



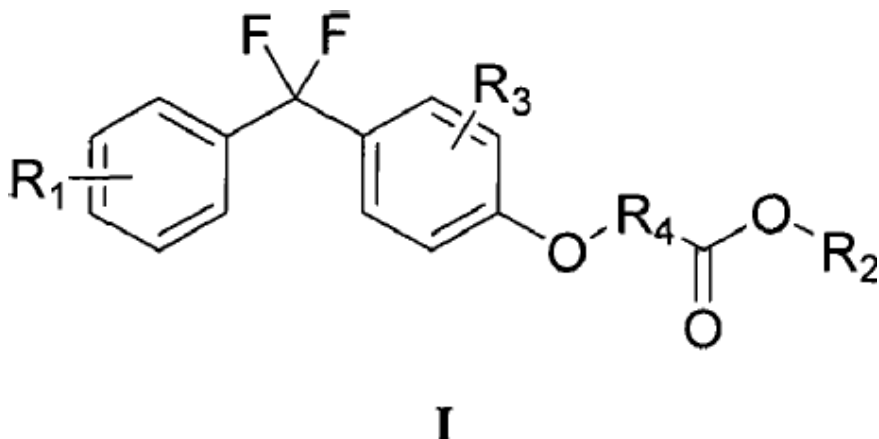
中国公開特許公報 (A)

【公報番号】 103373921A
【公報発行日】 2013-10-30
【出願番号】 2012-10125154
【出願日】 2012-04-26
【IPC】 C07C-069/712, C07C-069/94, C07C-067/307, C07D-307/33, C07C-059/68, C07C-051/41, C07C-051/363, C07C-323/16, C07C-323/56, C07C-319/14, A61K-031/22, A61K-031/235, A61K-031/365, A61K-031/192, A61P-003/06, A61P-009/00, A61P-003/10, A61P-009/10
【優先権情報】
【出願人情報】 Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd.(浙江海正药业股份有限公司)
【発明者情報】 Bai Hua, Hong Jian, Cai Lifeng, Wei Hegeng, Liu Xiaoyu, Zheng Xiaohu(白骅, 洪健, 蔡立丰, 卫禾耕, 刘晓宇, 郑晓鹤)

【発明の名称】 4-((取代苯基)二氟甲基)苯氧基羧酸衍生物及其制备方法和医药用途

【要約】

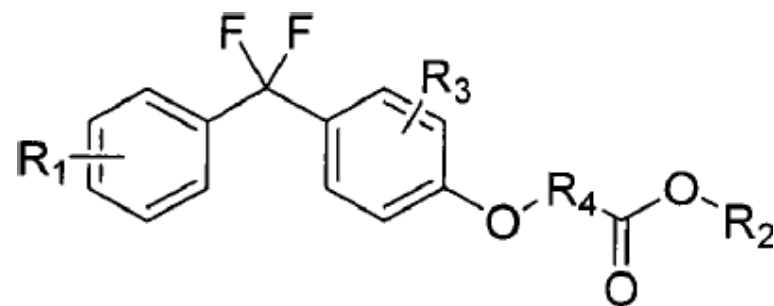
本发明公开了一种4-((取代苯基)二氟甲基)苯氧基羧酸衍生物及其制备方法和医药用途。更具体地说,本发明涉及如下结构所示的式I化合物,其定义见说明书。本发明化合物可作为PAR激动剂,显示出有较强的降低血浆中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的作用,因此本发明化合物可用于治疗或预防高血脂症或因高血脂引发的心脑血管疾病,如糖尿病、动脉粥样硬化、脑中风、冠心病等疾病。本发明还涉及制备式I化合物的新中间体化合物的制备方法。



【請求の範囲】

【請求項1】

1.式I化合物4-((取代苯基)二氟甲基)苯氧基羧酸衍生物,或其药学上可接受的盐或其溶剂化物;



I

其中,

R₁是氢、氟、氯、溴、三氟甲基、取代或未取代的直链或支链C1-C6烷氧酰基、取代或未取代的C6-C10芳氧酰基、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基、取代或未取代的C6-C10芳基、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C6-C10芳氧基、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基酯;

R₂是氢、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基、取代或未取代的C6-C10芳基;

R₃是氢、氟、氯、溴、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基;

R₁在苯环上的位置可以相对于二氟亚甲基的邻位、对位或者间位;

R₃在苯环上的位置可以相对于二氟亚甲基的邻位或者间位;

R₄是取代或未取代的C1-C6烷基;

R₂和R₄也可以环合起来与它们之间的碳原子、氧原子一起形成5-7元环;

其中,所述取代是指被选自以下的基团所取代:卤素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C3-C6环氧基、羟基、硝基、氨基、巯基、C1-C5烷基氨基、二(C1-C5烷基)氨基、C1-C5烷基硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、羧基。

【請求項2】

2.如权利要求1所述的化合物,其中R₁是氢、氟、氯、溴、三氟甲基、直链或支链的C1-C6烷基, C6-C10芳基,直链或支链C1-C6烷氧基, C6-C10芳氧基,直链或支链C1-C6烷氧酰基, C6-C10芳氧酰基,直链或支链C1-C6烷基酯。

【請求項3】

3.如权利要求1所述的化合物,其特征在于,R₁可选自氢、氟、氯、溴、三氟甲基、甲基、甲氧基、甲氧酰基、2-O-2-甲基丙酸异丙酯。

【請求項4】

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其特征在于,R₂可选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基。

【請求項5】

5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其特征在于,R₃可选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基。

【請求項6】

6.如权利要求1所述的化合物,其中所述的化合物选自:

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯;

2-(4-((4-溴苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯;

2-(4-((4-氟苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯;

2-(4-((4-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯;

2-(4-(苯基二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((4-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((4-甲氧基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((3-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((3-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((3-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((2-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((2-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((2-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((4-甲氧基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 双-(2-甲基丙酸异丙酯-2-氧苯基-4-)-二氟甲烷；
 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)-2-氯苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-乙酸苄酯；
 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丁酸乙酯；
 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丙酸甲酯；
 4-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丁酸乙酯；
 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸钠盐；
 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸；
 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-4-羟基-丁酸甲酯；
 3-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-二氢呋喃-2(3H)酮。

【請求項7】

7.一种药物组合物，其中包括有效剂量的权利要求1～6中任一项的式I化合物或者它们药学上可接受的盐或其溶剂化物，以及药物可接受的载体。

【請求項8】

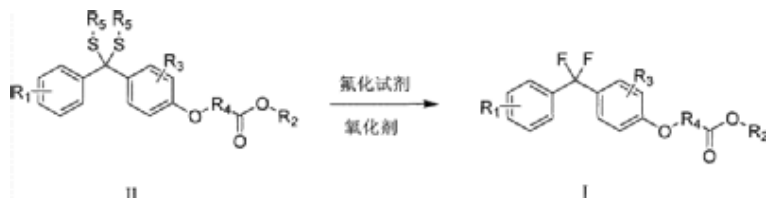
8.权利要求1～6中任一项所述的化合物或者药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗或预防需激活人过氧化物酶增殖物活化受体进行治疗或预防的疾病的药物中的应用。

【請求項9】

9.权利要求1～6中任一项所述的化合物或者药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗或预防高血脂症或因高血脂引发的心脑血管疾病，如糖尿病、动脉粥样硬化、脑中风、冠心病等药物中的应用。

【請求項10】

10.一种制备如权利要求1所述的式I化合物的方法，所述方法包括：将如下结构所示的式II化合物与氧化剂和氟化试剂反应得到式I化合物，



其中R₁、R₂、R₃、R₄如权利要求1所定义；R₅可以不存在，即只有一个S原子，其与两个苯环之间的碳原子形成硫羰基形式，或者是取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基、取代或无取代的芳基，或者两个R₅基团相连，与两个硫原子以及连接两个硫原子的碳原子形成5-7元环。

【請求項11】

11.根据权利要求10所述的方法，其特征在于，所述氟化试剂为亲核型氟化试剂。

【請求項12】

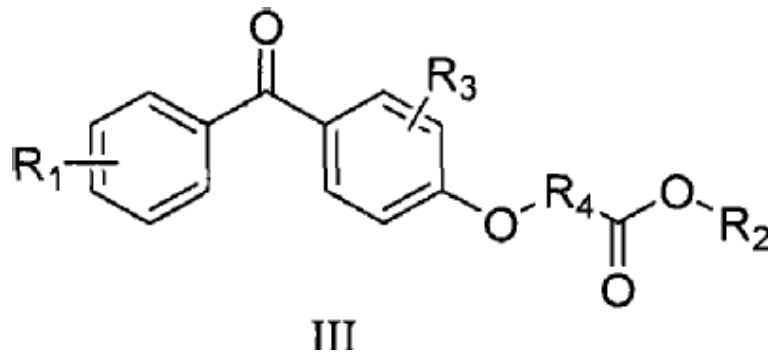
12.根据权利要求11所述的亲核型氟化试剂，其特征在于，可选自二乙氨基三氟化硫、双(2-甲氧基乙基)胺三氟化硫、二甲氨基三氟化硫、吡啶氢氟酸盐、三乙胺氢氟酸盐、四氟化硫、氟化氢、氟化钾、氟化银、氟化铯、N-氟代双苯磺酰亚胺、二甲氨基三氟化硫、三氟化硫吗啉、2, 2-二氟-1, 3-二甲基咪唑啉、1-氟-2, 6-二氯吡啶四氟硼酸盐、1-氟-2, 4, 6-三甲基吡啶三氟甲烷磺酸盐、四丁基铵氢氟酸盐、六氟丙烯二乙胺复合物、二氟化碘甲苯、N,N-二异丙基乙胺三氢氟酸盐。

【請求項13】

13.根据权利要求10所述的方法，其特征在于，所述氧化剂可选自溴代丁二酰亚胺，二溴海因，碘代丁二酰亚胺，液溴或者碘。

【請求項14】

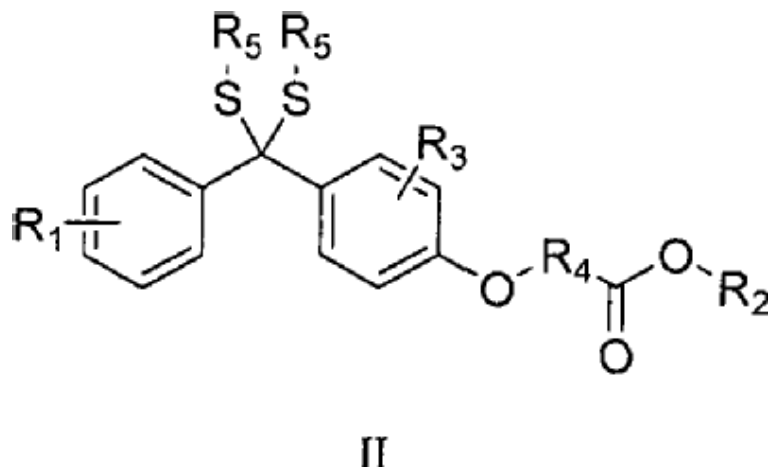
14.一种制备如权利要求1所述的式I化合物的方法，所述方法包括：将如下结构所示的式II化合物与氟化试剂反应得到式I化合物；



其中R₁、R₂、R₃、R₄如权利要求1所定义。

【請求項15】

15.式II化合物，



其中R₁、R₂、R₃、R₄如权利要求1所定义，R₅如权利要求10所定义。

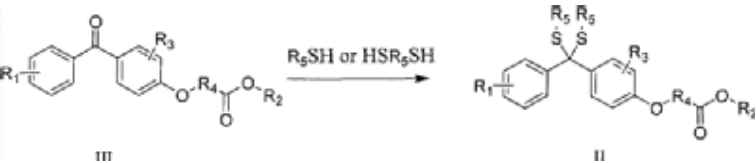
【請求項16】

16.根据权利要求15所述的式II化合物，其中所述的化合物选自：

- 2-(4-((4-氯苯基)硫甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-溴苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-氟苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-(苯基双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-甲氧基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((3-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((3-甲基苯基)双(乙硫基)氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((3-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((2-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((2-甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((2-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-甲氧酰基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 双-(2-甲基丙酸异丙酯-2-氧苯基-4-)-双(乙硫基)甲烷；
- 2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)-2-氯苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；
- 2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-乙酸苄酯；
- 2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)丁酸乙酯；
- 2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)丙酸甲酯；
- 4-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)丁酸乙酯。

【請求項17】

17.一种制备如权利要求15所示的式II化合物的方法，其特征在于所述方法包括：在路易斯酸或者质子酸存在下，使式III化合物与烷基硫醇、芳基硫醇或者烷基二硫醇发生如下反应：



其中R₁、R₂、R₃、R₄如权利要求1所定义，R₅如权利要求10所定义，但不包括R₅不存在的情况。

【請求項18】

18.根据权利要求17的方法，其特征在于，所述路易斯酸可选自三氟化硼乙醚、三甲基硅烷、三氟甲磺酸锌、三氟甲磺酸镁、三氟甲磺酸铜、三氟甲磺酸铈、硝酸铋、三氯化铁、三氯化钬、二氯化锌、四氯化钛、四氯化锆、四氯化锑、溴化钴。

【請求項19】

19.根据权利要求17的方法，其特征在于，质子酸可选自对甲苯磺酸、盐酸、硫酸。

【請求項20】

20.一种制备如权利要求15所示的式II化合物的方法，其特征在于，当R₁、R₂、R₃、R₄如权利要求1所定义，R₅选自不存在，即硫羰基时，所述方法为式III化合物与劳森试剂或五硫化磷反应得到。

【詳細な説明】

[00001]

4-((取代苯基)二氟甲基)苯氧基羧酸衍生物及其制备方法和医药用途

[00002]

发明领域

[00003]

本发明涉及一类4-((取代苯基)二氟甲基)苯氧基羧酸衍生物，以及使用本发明的4-((取代苯基)二氟甲基)苯氧基羧酸酯衍生物类化合物制备用于治疗或预防因高血脂引发的心脑血管疾病的药物中的应用，所述心血管疾病如糖尿病、动脉粥样硬化、脑中风、冠心病等疾病。本发明还涉及该类新化合物的新中间体化合物的制备方法。

[00004]

背景介绍

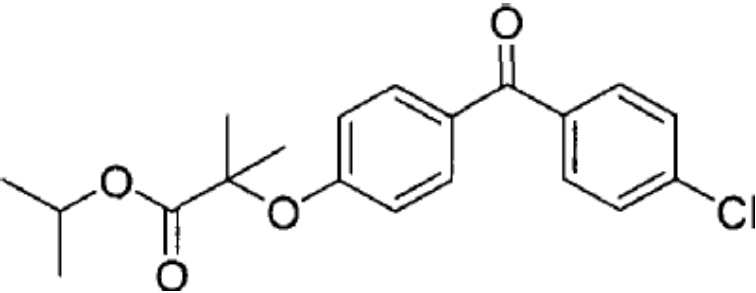
[00005]

随着我国居民生活水平的提高，高热量、高脂肪食物越来越多地进入人们的日常生活，再加上运动量减少等因素，我国高血脂症发病率不断升高，发病人群有从中老年人向年轻人发展的趋势。据统计，中国高血脂症发病率保守估计7%到8%，全国有超过1亿人需要接受治疗。同时，血脂异常还是高血压、冠心病、脑梗死等疾病的重要诱发因素，严重危害人们的身体健康。

[00006]

PPAR类激动剂贝特类及其衍生物是目前市场上用于降低甘油三酯的主要药物，菲诺贝特(Fenofibrate)是其中的代表。根据US4058552；实用药物与临床，2005，8，35-36；W O02/39983报道，该药物生物利用度较差，需要较大剂量才能达到效果，而且需要患者一天中多次服用并需要食物来调节其生物利用度。同时它也有非常明显的胃肠道副作用。

[00007]



[00008]

菲诺贝特

[00009]

因此，如何开发高效的降血脂药物用于治疗高血脂症一直是科研工作者需要解决的一个重要课题。

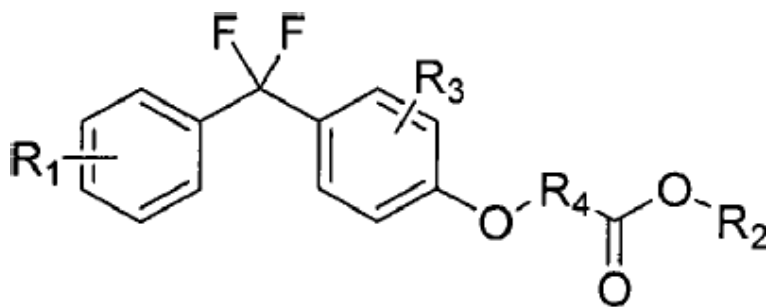
[00010]

发明内容

[00011]

本发明涉及一类可降低血脂的式I化合物4-(取代苯基)二氟甲基)苯氧基羧酸类衍生物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物：

[00012]



I

[00013]

其中,

[00014]

R₁可以是氢、氟、氯、溴、三氟甲基、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷氧酰基、取代或未取代的C6-C10芳氧酰基、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基、取代或未取代的C6-C10芳基、取代或未取代的直链或支链C1-C6烷氧基、取代或未取代的C6-C10芳氧基、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基酯；优选R₁为氢、氟、氯、溴、三氟甲基、甲基、甲氧基、甲氧酰基、2-O-2-甲基丙酸异丙酯。

[00015]

R₂可以是氢、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基、取代或未取代的C6-C10芳基；优选R₂为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基。

[00016]

R₃是氢、氟、氯、溴、取代或未取代的直链或支链的C1-C6烷基；优选R₃为氢、氟、氯、甲基、乙基。

[00017]

R₁在苯环上的位置可以相对于二氟亚甲基的邻位、对位或者间位；

[00018]

R₃在苯环上的位置可以相对于二氟亚甲基的邻位或者间位。

[00019]

R₄是取代或未取代的C1-C6烷基；

[00020]

所述取代基可以选自氟、氯、溴、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、羧基、羰基、酯基、醛基、羟基、缩醛、氧醚、硫醚、胺。

[00021]

上述式I化合物选自以下化合物：

[00022]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00023]

2-(4-((4-溴苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00024]

2-(4-((4-氟苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00025]

2-(4-((4-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00026]

2-(4-(苯基二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00027]

2-(4-((4-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00028]

2-(4-((4-甲氧基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00029]

2-(4-((3-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00030]

2-(4-((3-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00031]

2-(4-((3-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00032]

2-(4-((2-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00033]

2-(4-((2-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00034]

2-(4-((2-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00035]

2-(4-((4-甲氧酰基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00036]

双-(2-甲基丙酸异丙酯-2-氧苯基-4-)-二氟甲烷；

[00037]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00038]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)-2-氯苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00039]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-乙酸苄酯；

[00040]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丁酸乙酯；

[00041]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丙酸甲酯；

[00042]

4-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丁酸乙酯；

[00043]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸钠盐；

[00044]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸；

[00045]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-4-羟基-丁酸甲酯；

[00046]

3-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-二氢呋喃-2(3氢)酮。

[00047]

所述盐是指当式I化合物中存在羟基、羧基时，其与相应的碱形成的盐，如碱金属盐、碱土金属盐，特别是钠盐、钾盐、锂盐、镁盐、钙盐等。

[00048]

本发明式I化合物的溶剂化物是指其水合物或有机溶剂合物。

[00049]

本发明还涉及一种药物组合物，其中包括有效剂量的式I化合物或者它们药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[00050]

式I化合物或者药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗或预防需激活人过氧化物酶增殖物活化受体进行治疗或预防的疾病的药物中的应用。

[00051]

式I化合物或者药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备用于治疗或预防高血脂症或因高血脂引发的病症，包括但不限于：心脑血管疾病，如糖尿病、动脉粥样硬化、脑中风、冠心病等药物中的应用。

[00052]

式I化合物的药物组合物由式I化合物与药物制剂辅料组成。

[00053]

这种药物制剂的辅料是指经过药政部门批准，符合药用辅料标准的辅料。这类辅料有填充剂、稀释剂、粘合剂、助流剂、助悬剂、润滑剂、崩解剂、助溶剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、矫味剂、增稠剂、着色剂、乳化剂等。它们在人体内没有活性，既不产生疗效也不产生毒性。

[00054]

上述辅料中，稀释剂可以选自下列物质中的一种或一种以上：淀粉、改性淀粉、甘蔗、一水乳糖、无水乳糖、葡萄糖、甘露糖、各种规格牌号的微晶纤维素如Avicel™PH101、Avicel™PH102、Avicel™PH112等。

[00055]

上述辅料中，粘合剂可以选自下列物质中的一种：羟丙基甲基纤维素、预胶化淀粉、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)，羧甲基纤维素及其衍生物，甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、糖等，优选羟丙基甲基纤维素、预胶化淀粉和聚维酮。

[00056]

上述辅料中，助流剂可以选自下列物质中的一种或一种以上：微粉化硅胶。

[00057]

上述辅料中，润滑剂可以选自下列物质中的一种或一种以上：硬脂酸镁、滑石粉、I型氢化蔬菜油。

[00058]

上述辅料中，助悬剂可以选自下列物质中的一种或一种以上：明胶、果胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素。

[00059]

上述辅料中，崩解剂可以选自下列物质中的一种或一种以上：淀粉、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、交联聚维酮、交联纤维素及交联羧甲基纤维素钠。

[00060]

上述辅料中，助溶剂可以选自下列物质中的一种或一种以上：司盘系列、吐温系列、聚乙二醇系列、大豆软磷脂等。

[00061]

上述药物组合物可以用一般的剂型给药，优选下述口服制剂的任何一种剂

型：1.素片，2.薄膜包衣片，3.糖衣片，4.肠衣片，5.分散片，6.胶囊，7.颗粒剂，8.混悬液，9.溶液。

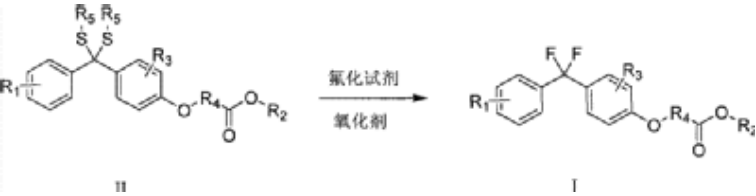
[00062]

上述药物组合物和剂型可采用公知的制作工艺制备。

[00063]

本发明公开了一种制备式I化合物的方法，所述方法包括：将如下结构所示的式II化合物与氧化剂和氟化试剂反应得到式I化合物，

[00064]



[00065]

其中R₁、R₂、R₃、R₄如式I化合物所定义；R₅可以不存在，即硫羰基形式，或者是直链或支链的C1-C6烷基、烷基取代或无取代的芳基，或者两个R₅基团相连，与两个硫原子以及连接两个硫原子的碳原子形成5-7元环。

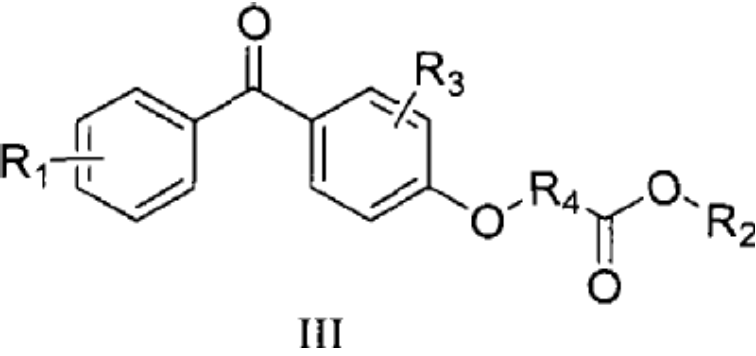
[00066]

其中，氟化试剂选自亲核型氟化试剂，可选自二乙氨基三氟化硫、双(2-甲氧基乙基)胺三氟化硫、二甲氨基三氟化硫、吡啶氢氟酸盐、三乙胺氢氟酸盐、四氟化硫、氟化氢、氟化钾、氟化银、氟化铟、N-氟代双苯磺酰亚胺、二甲氨基三氟化硫、三氟化硫吗啉、2, 2-二氟-1, 3-二甲基咪唑啉、1-氟-2, 6-二氯吡啶四氟硼酸盐、1-氟-2, 4, 6-三甲基吡啶三氟甲烷磺酸盐、四丁基𓂇氢氟酸盐、六氟丙烯二乙胺复合物、二氟化碘甲苯、N,N-二异丙基乙胺三氢氟酸盐。同时，在反应中加入氧化剂，如溴代丁二酰亚胺，二溴海因，碘代丁二酰亚胺，液溴或者碘，反应温度优选控制在零下25度到90度。

[00067]

本发明还公开另一种制备式I化合物的方法，所述方法包括：将如下结构所示的式III化合物与氟化试剂反应得到式I化合物；

[00068]



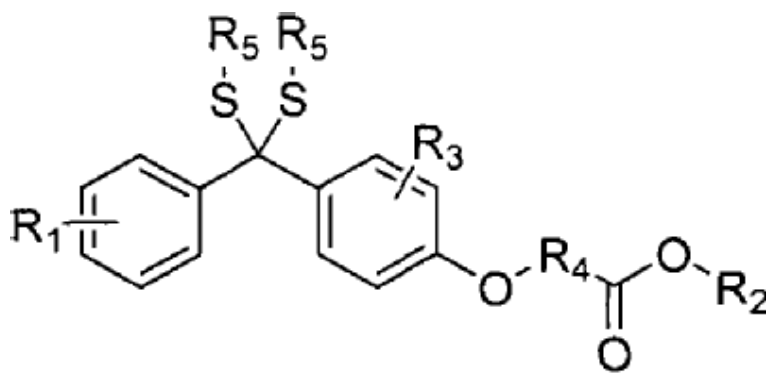
[00069]

其中R₁、R₂、R₃、R₄如式I化合物1所定义。

[00070]

本发明还公开了一种新的中间体式II化合物，

[00071]

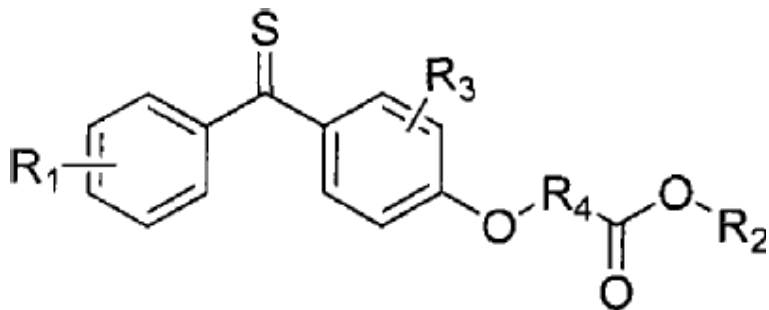


II

[00072]

其中R₁、R₂、R₃、R₄如式I化合物所定义，R₅可以不存在，即只有一个S原子，其与两个苯环之间的碳原子形成硫羰基(即下式II-1的化合物)，或者是直链或支链的C1-C6烷基、烷基取代或无取代的芳基，或者两个R₅基团相连，与两个硫原子以及连接两个硫原子的碳原子形成5-7元环。

[00073]



II-1

[00074]

上述式II化合物选自以下化合物：

[00075]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00076]

2-(4-((4-溴苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00077]

2-(4-((4-氟苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00078]

2-(4-((4-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00079]

2-(4-(苯基双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00080]

2-(4-((4-甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00081]

2-(4-((4-甲氧基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00082]

2-(4-((3-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00083]

2-(4-((3-甲基苯基)双(乙硫基)氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00084]

2-(4-((3-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00085]

2-(4-((2-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00086]

2-(4-((2-甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00087]

2-(4-((2-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00088]

2-(4-((4-甲氧基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00089]

双-(2-甲基丙酸异丙酯-2-氧苯基-4)-双(乙硫基)甲烷；

[00090]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00091]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)-2-氯苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00092]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-乙酸苄酯；

[00093]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)丁酸乙酯；

[00094]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)丙酸甲酯；

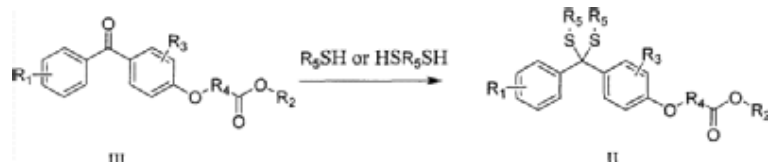
[00095]

4-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)丁酸乙酯。

[00096]

本发明涉及一种制备式II化合物的方法，所述方法包括：在路易斯酸或者质子酸存在下，将式III化合物与烷基、芳基硫醇或者烷基二硫醇发生如下反应；

[00097]



[00098]

其中R₁、R₂、R₃、R₄如式I化合物所定义，R₅可以是直链或支链的C1-C6烷基、烷基取代或无取代芳基，但不包括不存在。

[00099]

其中，路易斯酸可选自：三氟化硼乙醚、三甲基氯硅烷、三氟甲磺酸锌、三氟甲磺酸镁、三氟甲磺酸铜、三氟甲磺酸钪、硝酸铋、三氯化铁、三氯化铟、二氯化锌、四氯化钛、四氯化锆、四氯化锆、溴化钴；质子酸可选自对甲基苯磺酸、盐酸、硫酸；反应温度优选控制在从零下20度到零上90度反应。

[00100]

或者当R₁、R₂、R₃、R₄如式I化合物所定义，R₅选自不存在，即硫羰基时，所述方法为式I II化合物与劳森试剂或五硫化磷反应得到。

[00101]

式III化合物可以来自商业化采购。如果需要合成，可采用以下方法：

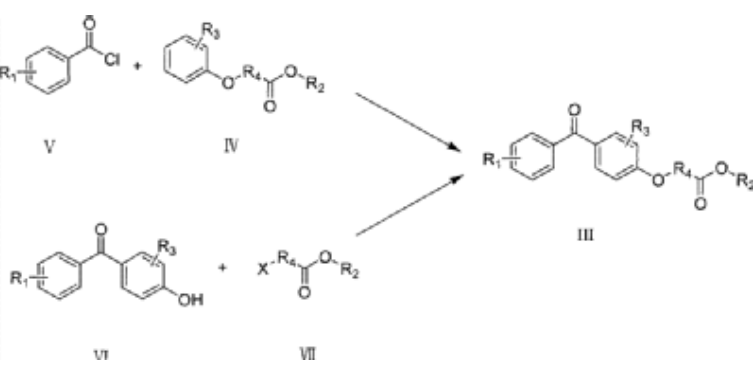
[00102]

参考J.Med.Che m., 2003, 46, 3354中的方法，在各种路易斯酸的催化下，2-(4-(R₁取代苯甲酰)苯氧基)-羧酸衍生物(III)可由2-苯氧基-羧酸衍生物(IV)与各种R₁取代的苯甲酰氯(V)反应制得。常用的路易斯酸催化剂有三氯化铝、三氟化硼、四氯化锡、三氯化铁、二氯化锌等。溶剂有硝基苯、二氯甲烷、二氯乙烷等。反应温度从零度到所用溶剂的回流温度。

[00103]

或者，2-(4-(R₁取代苯甲酰)苯氧基)-羧酸衍生物也可以参考US4739101通过4-(R₁取代苯甲酰基)苯酚(VI)与2-取代羧酸衍生物(VII)在碱的作用下缩合而成。常用的碱有氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等。

[00104]



[00105]

本发明化合物可降低血浆中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平，因此本发明化合物可用于治疗因高血脂引发的心脑血管疾病，如糖尿病、动脉粥样硬化、脑中风、冠心病等疾病。

[00106]

具体实施方式

[00107]

具体实施方案

[00108]

下面通过实施例进一步阐明本发明。实施例给出了式I所表示的代表性化合物的制备及相关结构鉴定数据。必须说明，下述实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。

[00109]

在下列实例中，除非另有指明，所有温度为摄氏温度；除非另有指明，各种起始原料和试剂均来自市售。市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用，除非另有指明。

[00110]

NMR谱图是用BrukerAvance III 400仪器测定而得，化学位移用ppm表示。¹H NMR使用四甲基硅烷做内标，¹⁹F NMR用CFCl₃做外标。裂峰的表示方式：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰。若提供耦合常数时，其单位为Hz。质谱由Agilent 1200-6130Quadrupole ESI测定

[00111]

所有熔点均未经修正。

[00112]

下面的实例仅仅是用来说明所发明的具体化合物的合成方法。但在合成方法上并没有任何限制。在下面未列出的化合物，也可以用与下面同样的合成路线与合成方法，选择适当的起始原材料，在有必要的地方稍加适当的常识性的反应条件调整即可以加以制备(见表1)。实施例1：2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-004)的制备步骤一：2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯的制备

[00113]



[00114]

取10克的2-(4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯溶于12毫升乙醚醇中，然后将8.7毫升的三氟化硼乙醚溶液在0.℃条件下缓慢滴入。滴毕，继续搅拌1小时至反应结束。然后用饱和碳酸氢钠淬灭，并用乙酸乙酯萃取。有机相依次用饱和碳酸氢钠、水和饱和食盐水洗涤，干燥，浓缩，粗产品经柱层析(石油醚：乙酸乙酯/50：1)得到12.4克。

[00115]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ：1.05(t, J=7.6Hz, 6H), 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.25-2.33(m, 4H), 5.04-5.11(m, 1H), 6.74(d, J=8.8Hz, 2H), 7.24(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36(d, J=8.8Hz, 2H), 7.46(d, J=8.8Hz, 2H)；ESI-MS(m/z)：489.5(M+Na⁺)。

[00116]

步骤二：2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯的制备

[00117]



[00118]

将11.26克上述得到的2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯溶于20毫升二氯甲烷中，氩气保护下于0℃缓慢加入8克双(2-甲氧基乙基)胺三氟化硫，然后加入10.68克的溴代丁二酰亚胺。在此温度下继续搅拌15分钟，反应液倒入100毫升冰饱和碳酸氢钠溶液中，并用25毫升二氯甲烷提取三次。有机相浓缩、水洗、干燥并经柱层析(石油醚：乙酸乙酯/50：1)得到9.0克油状物产品。

[00119]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ：1.22(d, J=6.4Hz, 6H), 1.63(s, 6H), 5.10(m, 1

H), 6.86(d, J=8.8Hz, 2H), 7.35(d, J=8.8Hz, 2H), 7.39-7.46(m, 4H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.3, 157.0, 136.3(t), 136.0, 130.3(t), 128.6, 127.4(t), 127.0(t), 120.4(t), 118.0, 79.2, 69.2, 25.4, 21.5; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ : -86.3; ESI-MS(m/z) : 405.0(M+Na⁺), 383.0(M+H⁺).

[00120]

具体实施方式

[00121]

实施例2 : 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-004)的制备

[00122]



[00123]

在氩气保护下将双(2-甲氧基乙基)胺三氟化硫加入2-(4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯中, 反应体系加热至90℃搅拌反应24h, 反应液冷却至室温, 加入二氯甲烷稀释, 分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗, 有机相干燥并经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯/ 50 : 1)得到目标化合物2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00124]

ESI-MS(m/z) : 405.0(M+Na⁺), 383.0(M+H⁺).

[00125]

根据实施例1或2的合成方法可以得到下列化合物:

[00126]

具体实施方式

[00127]

实施例3 : 2-(4-((4-溴苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-005)的制备

[00128]

以2-(4-((4-溴苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到:

[00129]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00130]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.05(t, J=7.6Hz, 6H), 1.19(d, J=6Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.29(d, J=7.6Hz, 4H), 5.06-5.09(m, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 2H), 7.32-7.40(m, 6H); ESI-MS(m/z) : 533(M+Na⁺).

[00131]

2-(4-((4-溴苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00132]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.22(d, J=6Hz, 6H), 1.63(s, 6H), 5.10(m, 1H), 6.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29-7.39(m, 4H), 7.56(d, J=8.0Hz, 2H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.3, 157.1, 136.8(t), 131.6, 130.2(t), 127.7(t), 127.0(t), 124.3(t), 120.4(t), 118.1, 79.3, 69.2, 25.4, 21.5; ESI-MS(m/z) : 49.0(M+Na⁺), 427.0(M+H⁺).

[00133]

具体实施方式

[00134]

实施例4 : 2-(4-((4-氟苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-006)

[00135]

以2-(4-((4-氟苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到:

[00136]

2-(4-((4-氟苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯;

[00137]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.05(t, J=7.4Hz, 6H), 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.29(q, J=7.4Hz, 4H), 5.04-5.11(m, 1H), 6.74(d, J=8.8Hz, 2H), 6.96(t, J=8.4Hz, 2H), 7.37(d, J=8.8Hz, 2H), 7.48-7.51(m, 2H); ESI-MS(m/z) : 473.5(M+Na⁺).

[00138]

2-(4-((4-氟苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00139]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.20(d, J=6Hz, 6H), 1.61(s, 6H), 5.05-5.09(m, 1H), 6.83(d, J=8.4Hz, 2H), 7.08(t, J=8.4Hz, 2H), 7.33(d, J=8.8Hz, 2H), 7.44-7.48(m, 2H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.4, 157.0, 133.8(t), 130.5(t), 128.1(m), 127.0(t), 120.5(t), 118.1, 115.5, 115.3, 79.3, 69.1, 25.4, 21.5; ESI-MS(m/z) : 389.0(M+Na⁺), 367.0(M+H⁺).

[00140]

具体实施方式

[00141]

实施例5 : 2-(4-((4-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-007)

[00142]

以2-(4-((4-三氟甲基苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到:

[00143]

2-(4-((4-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯;

[00144]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.06(t, J=7.6Hz, 6H), 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.60(s, 6H), 2.26-2.35(m, 4H), 5.06-5.11(m, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 2H), 7.37(d, J=8.8Hz, 2H), 7.53(d, J=8.0Hz, 2H), 7.64(d, J=8.0Hz, 2H); ESI-MS(m/z) : 501(M+H⁺).

[00145]

2-(4-((4-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00146]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.20(d, J=6Hz, 6H), 1.61(s, 6H), 5.04-5.10(m, 1H), 6.84(d, J=8.8Hz, 2H), 7.33(d, J=8.8Hz, 2H), 7.61-7.69(m, 4H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.3, 157.2, 141.4(t), 132.0(q), 130.0(t), 126.9(t), 126.4(t), 125.4(t), 125.1, 120.1(t), 118.1, 79.3, 69.2, 25.3, 21.5; ESI-MS(m/z) : 439.0(M+Na⁺), 417.0(M+H⁺).

[00147]

具体实施方式

[00148]

实施例6 : 2-(4-(苯基二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-008)

[00149]

以2-(4-((4-苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到:

[00150]

2-(4-(苯基双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯;

[00151]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.03(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19(d, J=6Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.31(d, J=7.4Hz, 4H), 5.06-5.11(m, 1H), 6.74(d, J=8.8Hz, 2H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.39(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(d, J=6.8Hz, 2H) ; ESI-MS(m/z) : 455.5(M+H⁺).

[00152]

2-(4-((4-苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00153]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.19(d, J=6.4Hz, 6H), 1.61(s, 6H), 5.03-5.10(m, 1H), 6.83(d, J=8.4Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 7.38-7.41(m, 3H), 7.47-7.49(m, 2H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.4, 157.0, 137.7(t), 130.8(t), 129.8, 128.3, 127.1(t), 125.9(t), 120.8(t), 118.0, 79.2, 69.1, 25.4, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 371.0(M+Na⁺), 349.0(M+H⁺).

[00154]

具体实施方式

[00155]

实施例7 : 2-(4-((4-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-009)

[00156]

以2-(4-((4-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00157]

2-(4-((4-甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯 ;

[00158]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.04(t, J=7.4Hz, 6H), 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.27-2.32(m, 7H), 5.04-5.10(m, 1H), 6.73(d, J=8.4Hz, 2H), 7.07(d, J=7.6Hz, 2H), 7.39(d, J=7.6Hz, 4H) ; ESI-MS(m/z) : 469.5(M+Na⁺).

[00159]

2-(4-((4-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00160]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.20(d, J=6Hz, 6H), 1.60(s, 6H), 2.37(s, 3H), 5.05-5.08(m, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20(d, J=8Hz, 2H), 7.33-7.37(m, 4H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.4, 156.8, 139.8, 134.9(t), 131.1(t), 129.0, 127.1(t), 125.9(t), 121.0(t), 118.0, 79.2, 69.1, 25.4, 21.5, 21.3 ; ESI-MS(m/z) : 385.1(M+Na⁺), 363.1(M+H⁺).

[00161]

具体实施方式

[00162]

实施例8 : 2-(4-((4-甲氧基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-010)

[00163]

以2-(4-((4-甲氧基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00164]

2-(4-((4-甲氧基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯 ;

[00165]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.04(t, J=6.6Hz, 6H), 1.19(d, J=7.2Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.30(q, J=6.6Hz, 4H), 3.80(s, 3H), 5.06-5.08(m, 1H), 6.73(d, J=8.4Hz, 2H), 6.80(d, J=7.2Hz, 2H), 7.39(d, J=8.8Hz, 2H), 7.43(d, J=6.8Hz, 2H) ; ESI-MS(m/z) : 485.5(Na+H⁺).

[00166]

2-(4-((4-甲氧基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00167]

ESI-MS(m/z) : 401.0(M+Na⁺), 379.0(M+H⁺), 417.0(M+K⁺).

[00168]

具体实施方式

[00169]

实施例9 : 2-(4-((3-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-011)

[00170]

以2-(4-((3-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00171]

2-(4-((3-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯 ;

[00172]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.06(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19(d, J=6Hz, 6H), 1.60(s, 6H), 2.31(q, J=7.4Hz, 4H), 5.06-5.09(m, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15-7.23(m, 2H), 7.33-7.45(m, 3H), 7.51(s, 1H) ; ESI-MS(m/z) : 467.5(M+H⁺), 485.5(M+Na⁺).

[00173]

2-(4-((3-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00174]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.61(s, 6H), 5.04-5.10(m, 1H), 6.84(d, J=8.8Hz, 2H), 7.33(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36-7.41(m, 3H), 7.47(s, 1H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.3, 157.1, 139.7(t), 134.5, 130.1(t), 130.0, 129.8, 127.0(t), 126.2(t), 124.1(t), 120.0(t), 118.1, 79.3, 69.2, 25.4, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 405.0(M+Na⁺), 383.0(M+H⁺).

[00175]

具体实施方式

[00176]

实施例10 : 2-(4-((3-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-012)

[00177]

以2-(4-((3-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00178]

2-(4-((3-甲基苯基)双(乙硫基)氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯 ;

[00179]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.05(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.28-2.31(m, 7H), 5.06-5.09(m, 1H), 6.73(d, J=8.4Hz, 2H), 7.02(d, J=6.8Hz, 1H), 7.15(t, J=7.4Hz, 1H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.39(d, J=8.8Hz, 2H) ; ESI-MS(m/z) : 469.4(M+Na⁺).

[00180]

2-(4-((3-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00181]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.20(d, J=6.4Hz, 6H), 1.60(s, 6H), 2.36(s, 3H), 5.04-5.10(m, 1H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.21-7.29(m, 4H), 7.35(d, J=8.8Hz, 2H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.4, 157.0, 138.1, 137.7(t), 131.0(t), 130.5, 128.2, 127.1(t), 126.4(t), 123.0(t), 120.9(t), 118.0, 79.2, 69.1, 25.4, 21.5, 21.4 ; ESI-MS(m/z) : 385.0(M+Na⁺), 363.0(M+H⁺).

[00182]

具体实施方式

[00183]

实施例11 : 2-(4-((3-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-013)

[00184]

以2-(4-((3-三氟甲基苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料，参照实施例1的方法得到：

[00185]

2-(4-((3-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00186]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.06(t, J=7.6Hz, 6H), 1.18(d, J=6.4Hz, 6H), 1.60(s, 6H), 2.24-2.37(m, 4H), 5.04-5.10(m, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36-7.41(m, 3H), 7.48(d, J=7.4Hz, 1H), 7.70(d, J=7.6Hz, 1H), 7.80(s, 1H) ; ESI-MS(m/z) : 523.5(M+Na⁺).

[00187]

2-(4-((3-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00188]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.19(d, J=6.4Hz, 6H), 1.61(s, 6H), 5.05-5.09(m, 1H), 6.85(d, J=9.2Hz, 2H), 7.34(d, J=8.8Hz, 2H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.67-7.70(m, 2H), 7.75(s, 1H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.3, 157.3, 138.9(t, 131.1(q), 129.8(t), 129.3(t), 129.1, 127.0(t), 126.7, 125.1(t), 122.8(m), 120.1(t), 118.1, 79.4, 69.2, 25.4, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 439.0(M+Na⁺), 417.0(M+H⁺).

[00189]

具体实施方式

[00190]

实施例12：2-(4-((2-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-014)

[00191]

以2-(4-((2-氯苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料，参照实施例1的方法得到：

[00192]

2-(4-((2-氯苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00193]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.02(t, J=7.4Hz, 6H), 1.08(d, J=8Hz, 6H), 1.58(s, 6H), 2.18-2.27(m, 2H), 2.33-2.41(m, 2H), 5.03-5.09(m, 1H), 6.73(d, J=8.8Hz, 2H), 7.18(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22-7.38(m, 3H), 8.06(d, J=7.2Hz, 1H) ; ESI-MS(m/z) : 469.5(M+Na⁺).

[00194]

2-(4-((2-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00195]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.17(d, J=6.4Hz, 6H), 1.61(s, 6H), 5.04-5.07(m, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36-7.40(m, 3H), 7.76-7.78(m, 1H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.4, 157.0, 134.7(t), 132.6(t), 131.4, 131.3, 129.7(t), 127.8(t), 127.2(t), 126.6, 119.7(t), 117.8, 79.2, 69.1, 25.4, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 405.0(M+Na⁺), 383.0(M+H⁺).

[00196]

具体实施方式

[00197]

实施例13：2-(4-((2-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-015)

[00198]

以2-(4-((2-甲基苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料，参照实施例1的方法得到：

[00199]

2-(4-((2-甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00200]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.00(t, J=7.4Hz, 6H), 1.19(d, J=6Hz, 6

H), 1.58(s, 6H), 1.86(s, 3H), 2.19-2.25(m, 2H), 2.31-2.39(m, 2H), 5.06-5.10(m, 1H), 6.72(d, J=8Hz, 2H), 7.07-7.20(m, 5H), 7.96(s, 1H) ; ESI-MS(m/z) : 447.5(M+H⁺), 469.5(M+Na⁺).

[00201]

2-(4-((2-甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00202]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.18(d, J=6.4Hz, 6H), 1.60(s, 6H), 2.18(s, 3H), 5.03-5.08(m, 1H), 6.82(d, J=9.2Hz, 2H), 7.20(d, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.36(m, 4H), 7.57(d, J=7.6Hz, 1H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.4, 156.9, 136.2(t), 135.2(t), 131.8, 130.5(t), 130.0, 127.3(t), 126.4(t), 125.5, 121.3, 117.9, 79.2, 69.2, 25.3, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 385.1(M+Na⁺=), 363.0(M+H⁺).实施例14：2-(4-((2-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-016)

[00203]

以2-(4-((2-三氟甲基苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料，参照实施例1的方法得到：

[00204]

2-(4-((2-三氟甲基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00205]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.02(t, J=7.6Hz, 6H), 1.19(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59(s, 6H), 2.17-2.24(m, 2H), 2.34-2.40(m, 2H), 5.04-5.08(m, 1H), 6.71(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15(d, J=8.8Hz, 2H), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H), 7.56(t, J=7.2Hz, 1H), 7.71(d, J=7.6Hz, 1H), 8.28(d, J=8.0Hz, 1H) ; ESI-MS(m/z) : 501.5(M+H⁺), 523.5(M+Na⁺).

[00206]

2-(4-((2-三氟甲基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00207]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.17(d, J=6.4Hz, 6H), 1.60(s, 6H), 5.02-5.08(m, 1H), 6.80(d, J=8.8Hz, 2H), 7.25(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57-7.66(m, 2H), 7.75(d, J=7.6Hz, 1H), 7.81(d, J=7.6Hz, 1H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.4, 157.1, 135.0(t), 131.6, 130.6(t), 130.2, 128.9(t), 127.7(q), 127.1(t), 124.7, 122.0, 120.2(t), 117.8, 79.3, 69.1, 25.4, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 439.1(M+Na⁺), 417.1(M+H⁺).

[00208]

具体实施方式

[00209]

实施例15：2-(4-((4-甲氧酰基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-017)

[00210]

以2-(4-((4-甲氧酰基苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料，参照实施例1的方法得到：

[00211]

2-(4-((4-甲氧酰基苯基)双(乙硫基)甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯；

[00212]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.05(t, J=7.2Hz, 6H), 1.19(d, J=6Hz, 6H), 1.25(s, 3H), 1.60(s, 6H), 2.30(q, J=7.2Hz, 4H), 3.91(s, 3H), 5.06-5.19(m, 1H), 6.74(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 7.94(d, J=8.0Hz, 2H) ; ESI-MS(m/z) : 513.5(M+Na⁺).

[00213]

2-(4-((4-甲氧酰基苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00214]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.19(d, J=6Hz, 6H), 1.60(s, 6H), 3.93(s), 5.05-5.08(m, 1H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.33(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57(d, J=8.0Hz, 2H), 8.08(d, J=8.0Hz, 2H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.3, 166.3, 157.1, 142.1(t), 131.5, 130.2(t), 129.7, 126.9(t), 125.9(t), 120.3(t), 118.1, 79.3, 69.1, 52.3, 25.4, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 429.1(M+Na⁺), 407.1(M+H⁺).

[00215]

具体实施方式

[00216]

实施例16 : 双-(2-甲基丙酸异丙酯-2-氧苯基-4-)-二氟甲烷(HS003-018)

[00217]

以4, 4'-(2-甲基丙酸异丙酯-2-氧基)-二苯甲酮为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00218]

双-(2-甲基丙酸异丙酯-2-氧苯基-4-)-双(乙巯基)甲烷 ;

[00219]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.03(t, J=7.6Hz, 6H), 1.21(d, J=6.4Hz, 12H), 1.61(s, 12H), 2.29(q, J=7.6Hz, 4H), 5.07-5.10(m, 1H), 6.74(d, J=8.8Hz, 4H), 7.37(d, J=8Hz, 4H) ; ESI-MS(m/z) : 599.6(M+Na⁺).

[00220]

双-(2-甲基丙酸异丙酯-2-氧苯基-4-)-二氟甲烷。

[00221]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.20(d, J=6.4Hz, 12H), 1.60(s, 12H), 5.04-5.10(m, 2H), 6.82(d, J=8.4Hz, 4H), 7.32(d, J=8.8Hz, 4H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.4, 156.8, 131.8, 127.1(t), 117.9, 117.2, 79.3, 69.2, 25.4, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 515.1(M+Na⁺), 493.1(M+H⁺).

[00222]

具体实施方式

[00223]

实施例17 : 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-019)

[00224]

以2-(4-((4-氯苯甲酰基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00225]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙巯基)甲基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯 ;

[00226]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.03(t, J=7.6Hz, 6H), 1.23(d, J=6Hz, 6H), 1.63(s, 6H), 1.83(s, 3H), 2.19-2.35(m, 4H), 5.09-5.15(m, 1H), 6.64-6.66(m, 2H), 7.21-7.29(m, 4H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H) ; ESI-MS(m/z) : 503(M+Na⁺).

[00227]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)-3-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00228]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.21(d, J=6.4Hz, 6H), 1.64(s, 6H), 2.14(s, 3H), 5.09(m, 1H), 6.66(d, J=8.8Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 7.33-7.37(m, 5H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm173.4, 157.0, 138.1, 136.2(t), 136.0, 128.8, 128.6, 127.8(t), 127.6(t), 121.8121.0(t), 114.4, 79.1, 69.1, 25.4, 21.5, 20.3 ; ESI-MS(m/z) : 397.0(M+H⁺).

[00229]

具体实施方式

[00230]

实施例18 : 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)-2-氯苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯(HS003-020)

[00231]

以2-(4-((4-氯苯甲酰基)-2-氯苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00232]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙巯基)甲基)-2-氯苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯 ;

[00233]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.09(t, J=7.4Hz, 6H), 1.23(d, J=6Hz, 6H), 1.63(s, 6H), 2.32(q, J=7.4Hz, 4H), 5.08-5.11(m, 1H), 6.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.26-7.29(m, 3H), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H), 7.55(s, 1H) ; ESI-MS(m/z) : 523.0(M+Na⁺).

[00234]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)-2-氯苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯。

[00235]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.22(d, J=6Hz, 6H), 1.63(s, 6H), 5.05-5.11(m, 1H), 6.86(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.22(m, 1H), 7.39-7.43(m, 4H), 7.48(s, 1H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.0, 153.1, 136.3, 136.0(t), 131.6(t), 128.8, 128.2(t), 127.3(t), 126.1, 124.8(t), 119.7(t), 118.3, 81.0, 69.3, 25.2, 21.5 ; ESI-MS(m/z) : 439.0(M+Na⁺), 417.0(M+H⁺).

[00236]

具体实施方式

[00237]

实施例19 : 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-乙酸苄酯(HS003-021)

[00238]

以2-(4-((4-氯苯甲酰基)苯氧基)乙酸苄酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00239]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙巯基)甲基)苯氧基)-乙酸苄酯 ;

[00240]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.10(t, J=7.4Hz, 6H), 2.33(q, J=7.4Hz, 4H), 4.68(s, 2H), 5.27(s, 2H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.28(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37-7.38(m, 5H), 7.44-7.50(m, 4H) ; ESI-MS(m/z) : 509.0(M+Na⁺).

[00241]

2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)乙酸苄酯。

[00242]

¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 4.68(s, 2H), 5.23(s, 2H), 6.93(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36-7.46(m, 11H) ; ¹³CNMR(100MHz, CDCl₃)ppm 168.4, 159.0, 136.3(t), 136.1, 135.0, 130.6(t), 128.7, 128.5, 127.5(t), 127.4(t), 120.3(t), 114.5, 67.2, 65.3 ; ESI-MS(m/z) : 425.0(M+Na⁺), 403.0(M+H⁺), 441.0(M+K⁺).

[00243]

具体实施方式

[00244]

实施例20 : 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丁酸乙酯(HS003-023)

[00245]

以2-(4-((4-氯苯甲酰基)苯氧基)丁酸乙酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :

[00246]

2-(4-((4-氯苯基)双(乙巯基)甲基)苯氧基)丁酸乙酯 ;

[00247]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.07-1.11(m, 9H), 1.26(t, J=6.4Hz, 3H), 1.96-

2.04(m, 2H), 2.32(q, J=6.4Hz, 4H), 4.21-4.27(m, 2H), 4.55(t, J=6.4Hz, 1 H), 6.80(d, J=8.8Hz, 2H), 7.26(d, J=8.8Hz, 2H), 7.42(d, J=8.8Hz, 2 H), 7.48(d, J=8.8Hz, 2H) ; ESI-MS(m/z) : 475.0(M+Na⁺).
[00248]
2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丁酸乙酯。
[00249]
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.07(t, J=7.2Hz, 3H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3 H), 2.00(m, 2H), 4.21(q, J=7.2Hz, 2H), 4.57(t, J=6.4Hz, 1 H), 6.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.39-7.46(m, 6H) ; ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 171.2, 159.2, 136.3(t), 136.0, 130.2(t), 128.6, 127.5(t), 127.4(t), 120.4(t), 114.8, 6 1.3, 26.1, 14.2, 9.6 ; ESI-MS(m/z) : 391.0(M+Na⁺), 369.0(M+H⁺).
[00250]
具体实施方式
[00251]
实施例21 : 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丙酸甲酯(HS003-024)
[00252]
以2-(4-((4-氯苯甲酰基)苯氧基)丙酸甲酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :
[00253]
2-(4-((4-氯苯基)双(乙巯基)甲基)苯氧基)丙酸甲酯 ;
[00254]
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.08(t, J=7.4Hz, 6H), 1.63(d, J=6.4Hz, 3 H), 2.32(q, J=7.4Hz, 4H), 3.78(s, 3H), 4.77(q, J=8.4Hz, 1 H), 6.80(d, J=9.2Hz, 2H), 7.27(d, J=8.4Hz, 2H), 7.43(d, J=9.2Hz, 2 H), 7.64(d, J=8.4Hz, 2H) ; ESI-MS(m/z) : 477(M+Na⁺).
[00255]
2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丙酸甲酯。
[00256]
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.63(d, J=6.4Hz, 3H), 3.76(s, 3 H), 4.78(q, J=6.8Hz, 1H), 6.88(d, J=8.4Hz, 2H), 7.37-7.43(m, 6 H) ; ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 172.2, 158.8, 136.3(t), 136.0, 130.3(t), 128.7, 1 27.5(t), 127.4(t), 120.4(t), 114.8, 72.5, 52.4, 18.5 ; ESI-MS(m/z) : 363(M+Na⁺), 3 41(M+H⁺).
[00257]
具体实施方式
[00258]
实施例22 : 4-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丁酸乙酯(HS003-026)
[00259]
以2-(4-((4-氯苯甲酰基)苯氧基)丁酸乙酯为原料, 参照实施例1的方法得到 :
[00260]
4-(4-((4-氯苯基)双(乙巯基)甲基)苯氧基)丁酸乙酯。
[00261]
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.10(t, J=7.4Hz, 6H), 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 2.21- 2.14(m, 2H), 2.33(q, J=7.4Hz, 4H), 2.53(q, J=7.2Hz, 2H), 4.02(t, J=6Hz, 2 H), 4.16(q, J=7.4Hz, 2H), 6.81(d, J=9.2Hz, 2H), 7.26(d, J=8.8Hz, 2 H), 7.43(d, J=9.2Hz, 2H), 7.49(d, J=8.8Hz, 2H) ; ESI-MS(m/z) : 475.0(M+Na⁺).
[00262]
2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)丁酸乙酯。
[00263]

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 2.11-2.17(m, 2 H), 2.51(t, J=7.6Hz, 2H), 4.02(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q, J=7.2Hz, 2 H), 6.99(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36-7.44(m, 6H) ; ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.1, 160.1, 136.4(t), 135.9, 129.5(t), 128.6, 127.4(t), 127.3(t), 120.5(t), 114.3, 6 6.9, 60.5, 30.7, 24.5, 14.2 ; ESI-MS(m/z) : 391.0(M+Na⁺), 369.0(M+H⁺).
[00264]
具体实施方式
[00265]
实施例23 : 3-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-二氢呋喃-2(3氢)酮(HS003-029)
[00266]
以3-(4-((4-氯苯甲酰基)苯氧基)-二氢呋喃-2(3氢)酮为原料, 参照实施例1的方法得到 :
[00267]
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.10(t, J=7.6Hz, 6H), 2.33(q, J=7.6Hz, 4H), 2.44- 2.56(m, 1H), 2.70-2.78(m, 1H), 4.35-4.41(m, 1H), 4.51-4.57(m, 1 H), 4.97(t, J=7.8Hz, 1H), 6.97(d, J=8.8Hz, 2H), 7.27(d, J=8.8Hz, 2H), 7.45- 7.51(m, 4H) ; ESI-MS(m/z) : 445(M+Na⁺).
[00268]
3-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-二氢呋喃-2(3氢)酮。
[00269]
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 2.43-2.52(m, 1H), 2.68-2.76(m, 1H), 4.33-4.40(m, 1 H), 4.50-4.55(m, 1H), 4.98(t, J=7.6Hz, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37-7.43(m, 6 H) ; ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 173.0, 158.4, 136.1(t), 136.0, 130.6(t), 128.6, 1 27.5(t), 127.3(t), 120.3(t), 115.6, 72.3, 65.3, 29.7 ; ESI-MS(m/z) : 361.0(M+Na⁺), 3 39.0(M+H⁺).
[00270]
具体实施方式
[00271]
实施例24 : 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸钠盐的制备(HS003-027)
[00272]
由2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯与10%NaOH在乙醇中搅拌反应获得。
[00273]
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.41(s, 6H), 6.86(d, J=8.8Hz, 2 H), 7.24(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51-7.58(m, 4H) ; ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃)ppm 176.3, 159.1, 136.8(t), 135.3, 129.3, 127.8(t), 127.5(t), 126.5(t), 121.3(t), 117.7, 8 1.2, 26.6.
[00274]
具体实施方式
[00275]
实施例25 : 2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸的制备(HS003-028)
[00276]
由2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸钠盐(实施例24)的乙醇溶液, 用1M HCl调P H值至4获得。
[00277]
ESI-MS(m/z) : 363.0(M+Na⁺), 341.0(M+H⁺).
[00278]
具体实施方式
[00279]

实施例26：2-(4-((4-氯苯基)二氟甲基)苯氧基)-4-羟基-丁酸甲酯的制备(HS003-031)

[00280]

由HS003-029(实施例23)在甲醇中加热回流制得。

[00281]

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 2.21-2.25(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.84-3.93(m, 2H), 4.93(t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 6.92(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.39-7.45(m, 6H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3)ppm 171.8, 158.9, 136.3(t), 136.0, 130.6(t), 128.7, 127.5(t), 127.4(t), 120.3(t), 114.9, 73.7, 58.3, 52.4, 35.3; ESI-MS(m/z): 393.0($\text{M}+\text{Na}^+$), 371.0($\text{M}+\text{H}^+$).

[00282]

表1

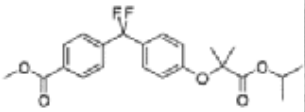
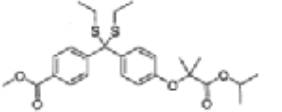
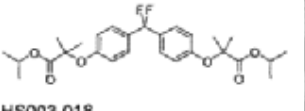
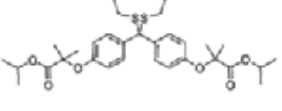
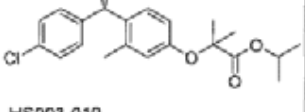
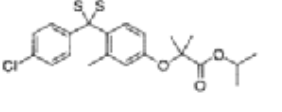
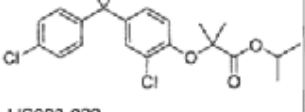
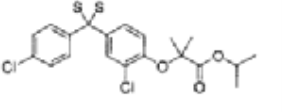
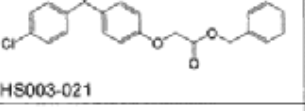
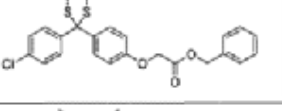
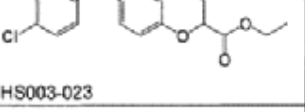
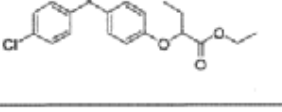
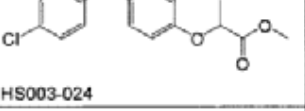
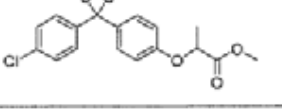
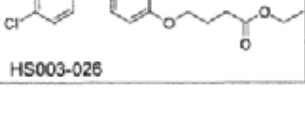
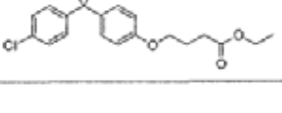
[00283]

实施例	目标物 式I	中间体 式II
1, 2		
3		
4		
5		
6		
7		

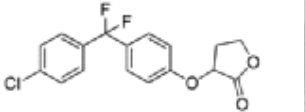
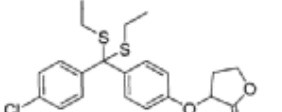
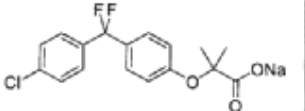
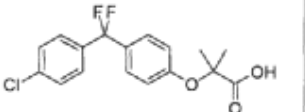
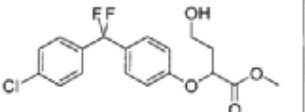
[00284]

8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		

[00285]

15	 HS003-017	
16	 HS003-018	
17	 HS003-019	
18	 HS003-020	
19	 HS003-021	
20	 HS003-023	
21	 HS003-024	
22	 HS003-026	

[00286]

23	 HS003-029	
24	 HS003-027	
25	 HS003-028	
26	 HS003-031	

[00287]

本发明化合物的药效学筛选，按下列动物体内实验方式进行：

[00288]

具体实施方式

[00289]

实施例27：药理实验组1

[00290]

1.材料：

[00291]

动物：雄性金黄地鼠134只，周龄8周，体重80~100g，由北京维通利华有限公司提供。

[00292]

药物：

[00293]

阳性药：非诺贝特

[00294]

治疗药：HS003-004、HS003-007、HS003-008、HS003-013、HS003-016、HS003-017、HS003-021、HS003-026固体或固体粉末；

[00295]

HS003-006、HS003-014、HS003-020油状液体，均由海正药业上海合成所提供，以上药物不溶于水，均用20% solution 配制所需浓度。

[00296]

试剂盒：总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)试剂盒由希斯美康公司提供；低密度脂蛋白(LDL)试剂盒由上海科华诊断试剂公司提供。

[00297]
仪器：希室美康全自动生化仪，贝克曼离心机，赛得利斯天平。

[00298]
2.建立金黄地鼠高血脂模型
[00299]

动物适应性饲养1周，自由饮食饮水，光照周期10h/14h，然后动物换喂高脂饲料
(配方：0.3%胆固醇，20%棕榈油，79.7%基础饲料)，喂养10天，第10天，下午4:00禁食
(禁食16h)，第11天，将动物乙醚麻醉，称重后，眶后静脉采血0.5ml，肝素抗凝，5
000rpm，离心10min，吸取血浆，用全自动生化仪测定血浆中TC、TG、HDL-C和LDL-
C水平。

[00300]
3.筛选化合物

[00301]
动物适应性饲养1W，自由饮食饮水，光照周期10h/14h，然后动物换喂高脂饲料
(配方：0.3%胆固醇，20%棕榈油，79.7%基础饲料)，喂养2W，第21天，下午4:00禁食
(禁食16h)，第22天，将动物乙醚麻醉，称重后，眶后静脉采血0.5ml，肝素抗凝，5
000rpm，离心10min，吸取血浆，用全自动生化仪测定血浆中TC、TG、HDL-C和LDL-
C水平，并根据血脂水平和动物体重分组，分别为模型组，非诺贝特-40mg/kg组，HS003-
004-40mg/kg组，HS003-006-40mg/kg组，HS003-007-40mg/kg组，HS003-008-
40mg/kg组，HS003-013-40mg/kg组，HS003-014-40mg/kg组，HS003-016-40mg/kg组，H
S003-017-40mg/kg组，HS003-020-40mg/kg组，HS003-021-40mg/kg组，HS003-026-
40mg/kg组，6只/组，按5ml/kg体积灌胃给药，模型组给予等体积溶媒，给药期间继续喂高
脂饲料，给药1周，给药第7天，下午4:00禁食，给药第8天，将动物乙醚麻醉，称重后，眶
后静脉采血0.5ml，肝素抗凝，5000rpm，离心10min，吸取血浆，用全自动生化仪测定血浆
中TC、HDL和LDL水平。

[00302]
4.筛选结果
[00303]
数据结果用

$$\bar{x} \pm s$$

表示，给药前后自身对照比较t检验。
[00304]

表 2 本发明化合物实验组 1 对高脂模型金黄地鼠血浆中血脂水平的影响

组别	给药前				给药后			
	TC	TG	HDL-C	LDL-C	TC	TG	HDL-C	LDL-C
模型	10.67±1.64	1.62±0.63	3.34±0.29	1.26±0.25	23.23±3.71***	2.62±1.06*	4.16±0.46**	5.96±3.36***
非诺	10.70±1.63	2.39±1	3.16±0.24	1.35±0.25	10.41±0.89	1.13±0.47**	4.11±0.15**	1.15±0.3
HS003-004	10.70±1.63	2.14±1.06	3.08±0.21	1.44±0.27	9.16±1.22*	1.30±0.23*	3.7±0.31**	1.27±0.26
HS003-006	10.68±1.55	2.03±1.04	3.28±0.29	1.35±0.4	8.96±0.77*	1.06±0.29*	3.64±0.31*	1.02±0.27
HS003-007	10.69±1.56	1.85±0.78	3.22±0.24	1.49±0.34	7.42±0.71***	2.12±0.43	2.99±0.13	1.26±0.22
HS003-008	10.70±1.51	2.34±1.04	3.16±0.51	1.42±0.29	9.85±1.48	1.22±0.84*	3.46±0.26	1.0±0.45*
HS003-013	10.66±1.45	1.91±0.89	3.25±0.31	1.33±0.21	8.93±0.53**	1.84±0.45	3.12±0.25	1.46±0.46
HS003-014	10.63±1.38	2.10±1.24	3.31±0.32	1.32±0.21	8.20±0.91**	0.92±0.25*	3.55±0.4	0.75±0.17***
HS003-016	10.56±1.22	1.67±0.58	3.22±0.26	1.14±0.35	8.44±1.12**	1.23±0.42	3.40±0.32	1.0±0.23
HS003-017	10.55±1.19	1.82±0.44	3.05±0.27	1.34±0.31	11.61±1.42	0.81±0.15***	4.09±0.18***	1.41±0.34
HS003-020	10.55±1.16	1.87±0.85	3.23±0.39	1.50±0.51	8.88±0.44**	1.19±0.49	4.18±0.07***	1.0±0.35*
HS003-021	10.56±1.16	2.14±0.64	3.29±0.41	1.3±0.26	13.37±3.3*	1.1±0.53**	4.46±0.23***	2.08±0.89
HS003-026	10.51±1.1	2.11±0.76	3.3±0.36	1.34±0.53	11.18±1.6	0.82±0.24**	4.13±0.32**	1.69±0.47

[00305]
表2所示，给药前后比较，非诺贝特(40mg/kg)显著降低TG(**P<0.01)，升高HDL-
C(***P<0.001)；HS003-004-40mg/kg显著降低TG、TC(*P<0.05)，升高HDL-

C(***P<0.001)；HS003-006-40mg/kg显著降低TG、TC(*P<0.05)，升高HDL-C(*P<0.05)；HS003-007-40mg/kg可显著降低TC(***P<0.001)；HS003-008-40mg/kg显著降低TG、LDL-C(*P<0.05)；HS003-013-40mg/kg显著降低TC(**P<0.01)；HS003-014-40mg/kg显著降低TG、TC、LDL-C(*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001)；HS003-016-40mg/kg显著降低TC(**P<0.01)；HS003-017-40mg/kg显著降低TG(***P<0.001)；HS003-020-40mg/kg显著降低TG、LDL-C(*P<0.05，**P<0.01)，升高HDL-C(***P<0.001)；HS003-021-40mg/kg显著降低TG值(*P<0.01)，显著升高HDL-C(***P<0.01)；HS003-026-40mg/kg显著降低TG值(***P<0.01)，显著升高HDL-C (***P<0.01)。

[00306]

由表2的实验结果可得出如下结论：所有待测药对动物血脂水平均有不同程度的调节作用，HS003-004、HS003-006、HS003-007、HS003-008、HS003-013、HS003-014、HS003-016、HS003-020侧重于显著降低TG、TC、LDL-C的作用，HS003-017、HS003-021、HS003-026侧重于显著降低TG，升高HDL-C的作用。

[00307]

具体实施方式

[00308]

实施例28：药理实验组2

[00309]

1.材料：

[00310]

动物：雄性金黄地鼠120只，周龄8周，体重80～100g，由北京维通利华有限公司提供。

[00311]

药物：非诺贝特、HS003-004、HS003-009、HS003-011、HS003-012、HS003-014、HS003-015、HS003-019、HS003-020，由海正药业上海合成所提供，以上药物不溶于水，均用20%solutol配制所需浓度。

[00312]

试剂盒：总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)试剂盒由希斯美康公司提供；低密度脂蛋白(LDL)试剂盒均由上海科华诊断试剂公司提供。

[00313]

仪器：希室美康全自动生化仪，贝克曼离心机，赛得利斯天平。

[00314]

2.建立金黄地鼠高血脂模型：

[00315]

动物适应性饲养1周，自由饮食饮水，光照周期10h/14h，然后动物换喂高脂饲料(配方：0.3%胆固醇，20%棕榈油，79.7%基础饲料)，喂养2周，第14天，下午4:00禁食(禁食16h)，第15天，将动物乙醚麻醉，称重后，眶后静脉采血0.5ml，肝素抗凝，5000rpm，离心10min，吸取血浆，用全自动生化仪测定血浆中TC、HDL-C和LDL-C水平。

[00316]

3.筛选化合物

[00317]

根据血脂水平和动物体重分组，分别为模型组、非诺贝特-80mg/kg组、HS003-004-40mg/kg组、HS003-009-40mg/kg组、HS003-011-40mg/kg组、HS003-012-40mg/kg组、HS003-014-40mg/kg组、HS003-015-40mg/kg组、HS003-019-40mg/kg组、HS003-020-40mg/kg组，6只/组，按5ml/kg体积灌胃给药，模型组给予等体积20%solutol，给药期间继续喂高脂饲料，给药1周，给药第7天，下午4:00禁食，给药第8天，将动物乙醚麻醉，称重后，眶后静脉采血0.5ml，肝素抗凝，5000rpm，离心10min，吸取血浆，用全自动生化仪测定血浆中TC、HDL-C和LDL-C水平。

[00318]

4.筛选结果

[00319]

数据结果用

—

$$\bar{x} \pm s$$

表示，给药前后自身对照比较t检验

[00320]

表3本发明化合物实验组2对高脂模型金黄地鼠血浆中血脂水平的影响

[00321]

组别	剂量	给药前			给药后		
	(mg/kg)	TC	LDL-C	HDL-C	TC	LDL-C	HDL-C
模型	--	13.79±2.75	3.07±1.17	1.58±0.16	19.76±0.91	4.47±1.07	1.64±0.14
非诺贝特	80	13.74±2.71	4.24±1.51	1.46±0.29	11.59±1.05*	2.45±0.8**	1.92±0.4*
HS003-004	40	13.82±2.69	3.26±1.58	1.61±0.21	9.86±0.83**	1.97±0.66*	1.83±0.18*
HS003-011	40	13.91±2.34	4.02±1.34	1.46±0.16	11.94±2.71	2.21±0.91**	1.93±0.91***
HS003-014	40	13.97±2.27	3.36±1.19	1.57±0.16	9.51±1***	1.39±0.51**	1.82±0.18*
HS003-015	40	13.99±2.3	3.14±1.22	1.54±0.07	15.3±3.74	2.26±1.03	1.77±0.18*
HS003-019	40	13.99±2.28	3.12±1.47	1.67±0.22	10.62±1.02**	1.83±0.56*	1.84±0.21
HS003-020	40	14.06±2.17	3.94±1.41	1.45±0.2	10.34±1.17**	1.42±0.39***	1.84±0.14**

[00322]

表3的实验结果表明，给药前后比较，非诺贝特(80mg/kg)可显著降低TC、LDL-C的值(*P<0.05，**P<0.01)，升高HDL-C的值(*P<0.05)；HS003-004-40mg/kg显著降低TC、LDL-C的值(*P<0.05，**P<0.01)，升高HDL-C的值(*P<0.05)；HS003-011-40mg/kg可显著降低LDL-C的值(**P<0.01)，升高HDL-C的值(***P<0.001)；HS003-014-40mg/kg显著降低TC、LDL-C的值(**P<0.01，***P<0.001)，升高HDL-C的值(*P<0.05)；HS003-015-40mg/kg显著升高HDL-C的值(*P<0.05)；HS003-019-40mg/kg显著降低TC、LDL-C的值(*P<0.05，**P<0.01)；HS003-020-40mg/kg显著降低TC和LDL-C的值(***P<0.001，**P<0.01)，显著升高HDL-C的值(**P<0.01)。

[00323]

根据表3中的实验结果可得出如下结论：HS003-004、HS003-011、HS003-014、HS003-019、HS003-020有很好的调血脂作用。

[00324]

具体实施方式

[00325]

实施例29：药理实验组3

[00326]

1.材料：

[00327]

动物：雄性金黄地鼠120只，周龄8周，体重80～100g，由北京维通利华有限公司提供。

[00328]
药物：非诺贝特、HS003-004、HS003-008、HS003-023、HS003-024、HS003-031，由海正药业上海合成所提供，以上药物不溶于水，均用20%solutol配制所需浓度。
[00329]
试剂盒：总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)试剂盒由希斯美康公司提供；低密度脂蛋白(LDL)试剂盒由上海科华诊断试剂公司提供。
[00330]
仪器：希室美康全自动生化仪，贝克曼离心机，赛得利斯天平。

[00331]
2.建立金黄地鼠高血脂模型：

[00332]
动物适应性饲养1周，自由饮食饮水，光照周期10h/14h，然后动物换喂高脂饲料(配方：0.3%胆固醇，20%棕榈油，79.7%基础饲料)，喂养2周，第14天，下午4:00禁食(禁食16h)，第15天，将动物乙醚麻醉，称重后，眶后静脉采血0.5ml，肝素抗凝，5000rpm，离心10min，吸取血浆，用全自动生化仪测定血浆中TC、TG、HDL-C和LDL-C水平。

[00333]
3.筛选化合物
[00334]

根据血脂水平和动物体重分组，分别为模型组、非诺贝特-80mg/kg组、非诺贝特-40mg/kg组、HS003-004-40mg/kg组、HS003-008-40mg/kg组、HS003-023-40mg/kg组、HS003-024-40mg/kg组、HS003-031-40mg/kg组，6只/组，按5ml/kg体积灌胃给药，模型组给予等体积20%solutol，给药期间继续喂高脂饲料，给药1周，给药第7天，下午4:00禁食，给药第8天，将动物乙醚麻醉，称重后，眶后静脉采血0.5ml，肝素抗凝，5000rpm，离心10min，吸取血浆，用全自动生化仪测定血浆中TC、TG、HDL-C和LDL-C水平。

[00335]
4.筛选结果
[00336]
数据结果用

$$\bar{x} \pm s$$

表示，给药前后自身对照比较t检验
[00337]

表 4 本发明化合物实验组 3 对高脂模型金黄地鼠血浆中血脂水平的影响

组别	剂量 (mg/kg)	给药前				给药后			
		TC	TG	HDL-C	LDL-C	TC	TG	HDL-C	LDL-C
模型	--	12.89±1.99	3.92±0.96	2.91±0.45	3.27±0.8	26.43±2.2	11.06±4.08	3.71±0.35	17.34±4.42
非诺贝特	40	12.17±1.85	3.98±1.13	2.57±0.33	3.34±0.24	10.52±1.26	4.19±1.5	3.38±0.48**	1.88±0.92**
HS003-004	40	12.68±1.8	3.94±1.07	2.54±0.22	3.54±0.71	9.49±1.82**	2.22±1.61*	3.16±0.24***	1.86±0.78**
HS003-008	40	12.85±2	3.93±1.09	2.86±0.14	3.18±0.81	10.84±1.83*	2.49±0.99*	3.4±0.11***	2.11±0.89*
HS003-023	40	12.39±2.38	3.91±1.07	2.76±0.28	2.86±0.63	8.49±1.08**	2.40±0.35**	2.88±0.22	2.26±0.38*
HS003-024	40	12.47±1.85	3.96±1.15	2.76±0.42	2.97±0.98	7.64±0.46***	1.92±0.38**	2.94±0.41	1.64±0.27**
HS003-031	40	12.61±1.66	4.02±1.33	2.82±0.34	3.2±0.83	11.44±1.05	1.89±0.38**	3.38±0.36**	1.94±0.42**

[00338]
表4实验结果表明，给药前后比较，非诺贝特(40mg/kg)可显著降低LDL-C的值(**P<0.01)，升高HDL-C的值(**P<0.01)；HS003-004-40mg/kg显著降低TG、TC、LDL-

C的值(*P<0.05, **P<0.01), 升高HDL-C的值(***P<0.001); HS003-008-40mg/kg可显著降低TG、TC、LDL-C的值(*P<0.05), 升高HDL-C的值(***P<0.001); HS003-023-40mg/kg显著降低TG、TC、LDL-C的值(*P<0.05, **P<0.01); HS003-024-40mg/kg显著降低TG、TC、LDL-C的值(***P<0.001); HS003-031-40mg/kg显著降低TG、LDL-C的值(**<0.01), 显著升高HDL-C的值(**P<0.01)。

[00339]

根据表4实验结果得到如下结论：HS003-004、HS003-008、HS003-023、HS003-024、HS003-031有很好的调血脂作用，其中HS003-004、HS003-023、HS003-024药效突出。