=540.0$  (M+1);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32(s, 1H), 7.60-7.44(m, 2H), 7.47(s, 2H), 7.22-7.40(m, 3H), 7.33-7.10(m, 4H), 5.57(s, 2H), 3.52(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 6H), 3.14(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H)。

#### 实施例 268

3-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-2-(2-氯苯甲酰基)-3-氧-丙腈

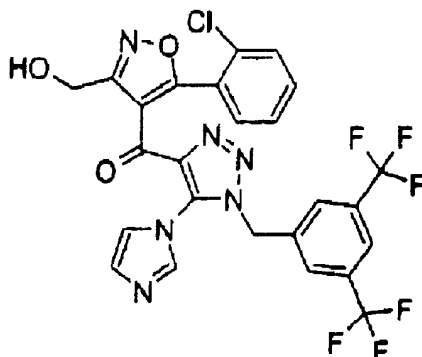


向溶于二氯甲烷(10.0 mL)的[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苯基)-3-羟甲基异噁唑-4-基]-甲酮(0.7 g, 1.17 mmol)溶液中加入 Dess-Martin 碘酸盐(1.5g, 3.54 mmol)。在室温下搅拌 4 小时,用 EtOAc 稀释并用 2N NaOH、水和盐水洗涤,然后干燥、过滤并浓缩。用二氯甲烷重结晶粗产物得到标题化合物(0.10g, 15%)。MS [ES] 567.0(M+H)<sup>+</sup>, 565.0 (M-H);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.04(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.69(s, 1H), 7.25(br s, 2H), 7.19(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.98(m, 1H), 5.68(s, 2H)。

#### 实施例 269



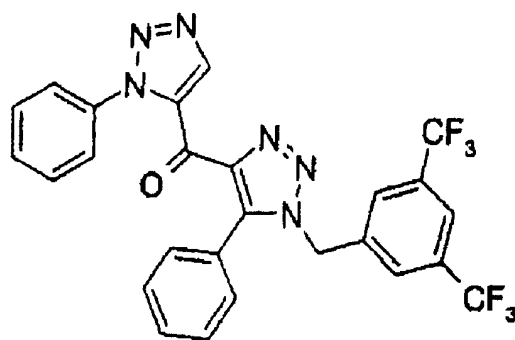
[1-(3,5-二(三氟甲基)苄基)-5-咪唑-1-基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苄基)-3-羟甲基异噁唑-4-基]-甲酮



在 90°C 下加热溶于 DMSO (180 mL) 的 [1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-5-氯-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[5-(2-氯苄基)-3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-异噁唑-4-基]-甲酮 (25.0 g, 0.039 mol) 和咪唑 (10.5 g, 0.154 mol) 溶液 24 小时。冷却溶液至室温，加入冰水 (700 mL)，搅拌 15 分钟并过滤。将二氯甲烷 (400 mL) 加到湿滤饼并放置分液漏斗。分离有机层并用二氯甲烷 (200 mL) 萃取水溶液。用水 (2X200 mL) 反萃取有机层，干燥 (硫酸镁)、过滤、并浓缩至泡沫体。加入甲醇 (250 mL) 和对甲苯磺酸一水合物 (7.3g, 0.039 mol) 并在室温下搅拌 2 小时。真空除去甲醇并加入二氯甲烷 (250 mL)、水 (200 mL) 和饱和碳酸氢钠 (50 mL)。分离有机层并用二氯甲烷 (100 mL) 萃取水层。合并有机层，用水 (200 mL) 反萃取，干燥 (硫酸镁)，用酸-洗涤碳处理，通过硅藻土过滤，并且真空浓缩至一种油状物。加入乙醚 (100 mL)，搅拌 1 小时，加入庚烷 (100 mL)，时间超过 20 分钟，搅拌 1 小时，过滤并干燥得到粗标题化合物。重结晶如下：加入乙醚 (500 mL)、二氯甲烷 (100 mL) 和甲醇 (100 mL)，浓缩溶液，加入庚烷 (350 mL) 时间超过 30 分钟，搅拌 2 小时，过滤并干燥得到标题化合物。m.p. 148.8°C; MS [ES] 597.1 (M+H)<sup>+</sup>, 595.1 (M-H)<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7.91(s, 1H), 7.74(dd, 1H, J=7.6, 1.6 Hz), 7.70(br s, 1H), 7.45-7.49(m, 3H), 7.41(dt, 1H, J=7.6, 2.0 Hz), 7.34(br s, 1H), 7.21(dd, 1H, J=8.0, 1.2 Hz), 6.92(br s, 1H), 5.42(s, 2H), 4.83(m, 2H), 3.00(br s, 1H)。

实施例 270

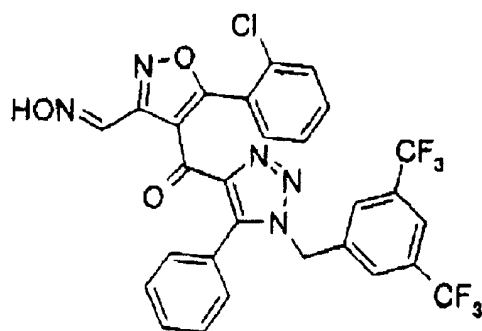
[1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-[3-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲酮



向溶于 THF (2 mL) 的 [1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-(3-苯基-5-三甲基甲硅烷基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲酮 (0.050 g, 0.08 mmol) 溶液中加入叔丁基铵氟化物 (1 M 的 THF 溶液, 1.2 mL, 1.2 mmol) 和乙酸 (120  $\mu$ L, 2.0 mmol) 并在 65 $^{\circ}$ C 下加热。72 小时后, 移去热源, 并用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液中止反应。EtOAc 萃取,  $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤、并用快速色谱法 (EtOAc/己烷 0%-50%) 纯化得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.29 (m, 10H), 7.09 (m, 2H), 5.50 (s, 2H)。

#### 实施例 271

4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛



向溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 和甲醇 (2 mL) 的 4-[1-(3,5-双-三氟甲基-苯甲基)-5-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-5-(2-氯苯基)-异噁唑-3-甲醛 (0.076 g, 0.13 mmol) 溶液中加入三水乙酸钠 (0.034 g, 0.25 mmol) 和羟胺  $\cdot$  HCl (0.018 g, 0.25 mmol) 并在室温下搅拌。1 小时后, 用 75% 饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (4 mL) 中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 并用盐水洗涤。 $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤并真空浓缩。快速色谱法 (EtOAc/己烷 10%-50%) 纯化得到那标题化合物。MS (ES) 620.1 (M+),  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34(s, 1H), 7.83(br s, 2H), 7.74-7.16(m, 9H), 5.50(s, 2H)。

本发明的化合物可以单独给药或者是以药物组合物的形式给药，也就是结合药学上可接受的载体或赋形剂进行给药，这些载体或赋形剂的比例和性质取决于所选择化合物的溶解性和化学特性、所选择的给药途径以及常规用药经验。尽管本发明的化合物本身就是有效的，但是为了达到稳定性的要求、结晶的方便性、增加可溶性等，可以将它们以其可药用盐的形式制成制剂然后服用。

因此，本发明提供了含有式 I 化合物和药学上可接受的稀释剂的药物组合物。

式 I 化合物可以根据各种途径给药。在有效治疗患有本文所述各种疾病的患者的治疗方案中，式 I 化合物可以以能够使得该化合物生物利用度为有效用量的任意形式和方式进行给药，包括口服和非肠道给药方式。例如，式 I 化合物可以是口服给药、吸入给药、皮下给药、肌肉给药、静脉内给药、透皮给药、鼻内给药、直肠给药、眼部给药、脸部给药、舌下给药、面颊给药、或者以其它方式给药。为了治疗本文所描述的神经性疾病和精神病性疾病，通常优选口服给药。

根据所选择化合物的特性、需要治疗的疾病或症状、疾病或症状所处阶段、以及其它相关环境，制剂领域的技术人员可以很容易地选择合适的给药形式和路线。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing Co. (1990))。

药物组合物的制备方法是药物领域所公知的。载体或赋形剂可以是活性成分充当载体或媒介物的固体、半固体或液体材料。合适的载体或赋形剂为本领域所公知。药物组合物可以适合于口服、吸入、非肠道或局部给药，因而可以以片剂、胶囊剂、烟雾剂、吸入剂、栓剂、溶液剂、混悬剂等形式向患者给药。

本发明的化合物可以口服给药，例如使用惰性稀释剂或胶囊剂或压制成片剂。为了口服治疗给药，化合物可以与赋形剂混合然后用于片剂、锭剂、胶囊剂、酏剂、悬浮剂、糖浆剂、糯米纸囊剂、口香糖剂等剂型中。这些制剂含有至少 4% 的本发明化合物，但活性成分可以随特定剂型改变而改变，方便地为单元重量的 4% 至大约 70%。存在于组合物中的化合物含量为希望获得的适宜剂量。根据本发明，优选的组合物和制剂形式可以由本领域技术人员决定。

片剂、丸剂、胶囊剂、酞剂等还可以含有一种或多种下面的辅剂：粘合剂如聚乙烷基吡咯烷酮、羟基丙基纤维素、微晶纤维素、黄耆树胶或凝胶；赋形剂如磷酸二钙、淀粉或乳糖；崩解剂如藻酸、Primogel、玉米淀粉等；润滑剂如滑石、硬脂酸镁或 Sterotex；助流剂如二氧化硅胶体；和脱硫剂如蔗糖、天冬酰苯丙氨酸甲酯或糖精，或增香剂如薄荷、水杨酸甲酯或者橙色调味剂。当剂量单元形式是胶囊时，除了上述类型的材料之外，它还可以含有液体载体如聚乙二醇或脂肪油。其它剂量单元形式可以含有其它可以改善剂量单元物理形式的各种材料，例如包衣层。因此，片剂或药丸可以使用糖、虫胶或其它包衣剂进行包衣。除了本发明化合物之外，糖浆剂还可以含有用作甜味剂的蔗糖以及某些防腐剂、染料、着色剂和芳香剂。用于制备上述各种组合物的材料应该是药学的并且是在所用含量范围内无毒。

为了满足非肠道治疗给药，可以将本发明的化合物合并入溶液剂或混悬剂中。典型的制剂包含至少 0.001% 的本发明化合物，但也可以在制剂重量的 0.001 至大约 90% 之间变化。存在于这种组合物中的式 I 化合物的含量为希望获得的适宜剂量。溶液剂或混悬剂也可以含有一种或多种下面的辅剂：无菌稀释剂，如注射用水、生理盐水、不挥发油类、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂，如苯甲醇或羟苯甲酸甲酯；抗氧化剂，如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸；缓冲液，如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐；以及用来调整等渗张力的药剂，如氯化钠或右旋糖。非肠道给药制剂可以封装在安瓿、可任意处理的注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。优选的组合物和制剂形式可以由本领域技术人员决定。

本发明的化合物也可以局部给药，如果确实需要局部给药时，载体可以适宜地含有溶液、油膏或凝胶基质。这种基质例如可以包含一种或多种下面的物质：矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、黄蜡、矿物油，稀释剂如水和醇，以及乳化剂和稳定剂。局部用制剂所含有式 I 化合物或其可药用盐的含量可以为大约 0.1 到大约 10% w/v (重量每单元体积)。

式 I 化合物是 NK-1 受体的拮抗剂。此外，相对于其它速激肽受体，式 I 化合物还可以选择性地拮抗 NK-1 受体。根据以下方法可以测定这种 NK-1 受体拮抗剂的拮抗活性。

#### NK-1 受体结合测定

IM-9 细胞系是一种容易得到的特征明确的人类细胞系。参见例如, *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)。在补充有 50  $\mu\text{g/ml}$  的硫酸庆大霉素和 10%胎牛血清的 RPMI 1640 中培养这些细胞。

将 IM-9 细胞由细胞小球均化为粗制薄膜。通过在 30 mL 含有 50 mM w/v 三羟甲基氨基甲烷的缓冲液(pH 7.4)中使组织样品均化而分离出这种薄膜。经过 900 x g 的首次旋转之后, 上清液被转入干净的离心管中并在转速为 38,000 x g 的离心作用下分离薄膜。

在受体结合试验中, 用 0.2 nM [ $^{125}\text{I}$ ]-物质 P (NEN, 波士顿, MA)培养大约 25  $\mu\text{g}$  的薄膜。试验缓冲液含有 50 mM 三羟甲基氨基甲烷、3 mM  $\text{MnCl}_2$ 、0.02% 牛血清清蛋白、40  $\mu\text{g/ml}$  杆菌肽、2  $\mu\text{g/ml}$  抑凝乳蛋白酶素、4  $\mu\text{g/ml}$  亮肽素和 40  $\mu\text{g/ml}$  thiorphan (pH 7.4)。在含有不同浓度的测试化合物的 200  $\mu\text{l}$  最终容积中进行结合研究。通过在 1  $\mu\text{M}$  物质 P (Peninsula, 贝尔蒙, CA)存在下培养部分试管来测定非特异性结合。

中断结合 1 小时之后, 通过在 0.3%聚乙烯亚胺(Sigma, St Louis)中已经预浸泡 1 小时的 GF/A 过滤器使用 TOMTEC 96-孔细胞收集器(TOMTEC, Orange, CT)进行快速过滤。滤液用 5 mL 冰冷的 50 mM 三羟甲基氨基甲烷缓冲液(pH 7.4)洗涤, 然后放置于 60°C 下的干燥箱中。用在闪烁剂片材(Wallac, Gaithersburg, MD)上溶解的 MeltiLex A 处理干燥过滤器, 使用 Wallac 1205 Betaplate 闪烁计数器计算过滤器上保持的放射活性。在微软电子表格工作簿上使用 Log-Logit 绘图并根据 Cheng-Prusoff 方程式转变为  $K_i$  值来分析结果。使用具有标定 BSA (Bradford, 1976)的 Coomassie<sup>®</sup>蛋白质测试试剂(Pierce, 罗克福德, IL)测量蛋白质的浓度。

进行结合研究来评估本发明化合物抑制 NK-1 受体活性的能力。这种研究提供了有关本发明化合物活性的体外数据。将式(I)化合物的代表性实施例在本文所描述的受体结合试验中进行测试, 显示出其具有  $\leq 100$  nM 的结合亲和力( $K_i$  值)。

先前曾经描述过多种临床前实验动物模型适用于各种与速激肽过量有关的疾病。如下所述, 可以使用这样一种体内试验来测定 NK-1 受体拮抗体是否是

CNS-渗透剂。

沙鼠足部-轻叩法

沙鼠足部-轻叩法试验为本领域所公知。例如, 参见 Rupniak 等人, *Eur. J. Pharmacol.* (1997) 326: 201-209。

试验使用重量在 20-40 gm (Harlan Labs, 印第安纳波利斯, 印地安那州)之间的雄性沙鼠(蒙古种)。在所有测试之前首先驯化动物。

将 NK-1 受体激动剂如 GR 73632 ( $\delta$ -氨基戊酰基[Pro<sup>9</sup>, N-Me-Leu<sup>10</sup>]-物质 P (7-11)) (Peninsula Labs)溶于酸性盐水(1 ml 乙酸溶于 1 升 0.09% 盐水中)中, 得到 1 mg/ml 溶液(校正为肽含量)。储液进一步在盐水(0.9% 生理盐水)中稀释为 10  $\mu$ g/ml, 等分后冷藏至使用。储备溶液进一步在盐水中稀释至 3 pmol/5  $\mu$ l 供 i.c.v. 注射。

将测试化合物在合适的溶剂中配制成浓度为 1 ml/100 gm 体重。在激动剂激发脑颅内(i.c.v.)之前的预决定时间里, 将化合物通过口饲(p.o.)或皮下(s.c.)或腹膜内(i.p.)给药。对于 i.c.v. 给药, 将测试化合物与激动剂联合注射给药。

通过直接竖直插入带有 Hamilton 50  $\mu$ l 注射器的封口(cuffed) 27-规格针头而徒手 i.c.v. 注射至前囟点下深度为 4.5 mm 处。在注射前可能需要用异氟烷进行光麻醉, 但是一般并不使用。

i.c.v. 注射激动剂后, 动物被放置在有机玻璃观测箱内, 记录后足轻叩行为持续 5 分钟。收集数据使用计算机处理。

数据用 ANOVA 分析, 然后使用 JMP 统计程序(IBM 平台)进行 Dunnett 测试。数据用每 5 分钟发生的事件次数表示。

NK-1 受体结合研究结果显示了本发明化合物作为 NK-1 受体拮抗剂的能力。据认为, 本发明的化合物被期待用于抑制 NK-1 受体活化作用的效果。因此, 预期本发明化合物可用于治疗与速激肽过量有关的如本文所述的各种疾病, 以及其它由本领域技术人员根据这种拮抗作用预料得到可以治疗的疾病。

在一实施方案中, 本发明提供治疗选自下述疾病的方法: 焦虑症、抑郁症、精神病、精神分裂症以及其它精神病性疾病, 神经变性疾病(包括阿尔茨海默氏老年性痴呆、阿尔茨海默氏病、爱滋病相关痴呆和唐氏先天愚症), 癫痫发作疾病(包括全身和局部癫痫发作), 脱髓鞘疾病(包括多发性硬化和肌萎缩性侧索硬化), 神经病理性疾病(包括外周神经病、糖尿病和化疗引起的神经病和后疱

疹性的及其它神经痛), 急性和慢性障碍性气道疾病(包括成人呼吸窘迫综合症、毛细支气管炎、支气管痉挛、慢性支气管炎、驾驶性咳嗽和哮喘), 炎性疾病(包括炎症性肠病、牛皮癣、纤维组织炎、骨关节炎和类风湿性关节炎), 肌-骨骼系统疾病(如骨质疏松症), 过敏(包括湿疹和鼻炎), 过敏性疾病(如毒漆), 眼部疾病(如结膜炎、春季结膜炎等等), 皮肤疾病(包括接触性皮炎), 特应性皮炎、荨麻疹及其它的湿疹样皮炎, 成瘾性疾病(包括酒精中毒), 与压力有关的疾病, 反射交感神经营养不良(如肩/手综合症), 精神抑郁疾病, 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(如红斑狼疮), 与内脏神经元控制有关的疾病(如溃疡性结肠炎、克罗恩氏病(局限性回肠炎)和过敏性肠综合症); 膀胱功能性疾病(如膀胱逼肌反射亢进和尿失禁), 动脉粥样硬化症, 纤维组织和胶原疾病(如硬皮病和嗜酸细胞片吸虫病), 良性前列腺肥大的刺激症状, 与血压有关的疾病(如高血压), 血管舒张或血管痉挛疾病导致的血流紊乱(如心绞痛、偏头痛和 Reynaud 氏疾病), 呕吐(化学疗法引起的恶心和急性或迟发呕吐)和疼痛或痛觉(包括由于前述疾病引起的疾病或与其它疾病), 该方法包括: 向需要接受该治疗的患者施用有效量的式 I 化合物或其药物组合物。也就是说, 本发明提供治疗与速激肽过量有关的疾病的方法, 它包括: 向需要接受该治疗的患者施用有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本发明包括本文所描述的可以治疗的各种疾病, 以及由本领域技术人员根据这种拮抗作用预料得到可以治疗的其它疾病。

通过服用有效量的式 I 化合物或其药物组合物可以治疗与速激肽过量有关的疾病。通过利用传统方法和在相似的环境下得到的观察结果, 作为本领域技术人员的主治医生可以很容易地确定该有效量。在确定有效量、式 I 化合物的剂量时, 主治医生需要考虑很多因素, 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; 所涉及的具体疾病; 涉及的程度或疾病的严重程度; 个体患者的灵敏度; 给药的方式; 所服用制剂的生物利用度特征; 所选择的给药方案; 其它配伍药物的使用; 以及其它相关条件。

预期式 I 化合物的有效量为大约 0.001 毫克每公斤体重每天(mg/kg/天)至大约 100 mg/kg/天。本领域技术人员可以很容易地确定优选用量。

在本发明所要治疗的与速激肽过量有关的疾病中, 特别优选治疗抑郁症、焦虑、炎症性肠病、过敏性肠综合症和呕吐(化疗引起的恶心和急性或迟发性呕

吐)。

因此，在一优选实施方案中，本发明提供了治疗抑郁症包括成年性抑郁症的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

在另一优选实施方案中，本发明提供治疗焦虑症包括全身性焦虑症、恐惧症和强迫观念及行为病症的方法，它包括：向需要接受该治疗的患者施用有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

包括抑郁症和焦虑症在内的中枢神经系统疾病已经在精神病的诊断和统计手册(the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV™) (1994, 美国精神病学会, 华盛顿, D.C.)中描述过。DSM-IV™ 清楚描述了不同的疾病种类。本领域技术人员应该理解，对于这些疾病存在各种不同的命名法、疾病分类标准和分类体系，并且它们随着医学科学的发展而发展。例如，ICHPPC-2 (International Classification Of Health Problems in Primary Care) (第三版, 1983, 牛津大学出版社, 牛津)提供了一种可供选择的分类体系。因此，术语“抑郁”、“抑郁症”、“焦虑”、“焦虑症”用来包括在其它诊断病因中描述的类似疾病。

根据第四版 DSM-IV™，成年性抑郁症的特征在于出现一种或多种成年性抑郁症状，它包括除了其它症状之外，还包括至少每两周出现心情沮丧或抑郁不乐。因此，本领域技术人员应该理解，本发明可用于治疗出现单一症状或者重复表现出症状的成年性抑郁症。

本领域技术人员应该理解，通过施用有效量的式(I)化合物还可以治疗其它的抑郁症。这些其它的抑郁症包括精神性抑郁症以及在此不作其它详细说明的抑郁症(例如经前的烦躁不安症、轻微抑郁症、复发短期抑郁症或者精神分裂症的精神病后抑郁症)。此外，通过式(I)化合物治疗的抑郁症还可以包括由于一般医学症状引起的情绪失调以及由物质引起的情绪失调的治疗。

DSM-IV™ 还提供了用于焦虑症和相关疾病的诊断工具。这些疾病包括：表现或不表现有广场恐怖症的恐惧症、没有恐惧症史的广场恐怖症、特殊的恐惧症、社交恐惧症或者社交焦虑症、强迫观念及行为病症、创伤后应激障碍症、急性应激障碍症、一般焦虑症、由于一般医学症状引起的焦虑症、由物质引起的焦虑症以及在此不作其它详细说明的焦虑症。本文所使用的术语“焦虑症”包括在 DSM-IV 描述的那些焦虑症和相关疾病。