



(10) 授权公告号 CN 108602806 B

(45) 授权公告日 2022. 07. 12

(21) 申请号 201680081397.9

(22) 申请日 2016.12.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108602806 A

(43) 申请公布日 2018.09.28

(30) 优先权数据
62/265,177 2015.12.09 US
62/265,168 2015.12.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.08

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/065808 2016.12.09

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/100558 EN 2017.06.15

(73) 专利权人 研究三角协会
地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 斯科特·P·鲁尼恩
兰根·梅特拉 桑株·纳拉亚南
詹姆斯·巴恩韦尔·托马斯

肯尼思·S·雷德尔

斯里尼瓦·欧勒普

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262
专利代理师 王玮玮 郑霞

(51) Int.Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2015188073 A1,2015.12.10
CN 106459004 A,2017.02.22
EP 1903052 A2,2008.03.26
EP 0477049 A1,1992.03.25
CN 104640846 A,2015.05.20

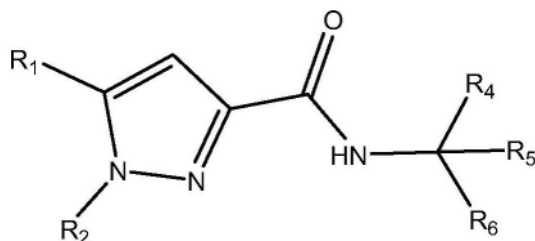
审查员 李冰

权利要求书3页 说明书141页

(54) 发明名称
改进的爱帕琳肽受体 (APJ) 激动剂及其用途

(57) 摘要
本公开内容涉及爱帕琳肽受体 (APJ) 的激动剂 and 这样的激动剂的用途。

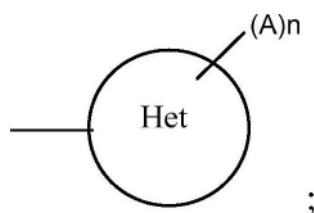
1. 一种由以下的式表示的化合物：

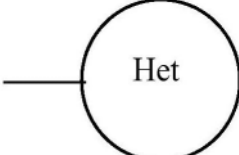


或其药学上可接受的盐，

其中

R_1 由下式表示：



其中  是单环的 C_6 芳基或单环的5至7元杂芳基基团；

每个A独立地是被氟取代的 C_{1-3} 烷基或被氟取代的 C_{1-3} 烷氧基；

n是1或2；

其中第一个A取代基位于相对于来自所描述的吡唑环的附接的点的邻位；

R_2 是 C_{3-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基或5至10元杂芳基；

R_4 是 C_{1-8} 烷基、任选地被取代的 C_{2-8} 烷基-5至10元芳基、 C_{1-8} 烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 烷基-5至10元杂芳基、或任选地被一个或多个氟原子取代的 $(CH_2)_x NR_7 R_8$ ；

R_5 是 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{2-8} 烷基(5元至10元芳基)、 C_{1-8} 烷基- C_{3-8} 环烷基、任选地被取代的 C_{1-8} 烷基-5至10元杂芳基、 C_{1-8} 烷基-四唑-5-酮、 $(CH_2)_x NR_7 R_8$ 、 $(CH_2)_x OR_7$ 、 $(CH_2)_x NR_9 SO_2 R_7$ 、 $(CH_2)_x CONR_7 R_8$ 、 $(CH_2)_x CONR_7 (CH_2)_y R_9$ 、 $(CH_2)_x COR_7$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R_7$ 、 $CHR_7 COR_9$ 或 $(CH_2)_x SO_2 NR_7 R_8$ ；

R_6 是H；

R_7 和 R_8 各自独立地是H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{1-8} 烷基(5至10元芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷基或5至10元杂芳基；或




R_7 和 R_8 一起形成可以包含一个或多个杂原子的3-9元环；

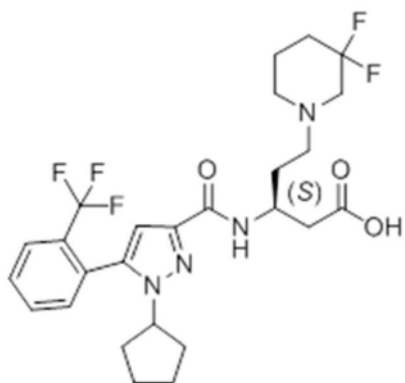
R_9 是H、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5至10元杂芳基、或羟基；

其中“被取代的”指的是一个或多个氢原子被氰基、二氟、二氟甲基、卤素、酮基、甲基或三氟甲基取代；

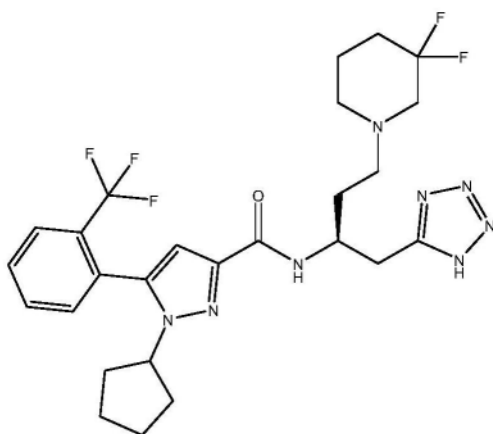
每个x独立地是0-8，且当 R_5 是 $(CH_2)_x CO_2 R_7$ 时，x是1-8；并且

每个y独立地是1-8。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中—是苯基、吡啶基、或嘧啶基。
3. 如权利要求1所述的化合物,其中—是苯基。
4. 如权利要求1所述的化合物,其中—是吡啶基。
5. 如权利要求3所述的化合物,其中:
n是2并且每个A分别是CF₃;或
n是1并且A是CF₃。
6. 如权利要求1所述的化合物,其中R₂是C₃₋₈烷基。
7. 如权利要求1所述的化合物,其中R₂是C₁₋₈烷基-C₃₋₈环烷基。
8. 如权利要求1所述的化合物,其中R₂是C₃₋₈环烷基。
9. 如权利要求1所述的化合物,其中R₂是环戊基。
10. 如权利要求1所述的化合物,其中R₂是5至10元杂芳基。
11. 如权利要求1所述的化合物,其中R₄是C₁₋₈烷基-5至10元杂芳基。
12. 如权利要求1所述的化合物,其中R₄是任选地被一个或更多个氟原子取代的(CH₂)_xNR₇R₈。
13. 如权利要求1所述的化合物,其中R₅是任选地被取代的C₁₋₈烷基-5至10元杂芳基、或(CH₂)_xCO₂R₇。
14. 如权利要求1所述的化合物,其中R₇和R₈各自独立地是H、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基醇、C₁₋₈烷基氨基、C₁₋₈烷基酰氨基、C₁₋₈烷基(5至10元芳基)、C₁₋₈烷基(C₃₋₈环烷基)、C₃₋₈环烷基或5至10元杂芳基。
15. 如权利要求1所述的化合物,其中R₇和R₈一起形成可以包含一个或更多个杂原子的3-9元环。
16. 根据权利要求1所述的化合物,其中
R₁是单环的C₆芳基;
A是氟取代的C₁₋₃烷基;
n是1;
R₂是C₃₋₈环烷基;
R₄是任选地被一个或更多个氟原子取代的(CH₂)_xNR₇R₈;和
R₅是(CH₂)_xCO₂R₇、C₁₋₈烷基-5至10元杂芳基或C₁₋₈烷基-四唑-5-酮;并且其中R₇和R₈一起形成可以包含一个或更多个杂原子的3-9元环。
17. 根据权利要求16所述的化合物,其中R₁是苯环;且A是CF₃。
18. 根据权利要求17所述的化合物,其中R₅是C₁₋₈烷基-四唑-5-酮。
19. 根据权利要求16所述的化合物,其中R₅是-CH₂COOH。
20. 根据权利要求16-19中任一项所述的化合物,其中R₄被一个或更多个氟原子取代。
21. 一种由下式表示的化合物或其药学上可接受的盐:



22. 一种由如下表式的化合物或其药学上可接受的盐：



23. 一种药物组合物，包含至少一种药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求1-22中任一项所述的化合物。

24. 如权利要求23所述的药物组合物，其中所述治疗有效量是对于降低血压有效的量。

25. 如权利要求23所述的药物组合物，其中所述治疗有效量是对于治疗哮喘、心肌病、糖尿病、血脂异常、高血压、炎症、肝病、代谢紊乱、神经退行性疾病、肥胖症、先兆子痫或肾功能障碍有效的量。

26. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物在制备用于治疗爱帕琳肽受体 (APJ) 相关的紊乱的药物组合物中的用途。

27. 如权利要求26所述的用途，其中所述爱帕琳肽受体 (APJ) 相关的紊乱是哮喘、心肌病、糖尿病、血脂异常、高血压、炎症、肝病、代谢紊乱、神经退行性疾病、肥胖症、先兆子痫或肾功能障碍。

28. 如权利要求27所述的用途，其中所述药物组合物还包括用于治疗所述爱帕琳肽受体相关的紊乱的 α -阻断剂、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素受体阻断剂 (ARB)、 β -阻断剂、钙通道阻断剂或利尿剂。

改进的爱帕琳肽受体 (APJ) 激动剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求Runyon等人于2015年12月9日提交的题为“Improved Apelin Receptor (APJ) Agonists and Uses Thereof”的美国临时申请62/265,168和Runyon等人于2015年12月9日提交的题为“Difluoro Apelin Receptor (APJ) Agonists and Uses Thereof”的美国临时申请62/265,177的权益,这些临时申请据此通过引用以其整体并入。

[0003] 1. 领域

[0004] 本公开内容总体上涉及爱帕琳肽受体 (apelin receptor) (APJ) 的激动剂和这样的激动剂的用途的发现。

[0005] 2. 背景

[0006] 2.1. 引言: 爱帕琳肽和爱帕琳肽受体 (APJ)

[0007] 爱帕琳肽受体 (APJ) 在1993年作为孤儿G蛋白偶联受体 (orphan G-protein coupled receptor) (GPCR) 被克隆。人类APJ基因位于染色体11的长臂上并且编码377个氨基酸的G蛋白偶联受体。由于两个受体之间的序列相似性,用于APJ的基因被定名为血管紧张素受体样1 (angiotensin-receptor like 1) (AGTRL1)。Carpene等人, J Physiol Biochem. 2007; 63 (4) : 359-373。然而,用于血管紧张素受体的已知的肽能配体 (peptidergic ligand) (包括血管紧张素) 中没有一个激活APJ。APJ仍然是孤儿GPCR直到1998年,此时肽爱帕琳肽被识别为其内源性配体。Lee等人, J Neurochem. 2000; 74 (1) : 34-41; Habata等人, Biochim Biophys Acta. 1999; 1452 (1) : 25-35。

[0008] 多年来,爱帕琳肽和APJ已经显现为多种生理过程的重要调节者。爱帕琳肽和APJ两者均在中枢神经系统 (CNS) 中表达,并且在许多组织中外周地表达。APJ的表达已经在某些器官的脉管系统中被注意到,并且是相关过程的强有力的调节者,该相关过程包括血管生成和血管收缩。Cobellis等人报道了在先兆子痫并发的妊娠 (preeclampsia-complicated pregnancy) 中的爱帕琳肽和APJ受体两者的表达水平的增加。Cobellis等人, Histol Histopathol. 2007; 22 (1) : 1-8。APJ还在心脏、肝脏和CNS的非血管细胞类型中表达,其中APJ的主要作用目前正在研究中。Medhurst等人, J Neurochem. 2003; 84 (5) : 1162-1172。爱帕琳肽和APJ经常被共同定位在同一器官中,这表明受体通过其配体自分泌调节。然而,爱帕琳肽已经在血液中被检测到,这表明受体的伴随的旁分泌调节也是可能的。爱帕琳肽-APJ系统已经被暗示为多种生理功能的调节者,并且被认为在体温调节、免疫、葡萄糖代谢、血管生成、体液平衡 (fluid homeostasis)、心脏功能、肝功能和肾功能中起重要作用。Ladeiras-Lopes等人, Arq Bras Cardiol. 2008; 90 (5) : 343-349。APJ还在HIV感染期间充当共受体 (co-receptor)。O'Donnell等人, J Neurochem. 2007; 102 (6) : 1905-1917; Zou等人, FEBS Lett. 2000; 473 (1) : 15-18。

[0009] 爱帕琳肽和APJ的表达在多种病理生理状况中被上调或下调。特别地,APJ表现为是用于治疗心血管衰竭 (cardiovascular failure)、肝纤维化、癌症、血管病 (angiopathy)、胰腺炎以及作为预防HIV感染的新兴靶。在2011年,Andersen等人考察了爱帕琳肽和APJ作为用于肺高血压和肺动脉高血压 (PAH) 的治疗用途的机会。Andersen等人,

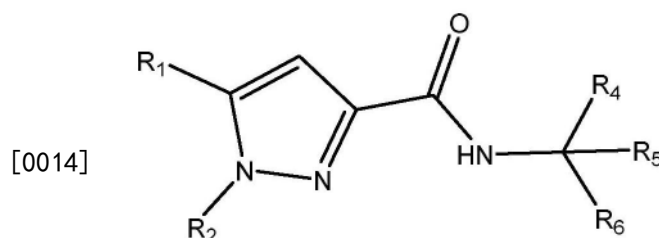
Pulm.Circ.2011;1 (3) 334-346。

[0010] 不幸的是,缺乏APJ的具有合适的药理学性质的小分子配体。迄今为止,很少的非肽配体系统被报道。Iturrioz等人报道了包含多环荧光团的化合物,例如丽丝胺(lissamine),这使得它们不适合于药物用途。Iturrioz等人,FASEB J.2010;24:1506-1517;EP 1903052 (Llorens-Cortes等人)。美国公布专利申请2014/0094450 (Hachtel等人)公开了苯并咪唑-羧酸酰胺衍生物作为APJ受体调节剂。

[0011] 因此,存在对于APJ的小分子激动剂的需求。

[0012] 3. 公开内容概述

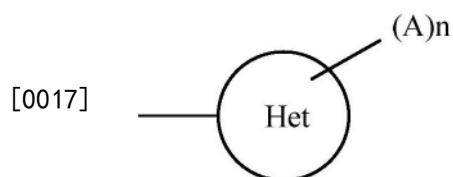
[0013] 本公开内容提供了由式I表示的化合物:



I

[0015] 或药学上可接受的盐、前药或前药的盐,

[0016] 其中R₁由下式表示:

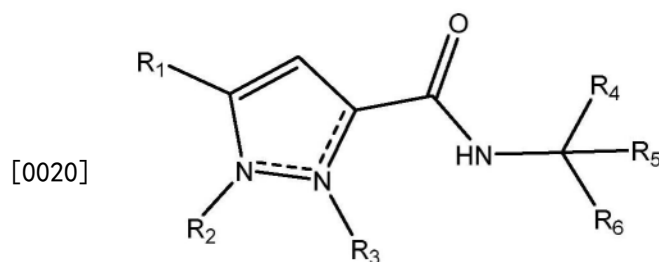


[0018] 其中—Het—是单环的芳基基团或杂芳基基团;每个A独立地是C₁₋₈烷基、

C₁₋₈烷基(芳基)、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈烷氧基芳基、C₂₋₈烯基、C₃₋₈炔基、C₃₋₈环烷基、-CF₃、-(CH₂)_xNR₇R₈、-CN、-CONR₇R₈、-COR₇、-CO₂(CH₂)_xNR₇R₈、-CO₂R₇、卤素、羟基、-N₃、-NHCOR₇、-NHSO₂C₁₋₈烷基、-NHCO₂C₁₋₈烷基、-NO₂、-NR₇R₈、-O(CH₂)_xNR₇R₈、-O(CH₂)_xCO₂R₇、-OCOC₁₋₈烷基、-OCO(CH₂)_xNR₇R₈、-SF₅、-SO₂NR₇R₈、-SO₍₁₋₃₎R₇、-SR₇或四唑酮(tetrazolone);R₇和R₈独立地是C₁₋₈烷氧基、芳基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基醇、C₁₋₈烷基氨基、C₁₋₈烷基酰氨基、C₁₋₈烷基(芳基)、C₁₋₈烷基(C₃₋₈环烷基)、C₁₋₈烷基四唑-5-酮、C₁₋₈烷基胍基、C₁₋₈烷基杂芳基、C₁₋₈烷基硫醚、C₁₋₈烷基硫醇、C₂₋₈烯基、C₃₋₈炔基、C₃₋₈环烷基、-(CH₂)_xCONHR₉、-(CH₂)_xCOR₉、-(CH₂)_xCO₂R₉、H、或杂芳基;或者R₇和R₈一起形成可以包含一个或更多个杂原子的3-9元环;或者R₇和R₈一起形成具有一个或更多个羰基基团的5-8元含氮环;n是1、2、3、4或5;R₂是C₃₋₈烷基、C₁₋₈烷基(C₃₋₈环烷基)、C₃₋₈环烷基、杂芳基、或被取代的芳基;R₄、R₅和R₆独立地是金刚烷基、芳基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基醇、C₁₋₈烷基氨基、C₁₋₈烷基酰氨基、C₂₋₈烷基(芳基)、C₁₋₈烷基(C₃₋₈环烷基)、C₁₋₈烷基(C₃₋₈环烷基)-CO₂R₇、C₁₋₈烷基胍基、C₁₋₈烷基杂芳基、C₁₋₈烷基四唑-5-酮、C₂₋₄烷基杂环烷基、C₁₋₈烷基硫醚、C₁₋₈烷基硫醇、C₂₋₈烯基、C₂₋₈烯基(芳基)、C₂₋₈烯基(杂芳基)、C₃₋₈炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基-CO₂R₇、-(CH₂)_xNR₇R₈、-(CH₂)_xOR₇、-(CH₂)_xNR₉COR₇、-(CH₂)_xNR₉SO₂R₇、-(CH₂)_xNR₉CO₂R₇、-

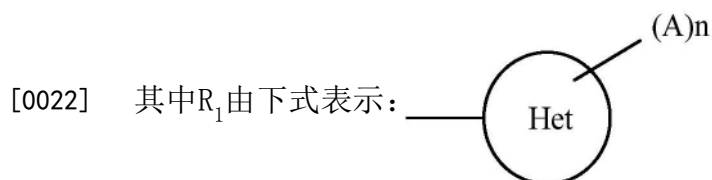
$(\text{CH}_2)_x\text{NHCOR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{NHSO}_2\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{NHCOR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{R}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{COR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{SO}_2\text{NR}_7$ 、 $(\text{CH}_2)_y\text{R}_9$ 、 $-\text{CHR}_7\text{COR}_9$ 、 $-\text{CHR}_7\text{CONHCHR}_8\text{COR}_9$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{CONR}_7\text{CHR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_9$ 、H、或 $-\text{NHCOR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{SF}_5$ ；或者 R_4 和 R_5 一起形成可以被一个或多个杂原子取代的4-8元环；或者 R_4 和 R_5 一起形成具有一个或多个羰基基团的5-8元含氮环；其中所述基团 R_4 被一个或多个氟原子取代； R_9 是芳基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{3-8} 环烷基、H、杂芳基、或羟基；每个x独立地是0-8；并且每个y独立地是1-8。

[0019] 本公开内容还提供了由式II表示的化合物：



II

[0021] 或药学上可接受的盐、前药或前药的盐，



[0023] 其中——是单环的杂芳基基团；每个A独立地是 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳基)

基)、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基芳基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_7$ 、卤素、羟基、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHCOR}_7$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{NHCOR}_2\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_7$ 、 $-\text{OCOC}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_{(1-3)}\text{R}_7$ 、或 $-\text{SR}_7$ ；每个 R_7 和 R_8 独立地是 C_{1-8} 烷氧基、芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基胍基、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基硫醚、 C_{1-8} 烷基硫醇、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONHR}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{COR}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_9$ 、H或杂芳基；或者 R_7 和 R_8 一起形成3-9元环烷基基团或杂环烷基基团；n是1、2、3、4或5；每个x独立地是0-8；

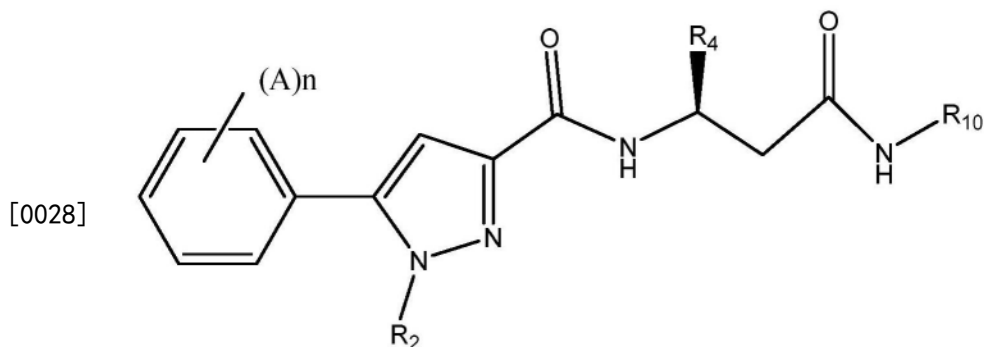
[0024] R_2 存在或不存在，并且如果 R_2 存在，那么 R_2 是 C_{3-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或被取代的芳基；

[0025] R_3 存在或不存在，如果 R_2 存在，那么 R_3 不存在，并且如果 R_3 存在，那么 R_3 是 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷基或被取代的芳基；

[0026] R_4 、 R_5 和 R_6 独立地是金刚烷基、芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{2-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)- CO_2R_7 、 C_{1-8} 烷基胍基、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基四唑-5-酮、 C_{2-4} 烷基 C_6 杂环烷基、 C_{1-8} 烷基硫醚、 C_{1-8} 烷基硫醇、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 烯基(芳基)、 C_{2-8} 烯基(杂芳基)、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- CO_2R_7 、 $-(\text{CH}_2)$

$x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{OR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{NHCOR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{NHSO}_2\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{NHCO}_2\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{R}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_y\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{COR}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{SO}_2\text{NR}_7(\text{CH}_2)_y\text{R}_9$ 、 $-\text{CHR}_7\text{COR}_9$ 、 $-\text{CHR}_7\text{CONHCHR}_8\text{COR}_9$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{CONR}_7\text{CHR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 H 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}_7$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 、或者 R_4 和 R_5 一起形成4-9元环烷基或杂环烷基基团；其中基团 R_4 被一个或多个氟原子取代； R_9 是芳基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{3-8} 环烷基、 H 、杂芳基、或羟基；并且每个 y 独立地是1-8。

[0027] 此外,本公开内容提供段落[0008]的由式III表示的化合物



III

[0029] 其中 n 是1、2或3；每个 A 独立地是 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素或 $-\text{SF}_5$ ； R_2 是 C_3 - C_6 烷基、 C_{1-3} 烷基(C_{3-6} 环烷基)或 C_3 - C_7 环烷基；

[0030] R_4 是芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{2-4} 烷基 C_6 杂环烷基、 C_{2-8} 烯基(芳基)、 C_{2-8} 烯基(杂芳基)或杂芳基；其中基团 R_4 被一个或多个氟原子取代；并且

[0031] R_{10} 是芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基四唑-5-酮、 C_{3-8} 环烷基或杂芳基。

[0032] 本公开内容提供段落[0008]-[0010]中任一段的化合物,其中每个 A 独立地是 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基、氯或氟。在一个实施方案中,每个 A 独立地是氟取代的 C_1 - C_3 烷氧基或氟取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0033] 本公开内容提供段落[0008]-[0011]中任一段的化合物,其中 R_2 是 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_8$ 或 $-\text{C}_5\text{H}_{10}$ 。

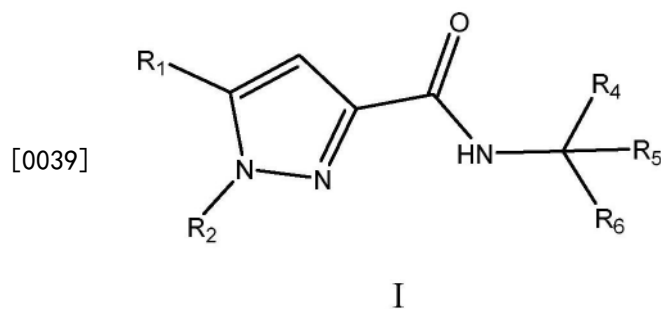
[0034] 本公开内容提供段落[0008]-[0012]中任一段的化合物,其中 R_4 基团包含氮和两个或多个氟原子。

[0035] 本公开内容提供段落[0008]-[0013]中任一段的化合物,其中 R_4 是 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-4} 烷基杂环烷基、 C_{2-8} 烯基(芳基)或 C_{2-8} 烯基(杂芳基)。 C_{1-4} 烷基环烷基中的环烷基基团可以是双环烷基基团或螺烷基基团,或者 C_{1-4} 烷基杂环烷基中的杂环烷基基团可以是杂双环烷基基团或杂螺烷基基团。更具体地, R_4 可以是 C_{1-8} 烷基(二氟芳基)、 C_{1-4} 烷基二氟环烷基、 C_{1-8} 烷基二氟杂芳基、 C_{1-4} 烷基二氟杂环烷基、 C_{2-8} 烯基(二氟芳基)或 C_{2-8} 烯基(二氟杂芳基)。

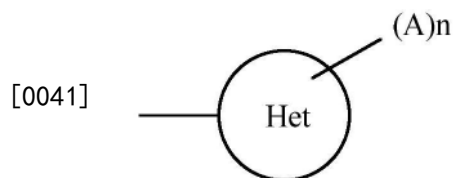
[0036] 本公开内容还提供段落[0008]-[0014]中任一段的化合物,其中 R_8 是杂芳基。特别地,其中 R_8 可以是噁二唑、噁唑、 N -甲基噁唑、四唑、噻唑或三唑。

[0037] 还提供了药物组合物,所述药物组合物包含至少一种药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的段落[0008]-[0014]中任一段的化合物。治疗有效量可以是对于降低血压有效的量。可选择地,治疗有效量是对于治疗哮喘、心肌病、糖尿病、血脂异常、高血压、炎症、肝病、代谢紊乱、神经退行性疾病、肥胖症、先兆子痫或肾功能障碍(renal dysfunction)有效的量。

[0038] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了式I的化合物或药学上可接受的盐、前药或前药的盐在治疗爱帕琳肽受体(APJ)相关的紊乱中的用途:



[0040] 其中 R_1 由下式表示:



[0042] 其中—是单环的芳基或杂芳基基团;每个A独立地是 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基芳基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-CN$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-COR_7$ 、 $-CO_2(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-CO_2R_7$ 、卤素、羟基、 $-N_3$ 、 $-NHCOR_7$ 、 $-NHSO_2C_{1-8}$ 烷基、 $-NHCO_2C_{1-8}$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-O(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-O(CH_2)_xCO_2R_7$ 、 $-OCOC_{1-8}$ 烷基、 $-OCO(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-SF_5$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ 、 $-SO_{(1-3)}R_7$ 、 $-SR_7$ 或四唑酮; R_7 和 R_8 独立地是 C_{1-8} 烷氧基、芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基四唑-5-酮、 C_{1-8} 烷基胍基、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基硫醚、 C_{1-8} 烷基硫醇、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_xCONHR_9$ 、 $-(CH_2)_xCOR_9$ 、 $-(CH_2)_xCO_2R_9$ 、H或杂芳基;或者 R_7 和 R_8 一起形成可以包含一个或更多个杂原子的3-9元环;或者 R_7 和 R_8 一起形成具有一个或更多个羰基基团的5-8元含氮环;n是1、2、3、4或5;

[0043] R_2 是 C_{3-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或被取代的芳基;

[0044] R_4 、 R_5 和 R_6 独立地是金刚烷基、芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{2-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)- CO_2R_7 、 C_{1-8} 烷基胍基、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基四唑-5-酮、 C_{2-4} 烷基杂环烷基、 C_{1-8} 烷基硫醚、 C_{1-8} 烷基硫醇、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 烯基(芳基)、 C_{2-8} 烯基(杂芳基)、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- CO_2R_7 、 $-(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-(CH_2)_xOR_7$ 、 $-(CH_2)_xNR_9COR_7$ 、 $-(CH_2)_xNR_9SO_2R_7$ 、 $-(CH_2)_xNR_9CO_2R_7$ 、 $-(CH_2)_xNHCOR_7$ 、 $-(CH_2)_xNHSO_2R_7$ 、 $-(CH_2)_xNHCO_2R_7$ 、 $-(CH_2)_xCONR_7R_8$ 、 $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$ 、 $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$ 、 $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$ 、 $-(CH_2)_xCOR_7$ 、 $-(CH_2)_xCO_2R_7$ 、 $-(CH_2)_xSO_2NR_7(CH_2)_yR_9$ 、

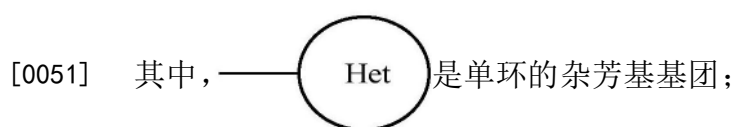
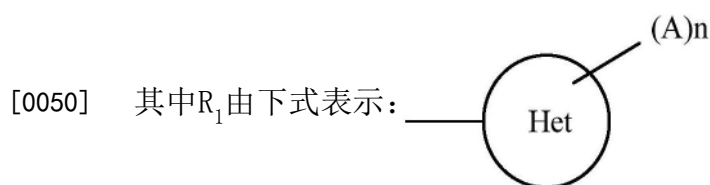
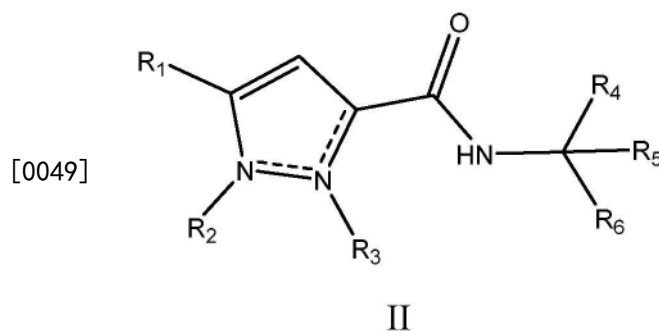
CHR_7COR_9 、 $-\text{CHR}_7\text{CONHCHR}_8\text{COR}_9$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CONR}_7(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_8$ 、 $-\text{CONR}_7\text{CHR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_9$ 、H、或
 NHCOR_7 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{SF}_5$ ；或者 R_4 和 R_5 一起形成可以被一个或多个杂原子取代的4-8
 元环；或者 R_4 和 R_5 一起形成具有一个或多个羰基基团的5-8元含氮环；

[0045] 其中基团 R_4 被一个或多个氟原子取代；

[0046] R_9 是芳基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{3-8} 环烷基、H、杂芳基或羟基；

[0047] 每个x独立地是0-8；并且每个y独立地是1-8。

[0048] 在又一个实施方案中，本公开内容提供了由式I表示的化合物或药学上可接受的
 盐、前药或前药的盐在治疗爱帕琳肽受体(APJ)相关的紊乱中的用途：



[0052] 每个A独立地是 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基芳基、 C_{2-8} 烯基、
 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_7$ 、卤
 素、羟基、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHCOR}_7$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{NHCOR}_2\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{O}$
 $(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_7$ 、 $-\text{OCOC}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_{(1-3)}\text{R}_7$ 、或 $-\text{SR}_7$ ；每个 R_7 和 R_8
 独立地是 C_{1-8} 烷氧基、芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{1-8} 烷基(芳
 基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基胍基、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基硫醚、 C_{1-8} 烷基硫醇、 C_{2-8}
 烯基、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONHR}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{COR}_9$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_9$ 、H或杂芳基；或者 R_7 和
 R_8 一起形成3-9元环烷基基团或杂环烷基基团；n是1、2、3、4或5；每个x独立地是0-8；

[0053] R_2 存在或不存在，并且如果 R_2 存在，那么 R_2 是 C_{3-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{3-8} 环
 烷基、杂芳基或被取代的芳基；

[0054] R_3 存在或不存在，如果 R_2 存在，那么 R_3 不存在，并且如果 R_3 存在，那么 R_3 是 C_{1-8} 烷基、
 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷基或被取代的芳基；

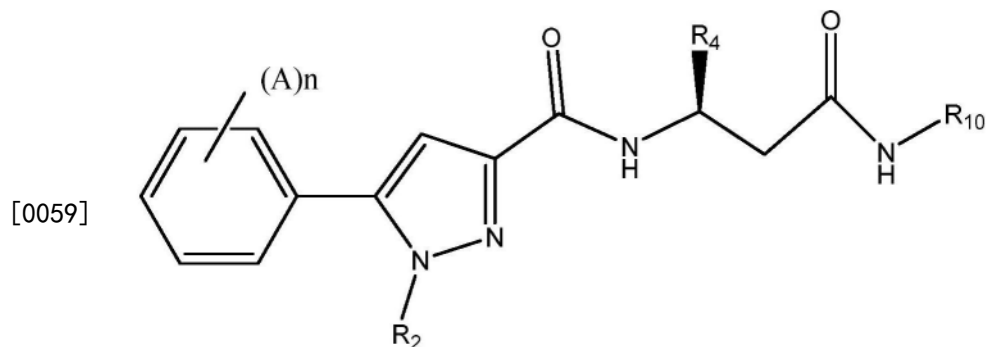
[0055] R_4 、 R_5 和 R_6 独立地是金刚烷基、芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰
 氨基、 C_{2-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)- CO_2R_7 、 C_{1-8} 烷基胍基、 C_{1-8}
 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基四唑-5-酮、 C_{2-4} 烷基 C_6 杂环烷基、 C_{1-8} 烷基硫醚、 C_{1-8} 烷基硫醇、 C_{2-8} 烯
 基、 C_{2-8} 烯基(芳基)、 C_{2-8} 烯基(杂芳基)、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- CO_2R_7 、 $-(\text{CH}_2)$

x -NR₇R₈、-(CH₂)_xOR₇、-(CH₂)_xNHCOR₇、-(CH₂)_xNHSO₂R₇、-(CH₂)_xNHCO₂R₇、-(CH₂)_xCONR₇R₈、-(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉、-(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₈R₉、-(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉、-(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_ySO₂R₉、-(CH₂)_xCOR₇、-(CH₂)_xCO₂R₇、-(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)_yR₉、-CHR₇COR₉、-CHR₇CONHCHR₈COR₉、-CONR₇R₈、-CONR₇(CH₂)_xCO₂R₈、-CONR₇CHR₈CO₂R₉、-CO₂R₉、H、-NHCO₂R₇、-SF₅、-SO₂NR₇R₈, 或者R₄和R₅一起形成4-9元环烷基基团或杂环烷基基团;

[0056] 其中基团R₄被一个或多个氟原子取代;

[0057] R₉是芳基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基(芳基)、C₃₋₈环烷基、H、杂芳基或羟基;并且每个y独立地是1-8。

[0058] 由式III表示的化合物在治疗爱帕琳肽受体(APJ)相关的紊乱中的用途:



III

[0060] 其中n是1、2或3;每个A独立地是C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基、C₃₋₈环烷基、卤素或-SF₅;

[0061] R₂是C₃-C₆烷基、C₁₋₃烷基(C₃₋₆环烷基)或C₃-C₇环烷基;

[0062] R₄是芳基、C₁₋₄烷基、C₂₋₈烷基(芳基)、C₁₋₈烷基(C₃₋₈环烷基)、C₁₋₈烷基杂芳基、C₂₋₄烷基C₆杂环烷基、C₂₋₈烯基(芳基)、C₂₋₈烯基(杂芳基)或杂芳基;

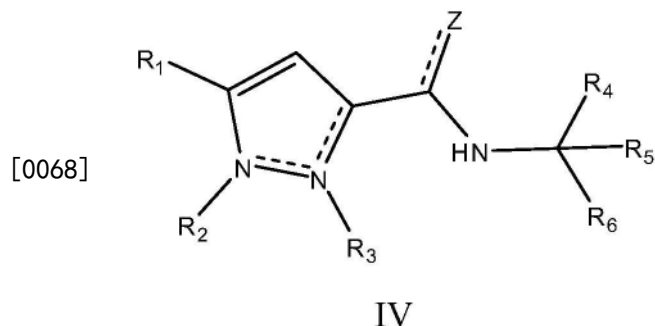
[0063] 其中基团R₄被一个或多个氟原子取代;并且

[0064] R₁₀是芳基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基(芳基)、C₁₋₈烷基(C₃₋₈环烷基)、C₁₋₈烷基杂芳基、C₁₋₈烷基四唑-5-酮、C₃₋₈环烷基或杂芳基。

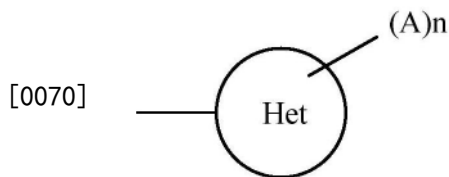
[0065] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了段落[0017]-[0019]中任一段的用途,其中爱帕琳肽受体(APJ)相关的紊乱是哮喘、心肌病、糖尿病、血脂异常、高血压、炎症、肝病、代谢紊乱、神经退行性疾病、肥胖症、先兆子痫或肾功能障碍。

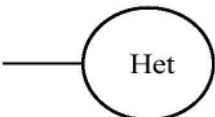
[0066] 在一个实施方案中,本公开内容提供了段落[0020]的用途,还包括用于治疗所述爱帕琳肽受体(APJ)相关的紊乱的α-阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、β-阻断剂、钙通道阻断剂或利尿剂。

[0067] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了由式IV表示的化合物:



[0069] 或药理学上可接受的盐、前药或前药的盐,其中 R_1 由下式表示:



[0071] 其中  是单环的杂芳基基团;每个A独立地是 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳

基)、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-CN$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-COR_7$ 、 $-CO_2(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-CO_2R_7$ 、卤素、羟基、 $-N_3$ 、 $-NHCOR_7$ 、 $-NHSO_2C_{1-8}$ 烷基、 $-NHCO_2C_{1-8}$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-O(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-O(CH_2)_xCO_2R_7$ 、 $-OCOC_{1-8}$ 烷基、 $-OCO(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-SF_5$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ 、 $-SO_{(1-3)}R_7$ 、 $-SR_7$ 或四唑酮; R_7 和 R_8 独立地是烷氧基、芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基胍基、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基咪唑基、 C_{1-8} 烷基吡啶基、 C_{1-8} 烷基硫醚、 C_{1-8} 烷基硫醇、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_xCONHR_9$ 、 $-(CH_2)_xCOR_9$ 、 $-(CH_2)_xCO_2R_9$ 、H或杂芳基;

[0072] 或者 R_7 和 R_8 一起形成可以被一个或多个杂原子取代的3-8元环;

[0073] n 是1、2、3、4、或5;

[0074] 每个 x 独立地是0-8;

[0075] R_2 存在或不存,并且如果 R_2 存在,那么 R_2 是 C_{3-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{2-8} 烷基(芳基)、 C_{3-8} 环烷基、杂芳基或被取代的芳基;

[0076] R_3 存在或不存,如果 R_2 存在,那么 R_3 不存,并且如果 R_3 存在,那么 R_3 是 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{2-8} 烷基(芳基)、 C_{3-8} 环烷基或被取代的芳基;条件是如果 n 是2,那么两个A均不是氯;

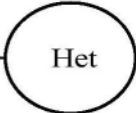
[0077] R_4 、 R_5 和 R_6 独立地是金刚烷基、芳基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基醇、 C_{1-8} 烷基氨基、 C_{1-8} 烷基酰氨基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)、 C_{1-8} 烷基(C_{3-8} 环烷基)- CO_2R_7 、 C_{1-8} 烷基胍基、 C_{1-8} 烷基杂芳基、 C_{1-8} 烷基咪唑基、 C_{1-8} 烷基吡啶基、 C_{1-8} 烷基四唑-5-酮、 C_{1-8} 烷基硫醚、 C_{1-8} 烷基硫醇、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 烯基(芳基)、 C_{2-8} 烯基(杂芳基)、 C_{3-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- CO_2R_7 、 $-(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $-(CH_2)_xOR_7$ 、 $-(CH_2)_xNHCOR_7$ 、 $-(CH_2)_xNHSO_2R_7$ 、 $-(CH_2)_xNHCO_2R_7$ 、 $-(CH_2)_xCONR_7R_8$ 、 $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$ 、 $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$ 、 $-(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$ 、 $-(CH_2)_xCOR_7$ 、 $-(CH_2)_xCO_2R_7$ 、 $-(CH_2)_xSO_2NR_7(CH_2)_yR_9$ 、 $-CHR_7COR_9$ 、 $-CHR_7CONHCHR_8COR_9$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$ 、 $-CONR_7CHR_8CO_2R_9$ 、 $-CO_2R_9$ 、H、或 $-NHCO_2R_7$ 、 $-SF_5$ 、 $-SO_2NR_7R_8$;或者 R_4 和 R_5 一起形成可以被一个或多个杂原子取代的4-8元环; R_9 是芳基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基(芳基)、 C_{3-8} 环烷基、H、杂芳基或羟基;

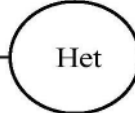
[0078] 每个 y 独立地是1-8。

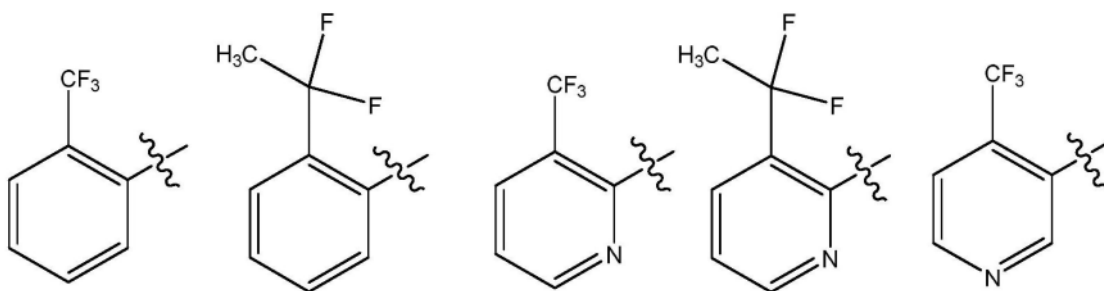
[0079] 并且 Z 是 H_2 或 $=O$ 。

[0080] 段落[0022]的式IV的化合物可以并入如在段落[0011]-[0015]中关于式I-式III描述的变型。此外,式IV的化合物可以以如在段落[0016]中描述的药物组合物制备。此外,本公开内容提供了由式IV表示的化合物在治疗如本文公开的爱帕琳肽受体(APJ)相关的紊乱中的用途。

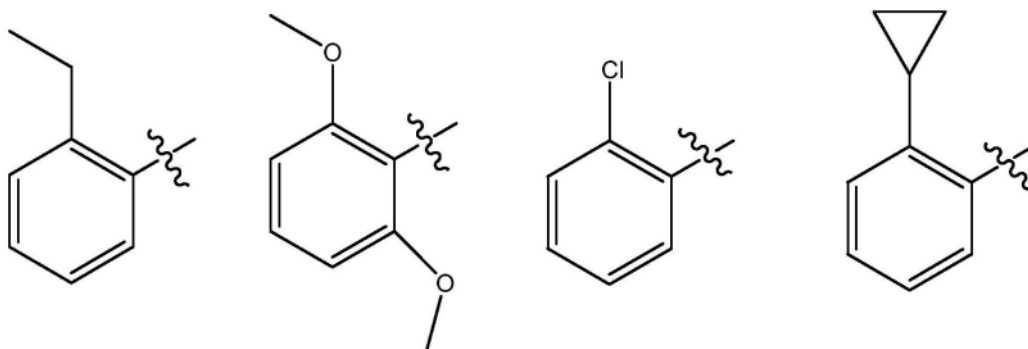
[0081] 在段落[0008]-[0023]中任一段的组合物或用途的优选的实施方案中，

—是苯基或2-吡啶基或3-吡啶基，n是1，基团A在邻位并且是 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 Cl 、 $-\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。可选择地，n是2并且 A_1 是 $-\text{OCH}_3$ 并且 A_2 是 $-\text{OCH}_3$ 或 F 。更具体

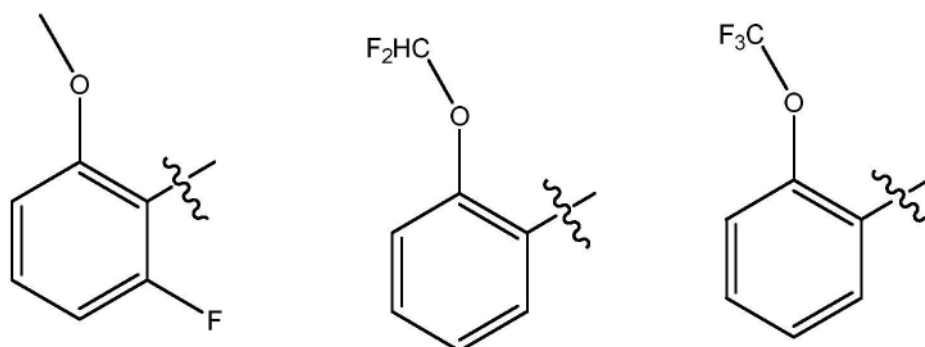
地，—是



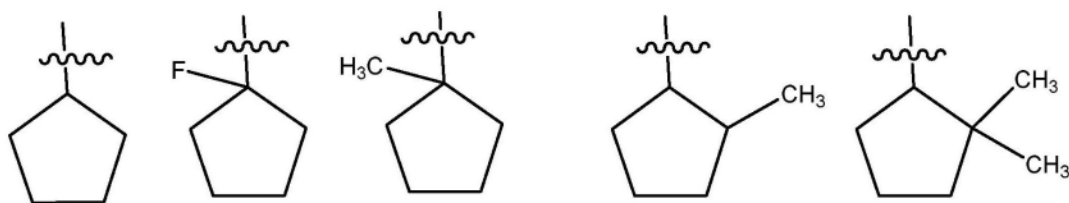
[0082]



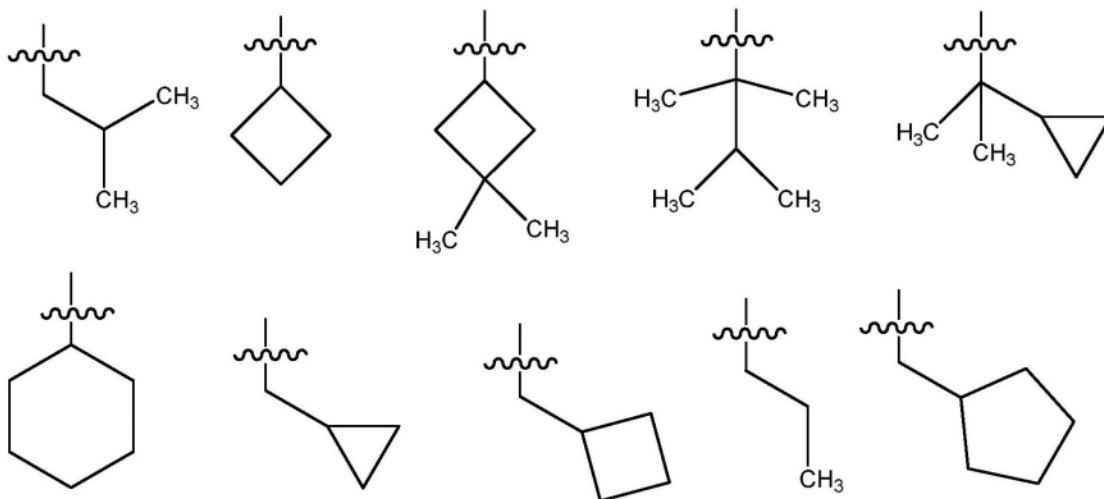
[0083]



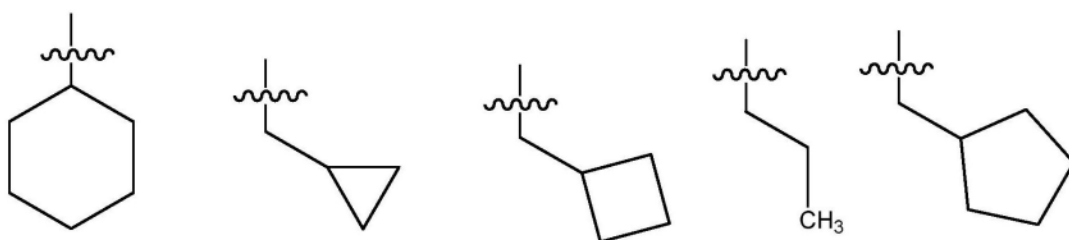
[0084] 在段落[0008]-[0023]中任一段的组合物或用途的另一个优选的实施方案中， R_2 是 $-\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_3\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_6(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_8\text{F}$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_8(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}_5\text{H}_7(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_9$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_9$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。特别地， R_2 可以是



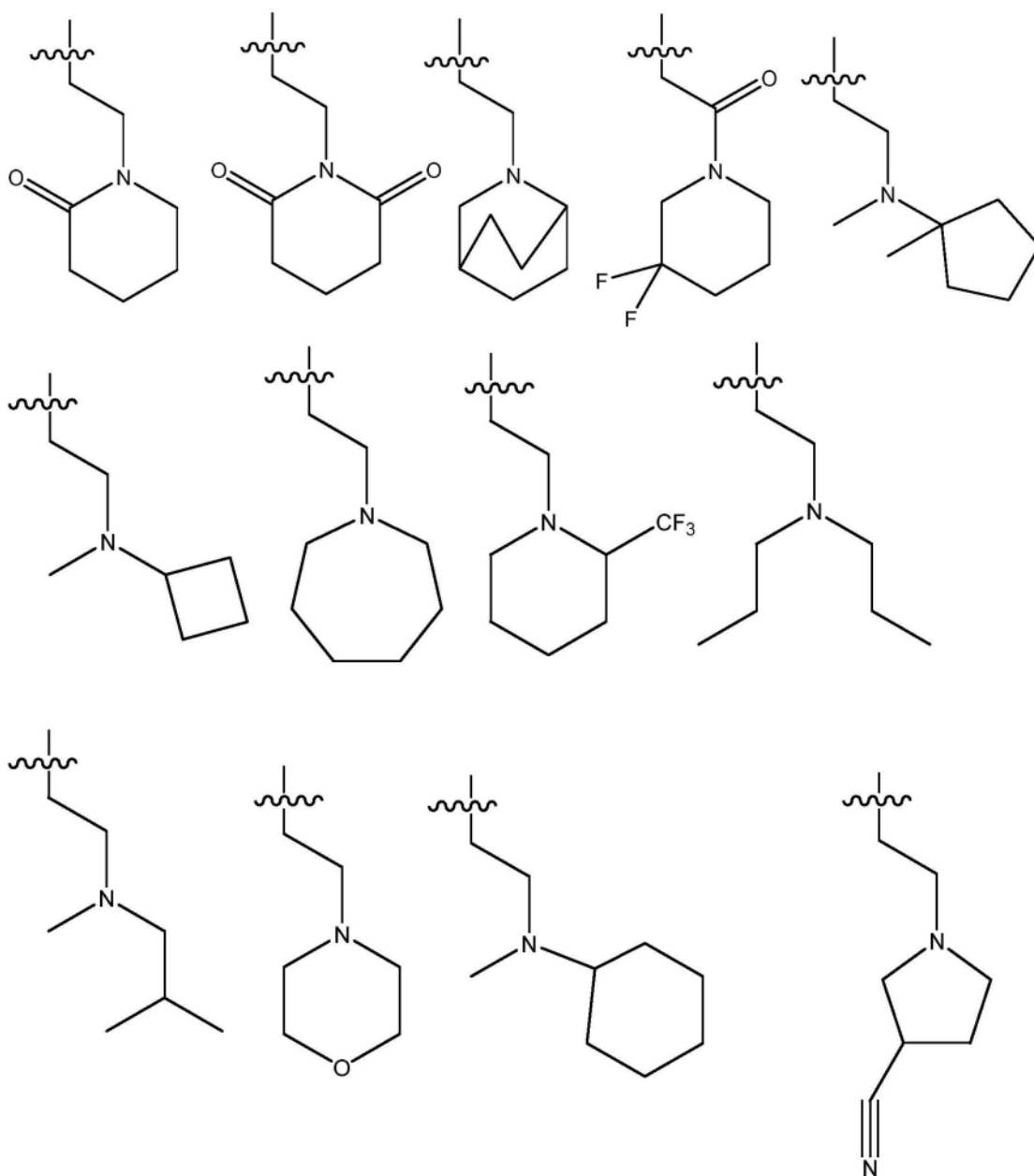
[0085]



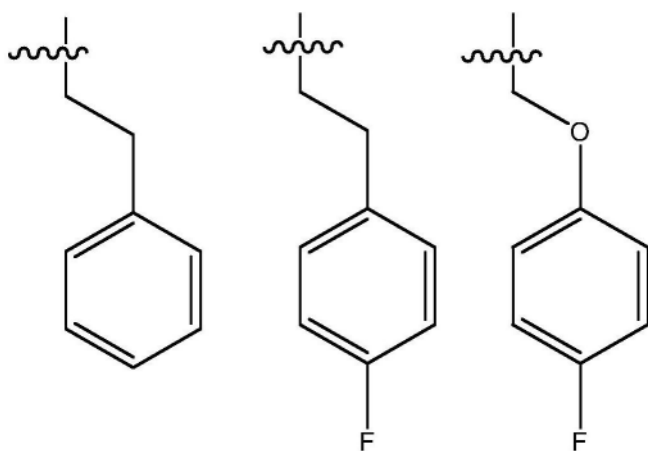
[0086] 在段落[0008] - [0024]中任一段的组合物或用途的另一个优选的实施方案中, R_4 可以是



[0090]



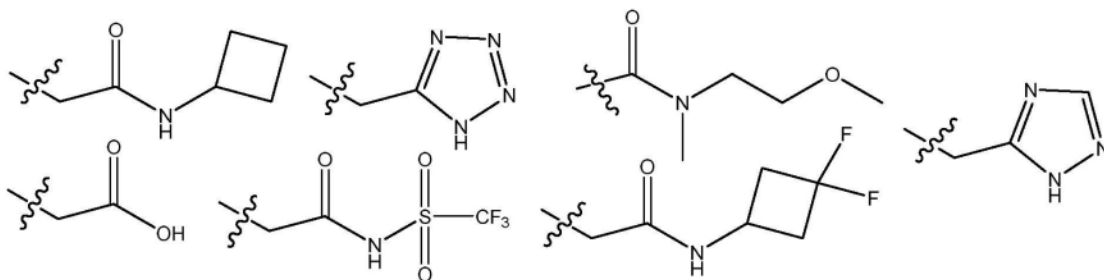
[0091]



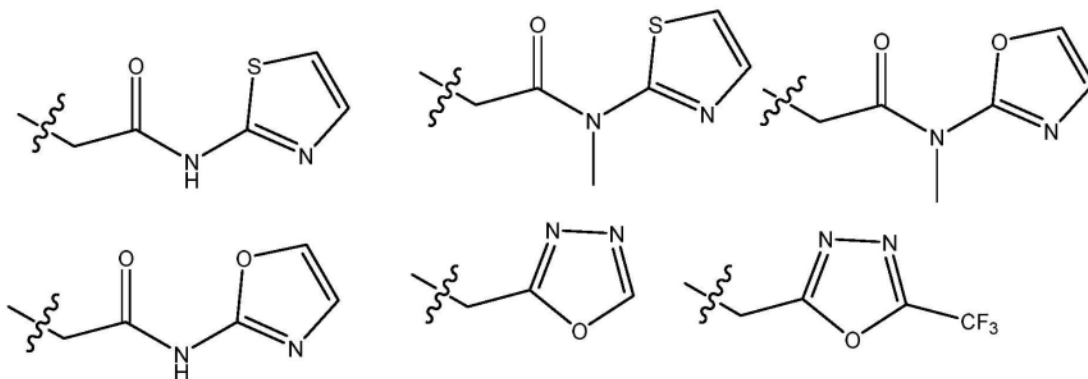
[0092] 如果在基团中不存在氟,那么段落[0026]-[0027]中的 R_4 基团的骨架可以被改性以通过替代一个或更多个氢来包含一个或更多个氟原子。可选择地,如果段落[0026]-

[0027]中的 R_4 基团包含氟,那么骨架可以被改性以通过替代脂肪族氢或芳香族氢来并入另外的氟取代基。

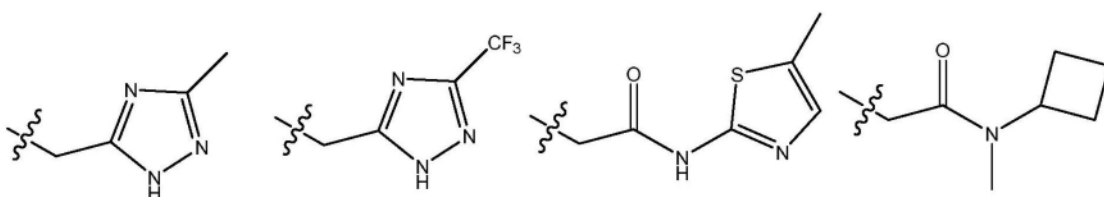
[0093] 在又一个优选的实施方案中, R_5 或 R_{10} 可以是



[0094]



[0095]



[0096] 在优选的实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 R_{10} 的组中的两个基团选自段落[0024]-[0029]中示出的基团。在其他优选的实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 R_{10} 的组中的三个基团选自段落[0024]-[0029]中的基团。在又一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 R_{10} 的组中的四个基团选自段落[0024]-[0029]中的基团。

[0097] 对于上文的化合物和用途,本公开内容还包括生物电子等排体例如四唑酮和五氟硫烷基。特别地, $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 或 $-O-CF_3$ 或芳基- CF_3 、芳基- CH_3 、芳基- $O-CH_3$ 或芳基- $O-CF_3$ 可以分别用 $-SF_5$ 或芳基- SF_5 替代。参见Alvarez等人,2015 ACS Med Chem Let 6 1225-1230。可选择地, $-CO_2H$ 可以用四唑酮替代。参见Duncton等人,2016org Biomol Chem 14 9338-9342。

[0098] 4. 公开内容详述

[0099] 4.1. 定义

[0100] “烯基”指的是通过从母体烯烃 (parent alkene) 的单个碳原子中除去一个氢原子衍生的具有至少一个碳-碳双键的不饱和的支链的、直链的或环状的烷基基团。该基团可以呈关于双键的Z形式和E形式(或顺式构象或反式构象)。典型的烯基基团包括但不限于乙烯基;丙烯基例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基、环丙-1-烯-1-基;环丙-2-烯-1-基;丁烯基例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、环丁-1-

烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基;及类似烯基。烯基基团可以是取代的或未被取代的。在某些实施方案中,烯基基团具有从2个至20个碳原子,并且在其他实施方案中具有从2个至8个碳原子。

[0101] “烷氧基”指的是基团-OR,其中R表示如本文定义的烷基基团、环烷基基团、芳基基团或杂芳基基团。代表性实例包括但不限于:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环己基氧基及类似基团。烷氧基基团可以是取代的或未被取代的。

[0102] “烷基”指的是通过从母体烷烃 (parent alkane) 的单个碳原子中除去一个氢原子衍生的饱和的、支链的或直链的单价烃基团。典型的烷基基团包括但不限于甲基;乙基;丙基例如丙-1-基、丙-2-基和环丙-1-基;丁基例如丁-1-基、丁-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、环丁-1-基、叔丁基及类似基团。烷基基团可以是取代的或未被取代的;例如被甲基或卤素例如二氟或三氟取代。在某些实施方案中,烷基基团包含从1个至20个碳原子。可选择地,烷基基团可以包含从1个至8个碳原子。

[0103] “烷基(芳基)”指的是其中与碳原子(典型地为末端碳原子或 sp^3 碳原子)结合的氢原子中的一个被芳基基团取代的无环烷基基团。典型的烷基(芳基)基团包括但不限于苄基、2-苯基乙-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘基苄基(naphthobenzyl)、2-萘基苯基乙-1-基及类似基团。在某些实施方案中,烷基(芳基)基团可以是(C_{6-20})烷基(芳基),例如烷基基团可以是(C_{1-10}),并且芳基部分可以是(C_{5-10})。烷基(芳基)基团可以是取代的或未被取代的。

[0104] “炔基”指的是通过从母体炔烃 (parent alkyne) 的单个碳原子中除去一个氢原子衍生的具有至少一个碳-碳三键的不饱和的支链或直链烷基基团。典型的炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基及类似基团。炔基基团可以是取代的或未被取代的。在某些实施方案中,炔基基团具有从3个至20个碳原子,并且在其他实施方案中具有从3个至8个碳原子。

[0105] “芳基”指的是通过从母体芳香族环体系的单个碳原子中除去一个氢原子衍生的单价芳香族烃基团。芳基涵盖5元和6元碳环芳香族环,例如苯或环戊二烯;双环体系,其中至少一个环是碳环的和芳香族的,例如萘、茚满;或两个芳香族环体系,例如苄基苯基、联苯基、二苯基乙烷、二苯基甲烷。芳基基团可以是取代的或未被取代的,例如被卤素例如氟取代。

[0106] “环烷基”指的是饱和的或不饱和的环状烷基基团。当意图特定水平的饱和度(saturation)时,使用命名“环烷基”或“环烯基”。典型的环烷基基团包括但不限于衍生自以下的基团:环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷及类似物。环烷基基团可以是取代的或未被取代的。在某些实施方案中,环烷基基团可以是 C_{3-10} 环烷基,比如例如 C_6 环烷基或 cC_6H_{12} 。环烷基基团还可以是桥接的双环环烷基基团、稠合的环烷基基团或螺环烷基基团。桥接的双环环烷基基团的非限制性实例是双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.1]己烷、双环[2.2.2]辛烷。稠合的环烷基基团的实例是双环[4.4.0]癸烷或十氢萘。螺环烷基基团的非限制性实例是螺[3.3]庚烷、螺[4.3]辛烷或螺[5.4]癸烷。

[0107] “疾病”指的是任何疾病、紊乱、状况、症状或指征。

[0108] “卤素”指的是氟基团、氯基团、溴基团或碘基团。

[0109] “杂芳基”指的是通过从母体杂芳香族环体系的单个原子中除去一个氢原子衍生

的单价杂芳香族基团。杂芳基涵盖：包含一个或更多个，例如从1个至4个或在某些实施方案中从1个至3个杂原子的5元至7元芳香族单环，所述杂原子选自N、O和S，且剩余的环原子是碳；和包含一个或更多个，例如从1个至4个或在某些实施方案中从1个至3个杂原子的多环杂芳香族环，所述杂原子选自N、O和S，且剩余的环原子是碳并且其中至少一个杂原子存在于芳香族环中。杂芳基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0110] 例如，杂芳基包括稠合至5元至7元环烷基环的5元至7元杂芳香族环和稠合至5元至7元杂环烷基环的5元至7元杂芳香族环。对于其中仅一个环包含一个或更多个杂原子的这样的稠合的、双环杂芳基环体系，附接点可以在杂芳香族环或环烷基环处。当杂芳基基团中的S原子和O原子的总数超过1时，那些杂原子不是彼此邻近的。在某些实施方案中，杂芳基基团中的S原子和O原子的总数不大于2。在某些实施方案中，芳香族杂环中的S原子和O原子的总数不大于1。典型的杂芳基基团包括但不限于衍生自以下的基团：吡啶、噻吩、呋喃、咪唑、吡咯、异苯并呋喃、异色烯、异喹啉、异喹啉、异噁唑、萘啶、噤二唑、噤唑、嘧啶(perimidine)、菲啶、菲咯林、吩嗪、酞嗪、哌啶、蝶啶、嘌呤、吡喃、吡嗪、吡唑、哒嗪、毗啶、嘍啶、吡咯、吡咯里嗪(pyrrolizine)、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、四唑、噤二唑、噤唑、噤吩、三唑、咕吨及类似物。在某些实施方案中，杂芳基基团可以是在5元至20元之间的杂芳基，比如例如5元至10元杂芳基。在某些实施方案中，杂芳基基团可以是衍生自以下的杂芳基基团：噤吩、吡咯、苯并噤吩、苯并呋喃、吡啶、吡啶、咪唑、噤唑和吡嗪。

[0111] “杂环烷基”指的是具有一个或更多个杂原子的非芳香族单环或稠合的非芳香族多环,所述杂原子独立地选自N、S和O,且剩余的环原子是碳并且其中至少一个杂原子存在于每个非芳香族环中。杂环基团可以是三元环、四元环、五元环、六元环或七元环。在某些实施方案中,杂环烷基基团是1,4-二噁烷、1,3-二氧戊环、1,4-二噻烷、咪唑烷、吗啉、哌啶、哌啶酮、哌嗪、吡咯烷酮、吡咯烷或1,3,5-三噻烷。杂环烷基基团可以包括酰亚胺。杂环烷基基团可以是双环的,例如杂螺基团,例如杂螺[3.3]庚基、杂螺[3.4]辛基或杂螺[5.5]十一烷基。杂环烷基基团可以是被取代的或未被取代的。因此,杂环烷基基团涵盖被一个或更多个卤素取代的杂环烷基基团,例如3,3-二氟哌啶或4,4-二氟哌啶。此外,杂环烷基基团可以被C₁-C₄烷基基团或C₁-C₄卤代烷基基团例如-CF₃基团取代。

[0112] “药学上可接受的”指的是通常公认的用于在动物中并且更特别地在人类中使用。

[0113] “药学上可接受的盐”指的是药学上可接受的并且具有期望的母体化合物的药理学活性的化合物的盐。这样的盐包括：(1) 与例如以下的无机酸形成的酸加成盐 (acid addition salt)：盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及类似无机酸；或者与例如以下的有机酸形成的酸加成盐：乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸及类似有机酸；或者(2) 当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代时形成的盐；或与有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、二环己基胺及类似物配位形成的盐。

[0114] “药学上可接受的赋形剂”、“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的佐剂”分别指的是与本公开内容的至少一种化合物一起施用的赋形剂、载体或佐剂。“药学上可接受的媒介物”指的是与本公开内容的至少一种化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或载体中

的任何一种。

[0115] “前药”指的是药物活性物质的前体或衍生物形式,其与母体药物相比是更小生物活性的并且能够被酶促地活化或被转化成更有活性的母体形式。本文描述的化合物的前药形式可以被设计成改进生物利用度或稳定性或降低毒性。例如,具有游离的氨基基团、酰氨基基团、羧基基团、羟基基团或硫醇基团的本发明化合物可以被转化成前药。参见Rautio等人,2008 Nat Rev Drug Dis 7 255-270。例如,游离的羧基基团可以被衍生化为酰胺、氨基甲酸酯、酯或N-曼尼希碱。可以使用以下基团来衍生化游离的羟基基团,所述基团包括但不限于碳酸酯、二甲基氨基乙酸酯、醚、半琥珀酸酯、磷酸酯(phosphate esters)以及磷酰基氧基甲基氧基羰基(phosphoryloxymethyl oxycarbonyl),如在Fleisher等人,1996 Advanced Drug Delivery Reviews 19,115-130中概述的。还包括羟基基团和氨基基团的氨基甲酸酯前药,羟基基团的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯也同样被包括。还涵盖将羟基基团衍生化为(酰基氧基)甲基醚和(酰基氧基)乙基醚,其中酰基基团可以是烷基酯,所述烷基酯任选地被包括但不限于醚官能团、胺官能团和羧酸官能团的基团取代,或者其中酰基基团是如上文描述的氨基酸酯。此类型的前药在Robinson等人,1996 J Med Chem 39 10-18中被描述。游离的胺也可以被衍生化为酰胺、氨基甲酸酯、亚胺、N-曼尼希碱、肟、磷酰胺或磺酰胺。羰基可以被衍生化成亚胺或肟前药。硫醇可以被衍生化为酯或醚。前药还可以包括其中氨基酸残基或两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键被共价地连接至本发明的化合物的游离的氨基基团、羟基基团或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号指定的20种天然存在的氨基酸,并且还包括β-丙氨酸、瓜氨酸、锁链素(demosine)、γ-氨基丁酸、同型半胱氨酸、同型丝氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、甲硫氨酸砜(methionine sulfone)和鸟氨酸。

[0116] “立体异构体”指的是在空间中组成原子的排列不同的异构体。彼此为镜像且是光学活性的立体异构体被称为“对映异构体”,并且彼此不是镜像且是光学活性的立体异构体被称为“非对映异构体”。

[0117] “受试者”包括哺乳动物和人类。术语“人类”和“受试者”在本文中可互换地使用。

[0118] “被取代的”指的是其中一个或更多个氢原子各自独立地被相同或不同的取代基取代的基团。典型的取代基包括但不限于CO₂H、氰基、二氟、二氟甲基、卤素、羟基、酮基、甲基、-N₃、-NH₂、-SO₍₁₋₃₎H、-SH或三氟甲基。

[0119] “治疗有效量”指的是当施用至受试者用于治疗疾病,或者疾病或紊乱的临床症状中的至少一种时,足以影响用于疾病、紊乱或症状的这样的治疗的化合物的量。取决于化合物,疾病、紊乱和/或疾病或紊乱的症状,疾病、紊乱和/或疾病或紊乱的症状的严重程度,待被治疗的受试者的年龄和/或待被治疗的受试者的体重,“治疗有效量”可以变化。在任何给定的情况下,适当的量对于本领域技术人员来说可以是容易地明显的或者通过常规实验能够确定。

[0120] 任何疾病或紊乱的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”指的是阻止或减轻疾病、紊乱、或者疾病或紊乱的至少一种临床症状,降低获得疾病、紊乱、或疾病或紊乱的至少一种临床症状的风险,降低疾病、紊乱、或疾病或紊乱的至少一种临床症状的发展,或者降低发展疾病、紊乱、或疾病或紊乱的至少一种临床症状的风险。“治疗(treating)”或“治疗

(treatment)”还指的是在身体上(例如可辨别的症状的稳定化)、生理学上(例如生理参数的稳定化)或两者上抑制疾病或紊乱,或者抑制可能对于受试者不可辨别的至少一个生理参数。另外,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”指的是在可能被暴露于或倾向于(predispose to)疾病或紊乱的受试者中延迟疾病或紊乱或至少其症状的发作,即使该受试者尚未经历或显示疾病或紊乱的症状。

[0121] 本文定义的官能团的对可以以化学上合理的方式组合。例如, C_1 - C_8 烷基氨基意指官能团 C_1 - C_8 烷基例如 $-nC_5H_{11}$ 与官能团氨基例如 $-NH_2$ 组合以在此实例中形成 $-nC_5H_{10}NH_2$ 。同样地, C_1 - C_8 烷基醇将意指基团例如 nC_3H_6OH 。类似地, C_1 - C_8 烷氧基芳基意指官能团 C_1 - C_8 烷氧基例如 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 与芳基基团例如 $-C_6H_5F$ 组合以分别形成 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-C_6H_5F$ 或 $-OCH_2CH_2-C_6H_5F$ 。

[0122] 如本文使用的,取代基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 或 R_8 可以独立地可以是单个的 α 、 β 、 γ 、 δ 氨基酸或其对应的侧链,例如二十种天然存在的氨基酸,例如丙氨酸(Ala/A);精氨酸(Arg/R);天冬酰胺(Asn/N);天冬氨酸(Asp/D);半胱氨酸(Cys/C);谷氨酸(Glu/E);谷氨酰胺(Gln/Q);甘氨酸(Gly/G);组氨酸(His/H);异亮氨酸(Ile/I);亮氨酸(Leu/L);赖氨酸(Lys/K);甲硫氨酸(Met/M);苯丙氨酸(Phe/F);脯氨酸(Pro/P);丝氨酸(Ser/S);苏氨酸(Thr/T);色氨酸(Trp/W);酪氨酸(Tyr/Y);和缬氨酸(Val/V)。单独的氨基酸可以具有R手性或S手性。可选择地, R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 或 R_8 可以独立地是通过肽键连接的两个或三个氨基酸。 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 或 R_8 可以独立地是二肽或三肽(Hobbs等人,Proc Nat Acad Sci USA.1993,90,6909-6913);美国专利第6,075,121号(Bartlett等人)类肽类(peptoids);或插烯多肽(vinylogous polypeptide)(Hagihara等人,J Amer Chem Soc.1992,114,6568),这些参考文献的内容据此通过引用以其整体并入。 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 或 R_8 可以独立地是扩展的非天然氨基酸的一部分,例如Xie和Schultz,Nat Rev Mol Cell Biol.2006,7(10):775-82或Wang等人,Chem Biol.2009,16(3):323-36,这些参考文献的内容据此通过引用以其整体并入。

[0123] 4.2. 氘代同位素变体和其他同位素变体

[0124] 本发明还包括本发明的化合物的所有合适的同位素变型(variation)。本发明的化合物的同位素变型被定义为其中至少一个原子被具有相同原子数但原子质量不同于通常或主要在自然界中发现的原子质量的原子替代的变型。可以并入到本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,例如分别地 2H (氘)、 3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。本发明的化合物的某些同位素变型,例如,其中并入了一种或更多种放射性同位素例如 3H 或 ^{14}C 的那些同位素变型,可用于药物和/或底物组织分布研究(substrate tissue distribution study)。氘化同位素和碳-14即, ^{14}C 同位素由于它们易于制备和可检测性是特别优选的。用正电子发射同位素,例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代,可以在正电子发射断层扫描(Positron Emission Topography)(PET)研究中是有用的。

[0125] 此外,用同位素例如氘取代可以提供由更高的代谢稳定性产生的某些治疗优点,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求,并且因此在某些情况下可以是优选的。本发明的化合物的同位素变型通常可以通过本领域技术人员已知的常规程序来制备,例如使用合适试剂的适当同位素变型,通过说明性方法或通过下文实施例中描述的制备。在另一个实施方案中,同位素标记的化合物包括氘(2H)同位素、氚(3H)同位素或 ^{14}C 同位素。本发明的同

位素标记的化合物可以通过本领域普通技术人员熟知的一般方法来制备。

[0126] 这样的同位素标记的化合物可以通过进行在本文公开的实施例和方案中公开的程序,通过用容易地可用的同位素标记的试剂替代未标记的试剂来方便地制备。在某些情况下,化合物可以用同位素标记的试剂处理以用其同位素交换正常原子,例如用于氘的氢可以通过含氘酸(deuteric acid)例如 D_2SO_4/D_2O 的作用来交换。可选择地,氘还可以使用例如通过例如使用 $LiAlD_4$ 或 $NaBD_4$ 的还原、使用合适的氘代试剂例如氘化物、 D_2 和 D_2O 的催化氢化或酸性同位素交换或碱性同位素交换的方法被并入到化合物中。除了上文之外,还有PCT出版物W02014/169280;W02015/058067;美国专利第8,354,557号;第8,704,001号和美国专利申请公布第2010/0331540号;第2014/0081019号;第2014/0341994号;第2015/0299166号,这些方法据此通过引用并入。

[0127] 4.3. 药物组合物

[0128] 本公开内容还提供了药物组合物,所述药物组合物包含有效量的式I的化合物(例如,本文公开的式I和/或结构中的任何)或所述化合物的药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。

[0129] 可以被用于本公开内容的药物组合物中的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲剂物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物以及羊毛脂。如有必要,在药物组合物中的本公开内容的化合物的溶解度和生物利用度可以通过本领域熟知的方法来提高。一种方法包括在制剂中使用脂质赋形剂。参见“Oral Lipid-Based Formulations:Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)”,David J.Hauss,编辑,Informa Healthcare,2007;和“Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery:Basic Principles and Biological Examples”,Kishor M.Wasan编辑,Wiley-Interscience,2006。

[0130] 提高生物利用度的另一种已知方法是使用本公开内容的化合物的无定形形式,该无定形形式任选地用泊洛沙姆例如LUTROL™和PLURONIC™(BASF Corporation))或环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物来配制。参见美国专利第7,014,866号(Infeld等人);和美国专利公布20060094744(Maryanoff等人)和20060079502(Lang)。

[0131] 本公开内容的药物组合物包括适合于口服、直肠、经鼻、局部(topical)(包括含服和舌下)、肺部、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)施用的药物组合物。在某些实施方案中,本文中的式的化合物被透皮施用(例如,使用透皮贴剂或离子电渗技术(iontophoretic technique))。其他制剂可以方便地以单位剂型例如片剂、缓释胶囊以及以脂质体来提供,并且可以通过药学领域熟知的任何方法来制备。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Philadelphia,PA(第17版,1985)。

[0132] 这样的制备方法包括使成分例如构成一种或更多种辅助成分的载体与待被施用的分子结合(association)的步骤。通常,通过如下来制备组合物:使活性成分与液体载体、脂质体或精细分开的固体载体或两者均匀地且紧密地结合,并且然后如果有必要,使产品

成形。在某些实施方案中,化合物被口服施用。适合于口服施用的本公开内容的组合物可以作以下来呈现:离散单元,例如胶囊、小袋(sachet)或片剂,各自包含预定量的活性成分;粉末或颗粒;在含水液体或非含水液体中的溶液或悬浮液;水包油液体乳剂;油包水液体乳剂;包装在脂质体中;或作为丸剂(bolus)等。软明胶胶囊可以用于包含这样的悬浮液,这可以有益地增加化合物吸收速率。

[0133] 在用于口服用途的片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当含水悬浮液被口服施用时,活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果期望,可以添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0134] 适合于口服施用的组合物包括锭剂(lozenge),所述锭剂包含在调味基础中的成分,所述调味基础通常为蔗糖和阿拉伯胶(acacia)或黄蓍胶;和糖锭(pastille),所述糖锭包含在惰性基础中的活性成分,所述惰性基础例如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶。

[0135] 适合于肠胃外施用的组合物包括含水和不含水的无菌注射溶液,所述无菌注射溶液可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及溶质,所述溶质致使制剂与意图的接受者的血液等渗;以及可以包含悬浮剂和增稠剂的含水和不含水的无菌悬浮液。制剂可以在单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿(ampule)和小瓶中呈现,并且可以储存在冷冻干燥的(冻干的)条件中,仅需要在立即使用之前添加无菌液体载体例如注射用水。即时(extemporaneous)注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂来制备。

[0136] 这样的注射溶液可以呈例如无菌的可注射的含水悬浮液或油质(oleaginous)悬浮液的形式。此悬浮液可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或湿润剂(比如例如吐温80)和悬浮剂来配制。无菌的可注射的制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射的溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。在可以被利用的可接受的媒介物和溶剂中是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常被用作溶剂或悬浮介质。为了此目的,可以利用任何无刺激性的(bland)固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备可注射剂(injectable),天然的药学上可接受的油例如橄榄油或蓖麻油,特别是以它们的聚氧乙基化形式(polyoxyethylated version)也是如此。这些油溶液或悬浮液还可以包含长链醇稀释剂或分散剂。

[0137] 本公开内容的药物组合物可以以用于直肠施用的栓剂的形式来施用。这些组合物可以通过将本公开内容的化合物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述非刺激性赋形剂在室温是固体,但在直肠温度是液体,并且因此将在直肠中熔化以释放活性组分。这样的材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0138] 本公开内容的药物组合物可以通过鼻气雾剂或吸入来施用。这样的组合物根据药物制剂领域中熟知的技术来制备,并且可以使用苧醇或其他合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域已知的其他增溶剂或分散剂来制备成在盐水中的溶液。参见,例如美国专利第6,803,031号(Rabinowitz&Zaffaroni)。

[0139] 当期望的治疗涉及通过局部应用容易接近的区域或器官时,本公开内容的药物组合物的局部施用是特别有用的。对于局部于皮肤的局部应用,药物组合物应当用包含悬浮在或溶解在载体中的活性组分的合适的软膏来配制。用于局部施用本公开内容的化合物的

载体包括但不限于矿物油、液体石油(liquid petroleum)、白凡士林(white petroleum)、丙二醇、聚氧乙烯或聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可选择地,药物组合物可以用包含悬浮在或溶解在载体中的活性化合物的合适的洗液或乳膏来配制。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二烷醇、苜醇和水。本公开内容的药物组合物还可以通过直肠栓剂制剂或以合适的灌肠制剂被局部地应用于下肠道。局部透皮贴剂和离子电渗施用也被包括在本公开内容中。

[0140] 治疗剂(therapeutic)的应用可以是局部的,以便被施用在感兴趣的部位处。各种技术可以被用于在感兴趣的部位处提供组合物,例如注射,使用导管、套管针、抛射体(projectile)、普兰尼克(pluronic)凝胶、支架、持续药物释放聚合物或提供内部进入(access)的其他装置。因此,根据又一个实施方案,本公开内容的化合物可以被并入到用于涂覆可植入医疗装置的组合物中,所述可植入医疗装置例如假体、人造瓣膜、血管移植物、支架或导管。涂覆的可植入装置的合适的涂层和一般制备是本领域中已知的并且在美国专利第6,099,562号(Ding&Helmus);第5,886,026号(Hunter等人);和第5,304,121号(Sahatjian)中被例示。涂层典型地是生物相容性聚合物材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯及其混合物。涂层可以任选地通过氟硅氧烷(fluorosilicone)、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的合适的顶涂层(topcoat)来进一步覆盖以赋予组合物中的受控的释放特性。用于侵入性装置(invasive device)的涂层将被包括在药学上可接受的载体、佐剂或媒介物的定义中,因为这些术语在本文中使用的。

[0141] 根据另一个实施方案,本公开内容提供了涂覆可植入医疗装置的方法,所述方法包括使所述装置与上文描述的涂覆组合物接触的步骤。对于本领域技术人员将明显的是,装置的涂覆将在植入到哺乳动物之前发生。

[0142] 根据另一个实施方案,本公开内容提供了浸渍可植入的药物释放装置的方法,所述方法包括使所述药物释放装置与本公开内容的化合物或组合物接触的步骤。可植入的药物释放装置包括但不限于可生物降解聚合物胶囊或弹丸(bullet)、不可降解的可扩散的聚合物胶囊和可生物降解的聚合物薄片(wafer)。

[0143] 根据另一个实施方案,本公开内容提供了涂覆有本公开内容的化合物或包含本公开内容的化合物的组合物的可植入医疗装置,使得所述化合物是治疗活性的。

[0144] 根据另一个实施方案,本公开内容提供了可植入的药物释放装置,所述可植入的药物释放装置浸渍有或包含本公开内容的化合物或包含本公开内容的化合物的组合物,使得所述化合物从所述装置释放并且是治疗活性的。在器官或组织由于从受试者移除而可接近的情况下,这样的器官或组织可以被浸泡(bathe)在包含本公开内容的组合物的介质中,本公开内容的组合物可以被涂在器官上,或者本公开内容的组合物可以以任何其他方便的方式来应用。

[0145] 在一个实施方案中,本公开内容提供了包含式I的化合物或本文公开的更特定的化合物的组合物,以治疗或预防哮喘、动脉粥样硬化、癌症、心肌病、糖尿病、血脂异常、HIV神经变性、高血压、炎症、肝病、代谢紊乱、神经退行性疾病、肥胖症或先兆子痫。在另一个实施方案中,本公开内容提供了包含式I的化合物或本文公开的更特定的化合物的组合物,以治疗或预防癌症、细胞增殖、糖尿病、体液平衡、心脏病(例如高血压和心力衰竭,例如充血

性心力衰竭)、HIV感染、免疫功能、肥胖症、干细胞运输(stem cell trafficking)、转移性癌症或静脉相关紊乱例如血管瘤、静脉功能不全、瘀(stasis)或血栓形成。

[0146] 在另一个实施方案中,本公开内容的组合物还包含第二治疗剂。在一个实施方案中,第二治疗剂是本公开内容的一种或更多种另外的化合物。在另一个实施方案中,第二治疗剂可以选自任何化合物或治疗剂,所述任何化合物或治疗剂当与具有与式I的APJ受体化合物相同的作用机制的化合物一起施用时已知具有或显示出有利的性质。

[0147] 在特定的实施方案中,第二治疗剂是可用于治疗或预防选自以下的疾病或状况的剂:急性失代偿性心力衰竭(ADHF)、肌萎缩侧索硬化症、心律失常、哮喘、动脉粥样硬化、心房纤颤、Brugada综合征、烧伤(包括晒伤)、癌症、心脏纤维化、心肌病、脑血管意外、慢性心力衰竭、糖尿病(包括妊娠糖尿病)、血脂异常、HIV神经变性、高血压、炎症、缺血性心血管病、肝病、代谢紊乱、神经退行性疾病、肥胖症、外周动脉疾病、先兆子痫、肺高血压、再狭窄、短暂性缺血发作(Transient ischemic attack)、创伤性脑损伤、室性心动过速或水潴留(water retention)。在另一个实施方案中,第二治疗剂是可用于治疗或预防选自以下的疾病或状况的剂:癌症、细胞增殖、糖尿病、体液平衡、心脏病(例如高血压和心力衰竭,例如充血性心力衰竭)、HIV感染、免疫功能、肥胖症、干细胞运输或转移性癌症。

[0148] 例如,当疾病或状况是充血性心力衰竭时,第二治疗剂可以选自:ACE抑制剂、 β 阻断剂、血管扩张剂、钙通道阻断剂、髓袢利尿剂(loop diuretics)、醛固酮拮抗剂和血管紧张素受体阻断剂。

[0149] 当被治疗的疾病或状况是高血压时,第二治疗剂可以选自: α -阻断剂、 β -阻断剂、钙通道阻断剂、利尿剂、排钠利尿剂(natriuretics)、促尿盐排泄药(saluretics)、中枢作用的抗高血压药、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、双重ACE和中性内肽酶(NEP)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、醛固酮合酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂或内皮素受体拮抗剂。

[0150] α -阻断剂的非限制性实例包括多沙唑嗪、哌唑嗪、坦洛新和特拉唑嗪。

[0151] 用于组合疗法的 β -阻断剂的非限制性实例选自醋丁洛尔(acebutolol)、醋丁洛尔(acetutolol)、阿替洛尔、比索洛尔、布洛洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、艾司洛尔、甲吡洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、心得乐、普萘洛尔(propranolol)、他林洛尔(taliprolol)、及其药学上可接受的盐。

[0152] 钙通道阻断剂的非限制性实例包括二氢吡啶(DHP)和非DHP。优选的DHP选自由以下组成的组:氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平(nifedipine)、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平、柳地平(ryosidine)及其药学上可接受的盐。非DHP选自阿尼帕米、地尔硫草、芬地林、氟桂利嗪、戈洛帕米、咪拉地尔(mibefradil)、普尼拉明、噻帕米和维拉帕米及其药学上可接受的盐。

[0153] 噻嗪衍生物的非限制性实例包括阿米洛利、氯噻酮(chlorothalidon)、氯噻嗪、氢氯噻嗪以及甲基氯噻嗪。

[0154] 中枢作用抗高血压药的非限制性实例包括可乐定、胍那苄、胍法辛以及甲基多巴。

[0155] ACE抑制剂的非限制性实例包括阿拉普利、贝那普利、贝那普利拉、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉、福辛普利、赖诺普利、莫西普利、莫维普利、培哚普利、喹那普利、喹那普利拉、雷米普利、雷米普利拉、螺普利、替莫普利、群多普利以及佐芬普利。优选的ACE抑制剂是贝那普利、依那普利、赖诺普利以及雷米普利。

[0156] 双重ACE/NEP抑制剂的非限制性实例是例如奥马曲拉 (omapatrilat)、法西多曲 (fasidotril) 以及法西多曲拉 (fasidotrilat)。

[0157] 优选的ARB的非限制性实例包括坎地沙坦、依普沙坦、伊贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦 (olmesartan)、他索沙坦、替米沙坦以及缬沙坦。

[0158] 优选的醛固酮合酶抑制剂的非限制性实例是阿那曲唑 (anastrozole)、法倔唑以及依西美坦。

[0159] 优选的醛固酮受体拮抗剂的非限制性实例是螺内酯和依普利酮 (eplerenone)。

[0160] 优选的内皮素拮抗剂的非限制性实例包括例如波生坦、恩拉生坦 (enrasentan)、阿曲生坦 (atrasentan)、达卢生坦 (darusentan)、西他生坦 (sitaxentan) 和替唑生坦 (tezosentan) 及其药学上可接受的盐。

[0161] 在一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物和上文描述的第二治疗剂中的任何中的一种或更多种的单独的剂型,其中所述化合物和第二治疗剂彼此联合。如本文使用的术语“彼此联合”意指单独的剂型被包装在一起或以其他方式被彼此附接,使得容易明显的是,单独的剂型意图一起被出售和施用(在彼此小于24小时内,连续地或同时地)。

[0162] 在本公开内容的药物组合物中,本公开内容的化合物以有效量存在。如本文使用的,术语“有效量”指的是当以适当的给药方案来施用足量以治疗(治疗地或预防地)目标紊乱的量。例如,并且有效量足以减少或减轻被治疗的紊乱的严重程度、持续时间或进展,阻止被治疗的紊乱的发展,造成被治疗的紊乱的消退,或者增强或改进另一种疗法的预防性或治疗性效果。优选地,该化合物以从0.1wt.%至50wt.%、更优选地从1wt.%至30wt.%、最优选地从5wt.%至20wt.%的量存在于组合物中。

[0163] 用于动物和人类的剂量(基于毫克每平方米体表面积)的相互关系被描述在Freireich等人,(1966) Cancer Chemother.Rep 50:219中。体表面积可以近似地由受试者的身高和体重来确定。参见例如Scientific Tables,Geigy Pharmaceuticals,Ardslay, N.Y.,1970,537。

[0164] 对于包含第二治疗剂的药物组合物,第二治疗剂的有效量是在仅使用该剂的单一疗法方案中正常使用的剂量的约20%和100%之间。优选地,有效量在正常单一治疗剂量的约70%和100%之间。这些第二治疗剂的正常单一治疗剂量是本领域熟知的。参见例如Wells等人编辑,Pharmacotherapy Handbook,第2版,Appleton and Lange,Stamford, Conn.(2000);PDR Pharmacopoeia,Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000,Deluxe Edition,Tarascon Publishing,Loma Linda,Calif.(2000),这些参考文献中的每个通过引用以其整体并入本文。

[0165] 用于在本公开内容的方法中使用的化合物可以被配制成单位剂型。术语“单位剂型”指的是适合作为用于经历治疗的受试者的单位剂量的物理上离散的单位,其中每个单位包含计算以产生期望的治疗效果的预先确定数量的活性物质,任选地与合适的药物载体联合。单位剂型可以是用于单个每天治疗剂量或多个每天治疗剂量之一(例如,每天约1至4次或更多次)。当使用多个每天治疗剂量时,对于每个剂量,单位剂型可以相同或不同。

[0166] 4.4. 治疗方法

[0167] 本公开内容还包括治疗受益于调节APJ受体的疾病、紊乱或病理状况的方法,所述

方法包括将有效量的本公开内容的APJ受体化合物施用至需要其的受试者。可以受益于调节(抑制或活化)APJ受体的疾病和状况包括但不限于:急性失代偿性心力衰竭(ADHF)、肌萎缩侧索硬化症、心律失常、哮喘、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、心房纤颤、Brugada综合征、烧伤(包括晒伤)、癌症、心脏纤维化、心肌病、脑血管意外、慢性心力衰竭、糖尿病(包括妊娠糖尿病)、血脂异常、HIV神经变性、高血压、炎症、缺血性心血管病、肝病、代谢紊乱、神经退行性疾病、肥胖症、外周动脉疾病、先兆子痫、肺高血压、再狭窄、短暂性缺血发作、创伤性脑损伤、室性心动过速或水潴留。更具体地,高血压可以是肺动脉高血压。肝病可以是酒精性肝病(alcoholic liver disease)、毒物引起的肝病或病毒引起的肝病,并且肾功能障碍可以是多囊肾病。爱帕琳肽受体系统涉及静脉相关的紊乱。参见例如Lathen等人,“ERG-APLNR Axis Controls Pulmonary Venule Endothelial Proliferation in Pulmonary Venous Occlusive Disease”2014 Circulation 130:1179-1191。爱帕琳肽受体系统也已经与心力衰竭有关。参见例如Sheikh等人,“In vivo genetic profiling and cellular localization of apelin reveals a hypoxia-sensitive, endothelial-centered pathway activated in ischemic heart failure”2007 Am J Physiol Heart Circ Physiol 294:H88-H98。Lathen等人和Sheikh等人两者的内容据此通过引用以其整体并入本公开内容。

[0168] 在一个非限制性实施方案中,本公开内容提供了治疗受试者中的爱帕琳肽受体(APJ)相关的紊乱的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1的化合物。爱帕琳肽受体(APJ)相关的紊乱可以是哮喘、动脉粥样硬化、癌症、心肌病、糖尿病、血脂异常、高血压、炎症、肝病、代谢紊乱、神经退行性疾病、肥胖症或先兆子痫。本公开内容提供了方法,所述方法还包括用 α -阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 β -阻断剂、钙通道阻断剂或利尿剂治疗受试者。可选择地,本公开内容提供了治疗或预防静脉相关的紊乱例如血管瘤、静脉功能不全、瘀或血栓形成的方法。

[0169] 此外,本公开内容提供了预防受试者中的HIV神经变性的方法,所述方法包括向受试者施用实施方案1的化合物。

[0170] 在一个实施方案中,本公开内容的化合物的有效量可以在从每次治疗约0.005mg至约5000mg的范围内。在更特定的实施方案中,该范围是从约0.05mg至约1000mg、或者从约0.5mg至约500mg、或者从约5mg至约50mg。治疗每天可以被施用一次或更多次(例如,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次等)。当使用多次治疗时,量可以相同或不同。应当理解,治疗可以被每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天、每5天等施用。例如,在每隔一天施用的情况下,治疗剂量可以在星期一开始,并且第一随后治疗在星期三施用,第二随后治疗在星期五施用等。治疗典型地被从每日一次至每日两次施用。如本领域技术人员认识到的,取决于治疗的疾病、疾病的严重程度、施用途径、受试者的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂用法、与其他治疗性治疗共使用(co-usage)的可能性例如使用其他剂、以及治疗医师的判断,有效剂量也将变化。

[0171] 可选择地,本公开内容的化合物的有效量是从约0.01mg/kg/天至约1000mg/kg/天、从约0.1mg/kg/天至约100mg/kg/天、从约0.5mg/kg/天至约50mg/kg/天、或从约1mg/kg/天至10mg/kg/天。

[0172] 在另一个实施方案中,上文治疗方法中的任何包括向所述受试者共施用(co-

administer) 一种或更多种第二治疗剂的另外的步骤。第二治疗剂的选择可以从已知可用于与调节APJ受体的化合物共施用的任何第二治疗剂中进行。第二种治疗剂的选择还取决于待被治疗的特别的疾病或状况。可以在本公开内容的方法中使用的第二治疗剂的实例是上文所陈述的用于在包含本公开内容的化合物和第二治疗剂的组合组合物中使用的第二治疗剂。

[0173] 如本文使用的术语“共施用”意指第二治疗剂可以连同本公开内容的化合物作为单个剂型的一部分(例如包含本公开内容的化合物和如上文描述的第二治疗剂的本公开内容的组合物)或作为单独的多剂型来施用。可选择地,另外的剂可以在施用本公开内容的化合物之前、与本公开内容的化合物的施用连续地或在施用本公开内容的化合物之后被施用。在这样的组合疗法治疗中,本公开内容的化合物和第二治疗剂两者均通过常规方法来施用。向受试者施用包含本公开内容的化合物和第二治疗剂两者的本公开内容的组合物不排除在治疗过程期间的另一时间,将该相同的治疗剂、任何其他第二治疗剂或本公开内容的任何化合物单独施用至所述受试者。

[0174] 在本公开内容的一个实施方案中,在第二治疗剂被施用至受试者的情况下,本公开内容的化合物的有效量小于其在不施用第二治疗剂的情况下的有效量。在另一个实施方案中,第二治疗剂的有效量小于其在不施用本公开内容的化合物的情况下的有效量。以这种方式,与任一剂的高剂量有关的不期望的副作用可以被最小化。其他潜在的优点(包括但不限于改进的给药方案和/或降低的药物成本)对于本领域技术人员将是明显的。

[0175] 4.5. 药盒

[0176] 本公开内容还提供了用于治疗靶疾病、紊乱或状况的药盒。这些药盒包括(a) 药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物或其盐,其中所述药物组合物在容器中;和(b) 使用说明,所述使用说明描述使用该药物组合物来治疗靶疾病、紊乱或状况的方法。

[0177] 容器可以是容纳所述药物组合物的任何器皿或其他密封的设备或可密封的设备。实例包括瓶;安瓿;分开的(divided)或多室的容纳瓶(holders bottle),其中每个分区(division)或室包含单剂量的所述组合物;分开的箔包,其中每个分区包含单剂量的所述组合物;或分配器,所述分配器分配单剂量的所述组合物。容器可以呈如本领域已知的任何常规的形状或形式,其由药学上可接受的材料制成,例如纸或纸板箱(cardboard box)、玻璃或塑料瓶或罐、可再密封的袋(例如,以保持片剂的“再填充”用于放置到不同的容器中)或具有用于根据治疗计划压出包装的单独剂量的泡罩包装。使用的容器可以取决于所涉及的精确剂型,例如常规的纸板箱将通常不用于容纳液体悬浮液。可行的是,多于一个容器可以在单个包装中一起使用以销售单个剂型。例如,片剂可以被包含在瓶中,该瓶进而被包含在箱中。在一个实施方案中,容器是泡罩包装。

[0178] 本公开内容的药盒还可以包括施用或测量药物组合物的单位剂量的装置。如果所述组合物是可吸入组合物,那么这样的装置可以包括吸入器;如果所述组合物是可注射组合物,那么这样的装置可以包括注射器和针头;如果所述组合物是口服液体组合物,那么这样的装置可以包括具有或不具有体积标记的注射器、匙、泵或器皿;或者这样的装置可以包括适于药盒中存在的组合物的剂量制剂(dosage formulation)的任何其他测量或递送装置。

[0179] 在某些实施方案中,本公开内容的药盒可以在容器的单独器皿中包含药物组合

物,所述药物组合物包含第二治疗剂,例如上文列出的用于与本公开内容的化合物共施用的第二治疗剂中的一种。

[0180] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。冠词“一(a)”和“一个(an)”在本文中用于指的是一个或多于一个(即至少一个)该冠词的语法对象(grammatical object)。通过实例的方式,“要素(an element)”意指一个或更多个要素。

[0181] 在整个本说明书中,词语“包括(comprising)”或变型例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”,将被理解为意味着包括所陈述的要素、整数或步骤,或者要素、整数或步骤的组但不排除任何其他的要素、整数或步骤,或者要素、整数或步骤的组。本公开内容可以合适地“包括”权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂、“由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”或者“基本上由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”。

[0182] 还应注意,权利要求可以被起草为排除任何任选的要素。因此,此陈述意图用作用于与权利要求要素的叙述相关的这样的排他的术语如“唯一地(solely)”、“仅(only)”及类似术语的使用或“否定”限制的使用的前置基础。

[0183] 在提供值的范围的情况下,应当理解,除非上下文另外明确指明,否则在该范围的上限和下限之间的每一个中间值至下限单位的十分之一也被具体地公开。在所陈述的范围内的任何陈述的值或中间值和在该陈述的范围内的任何其他陈述的值或中间值之间的每个较小的范围被涵盖在本公开内容内。这些较小的范围的上限和下限可以独立地被包括在该范围内或排除在该范围之外,并且其中任一极限、两个极限都不或者两个极限都被包括在较小范围内的每个范围也被涵盖在本公开内容中,受限于陈述的范围内的任何特定排除的极限。在陈述的范围包括所述极限中的一个或两个的情况下,排除那些所包括的极限中的任一个或两个的范围也被包括在本公开内容中。

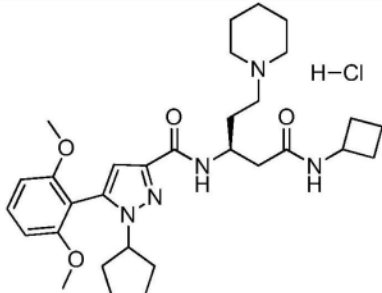
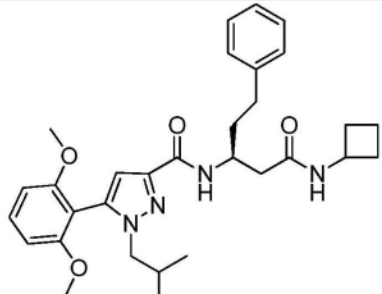
[0184] 以下实施例进一步例证本公开内容,并且不意图限制本公开内容的范围。特别地,应当理解,本公开内容不限于所描述的特定实施方案,并且因此当然可以变化。还应当理解,本文使用的术语仅仅是用于描述特定实施方案的目的,并且不意图是限制性的,因为本公开内容的范围将仅由所附的权利要求来限制。

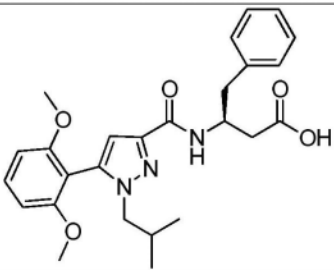
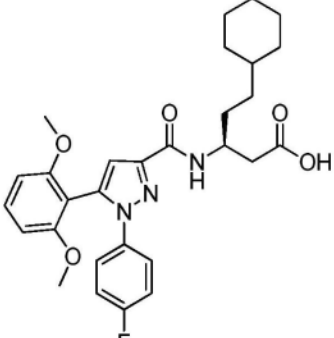
实施例

[0185] 5.1. 代表性化合物

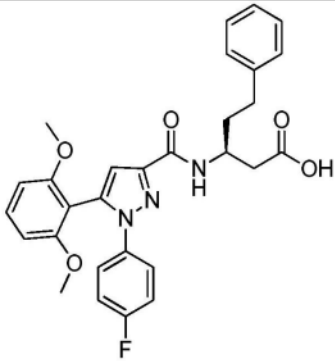
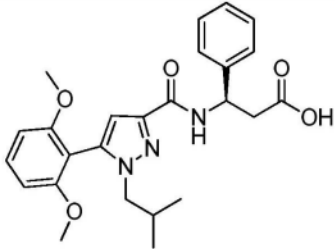
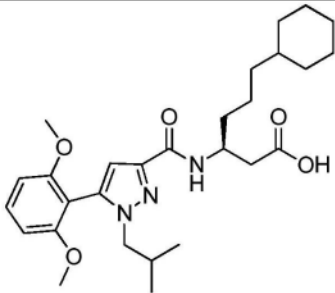
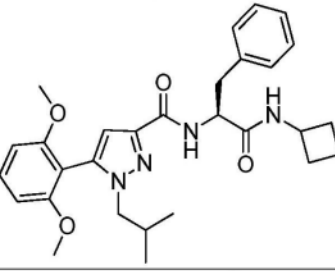
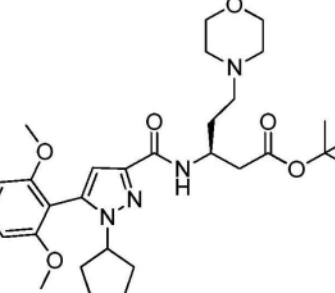
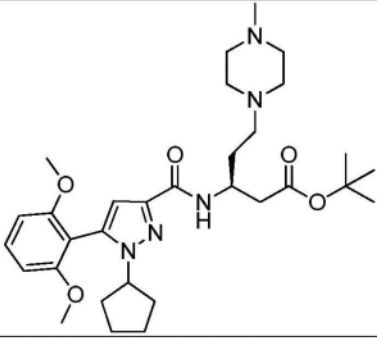
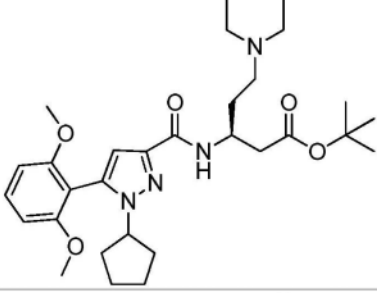
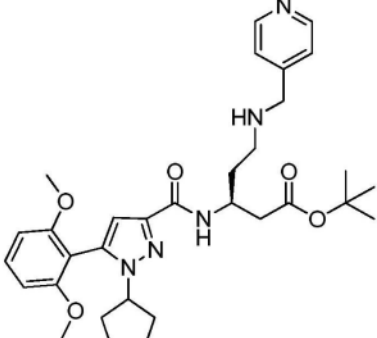
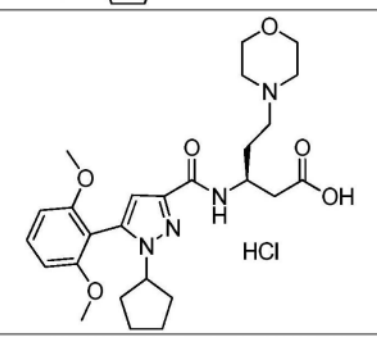
[0186] 表1.

[0187]

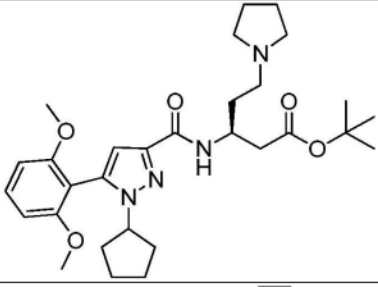
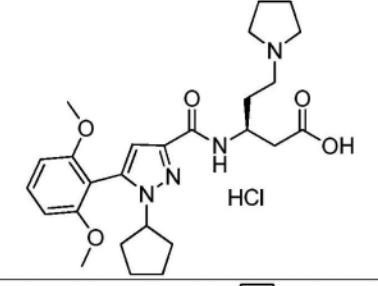
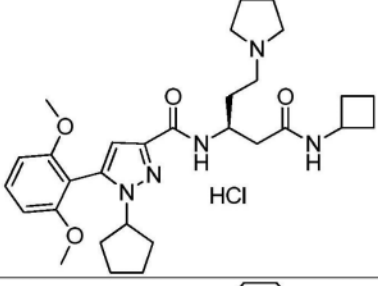
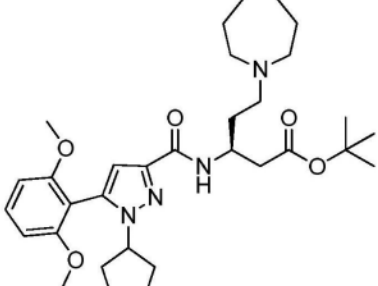
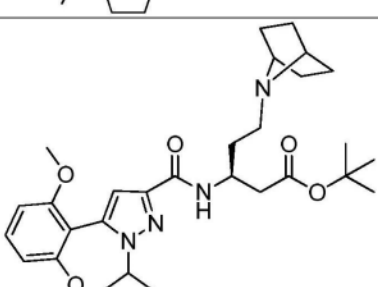
ID #	结构	[M+H] ⁺ /[M-H] ⁻
253		587.3
296		533.7

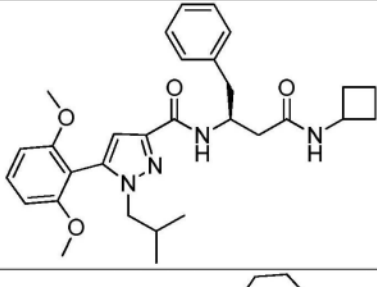
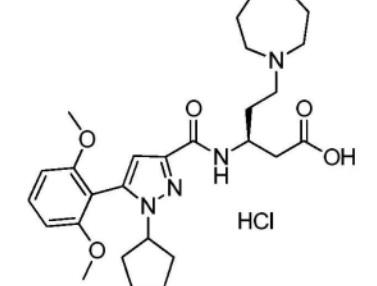
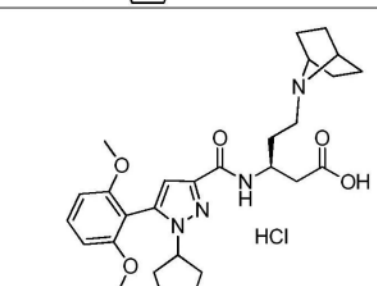
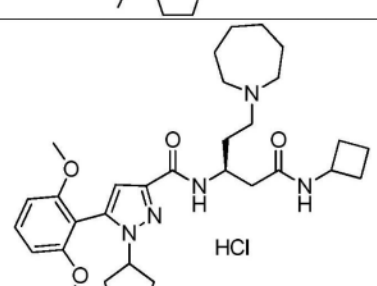
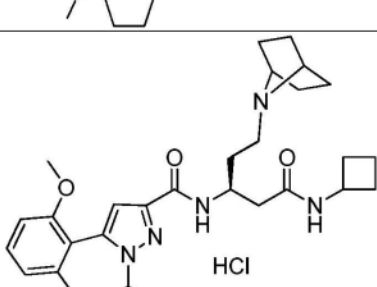
297		464.8
298		522.7

[0188]

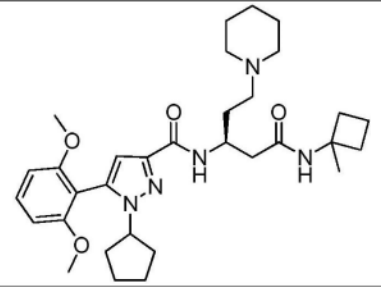
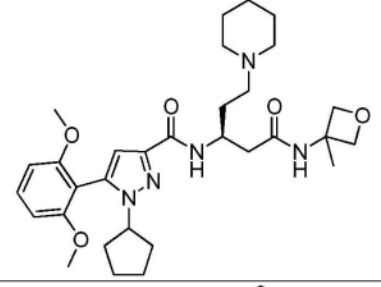
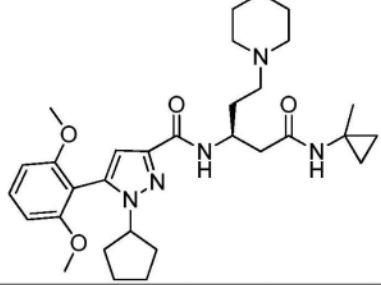
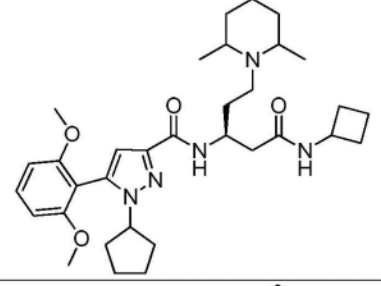
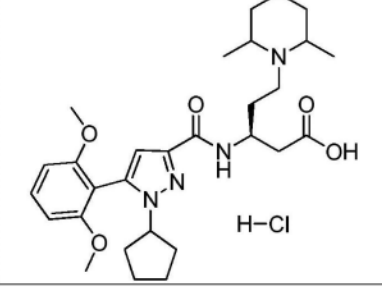
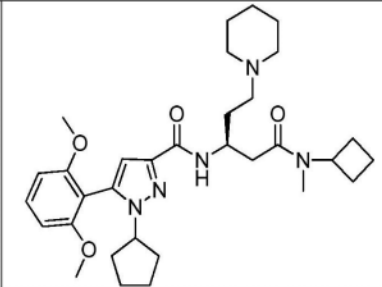
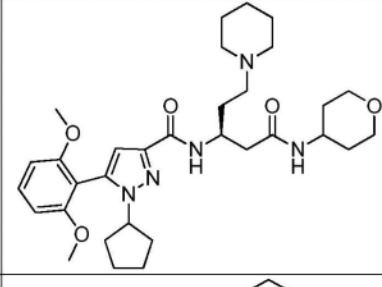
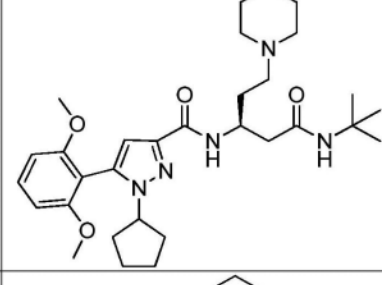
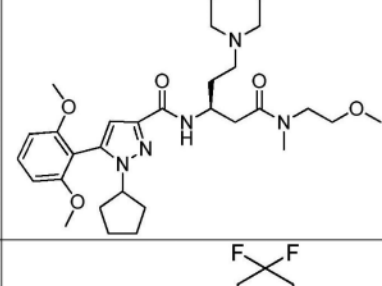
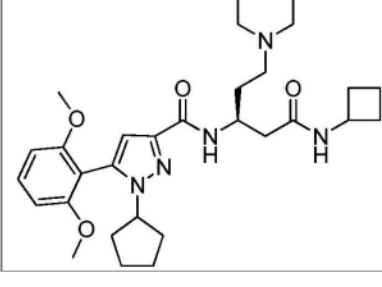
299		516.8
300		450.8
301		498.9
302		505.7
303		557.9
304		570.9
305		543.9
306		578.4
307		499.7

[0190]

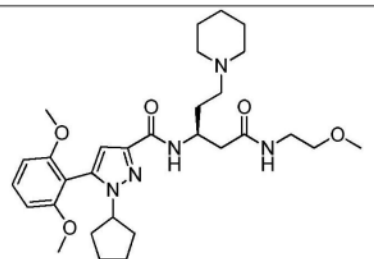
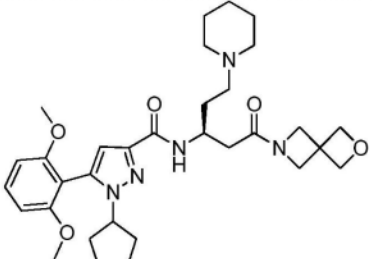
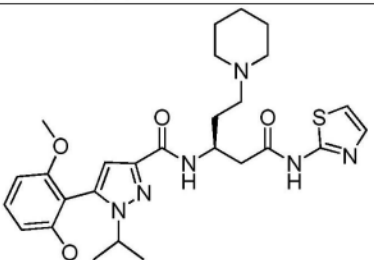
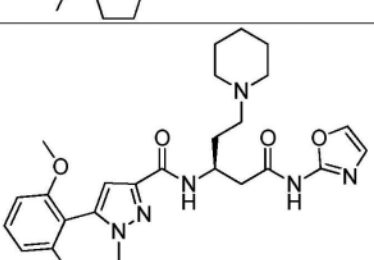
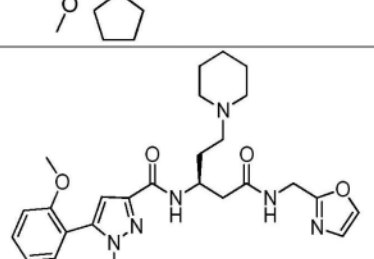
316		541.7
317		485.1
318		538.6
319		569.8
320		567.6

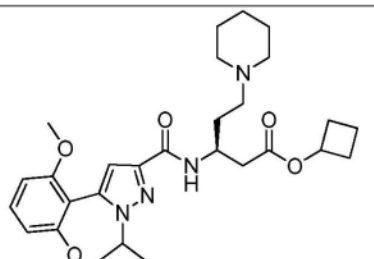
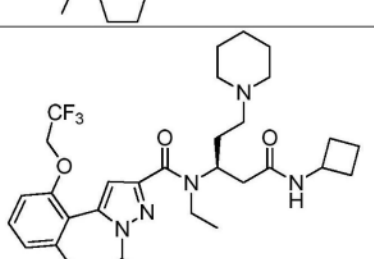
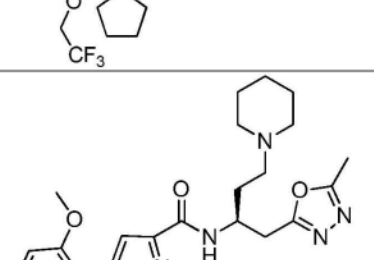
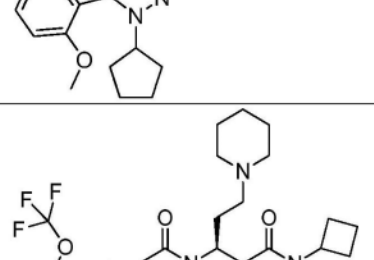
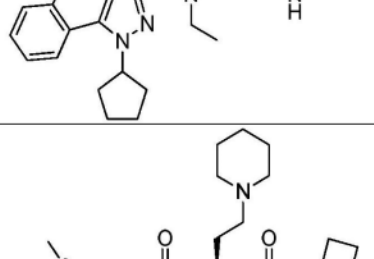
321		519.8
322		513.7
323		511.5
324		566.5
325		564.6

[0191]

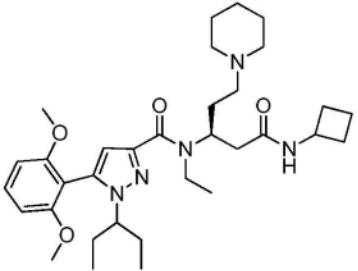
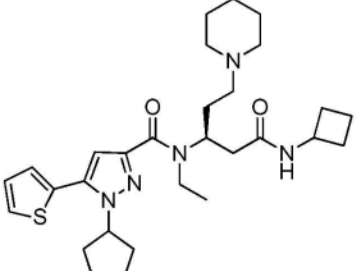
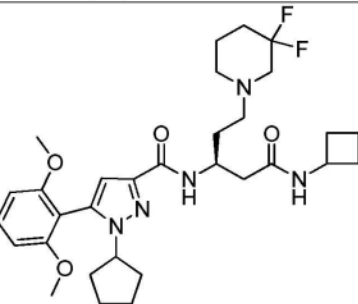
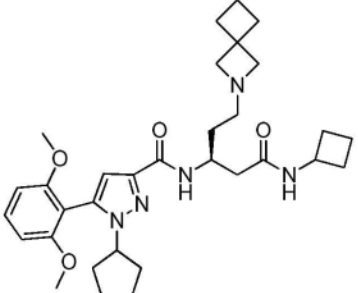
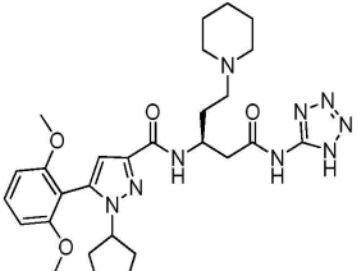
326		565.8
327		568.7
328		552.9
329		580.8
330		527.7
331		566.4
332		583.1
333		555.0
334		570.9
335		588.5

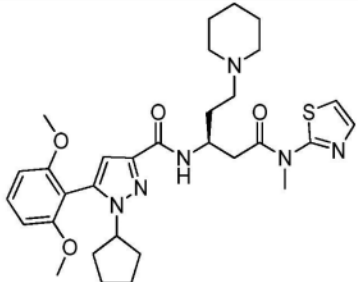
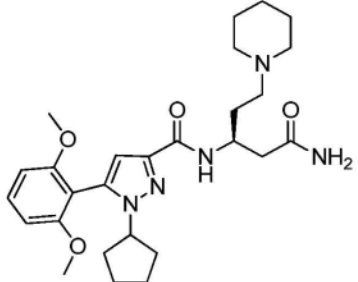
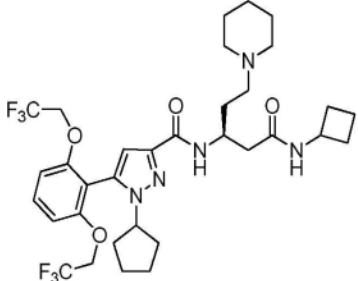
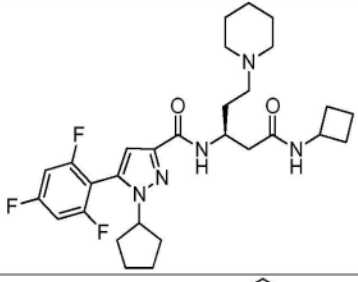
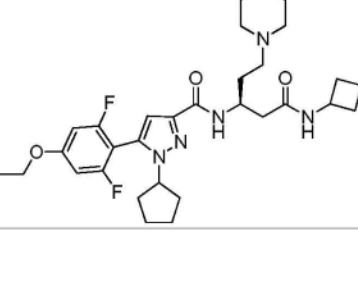
[0192]

336		557.1
337		580.7
338		582.0
339		565.4
340		579.9

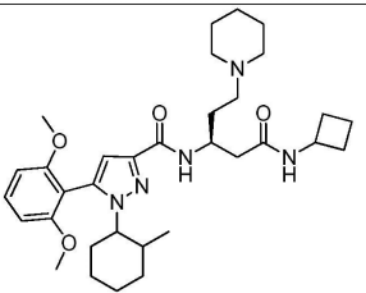
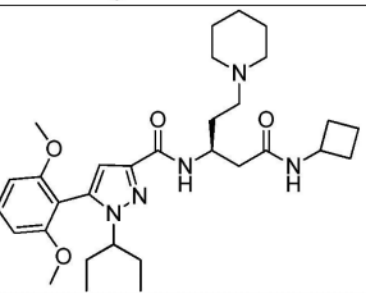
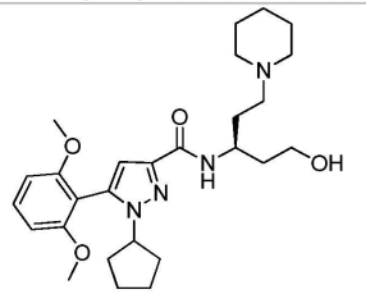
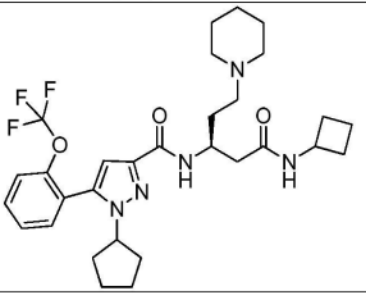
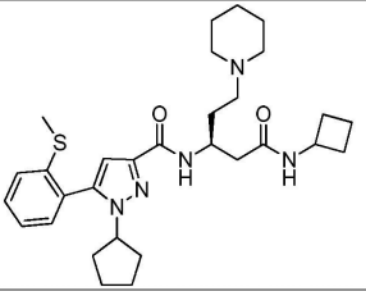
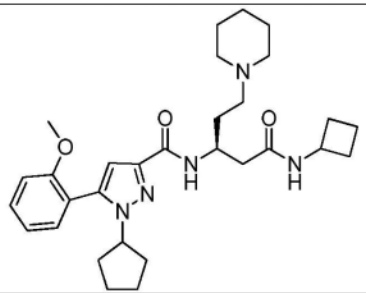
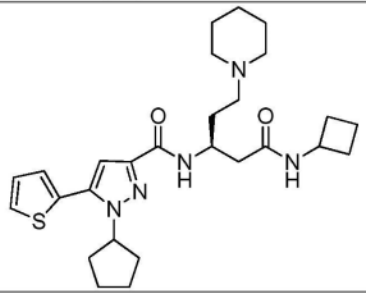
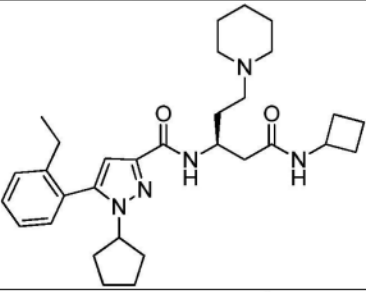
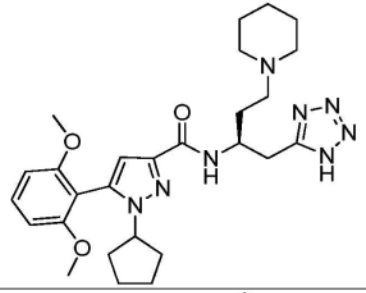
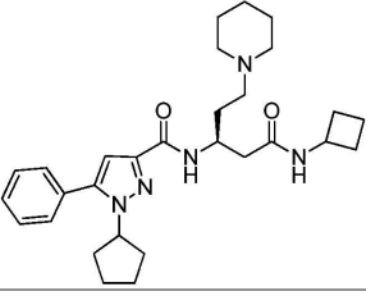
341		553.8
342		716.4
343		537.6
344		604.4
345		568.4

[0193]

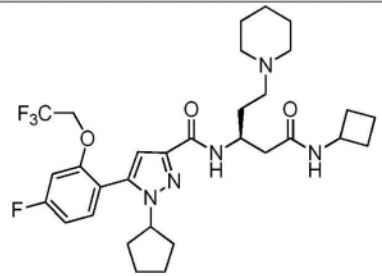
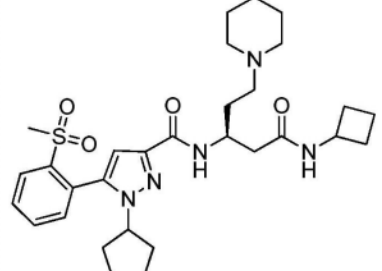
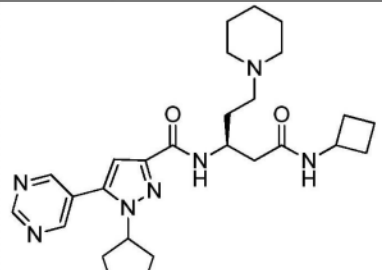
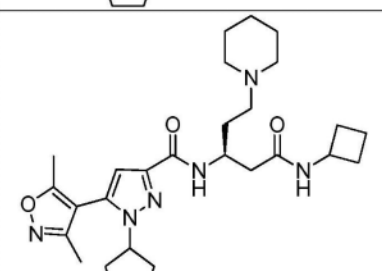
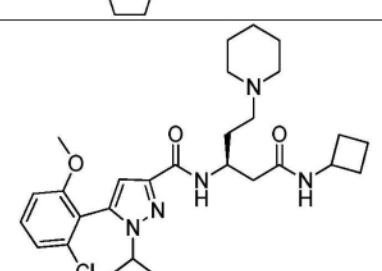
346		582.5
347		526.4
348		588.6
349		564.6
350		566.5

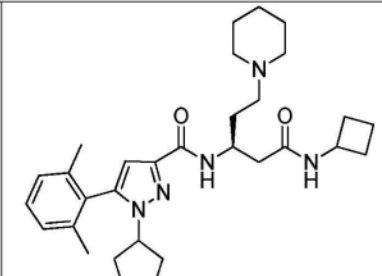
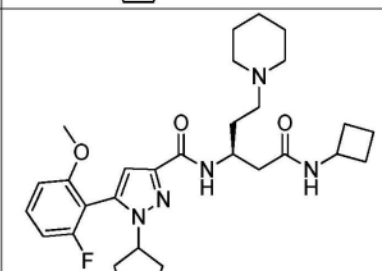
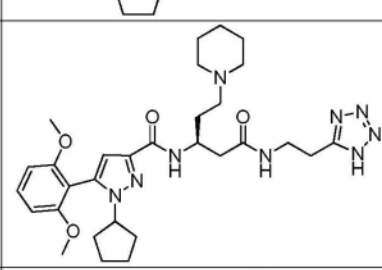
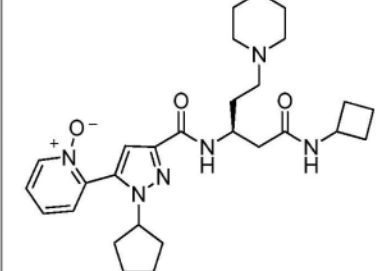
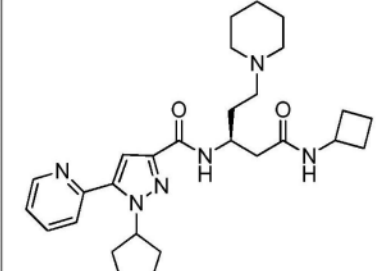
351		595.6
352		497.6
353		688.5
354		546.4
355		572.4

[0194]

356		580.5
357		554.5
358		484.6
359		576.4
360		538.4
361		522.5
362		498.4
363		520.5
364		523.6
365		492.5

[0195]

366		608.4
367		570.4
368		494.5
369		511.5
370		556.5

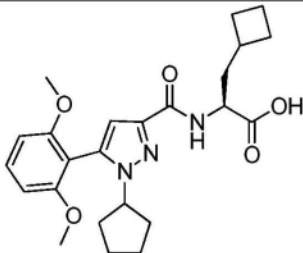
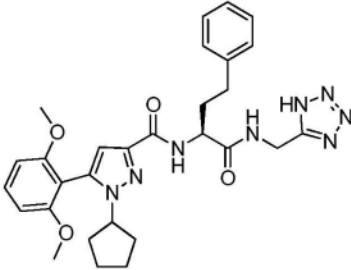
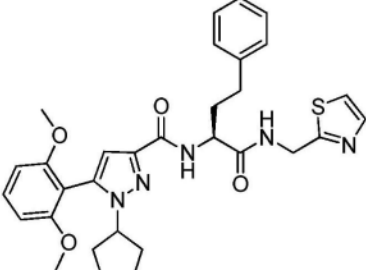
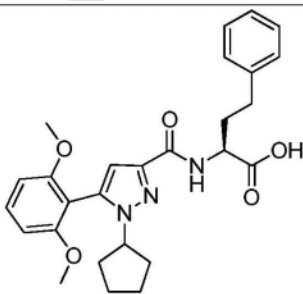
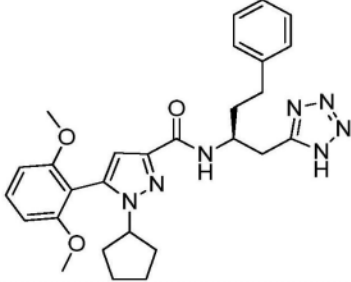
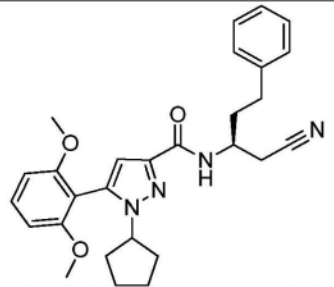
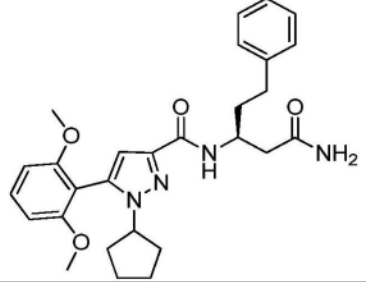
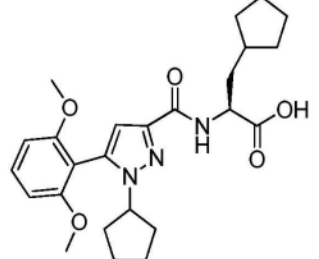
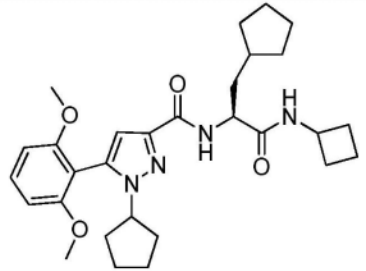
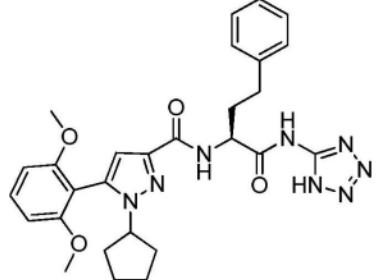
371		520.5
372		540.5
373		594.5
374		509.4
375		493.5

[0196]

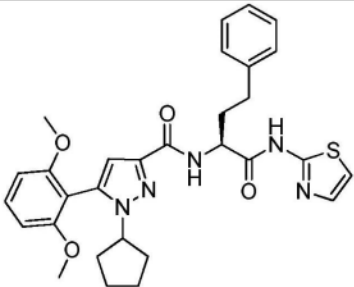
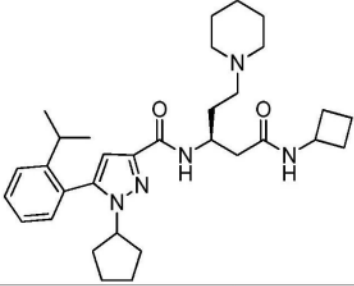
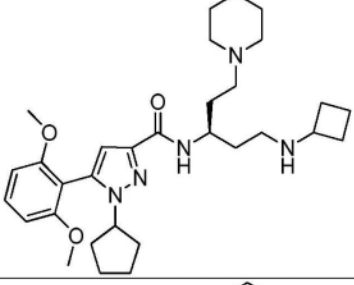
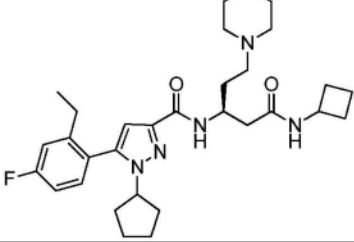
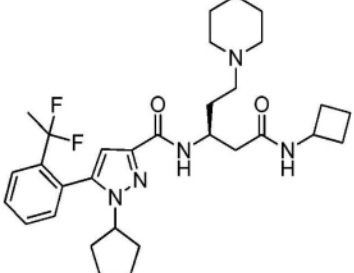
376		481.2
377		495.2
378		499.4
379		580.7
380		574.7

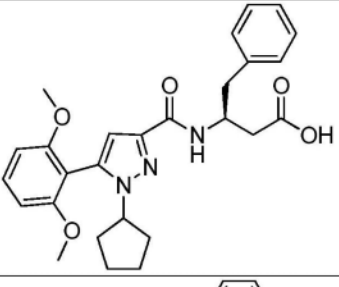
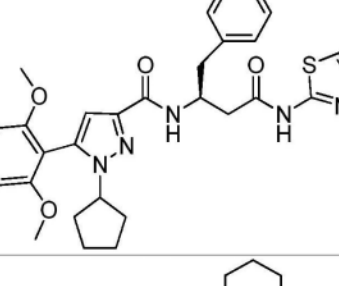
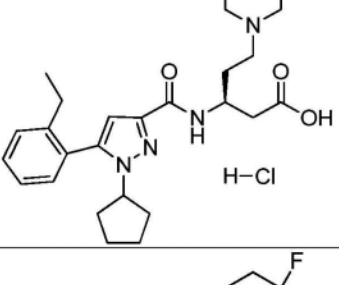
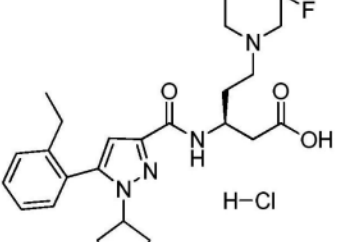
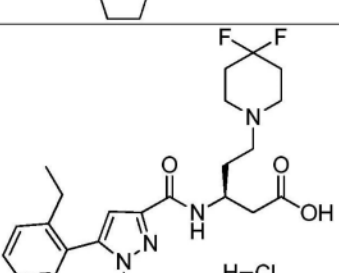
381		557.9
382		588.5
383		573.6
384		617.4
385		428.3

[0197]

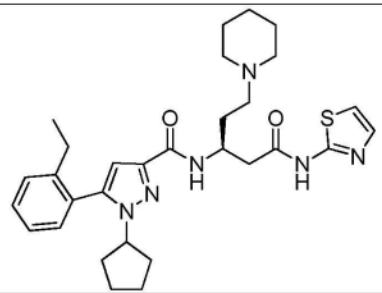
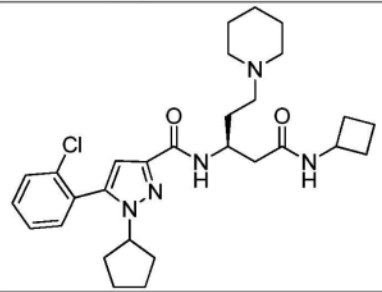
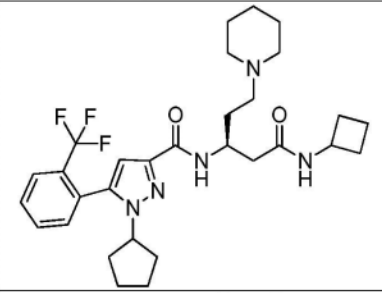
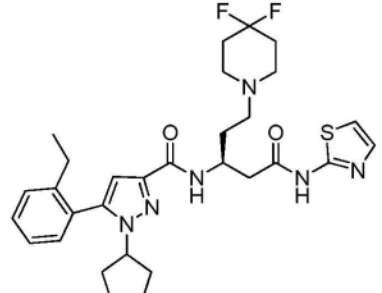
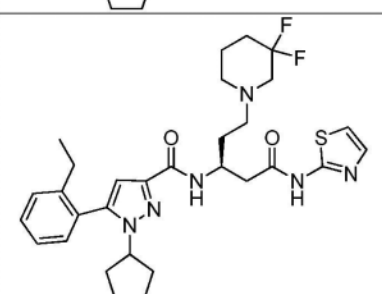
386		442.2
387		559.2
388		574.2
389		478.3
390		517.0
391		473.6
392		491.4
393		456.4
394		509.3
395		545.2

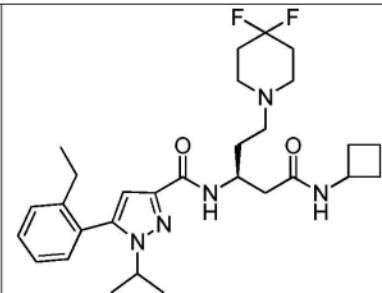
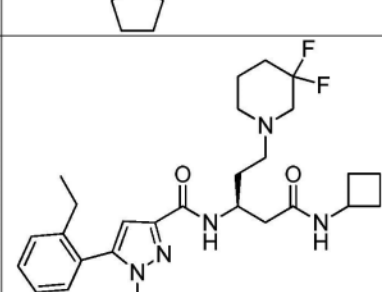
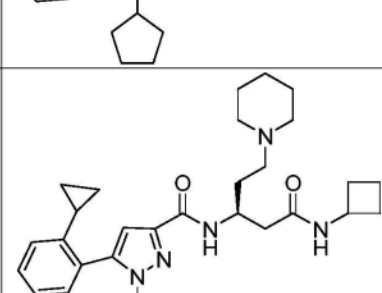
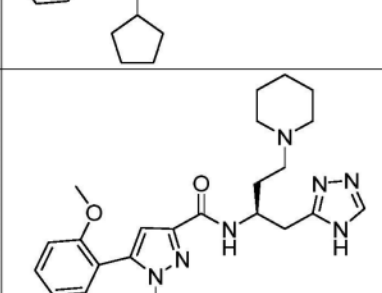
[0198]

396		560.1
397		534.5
398		538.4
399		538.5
400		556.5

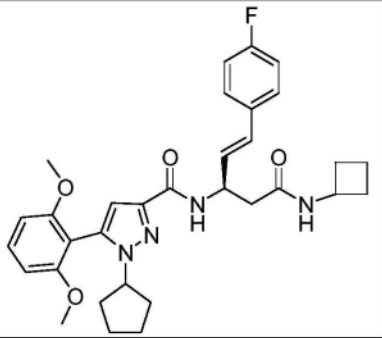
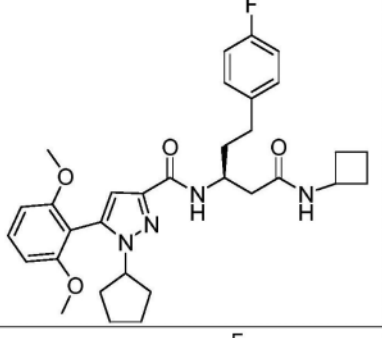
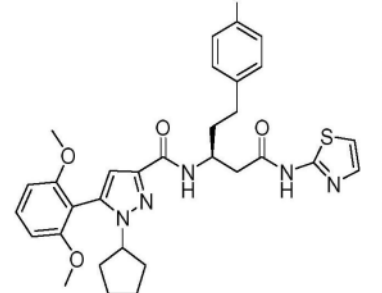
401		476.8
402		560.6
403		502.0
404		539.1
405		539.1

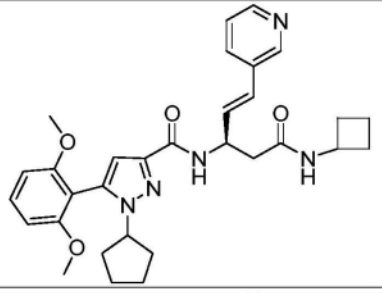
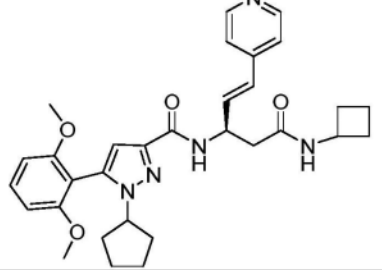
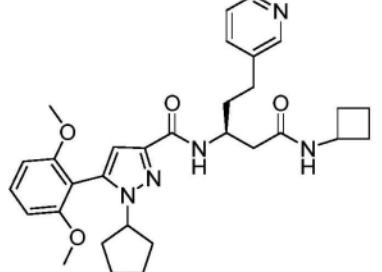
[0199]

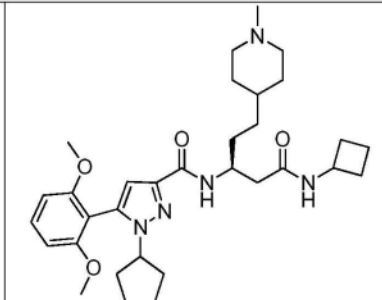
406		549.7
407		526.5
408		560.5
409		585.7
410		585.6

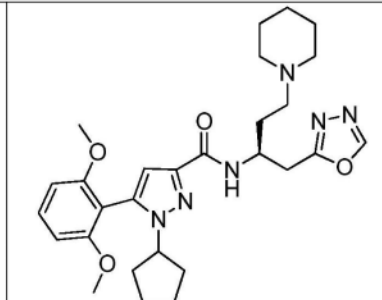
411		556.9
412		557.0
413		532.4
414		522.4

[0200]

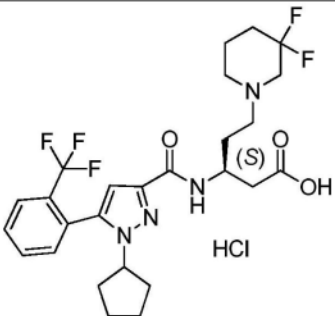
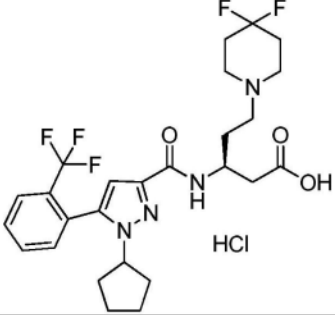
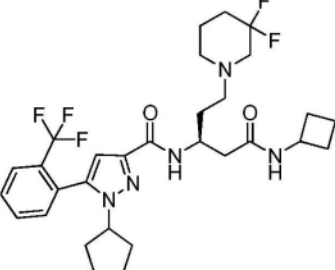
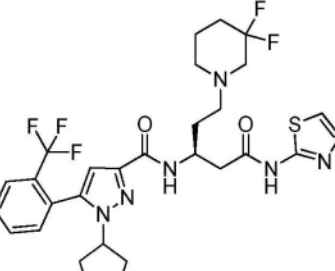
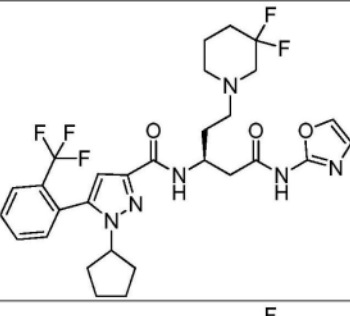
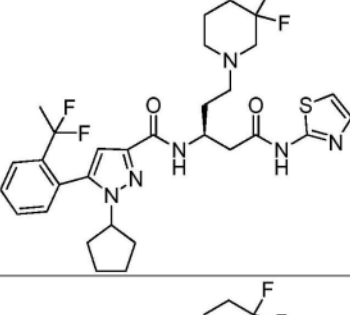
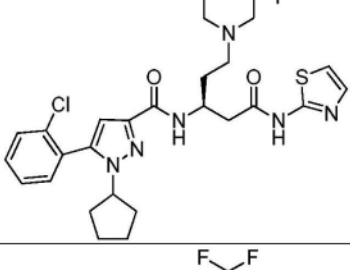
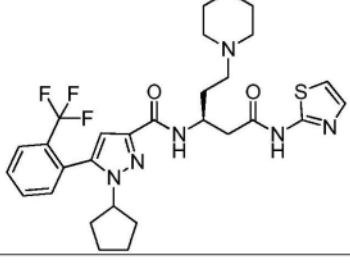
415		561.2
416		563.1
417		592.3

418		544.1
419		543.9
420		545.8

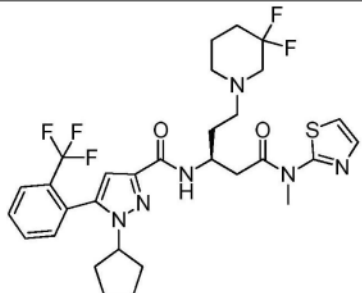
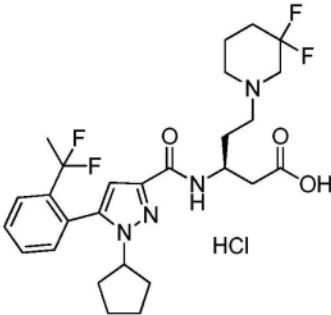
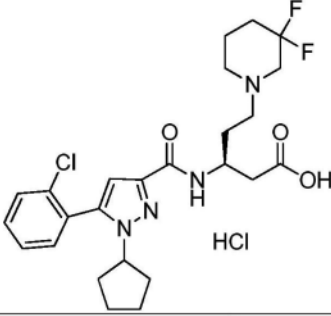
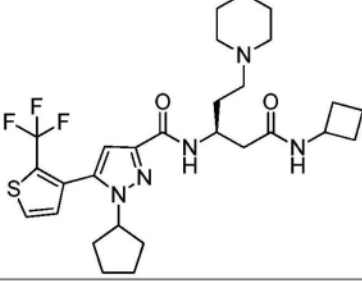
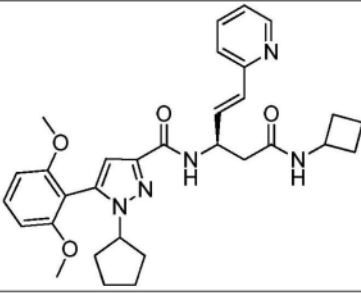
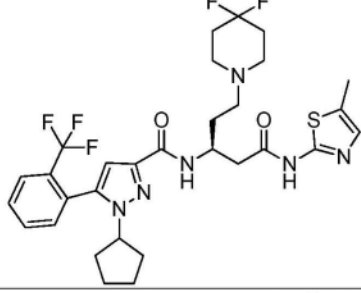
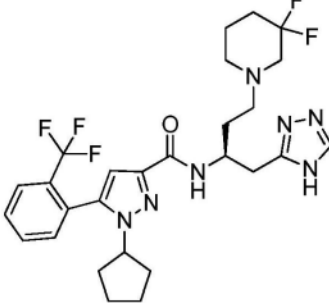
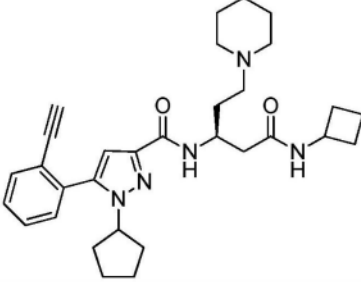
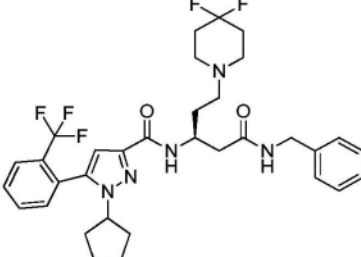
421		566.1
-----	---	-------

422		523.1
-----	--	-------

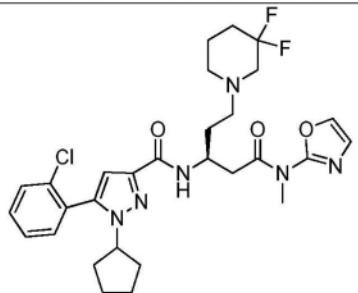
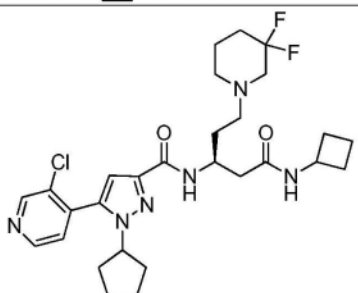
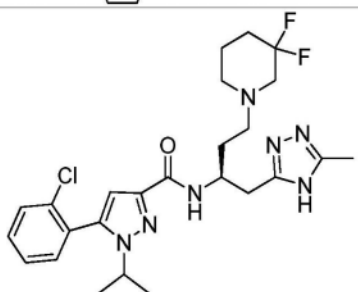
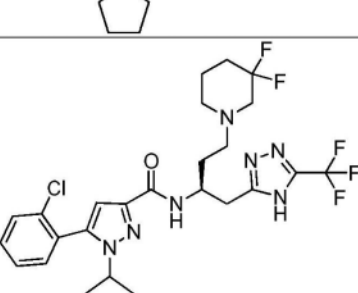
[0201]

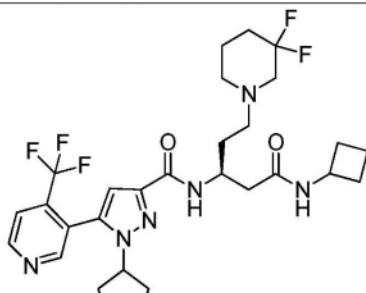
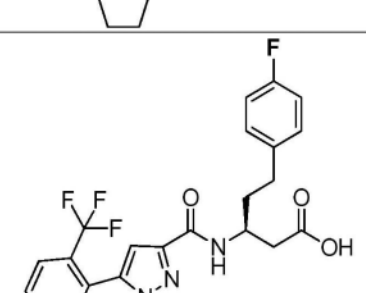
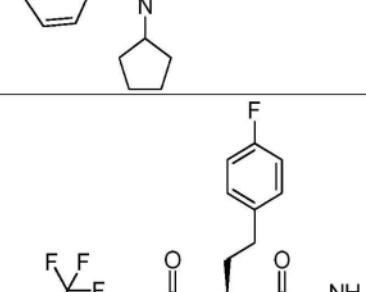
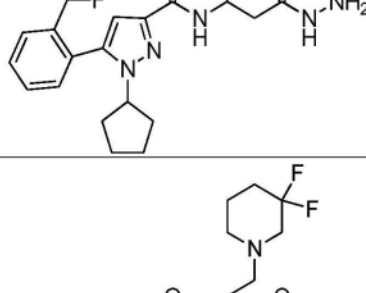
423		543.2
424		543.9
425		596.9
426		625.7
427		609.0
428		621.0
429		591.0
430		625.9

[0202]

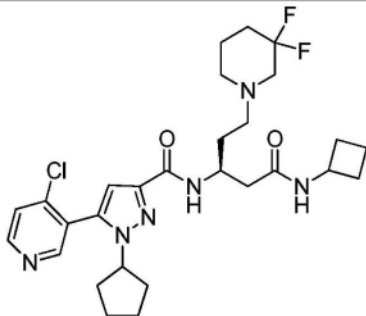
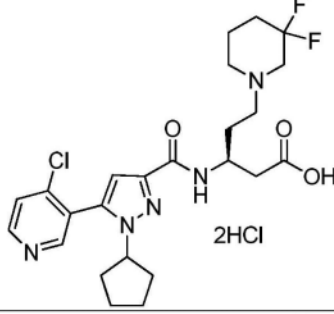
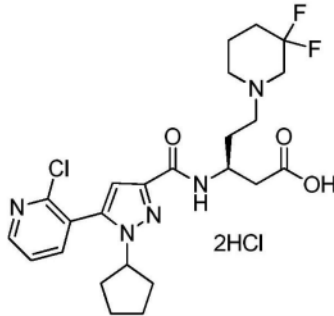
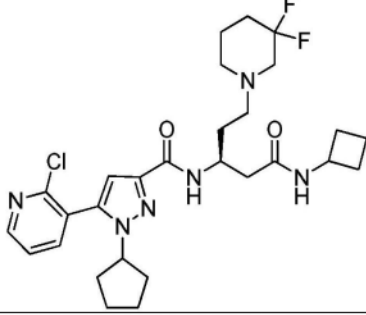
431		639.0
432		539.4
433		509.0
434		566.4
435		544.1
436		639.7
437		566.4
438		516.9
439		632.7

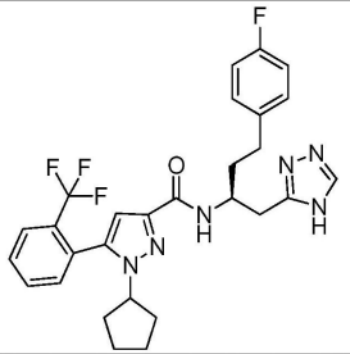
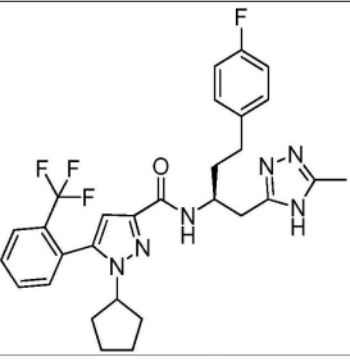
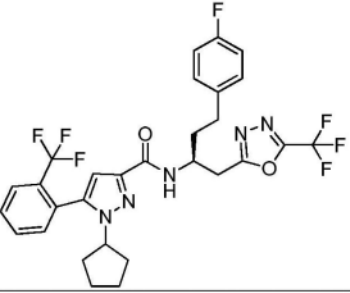
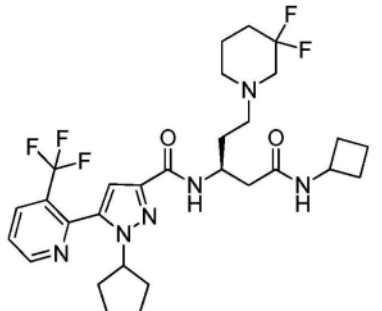
[0204]

452		588.9
457		563.5
458		545.7
459		599.9

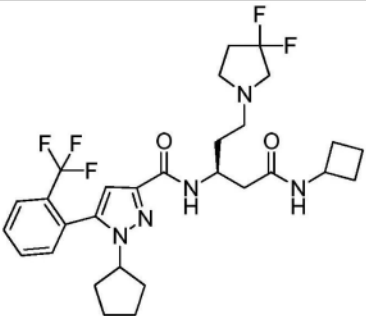
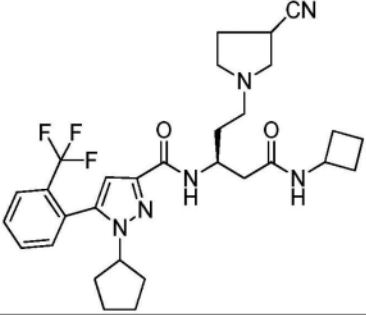
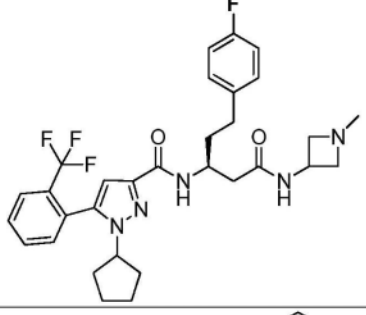
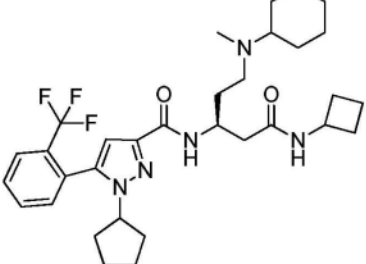
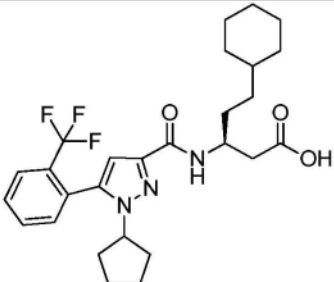
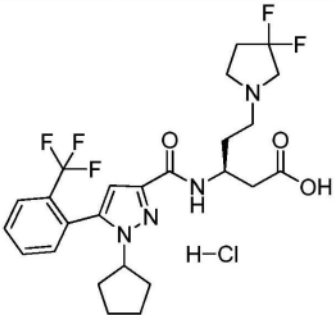
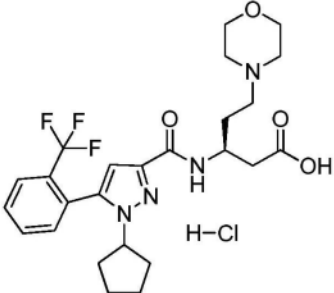
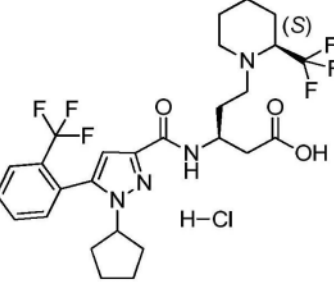
460		597.9
463		518.0
464		532.0
465		522.7

[0205]

466		563.5
467		508.5
468		508.5
469		563.4

470		541.5
471		556.1
475		610.0
479		598.2

[0206]

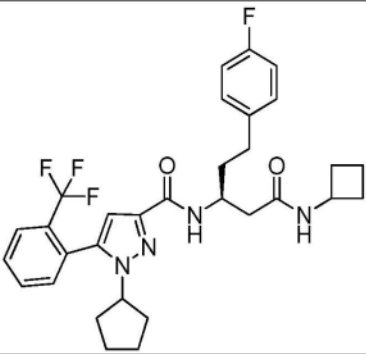
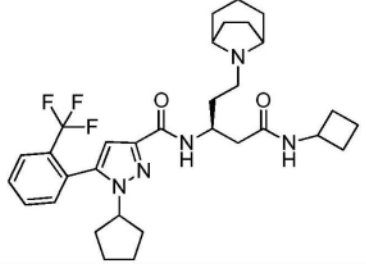
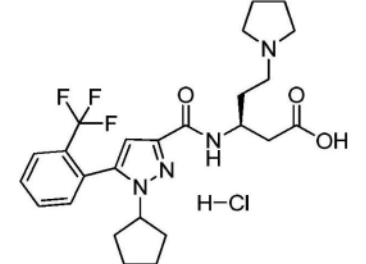
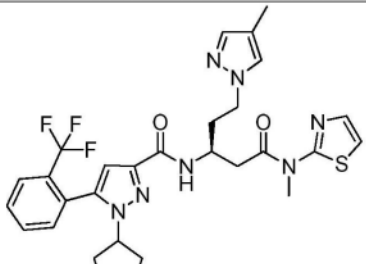
480		582.9
481		571.9
482		585.8
483		588.4
484		506.5
485		527.8
486		508.5
487		573.7

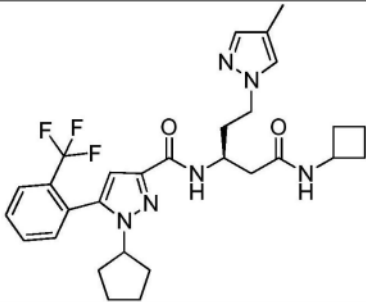
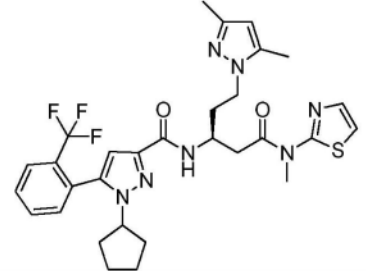
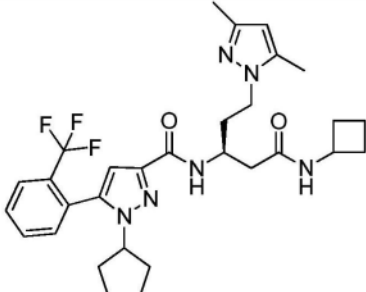
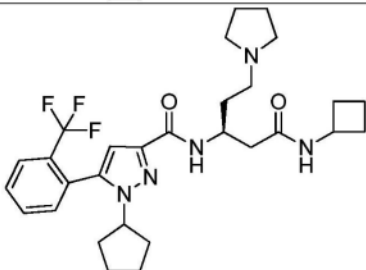
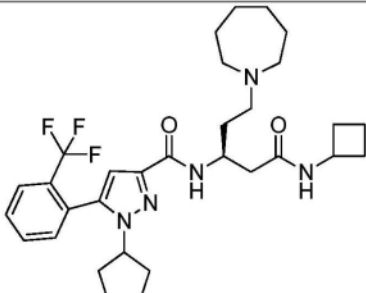
[0207]

488	 The molecule consists of a central pyrazole ring substituted at position 3 with a cyclopentyl group and at position 4 with a 2-(trifluoromethyl)phenyl group. The pyrazole nitrogen at position 1 is linked via a carbonyl group to a chiral center (marked with an asterisk). This chiral center is also bonded to a hydrogen atom and a side chain containing a carboxylic acid group and a piperidine ring. The piperidine ring has a trifluoromethyl group attached to its nitrogen atom, which is labeled with '(R)'.	573.7
489	 Similar to compound 488, it features a pyrazole core with a cyclopentyl group at position 1 and a 2-(trifluoromethyl)phenyl group at position 4. The pyrazole nitrogen is connected to a carbonyl group, which is part of a side chain containing a chiral center (marked with an asterisk), a methyl group, and a thiazole ring. The side chain also includes a piperidine ring with a trifluoromethyl group on the nitrogen, labeled with '(R)'.	671.7
490	 The molecule has a pyrazole core substituted with a cyclopentyl group at position 1 and a 2-(trifluoromethyl)phenyl group at position 4. The pyrazole nitrogen is linked to a carbonyl group, which connects to a side chain containing a chiral center (marked with an asterisk), a methyl group, and a cyclobutyl amide group. The side chain also contains a piperidine ring with a methyl group on the nitrogen.	573.9
491	 This compound features a pyrazole core with a cyclopentyl group at position 1 and a 2-(trifluoromethyl)phenyl group at position 4. The pyrazole nitrogen is connected to a carbonyl group, which links to a side chain containing a chiral center (marked with an asterisk), a morpholine ring, and a cyclobutyl amide group.	561.9
492	 The molecule has a pyrazole core substituted with a cyclopentyl group at position 1 and a 2-(trifluoromethyl)phenyl group at position 4. The pyrazole nitrogen is linked to a carbonyl group, which connects to a side chain containing a chiral center (marked with an asterisk), a diethylamino group, and a cyclobutyl amide group.	575.8

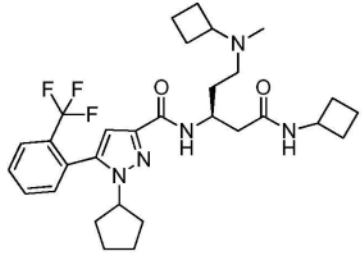
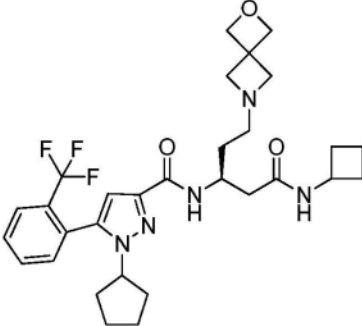
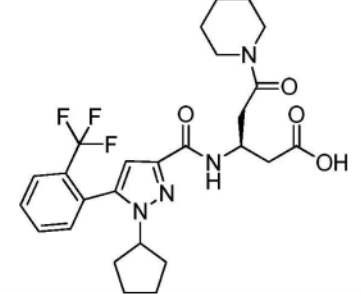
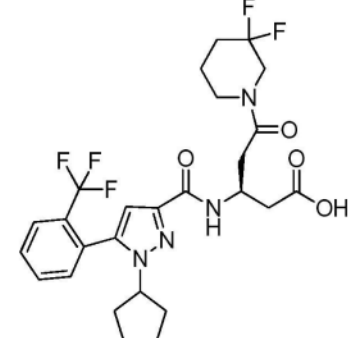
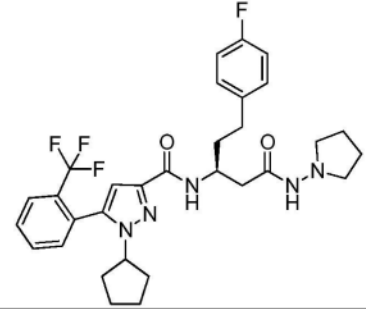
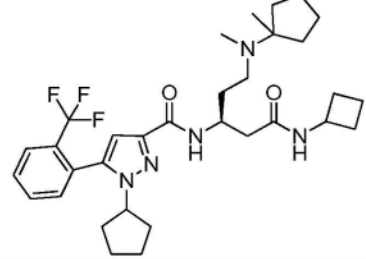
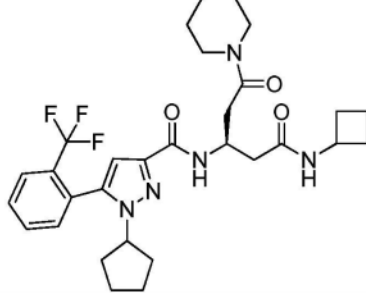
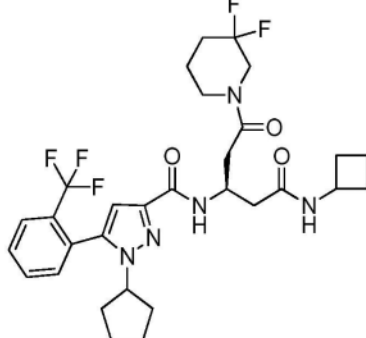
493		561.9
494		595.8
495		605.8
496		628.6

[0208]

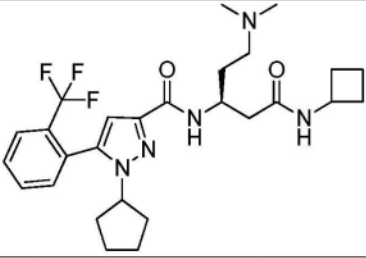
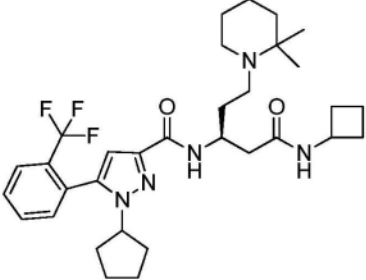
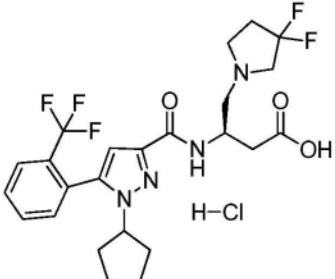
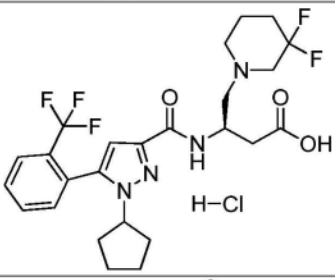
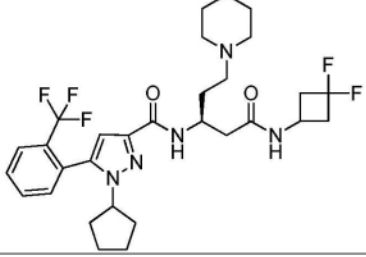
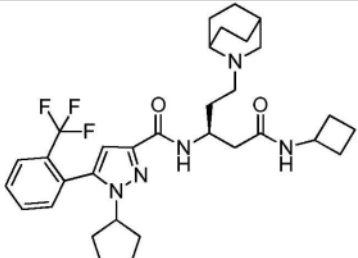
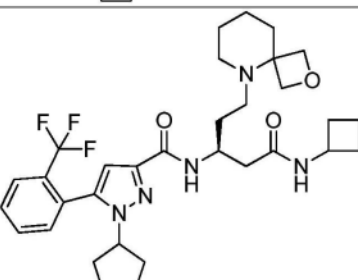
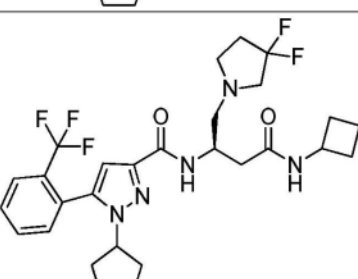
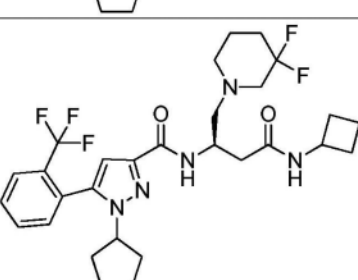
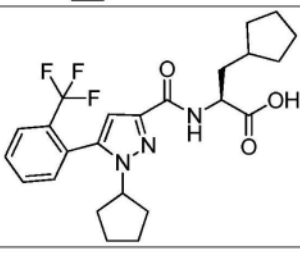
497		570.7
498		585.8
499		491.7
500		600.5

501		557.6
502		614.6
503		571.7
504		546.7
505		573.7

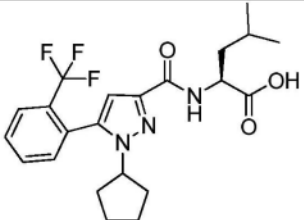
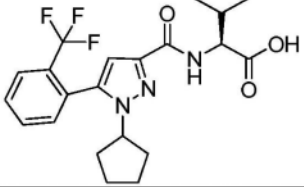
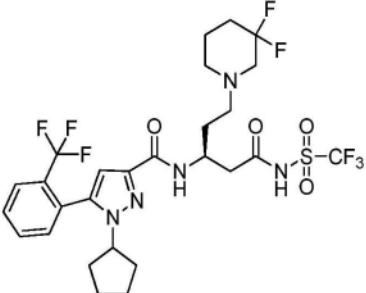
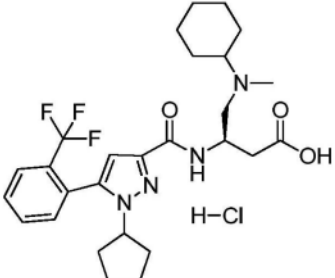
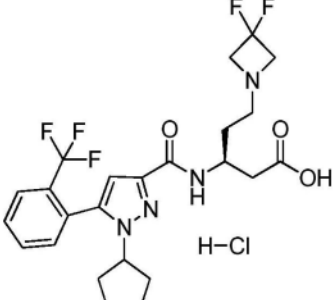
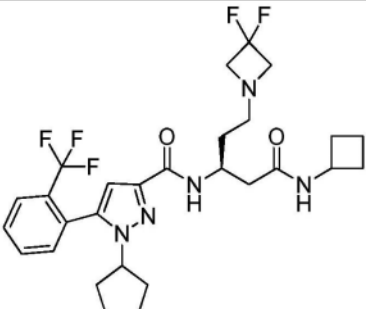
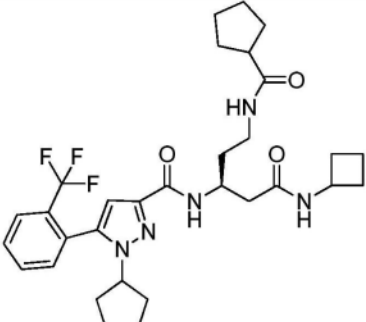
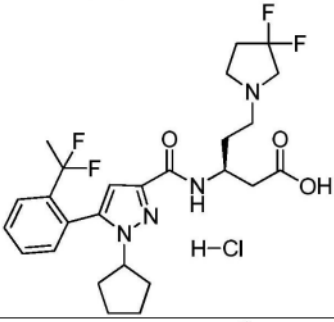
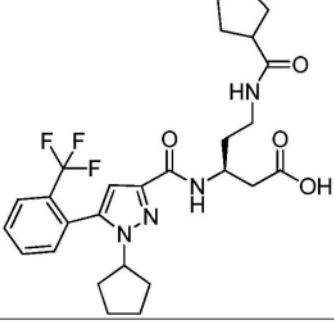
[0209]

506		559.6
507		573.4
508		521.3
509		557.2
510		585.9
511		588.0
514		574.3
515		610.4

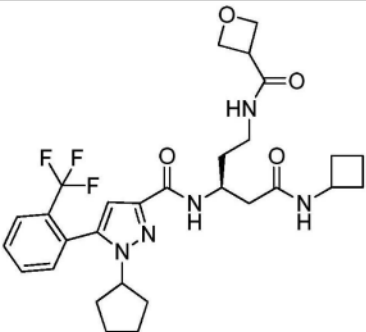
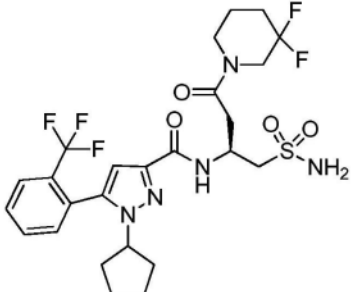
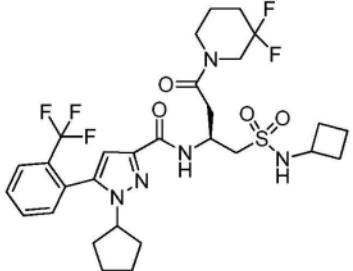
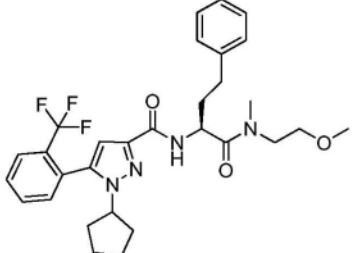
[0210]

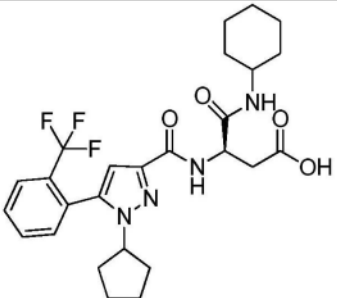
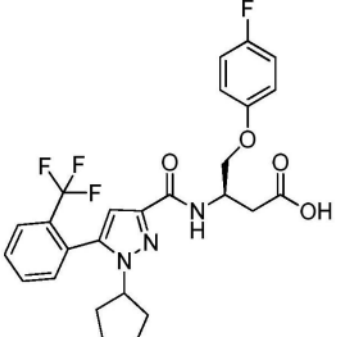
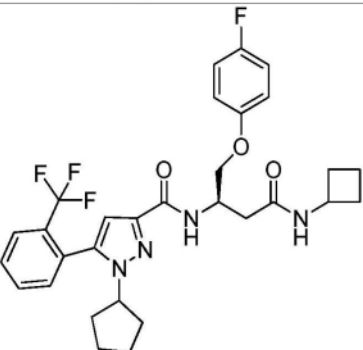
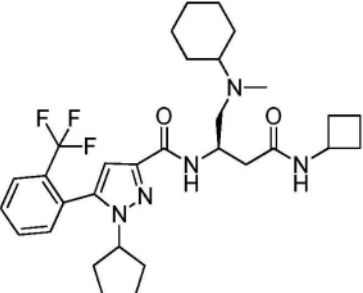
516		519.2
517		588.3
518		513.6
519		528.0
520		595.8
521		586.2
522		603.1
523		568.6
524		582.9
526		464.2

[0211]

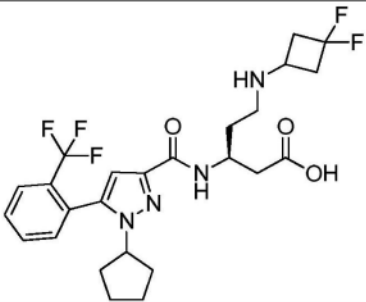
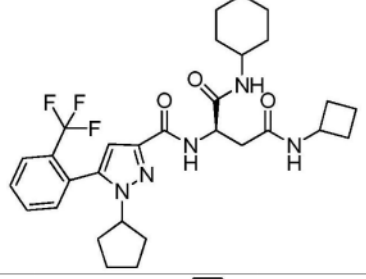
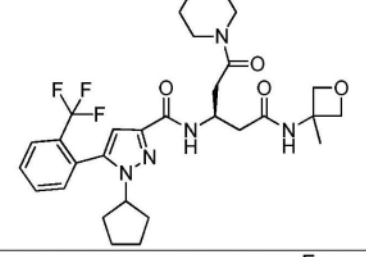
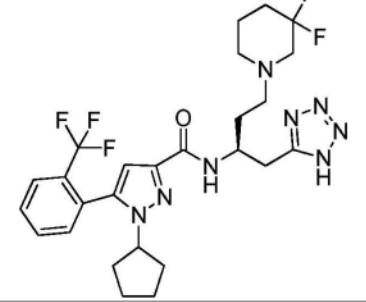
527		438.1
528		424.1
529		672.5
533		519.8
534		515.2
535		568.2
536		588.2
537		525.2
538		535.2

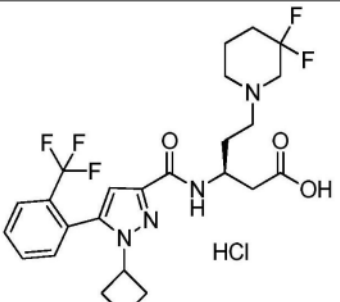
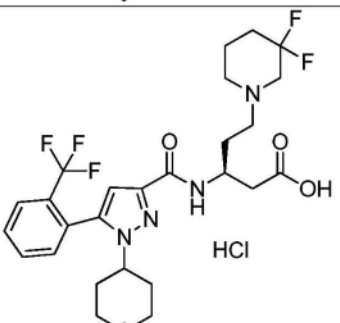
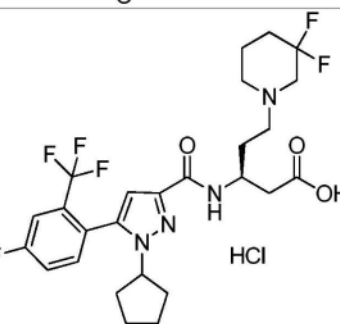
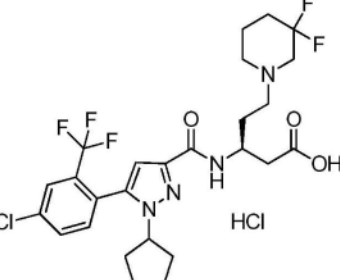
[0212]

539		576.2
540		592.3
541		646.3
542		557.3

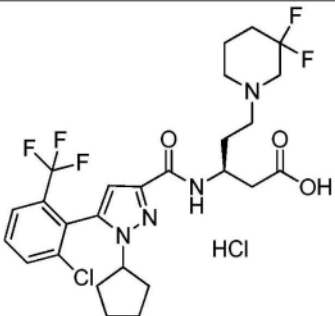
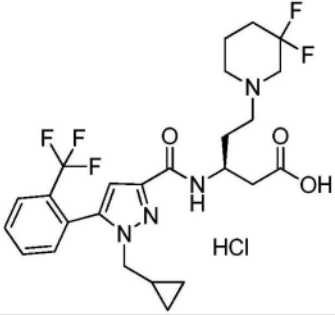
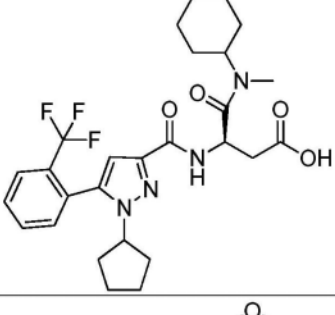
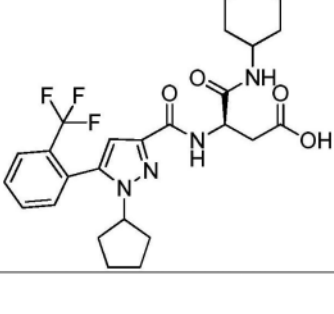
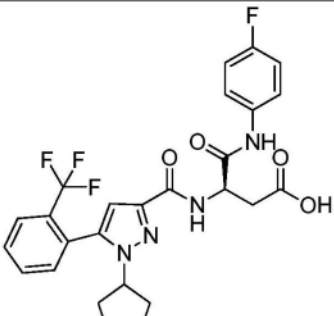
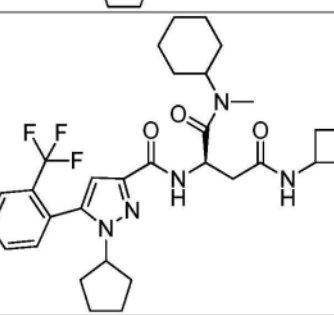
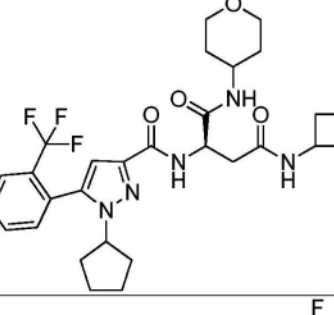
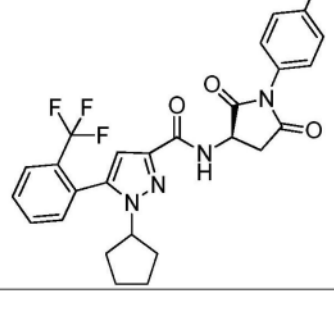
544		521.1
545		520.3
546		573.4
547		574.9

[0213]

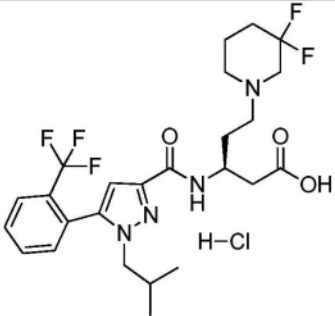
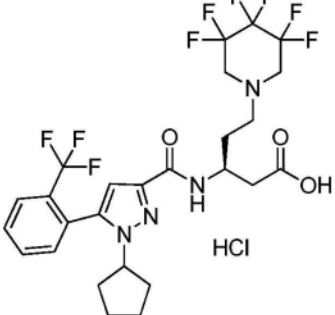
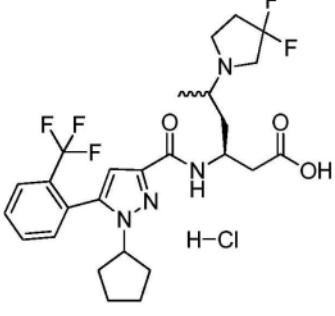
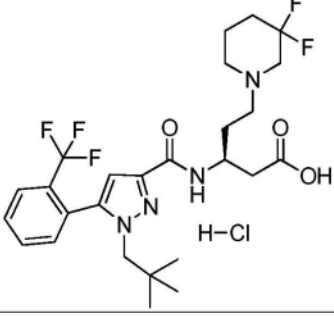
548		529.2
549		574.3
550		590.6
551		567.3

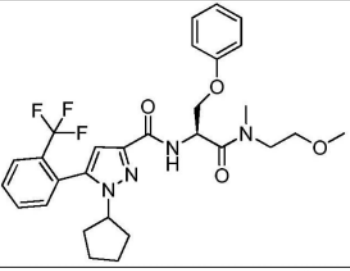
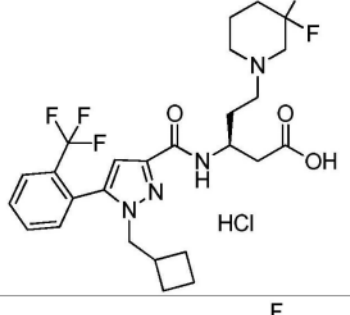
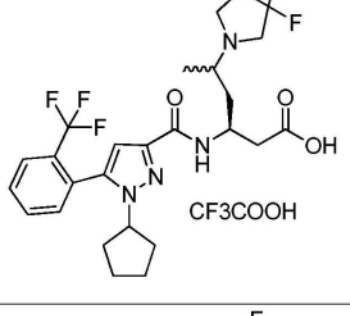
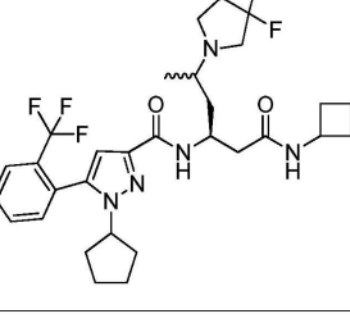
552		529.2
553		559.2
554		559.8
555		575.8

[0214]

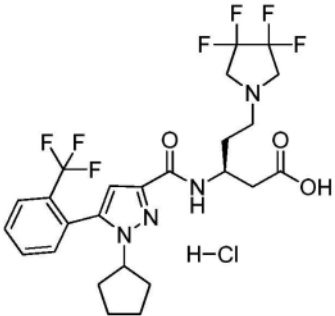
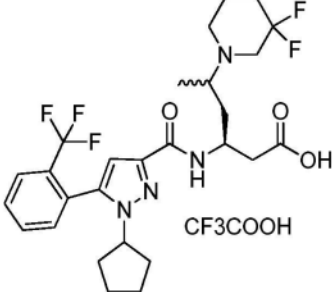
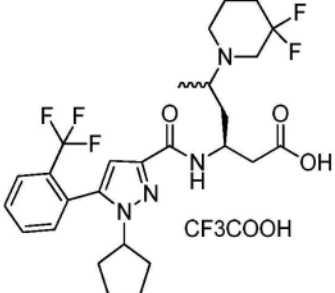
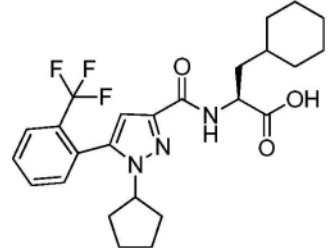
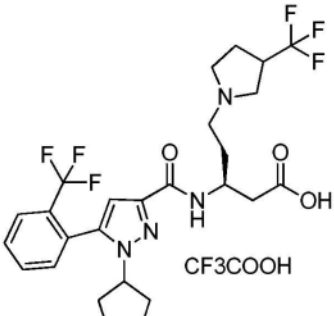
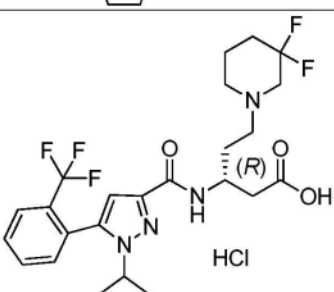
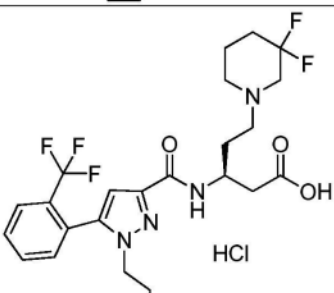
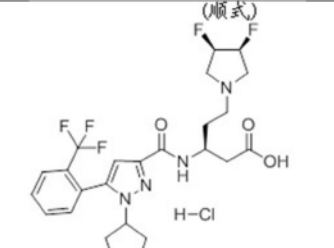
556		577.6
557		529.2
558		535.2
559		523.2
560		533.1
561		588.4
562		576.3
563		515.2

[0215]

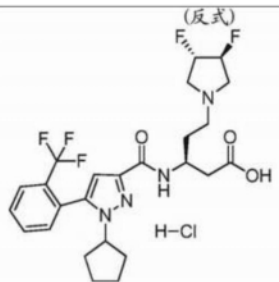
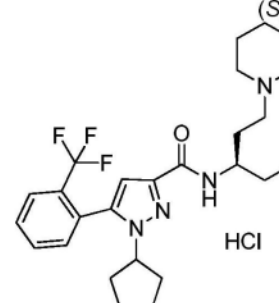
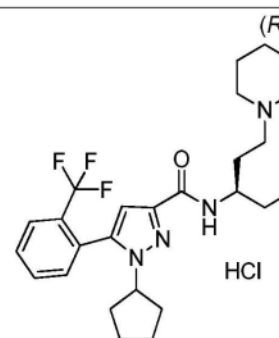
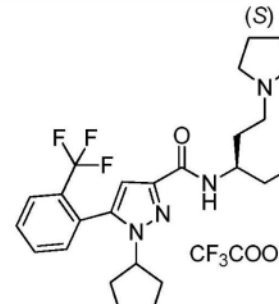
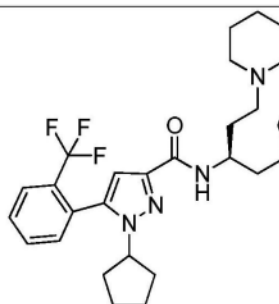
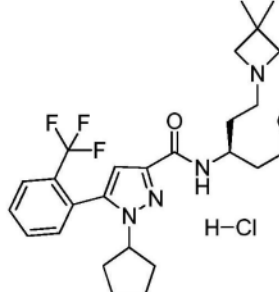
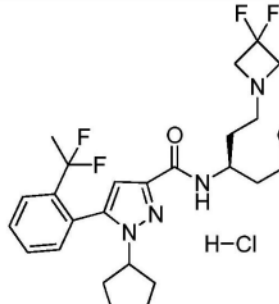
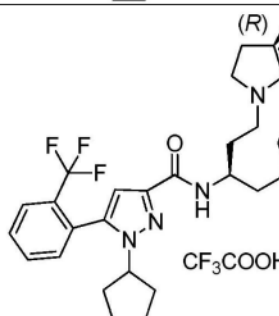
565		531.2
566		613.7
567		541.7
568		545.3

570		559.3
571		543.2
572		641.8
573		596.8

[0216]

574	 H-Cl	565.5
575	 CF3COOH	556.0
576	 CF3COOH	556.1
577	 H-Cl	478.3
578	 CF3COOH	561.4
579	 HCl	543.2
580	 HCl	517.2
581	 H-Cl	530.1

[0217]

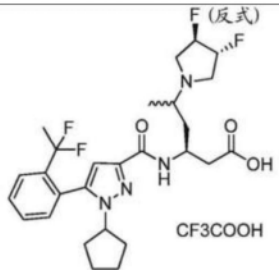
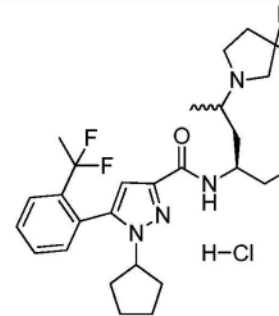
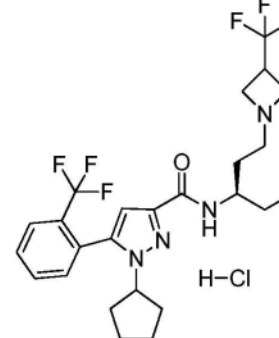
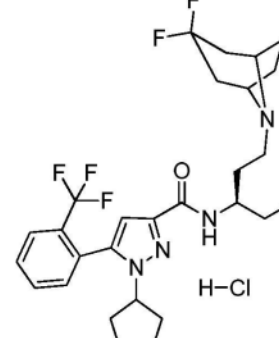
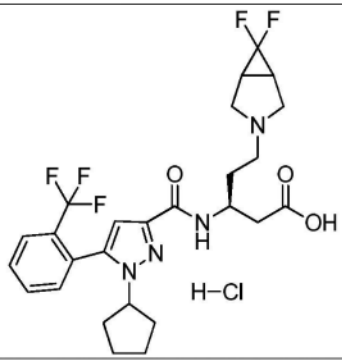
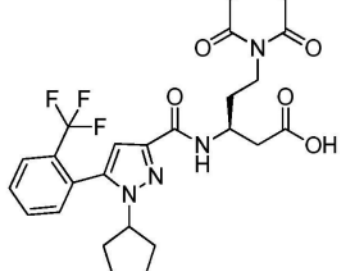
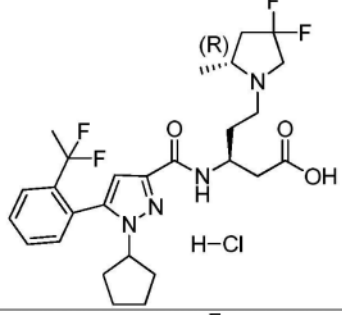
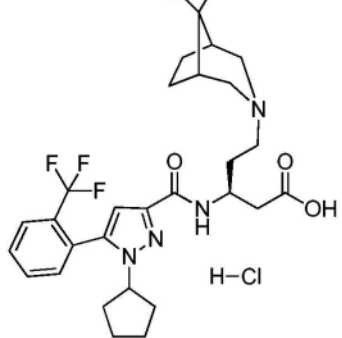
582	 H-Cl	527.8
583	 HCl	525.7
584	 HCl	523.7
585	 CF ₃ COOH	509.7
587	 H-Cl	521.3
588	 H-Cl	507.4
589	 H-Cl	511.3
590	 CF ₃ COOH	509.7

[0218]

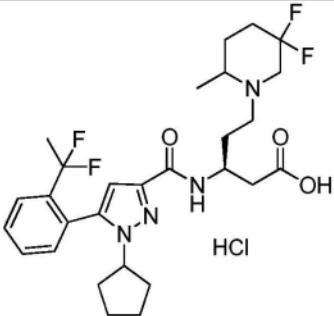
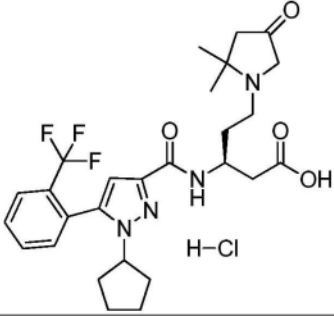
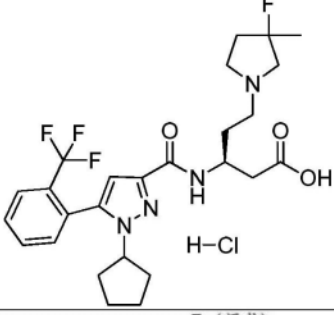
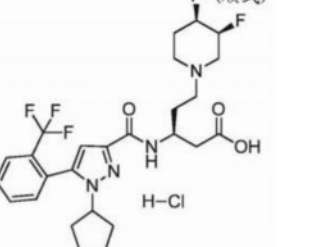
591		553.7
592		539.3
593		519.8
594		525.7

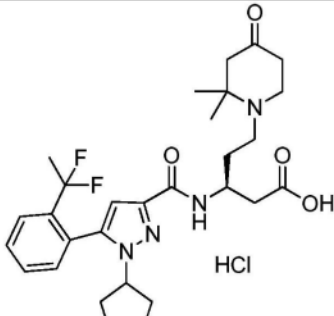
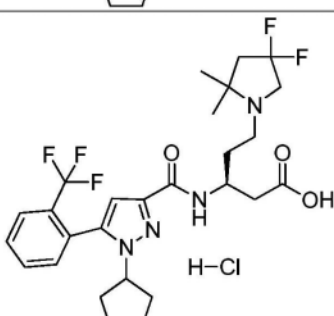
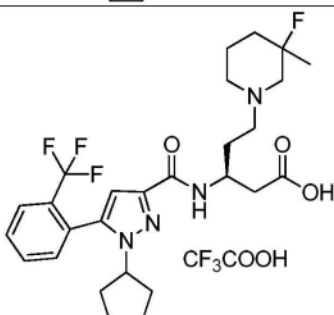
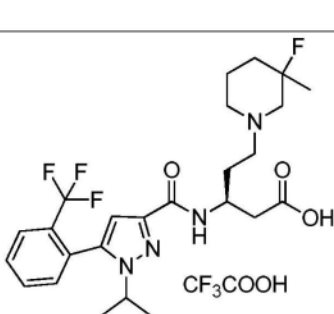
595		537.6
596		557.3
597		557.2
598		525.5

[0219]

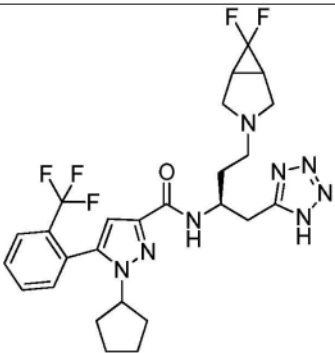
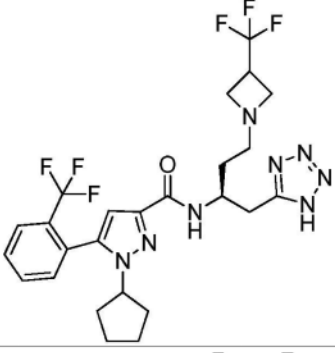
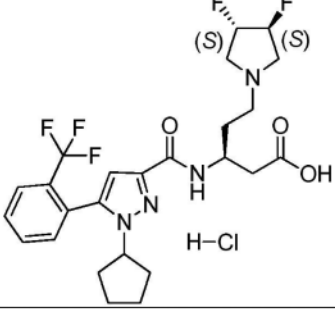
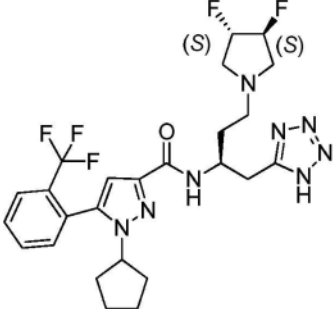
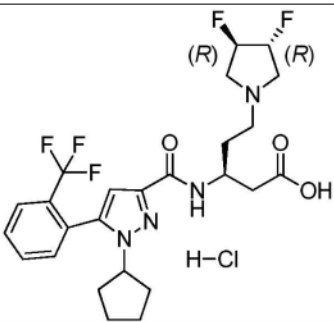
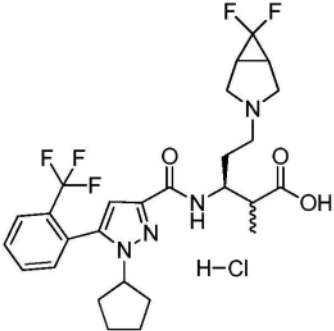
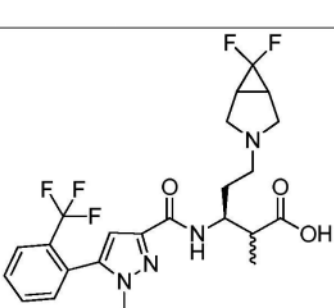
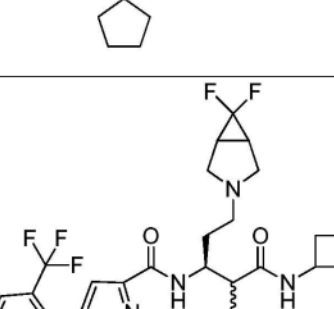
599	 CF ₃ COOH F (反式)	537.4
600	 H-Cl	537.5
601	 H-Cl	537.4
602	 H-Cl	567.7
603	 H-Cl	539.5
604	 H-Cl	535.3
605	 H-Cl	539.3
606	 H-Cl	569.8

[0220]

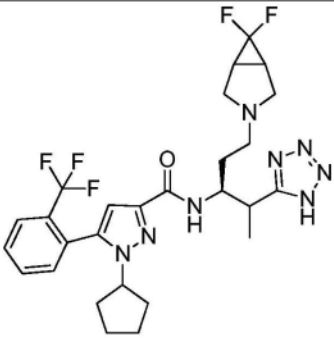
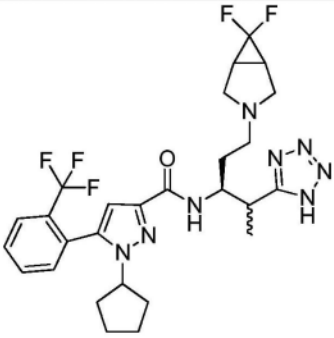
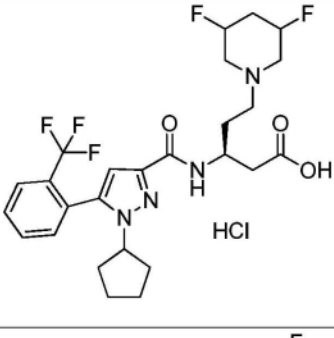
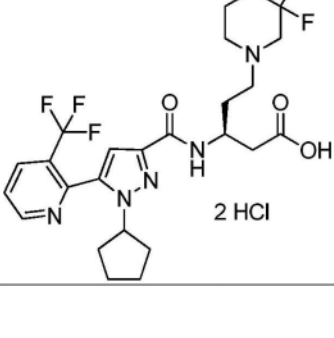
607	 HCl	553.3
608	 H-Cl	535.3
609	 H-Cl	523.7
610	 H-Cl	541.3

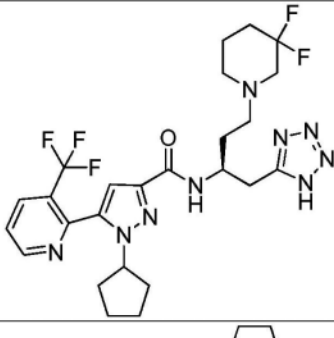
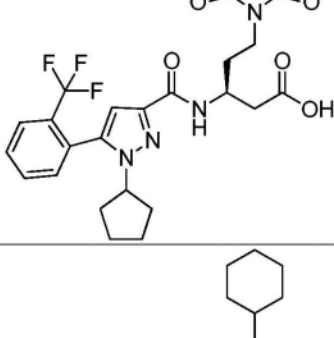
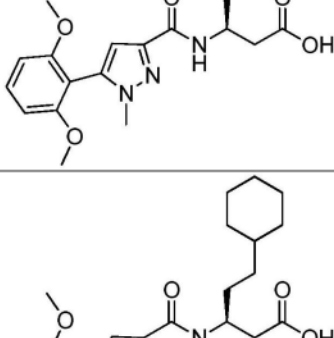
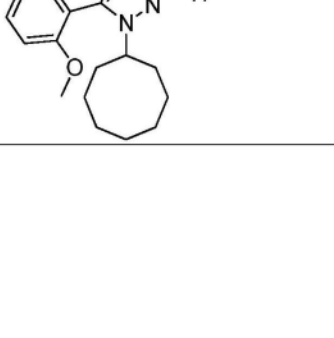
611	 HCl	545.4
612	 H-Cl	557.3
613	 CF ₃ COOH	537.3
614	 CF ₃ COOH	537.5

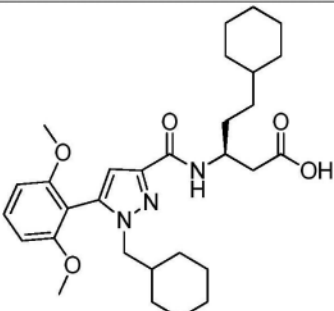
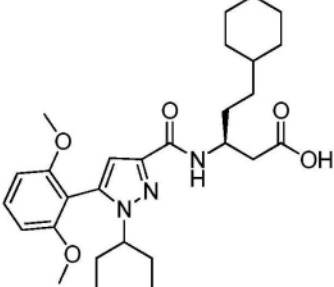
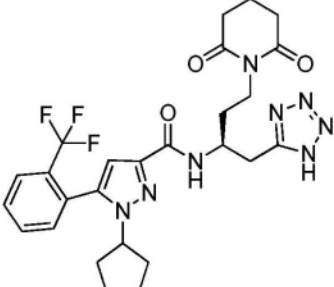
[0222]

627		571.7
628		565.4
629		527.8
630		553.7
631		528.0
634		555.9
635		555.9
636		608.9

[0223]

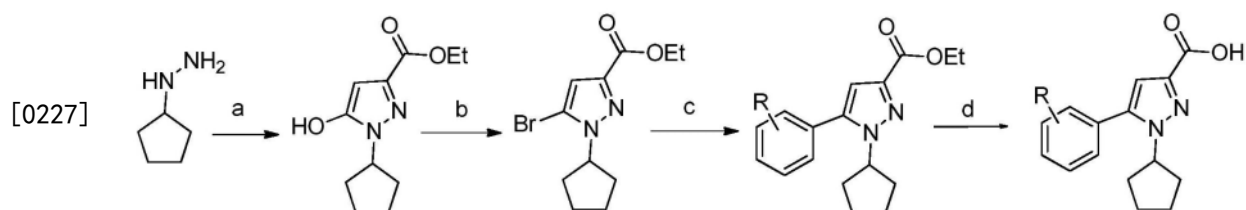
637		579.8
638		579.8
639		541.5 HCl
640		542.7 2 HCl

641		568.5
643		519.6
646		442.6
647		538.7

648		524.8
[0224] 649		498.9
655		559.3

[0225] 5.2. 方法和代表性化合物的制备

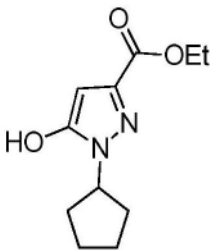
[0226] 方案2.5-取代的吡唑的制备



[0228] 试剂和条件：(a) 草酰乙酸二乙酯钠, AcOH, EtOH, 回流; 24h; (b) POBr₃, ACN, 回流; 18h; (c) Ar-B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃, THF, 回流; 18h; (d) LiOH, THF, MeOH, H₂O, 室温, 18h。

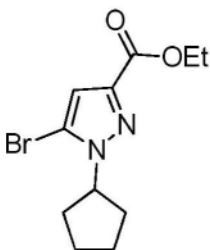
[0229] 中间体1-环戊基-5-苯基-1H-吡唑-3-羧酸如方案2中描述的来合成。1-环戊基-5-羟基-1H-吡唑-3-羧酸通过使环戊基肼-TFA盐和草酰乙酸二乙酯钠在乙酸的存在下反应来获得。用三溴氧磷(phosphorus oxybromide)处理1-环戊基-5-羟基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯提供以51%收率的5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯与合适的芳基硼酸的Suzuki偶联提供具有多种5-取代的吡唑酯的中间体,然后使该5-取代的吡唑酯经受碱性水解以提供羧酸中间体。

[0230]



[0231] 5-羟基-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯:向在500mL EtOH中的环戊基胍二(三氟乙酸盐)(85g,251mmol)的溶液中添加AcOH(14.4mL,251mmol)。将草酰乙酸二乙酯钠(48g,228mmol)在搅拌下分批地添加,并将产生的混合物加热至回流持续24h。将反应混合物冷却至室温,并将溶剂在真空中蒸发。将残余物在EtOAc(500mL)和0.5N HCl(750mL)之间分配,并且分离有机相。水相用EtOAc(200mL×2)提取并且合并有机相,用盐水(300mL)洗涤,使用Na₂SO₄干燥并浓缩以提供粗油。粗油用30mL EtOAc稀释,并且然后添加MTBE(200mL)以提供白色结晶沉淀物,将所述白色结晶沉淀物过滤并干燥以给出32.6g的作为白色固体的5-羟基-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。TLC R_f=0.50(己烷/EtOAc,3:1);¹H NMR(200MHz,CDCl₃):δ=1.22-1.30(t,3H,CH₃),1.58-1.68(m,2H,CH₂),1.82-2.10(m,6H,CH₂×3),4.22-4.32(q,2H,CH₂),4.80-4.90(m,1H,CH),6.90(s,1H,Ar)。LCMS(ESI):对于C₁₁H₁₆N₂O₃[M+H⁺]计算的m/z:225,实测为:225.2。

[0232]

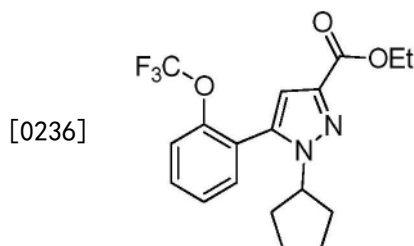


[0233] 5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯:向在CH₃CN(360mL)中的5-羟基-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(32.6g,145mmol)的悬浮液中分批地添加POBr₃(209g,725mmol),并将混合物加热至回流持续18h。将反应混合物冷却至0℃,并在0℃缓慢添加至饱和的Na₂CO₃(1000mL)。使用EtOAc(500mL×3)提取产物,并且使用Na₂SO₄干燥有机相,添加硅胶(60g),并且将溶剂在真空中蒸发以提供二氧化硅塞(silica plug)。通过使用Combiflash® R_f(在己烷中的0%-10%EtOAc)的快速色谱法进行纯化,并且汇集包含产物的级分(TLC)并蒸发,以提供21g的作为棕色油的5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。TLC R_f=0.80(己烷/EtOAc,3:1);¹H NMR(200MHz,CDCl₃):δ=1.22-1.30(t,3H,CH₃),1.58-1.68(m,2H,CH₂),1.82-2.10(m,6H,CH₂×3),4.22-4.32(q,2H,CH₂),4.80-4.90(m,1H,CH),6.90(s,1H,Ar)。LCMS(ESI):对于C₁₁H₁₅BrN₂O₂[M⁺,Br⁷⁹]计算的m/z为:287,实测为:287.3;对于C₁₁H₁₅BrN₂O₂[M⁺,Br⁸¹]计算的m/z为:289,实测为:289.2。

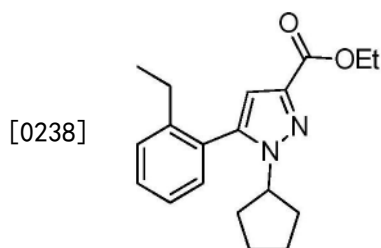
[0234] 用于合成1-环戊基-5-芳基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯的一般程序:在氮气气氛下,向在THF中的5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(1当量)的溶液中添加Pd(PPh₃)₄(2mol%或5mol%)和适当的芳基硼酸(1.2当量或2.0当量),随后是2M Na₂CO₃(3当量)。将混合物加热至回流直到TLC/LCMS示出没有进一步利用反应物5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸酯。将反应混合物冷却至室温,并且然后用水(2mL)猝灭并用EtOAc(2mL×2)提取。合并有机相,使用

Na₂SO₄干燥,添加硅胶(200mg),并且将溶剂在真空中蒸发以提供二氧化硅塞。通过使用 **Combiflash®**R_f(在己烷中的0%-10%EtOAc)的快速色谱法进行纯化,并且汇集包含产物的级分(TLC)并蒸发,以提供1-环戊基-5-芳基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。

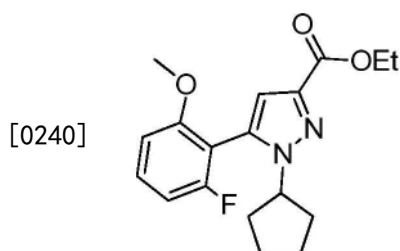
[0235] 实施例



[0237] 1-环戊基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯:使用上文描述的一般程序,在THF(5mL)中的Pd(PPh₃)₄(16mg,0.014mmol)和2M Na₂CO₃(1.04mL,2.1mmol)的存在下,5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸酯(200mg,0.70mmol)和2-三氟甲氧基苯基硼酸(172.2mg,0.84mmol)之间的反应持续18h提供204mg(80%)的作为无色油的1-环戊基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。TLC R_f=0.85(己烷/EtOAc,3:1);¹H NMR(200MHz,CDCl₃):δ=1.30-1.40(t,3H,CH₃),1.42-1.60(m,2H,CH₂),1.80-2.25(m,6H,CH₂×3),4.20-4.45(m,3H,CH和CH₂),6.85(s,1H,Ar),7.20-7.50(m,4H,Ar)。LCMS(ESI):对于C₁₈H₁₉F₃N₂O₃+H[M+H⁺]计算的m/z为:369,实测为:369.1。

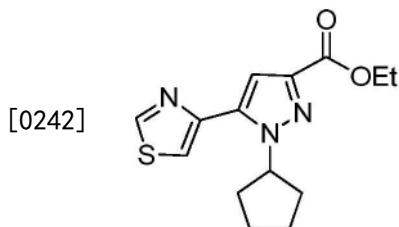


[0239] 1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯:使用上文描述的一般程序,在THF(5mL)中的Pd(PPh₃)₄(16mg,0.014mmol)和2M Na₂CO₃(1.04mL,2.1mmol)的存在下,5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸酯(200mg,0.7mmol)和2-乙基苯基硼酸(125.4mg,0.84mmol)之间的反应持续18h提供180mg(83%)的作为无色油的1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。TLC R_f=0.76(己烷/EtOAc,3:1);¹H NMR(200MHz,CDCl₃):δ=1.00-1.15(t,3H,CH₃),1.25-1.40(t,3H,CH₃),1.40-1.60(m,2H,CH₂),1.80-2.30(m,6H,CH₂×3),2.40-2.55(q,2H,CH₂),4.15-4.25(m,1H,CH),4.25-4.35(q,2H,CH₂),6.60(s,1H,Ar),7.05-7.40(m,4H,Ar)。LCMS(ESI):对于C₁₉H₂₄N₂O₂[M+H⁺]计算的m/z为:313,实测为:313.2。



[0241] 1-环戊基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯:使用上文描述的一般程序,在THF(5mL)中的Pd(PPh₃)₄(21mg,0.026mmol)和2M Na₂CO₃(0.78mL,1.56mmol)的存在

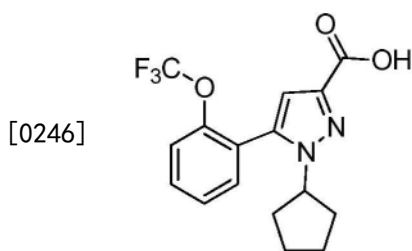
下,5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸酯(150mg,0.52mmol)和2-甲氧基-6-氟苯基硼酸(178mg,1.04mmol)之间的反应持续18h提供80mg(46%)的作为无色油的1-环戊基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。TLC $R_f=0.75$ (己烷/EtOAc,3:1); ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): $\delta=1.30-1.40$ (t,3H, CH_3), $1.40-1.60$ (m,2H, CH_2), $1.80-2.25$ (m,6H, $\text{CH}_2\times 3$), 3.80 (s,3H, CH_3), $4.20-4.40$ (m,3H,CH和 CH_2), $6.70-6.85$ (m,3H,Ar), $7.30-7.40$ (m,1H,Ar)。LCMS(ESI):对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]计算的m/z为:333,实测为:333.4。



[0243] 1-环戊基-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯:使用上文描述的一般程序,在THF(5mL)中的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21mg,0.026mmol)和2M Na_2CO_3 (0.78mL,1.56mmol)的存在下,5-溴-1-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸酯(150mg,0.52mmol)和噻唑-4-基硼酸(135mg,1.04mmol)之间的反应持续24h提供15mg(10%)的作为无色油的1-环戊基-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。TLC $R_f=0.72$ (己烷/EtOAc,3:1); ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): $\delta=1.20-1.30$ (t,3H, CH_3), $1.80-2.25$ (m,8H, $\text{CH}_2\times 4$), $4.65-4.80$ (m,2H, CH_2), $5.20-5.40$ (m,1H,CH), 6.75 (s,1H,Ar), 7.40 (s,1H,Ar), 8.90 (s,1H,Ar)。 ^1H NMR纯度:85%-90%。LCMS(ESI):对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]计算的m/z为:292,实测为:292.2。

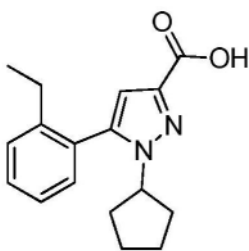
[0244] 用于合成1-环戊基-5-芳基-1H-吡唑-3-羧酸的一般程序:

[0245] 向在THF(1mL)、MeOH(2mL)和 H_2O (1mL)中的合适的酯1-环戊基-5-芳基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(1当量)的溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5当量)并在室温搅拌持续18h。将溶剂在真空中蒸发,并使用1N HCl将反应混合物酸化至 $\text{pH}=4.0$,并用EtOAc(3mL $\times 2$)提取。合并有机相,用盐水(3mL)洗涤,使用 Na_2SO_4 干燥,并将溶剂在真空中蒸发,以提供中间体1-环戊基-5-芳基-1H-吡唑-3-羧酸。



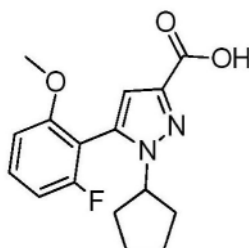
[0247] 1-环戊基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸:使用上文描述的一般程序,1-环戊基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(120mg,0.33mmol)和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (68.4mg,1.65mmol)之间的反应提供103mg(93%)的作为白色固体的1-环戊基-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸。TLC $R_f=0.45$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$,10:1); ^1H NMR(200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=1.40-1.60$ (m,2H, CH_2), $1.70-2.00$ (m,6H, $\text{CH}_2\times 3$), $4.25-4.40$ (m,1H,CH), 6.70 (s,1H,Ar), $7.50-7.70$ (m,4H,Ar)。LCMS(ESI):对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]计算的m/z为:341,实测为:341.1。

[0248]



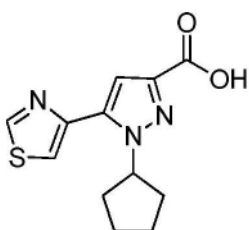
[0249] 1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸:使用上文描述的一般程序,1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(120mg,0.38mmol)和LiOH·H₂O(80.7mg,1.90mmol)之间的反应提供109mg(99%)的作为白色固体的1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸。TLC R_f=0.50(CHCl₃/MeOH,10:1);¹H NMR(200MHz,DMSO-d₆):δ=0.95-1.05(t,3H,CH₃),1.40-1.60(m,2H,CH₂),1.65-1.95(m,6H,CH₂×3),2.30-2.40(q,2H,CH₂),4.15-4.30(m,1H,CH),6.60(s,1H,Ar),7.15-7.45(m,4H,Ar)。LCMS(ESI):对于C₁₇H₂₀N₂O₂[M+H⁺]计算的m/z为:285,实测为:285.2。

[0250]



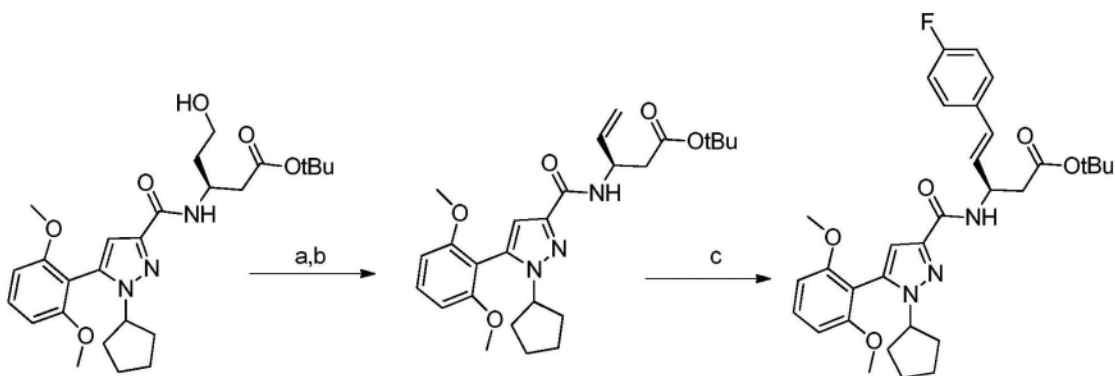
[0251] 1-环戊基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸:使用上文描述的一般程序,1-环戊基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(80mg,0.24mmol)和LiOH·H₂O(50.5mg,1.20mmol)之间的反应提供80mg(93%纯,99%)的作为白色固体的1-环戊基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸。TLC R_f=0.35(CHCl₃/MeOH,10:1);¹H NMR(200MHz,CDCl₃):δ=1.40-1.60(m,2H,CH₂),1.80-2.25(m,6H,CH₂×3),3.80(s,3H,CH₃),4.25-4.40(m,1H,CH),6.70-6.85(m,3H,Ar),7.30-7.50(m,1H,Ar)。LCMS(ESI):对于C₁₆H₁₇FN₂O₃[M+H⁺]计算的m/z为:305,实测为:305.2。

[0252]

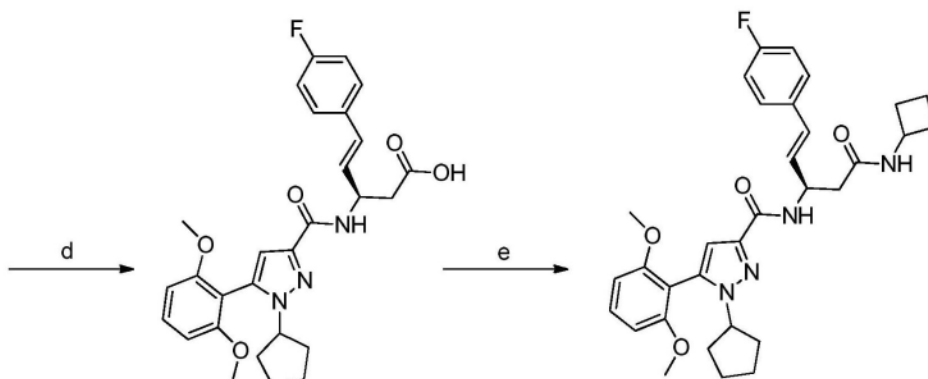


[0253] 1-环戊基-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑-3-羧酸:使用上文描述的一般程序,1-环戊基-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(15mg,0.05mmol)和LiOH·H₂O(10.8mg,0.25mmol)之间的反应提供13mg(96%)的作为白色固体的1-环戊基-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑-3-羧酸。TLC R_f=0.35(CHCl₃/MeOH,10:1);NMR,LCMS(ESI):对于C₁₂H₁₃N₃O₂S[M+H⁺]计算的m/z为:264,实测为:264.0。

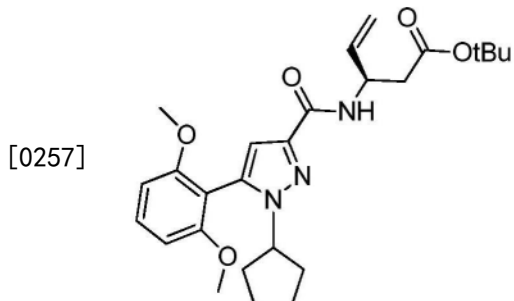
[0254] 方案3.(R,E)-N-(5-(环丁基氨基)-1-(4-氟苯基)-5-氧代戊-1-烯-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的合成



[0255]



[0256] 试剂和条件: (a) *o*-NO₂Ph-SeCN, PBU₃, THF, 室温, 3h; (b) 0.8M NaIO₄, THF, MeOH, 0℃至室温, 4h; (c) 4-氟苯基溴化物, Pd(OAc)₂, P(邻甲苯基)₃, K₂CO₃, DMF, 110℃, 20h; (d) TFA, DCM, 室温, 2h, (e) 环丁基胺, TBTU, NEt₃, CH₃CN, 室温, 18h。

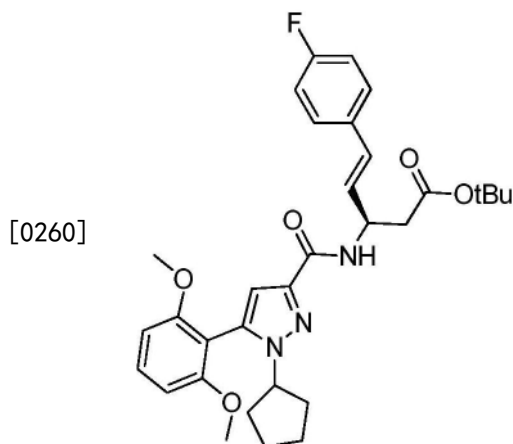


[0257]

[0258] (R)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊-4-烯酸叔丁酯: 在0℃在氮气气氛下, 向在THF (30mL) 中的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-羟基戊酸叔丁酯 (1.07g, 22mmol) 和硒代氰酸邻硝基苯酯 (*o*-nitrophenylselenocyanate) (1g, 44mmol) 的搅拌的溶液中添加三丁基膦 (1.1mL, 44mmol)。将反应混合物在室温搅拌持续3h。添加硅胶 (4g) 并将溶剂在减压下除去。使用 Combiflash® R_f (在己烷中的0%-40%的EtOAc) 纯化反应混合物, 并且汇集包含产物的级分 (TLC) 并蒸发, 以提供1.38g (93%) 的作为红棕色固体的邻硝基苯基硒化物衍生物。TLC R_f=0.40 (己烷/EtOAc, 2:1); LCMS (ESI): 对于C₃₂H₄₀N₄O₇Se+H⁺ [M+H⁺] 计算的m/z为: 673; 实测: 673.2。

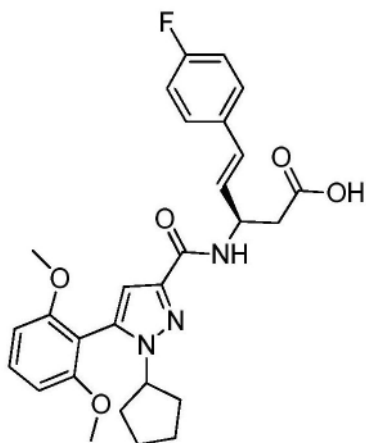
[0259] 在0℃, 向在THF (6mL) 和MeOH (40mL) 中的邻硝基苯基硒化物衍生物 (1.38g, 20mmol) 的搅拌的溶液中逐滴地添加0.8M NaIO₄水溶液 (8mL, 60mmol)。将反应混合物带至室温并搅拌持续4h。添加醚并将混合物用饱和的NaHCO₃溶液、盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。添

加硅胶 (3g), 并将溶剂在减压下除去, 以提供硅胶塞, 使用 **Combiflash®** R_f (在己烷中的 0% - 5% 的 EtOAc) 纯化所述硅胶塞。将包含产物的级分 (TLC) 汇集并蒸发, 以提供 940mg (97%) 的作为红色半固体的 (R) - 3- (1-环戊基-5- (2,6-二甲氧基苯基) -1H-吡唑-3-甲酰氨基) 戊-4-烯酸叔丁酯。TLC $R_f=0.50$ (己烷/EtOAc, 2:1); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): $\delta=1.45$ (s, 9H, $\text{CH}_3 \times 3$), 1.50-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.80-2.10 (m, 6H, $\text{CH}_2 \times 3$), 2.60-2.70 (d, 2H, CH_2), 3.70 (s, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$), 4.20-4.35 (m, 1H, CH), 4.95-5.10 (m, 1H, CH), 5.15-5.20 (m, 1H, CH), 5.25-5.35 (m, 1H, CH), 5.85-6.05 (m, 1H, CH), 6.55-6.70 (m, 3H, Ar), 7.30-7.40 (t, 1H, Ar), 7.45-7.55 (d, 1H, NH)。LCMS (ESI): 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算的 m/z 为: 470; 实测为: 470.2。



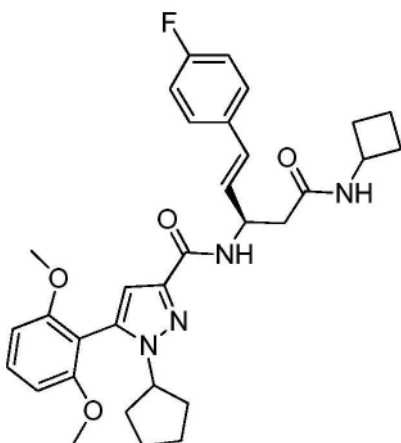
[0261] (R,E) - 3- (1-环戊基-5- (2,6-二甲氧基苯基) -1H-吡唑-3-甲酰氨基) -5- (4-氟苯基) 戊-4-烯酸叔丁酯: 向在无水 DMF (4mL) 中的 (R) - 3- (1-环戊基-5- (2,6-二甲氧基苯基) -1H-吡唑-3-甲酰氨基) 戊-4-烯酸叔丁酯 (185mg, 0.40mmol) 的溶液中添加 4-氟苯基溴化物 (0.08mL, 0.80mmol) 并脱气持续 5min。在氩气气氛下, 添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.5mg, 0.04mmol)、P (邻甲苯基)₃ (23.5mg, 0.08mmol) 和 K_2CO_3 (204mg, 1.60mmol), 并将反应混合物在 110℃ 搅拌持续 20h。将反应混合物冷却至室温, 用 H_2O (10mL) 稀释并用 EtOAc (10mL \times 2) 提取。合并的有机相用盐水洗涤并且经 Na_2SO_4 干燥。添加硅胶 (300mg), 并将溶剂在真空中除去, 以提供硅胶塞, 使用 **Combiflash®** R_f (在己烷中的 0% - 30% 的 EtOAc) 纯化所述硅胶塞。将包含产物的级分 (TLC) 汇集并蒸发, 以提供 160mg (72%) 的作为红色油的 (R,E) - 3- (1-环戊基-5- (2,6-二甲氧基苯基) -1H-吡唑-3-甲酰氨基) -5- (4-氟苯基) 戊-4-烯酸叔丁酯。TLC $R_f=0.55$ (己烷/EtOAc, 2:1); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): $\delta=1.40$ (s, 9H, $\text{CH}_3 \times 3$), 1.50-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.75-2.10 (m, 6H, $\text{CH}_2 \times 3$), 2.70-2.80 (d, 2H, CH_2), 2.80 (s, 1.2H, DMF " CH_3 "), 2.90 (s, 1.2H, DMF " CH_3 "), 3.70 (s, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$), 4.20-4.35 (m, 1H, CH), 5.10-5.20 (m, 1H, CH), 6.20-6.30 (m, 1H, CH), 6.55-6.70 (m, 4H, Ar 和 CH), 6.90-7.05 (m, 2H, Ar), 7.30-7.40 (m, 3H, Ar), 7.45-7.55 (d, 1H, NH), 8.00 (s, 0.4H, DMF " CHO "). LCMS (ESI): 对于 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算的 m/z 为: 564; 实测为: 564.0。

[0262]



[0263] (R,E)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊-4-烯酸:向在DCM(1mL)中的(R,E)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊-4-烯酸叔丁酯(40mg,0.07mmol)的溶液中添加TFA(0.25mL,3.5mmol),并在室温搅拌持续2h。将溶剂在真空中除去并用CHCl₃稀释。将溶剂除去以提供45mg(99%)的作为无色油的(R,E)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊-4-烯酸。TLC R_f =0.25(CHCl₃/MeOH,10:1);LCMS(ESI):对于C₂₈H₃₀FN₃O₅[M+H⁺]计算的m/z为:508,实测为:508.0。

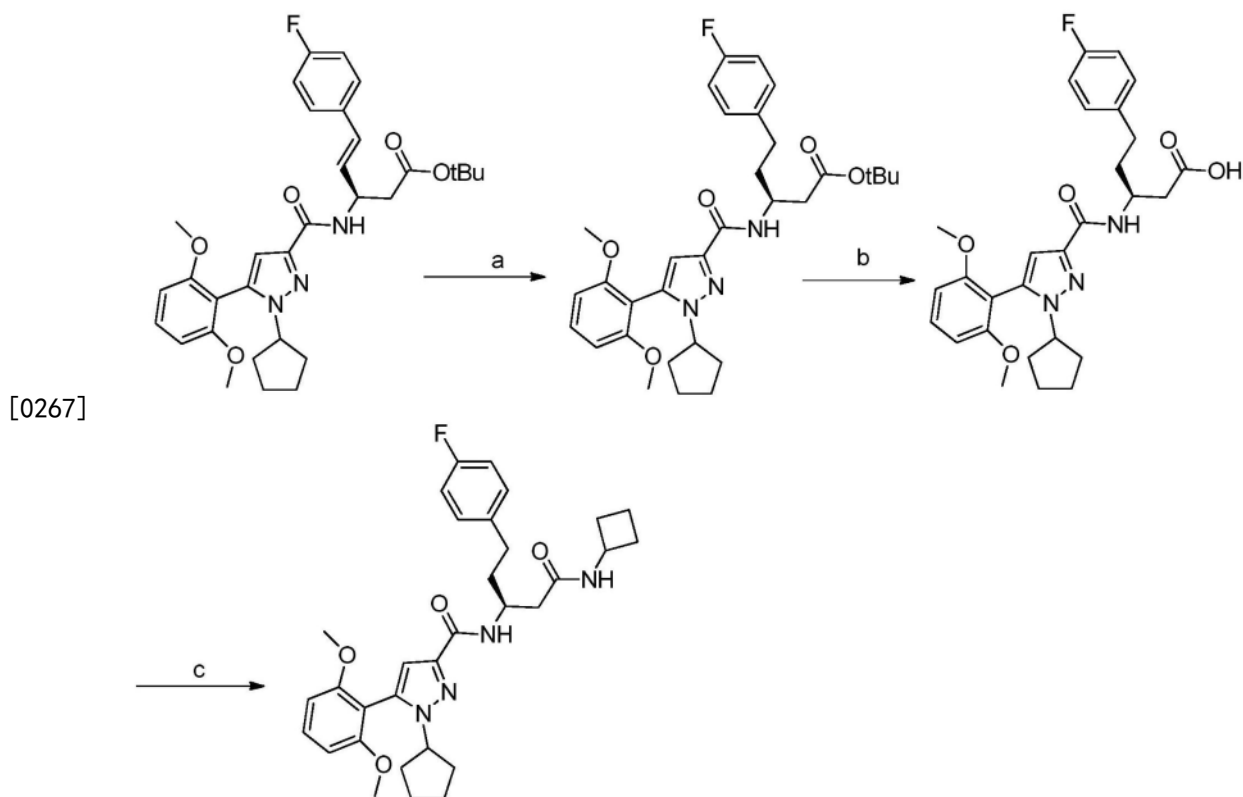
[0264]



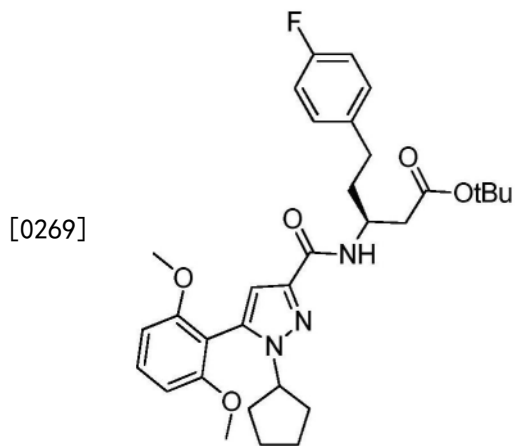
[0265] (R,E)-N-(5-(环丁基氨基)-1-(4-氟苯基)-5-氧代戊-1-烯-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:向在ACN(1mL)中的(R,E)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊-4-烯酸(45mg,0.08mmol)和环丁基胺(16mg,0.2mmol)的溶液中添加无水NEt₃(0.12mL,0.8mmol),随后是TBTU(64mg,0.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌持续18h。反应混合物用EtOAc(3mL)稀释,并用饱和的NaHCO₃(2mL)洗涤。提取有机相,添加硅胶(100mg)并使用Combiflash® R_f (在己烷中的0%-60%的EtOAc)纯化,并且汇集包含产物的级分(TLC)并蒸发,以提供35mg(86%)的作为白色粘稠固体的(R,E)-N-(5-(环丁基氨基)-1-(4-氟苯基)-5-氧代戊-1-烯-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。TLC R_f =0.45(己烷/EtOAc,2:1);¹H NMR(200MHz,CDCl₃): δ =1.45-2.05(m,12H,CH₂×6),2.20-2.40(m,2H,CH₂),2.70-2.85(m,2H,CH₂),3.70(s,6H,CH₃×2),4.20-4.45(m,3H,CH×3),5.00-5.10(m,1H,CH),6.25-6.50(m,2H,CH和NH),6.50-6.60(m,1H,Ar),6.60-6.70(m,2H,Ar),6.90-7.00(m,2H,Ar),7.25-7.40

(m, 3H, Ar), 7.45-7.60 (d, 1H, NH)。LCMS (ESI): 对于 $C_{32}H_{37}FN_4O_4$ $[M+H]^+$ 计算的 m/z 为: 561; 实测为: 561.2。

[0266] 方案4. (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(4-氟苯基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的合成



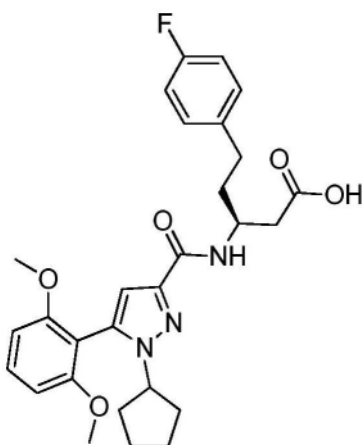
[0268] 试剂和条件: (a) 10% Pd/C, H_2 (气球), EtOAc, 室温, 18h; (b) TFA, DCM, 室温, 2h; (c) 环丁基胺, TBTU, NEt_3 , ACN, 室温, 18h



[0270] (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)-5-(4-氟苯基)戊酸叔丁酯: 向在 EtOAc (5mL) 中的 (R,E)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)-5-(4-氟苯基)戊-4-烯酸叔丁酯 (120mg, 0.2mmol) 的溶液中添加 10% Pd/C (23mg, 0.02mmol) 并在室温在氢气气氛 (气球) 下搅拌持续 18h。将反应混合物经 **Celite®** 过滤, 用 EtOAc (15mL) 洗涤, 浓缩, 并干燥, 以获得 120mg (99%) 的作为无色油的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺基)-5-(4-氟苯基)戊酸叔丁酯。TLC R_f =

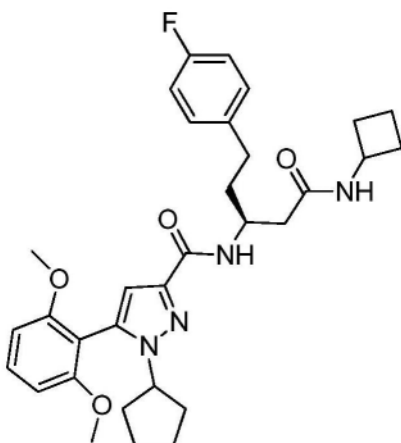
0.50 (己烷/EtOAc, 2:1); LCMS (ESI): 对于 $C_{32}H_{40}FN_3O_5$ $[M+H]^+$ 计算的 m/z 为: 566, 实测为: 566.1。

[0271]



[0272] (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊酸: 向在DCM (3mL) 中的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊酸叔丁酯 (115mg, 0.2mmol) 的溶液中添加TFA (0.50mL, 7mmol), 并在室温搅拌持续2h。将溶剂在真空中除去并用 $CHCl_3$ 稀释。将溶剂除去以提供98mg (95%) 的作为无色油的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊酸。TLC R_f = 0.25 ($CHCl_3$ /MeOH, 10:1); LCMS (ESI): 对于 $C_{28}H_{32}FN_3O_5$ $[M+H]^+$ 计算的 m/z 为: 510, 实测为: 510.2。

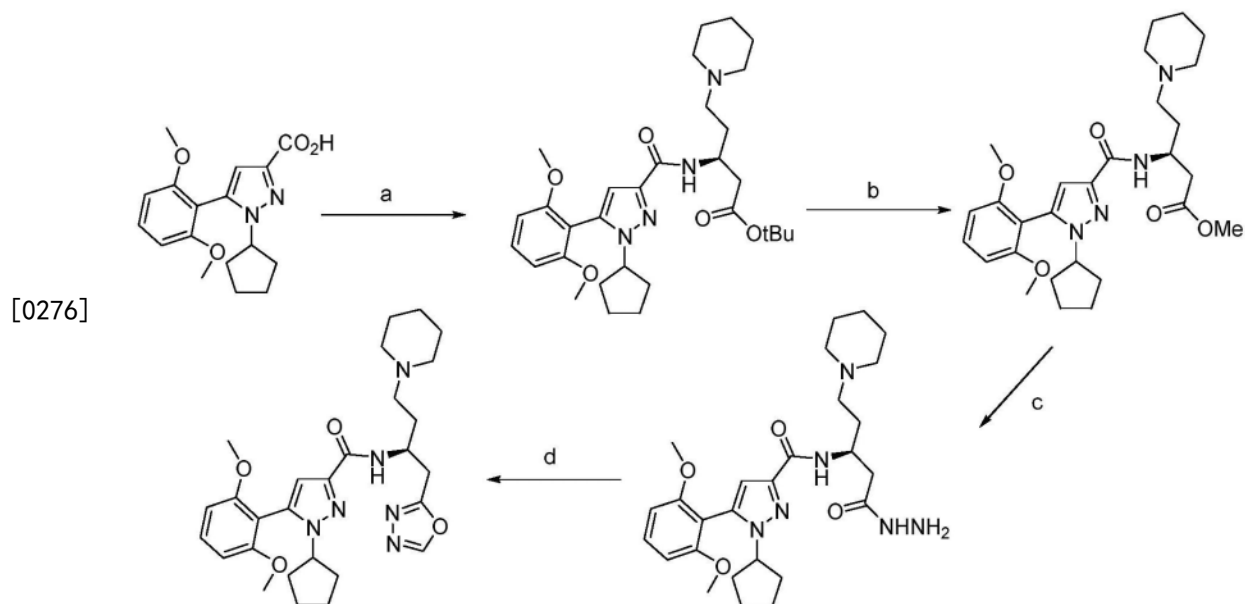
[0273]



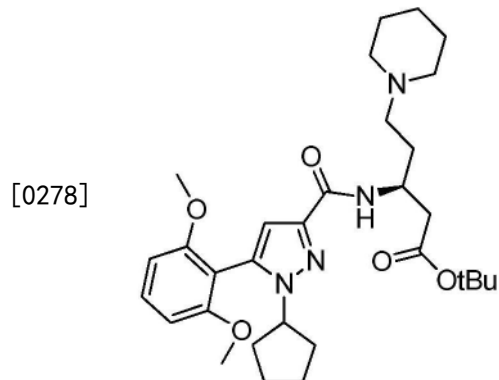
[0274] (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(4-氟苯基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺: 向在ACN (1mL) 中的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊酸 (50mg, 0.1mmol) 和环丁基胺 (16mg, 0.2mmol) 的溶液中添加无水 Et_3N (0.12mL, 0.8mmol), 随后是TBTU (64mg, 0.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌持续18h。反应混合物用EtOAc (3mL) 稀释, 并用饱和的 $NaHCO_3$ (2mL) 洗涤。提取有机相, 添加硅胶 (100mg) 并使用Combiflash® R_f (在己烷中的0%-60%的EtOAc) 纯化, 并且汇集包含产物的级分 (TLC) 并蒸发, 以提供30mg (54%) 的作为白色粘稠固体的 (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(4-氟苯基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。TLC R_f = 0.25 (己烷/EtOAc, 2:1); 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45-2.10 (m, 14H, $CH_2 \times 7$), 2.10-2.25 (m, 2H, CH_2), 2.45-2.60 (m, 2H, CH_2), 2.60-2.80 (m, 2H,

CH_2), 3.70 (s, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$), 4.20-4.45 (m, 3H, $\text{CH} \times 3$), 6.50-6.70 (m, 4H, Ar和NH), 6.85-7.00 (m, 2H, Ar), 7.05-7.40 (m, 4H, Ar和NH)。LCMS (ESI): 对于 $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算的 m/z 为: 563; 实测为: 563.1。

[0275] 方案5: 杂环的制备



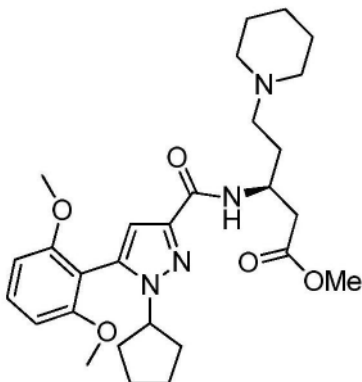
[0277] 试剂和条件: (a) 草酰氯, DMF (1滴), DCM, (S)-3-氨基-5-(哌啶-1-基)戊酸叔丁酯, Et_3N , 室温, 2h; (b) TFA, DCM, 室温; MeOH, H_2SO_4 , 室温, 15h; (c) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, 80°C , 3h; (d) $\text{CH}(\text{OMe})_3$; PTSA, H_2O ; 85°C , 2h



[0279] (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸叔丁酯: 向在DCM (6ml) 中的1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (0.31g, 0.98mmol) 的溶液中添加DMF (1滴) 和草酰氯 (0.11ml, 1.28mmol)。将溶液在室温搅拌持续1h, 浓缩至干燥并溶解在DCM (3ml) 中。在室温, 将DCM溶液逐滴地添加到在DCM (5ml) 中的(S)-3-氨基-5-(哌啶-1-基)戊酸叔丁酯 (0.23g, 0.90mmol) 和 Et_3N (0.42ml, 2.7mmol) 的溶液中, 并将混合物在室温搅拌持续2h。将混合物用 NaHCO_3 (饱和的, 10mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩并使用在DCM中的0%-3% MeOH (具有1% NH_3) 纯化, 以给出作为白色泡沫状物的标题产物(S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸叔丁酯 (0.30g)。TLC $R_f=0.35$ (DCM:MeOH 10:1); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): $\delta=1.45$ (s, 3H), 1.50-1.70 (m, 6H), 1.70-2.20 (m, 10H), 2.30-2.80 (m, 8H), 3.71和3.73 (s和s总计6

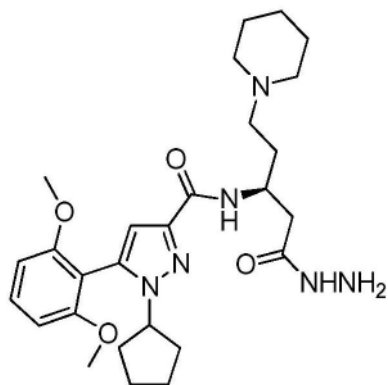
个H), 4.15-4.40 (m, 1H), 4.30-4.60 (m, 1H), 6.62 (d, 2H, J=8.4Hz); 6.66 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, J=8.5Hz), 7.66 (d, 1H, J=8.4Hz); LC-MS (ESI): 对于 $C_{31}H_{47}N_4O_5$ [M+H⁺] 计算的m/z为: 555, 实测为: 555.3。

[0280]



[0281] (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸甲酯: 向在DCM (10mL) 中的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸叔丁酯 (1.73g, 5.5mmol) 的溶液中添加TFA (2mL, 28mmol) 并在室温搅拌持续2h。将溶剂除去以提供作为黄色固体的粗制的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸 (2.1g), 其按原样被用于下一反应而无需进一步纯化; LC-MS (ESI): 对于 $C_{27}H_{39}N_4O_5$ [M+H⁺] 计算的m/z为: 499, 实测为: 499.5。向在MeOH (2ml) 中的酸 (120mg, 0.24mmol) 的溶液中添加硫酸 (浓, 0.20mL), 并在室温搅拌持续15h。溶液用NaHCO₃ (饱和的, 20mL) 猝灭, 用EtOAc (10mL) 提取, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 以给出作为无色油的粗制的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸甲酯 (0.11g), 其按原样被用于下一步而无需进一步纯化; LC-MS (ESI): 对于 $C_{27}H_{41}N_6O_4$ [M+H⁺] 计算的m/z为: 513, 实测为: 513.1。

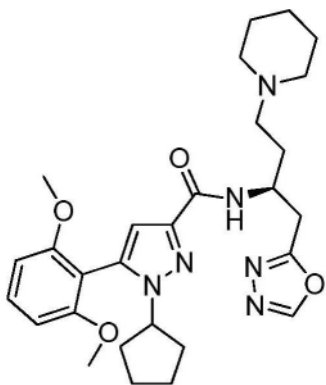
[0282]



[0283] (S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(1-胍基-1-氧代-5-(哌啶-1-基)戊-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺: 将 (S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸甲酯 (0.11g)、NH₂NH₂·H₂O (1.0ml) 和EtOH (3.0ml) 的混合物在80℃加热持续3h。将溶液冷却至室温, 浓缩并使用在DCM中的0%-15%MeOH (具有1%NH₃) 纯化, 以给出作为无色材料的 (S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(1-胍基-1-氧代-5-(哌啶-1-基)戊-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (50mg); ¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ=1.40-2.20 (m, 18H), 2.20-2.80 (m, 6H), 3.73 (s, 6H), 3.89 (s, 宽, 2H), 4.15-4.30 (m, 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 6.62 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.66 (s, 1H), 7.37 (t, 1H, J=8.4Hz), 8.06 (d, 1H, J=7.4Hz),

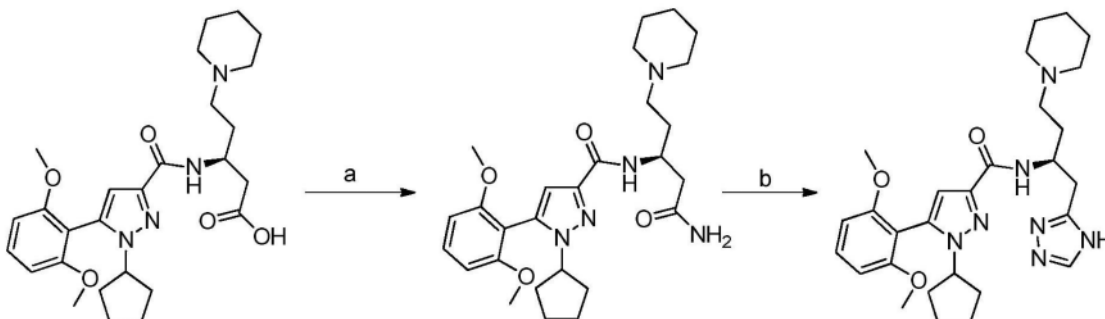
8.37 (s, 宽, 1H); LC-MS (ESI): 对于 $C_{28}H_{41}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 计算的 m/z 为: 513, 实测为: 513.1。

[0284]



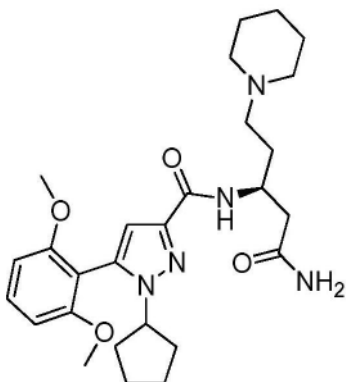
[0285] (S)-N-(1-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺: 向在 $CH(OMe)_3$ 中的 (S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(1-胍基-1-氧代-5-(哌啶-1-基)戊-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (50mg, 0.10mmol) 的溶液中添加 PTSA· H_2O (25mg, 0.13mmol)。将混合物在 85℃ 加热持续 2h, 冷却至室温, 用 EtOAc (10mL) 稀释并用 $NaHCO_3$ (饱和的, 10mL) 洗涤。将 EtOAc 溶液干燥 (Na_2SO_4), 浓缩并使用在 DCM 中的 0%-15% MeOH (具有 1% NH_3) 纯化, 以给出作为白色泡沫状物的标题产物 (S)-N-(1-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (30mg); 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40-2.20 (m, 18H), 2.20-2.80 (m, 4H), 3.15-3.50 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 4.15-4.30 (m, 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 6.62 (d, 2H, J = 8.0Hz), 6.65 (s, 1H), 7.37 (t, 1H, J = 8.4Hz), 7.90 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.36 (s, 1H); LC-MS (ESI): 对于 $C_{28}H_{40}N_7O_3$ $[M+H]^+$ 计算的 m/z 为: 523, 实测为: 523.2。

[0286]



[0287] 试剂和条件: (a) 碳酸铵, Boc_2O , 吡啶, 二噁烷, 12h; (b) DMF-DMA, 120℃, 2h; $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, H_2O , H_2OAc , 90℃, 2h

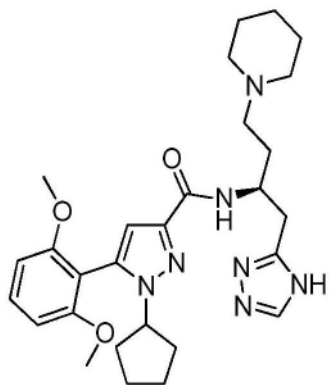
[0288]



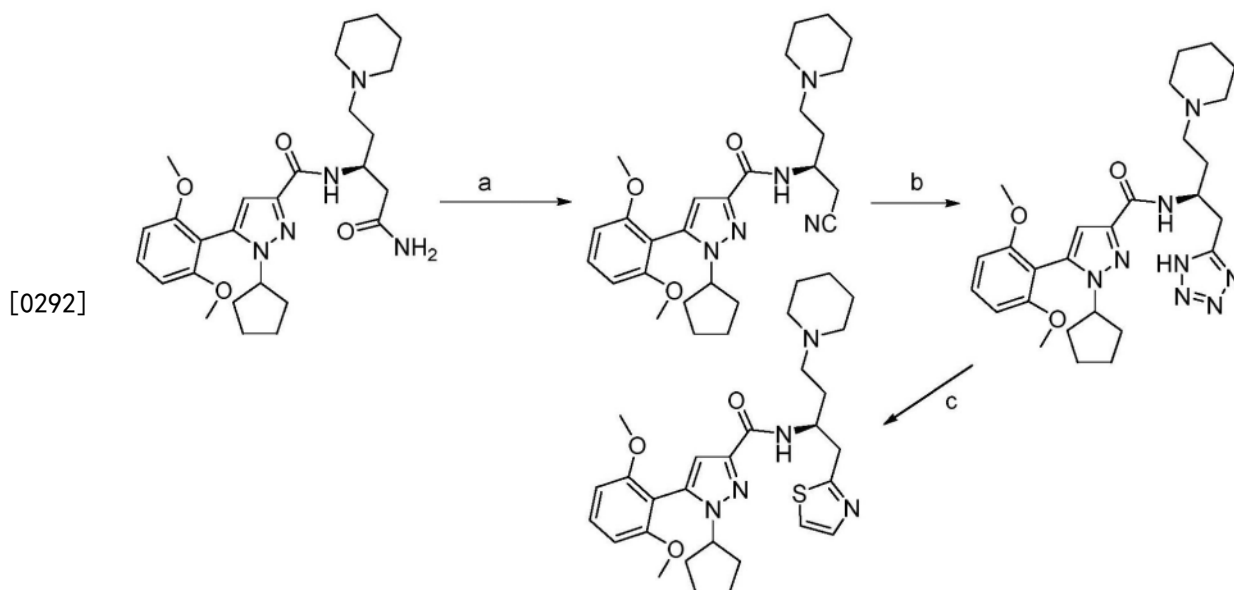
[0289] (S)-N-(1-氨基-1-氧代-5-(哌啶-1-基)戊-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:向在吡啶(20ml)和二噁烷(20ml)中的(S)-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸(1.0g,1.8mmol)的溶液中添加碳酸铵(0.21g,2.7mmol),随后是Boc₂O(0.47g,2.16mmol)。反应的进展通过LC-MS来监测。在1小时后,添加另外的碳酸铵和Boc₂O(各自2当量)。继续搅拌持续12h,并添加另外的碳酸铵和Boc₂O(各自2当量)。在另外搅拌持续1h后,LC-MS指示反应的完成。将混合物浓缩至干燥,用NaHCO₃(饱和的,20ml)猝灭并用EtOAc(20ml)提取。将EtOAc溶液干燥(Na₂SO₄),浓缩并在使用在DCM中的0%-15%MeOH(具有1%NH₃)纯化,以给出作为白色固体的标题产物(S)-N-(1-氨基-1-氧代-5-(哌啶-1-基)戊-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.64g);¹H NMR(200MHz,CDCl₃): δ =1.50-2.20(m,16H),2.20-2.80(m,8H),3.15-3.50(m,2H),3.72(s,6H),4.15-4.30(m,1H),4.30-4.50(m,1H),5.37(s,宽,1H),6.62(d,2H,J=8.4Hz),6.65(s,1H),7.18(s,宽,1H),7.20-7.40(m,2H),7.64(t,1H,J=7.0Hz),8.13(d,1H,J=8.4Hz),8.61(d,1H,J=4.0Hz);LC-MS(ESI):对于C₂₇H₄₀N₅O₄[M+H⁺]计算的m/z为:498,实测为:498.3。

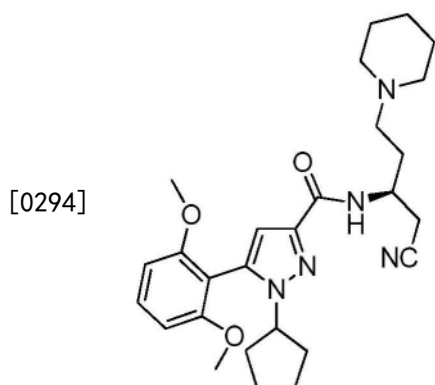
[0290]



[0291] (S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)-1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:将在DMF-DMA(1ml)中的(S)-N-(1-氨基-1-氧代-5-(哌啶-1-基)戊-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(40mg,0.80mmol)的溶液在120℃加热持续2h。将溶液浓缩至干燥,并将残余物溶解在HOAc(1.0ml)中,随后添加NH₂NH₂·H₂O(0.10ml)。将产生的溶液在90℃加热持续2h,冷却至室温,用NaHCO₃(饱和的,20ml)猝灭,并用EtOAc(10ml)提取。将EtOAc溶液干燥(Na₂SO₄),浓缩并在使用在DCM中的0%-15%MeOH(具有1%NH₃)纯化,以给出作为白色固体的标题产物(S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)-1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(24mg);¹H NMR(200MHz,CDCl₃): δ 1.40-2.20(m,16H),2.30-2.80(m,6H),3.20-3.40(m,2H),3.72(s,6H),4.15-4.30(m,1H),4.50-4.70(m,1H),6.62(d,2H,J=8.6Hz),6.68(s,1H),7.35(t,1H,J=7.5Hz),7.91(s,1H),8.20(d,1H,J=8.6Hz);LC-MS(ESI):对于C₂₈H₃₉N₇O₃[M+H⁺]计算的m/z为:522,实测为:522.3。

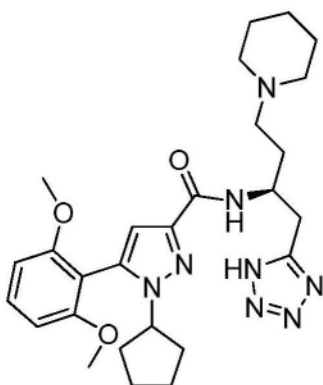


[0293] 试剂和条件：(a) 三氟乙酸酐, Et_3N , DCM, 室温, 15h; (b) Me_3SnN_3 , 甲苯, 100°C , 20h; (c) P_2S_5 , EtOH, 80°C , 17h; 2-溴乙酸乙酯, 乙酸, 60°C - 80°C , 3h



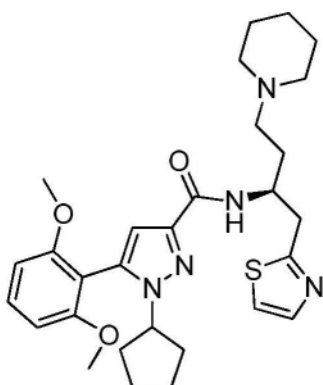
[0295] (S)-N-(1-氰基-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺：在室温，向在DCM(1ml)中的(S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)-1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(50mg, 0.10mmol)的溶液中添加 Et_3N (56 μL , 0.40mmol)和三氟乙酸酐(56 μL , 0.40mmol)。将溶液在室温搅拌持续15h。LC-MS分析示出反应的完成。混合物用 NaHCO_3 (饱和的10ml)猝灭并且用DCM(10ml)提取。将提取物干燥(Na_2SO_4)，浓缩并使用在DCM中的0%-10%MeOH纯化，以给出作为黄色固体的标题产物(S)-N-(1-氰基-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(13mg)； ^1H NMR(200MHz, CDCl_3)： δ =1.40-2.20(m, 24H), 2.79(d, 2H, J =6.1Hz) 3.74和3.75(s和s, 总计6H), 4.20-4.30(m, 1H), 4.30-4.50(m, 1H), 6.63(d, 2H, J =8.2Hz); 6.67(s, 1H), 7.38(t, 1H, J =8.4Hz), 7.98(s, 宽, 1H); LC-MS(ESI)：对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]计算的 m/z 为：480，实测为：479.9。

[0296]



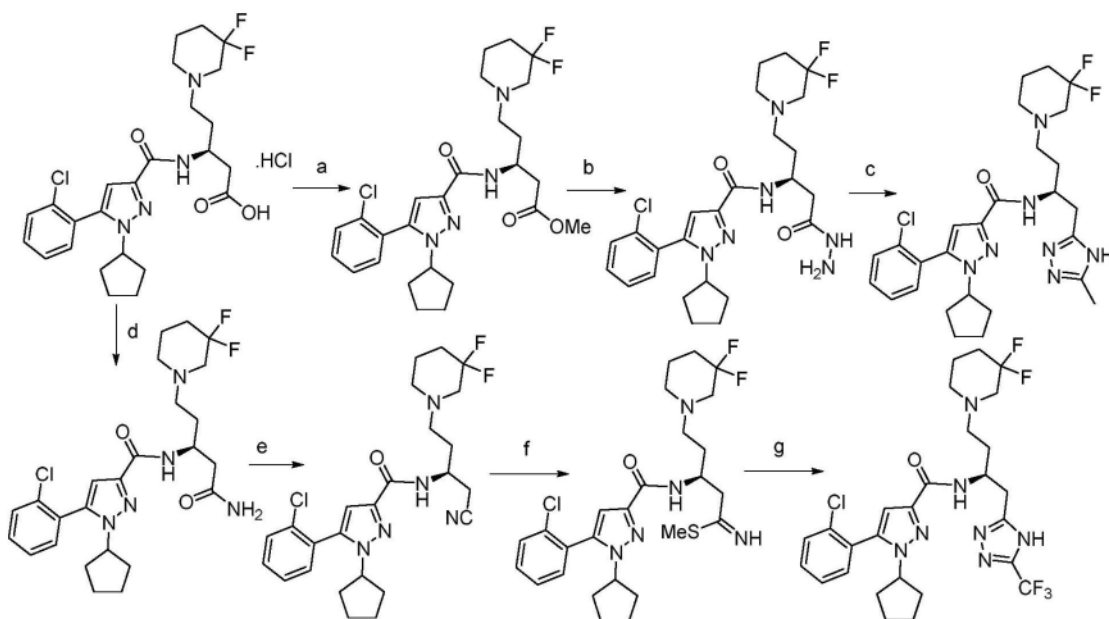
[0297] (S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)-1-(1H-四唑-5-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:将在甲苯(1ml)中的(S)-N-(1-氰基-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(50mg)和 Me_3SnN_3 (71mg)的混合物在100℃加热持续20h。将混合物浓缩并使用在DCM中的0%-15%MeOH(具有1% NH_3)纯化,以给出作为橙色泡沫状物的标题产物(S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)-1-(1H-四唑-5-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(42mg); ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ =1.40-2.20(m,24H),3.29(d,2H, J =4.6Hz)3.73和3.74(s和s,总计6H),4.20-4.40(m,1H),4.50-4.70(m,1H),6.62(d,2H, J =8.4Hz);6.67(s,1H),7.37(t,2H, J =8.4Hz),9.68(s,1H);LC-MS(ESI):对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]计算的 m/z 为:523,实测为:522.9。

[0298]



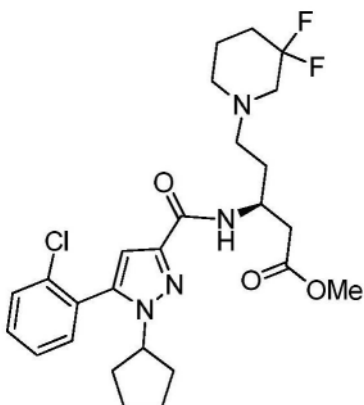
[0299] (S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)-1-(噻唑-2-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:将(S)-N-(1-氰基-4-(哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(96mg,0.20mmol)、 P_2S_5 (90mg,0.40mmol)和EtOH(2ml)的混合物在80℃加热持续17h。将混合物浓缩至干燥以给出黄色固体。固体用DCM磨碎并通过**Celite®**的短垫过滤。将滤液浓缩,并用在乙酸(2ml)中的2-溴乙酸乙酯(90 μL ,0.60mmol)在60℃处理持续1h,在70℃处理持续1h并在80℃处理持续1h。将混合物冷却至室温,并用EtOAc(20ml)稀释,用 NaHCO_3 (20ml \times 2)洗涤,干燥(Na_2SO_4),浓缩并使用在DCM中的0%-15%MeOH(具有1% NH_3)纯化,以给出作为黄色油的(S)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-(4-(哌啶-1-基)-1-(噻唑-2-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(20mg); ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 1.40-2.00(m,14H),2.30-2.60(m,6H),3.30-3.50(m,2H),3.40-3.70(m,2H),3.73(s,6H),4.20-4.35(m,1H),4.50-4.70(m,1H),6.62(d,2H, J =8.4Hz);6.67(s,1H),7.22(d,1H, J =3.2Hz),7.36(t,1H, J =8.4Hz),7.70(d,1H, J =3.4Hz),7.99(d,1H, J =5.8Hz);LC-MS(ESI):对于 $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]计算的 m/z 为:538,实测为:537.8。

[0300]



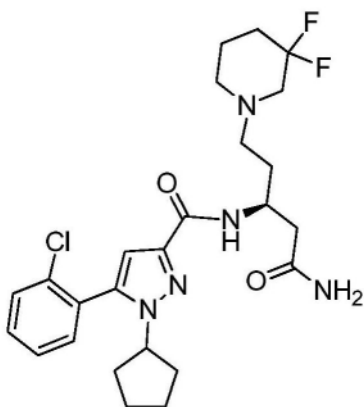
[0301] 试剂和条件: (a) MeOH, H_2SO_4 , 75°C , 18h; (b) 一水合肼, EtOH, 85°C , 8h; (c) 脒·HCl, KOtBu (在THF中的1.0M), BuOH, 120°C , 4h; (d) 碳酸铵, Boc_2O , 吡啶, 二噁烷, 12h; (e) POCl_3 , 咪唑, 吡啶, 5°C , 1h; (f) P_2S_5 , EtOH, 85°C , 室温, 17h; (g) 三氟乙酰肼, 甲苯, 110°C , 4h; 1,2-二氯苯, 160°C , 17h。

[0302]



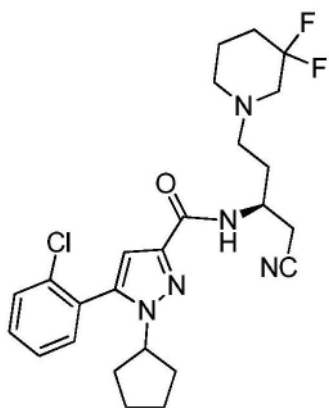
[0303] (S)-3-(5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸甲酯: 向在MeOH(10ml)中的(S)-3-(5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸盐盐酸盐(0.50g)的溶液中添加硫酸(浓, 0.30ml)。将溶液在 50°C 加热持续1h, 并在 75°C 加热持续18h。混合物用EtOAc稀释并用 NaHCO_3 洗涤。将EtOAc层干燥(Na_2SO_4)并浓缩, 以给出作为白色泡沫状物的粗制的(S)-3-(5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸甲酯(0.41g)。 ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 1.40-2.20 (m, 14H), 2.30-2.80 (m, 8H), 3.67 (s, 3H), 4.20-4.40 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 5H); LC-MS (ESI): 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{ClN}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 计算的m/z为: 523和525, 实测为: 523.1和525.2。

[0308]



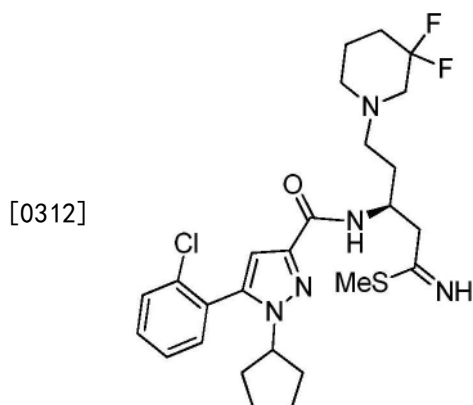
[0309] (S)-N-(1-氨基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-氧代戊-3-基)-5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向在吡啶(40ml)和二噁烷(40ml)中的(S)-3-(5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸盐酸盐(1.6g,2.76mmol)的溶液中添加 Boc_2O (0.60g,2.76mmol),随后是碳酸铵(0.22g,2.76mmol)。反应的进展通过LC-MS来监测。在1小时后,添加另外的碳酸铵和 Boc_2O (各自2当量)。继续搅拌持续12h,并添加另外的碳酸铵和 Boc_2O (各自2当量)。在另外搅拌持续1h后,LC-MS指示反应的完成。将混合物浓缩至干燥,用 NaHCO_3 (饱和的,40ml)猝灭并用EtOAc(40ml)提取。将EtOAc溶液干燥(Na_2SO_4),浓缩并使用在DCM中的0%-15%MeOH(具有1% NH_3)纯化,以给出作为白色泡沫状物的标题产物(S)-N-(1-氨基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-氧代戊-3-基)-5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺(1.30g); ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 1.40-2.20(m,14H),2.30-2.80(m,8H),4.20-4.60(m,2H),5.33(s,宽,1H),6.50(s,宽,1H),6.72(s,1H),7.20-7.60(m,4H),7.71(d,1H, $J=9.0\text{Hz}$);LC-MS(ESI):对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]计算的 m/z 为:508和510,实测为:508.0和510.1。

[0310]



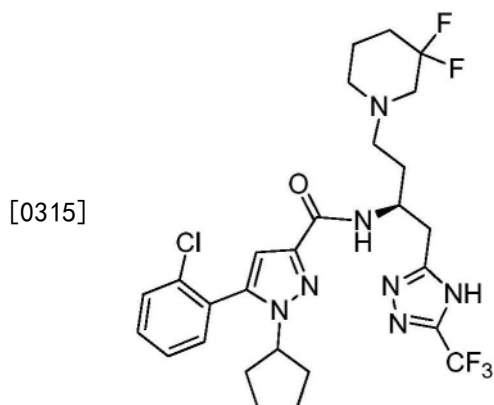
[0311] (S)-5-(2-氯苯基)-N-(1-氰基-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺:在5℃,向在吡啶(15ml)中的(S)-N-(1-氨基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-氧代戊-3-基)-5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.80g,1.6mmol)和咪唑(109mg,1.6mmol)的混合物中逐滴地添加 POCl_3 (0.30ml,3.2mmol)。在添加后,混合物继续在5℃搅拌持续1h,之后,其用 NaHCO_3 猝灭,并用EtOAc提取。将EtOAc溶液干燥(Na_2SO_4),浓缩并使用在DCM中的0%-10%MeOH(具有1% NH_3)纯化,以给出作为棕色油的标题产物(S)-5-(2-氯苯基)-N-(1-氰基-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.80g)(被吡啶污染); ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 1.70-2.20(m,14H),2.40-2.80(m,6H),

2.86 (d, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 4.20-4.50 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 5H); LC-MS (ESI): 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算的 m/z 为: 490 和 492, 实测为: 489.9 和 492.2。



[0313] (S)-3-(5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰亚氨基硫代酸甲酯: 将 (S)-5-(2-氯苯基)-N-(1-氰基-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁-2-基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (0.80g, 1.5mmol)、 P_2S_5 (1.0g, 4.5mmol) 和 EtOH (15ml) 的混合物在 85°C 加热持续 17h。将混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释并用 NaHCO_3 洗涤。将 EtOAc 层干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 以给出黄色泡沫状物。

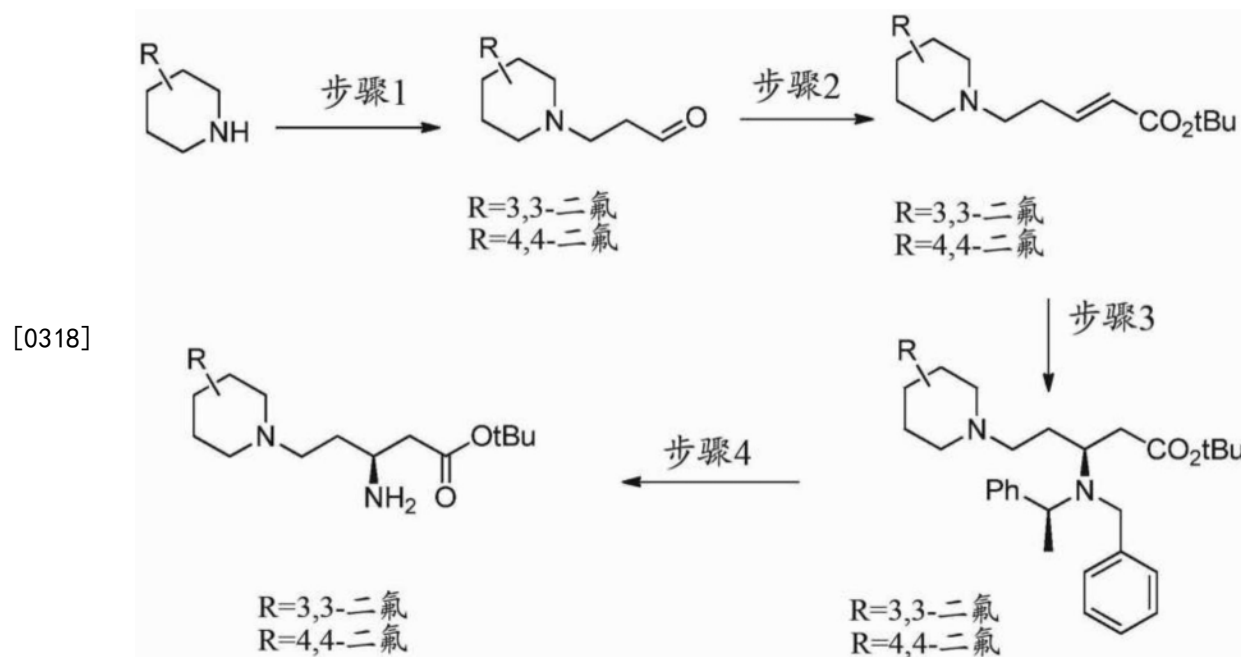
[0314] 向上文黄色泡沫状物 (0.53g, 约 1.0mmol)、 K_2CO_3 (0.55g, 4.0mmol) 和丙酮 (10ml) 的混合物中添加 MeI (0.25ml, 4.0mmol)。在用水和 EA 猝灭之前, 将混合物在室温搅拌持续 1.5h。将 EtOAc 层分离, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 以给出作为棕色油的粗制的 (S)-3-(5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰亚氨基硫代酸甲酯 (0.53g)。



[0316] (S)-5-(2-氯苯基)-1-环戊基-N-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺: 将 (S)-3-(5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰亚氨基硫代酸甲酯 (0.12g, 0.24mmol)、三氟乙酰肼 (30mg, 0.24mmol) 和甲苯 (3ml) 的混合物在 110°C 加热持续 4h。LC-MS 示出很少进展。然后, 添加 1,2-二氯苯, 并将混合物在 160°C 加热持续 17h。将混合物冷却至室温, 浓缩至干燥并纯化, 以给出作为灰白色泡沫状物的 (S)-5-(2-氯苯基)-1-环戊基-N-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (20mg); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 1.40-2.20 (m, 14H), 2.30-2.80 (m, 6H), 3.10-3.40 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.60-4.80 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 4H), 7.72 (d, 1H, J

=8.4Hz); LC-MS (ESI): 对于 $C_{27}H_{32}ClF_5N_7O[M+H]^+$ 计算的 m/z 为: 600和602, 实测为: 599.9和602.0。

[0317] 方案6: (S)-3-氨基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯和(S)-3-氨基-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯的制备



[0319] 用于合成(S)-3-氨基-5-(二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯的一般程序

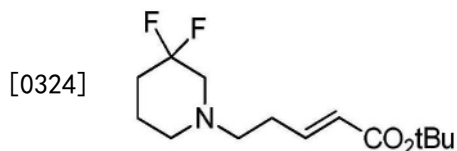
[0320] 步骤1: 向二氟哌啶·HCl (1当量) 在水(1mL/mmol的哌啶)中的溶液中添加 Na_2CO_3 (1当量), 并在室温搅拌持续10min。添加THF (2mL/mmol的哌啶), 并将混合物冷却至 $-15^\circ C$ 。添加DBU (1%), 随后是丙烯醛 (90%, 1当量)。在添加后, 将混合物在 $-15^\circ C$ 搅拌持续30min, 并且在THF和水中的化合物3-(二氟哌啶-1-基)丙醛按原样用于下一步骤。

[0321] 步骤2: 在室温, 向二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(t-butyl diethylphosphonoacetate) (1.2当量, 相对于二氟哌啶) 在THF (1mL/mmol的膦酰基乙酸酯) 中的溶液中添加 $KOtBu$ (1.2当量, 相对于1当量的二氟哌啶)。将混合物在室温搅拌持续10min, 并且然后冷却至 $5^\circ C$ 。然后, 添加溶液3-(二氟哌啶-1-基)丙醛, 并将产生的混合物缓慢地加温至室温。搅拌在室温继续持续2h, 然后混合物用水猝灭, 用己烷/EtOAc提取。将提取物干燥(Na_2SO_4), 浓缩并使用在己烷中的0%-10%EtOAc纯化, 以给出化合物(E)-5-(二氟哌啶-1-基)戊-2-烯酸叔丁酯。

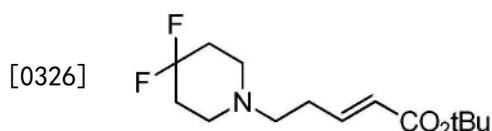
[0322] 步骤3: 在 $-75^\circ C$, 向(S)-(N)-苄基-1-苯乙胺(1.5当量)在THF中的溶液(2mL/mmol的胺)中缓慢地添加n-BuLi (1.5当量)。搅拌在 $-75^\circ C$ 继续持续30min, 然后逐滴地添加(E)-5-(二氟哌啶-1-基)戊-2-烯酸叔丁酯(1当量)在THF中的溶液(1mL/mmol的胺)。在添加后, 混合物继续在 $-75^\circ C$ 搅拌持续3h, 用柠檬酸猝灭, 并用己烷提取。将提取物干燥(Na_2SO_4), 浓缩并使用在己烷中的0%-10%EtOAc纯化, 以给出(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯。

[0323] 步骤4: 在室温在 H_2 (50Psi) 下使用帕尔(Parr)摇动器将(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(1当量)、Pd/C (在碳上的10%, 按质量计0.3当量) 和MeOH (50mL/g的胺) 的混合物氢化持续3天, 直到通过LC-MS分析监测到反应的完成。然后, 混合物用硅藻土猝灭, 并通过Celite®的短垫过滤, 浓缩, 以给出粗制的(S)-3-氨基-5-

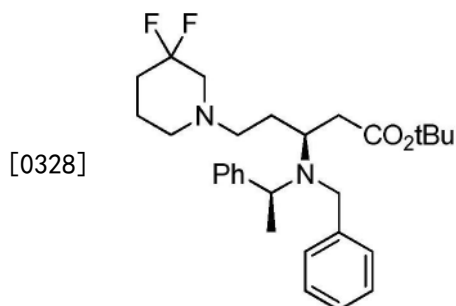
(二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯。



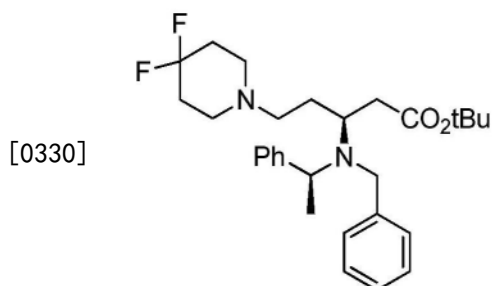
[0325] (E)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊-2-烯酸叔丁酯:使用上文描述的一般程序(步骤1和步骤2),使用3,3-二氟哌啶·HCl (4.36g, 27.7mmol),以在使用在己烷中的0%-10%EtOAc的柱纯化后,给出作为无色油的(E)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊-2-烯酸叔丁酯(1.96g);¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ1.57 (s, 9H), 1.60-2.00 (m, 4H), 2.30-2.80 (m, 8H), 5.78 (m, 1H), 6.82 (m, 1H); LC-MS (ESI): 对于C₁₄H₂₆NO₂ [M+H⁺] 计算的m/z为:240, 实测为:240.1。



[0327] (E)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊-2-烯酸叔丁酯:使用上文描述的一般程序(步骤1和步骤2),使用4,4-二氟哌啶·HCl (5.0g, 31.7mmol),以在使用在己烷中的0%-10%EtOAc的柱纯化后,给出作为白色固体的(E)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊-2-烯酸叔丁酯(3.59g);¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ1.50 (s, 9H), 1.80-2.20 (m, 4H), 2.30-2.60 (m, 8H), 5.78 (m, 1H), 6.82 (m, 1H); LC-MS (ESI): 对于C₁₄H₂₄F₂NO₂ [M+H⁺] 计算的m/z为:276, 实测为:275.8。

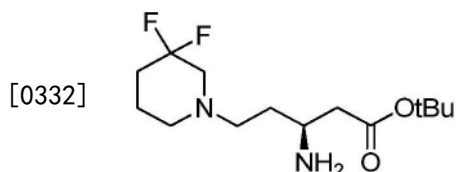


[0329] (S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯:使用上文描述的一般程序(步骤3),使用(E)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊-2-烯酸叔丁酯(1.96g, 7.1mmol),以在使用在己烷中的0%-10%EtOAc的柱纯化后,给出作为白色固体的(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(1.87g);¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ1.35 (d, 3H, J=7.4Hz), 1.45 (s, 9H), 1.50-2.00 (m, 8H), 2.30-2.80 (m, 6H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.48 (d, 1H, J=15.0Hz), 3.70-3.90 (m, 2H), 7.15-7.45 (m, 10H); LC-MS (ESI): 对于C₂₉H₄₁F₂N₂O₂ [M+H⁺] 计算的m/z为:487, 实测为:486.7。

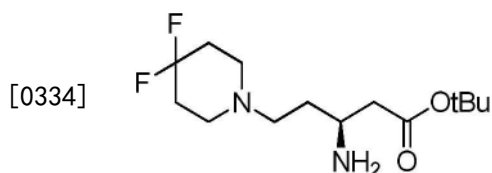


[0331] (S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯:使用

上文描述的一般程序(步骤3),使用(E)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊-2-烯酸叔丁酯(4.0g, 19.1mmol),以在使用在己烷中的0%-10%EtOAc的柱纯化后,给出作为无色油的(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(3.78g)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 1.34(d, 3H, J=7.0Hz), 1.42(s, 9H), 1.40-1.60(m, 2H), 1.80-2.10(m, 6H), 2.30-2.70(m, 6H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.48(d, 1H, J=15.0Hz), 3.70-3.90(m, 2H), 7.15-7.45(m, 10H); LC-MS (ESI): 对于C₂₉H₄₁F₂N₂O₂[M+H⁺]计算的m/z为:487,实测为:486.6。

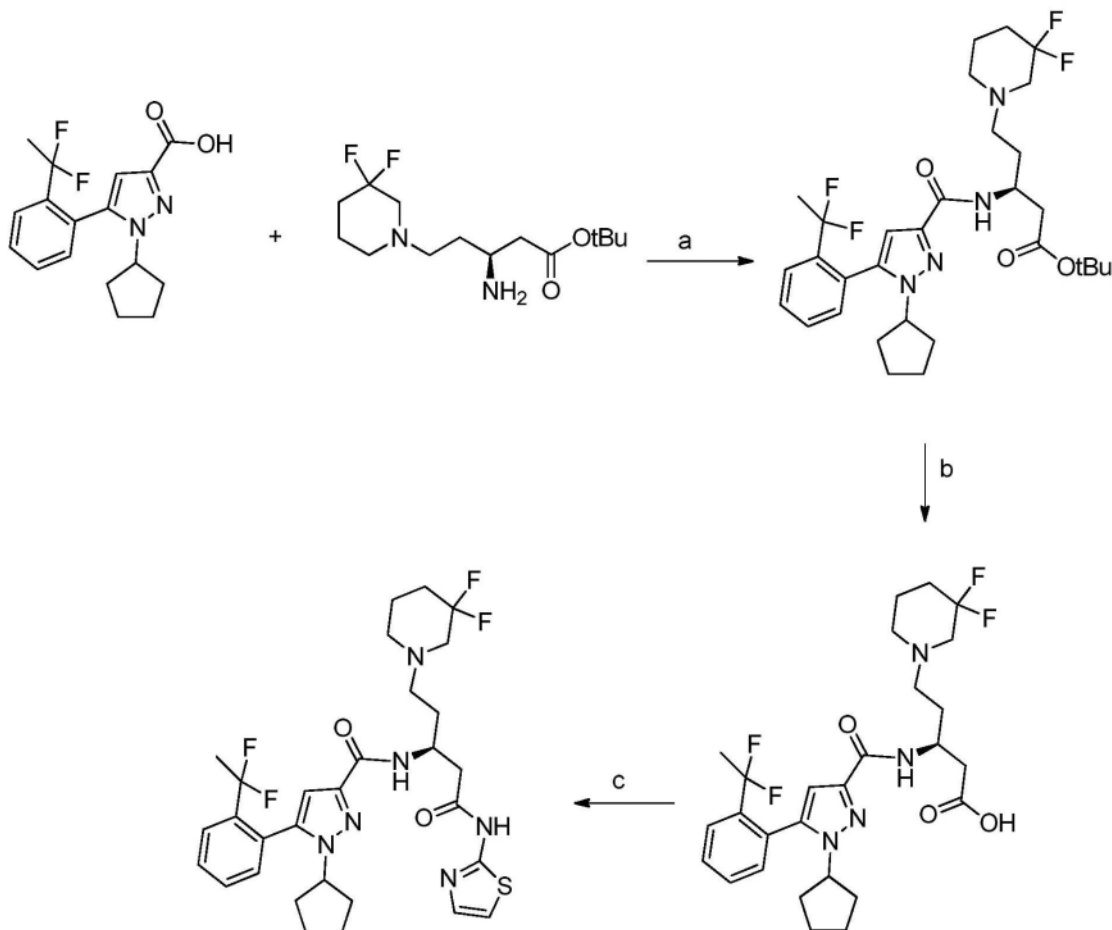


[0333] (S)-3-氨基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯:使用上文描述的一般方法(步骤4),使用(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(1.9g, 3.9mmol)以给出作为白色泡沫状物的粗制的(S)-3-氨基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(1.29g),¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 1.43(s, 9H), 1.70-2.40(m, 8H), 2.60-3.20(m, 7H), 3.60-3.80(m, 1H); LC-MS (ESI): 对于C₁₄H₂₈F₂N₂O₂[M+H⁺]计算的m/z为:293,实测为:292.8。



[0335] (S)-3-氨基-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯:使用上文描述的一般方法(步骤4),使用(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(9.3g, 19.1mmol)以给出作为白色固体的粗制的(S)-3-氨基-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(5.5g);¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ 1.45(s, 9H), 1.70-2.40(m, 8H), 2.50-3.20(m, 7H), 3.60-3.80(m, 1H); LC-MS (ESI): 对于C₁₄H₂₈F₂N₂O₂[M+H⁺]计算的m/z为:293,实测为:292.8。

[0336] 方案7:(S)-1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-N-(5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-氧代-1-(噻唑-2-基氨基)戊-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0337]

[0338] 试剂和条件: (a) TBTU, Et_3N , MeCN, 室温, 15h; (b) TFA, DCM, 室温, 2h; (c) 2-氨基噻唑, TBTU, Et_3N , DMF, 室温, 15h

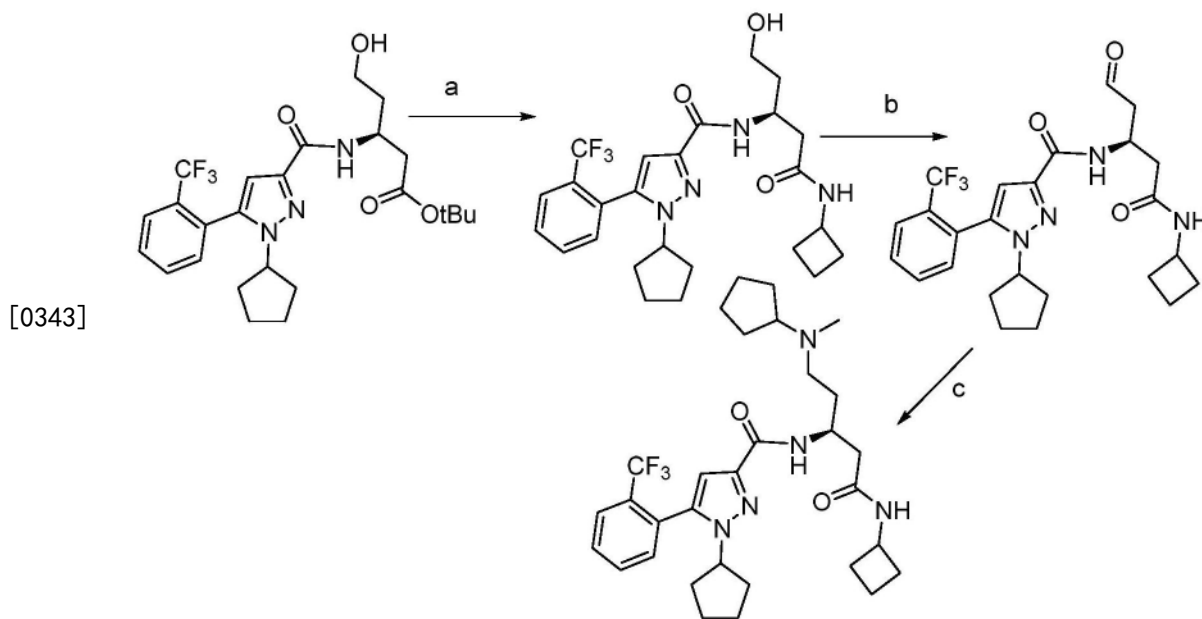
[0339] (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯: 将在MeCN (4ml) 中的1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸 (70mg, 0.24mmol)、(S)-3-氨基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯 (58mg, 0.20mmol)、 Et_3N (81 μl , 0.80mmol) 和TBTU (96mg, 0.30mmol) 的混合物在室温搅拌持续15h。混合物用EtOAc稀释并用 NaHCO_3 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 并使用EtOAc/己烷纯化, 以给出作为无色油的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯 (50mg); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.60-2.20 (m, 15H), 2.10-2.80 (m, 10H), 4.00-4.20 (m, 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, $J=6.2\text{Hz}$), 7.30-7.60 (m, 3H), 7.60-7.80 (m, 1H); LC-MS (ESI): 对于 $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 计算的 m/z 为: 595, 实测为: 594.9。

[0340] (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸: 向在DCM (2mL) 中的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯 (50mg, 0.096mmol) 的溶液中添加TFA (0.5mL), 并在室温搅拌持续2h。将溶剂在真空中除去并用 CHCl_3 稀释。将溶剂除去以提供作为白色固体的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸 (38mg); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 1.40-2.20 (m, 18H), 2.40-2.80 (m, 7H), 4.00-4.20 (m, 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, $J=$

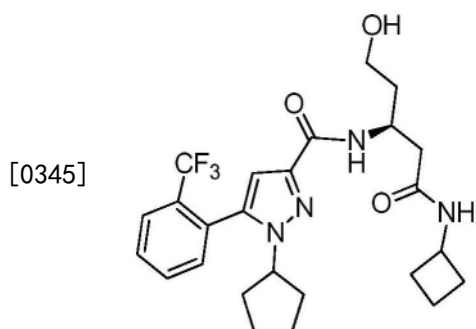
7.6Hz), 7.40-7.80 (m, 3H); LC-MS (ESI): 对于 $C_{27}H_{35}F_4N_4O_3[M+H]^+$ 计算的 m/z 为: 539, 实测为: 538.7。

[0341] (S)-1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-N-(5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-氧代-1-(噻唑-2-基氨基)戊-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺: 将在DMF (1ml) 中的 (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸 (35mg, 0.065mmol)、2-氨基噻唑 (13mg, 0.13mmol)、 Et_3N (36 μ L, 0.26mmol) 和 TBTU (42mg, 0.13mmol) 的混合物在室温搅拌持续15h。混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 并使用在己烷中的0%-100%EtOAc纯化, 以给出作为白色固体的期望的产物 (S)-1-环戊基-5-(2-(1,1-二氟乙基)苯基)-N-(5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-氧代-1-(噻唑-2-基氨基)戊-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (18mg); 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ 1.40-2.20 (m, 18H), 2.40-2.80 (m, 7H), 4.00-4.20 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, $J=3.8$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.67 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 11.5 (s, 宽, 1H); LC-MS (ESI): 对于 $C_{30}H_{37}F_4N_6O_2S[M+H]^+$ 计算的 m/z 为: 621, 实测为: 620.9。

[0342] 方案8: (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(环戊基(甲基)氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

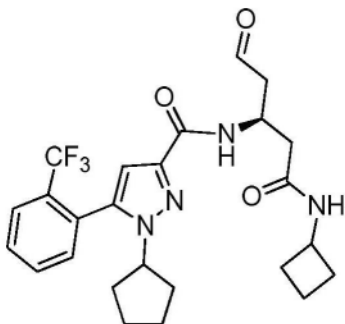


[0344] 试剂和条件: (a) 环丁基胺, EtOH, 90°C, 24h; (b) 戴斯-马丁试剂, DCM, 室温, 0.5h; (c) N-甲基环戊胺, 氰基硼氢化钠, MeOH, 室温, 3h



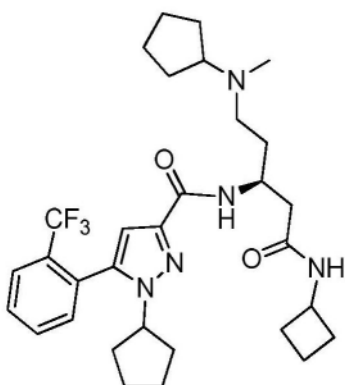
[0346] (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-羟基-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:将(S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺)-5-羟基戊酸叔丁酯(0.15g)、环丁基胺(0.50mL)和EtOH(1mL)的混合物在密封管中在90℃加热持续24h。将混合物浓缩并使用在己烷中的EtOAc(0%-25%)纯化,以给出作为白色固体的(S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-羟基-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(97mg);¹H NMR(200MHz,CDCl₃):δ0.80-0.95(m,2H),1.40-2.70(m,16H),3.60-3.80(m,2H),4.04-4.20(m,1H),4.20-4.45(m,1H),4.50-4.70(m,1H),6.18(s,宽,1H),6.73(s,1H),7.25-7.40(m,1H),7.50-7.70(m,2H),7.70-7.90(m,1H),7.98(s,宽,1H);LC-MS(ESI):对于C₂₅H₃₂F₃N₄O₃[M+H⁺]计算的m/z为:493,实测为:493.1。

[0347]



[0348] (S)-N-(1-(环丁基氨基)-1,5-二氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:向在DCM(2mL)中的(S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-羟基-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(90mg,0.18mmol)的溶液中添加戴斯-马丁试剂(153mg,0.36mmol)。将混合物在室温搅拌持续0.5h,然后用硫代硫酸钠(10%)和NaHCO₃猝灭。混合物用DCM提取,并将提取物干燥(Na₂SO₄),浓缩并使用在己烷中的EtOAc(0%-20%)纯化,以给出作为白色固体的(S)-N-(1-(环丁基氨基)-1,5-二氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(32mg);¹H NMR(200MHz,CDCl₃):δ1.29(t,2H,J=7.0Hz),1.40-2.70(m,15H),2.90-3.10(m,1H),4.04-4.20(m,1H),4.50-4.6(m,1H),4.65-4.90(m,1H),5.28(s,宽,1H),6.73(s,1H),6.84(d,1H,J=7.8Hz),7.25-7.40(m,1H),7.50-7.70(m,2H),7.70-7.85(m,1H),9.81(s,1H);LC-MS(ESI):对于C₂₅H₃₀F₃N₄O₃[M+H⁺]计算的m/z为:491,实测为:490.6。

[0349]

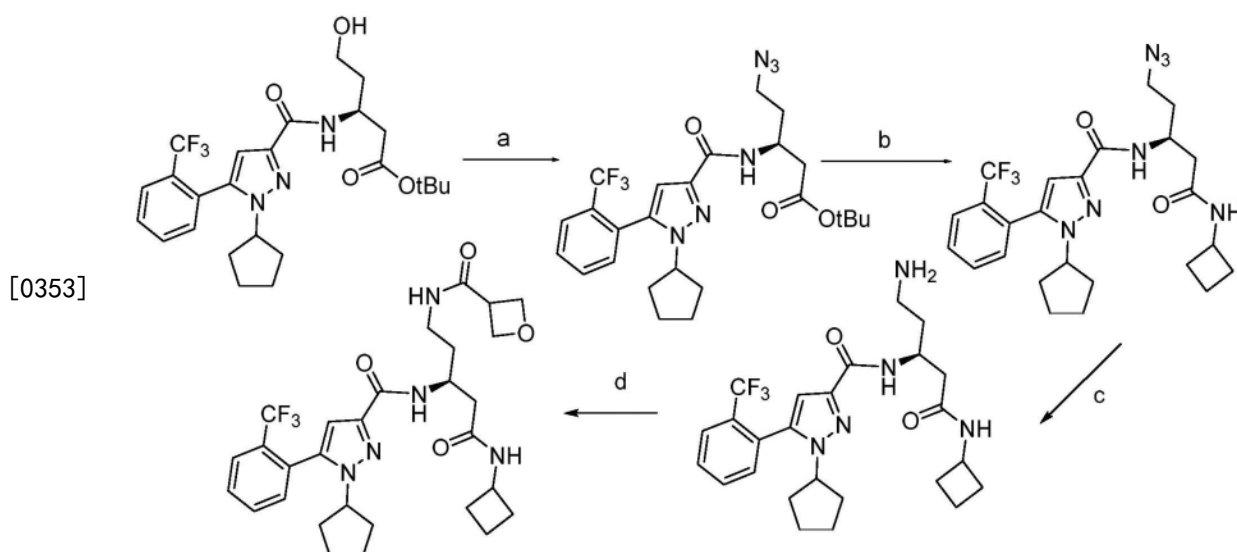


[0350] (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(环戊基(甲基)氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0351] 向在MeOH(4mL)中的粗制醛、(S)-N-(1-(环丁基氨基)-1,5-二氧代戊-3-基)-1-环

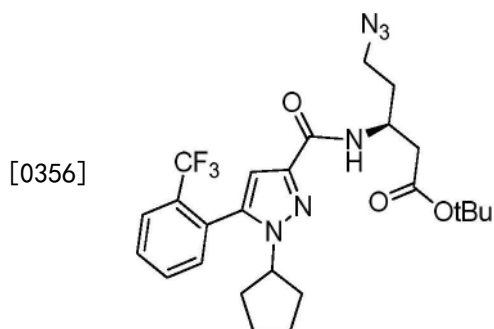
戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(74mg,0.150mmol)和N-甲基环戊胺(30mg,0.300mmol)的混合物中添加氰基硼氢化钠(19mg,0.300mmol)。将产生的混合物在室温搅拌持续1-3h,直到通过LC-MS分析反应的完成。然后,将混合物浓缩并使用在DCM中的MeOH(具有1% NH_3)纯化,以给出作为无色油的(S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(环戊基(甲基)氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(23mg); ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 1.40-2.90(m,31H),4.04-4.20(m,1H),4.20-4.50(m,2H),6.74(s,1H),7.03(s,宽,1H),7.14(s,宽,1H),7.25-7.40(m,1H),7.50-7.70(m,2H),7.70-7.90(m,1H),8.56(s,宽,1H);LC-MS(ESI):对于 $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]计算的m/z为:574,实测为:573.9。

[0352] 方案9:(S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(氧杂环丁烷-3-甲酰氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备



[0354] 试剂和条件:(a) $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot \text{Py}_2$, PPh_3 , 甲苯, DIAD, 室温, 20h; (b) TFA, DCM, 室温, 2h; 环丁基胺, CH_3CN , Et_3N , TBTU, 室温, 18h; (c) H_2 , 10%Pd/C, EtOH, 室温, 17h; (d) 3-氧杂环丁烷羧酸, CH_3CN , Et_3N , TBTU, 室温, 18h

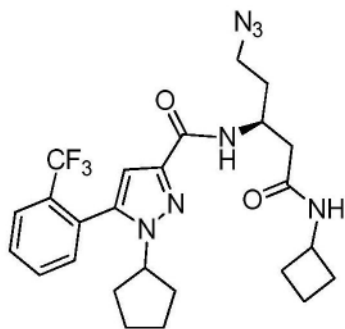
[0355] $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot \text{Py}_2$ 的制备:向在水(6mL)中的 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ (3.57g,12mmol)的溶液中添加在水(6mL)中的叠氮化钠(0.78g,12.0mmol)的溶液。将混合物在室温搅拌持续5min,并加热至50 $^\circ\text{C}$,随后逐滴地添加吡啶(2.0mL,24.7mmol)。在添加后,将油浴移除,并继续搅拌持续1h,以给出浑浊的(cloudy)混合物。将悬浮液过滤,用冷水(5mL)洗涤并风干,以给出作为白色固体的标题化合物(1.3g)。



[0357] (S)-5-叠氮基-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸叔丁酯:向(S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-羟基戊酸

叔丁酯 (2.5g, 5.0mmol)、 $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot \text{Py}_2$ (1.15g, 3.75mmol)、 PPh_3 (2.62g, 10.0mmol) 和甲苯 (50mL) 的混合物中逐滴地添加DIAD (2.0mL, 10mmol), 并在室温搅拌持续20h。将混合物过滤, 用EtOAc冲洗, 并将滤液浓缩并使用在己烷中的EtOAc (0%-40%) 纯化, 以给出作为白色半固体的 (S)-5-叠氮基-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸叔丁酯 (2.04g); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.80-2.10 (m, 8H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.45 (t, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.85-5.05 (m, 1H), 6.31 (s, 宽, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 2H), 7.70-7.90 (m, 1H); LC-MS (ESI): 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算的 m/z 为: 521, 实测为: 520.9。

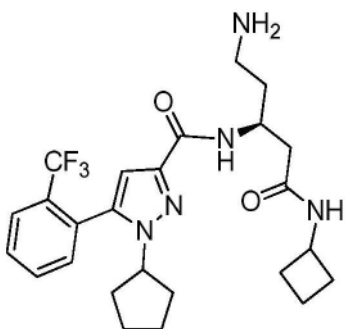
[0358]



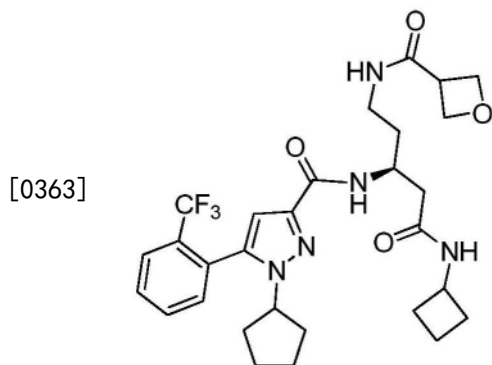
[0359] (S)-N-(5-叠氮基-1-(环丁基氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺: 向在DCM (2mL) 中的 (S)-5-叠氮基-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸叔丁酯 (99mg, 0.190mmol) 的溶液中添加TFA (0.15mL, 1.90mmol) 并在室温搅拌持续2h。将溶剂除去以提供作为黄色油的粗制的 (S)-5-叠氮基-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸 (100mg), 其被按原样用于下一反应而无需进一步纯化。

[0360] 向在ACN (1mL) 中的 (S)-5-叠氮基-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸 (100mg, 0.215mmol) 和环丁基胺 (30mg, 0.430mmol) 的溶液中添加无水 NEt_3 (0.090mL, 0.645mmol), 随后是TBTU (138mg, 0.430mmol)。将反应混合物在室温搅拌持续18h。反应混合物用EtOAc (10mL) 稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 (5mL) 洗涤。提取有机相, 添加硅胶 (100mg) 并使用Combiflash® R_f (EtOAc/己烷) 纯化, 并且汇集包含产物的级分 (TLC) 并蒸发, 以提供作为白色泡沫状物的35mg的 (S)-N-(5-叠氮基-1-(环丁基氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺; ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): δ 1.40-2.40 (m, 16H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.44 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 4.10-4.50 (m, 3H), 6.64 (s, 宽, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 2H), 7.70-7.90 (m, 1H); LC-MS (ESI): 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算的 m/z 为: 518, 实测为: 518.2。

[0361]

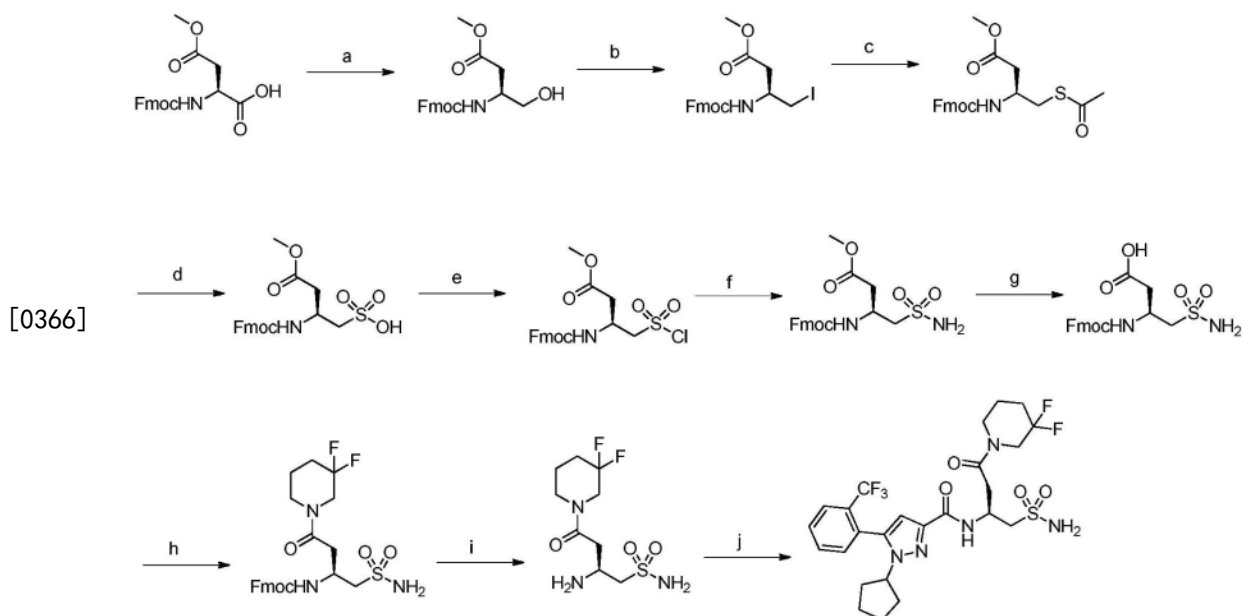


[0362] (S)-N-(5-氨基-1-(环丁基氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:将(S)-N-(5-叠氮基-1-(环丁基氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(35mg)、Pd/C(10%,7mg)和EtOH(3mL)的混合物在氢气气球下搅拌持续17h。LC-MS示出还原的完成。然后,将混合物通过**Celite®**的短垫过滤,并将滤液浓缩,以给出作为无色油的粗制的(S)-N-(5-氨基-1-(环丁基氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(30mg);LC-MS(ESI):对于 $C_{25}H_{33}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 计算的 m/z 为:492,实测为:492.2。

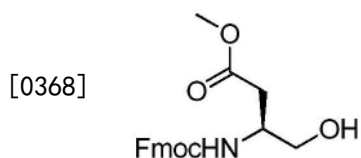


[0364] (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(氧杂环丁烷-3-甲酰氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:向在ACN(2mL)中的(S)-N-(5-氨基-1-(环丁基氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(30mg,0.061mmol)和3-氧杂环丁烷羧酸(13mg,0.122mmol)的溶液中添加无水 NEt_3 (0.018mL,0.183mmol),随后是TBTU(39mg,0.122mmol)。将反应混合物在室温搅拌持续18h。反应混合物用EtOAc(10mL)稀释,并用饱和的 $NaHCO_3$ (5mL)洗涤。提取有机相,添加硅胶(100mg)并使用**Combiflash®** R_f (EtOAc/己烷)纯化,并且汇集包含产物的级分(TLC)并蒸发,以提供作为白色固体的(S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(氧杂环丁烷-3-甲酰氨基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(6mg); 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ 1.40-2.80(m,19H),3.60-3.90(m,2H),4.10-4.50(m,3H),4.70-5.00(m,4H),6.32(s,宽,1H),6.71(s,1H),7.18(s,宽,1H),7.28-7.40(m,1H),7.50-7.70(m,2H),7.70-7.90(m,1H),8.15(d,1H, $J=8.8$ Hz);LC-MS(ESI):对于 $C_{29}H_{37}F_3N_5O_4$ $[M+H]^+$ 计算的 m/z 为:576,实测为:576.2。

[0365] 方案10:(S)-1-环戊基-N-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代-1-氨磺酰基丁-2-基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

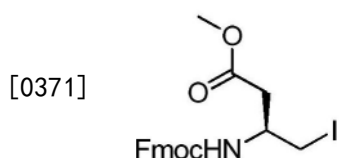


[0367] 试剂和条件: (a) 氯甲酸异丁酯, N-甲基吗啉, DME, -15°C , 1h; NaBH_4 , H_2O ; (b) 碘, PPh_3 , 咪唑, DCM, 0°C 至室温, 18h; (c) 硫代乙酸钾, DMF, 室温, 15h; (d) 30% w/w H_2O_2 溶液, 甲酸, 室温, 18h; (e) SOCl_2 , DMF (3滴), 室温, 3天, 40°C , 1.5h; (f) 氢氧化铵溶液, THF, 2min; (g) AcOH , 100°C , 15h; (h) HATU, HOAt, 3, 3-二氟哌啶盐酸盐, *i*-PrNEt₂, DMF, 0°C , 室温, 3天; (i) Et_2NH , CH_3CN , 室温, 1.5h; HATU, HOAt, *i*-PrNEt₂, DMF, 室温, 2h。



[0369] (S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-羟基丁酸甲酯:

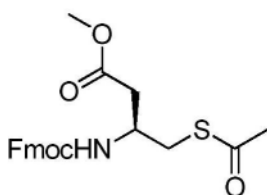
[0370] 在 -15°C 将 N-甲基吗啉 (4.46mL, 40.6mmol, 1.00当量) 添加至在 DME (81mL) 中的 (S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-甲氧基-4-氧代丁酸的溶液。然后, 逐滴地添加氯甲酸异丁酯 (5.27mL, 40.6mmol, 1.00当量)。将反应混合物在相同温度搅拌持续 1h。将溶液在熔块 (frit) 上过滤并将滤液冷却回至 -15°C 。添加在水 (20mL) 中的硼氢化钠 (2.30g, 60.9mmol, 1.50当量) 的溶液。在该添加之后, 立刻添加 800mL 的水 (形成白色沉淀物)。将溶液过滤, 将固体研磨成细粉末并在减压下干燥, 以提供作为白色固体的 9.13g (63%) 的标题化合物, 所述白色固体与对应的内酯化产物中的某些混合。m/z (M+H)⁺ = 356.1; R_T = 1.51min; 纯度 = 65%。HPLC 条件: 柱: Xbridge® C18, 3.5 μm , 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂 A: pH 3.8 在水中的 10mM 甲酸铵; 洗脱剂 B: 乙腈。



[0372] (S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-碘代丁酸甲酯: 在 0°C , 将碘 (5.46g, 21.5mmol, 1.00当量) 添加至在 DCM (86mL) 中的三苯基膦 (5.65g, 21.5mmol, 1.00当量)

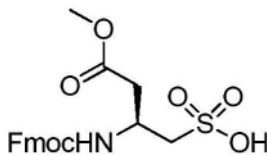
量)和咪唑(1.76g,25.8mmol,1.20当量)的溶液。将反应混合物在相同温度搅拌持续20min,并添加醇。将反应混合物在室温搅拌持续18h。添加饱和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液,并将混合物搅拌持续10min并用乙酸乙酯(2 \times)提取。合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗产物通过使用在己烷中的乙酸乙酯的溶液(5%至30%)的在硅胶(干法充填)上的快速色谱法来纯化,以提供1.27g(13%)的作为白色固体的标题化合物和标题化合物和杂质的4.0g的混合物(LCMS比率=58:42)。纯化合物: m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =466.0; R_T =1.86min;纯度=94%。HPLC条件:柱:Xbridge®C18,3.5 μm ,4.6 \times 30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈, ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 2.57-2.53(m,1H),2.64(dd, J =15.8,5.3Hz,1H),3.27(dd, J =10.0,6.9Hz,1H),3.37(dd, J =10.1,5.2Hz,1H),3.58(s,3H),3.90-3.81(m,1H),4.23(t, J =6.9Hz,1H),4.37-4.27(m,2H),7.33(td, J =7.5,1.1Hz,2H),7.42(t, J =7.4Hz,2H),7.58(d, J =7.8Hz,1H),7.70(d, J =7.5Hz,2H),7.89(d, J =7.5Hz,2H)。

[0373]



[0374] (S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(乙酰基硫代)丁酸甲酯:将硫代乙酸钾(393mg,3.44mmol,2.00当量)添加至在DMF(6.9mL)中的(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-碘代丁酸甲酯的溶液。将反应混合物搅拌持续15h。添加饱和的碳酸氢钠水溶液,随后是乙酸乙酯。将相分离,并且有机层用饱和的含水 NaHCO_3 洗涤2 \times ,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗产物通过使用在己烷中的乙酸乙酯的溶液(5%至40%)的在硅胶上的快速色谱法来纯化,以提供555mg(78%)的作为白色固体的标题化合物。 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =414.1; R_T =1.76min;纯度=99.3%。HPLC条件:柱:Xbridge®C18,3.5 μm ,4.6 \times 30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈, ^1H NMR(500MHz,DMSO) δ 2.32(s,3H),2.54-2.52(m,2H),2.90(dd, J =13.5,7.7Hz,1H),3.10(dd, J =13.5,5.5Hz,1H),3.57(s,3H),3.96-3.89(m,1H),4.21(t, J =7.0Hz,1H),4.32-4.27(m,2H),7.33(td, J =7.4,1.1Hz,2H),7.45-7.39(m,3H),7.67(d, J =7.4Hz,2H),7.89(d, J =7.5Hz,2H)。

[0375]

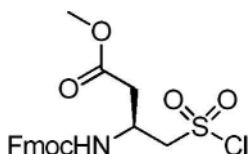


[0376] (S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-甲氧基-4-氧代丁烷-1-磺酸:

[0377] 在0 $^{\circ}\text{C}$,将在水中的过氧化氢的30%w/w溶液(1.3mL)添加至甲酸(5.0mL)。将反应混合物在该温度搅拌持续1h。添加在甲酸(4.0mL)中的(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(乙酰基硫代)丁酸甲酯的悬浮液。将反应混合物在室温搅拌持续18h。将溶剂蒸发,并且然后将粗产物与甲苯和DCM/甲苯的混合物共蒸发(co-evaporate),以提供554mg(98%)的作为浅橙色固体的标题化合物。 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =420.1; R_T =1.31min;纯度=87.7%。

HPLC条件:柱: **Xbridge®** C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈, ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 2.54-2.51 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 3.06 (dd, J=15.8, 5.0Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.13-4.08 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.32 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.41 (dd, J=7.4, 6.5Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.88 (d, J=7.5Hz, 2H)。

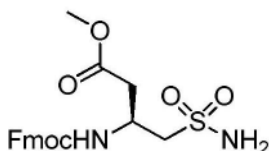
[0378]



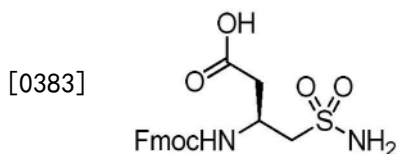
[0379] (S)-3-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(氯磺酰基)丁酸甲酯:

[0380] 将包含三滴DMF的亚硫酸氯 (1.4mL, 20mmol, 15当量) 添加至 (S)-2-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-甲氧基-4-氧代丁烷-1-磺酸 (554mg, 1.32mmol, 1.00当量)。将反应混合物在室温搅拌持续3天并在40 $^{\circ}\text{C}$ 加热持续1.5h。将挥发物蒸发, 并将混合物与DCM共蒸发2 \times , 以提供550mg (95%) 的作为深橙色固体的标题化合物。 m/z (M+H) $^{+}$ =438.1; R_T =1.77min; 纯度=94.8%。HPLC条件: 柱: **Xbridge®** C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。 ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 2.68 (dd, J=13.4, 4.5Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, J=7.7Hz, 1H), 2.62 (dd, J=13.8, 7.8Hz, 1H), 3.06 (dd, J=15.7, 5.0Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 3H), 7.26 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.88 (d, J=7.5Hz, 2H)。

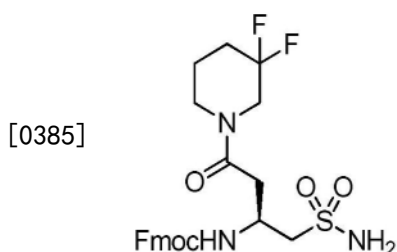
[0381]



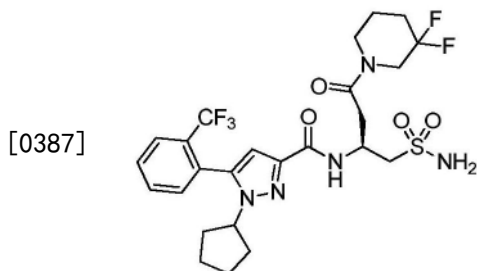
[0382] (S)-3-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氨磺酰基丁酸甲酯: 将氢氧化铵的浓水溶液 (0.22mL, 3.1mmol, 5.0当量) 添加至在THF (3.1mL) 中的 (S)-3-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(氯磺酰基)丁酸甲酯 (275mg, 0.628mmol, 1.00当量) 的溶液。将反应混合物搅拌持续2min, 并将溶剂蒸发。粗产物通过使用在己烷中的乙酸乙酯的溶液 (5%至60%) 的在硅胶上的快速色谱法来纯化, 以提供140mg (53%) 的作为浅橙色固体的标题化合物。 m/z (M+H) $^{+}$ =419.1; R_T =1.52min; 纯度=>95%。HPLC条件: 柱: **Xbridge®** C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。 ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 2.64-2.58 (m, 1H), 2.80 (dd, J=15.8, 4.7Hz, 1H), 3.18 (dd, J=14.0, 6.9Hz, 1H), 3.25 (dd, J=14.0, 6.0Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.31-4.19 (m, 4H), 6.92 (s, 2H), 7.32 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.89 (d, J=7.5Hz, 2H)。



[0384] (S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氨磺酰基丁酸:将HCl(浓的, 1.1mL)添加至在AcOH(11mL)中的(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氨磺酰基丁酸甲酯(140mg, 0.335mmol, 1.00当量)的溶液。将反应混合物在100℃加热持续15h。将反应混合物倾倒在70mL的水中并添加乙酸乙酯。将相分离,并且有机层用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗制的混合物与二噁烷和DCM共蒸发,以提供122mg(90%)的作为浅黄色固体的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=405.2; R_T =1.45min; 纯度=96.6%。HPLC条件:柱: Xbridge®C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。



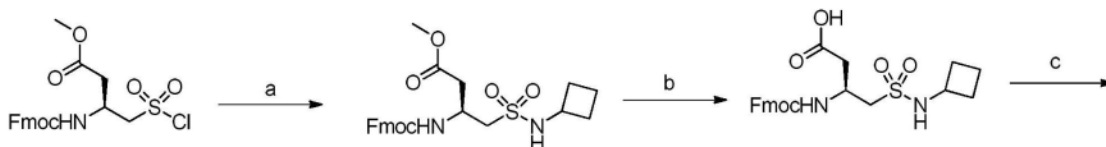
[0386] (S)-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代-1-氨磺酰基丁-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯:在0℃,将HATU(126mg, 0.332mmol, 1.10当量)添加至在DMF(1.2mL)中的(S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氨磺酰基丁酸(122mg, 0.302mmol, 1.00当量)、HOAt(41mg, 0.30mmol, 1.0当量)、3,3-二氟哌啶盐酸盐(95mg, 0.60mmol, 2.0当量)和二异丙基乙胺(0.16mL, 0.91mmol, 3.0当量)的溶液。将反应在室温搅拌持续3天。添加水,随后是乙酸乙酯。将相分离,并且有机层用饱和的含水NaHCO₃洗涤(3×),用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗产物通过使用在DCM中的MeOH的溶液(0%至5%)的在硅胶上的快速色谱法来纯化,以提供136mg(89%)的作为浅橙色固体的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=508.2; R_T =1.65min; 纯度=97.2%。HPLC条件:柱: Xbridge®C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.62-1.53 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 3H), 2.77-2.70 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, J=7.1Hz, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 3H), 6.88 (d, J=5.5Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.68 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.89 (d, J=7.5Hz, 2H)。



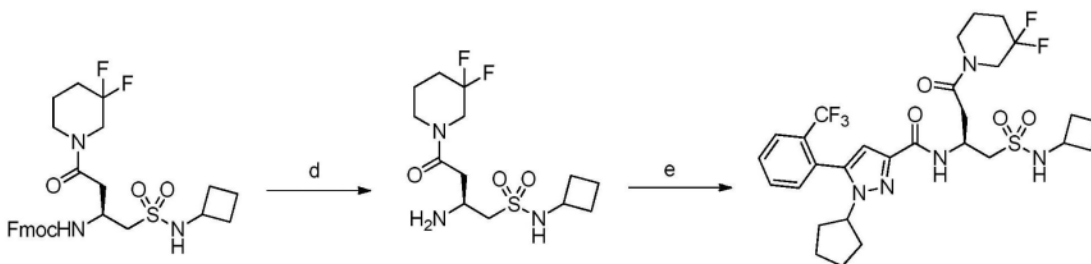
[0388] (S)-1-环戊基-N-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代-1-氨磺酰基丁-2-基)-5-(2-

(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:将二乙胺(0.28mL,2.7mmol,10当量)添加至在乙腈(2.7mL)中的(S)-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代-1-氨磺酰基丁-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(135mg,0.266mmol,1.00当量)的溶液。将反应搅拌持续1.5h。将溶剂蒸发并将粗制的混合物与DCM共蒸发2×以提供118mg的粗制的胺(64%w/w,考虑到假定的定量收率),所述粗制的胺按原样使用。将HATU(16mg,0.041mmol,1.1当量)添加至在DMF(0.2mL)中的1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(12mg,0.037mmol)、HOAt(5.0mg,0.037mmol,1.0当量)和二异丙基乙胺(19μL,0.11mmol,3.0当量)的溶液。添加在DMF(0.17mL)中的粗制的胺(16mg,0.037mmol,1.0当量,64%w/w)的悬浮液。将反应混合物搅拌持续2h。将反应放置在C-18柱的顶部,并通过使用在水中的MeCN的溶液(包含10mM的甲酸铵,pH=3.8)(5%至65%)的反相色谱法来纯化。合并级分并冻干以给出10mg的标题化合物,所述标题化合物通过使用在水中的MeCN的溶液(包含10mM的甲酸铵,pH=3.8)(45%至65%)的半制备型HPLC-MS(柱X-Bridge 30×50)来进一步纯化。合并级分并冻干,以提供2.2mg(10%)的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=592.3;R_T=1.76min;纯度>99%。HPLC条件:柱:Xbridge®C18,3.5μm,4.6×30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ8.10和8.05(d,J=8.6Hz,1H,NH,旋转异构体),1.64-1.45(m,4H),1.73-1.65(m,1H),2.10-1.76(m,10H),2.22-2.12(m,2H),2.84-2.73(m,1H),3.02-2.88(m,1H),3.28-3.23(m,4H),3.60-3.37(m,3H),3.91-3.68(m,3H),4.20(五重峰,J=7.4Hz,1H),4.70-4.65(m,1H),6.63(s,1H),7.57-7.51(m,2H),7.76(t,J=7.6Hz,1H),7.82(t,J=7.4Hz,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H)。

[0389] 方案11:(S)-N-(1-(N-环丁基氨磺酰基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

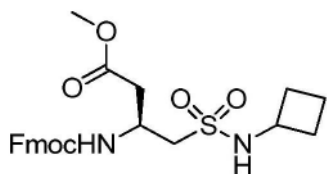


[0390]



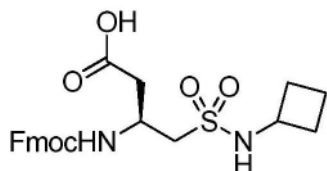
[0391] 试剂和条件:(a) 环丁基胺,THF,室温,10min;(b) HCl,AcOH,H₂O,100℃;(c) 3,3-二氟哌啶盐酸盐,i-PrNEt₂,DMF,0℃,室温,3天;(d) Et₂NH,CH₃CN,1.5h;(e) 1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸,HATU,HOAt,i-PrNEt₂,DMF,室温,2h。

[0392]



[0393] (S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(N-环丁基氨磺酰基)丁酸甲酯: 将环丁基胺(0.13mL, 1.6mmol, 2.5当量)添加至在THF(3.1mL)中的(S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(氯磺酰基)丁酸甲酯(275mg, 0.628mmol)的溶液。将反应混合物搅拌持续10min, 并将溶剂蒸发。粗产物通过使用在己烷中的乙酸乙酯的溶液(5%至60%)的在硅胶上的快速色谱法来纯化, 以提供159mg(54%)的作为橙色粘稠油的标题化合物。 m/z $(M+H)^+ = 473.1$; $R_T = 1.72\text{min}$; 纯度 $>95\%$ 。HPLC条件: 柱: **Xbridge®** C18, 3.5 μm , 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。 ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.59-1.48 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.58 (dd, $J=15.7, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.76 (dd, $J=15.7, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.10 (dd, $J=14.2, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J=14.1, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.70 (六重峰, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.41 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)。

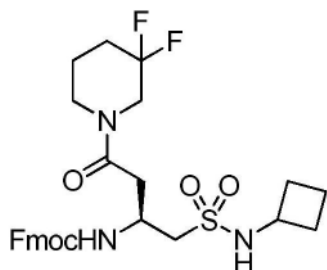
[0394]



[0395] (S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(N-环丁基氨磺酰基)丁酸

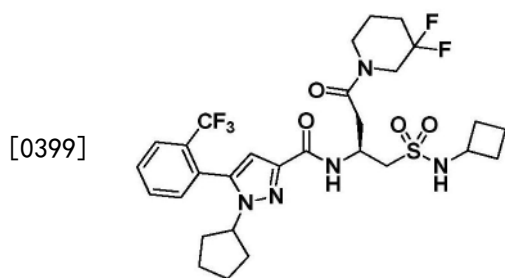
[0396] 将HCl(浓, 0.84mL)添加至在AcOH(8.4mL)中的(S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(N-环丁基氨磺酰基)丁酸甲酯(140mg, 0.335mmol, 1.00当量)的溶液。将反应混合物在100 $^{\circ}\text{C}$ 加热持续15h。将反应混合物倾倒在70mL的水中并添加乙酸乙酯。将相分离, 并且有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗制的混合物与二噁烷和DCM共蒸发, 以提供81mg(70%)的作为浅棕色固体的标题化合物。 m/z $(M+H)^+ = 459.2$; $R_T = 1.64\text{min}$; 纯度 $= 98.1\%$ 。HPLC条件: 柱: **Xbridge®** C18, 3.5 μm , 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。

[0397]



[0398] (S)-(1-(N-环丁基氨磺酰基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯: 在0 $^{\circ}\text{C}$, 将HATU(74mg, 0.19mmol, 1.10当量)添加至在DMF(0.7mL)中的(S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(N-环丁基氨磺酰基)丁酸(81mg, 0.18mmol, 1.0当量)、HOAt(24mg, 0.18mmol, 1.0当量)、3,3-二氟哌啶盐酸盐(56mg,

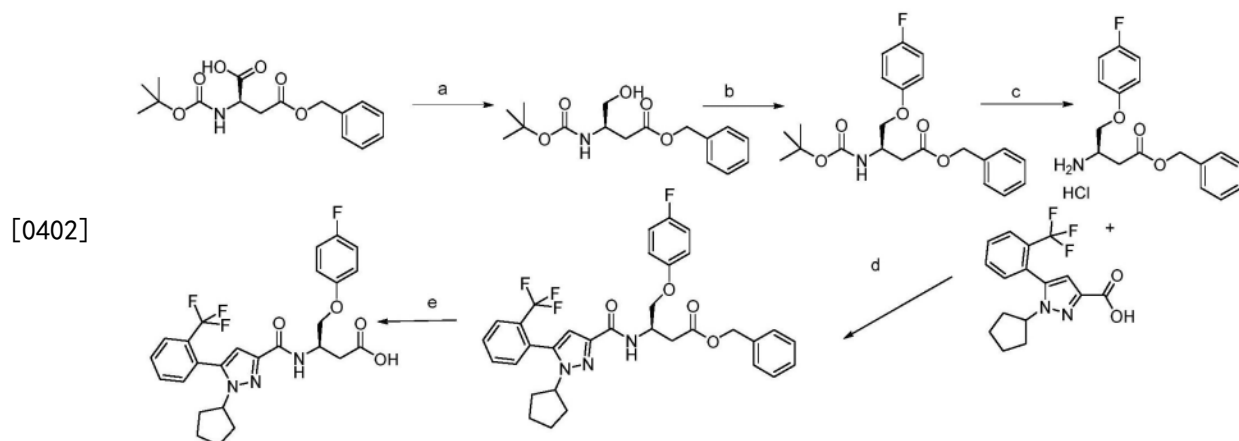
0.35mmol, 2.0当量)和二异丙基乙胺(92 μ L, 0.53mmol, 3.0当量)的溶液。将反应在室温搅拌持续3天。添加水,随后是乙酸乙酯。将相分离,并且有机层用饱和的含水NaHCO₃洗涤(3 \times),用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗产物通过使用在DCM中的MeOH的溶液(1%至2%)的在硅胶上的快速色谱法来纯化,以提供73mg(74%)的作为浅橙色固体的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=562.3; R_T =1.84min; 纯度=99.2%。HPLC条件:柱: Xbridge® C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.59-1.48 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 4H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.1Hz, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.68 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.89 (d, J=7.6Hz, 2H)。



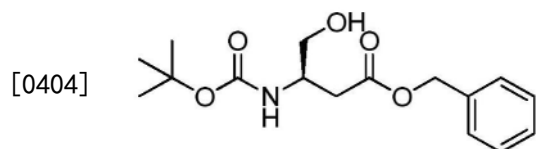
[0400] (S)-N-(1-(N-环丁基氨磺酰基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺: 将二乙胺(0.13mL, 1.3mmol, 10当量)添加至在乙腈(1.3mL)中的(S)-(1-(N-环丁基氨磺酰基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(73mg, 0.13mmol, 1.0当量)的溶液。将反应搅拌持续1.5h。将溶剂蒸发并将粗制的混合物与DCM共蒸发2 \times 以提供68mg的粗制的胺(65%w/w, 考虑到假定的定量收率), 所述粗制的胺按原样使用。将HATU(17mg, 0.046mmol, 1.1当量)添加至在DMF(0.22mL)中的1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(14mg, 0.042mmol)、HOAt(5.7mg, 0.042mmol, 1.0当量)和二异丙基乙胺(22 μ L, 0.13mmol, 3.0当量)的溶液。添加在DMF(0.20mL)中的粗制的胺(22mg, 0.042mmol, 1.0当量, 65%w/w)的悬浮液。将反应混合物搅拌持续2h。添加水,随后是乙酸乙酯。将相分离,并且有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤2 \times ,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗产物通过使用在水中的MeCN的溶液(包含10mM的甲酸铵, pH=3.8)(55%至75%)的半制备型HPLC-MS(柱X-Bridge 30 \times 50)来纯化。合并纯的级分并冻干,以提供6.7mg(25%)的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=646.3; R_T =1.93min; 纯度=>99%。HPLC条件: 柱: Xbridge® C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.15和8.11 (d, J=8.4Hz, 1H, NH, 旋转异构体), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.61-3.42 (m, 3H), 3.91-3.70 (m, 2H), 4.20 (五重峰, J=7.2Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.5Hz, 1H)。

[0401] 方案12: (R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-(4-

氟苯氧基)丁酸的制备

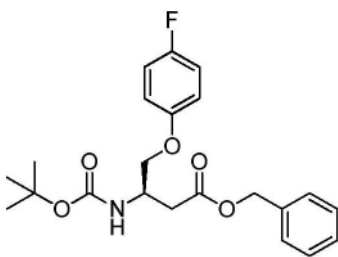


[0403] 试剂和条件: (a) 氯甲酸异丁酯, N-甲基吗啉, THF, -20°C , 1h; NaBH_4 , MeOH, 1h; (b) 对氟苯酚, PPh_3 , 二酰胺, 室温, 18h; (c) 在二噁烷中的4M HCl, 室温, 2h; (d) 1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸, HATU, HOAt, DIPEA, DMF, 室温, 2h; (e) H_2 (气球), EtOH, 10% Pd/C, 16h。



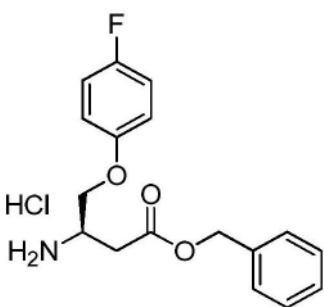
[0405] (R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基丁酸苄酯: 在氮气下, 向Boc-D-Asp (βOBn)-OH (10.00g, 30.93mmol, 1.00当量) 的搅拌的和冷却的 (-20°C , 冷冻冷却 (CryoCool)) THF (150mL) 溶液中添加N-甲基吗啉 (3.40mL, 30.93mmol, 1.00当量)。接下来, 经过45min (注射泵) 添加氯甲酸异丁酯 (4.01mL, 30.93mmol, 1.00当量)。将产生的白色悬浮液搅拌1小时。一次性添加硼氢化钠 (3.51g, 92.79mmol, 3.00当量), 混合物在冷却下搅拌1小时。经过约30min 逐滴地添加甲醇 (50mL)。将混合物搅拌30min, 然后缓慢地添加 (经过30min) 40mL的含水1M KHSO_4 , 搅拌继续15min, 然后将有机溶剂蒸发。残余物用30ml的含水1M HCl处理并用 $2 \times 100\text{mL}$ EtOAc提取产物。汇集有机提取物, 用25mL的含水1M HCl、25ml饱和的含水 NaHCO_3 、25mL水、25ml饱和的含水NaCl洗涤。溶液经 (MgSO_4) 干燥, 过滤, 蒸发滤液。纯化残余物CombiFlash® 100g 柱, DCM等度5min, 然后在15min内至10% MeOH/DCM。汇集最纯的级分, 将溶剂蒸发, 残余物在高真空下干燥过夜, 以产生标题化合物, 3.0g (31%) 澄清的稠的油。 m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ -Boc = 210.1; R_T = 1.48min; 纯度 = 80%。HPLC条件: 柱: Xbridge® C18, $3.5\mu\text{m}$, $4.6 \times 30\text{mm}$; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。 ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.36 (s, 9H), 2.37 (dd, J = 15.3, 8.6Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 15.2, 5.2Hz, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 4.77 (t, J = 5.7Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.67 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H)。

[0406]



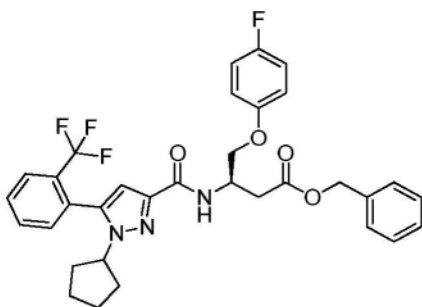
[0407] (R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-氟苯氧基)丁酸苄酯:在氮气下,向(R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基丁酸苄酯(100mg,0.320mmol,1.00当量)的搅拌的冰冷的甲苯(3mL)溶液中添加对氟苯酚(47mg,0.420mmol,1.30当量)、三苯基膦(110mg,0.420mmol,1.30当量)以及最后二酰胺(72mg,0.420mmol,1.30当量)。将悬浮液在冷却下搅拌1小时,允许加温至室温,搅拌过夜。将溶剂蒸发,纯化残余物CombiFlash®,4g柱,干法充填,10%乙酸乙酯/己烷等度3min,然后在15min内至50:50EtOAc:己烷。汇集包含产物的级分并将溶剂蒸发。残余物仍然是不纯的。纯化残余物,CombiFlash®,12g柱,己烷,等度4min,然后在10min内至5% iPrOH/己烷。汇集最纯的级分,将溶剂蒸发,残余物在高真空下干燥,以给出作为澄清油的标题化合物,62mg (48%)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ1.36 (s, 9H), 2.58 (dd, J=14.6, 8.0Hz, 1H), 2.67 (dd, J=15.6, 5.9Hz, 1H), 3.83 (dd, J=9.6, 6.2Hz, 1H), 3.92 (dd, J=9.6, 5.9Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 6H)。

[0408]



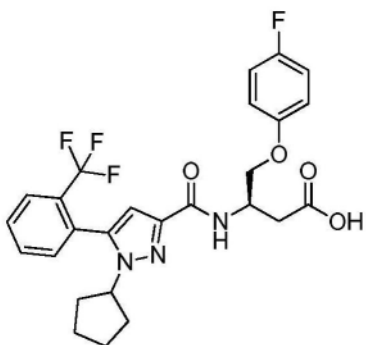
[0409] (R)-3-氨基-4-(4-氟苯氧基)丁酸苄酯盐酸盐:将(R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-氟苯氧基)丁酸苄酯(60mg,0.15mmol,1.00当量)溶解在3mL的HCl 4N/二噁烷溶液中。将溶液在室温搅拌2小时;将氮气在溶液中鼓泡持续1小时以尽可能多地除去HCl。将溶剂蒸发;向油状残余物中添加1mL二乙醚。产物是可溶的;缓慢地添加己烷(约0.5mL)以获得白色沉淀物。将悬浮液声处理5min,然后以3000rpm离心10min,倾析上清液。将残余的固体再悬浮在1.5mL二乙醚中,声处理10min,以3000rpm离心10min,倾析上清液,将固体在高真空下干燥,以给出作为白色固体的标题化合物,36mg (71%)。m/z (M+H)⁺=304.0;R_T=1.32min;纯度=91.3%。HPLC条件:柱:Xbridge® C18,3.5μm,4.6×30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ2.89 (d, J=6.7Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 4.09 (dd, J=10.4, 6.2Hz, 1H), 4.18 (dd, J=10.4, 3.8Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 5H), 8.36 (s, 宽, 3H)。

[0410]



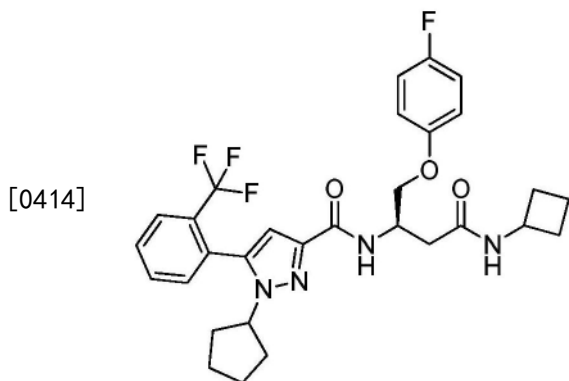
[0411] (R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-(4-氟苯氧基)丁酸苄酯:在氮气下,向1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(42mg, 0.130mmol, 1.25当量)的搅拌的DMF(1mL)溶液中添加HATU(49mg, 0.130mmol, 1.25当量)、HOAt(18mg, 0.130mmol, 1.25当量)和DIPEA(72 μ L, 0.412mmol, 4.00当量)。将黄色溶液搅拌10min,然后添加(R)-3-氨基-4-(4-氟苯氧基)丁酸苄酯盐酸盐(32mg, 0.103mmol, 1.00当量)。将溶液在室温搅拌2小时,用EtOAc(20mL)稀释,用2 \times 10mL含水0.5N柠檬酸、3 \times 10mL饱和的含水NaHCO₃、10mL饱和的含水NaCl洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,将滤液蒸发。纯化残余物, **CombiFlash**[®], 12g柱, 10%EtOAc/己烷等度3min,然后在10min内至50%EtOAc/己烷。汇集最纯的级分,将溶剂蒸发,残余物在高真空下干燥,以给出作为透明的无定形固体的标题化合物, 34mg (61%)。m/z (M+H)⁺=610.4; R_T=2.17min; 纯度=87.0%。HPLC条件:柱: **Xbridge**[®] C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.58-1.45 (m, 2H), 2.05-1.72 (m, 6H), 2.91-2.83 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.54 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.7Hz, 1H)。

[0412]



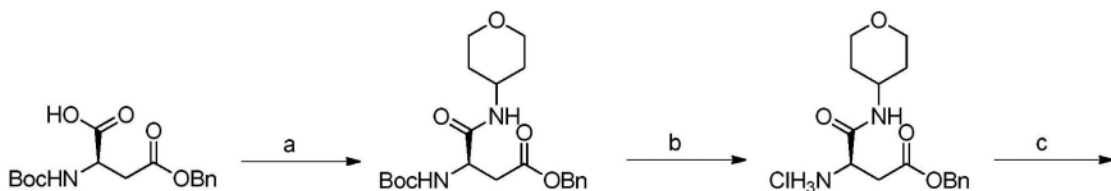
[0413] (R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-(4-氟苯氧基)丁酸:在氮气下,向(R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-(4-氟苯氧基)丁酸苄酯(30mg, 0.050mmol, 1.00当量)的搅拌的EtOAc(5mL)溶液中添加Pd/C 10% (25mg)。将系统吹扫3 \times H₂,然后氢化(H₂气球)过夜。将混合物通过**Celite**[®]过滤,滤饼用3 \times 10mL EtOAc洗涤,汇集滤液,将溶剂蒸发。纯化残余物, **CombiFlash**[®], 12g C18柱, 1min, 等度含水的10mM碳酸氢铵,然后在12min内至50%乙腈/含水的10mM碳酸氢铵。汇集最纯的级分,蒸发乙腈,将剩余的水溶液冷冻并冻干,以给出作为固体的标题化合物15mg

(58%)。m/z (M+H)⁺=520.3; R_T=1.85min; 纯度=92.2%。HPLC条件: 柱: Xbridge®C18, 3.5 μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.46 (m, 2H), 2.15-1.80 (m, 6H), 2.98-2.88 (m, 2H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.24 (dd, J=9.5, 4.0Hz, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.67 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H)。

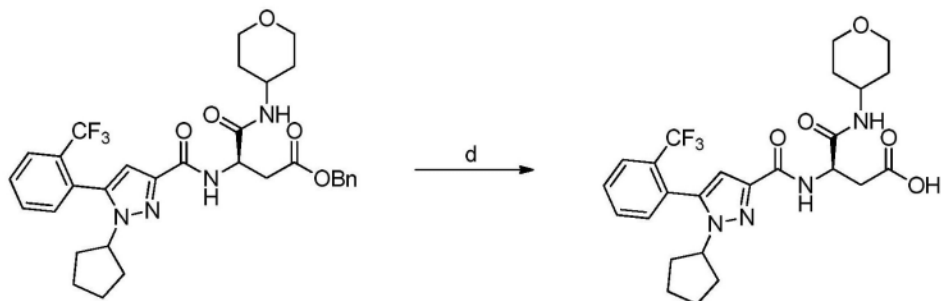


[0415] (R)-N-(4-(环丁基氨基)-1-(4-氟苯氧基)-4-氧代丁-2-基)-1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺: 在氮气下, 向(R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-(4-氟苯氧基)丁酸(12mg, 0.023mmol, 1.00当量)的搅拌的DMF (500μL) 溶液中添加HATU (13mg, 0.035mmol, 1.50当量)、HOAt (4.8mg, 0.035mmol, 1.50当量) 和DIPEA (16μL, 0.092mmol, 4.00当量)。将黄色溶液搅拌10min, 然后添加环丁基胺 (3.3mg, 0.046mmol, 2.00当量)。将溶液在室温搅拌4小时, 用EtOAc (20ml) 稀释, 用2×10ml 含水的0.5N柠檬酸、3×10ml饱和的含水NaHCO₃、10ml饱和的含水NaCl洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 将滤液蒸发。纯化残余物, CombiFlash® 12g柱, DCM等度2min, 在6min内至2% MeOH/DCM。汇集最纯的级分, 将溶剂蒸发, 残余物在高真空下干燥, 以给出作为透明的无定形固体的标题化合物, 5.2mg (40%)。m/z (M+H)⁺=573.4; R_T=1.95min; 纯度=98.5%。HPLC条件: 柱: Xbridge®C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.64-1.47 (m, 4H), 2.02-1.75 (m, 8H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.55 (dd, J=14.6, 7.0Hz, 1H), 3.98 (dd, J=9.9, 6.2Hz, 1H), 4.24-4.07 (m, 3H), 4.62-4.53 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.53 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.7Hz, 1H)。

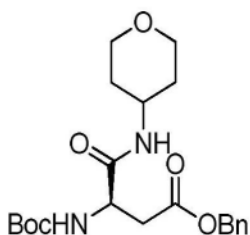
[0416] 方案13: (R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丁酸的制备



[0417]



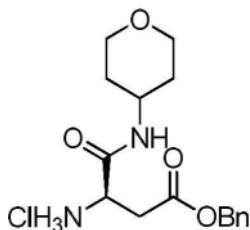
[0418] 试剂和条件: (a) 四氢-2H-吡喃-4-胺, EDC • HCl, HOBt, N-甲基吗啉, DMF, 0℃至室温, 15h; (b) 在二噁烷中的4M HCl, 室温, 18h; (c) 1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸, HATU, DIPEA, DMF, 2h; (d) H₂ (气球), EtOH, 10% Pd/C, 15h。



[0419]

[0420] (R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丁酸苄酯:

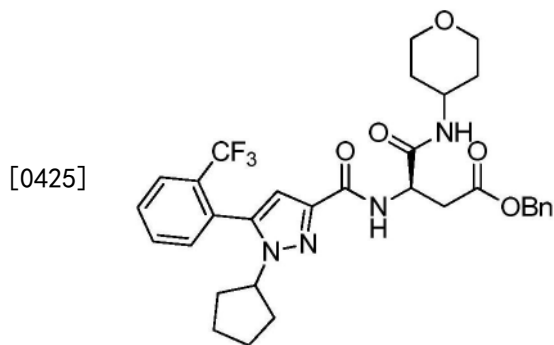
[0421] 将HOBt (240mg, 1.78mmol, 1.15当量) 添加至在DMF (10mL) 中的 (R)-4-(苄氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代丁酸 (500mg, 1.55mmol) 和四氢-2H-吡喃-4-胺 (240mg, 1.55mmol) 的溶液。在0℃添加EDC·HCl (296mg, 1.55mmol) 和N-甲基吗啉 (202mg, 2.00mmol), 并将反应混合物在室温搅拌持续15h。添加乙酸乙酯, 并且混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液、用盐水 (2×) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗产物通过使用在己烷中的乙酸乙酯的溶液 (10%至20%) 的在硅胶上的快速色谱法来纯化, 以提供488mg (78%) 的作为白色固体的标题化合物。 m/z (M+H)⁺ = 407.2; R_T = 1.51min; 纯度 > 95%。HPLC条件: 柱: Xbridge® C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。



[0422]

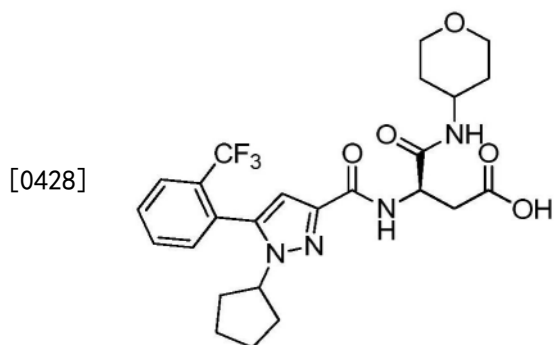
[0423] (R)-3-氨基-4-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丁酸苄酯盐酸盐:

[0424] 将在二噁烷中的4M HCl (3.0mL, 12mmol)添加至(R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丁酸苄酯(488mg, 1.20mmol)。将反应在室温搅拌持续18h。添加饱和的NaHCO₃水溶液(25mL), 随后是6N NaOH, 直到pH=10。混合物用在DCM中的THF的溶液(1:3)提取4×, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 以提供415mg (定量收率)的作为白色泡沫状物的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=307.2; R_T =1.00min; 纯度=>95%。HPLC条件: 柱: Xbridge® C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。



[0426] (R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丁酸苄酯:

[0427] 将HATU(121mg, 0.31mmol)添加至在DMF(1mL)中的1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(94mg, 0.19mmol)、HOAt(39mg, 0.29mmol)和二异丙基乙胺(150μL, 0.87mmol)的溶液。将反应混合物搅拌持续10min, 并添加在DMF(0.85mL)中的(R)-3-氨基-4-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丁酸苄酯盐酸盐(99mg, 0.29mmol)的溶液。将反应混合物在室温搅拌持续2h。添加水, 随后是乙酸乙酯。将相分离, 并且有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤2×, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗产物通过使用在己烷中的乙酸乙酯的溶液(20%至40%)的在硅胶上的快速色谱法来纯化, 以提供85mg的作为无色粘稠油的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=613.4; R_T =1.87min; 纯度=99.5%。HPLC条件: 柱: Xbridge® C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。

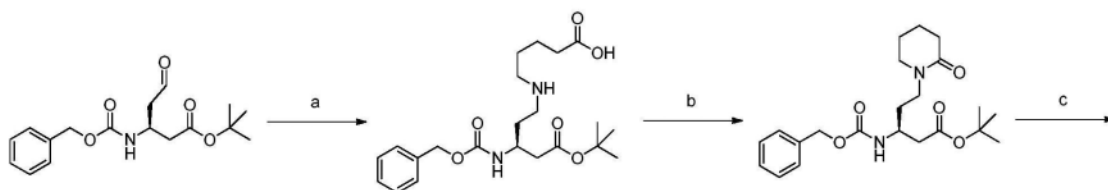


[0429] (R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丁酸:

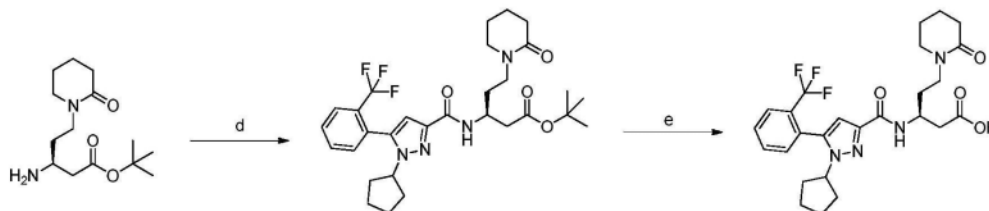
[0430] 将10%Pd/C(10mg)添加至包含在EtOH(0.5mL)中的(R)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-4-氧代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丁酸苄酯

(85mg, 0.14mmol) 的溶液的氮气吹扫的烧瓶。将烧瓶放置在真空下持续30秒并放回氮气下。此程序再进行一次。将烧瓶再次放回在真空下, 并且通过隔膜插入氢气气球。将反应剧烈地搅拌持续15h。将烧瓶放置在真空下持续30秒并放回氮气下。此程序再进行两次。溶液在 **Celite®** 上过滤, 固体滤饼用 EtOH 洗涤, 并且将滤液蒸发, 以提供 61mg (85%) 的作为白色固体的标题化合物。将一半化合物溶解在乙腈和水的混合物中并冻干, 以给出 23mg 的白色固体。m/z (M+H)⁺ = 523.2; R_T = 1.51min; 纯度 = 99.1%。HPLC 条件: 柱: **Xbridge®** C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂 A: pH 3.8 在水中的 10mM 甲酸铵; 洗脱剂 B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.48-1.36 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 3H), 2.78-2.66 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 3H), 4.21 (quint, J=7.4Hz, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.14-8.00 (m, 2H), 12.43-12.22 (m, 1H)。

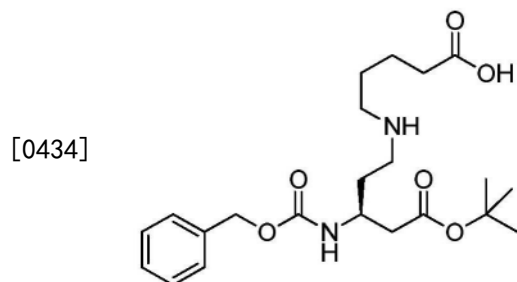
[0431] 方案14: (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)戊酸的制备



[0432]



[0433] 试剂和条件: (a) 5-氨基戊酸, NaBH(OAc)₃, MeOH, 室温, 1h; (b) HATU, HOAt, DIPEA, DMF, 室温, 1h; (c) H₂ (气球), EtOAc, 10% Pd/C, 4h; (d) 1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸, HATU, HOAt, DIPEA, DMF, 室温, 3h; (e) 在二噁烷中的 4N HCl, 室温, 18h。

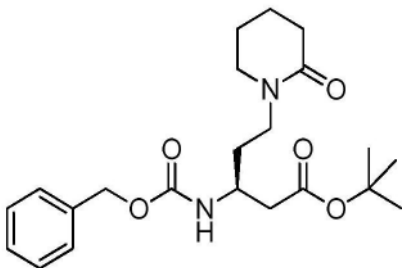


[0434]

[0435] (S)-5-((3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)氨基)戊酸: 在氮气下, 向 5-氨基戊酸 (38mg, 0.372mmol, 1.20 当量) 的搅拌的甲醇 (2mL) 溶液中添加在 1mL 甲醇中的 (S)-3-((3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (100mg, 0.310mmol)。将溶液在室温搅拌 1 小时, 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (79mg, 0.372mmol, 1.2 当量)。将溶液搅拌另外一小时, 将溶剂蒸发, 纯化残余物 **CombiFlash®**, 30g 柱 (C18), 10mM 含水的甲酸铵等度

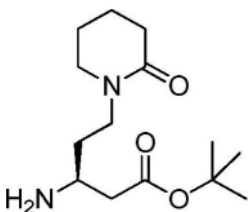
5min,然后在10min内至50%含水AF-乙腈,等度8min,然后在10min内至100%乙腈。汇集最纯的级分,将溶剂蒸发(旋转蒸发仪,45℃,高真空),将残余物再溶解在乙醇(30mL)中,将溶剂再蒸发,残余物在高真空下干燥,以给出标题化合物,59mg (45%) 无定形固体。 m/z (M+H)⁺ = 423.4; R_T = 1.28min; 纯度 = 92.7%。HPLC条件: 柱: **Xbridge®** C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.36 (s, 9H), 1.70-1.42 (m, 6H), 2.16 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 3H), 4.40-3.20 (m, 4H), 5.05-4.97 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 5H), 8.37 (s, 宽, 1H)。

[0436]



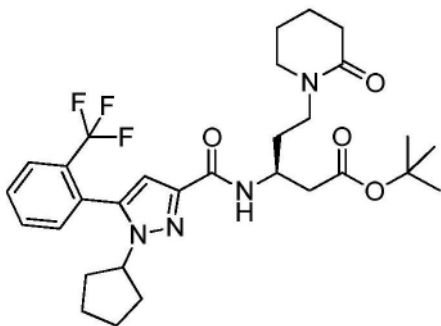
[0437] (S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯: 在氮气下, 向(S)-5-((3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊基)氨基)戊酸(55mg, 0.130mmol, 1.00当量)的搅拌的DMF(500 μ L)溶液中添加DIPEA(90 μ L, 0.520mmol, 4.00当量), 随后是H0At(28mg, 0.208mmol, 1.60当量)和HATU(74mg, 0.195mmol, 1.50当量)。将黄色溶液在室温搅拌1小时, 用EtOAc(20mL)稀释, 用4 \times 10mL饱和的含水NaHCO₃, 2 \times 10mL饱和的含水NaCl洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 将滤液蒸发。粗材料按原样用于下一转化。 m/z (M+H)⁺ = 405.2; R_T = 1.57min; 纯度: 69%。HPLC条件: 柱: **Xbridge®** C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.36 (s, 9H), 1.73-1.50 (m, 6H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 3.31-3.12 (m, 4H), 3.82-3.74 (m, 1H), 5.07-4.95 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H)。

[0438]



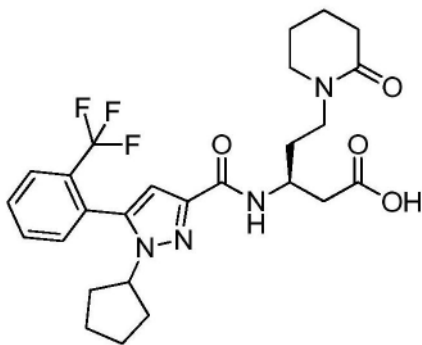
[0439] (S)-3-氨基-5-(2-氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯: 在氮气下, 向(S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(25mg, 0.062mmol, 1.00当量)的搅拌的EtOAc(5mL)溶液中添加Pd/C 10%(50mg)。系统用H₂吹扫3 \times , 然后氢化(气球)4小时。混合物经**Celite®**过滤(在氮气流下), 滤饼用4 \times 10mL EtOAc洗涤, 汇集所有滤液, 将溶剂蒸发。残余物在高真空下干燥过夜以给出作为玻璃状固体的标题化合物, 6.8mg (41%)。粗材料按原样用于下一转化。

[0440]



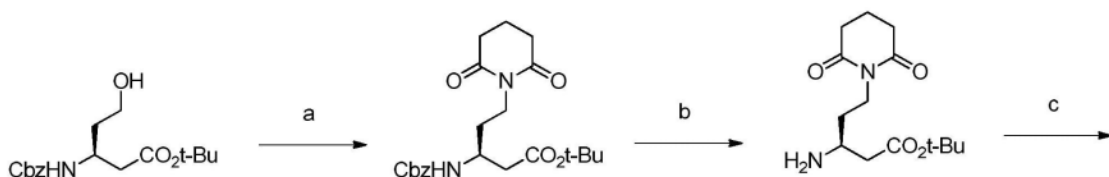
[0441] (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯:在氮气下,向1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(9.4mg,0.029mmol,1.20当量)的搅拌的DMF(1mL)溶液中添加HATU(11mg,0.030mmol,1.25当量)、HOAt(4mg,0.030mmol,1.25当量)和DIPEA(17μL,0.096mmol,4.00当量)。将黄色溶液搅拌5min,然后添加(S)-3-氨基-5-(2-氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(6.8mg,0.024mmol,1.00当量)。将溶液在室温搅拌3小时,用EtOAc(20ml)稀释,用4×10ml饱和的含水NaHCO₃、10ml饱和的含水NaCl洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,将滤液蒸发。纯化残余物,CombiFlash®, 4g柱,等度DCM 1min,然后在12min内至5%EtOAc/DCM。汇集最纯的级分,将溶剂蒸发,残余物在高真空下干燥过夜,以给出标题化合物,9.4mg(68%)无定形固体。 m/z (M+H)⁺=577.4; R_T=1.90min;纯度:98%。HPLC条件:柱: Xbridge® C18,3.5μm,4.6×30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ1.45(s,9H),2.20-1.65(m,12H),2.40-2.28(m,2H),2.70-2.58(m,2H),3.46-3.17(m,3H),3.77-3.47(m,1H),1.60-1.48(m,2H),4.22-4.10(m,1H),4.43-4.34(m,1H),6.74(s,1H),7.31(d,J=7.2Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.66-7.56(m,2H),7.80(dd,J=7.9,1.0Hz,1H)。

[0442]

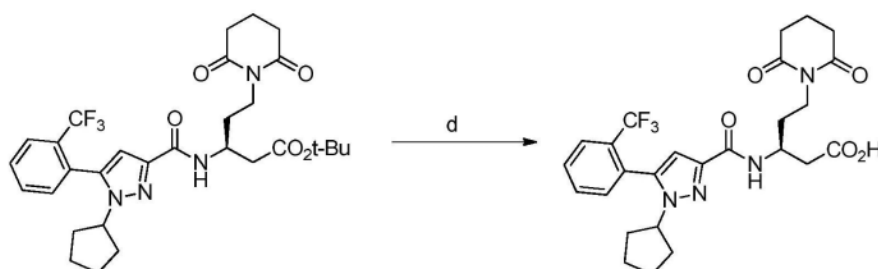


[0443] (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)戊酸叔丁酯:将(S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(9.0mg,0.016mmol,1.00当量)溶解在4N HCl/二噁烷(2mL)溶液中,并在室温搅拌3小时。将溶剂蒸发,残余物在高真空下干燥。纯化残余物,CombiFlash®, 12g C18柱,1min,等度含水10mM碳酸氢铵,然后在12min内至50%乙腈/含水10mM碳酸氢铵。汇集最纯的级分,蒸发乙腈,将剩余的水溶液冷冻并冻干,以给出标题化合物,8.0mg(96%)。 m/z (M+H)⁺=521.3;R_T=1.55min;纯度:96%。HPLC条件:柱: Xbridge® C18,3.5μm,4.6×30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:

pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.53-1.46 (m, 2H), 2.03-1.60 (m, 10H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 4H), 3.75-3.15 (m, 4H), 4.30-4.15 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 宽, 1H), 12.40-12.00 (s, 宽, 1H)。



[0444]

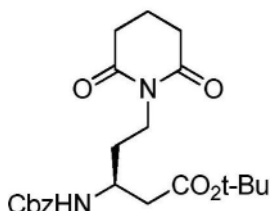


[0445] 试剂和条件: (a) 戊二酰亚胺, ADDP, PBu₃, i-PrNEt,

[0446] THF, 室温, 16h; (b) H₂ (气球), EtOAc, 10% Pd/C, 室温, 18h; (c) 1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸, HATU, HOAt, DIPEA, DMF, 室温, 18h; (d) 在二噁烷中的4N HCl, 室温, 18h。

[0447] (S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(2,6-二氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯

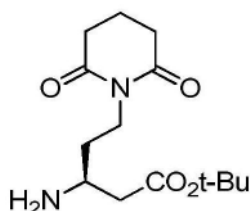
[0448]



[0449] 将在THF (0.6mL) 中的ADDP (41mg, 0.16mmol, 1.3当量) 的溶液添加至在THF (0.64mL) 中的 (S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-羟基戊酸叔丁酯 (40mg, 0.12mmol, 1.0当量)、戊二酰亚胺 (14mg, 0.12mmol, 1.0当量)、二异丙基乙胺 (24 μ L, 0.14mmol, 1.1当量) 和三丁基膦 (40 μ L, 0.16mmol, 1.3当量) 的溶液。将反应混合物在室温搅拌持续16h, 并用棉绒 (cotton wool) 在移液器中过滤。将水添加至滤液, 并且混合物用乙酸乙酯 (2 \times) 提取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗产物通过使用在己烷中的乙酸乙酯的溶液 (30%至60%) 的在硅胶上的快速色谱法来纯化, 以提供34mg (66%) 的作为浅黄色油的标题化合物。 m/z (M+H)⁺ = 419.3; R_T = 1.62min; 纯度 = >90%。HPLC条件: 柱: Xbridge® C18, 3.5 μ m, 4.6 \times 30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 5.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.15-5.03 (m, 2H), 3.95-3.79 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 4H), 2.51-2.44 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[0450] (S)-3-氨基-5-(2,6-二氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯:

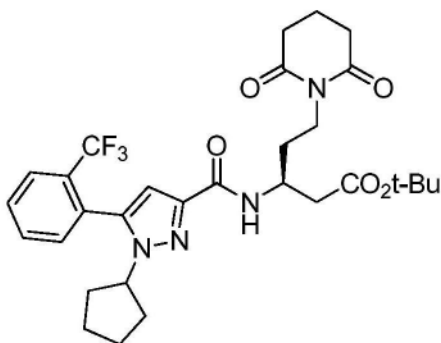
[0451]



[0452] 将10%Pd/C (10mg)添加至包含在EtOH (0.27mL)中的(S)-3-(((2,6-二氧代哌啶-1-基)氨基)-5-(2,6-二氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(34mg,0.081mmol,1.00当量)的溶液的氮气吹扫的烧瓶。将烧瓶放在真空下持续30秒并放回氮气下。此程序再进行一次。将烧瓶再次放回在真空下,并且通过隔膜插入氢气气球。将反应剧烈地搅拌持续18h。将烧瓶放在真空下持续30秒并放回氮气下。此程序再进行两次。将溶液在**Celite®**上过滤,固体滤饼用EtOH洗涤,并蒸发滤液。使获得的产物(23mg)再经历上文反应,此时使用乙酸乙酯作为溶剂,以提供7.5mg (32%)的作为无色油的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=285.3; R_T =1.08min;纯度=77.8%。HPLC条件:柱:**Xbridge®** C18,3.5 μ m,4.6 \times 30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈。

[0453] (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(2,6-二氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯

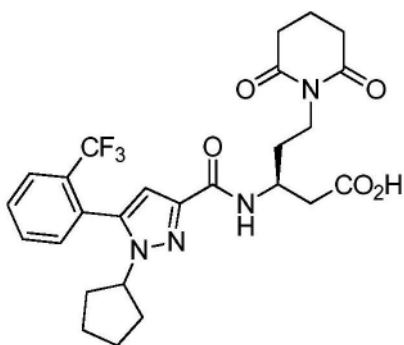
[0454]



[0455] 在0℃,将HATU (7.1mg,0.019mmol,1.1当量)添加至在DMF (0.17mL)中的1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(5.5mg,0.017mmol,1.0当量)、HOAt (2.3mg,0.017mmol,1.0当量)和二异丙基乙胺(8.9 μ L,0.051mmol,3.0当量)和(S)-3-氨基-5-(2,6-二氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(7.5mg,0.017mmol,1.0当量)的溶液。将反应混合物在室温搅拌持续18h。将混合物溶解在乙酸乙酯中并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,以提供6.5mg (65%,粗品)的标题化合物,所述标题化合物按原样使用。 m/z (M+H)⁺=591.3; R_T =1.93min;纯度=很难说。HPLC条件:柱:**Xbridge®** C18,3.5 μ m,4.6 \times 30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈。

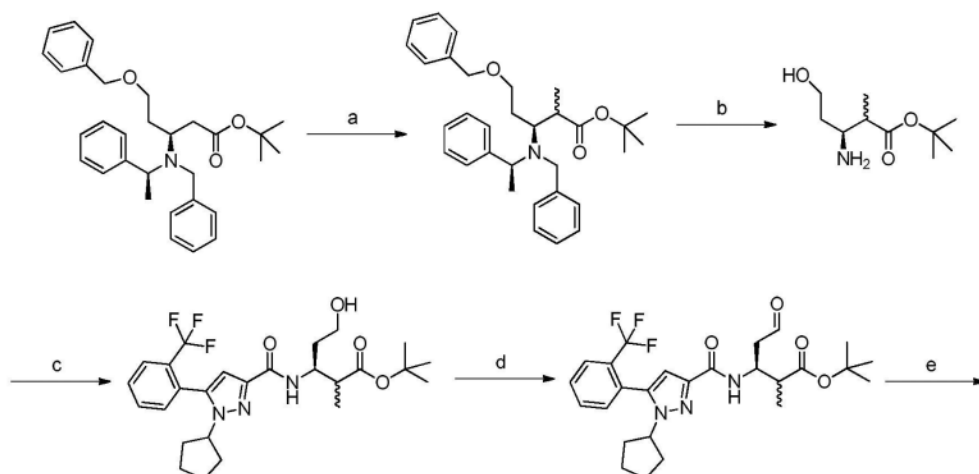
[0456] (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(2,6-二氧代哌啶-1-基)戊酸

[0457]

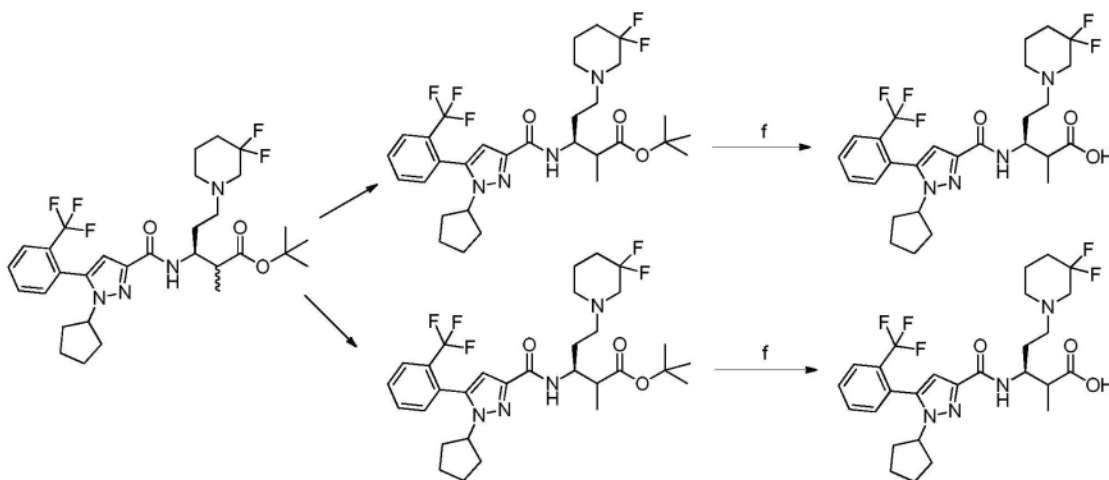


[0458] 将在二噁烷中的HCl的4M溶液(0.28mL,1.1mmol,100当量)添加至粗制的(S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(2,6-二氧代哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(6.5mg,0.011mmol,1.00当量)。将反应混合物在室温搅拌持续18h,并且将溶剂蒸发。粗产物通过使用在水中的MeCN的溶液(包含10mM的甲酸铵,pH=3.8)(40%至60%)的半制备型HPLC-MS(柱X-Bridge 30×50)来纯化。将纯的级分冻干,以提供0.65mg(11%)的作为白色固体的标题化合物。 m/z (M+H)⁺=535.3; R_T =1.60min;纯度=>99%。HPLC条件:柱:Xbridge® C18,3.5 μ m,4.6×30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:乙腈。¹H NMR(500MHz,CD₃CN) δ 7.88(d, J=7.3Hz,1H),7.74(t, J=7.1Hz,1H),7.69(t, J=7.4Hz,1H),7.52-7.46(m,2H),6.64(s,1H),4.32-4.22(m,2H),3.80-3.71(m,2H),2.68-2.61(m,1H),2.61-2.51(m,1H),2.54(t, J=6.7Hz,4H),2.10-2.05(m,2H),1.96-1.92(m,2H),1.88-1.77(m,6H),1.59-1.51(m,2H)。

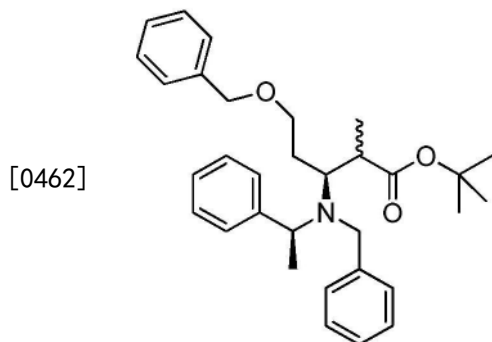
[0459] 方案15:(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸的制备



[0460]



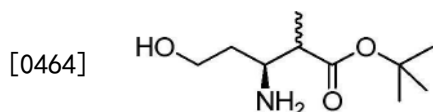
[0461] 试剂和条件: (a) LDA, -78°C, 1h; CH₃I, 78°C, 4h; (B) H₂, 10% Pd/C, 20% AcOH/EtOH, 50psi, 30h; (c) SOCl₂, 回流, 4h, 1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸, DIPEA, THF, 室温, 2h; (d) 戴斯-马丁, DCM, 室温, 16h; (e) 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐, NaBH₃(OAc)₃, MeOH, 室温, 1h; (f) 在二噁烷中的4N HCl, 室温, 4h。



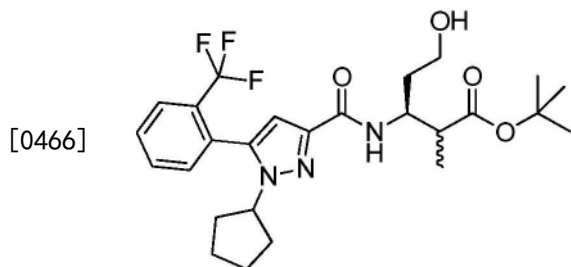
[0462]

[0463] (3S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(苄氧基)-2-甲基戊酸叔丁酯: 在-78°C, 在氮气下, 向新鲜蒸馏(经CaH₂)的二异丙胺(651μL, 4.64mmol, 2.20当量)的搅拌的THF(10mL)溶液中逐滴地添加n-BuLi 2.46M/己烷(1.80mL, 4.43mmol, 2.10当量)。将产生的溶液在-78°C搅拌1小时, 逐滴地添加溶解在THF(2mL)中的(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(苄氧基)戊酸叔丁酯(1.00g, 2.11mmol, 1.00当量), 在-78°C搅拌溶液2小时。逐滴地添加碘甲烷(525μL, 8.44mmol, 4.00当量), 在-78°C搅拌溶液4小时, 搅拌继续过夜, 在此时

间段期间温度升高至约-10℃。通过添加1ml饱和的含水NH₄Cl来猝灭反应,搅拌15min,将THF蒸发,残余物在饱和的含水NaHCO₃ (50ml) 和EtOAc (50ml) 之间分配。有机层用50ml饱和的含水NaHCO₃, 50mL饱和的含水NaCl洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,蒸发滤液,残余物在高真空中干燥,以给出标题化合物,953mg (92%) 稠的琥珀色油。 m/z (M+H)⁺=488.3;R_T=2.44min;纯度:93%。HPLC条件:柱: **Xbridge®** C18, 3.5μm, 4.6×30mm;梯度:5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B: 乙腈。¹H NMR (500MHz, DMSO, 构象异构体/旋转异构体的混合物) δ7.40-7.15 (m, 15H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.95-3.63 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 0.5H), 2.88-2.83 (m, 0.5H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.31; 1.32 (2s, 9H), 1.25-1.20 (m, 3H), 0.82-0.76 (m, 3H)。

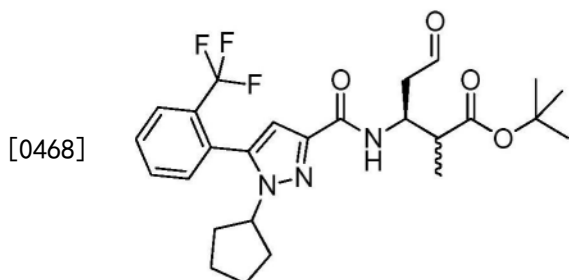


[0465] (3S)-3-氨基-5-羟基-2-甲基戊酸叔丁酯: 在帕尔摇动器反应器中, 将(3S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-(苄氧基)-2-甲基戊酸叔丁酯(950mg, 1.95mmol, 1.00当量)溶解在20%AcOH/乙醇(50ml)中。器皿用氮气吹扫, 然后添加Pd/C 10% (600mg)。将系统排空(室内真空(house vacuum)), 用氢气(45psi)填充, 摇动5min。第二次吹扫系统, 然后放在氢气压力(50psi)下并摇动持续30小时。将系统吹扫2×氮气, 混合物通过**Celite®**滤饼过滤, 用4×10ml乙醇洗涤, 汇集滤液和洗涤物并蒸发(旋转蒸发仪, 高真空), 以给出标题化合物403mg, 所述标题化合物按原样用于下一转化。

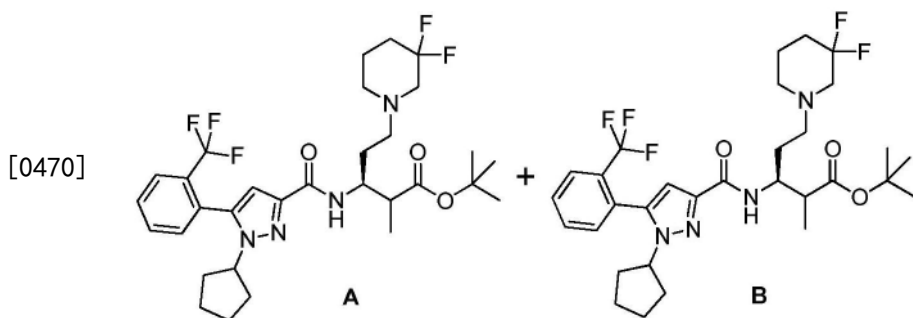


[0467] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-羟基-2-甲基戊酸叔丁酯: 将1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(159mg, 0.49mmol)在氮气下在亚硫酸氯(4mL)中温和地回流持续4小时。将挥发物蒸发, 将残余物再溶解在4mL二噁烷中, 将溶剂蒸发, 固体在高真空中干燥1小时。将此固体溶解在THF中, 逐滴地添加DIPEA (257μL, 1.48mmol, 3.00当量), 随后是溶解-悬浮在THF (1mL) 中的(3S)-3-氨基-5-羟基-2-甲基戊酸叔丁酯(100mg, 0.49mmol)。在添加后不久, 产生的溶液变成白色悬浮液。在氮气下搅拌2小时, 用EtOAc (40ml) 稀释, 用3×20ml饱和的含水NaHCO₃、20ml饱和的含水NaCl洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 将滤液蒸发。纯化产物, **CombiFlash®**, 干法充填, 10g柱, 20%EtOAc等度2min, 然后在6min内至50%EtOAc/己烷, 等度2min。汇集最纯的级分, 将溶剂蒸发, 残余物在高真空中干燥, 以给出作为无定形固体的标题化合物83mg (33%)。 m/z (M+H)⁺=510.4;R_T=1.96min;纯度:99%。HPLC条件:柱: **Xbridge®** C18, 3.5μm, 4.6×30mm;梯度:5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B: 乙

睛。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.09-1.02 (m, 3H), 1.38 (s, 1H), 宽 (9H), 1.42 (s, 1H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 6H), 2.73-2.60 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 2H), 6.63 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.3Hz, 1H)。



[0469] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-2-甲基-5-氧代戊酸叔丁酯:在氮气下,向(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-羟基-2-甲基戊酸叔丁酯(80mg,0.157mmol)的搅拌的冰冷的DCM(2mL)溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(periodinane)(100mg,0.236mmol,1.5当量)。将白色悬浮液在冷却中搅拌15min,允许加温至室温并搅拌过夜。混合物用EtOAc(40mL)稀释,用4×25ml饱和的含水NaHCO₃、25ml饱和的含水NaCl洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,将滤液蒸发,残余物在高真空下干燥1小时。将粗材料按原样用于下一转化。



[0471] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸叔丁酯(A和B)

[0472] 在氮气下,向3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(42mg,0.268mmol,1.00当量)的搅拌的甲醇(2mL)溶液中添加三乙胺(50μL,0.358mmol,3.00当量)。将溶液搅拌15min,然后添加在1mL甲醇中的(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-2-甲基-5-氧代戊酸叔丁酯(60mg,0.118mmol,1.00当量)。将溶液在室温搅拌1h,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(45mg,0.215mmol,1.80当量)。将溶液搅拌另外的3小时,将溶剂蒸发,将残余物吸收于(taken in)乙酸乙酯(30mL)中,用3×20mL饱和的含水NaHCO₃,20mL饱和的含水NaCl洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,将滤液蒸发。纯化残余物,CombiFlash®,12g柱,DCM等度3min,然后在6分钟内至1%MeOH/DCM,等度5min。将两种产物分离;

[0473] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸叔丁酯A(更小极性的非对映异构体),17.6mg(24%)无定形固体[49%,基于非对映立体异构体的1:1混合物]。

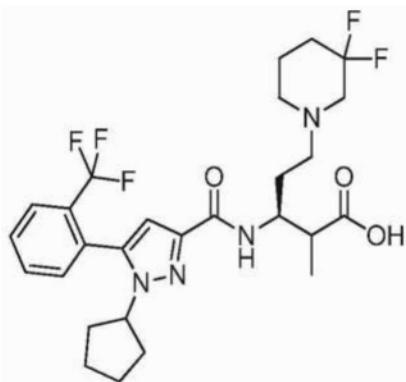
[0474] m/z (M+H)⁺=614.5;R_T=2.12min;纯度:95%。HPLC条件:柱:Xbridge® C18,3.5μ

m, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: CH₃CN。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.21 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.58-1.49 (m, 2H), 2.20-1.61 (m, 12H), 2.79-2.37 (m, 7H), 4.16 (p, J=7.6Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.28 (d, 宽, J=9.8Hz, 1H), 7.32 (d, 宽, J=7.1Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.80 (dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H)。

[0475] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸叔丁酯B(更大极性的非对映异构体), 23.5mg (33%) 无定形固体 [65%, 基于非对映立体异构体的1:1混合物]。

[0476] m/z (M+H)⁺=614.5; R_T=2.12min; 纯度: 93%。HPLC条件: 柱: Xbridge® C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: CH₃CN。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.22 (d, J=6.1Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.55-1.50 (m, 2H), 2.17-1.70 (m, 12H), 2.74-2.37 (m, 7H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.80 (d, J=7.2Hz, 1H)。

[0477]



酸1

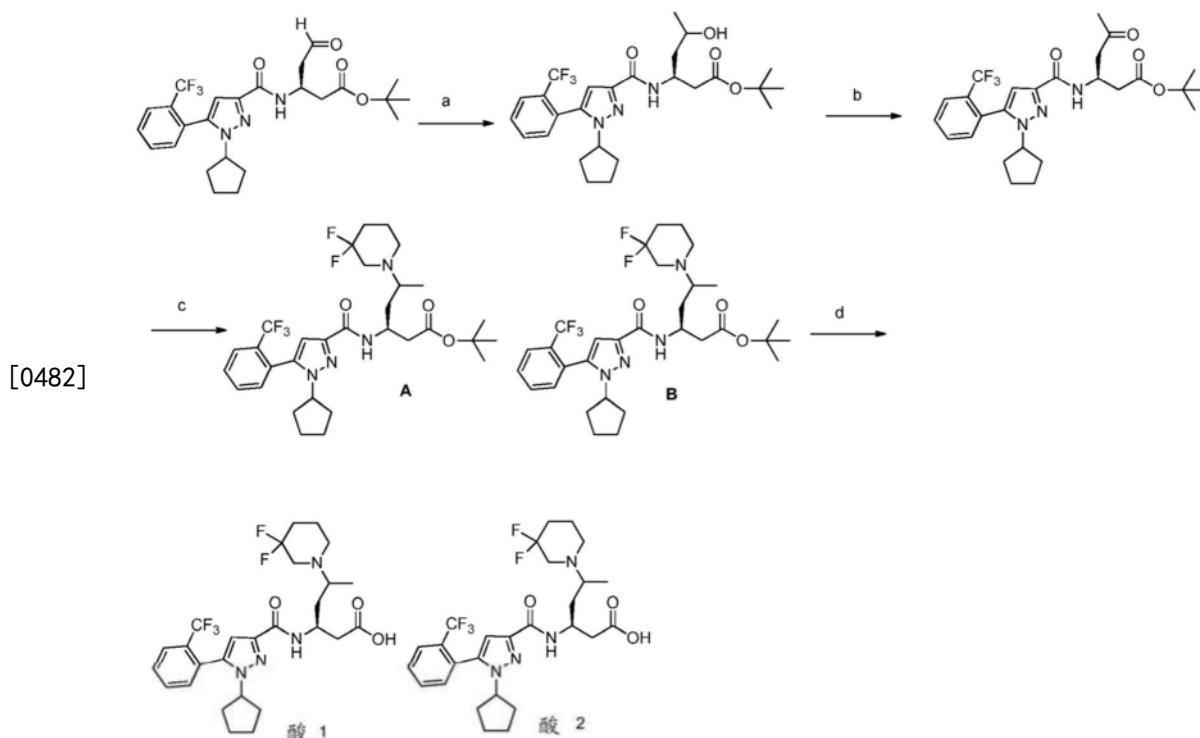
[0478] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸(酸1): 将(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸叔丁酯A (16mg, 0.026mmol, 1.00当量) 溶解在4N HCl/二噁烷溶液(4mL)中。在室温搅拌4小时, 将挥发物蒸发, 纯化残余物, CombiFlash®, 12g Biotage KP-C18-HS柱, 含水的10mM碳酸氢铵等度1min, 在5min内至50%乙腈, 等度3min。汇集最纯的级分, 将大部分乙腈蒸发, 将剩余的溶液冷冻并冻干, 以给出标题化合物, 7.5mg (52%) 白色固体。m/z (M+H)⁺=557.3; R_T=1.54min; 纯度: 98%。HPLC条件: 柱: Xbridge® C18, 3.5μm, 4.6×30mm; 梯度: 5B 0.2min, 5B-100B 1.8min, 100B 1min; 3mL/min。洗脱剂A: pH 3.8在水中的10mM甲酸铵; 洗脱剂B: CH₃CN。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 1.06 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 4H), 2.05-1.75 (m, 8H), 2.44-2.30 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 3H), 4.23-4.09 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.88-7.79 (s, 宽, 1H), 7.93 (d, J=7.4Hz, 1H), 11.70 (s, 宽, 1H)。

[0479]

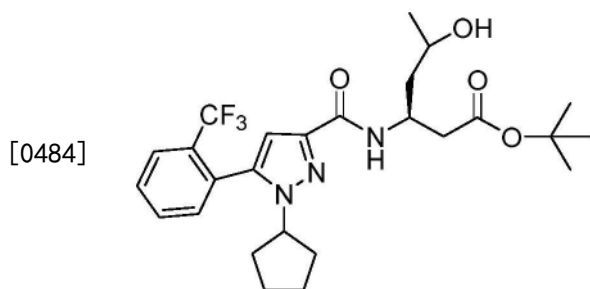


[0480] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸(酸2):将(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸叔丁酯B(22mg,0.036mmol,1.00当量)溶解在4N HCl/二噁烷溶液(4mL)中。在室温搅拌4小时,将挥发物蒸发,纯化残余物,CombiFlash®, 12g Biotage KP-C18-HS柱,含水的10mM碳酸氢铵等度1min,在5min内至40%乙腈,等度4min。汇集最纯的级分,将大部分乙腈蒸发,将剩余的溶液冷冻并冻干,以给出标题化合物,14.6mg(73%)白色固体。 m/z (M+H)⁺=557.2; R_T =1.56min;纯度:>99%。HPLC条件:柱: Xbridge® C18,3.5 μ m,4.6 \times 30mm;梯度:5B 0.2min,5B-100B 1.8min,100B 1min;3mL/min。洗脱剂A:pH 3.8在水中的10mM甲酸铵;洗脱剂B:CH₃CN。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.20-11.80(s,宽,1H),1.09(d,J=7.1Hz,3H),1.56-1.45(m,2H),1.75-1.58(m,4H),2.00-1.75(m,8H),2.45-2.32(m,4H),2.73-2.55(m,3H),4.15-4.05(m,1H),4.20(p,J=7.2Hz,1H),6.62(s,1H),7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.76(t,J=7.7Hz,1H),7.82(t,J=7.4Hz,1H),7.93(d,J=7.4Hz,1H),8.13-7.92(s,宽,1H)。

[0481] 方案16: (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸的制备

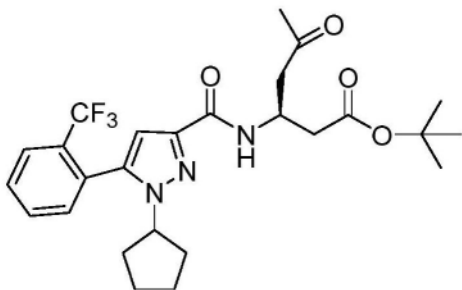


[0483] 试剂和条件: a) CH_3MgBr , THF, -78°C , 4h; b) 戴斯-马丁试剂, DCM, 12h; c) 3,3-二氟哌啶·HCl, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCE, 室温, 12h; d) TFA, DCM, 室温, 2h, 90%。



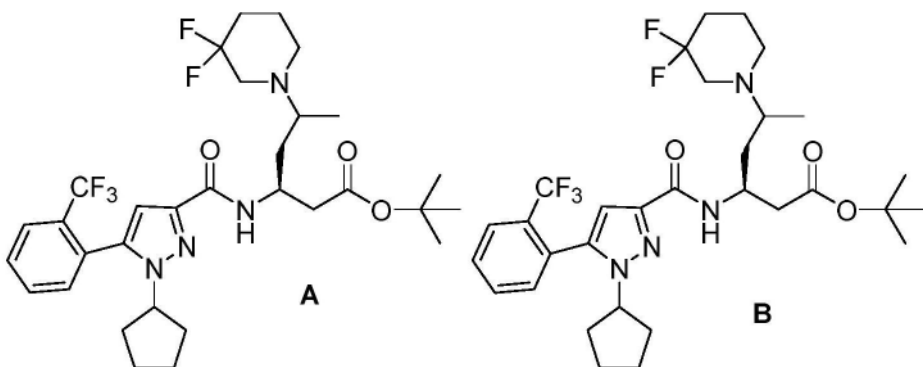
[0485] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-羟基己酸叔丁酯: 在 -78°C , 向在THF (10mL) 中的(S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-氧代戊酸叔丁酯 (230mg, 0.466mmol) 的溶液中缓慢地添加 CH_3MgBr 的溶液 (0.31mL, 0.93mmol, 在 Et_2O 中的3.0M)。允许混合物在 -78°C 搅拌持续30min。然后将溶液加温至室温并搅拌持续4h。反应用水 (2mL) 猝灭。然后, 溶液用 Et_2O ($3 \times 15\text{mL}$) 提取, 将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 在真空中浓缩并通过用0%-40% EtOAc /己烷洗脱的在硅胶上的色谱法纯化, 以给出已知的(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-羟基己酸叔丁酯, 收率85%无色油。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.29 (m, 3H), 1.39-1.61 (m, 11H), 1.80-2.16 (m, 8H), 2.58-2.74 (m, 2H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.08-4.25 (m, 1H), 4.43-4.68 (m, 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.49-7.70 (m, 3H), 7.76-7.87 (m, 1H)。LC-MS (ESI): m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] 510.5。

[0486]



[0487] (S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-氧代己酸叔丁酯:向在DCM(6mL)中的粗制的(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-羟基己酸叔丁酯(100mg,0.196mmol)的溶液中添加碳酸氢钠(33mg,0.39mmol),随后是戴斯马丁试剂(166mg,0.39mmol)。允许混合物搅拌持续过夜,然后反应用10%含水碳酸氢钠(2mL)猝灭。然后,溶液用Et₂O(3×15mL)提取,将合并的有机层经MgSO₄干燥,在真空中浓缩并通过用0%-40%EtOAc/己烷洗脱的在硅胶上的色谱法纯化,以给出已知的酮(S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-氧代己酸叔丁酯,收率85%无色油。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ1.45(s,9H),1.78-2.04(m,8H),1.50-1.61(m,2H),2.20(s,3H),2.66-2.76(m,2H),2.90-3.10(m,2H),4.08-4.23(m,1H),4.65-4.82(m,1H),6.74(s,1H),7.28-7.36(m,1H),7.51-7.67(m,3H),7.76-7.84(m,1H)。LC-MS(ESI):m/z[M+H⁺]⁺508.5。

[0488]



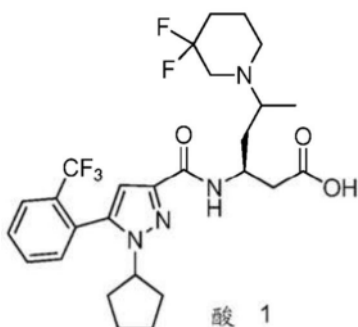
[0489] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸叔丁酯(A和B):在二氯乙烷(10mL)中的酮(S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-氧代己酸叔丁酯(75mg,0.147mmol)、3,3-二氟哌啶盐酸盐(28mg,0.177mmol)、以及粉碎的4A分子筛的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(63mg,0.294mmol)处理,并将产生的混合物在环境温度搅拌过夜。将筛通过Celite®的塞过滤掉,滤液用碳酸氢钠的饱和溶液、水和盐水洗涤。合并的水溶液用二氯甲烷反提取,合并的有机提取物用无水硫酸钠干燥,并将溶剂在真空中蒸发并通过用0%-35%EtOAc/己烷洗脱的在硅胶上的色谱法纯化,以给出两种非对映异构体(A和B)。

[0490] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸叔丁酯(A,更小极性的非对映异构体),收率20mg(30%)无色油。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ1.02(d,J=6.59Hz,3H),1.47(s,9H),1.50-1.61(m,2H),1.69-2.05(m,12H),2.31-2.46(m,1H),2.55-2.71(m,4H),2.72-2.92(m,2H),4.10-4.23(m,1H),4.45-4.60(m,1H),6.75(s,1H),7.30-7.43(m,1H),7.56-7.67(m,3H),7.77-7.83(m,1H)。LC-MS

(ESI) : m/z $[M+H]^+$ 613.7。

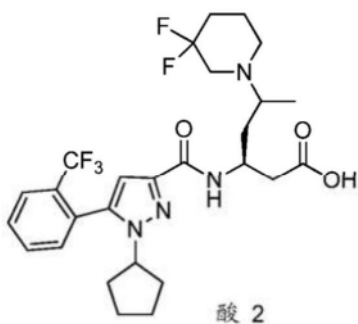
[0491] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸叔丁酯(B,更大极性的非对映异构体),收率6.5mg(10%)无色油。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (d, $J=6.59Hz$, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.67-2.18 (m, 12H), 2.31-2.46 (m, 1H), 2.61-2.95 (m, 6H), 4.04-4.22 (m, 1H), 4.44-4.58 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.51-7.68 (m, 3H), 7.77-7.84 (m, 1H)。LC-MS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 613.8。

[0492]



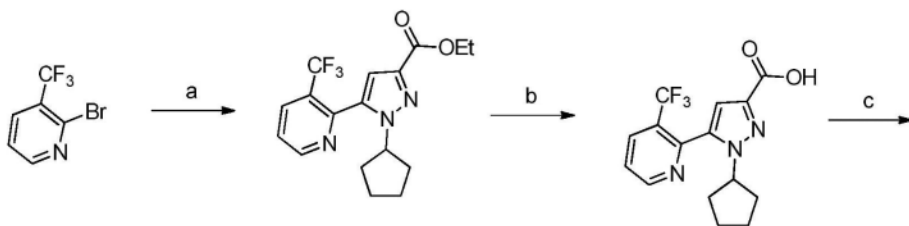
[0493] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸(酸1):将在DCM:TFA(1:1,1mL)中的(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸叔丁酯(A)(20mg)的溶液在室温搅拌持续2h。将溶剂在真空中除去并用 $CHCl_3$ 稀释。将溶剂除去以提供90%的作为白色固体的(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸(酸1)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.56 (m, 6H), 1.77-2.21 (m, 12H), 2.43-2.63 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 2H), 3.2-3.93 (m, 4H), 4.07-4.24 (m, 1H), 4.45-4.65 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.62 (t, $J=6.40Hz$, 2H), 7.81 (d, $J=8.48Hz$, 1H), 7.85-7.98 (m, 1H)。LC-MS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 557.9, $[M-H]^+$ 556.0。

[0494]

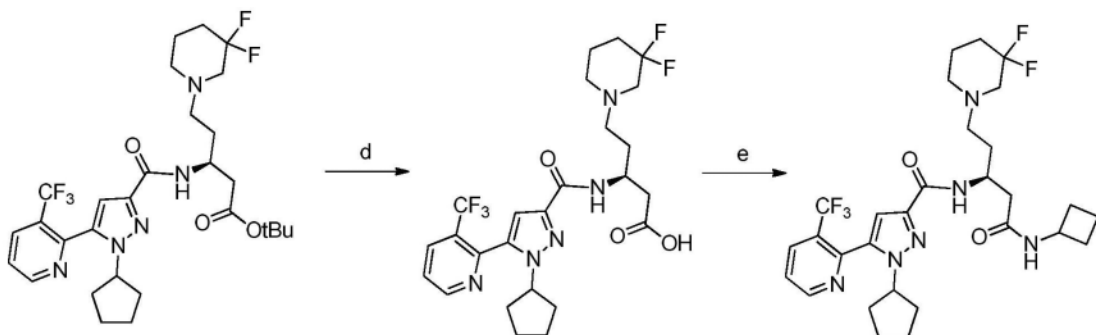


[0495] (3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸(酸2):将在DCM:TFA(1:1,1mL)中的(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸叔丁酯(B)(6mg)的溶液在室温搅拌持续2h。将溶剂在真空中除去并用 CH_2Cl_2 稀释。将溶剂除去以提供90%的作为白色固体的(3S)-3-(1-环戊基-5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸(酸2)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1.32-1.58 (m, 6H), 1.78-2.43 (m, 12H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.04-3.61 (m, 4H), 4.16 (d, $J=6.97Hz$, 1H), 4.25-4.44 (m, 1H), 6.74 (br. s., 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.63 (t, $J=6.12Hz$, 2H), 7.81 (d, $J=7.91Hz$, 1H), 8.02-8.23 (m, 1H)。LC-MS (ESI) : m/z $[M+H]^+$ 557.9, $[M-H]^+$ 556.1。

[0496] 方案17: (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备



[0497]



[0498] 1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯: 在 -78°C , 向在 Et_2O (40ml) 中的85 (0.90g, 4.0mmol) 的溶液中逐滴地添加 $n\text{BuLi}$ (1.9ml, 在己烷中的2.5M, 4.8mmol)。在添加后, 将混合物在 -78°C 搅拌持续1h, 随后是逐滴地添加 Bu_3SnCl (1.20ml, 4.4mmol)。搅拌在此温度继续持续1h, 并且然后缓慢地加温至室温。溶液用氯化铵 (饱和的, 20ml) 猝灭并用己烷 (20ml) 提取。将提取物干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。浓缩物用己烷磨碎, 过滤并浓缩, 以给出棕色油 (1.51g)。

[0499] 在 N_2 下, 向在密封管中的上文的油 (0.79g)、溴代吡唑 (0.43g, 1.5mmol) 和甲苯 (15ml) 的混合物中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (53mg, 0.075mmol)。将混合物在 120°C 加热持续40h。然后, 将混合物浓缩并使用在己烷中的EA纯化, 以给出作为黄色油的期望的产物86 (50mg); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (t, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$), $1.40\text{--}1.70$ (m, 2H), $1.80\text{--}2.30$ (m, 6H), $4.30\text{--}4.50$ (m, 3H), 6.91 (s, 1H), $7.40\text{--}7.60$ (m, 1H), 8.17 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.93 (d, 1H, $J = 4.6\text{Hz}$); LC-MS (ESI): 对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 计算的 m/z 为: 354, 实测为: 354.0。

[0500] 1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸: 向在THF (5ml) 和 H_2O (1ml) 中的1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (50mg, 0.141mmol) 的溶液中添加 LiOH (10mg)。将混合物在室温搅拌持续20h, 酸化至pH 4, 并且用EtOAc提取。将EtOAc提取物干燥 (Na_2SO_4), 浓缩并纯化 (如有必要), 以给出作为棕色固体的标题化合物 (45mg); ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40\text{--}1.70$ (m, 2H), $1.80\text{--}2.30$ (m, 6H), $4.40\text{--}4.60$ (m, 1H), 6.99 (s, 1H), $7.50\text{--}7.60$ (m, 1H), 8.17 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.93 (d, 1H, $J = 4.4\text{Hz}$); LC-MS (ESI): 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 计算的 m/z 为: 326, 实测为: 325.9。

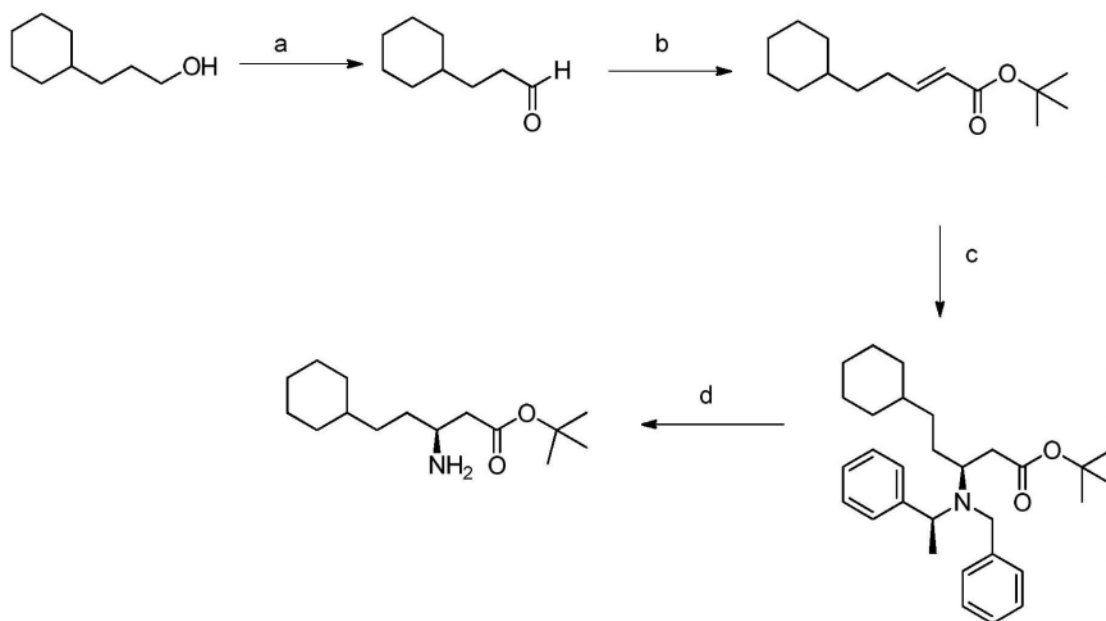
[0501] (S)-3-(1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯: 将在MeCN (5ml) 中的1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸 (42mg, 0.15mmol)、(S)-3-氨基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯 (67mg, 0.23mmol)、 Et_3N (0.060ml, 0.60mmol) 和TBTU (72mg, 0.22mmol) 的混合物在室温搅拌持续15h。混合物用EtOAc稀释并用 NaHCO_3 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 并且使用在

DCM中的0%-10%MeOH(具有1%NH₃)纯化,以给出作为无色油的标题化合物(58mg);¹H NMR(200MHz,CDCl₃): δ =1.40(s,9H),1.50-2.20(m,14H),2.30-2.80(m,8H),4.30-4.60(m,2H),6.61(d,1H,J=9.8Hz),6.89(s,1H),7.40-7.60(m,1H),8.13(d,1H,J=8.0Hz),8.91(d,1H,J=4.0Hz);LC-MS(ESI):对于C₂₉H₃₉F₅N₅O₃[M+H⁺]计算的m/z为:600,实测为:599.8。

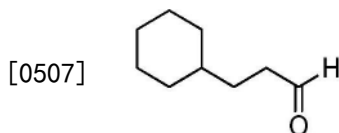
[0502] (S)-3-(1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸:向在DCM(2ml)中的(S)-3-(1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸叔丁酯(50mg)的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4M,0.1ml)。将混合物在室温搅拌持续15h并浓缩至干燥,以给出作为HCl盐的酸。(40mg)。LC-MS(ESI):对于C₂₅H₃₁F₅N₅O₃[M+H⁺]计算的m/z为:544,实测为:543.7。

[0503] (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺:将在MeCN(5ml)中的(S)-3-(1-环戊基-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸盐盐酸盐(40mg,0.073mmol)、环丁基胺(10mg,0.10mmol)、Et₃N(0.030ml,0.29mmol)和TBTU(24mg,0.10mmol)的混合物在室温搅拌持续15h。混合物用EtOAc稀释并用NaHCO₃洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),浓缩,并使用在DCM中的0%-10%MeOH(具有1%NH₃)纯化,以给出作为白色固体的标题产物(34mg);¹H NMR(200MHz,CDCl₃): δ =1.40-2.80(m,28H),4.30-4.50(m,3H),6.42(d,1H,J=8.4Hz),6.90(s,1H),7.50-7.70(m,1H),8.14(d,1H,J=8.2Hz),8.91(d,1H,J=4.0Hz);LC-MS(ESI):对于C₂₉H₃₈F₅N₆O₂[M+H⁺]计算的m/z为:597,实测为:596.8;LC纯度:96.4%。

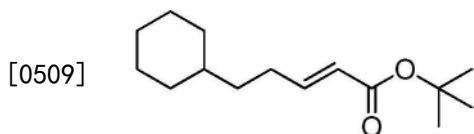
[0504] 方案18: (S)-3-氨基-5-环己基戊酸叔丁酯的制备



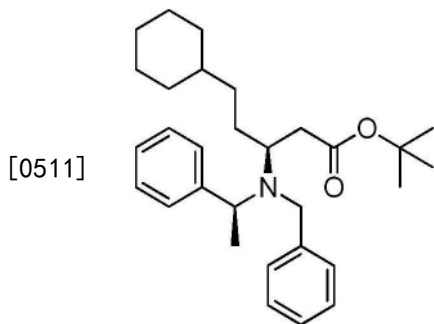
[0506] 试剂和条件:a)PCC,DCM,室温,3h,100%;b)(EtO)₂POCH₂CO₂^tBu,BuLi,THF,-78℃至室温,1h;c)(S)-N-苄基-N-α-甲基-苄胺,BuLi,THF,-78℃,3h;d)10%Pd/C,H₂,45psi,20%AcOH/EtOH,室温,24h。



[0508] 3-环己基丙醛向在 CH_2Cl_2 (1000mL) 中的可商购的3-环己基丙醇 (45.5g, 0.32mol) 的溶液中添加PCC (103.5g, 0.48mol), **Celite®** 545 (50g) 并且在室温搅拌持续3h。反应混合物用乙醚 (1000mL) 稀释, 在室温搅拌持续1h, 然后将反应混合物通过**Celite®**和硅胶 (1:1) 垫过滤。将滤液浓缩, 以给出粗残余物。粗产物通过硅胶快速色谱法 (0%-30% EtOAc/己烷) 纯化, 以给出作为油的标题化合物 (50.7g), 所述标题化合物包含如通过NMR分析判断的残余的己烷。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.98 (m, 3H), 1.15-1.31 (m, 4H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 4H), 2.41-2.46 (m, 2H), 9.77 (s, 1H)。

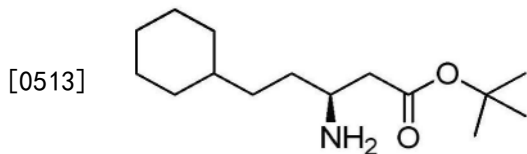


[0510] (E)-5-环己基戊-2-烯酸叔丁酯向在THF (500mL) 中的二乙基膦酰基乙酸叔丁酯 (82.67mL, 0.352mol) 的搅拌的溶液中缓慢地逐滴地添加n-BuLi (在己烷中的2.5M) (141mL, 0.352mol), 其中在-78°C冷却。在-78°C搅拌持续30分钟后, 将还在-78°C冷却的在250mL的THF中的3-环己基丙醛 (50.7g, 0.32mol) 的溶液经由导管转移。将产生的溶液在-78°C搅拌持续40分钟, 然后允许在室温加温并且然后搅拌持续40分钟。随后, 将溶液冷却至-78°C并用饱和的含水 NH_4Cl (250mL) 猝灭。将层分离并且含水层在DCM (3×200mL) 中提取并且将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并将溶剂在真空中蒸发, 以给出粗残余物。粗产物通过硅胶快速色谱法 (0%-2% EtOAc/己烷) 来纯化, 以给出作为油的标题化合物 (59.8g, 78%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.82-0.94 (m, 3H), 1.11-1.37 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.63-1.87 (m, 3H), 2.14-2.21 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 5.73 (dt, $J=15.45, 1.51\text{Hz}$, 1H), 6.86 (m, 1H)。



[0512] (S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-环己基戊酸叔丁酯: 向在THF (312mL) 中的(S)-N-苄基-N- α -甲基苄胺 (84.86g, 0.402mol) 的搅拌的溶液中缓慢地添加n-BuLi (在己烷中的2.5M) (161mL, 0.402mol), 其中在-78°C冷却。在30分钟后, 将还在-78°C的在100mL的THF中的(E)-5-环己基戊-2-烯酸叔丁酯 (59.81g, 0.251mol) 的溶液经由导管转移。将产生的溶液在-78°C搅拌持续3h, 然后用饱和的含水 NH_4Cl (200mL) 猝灭。在加温至室温后, 除去THF, 并将含水层在DCM (3×200mL) 中提取。合并的有机层用10%含水的柠檬酸 (3×50mL) 洗涤以除去过量的胺。然后, 有机层用含水的 NaHCO_3 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥,

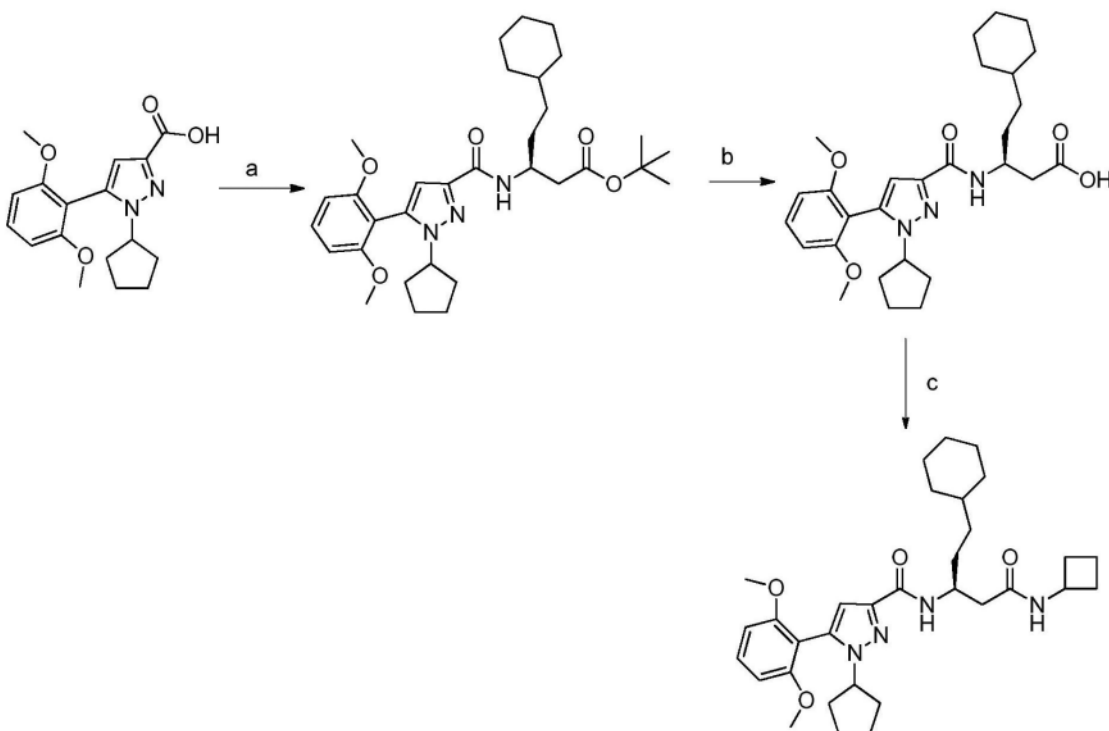
并将溶剂在真空中除去以给出粗产物。粗产物通过硅胶快速色谱法(0%-2%EtOAc/己烷)来纯化,以给出作为油的标题化合物(97.3g,86%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ0.80-0.90(m,4H),1.04-1.33(m,9H),1.39(m,9H),1.60-1.74(m,4H),1.82-1.99(m,2H),3.21-3.29(m,1H),3.47(d,J=14.69Hz,1H),3.76-3.84(m,2H),7.20-7.43(m,10H)。



[0514] (S)-3-氨基-5-环己基戊酸叔丁酯

[0515] 将在20%AcOH/EtOH(500mL)中的(S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-5-环己基戊酸叔丁酯(50g,0.111mol)和10%Pd/C(7.44g)的混合物在45psi氢化持续24h。将混合物通过Celite®垫过滤并浓缩。将残余物溶解在DCM(500mL)中,用饱和的碳酸氢钠碱化。将层分离并且含水层用DCM(3×200mL)提取。合并的DCM提取物用Na₂SO₄干燥,过滤并将溶剂在真空中除去,以获得作为澄清油的粗产物(28.3g,100%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ0.85-0.95(m,3H),1.11-1.27(m,6H),1.46(s,9H),1.62-1.75(m,6H),2.128-2.22(m,1H),2.34-2.40(m,1H),3.05-3.14(m,1H)。

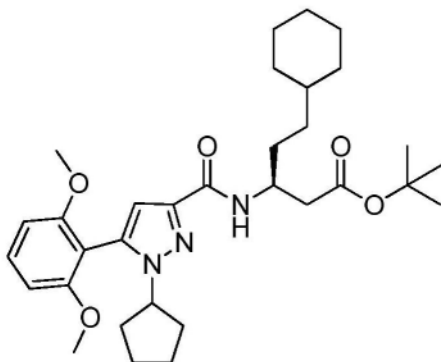
[0516] 方案19:(S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-环己基-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备



[0517]

[0518] 试剂和条件:a) (S)-3-氨基-5-环己基戊酸叔丁酯,BOP,Et₃N,THF,室温,1.5h;b) TFA,DCM,室温,1.5h;c) 环丁基胺,BOP,Et₃N,THF,室温,3h。

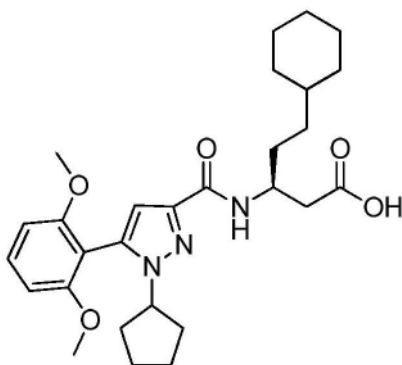
[0519]



[0520] (S)-5-环己基-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸叔丁酯

[0521] 将1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(100mg,0.316mmol)溶解在THF(5mL)中。向该溶液添加苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)(184mg,0.416mmol)和三乙胺(0.130mL,0.948mmol)。将产生的混合物在室温搅拌持续15分钟。逐滴地添加在0.4mL的THF中的(S)-3-氨基-5-环己基戊酸叔丁酯(89mg,0.347mmol),并在室温搅拌持续3h。将THF在真空中蒸发,将水添加至残余物并且含水层用CH₂Cl₂(3×15mL)提取。合并的有机层用水、盐水洗涤,并且然后用Na₂SO₄干燥,随后过滤。将溶剂在真空中蒸发。残余物通过硅胶快速色谱法(EtOAc:己烷)来纯化,以给出作为油的标题化合物(152mg,87%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δ 0.81-0.96(m,2H),1.10-1.38(m,8H),1.48(s,9H),1.59-1.77(m,8H),1.81-1.96(m,4H),2.00-2.16(m,2H),2.55(d,J=5.46Hz,2H),3.73(s,3H),3.74(s,3H),4.21-4.30(m,1H),4.30-4.43(m,1H),6.62(d,J=8.48Hz,2H),6.67(s,1H),7.25(宽,s,1H),7.37(t,J=8.38Hz,1H)。MS m/z:对于C₃₂H₄₇N₃O₅计算为:553.73[M]⁺,实测为:555.0[M+H]⁺。

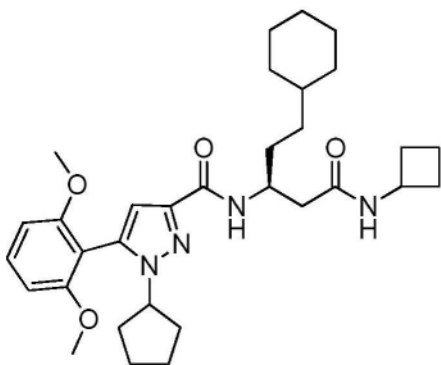
[0522]



[0523] (S)-5-环己基-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸

[0524] 向在DCM(2mL)中的(S)-5-环己基-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸叔丁酯(150mg)的溶液中添加HCl(在二噁烷中的4M,0.7mL)。将混合物在室温搅拌持续15h并浓缩至干燥,以给出作为HCl盐的酸(120mg)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δ ppm 0.78-1.00(m,3H),1.09-1.40(m,6H),1.49-1.77(m,4H),1.71(t,J=7.44Hz,4H),1.82-1.98(m,4H),1.99-2.13(m,2H),2.65-2.80(m,2H),3.73(s,3H),3.74(s,3H),4.21-4.33(m,2H),6.63(d,J=8.48Hz,2H),6.68(s,1H),7.29(s,1H),7.38(t,J=8.38Hz,1H)。MS (ESI) m/z:对于C₂₈H₃₉N₃O₅计算为:497.63[M]⁺,实测为:496.7[M-H]⁻。

[0525]



[0526] (S)-N-(1-(环丁基氨基)-5-环己基-1-氧代戊-3-基)-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0527] 将(S)-5-环己基-3-(1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氨基)戊酸(97mg,0.195mmol)溶解在THF(5mL)中。向该溶液添加苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)(95mg,0.214mmol)和三乙胺(0.080mL,0.585mmol)。将产生的混合物在室温搅拌持续15分钟。逐滴地添加在0.4mL的THF中的环丁基胺(33mg,0.389mmol),并在室温搅拌持续3h。将THF在真空中蒸发,将水添加至残余物并且含水层用CH₂Cl₂(3×15mL)提取。合并的有机层用水、盐水洗涤,并且然后用Na₂SO₄干燥,随后过滤。将溶剂在真空中蒸发。残余物通过硅胶快速色谱法(EtOAc:己烷)来纯化,以给出作为白色固体的标题化合物(80mg,75%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δppm 0.88(d,J=11.30Hz,2H),1.12-1.39(m,6H),1.60-1.77(m,9H),1.80-1.97(m,6H),2.00-2.13(m,2H),2.18-2.32(m,2H),2.24(d,J=7.16Hz,2H),2.53(d,J=6.40Hz,2H),3.74(s,3H),3.73(s,3H),4.15-4.46(m,3H),6.63(d,J=8.29Hz,2H),6.67(s,1H),6.75(d,J=8.29Hz,1H),7.06(d,J=9.04Hz,1H),7.38(t,J=8.38Hz,1H)。MS(ESI)m/z:对于C₃₂H₄₆N₄O₄计算为:550.73[M]⁺,实测为:551.6[M+H]。

[0528] 化合物的爱帕琳肽激动剂活性的表征

[0529] 使用由Giddings等人描述的方法,研究上文化合物作为爱帕琳肽激动剂的体外活性。Giddings等人,2010 Int J High Thro Screen.1:39-47,该参考文献的内容据此通过引用以其整体并入。使用Giddings等人中描述的方法并且爱帕琳肽-13作为阳性对照。

[0530] 表2.

[0531]

ID#	IUPAC 名称	平均 EC ₅₀ (nM)
253	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	382 nM
296	(3S)-N-环丁基-3-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-苯基戊酰胺	83
297	(3S)-3-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-4-苯基丁酸	>10000
298	(3S)-5-环己基-3-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]戊酸	589
299	(3S)-3-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-苯基戊酸	2906
300	(3R)-3-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-3-苯基戊酸	>10000
301	(3S)-6-环己基-3-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]己酸	2593
302	(2S)-N-环丁基-2-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-3-苯基丙酰胺	>10000
303	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(吗啉-4-基)戊酸叔丁酯	>10000
304	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)戊酸叔丁酯	>10000
305	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(二乙基氨基)戊酸叔丁酯	>10000
306	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-[(吡啶-4-基甲基)氨基]戊酸叔丁酯	>10000
307	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(吗啉-4-基)戊酸	6010
308	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(4-甲基哌嗪-1-基)戊酸	>10000
309	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(二乙基氨基)戊酸	>10000
310	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-[(吡啶-4-基甲基)氨基]戊酸	>10000

[0532]

311	(2S)-2-{[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-4-苯基丁酸	>10000
312	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(吗啉-4-基)戊酰胺	343
313	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)戊酰胺	>10000
314	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(二乙基氨基)戊酰胺	1845
315	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(4S)-2-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	>10000
316	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(吡咯烷-1-基)戊酸叔丁酯	>10000
317	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(吡咯烷-1-基)戊酸盐盐酸盐	9350
318	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(吡咯烷-1-基)戊酰胺	996
319	(3S)-5-(氮杂环庚-1-基)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸叔丁酯	3510
320	(3S)-5-{7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基}-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸叔丁酯	>10000
321	(3S)-N-环丁基-3-{[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-4-苯基丁酰胺	114
322	(3S)-5-(氮杂环庚-1-基)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	1441
323	(3S)-5-{7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基}-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	>10000
324	(3S)-5-(氮杂环庚-1-基)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酰胺	107
325	(3S)-5-{7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基}-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酰胺	3578
326	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-(1-甲基环丁基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	1041
327	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	675
328	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-(1-甲基环丙基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	ia
329	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(2,6-二甲基哌啶-1-基)戊酰胺	170
330	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(2,6-二甲基哌啶-1-基)戊酸	5165
331	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-甲基-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	353
332	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-(氧杂环己-4-基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	391

[0533]

333	(3S)-N-叔丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	2533
334	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	6574
335	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	63
336	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-(2-甲氧基乙基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	4738
337	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-{2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基}-1-氧代-5-(哌啶-1-基)戊-3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	>10000
338	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)-N-(1,3-噁唑-2-基)戊酰胺	12
339	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-(1,3-噁唑-2-基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	31
340	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-(1,3-噁唑-2-基甲基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	543
341	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酸环丁酯	997
342	(3S)-3-(1-{5-[2,6-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-环戊基-1H-吡唑-3-基}-N-乙基甲酰氨基)-N-环丁基-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
343	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(2S)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	1534
344	(3S)-N-环丁基-3-(1-{1-环戊基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}-N-乙基甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	2374
345	(3S)-N-环丁基-3-{1-[1-环戊基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]-N-乙基甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
346	(3S)-N-环丁基-3-{1-[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(戊-3-基)-1H-吡唑-3-基]-N-乙基甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
347	(3S)-N-环丁基-3-{1-[1-环戊基-5-(噁吩-2-基)-1H-吡唑-3-基]-N-乙基甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
348	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	15
349	(3S)-5-{2-氮杂螺[3.3]庚-2-基}-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酰胺	197
350	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)-N-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)戊酰胺	720
351	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-甲基-5-(哌啶-1-基)-N-(1,3-噁唑-2-基)戊酰胺	73
352	(3S)-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
353	(3S)-3-({5-[2,6-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-环戊基-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-环丁基-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
354	(3S)-N-环丁基-3-{[1-环戊基-5-(2,4,6-三氟苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000

[0534]

355	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	5085
356	(3S)-N-环丁基-3-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基环己基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
357	(3S)-N-环丁基-3-[[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(戊-3-基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
358	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-羟基-5-(哌啶-1-基)戊-3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	>10000
359	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	271
360	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(甲基硫烷基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	376
361	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	234
362	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	5856
363	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	44
364	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(2S)-4-(哌啶-1-基)-1-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	235
365	(3S)-N-环丁基-3-[(1-环戊基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
366	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[4-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
367	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(2-甲磺酰基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	2966
368	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(嘧啶-5-基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
369	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
370	(3S)-3-[[5-(2-氯-6-甲氧基苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-N-环丁基-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	1028
371	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	3841
372	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	90
373	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)-N-[2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基]戊酰胺	>10000
374	2-(3-[(2S)-1-(环丁基氨基甲酰基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基]氨基甲酰基)-1-环戊基-1H-吡唑-5-基)吡啶-1-鎓-1-醇盐(olate)	>10000
375	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	>10000
376	(2S)-N-环丁基-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-3-环丙基丙酰胺	>10000

[0535]

377	(2S)-N,3-二环丁基-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]丙酰胺	>10000
378	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(1,3-噻唑-4-基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	9386
379	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)-N-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲基)戊酰胺	1407
380	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-苯基-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	94
381	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-苯基-N-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)戊酰胺	647
382	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-苯基-N-(1,3-噻唑-2-基甲基)戊酰胺	3441
383	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-苯基-N-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲基)戊酰胺	5177
384	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	15
385	(2S)-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-3-环丙基丙酸	>10000
386	(2S)-3-环丁基-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]丙酸	6170
387	(2S)-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-4-苯基-N-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲基)丁酰胺	8716
388	(2S)-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-4-苯基-N-(1,3-噻唑-2-基甲基)丁酰胺	399
389	(2S)-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-4-苯基丁酸	>10000
390	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(2S)-4-苯基-1-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	429
391	N-[(2S)-1-氰基-4-苯基丁-2-基]-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺	6344
392	(3S)-3-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-苯基戊酰胺	>10000
393	(2S)-3-环戊基-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]丙酸	424
395	(2S)-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-4-苯基-N-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丁酰胺	>10000
396	(2S)-2-[[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-4-苯基-N-(1,3-噻唑-2-基)丁酰胺	>10000
397	(3S)-N-环丁基-3-([1-环戊基-5-[2-(丙-2-基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	140
398	N-[(3R)-1-(环丁基氨基)-5-(哌啶-1-基)戊-3-基]-1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺	>10000
399	(3S)-N-环丁基-3-[[1-环戊基-5-(2-乙基-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基]-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	264

[0536]

400	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	46
401	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-4-苯基丁酸	>10000
402	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-4-苯基-N-(1,3-噻唑-2-基)丁酰胺	203
403	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酸盐盐酸盐	42
404	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	65
405	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酸	227
406	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	22
407	(3S)-3-{{5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-N-环丁基-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	162
408	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	64
409	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	12.5
410	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	7
411	(3S)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	14.5
412	(3S)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2-乙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	5
413	(3S)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2-环丙基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	49
414	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(2S)-4-(哌啶-1-基)-1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	200
415	(3R,4E)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(4-氟苯基)戊-4-烯酰胺	292
416	(3S)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(4-氟苯基)戊酰胺	606
417	(3S)-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(4-氟苯基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	36
418	(3R,4E)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(吡啶-3-基)戊-4-烯酰胺	664
419	(3R,4E)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(吡啶-4-基)戊-4-烯酰胺	>10000
420	(3S)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(吡啶-3-基)戊酰胺	883
421	(3S)-N-环丁基-3-{{1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基}-5-(1-甲基哌啶-4-基)戊酰胺	3312

[0537]

422	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(2S)-1-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	1422
423	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	35
424	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酸	110
425	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	10.9
426	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	10.6
427	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-(1,3-噁唑-2-基)戊酰胺	8.5
428	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	7.5
429	(3S)-3-{[5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	6.1
430	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	17.5
431	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-甲基-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	22.5
432	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	16
433	(3S)-3-{[5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	151
434	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)噻吩-3-基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	641
435	(3R,4E)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(吡啶-2-基)戊-4-烯酰胺	9211
436	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	58
437	1-环戊基-N-[(2S)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	21
438	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-(2-乙炔基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	290
439	(3S)-N-苄基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	920
440	(3S)-N-(环己基甲基)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	301
441	(3S)-N-苄基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-甲基己酰胺	>10,000
442	N-苄基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)丙酰胺	>10,000
443	(3S)-3-({1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-(3,3-二氟环丁基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	73

[0538]

445	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(2S)-1-(1-甲基-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	2835
447	(3S)-3-{[5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-甲基-N-(1,3-噁唑-2-基)戊酰胺	84
448	1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-N-[(2S)-4-(哌啶-1-基)-1-(1,3-噁唑-2-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	1338
449	3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-(1,3-噁唑-2-基)丙酰胺	12670
450	5-(2-氯苯基)-1-环戊基-N-[(2S)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	30
451	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-甲基-N-(1,3-噁唑-2-基)戊酰胺	27
452	(3S)-3-{[5-(2-氯苯基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-甲基-N-(1,3-噁唑-2-基)戊酰胺	70
457	(3S)-3-{[5-(3-氯吡啶-4-基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-环丁基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	1324
458	5-(2-氯苯基)-1-环戊基-N-[(2S)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	261
459	5-(2-氯苯基)-1-环戊基-N-[(2S)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	243
460	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[4-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	23
463	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊酸	1236
464	1-环戊基-N-[(2S)-4-(4-氟苯基)-1-(胍基)丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	1036
465	5-(2-氯苯基)-1-环戊基-N-[(2S)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-(胍基)丁-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	191
466	(3S)-3-{[5-(4-氯吡啶-3-基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-环丁基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	1217
467	(3S)-3-{[5-(4-氯吡啶-3-基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	>10,000
468	(3S)-3-{[5-(2-氯吡啶-3-基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	1674
469	(3S)-3-{[5-(2-氯吡啶-3-基)-1-环戊基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-N-环丁基-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	133
470	1-环戊基-N-[(2S)-4-(4-氟苯基)-1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	435
471	1-环戊基-N-[(2S)-4-(4-氟苯基)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	1144
475	1-环戊基-N-[(2S)-4-(4-氟苯基)-1-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	146
479	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酰胺	0.86

[0539]

480	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)戊酰胺	2.76
481	(3S)-5-(3-氟基吡咯烷-1-基)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酰胺	1.96
482	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁-3-基)戊酰胺	474
483	(3S)-N-环丁基-5-[环己基(甲基)氨基]-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酰胺	14
484	(3S)-5-环己基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酸	1518
485	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)戊酸	110
486	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(吗啉-4-基)戊酸	931
487	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基]戊酸	277
488	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(2R)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基]戊酸	1342
489	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-甲基-N-(1,3-噻唑-2-基)-5-[(2R)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基]戊酰胺	161
490	(3S)-N-环丁基-5-[环戊基(甲基)氨基]-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酰胺	10.3
491	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(吗啉-4-基)戊酰胺	68
492	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(二丙基氨基)戊酰胺	36
493	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[甲基(2-甲基丙基)氨基]戊酰胺	24
494	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(哌啶-1-基)戊酸	215
495	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-甲基-5-(吗啉-4-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	165
496	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(2S)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基]戊酰胺	30
497	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)戊酰胺	103
498	(3S)-5-[8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酰胺	105
499	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(吡咯烷-1-基)戊酸	548
500	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-甲基-5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	79
501	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)戊酰胺	26

[0540]

502	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基-N-(1,3-噻唑-2-基)戊酰胺	77
503	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)戊酰胺	157
504	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(吡咯烷-1-基)戊酰胺	59
505	(3S)-5-(氮杂环庚-1-基)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酰胺	34
506	(3S)-N-环丁基-5-[环丁基(甲基)氨基]-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酰胺	32
507	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基]戊酰胺	162
508	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸	475
509	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-5-氧代戊酸	1065
510	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4-氟苯基)-N-(吡咯烷-1-基)戊酰胺	2192
511	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[甲基(1-甲基环戊基)氨基]戊酰胺	35
514	(3R)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	79
515	(3R)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-5-氧代戊酰胺	47
516	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(二甲基氨基)戊酰胺	834
517	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(2,2-二甲基哌啶-1-基)戊酰胺	261
518	(3R)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丁酸	>10,000
519	(3R)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁酸	>10,000
520	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-(3,3-二氟环丁基)-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	45
521	(3S)-5-{2-氮杂双环[2.2.2]辛-2-基}-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酰胺	100
522	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[2-氧杂-5-氮杂螺[3.5]壬-6-基]戊酰胺	64
523	(3R)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丁酰胺	1207
524	(3R)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁酰胺	910
525	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	>10,000

[0541]

526	(2S)-3-环戊基-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)丙酸	1717
527	(2S)-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-4-甲基戊酸	>10,000
528	(2S)-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-3-甲基丁酸	>10,000
529	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-N-(三氟甲氧基)磺酰基戊酰胺	134
533	(3R)-4-[环己基(甲基)氨基]-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)丁酸	822
534	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)戊酸	388
535	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)戊酰胺	32
536	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(环戊基甲酰氨基)戊酰胺	39
537	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)戊酸	16
538	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(环戊基甲酰氨基)戊酸	544
539	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(氧杂环丁-3-基甲酰氨基)戊酰胺	176
540	1-环戊基-N-[(2S)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代-1-氮磺酰基丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	1382
541	N-[(2S)-1-(环丁基氮磺酰基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-4-氧代丁-2-基]-1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	1058
542	(2S)-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-4-苯基丁酰胺	105
544	(3R)-3-(环己基氨基甲酰基)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)丙酸	205
545	(3R)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-4-(4-氟苯氧基)丁酸	1233
546	(3R)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-4-(4-氟苯氧基)丁酰胺	114
547	(3R)-N-环丁基-4-[环己基(甲基)氨基]-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)丁酰胺	5125
548	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3,3-二氟环丁基)氨基]戊酸	255
549	(2R)-N-环丁基-N'-环己基-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)丁二酰胺	152
550	(3R)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酰胺	8679
551	1-环戊基-N-[(2S)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)-1-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	25

[0542]

552	(3S)-3-({1-环丁基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	167
553	(3S)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-3-{{[1-(氧杂环己-4-基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	1482
554	(3S)-3-({1-环戊基-5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	126
555	(3S)-3-({5-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-环戊基-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	1573
556	(3S)-3-({5-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-1-环戊基-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	>10
557	(3S)-3-{{[1-(环丙基甲基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	401
558	(3R)-3-[环己基(甲基)氨基甲酰基]-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)丙酸	1172
559	(3R)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-3-[(氧杂环己-4-基)氨基甲酰基]丙酸	596
560	(3R)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-3-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]丙酸	738
561	(2R)-N-环丁基-N'-环己基-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N'-甲基丁二酰胺	879
562	(2R)-N-环丁基-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N'-(氧杂环己-4-基)丁二酰胺	169
563	1-环戊基-N-[(3R)-1-(4-氟苯基)-2,5-二氧代吡咯烷-3-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	>10,000
564	(2S)-2-({1-环戊基-5-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-1,2,4-三唑-3-基}甲酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-4-苯基丁酰胺	982
565	(3S)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-3-{{[1-(2-甲基丙基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	544
566	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3,4,4,5,5-六氟哌啶-1-基)戊酸	3051
567	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)己酸	648
568	(3S)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-3-{{[1-(2,2-二甲基丙基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	>10,000
570	(2S)-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-3-苯氧基丙酰胺	4250
571	(3S)-3-{{[1-(环丁基甲基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	130
572	(3S,5S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)己酸	124
573	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)己酰胺	299
574	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3,4,4-四氟哌啶-1-基)戊酸	981

[0543]

575	(3S,5R)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸	91
576	(3S,5S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)己酸	1374
577	(2S)-3-环己基-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)丙酸	1026
578	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]戊酸	78
579	(3R)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)戊酸	1874
580	(3S)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-3-({1-丙基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)戊酸	718
581	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯烷-1-基]戊酸	215
582	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3S,4S)-3,4-二氟吡咯烷-1-基]戊酸	109
583	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3S)-3-氟哌啶-1-基]戊酸	302
584	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3R)-3-氟哌啶-1-基]戊酸	184
585	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]戊酸	654
587	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)戊酸	355
588	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)戊酸	502
589	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)戊酸	171
590	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]戊酸	1159
591	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-{5,5-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基}戊酸	528
592	(2S)-3-(叔丁氧基)-2-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基丙酰胺	5549
593	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3R)-3-氟哌啶-1-基]戊酸	79
594	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[反式-3,4-二氟吡咯烷-1-基]戊酸	44
595	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[反式-3,4-二甲基吡咯烷-1-基]己酸	140
596	(2S,3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸	88
597	(2R,3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2-甲基戊酸	23

[0544]

598	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[顺式-3,4-二氟吡咯烷-1-基]戊酸	103
599	(3S,5R)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[反式-3,4-二氟吡咯烷-1-基]己酸	24
600	(3S,5S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)己酸	67
601	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基]戊酸	128
602	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-{3,3-二氟-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基}戊酸	346
603	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-{6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}戊酸	46
604	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(2,6-二氧代哌啶-1-基)戊酸	55
605	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(2R)-4,4-二氟-2-甲基吡咯烷-1-基]戊酸	11
606	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-{8,8-二氟-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基}戊酸	310
607	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(5,5-二氟-2-甲基哌啶-1-基)戊酸	69
608	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(2,2-二甲基-4-氧代吡咯烷-1-基)戊酸	1074
609	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-基)戊酸	98
610	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基]戊酸	43
611	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(1,1-二氟乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(2,2-二甲基-4-氧代哌啶-1-基)戊酸	509
612	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(4,4-二氟-2,2-二甲基吡咯烷-1-基)戊酸	231
613	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3-氟-3-甲基哌啶-1-基)戊酸三氟乙酸盐	104
614	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3S)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基]戊酸	41
615	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-{[1-(三氟甲基)环戊基]氨基}戊酸三氟乙酸盐	353
618	(3S)-N-环丁基-5-环己基-3-{[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酰胺	425
621	(3S)-5-环己基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	424
622	(3S)-5-环己基-3-{[1-环己基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	380

[0545]

623	(3S)-5-环己基-3-{[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-丙基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	416
624	(3S)-N-环丁基-5-环己基-3-{[1-环戊基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酰胺	70
625	(3S)-N-环丁基-5-环己基-3-{[1-环己基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酰胺	101
626	(3S)-N-环丁基-5-环己基-3-{[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-丙基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酰胺	49
628	1-环戊基-N-[(2S)-4-{6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}-1-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	61
629	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3S,4S)-3,4-二氟吡咯烷-1-基]戊酸	77
630	1-环戊基-N-[(2S)-4-[(3S,4S)-3,4-二氟吡咯烷-1-基]-1-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	24
631	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-[(3R,4R)-3,4-二氟吡咯烷-1-基]戊酸	75
634	(2S,3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-{6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}-2-甲基戊酸	87
635	(2R,3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-{6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}-2-甲基戊酸	13
636	(3S)-N-环丁基-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-{6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}-2-甲基戊酰胺	158
637	1-环戊基-N-[(3S)-1-{6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)戊-3-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	21
638	1-环戊基-N-[(3S,4R)-1-{6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}-4-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)戊-3-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	14
639	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(3,5-二氟吡啶-1-基)戊酸	40
641	1-环戊基-N-[(2S)-4-(3,3-二氟吡啶-1-基)-1-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丁-2-基]-5-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	27
643	(3S)-3-({1-环戊基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}甲酰氨基)-5-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)戊酸	182
646	(3S)-5-环己基-3-{[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	1476
647	(3S)-5-环己基-3-{[1-环辛基-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	>10000
648	(3S)-5-环己基-3-{[1-(环己基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	>10000
649	(3S)-5-环己基-3-{[5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(戊-3-基)-1H-吡唑-3-基]甲酰氨基}戊酸	>10000
655	1-环戊基-N-[(2S)-4-(2,6-二氧化吡啶-1-基)-1-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)丁-2-基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	66

[0546] 5.3. 细胞摄取测定

[0547] Caco-2细胞(克隆C2BBel)从美国模式培养物保藏中心(American Type Culture Collection)(Manassas, VA)获得。使细胞单层在12孔Costar Transwell板中的胶原涂覆的、微孔的、聚碳酸酯膜上生长至汇合。板和其认证的细节在下文示出。渗透性测定缓冲液是在7.4的pH的包含10mM HEPES和15mM葡萄糖的Hanks平衡盐溶液(HBSS)。接收室

(receiver chamber) 中的缓冲液还包含1%牛血清白蛋白。对于测定缓冲液中的每个测试物品, 给药溶液浓度是5 μ M。将细胞单层在顶侧 (apical side) (A至B), 或基底外侧 (basolateral side) (B至A) 上给药并在加湿的温育器中在37 $^{\circ}$ C用5%CO₂温育。在120分钟时将样品从供体室和接收室中取出。每个测定一式两份地进行。在实验后, 所有测定缓冲液从插入物 (insert) 中除去。将细胞单层在A至B侧上以空白500 μ M荧光黄 (lucifer yellow) 给药, 并且在B至A侧上以空白HBSS给药, 并在37 $^{\circ}$ C温育。在60分钟时, 将样品从B至A侧取出。对于每个单层, 测量荧光黄的通量以确保在通量期间, 没有对细胞单层造成损坏。所有样品通过使用电喷雾离子化的LC-MS/MS来分析。表观渗透率 ($P_{\text{表观}}$) 和回收率百分比被计算如下:

[0548] $P_{\text{表观}} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_A)$ (1)

[0549] 回收率百分比 = $100 \times ((V_r \times C_r^{\text{最终}}) + (V_d \times C_d^{\text{最终}})) / (V_d \times C_N)$ (2)

[0550] 其中, dC_r/dt 是以 $\mu\text{M s}^{-1}$ 的在接收隔室中的累积浓度相对于时间的斜率;

[0551] V_r 是以 cm^3 的接收隔室的体积;

[0552] V_d 是以 cm^3 的供体隔室的体积;

[0553] A 是插入物的面积 (对于12孔Transwell为1.13 cm^2);

[0554] C_A 是以 μM 的标称给药浓度和测量的120分钟供体浓度的平均值;

[0555] C_N 是以 μM 的给药溶液的标称浓度;

[0556] $C_r^{\text{最终}}$ 是在温育时段结束时以 μM 的累积接收浓度;

[0557] $C_d^{\text{最终}}$ 是在温育时段结束时以 μM 的供体的浓度。

[0558] 流出比率 (efflux ratio) (ER) 被定义为 $P_{\text{表观}}(\text{B-至-A}) / P_{\text{表观}}(\text{A-至-B})$ 。

[0559] 吸收势 (Absorption Potential) 分类:

[0560] $P_{\text{表观}}(\text{A-至-B}) < 1.0 \times 10^{-6} \text{cm/s}$: 低

[0561] $P_{\text{表观}}(\text{A-至-B}) \geq 1.0 \times 10^{-6} \text{cm/s}$: 高

[0562] 明显流出被定义为: $ER \geq 2.0$ 并且 $P_{\text{表观}}(\text{B-至-A}) \geq 1.0 \times 10^{-6} \text{cm/s}$

[0563] 表3细胞摄取结果

[0564]

ID#	EC50 (nM)	流出比率
253	382	34
348	15	2.1
335	63	1
363	44	3.6
384	15	1.7
410	7	1

[0565] 化合物的体内血压降低活性

[0566] 选择的化合物被评估其在口服施用后对在有意识的遥测的雄性斯普拉格-杜勒 (Sprague-Dawley) 大鼠中的血液动力学变化的影响, 包括血压降低。已知爱帕琳肽降低血压, 例如Tatemoto, K. 等人Regul. Pept. 2001, 99, 87-92。

[0567] 动物是约7-9周龄, 并且就在手术前称重为在247g至263g之间。施用的剂量水平是7.5mg/kg、15mg/kg或30mg/kg, 剂量体积是10mL/kg, 并且剂量施用途径是口服灌胃。将动物分配到如下文示出的交叉实验治疗计划。

动物编号	治疗 1	治疗 2	治疗 3	治疗 4
	化合物(mg/kg)			
[0568]	1	30	15	7.5
	2	15	7.5	0(媒介物)
	3	7.5	0(媒介物)	30
	4	0(媒介物)	30	15
	5	30	15	7.5
	6	15	7.5	0(媒介物)
	7	7.5	0(媒介物)	30
	8	0(媒介物)	30	15

[0569] 收集的数据包括收缩压、舒张压和平均动脉血压 (MAP)。数据收集时间点持续给药前基线约48h (在治疗1之前) 或约24h (在治疗2-4之前), 每隔2min持续10秒。在每次治疗的约24h中收集给药后数据收集 (每隔2min收集数据持续10秒)。产生的数据在下文中被提供为以mmHg的从基线的2-5h平均变化。

	化合物 423			化合物 551		
	收缩压	舒张压	MAP	收缩压	舒张压	MAP
[0570]	媒介物(0 mg/kg)	-3.7	-3.2	-4.7	-2.6	-2.1
	7.5 mg/kg	-13.0	-9.9	-10.0	-6.6	-4.3
	15 mg/kg	-9.8	-7.3	-8.4	-9.6	-7.3
	30 mg/kg	-10.7	-8.3	-9.3	-11.3	-8.4

[0571] 经由口服灌胃至雄性斯普拉格-杜勒大鼠的化合物423治疗导致血压的温和的持续降低, 并且化合物551治疗导致血压的剂量依赖性温和的持续降低。

[0572] 应当理解, 尽管已经结合其详述描述了本公开内容, 但是前述描述意图例证本公开内容, 并非限制本公开内容的范围。本公开内容的其他方面、优点以及修改在以下陈述的权利要求的范围之内。本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本文, 如同每个单独出版物或专利申请被具体地和单独地指示通过引用并入。