



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104918922 B

(45)授权公告日 2017.04.26

(21)申请号 201380070398.X

(22)申请日 2013.12.10

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104918922 A

(43)申请公布日 2015.09.16

(30)优先权数据

61/739,906 2012.12.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.07.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/074197 2013.12.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/099503 EN 2014.06.26

(73)专利权人 因森普深2公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 尼古拉斯·西蒙·斯托克

奥斯汀·吉-尤·陈

亚尔达·穆斯图菲·布拉沃

詹森·杜瓦蒂·雅辛索

吉尔·梅利莎·巴塞

布莱恩·安德鲁·斯特恩斯

瑞安·克里斯托弗·克拉克

(74)专利代理机构 北京德琦知识产权代理有限公司 11018

代理人 康泉 王珍仙

(51)Int.Cl.

C07D 249/12(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

A61K 31/4196(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 31/12(2006.01)

审查员 孙亮

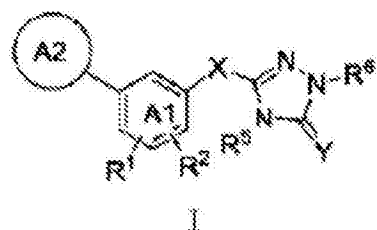
权利要求书6页 说明书56页 附图1页

(54)发明名称

三唑酮化合物及其用途

(57)摘要

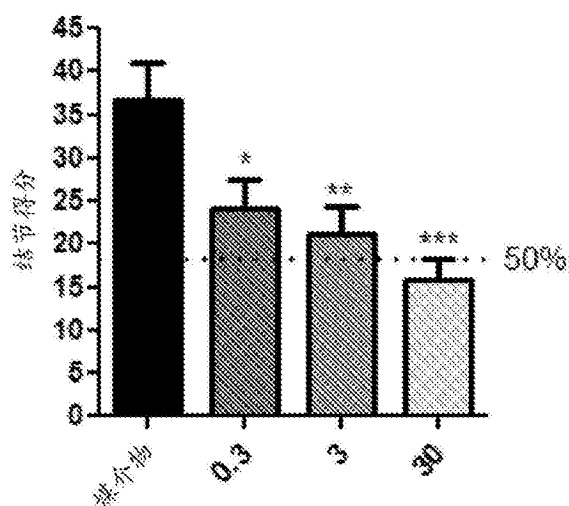
本文公开的发明涉及可用于治疗前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的式I化合物：



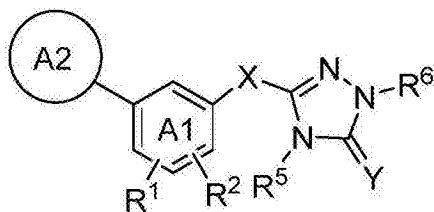
及其药学上可接

受的盐。本发明还包括包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文公开的发明还涉及治疗前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的方法。本文公开的发明另外涉及治疗前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的方法，所述方法包括施用治疗有效量的选

择性PPAR α 拮抗剂。本发明的化合物和药物组合物还用于治疗病毒感染，诸如HCV感染和HIV感染。



1. 一种式I的化合物

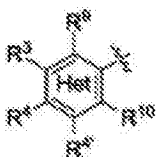


式 I

或其药学上可接受的盐,其中:

A1是苯基、吡啶基或嘧啶基;

A2是A2a



A2a

其中A2a的Het部分是苯基或吡啶基;

X选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y是O;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自为氢,

R^4 和 R^4 各自独立地选自由以下组成的组:

- (a) 氢,
- (b) $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$,
- (c) $-\text{O}-\text{R}^7$,
- (d) $-\text{C}_{1-4}\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^8)$,
- (e) $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,
- (f) $-\text{C}_{3-6}\text{环烷基}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,
- (g) $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,
- (h) 四唑基,
- (i) $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$,
- (j) 卤素,和
- (k) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

前提条件是 R^4 和 R^4 的至少一个不是氢;

R^5 是 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$;

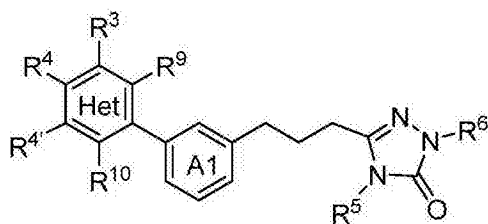
R^6 是 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基芳基}$,其中 R^6 的芳基部分是被 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 单取代的苯基; R^7 和 R^8 各自独立地选自以下:

- (a) 氢,
- (b) $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$,
- (c) $-\text{芳基}$,

- (d) $-C_{1-6}$ 烷基芳基,和
- (e) $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基,
- 其中选项(c)和(d)的芳基为苯基;并且
- R^9 和 R^{10} 各自独立地选自以下:
- (a) 氢,和
- (b) $-C_{1-6}$ 烷氧基。
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
A1是苯基。
3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
A1是吡啶基。
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
A1是嘧啶基。
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
A2a的Het部分是苯基。
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
A2a的Het部分是吡啶基。
7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
X为 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。
8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
X为 $-CF_2CH_2CH_2-$ 。
9. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
 R^4 和 R^4' 各自独立地选自由以下组成的组:
- (a) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,
- (b) $-O-(R^7)$,
- (c) $-C_{1-6}$ 烷基- $C(=O)OH$,
- (d) $-C(=O)OH$,
- (e) 四唑基,
- (f) $-C_{1-6}$ 烷基,和
- (g) 卤素。
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中: R^5 为乙基。
11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中: R^6 为叔丁基取代的苯基。
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中: R^7 和 R^8 各自独立地选自以下:
- (a) 氢,
- (b) $-C_{1-6}$ 烷基,和
- (c) 苯基。
13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:
 R^9 和 R^{10} 各自独立为氢。

14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:A1是苯基或吡啶。

15. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式1a,



1a

或其药学上可接受的盐,

其中:

R⁹和R¹⁰各自独立地为:

(a) 氢,或

(b) -C₁₋₆烷氧基,且

R⁴和R^{4'}各自独立地选自由以下组成的组:

(a) -N(R⁷)S(=O)₂R⁸,

b) -O-(R⁷),

(c) -C₁₋₆烷基-C(=O)OH,

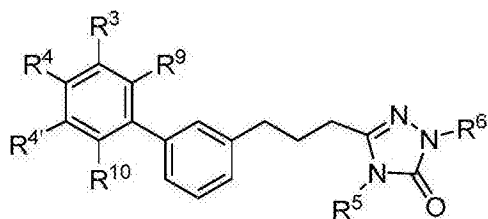
(d) -C(=O)OH,

(e) 四唑基,

(f) -C₁₋₆烷基,和

(g) 卤素。

16. 根据权利要求15所述的化合物,其具有式1b,



1b

或其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的组:

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,

3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸,

3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙

基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸,

1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸,

1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-基)环丙烷羧酸,

3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸,

3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

N-(6-(3-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸,

2-(4-(苄氧基)-3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(环丙基甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-6-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸,

N-((3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯磺酰胺,

3-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)丙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1,1-二氟丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

N-(6-(3-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1,1-二氟丙基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺,

2-(5-(6-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苄基)乙酸,

3-(3-(3'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮,

2-(5-(4-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)嘧啶-2-基)-2-乙氧基苄基)乙酸,

2-(5-(6-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苄基)乙酸,

(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-甲氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,

(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-乙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,

(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-丙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-羟基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,和

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

或其药学上可接受的盐。

18. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

19. 一种根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在用于制造用于治疗哺乳动物中癌症的药物中的用途,所述哺乳动物受到其脂肪酸代谢减少的负面影响。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中所述癌症选自前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病和黑素瘤。

21. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的组:

3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-

1,1-二氟丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-乙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,和

(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-丙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,

或其药学上可接受的盐。

三唑酮化合物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2012年12月20日提交的题为“TRIAZOLONES COMPOUNDS AND USES THEREOF”的美国临时专利申请no.61/739,906的权益,其通过引用整体并入。

发明领域

[0003] 本发明涉及用于治疗前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的新型三唑酮或其药学上可接受的盐。本文公开的发明进一步涉及治疗前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的方法,所述方法包括施用选择性PPAR α 拮抗剂。本发明的化合物和药物组合物还用于治疗病毒感染,诸如HCV感染和HIV感染。

[0004] 发明背景

[0005] 尽管在各种癌症的治疗已经有了长足进步,但在许多情况下,癌症治疗依然是施用与对所讨论的癌症的化学毒性相比对健康细胞具有略微较少的化学毒性的一种或多种抗癌剂的问题。在认识到这一问题后,已经进行了大量研究工作,目的在于鉴别、理解和利用对某些癌症细胞特有的表型行为。很早就观察到大多数癌症细胞类型通过有氧糖酵解而非通过如在正常细胞中存在的氧化磷酸化来产生细胞过程的能量。该过程,其已经被称为“瓦博格效应(Warburg effect)”,是非常低能效的并且需要癌症细胞线粒体凭借葡萄糖发酵来弥补能量缺陷。可能从20世纪90年代中期开始研究者就开始寻找鉴别利用“瓦博格效应”和癌症细胞线粒体代谢的相关方面治疗癌症的方法。参见,例如,Wang等,Small mitochondrial-targeting molecules as anti-cancer agents,Mol.Aspects Med.2010年2月;31(1):75-92。

[0006] Samudio,等,J.Clin.Invest.120:142-156(2010)公开了在某些白血病细胞系中,“线粒体解偶联-氧持续减少但无ATP合成-最近已经在白血病细胞中得以显现以避免氧抑制糖酵解的能力,并且可通过从丙酮酸酯氧化向脂肪酸氧化(FAO)转变促进糖酵解的代谢优先”。Samudio等也提供了数据,所述数据表明FAO的抑制可使得人白血病细胞对凋亡敏感,并且进一步表明FAO的抑制可证明在白血病治疗中有用。

[0007] PPAR α 已知是脂肪酸氧化的重要调控因子。参见Pyper等,Nucl.Recept.Signal.8:e002.,e002(2010)。已经报道了PPAR α 基因的表达可能在人慢性淋巴细胞性白血病(CLL)中更高,从而使得该癌症类型对目的在于降低FAO的治疗敏感(Samudio等,J.Clin.Invest.120:142-156(2010))。该效应可普及至若干种癌症类型。例如,卵巢癌和乳腺癌(Linher-Melville等,2011,BMC,4;11:56)在富含脂肪的环境中大量生长,并因此可能受到减少脂肪酸代谢的靶向治疗的负面影响(Nieman等,2011,Nat Med.2011Oct 30;17(11):1498-503)。其它仍依赖于FAO的癌症包括前列腺癌(Liu,Prostate Cancer Prostatic Dis.2006;9(3):230-4)、结肠癌(Holla等,2011,JCB 286(34):30003-30009)、胰腺癌(Khasawneh等,2009,PNAS 106(9):3354-3359)和肺癌(Zaugg等,2011,Genes and Development,25:1041-1051)。

[0008] GW6471 (Xu等, Nature 415, 813-817 (2002) 和MK-866 (Kehrer等, Biochem. J. 356, 899-906 (2001) 已被鉴别为PPAR α 的拮抗剂。此外, MK-866, 其主要活性是作为FLAP的抑制剂, 已被公开可在人慢性淋巴细胞性白血病细胞系中以FLAP-独立的形式诱导凋亡, 并且已被公开可在前列腺和成胶质细胞瘤细胞系中诱导凋亡。

[0009] 我们相信在严重依赖于FAO的癌症中, 小分子对PPAR α 的拮抗提供了各种抗癌治疗机会以: 减少或停止增殖; 降低或逆转免疫抑制; 增强凋亡; 及增加癌细胞对其它抗癌剂的易感性。这些癌症尤其包括前列腺癌、乳腺癌、结肠癌和胰腺癌。

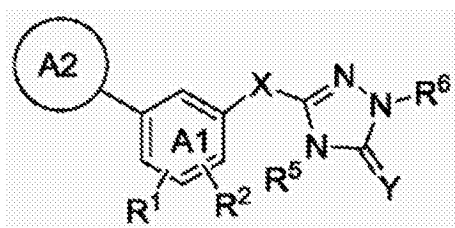
[0010] 慢性粒细胞性白血病 (CML) 是造血干细胞 (HSC) 疾病的模型。在2008年, Ito等公开了早幼粒细胞性白血病 (PML) 基因表达的遗失与CML中的有利结果有关联的证据 (Nature, 2008年6月19日; 453 (7198) 1072-1078)。更近以来, Ito等公开了在PML通路中, PPAR δ 的遗失和伴随的线粒体FAO的抑制诱导了造血干细胞 (HSC) 遗失的维持 (Nature Medicine, doi: 10.1038/nm.2882)。此外, Carracedo等公开了鉴于PML表达允许3D基膜乳腺癌中的腔填充, 该效应由FAO的抑制逆转 (J. Clin. Invest. 2012; 122 (9) : 3088-3100)。该证据和其它证据支持我们的观点, 即经由PPAR's (包括PPAR α) 的拮抗对脂肪酸氧化的抑制, 将证明有效抑制不对称的白血病干细胞分化, 并因此证明有效预防急性和慢性粒细胞性白血病以及其它癌症的发作和/或复发。

[0011] PPAR α 拮抗剂还显示出抑制HCV复制并从而证明可用于治疗HCV感染 (Rakic等, Chem. & Biol. 13, 23-30 (2006年1月))。在一些实施方式中, PPAR调节剂显示出抑制病毒转录和复制并从而证明可用于治疗病毒疾病 (Capeau等, PPAR Research Volume 2009, Article ID 393408, 2页)。在一些实施方式中, PPAR α 拮抗剂可用于治疗HIV感染。PPAR α 拮抗剂也被公开可用于治疗代谢病症 (W02012/027482A2)。代谢病症包括但不限于糖尿病、肥胖症、代谢综合征、糖耐量受损、X综合征和心血管疾病。

[0012] 发明概述

[0013] 本文公开的发明涉及式I化合物

[0014]



I

[0015] 及其药学上可接受的盐, 其可用于治疗前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症。本发明还包括包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文公开的发明还涉及治疗前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的方法。本文公开的发明进一步涉及通过施用治疗有效量的选择性PPAR α 拮抗剂, 治疗前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的方法。本发明的化合物和药物组合物还用于治疗病毒感染, 诸如HCV感染和HIV感染。

[0016] 附图简述

[0017] 图1显示实施例6抑制B16F10黑素瘤细胞向肺部转移的能力。

[0018] 通过引用并入

[0019] 在本说明书中提到的所有出版物和专利申请均以引用的方式并入本文,其程度如同各个单独的出版物或专利申请具体地和单独地表示为以引用的方式并入一样。

[0020] 发明详述

[0021] 在一个方面,本发明涉及式I化合物



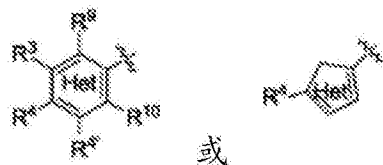
[0022]

式 I

[0023] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0024] A1是苯基或在杂芳环中具有1、2或3个N的6元杂芳环;

[0025] A2选自A2a或A2b



[0026]

或

A2a

A2b

[0027] 其中A2a是苯基或在杂芳环中具有1、2或3个N的6元杂芳环,并且A2b是具有1、2或3个独立地选自O、S和N的杂原子的5元杂芳环;

[0028] X选自由被卤素任选地单取代或二取代的 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_o-(CH_2)_n-$ 组成的组,其中m和n独立地为0、1、2、3或4,并且每个o独立地为0、1或2;

[0029] Y是O或S;

[0030] R¹和R²各自独立地选自由以下组成的组:

[0031] (a) 氢,

[0032] (b) 卤素,

[0033] (c) CN,

[0034] (d) CF₃,

[0035] (e) -C₁₋₆烷基,

[0036] (f) -C₁₋₆烷基-C(=O)OH,

[0037] (g) -O-(R⁷),

[0038] (h) -S(=O)_oR⁷,

[0039] (i) -N(R⁷)(R⁸),

[0040] (j) -N(R⁷)-C(=O)-(R⁸),

[0041] (k) -N(R⁷)-C(=O)-O-(R⁸),

[0042] (l) -N(R⁷)S(=O)₂(R⁸),

- [0043] (m) $-C_{3-6}$ 环烷基，
[0044] (n) $-C(=O)(R^7)$ ，
[0045] (o) 芳基，
[0046] (p) 杂芳基，
[0047] (q) $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$ ，
[0048] (r) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ，
[0049] (s) $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ 和
[0050] (t) $-C(R^7)(R^8)OH$ ，

[0051] 其中选项 (e) 和 (f) 的烷基部分和选项 (m) 的环烷基部分被卤素任选地取代，并且

[0052] 其中选项 (o) 的芳基和选项 (p) 的杂芳基被选自卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基)₂、 $-S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2C_{3-6}$ 环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代；

[0053] R^3 选自由以下组成的组：

- [0054] (a) 氢，
[0055] (b) 卤素，
[0056] (c) CN，
[0057] (d) CF_3 ，
[0058] (e) $-C_{1-6}$ 烷基，
[0059] (f) $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)OH$ ，
[0060] (g) $-O-(R^7)$ ，
[0061] (h) $-S(=O)_2R^7$ ，
[0062] (i) $-N(R^7)(R^8)$ ，
[0063] (j) $-N(R^7)-C(=O)-(R^8)$ ，
[0064] (k) $-N(R^7)-C(=O)-O-(R^8)$ ，
[0065] (l) $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ，
[0066] (m) $-C_{3-6}$ 环烷基，
[0067] (n) $-C(=O)(R^7)$ ，
[0068] (o) 芳基，
[0069] (p) 杂芳基，
[0070] (q) $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$ ，
[0071] (r) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ，
[0072] (s) $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ，
[0073] (t) $-C(R^7)(R^8)OH$ ，
[0074] (u) $-NHC(=O)-N(R^7)(R^8)$ ，
[0075] (v) $-C_{3-6}$ 环烷基 $-COOH$ ，
[0076] (w) 杂环，和
[0077] (x) $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ，
[0078] 其中选项 (e)、(f) 和 (x) 的烷基部分和选项 (m) 和 (v) 的环烷基部分被卤素或羟基

任选地取代,并且

[0079] 其中选项(o)的芳基、选项(p)的杂芳基和选项(w)的杂环被选自以下的取代基任选地单取代或二取代:卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NH(C_{3-6}环烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{3-6}环烷基)_2$ 、 $-S(=O)_oC_{1-6}烷基$ 、 $-S(=O)_oC_{3-6}环烷基$ 、羟基和CN;

[0080] R^4 和 R^4' 各自独立地选自由以下组成的组:

[0081] (a) 氢,

[0082] (b) $-N(R^7)(R^8)$,

[0083] (c) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,

[0084] (d) $-N(R^7)-C(=O)R^8$,

[0085] (e) $-N(R^7)C(=O)OR^8$,

[0086] (f) $-S(=O)_oR^7$,

[0087] (g) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0088] (h) $-C(=O)R^7$,

[0089] (i) $-C(=O)N(R^7)(R^8)$,

[0090] (j) $-OC(=O)N(R^7)(R^8)$,

[0091] (k) $-O-R^7$,

[0092] (l) $-C(R^7)(R^8)OH$,

[0093] (m) $-C_{1-4}烷基-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,

[0094] (n) $-C_{1-4}烷基-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,

[0095] (o) $-C_{1-4}烷基-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,

[0096] (p) $-C_{1-4}烷基-N(R^7)C(=O)(R^8)$,

[0097] (q) $-C_{1-4}烷基-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0098] (r) $-C_{1-4}烷基-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0099] (s) $-C_{1-4}烷基-N(R^7)C(=O)O(R^8)$

[0100] (t) $-C_{1-4}烷基-O-C(=O)N(R^7)(R^8)$

[0101] (u) $-C_{1-4}烷基-C(=O)(R^7)$,

[0102] (v) $-C_{1-4}烷基-C(R^7)(R^8)OH$,

[0103] (w) $-C_{1-4}烷基-O(R^7)$,

[0104] (x) $-C_{1-6}烷基-C(=O)OH$,

[0105] (y) $-C_{2-6}烯基-C(=O)OH$,

[0106] (z) $-C_{3-6}环烷基-C(=O)OH$,

[0107] (aa) $-C_{3-6}环烷基-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,

[0108] (bb) $-C_{3-6}环烷基-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,

[0109] (cc) $-C_{3-6}环烷基-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,

[0110] (dd) $-C_{3-6}环烷基-N(R^7)C(=O)(R^8)$,

[0111] (ee) $-C_{3-6}环烷基-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0112] (ff) $-C_{3-6}环烷基-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0113] (gg) $-C_{3-6}环烷基-N(R^7)C(=O)O(R^8)$,

- [0114] (hh) $-C_{3-6}$ 环烷基 $-O-C(=O)N(R^7)(R^8)$,
- [0115] (ii) $-C_{3-6}$ 环烷基 $-C(=O)(R^7)$,
- [0116] (jj) $-C_{3-6}$ 环烷基 $-C(R^7)(R^8)OH$,
- [0117] (kk) $-C_{3-6}$ 环烷基 $-O(R^7)$,
- [0118] (ll) $-C(=O)OH$,
- [0119] (mm) 芳基 ,
- [0120] (nn) 杂芳基 ,
- [0121] (oo) $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
- [0122] (pp) $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$,
- [0123] (qq) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
- [0124] (rr) $-NHC(=O)N(R^7)(R^8)$,
- [0125] (ss) $-CH(OH)-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- [0126] (tt) $-C(=O)-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,
- [0127] (uu) $-C_{3-6}$ 环烷基 ,
- [0128] (vv) $-CF_3$,
- [0129] (ww) $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^7)(R^8)$,
- [0130] (xx) 杂环 ,
- [0131] (yy) $-C_{1-6}$ 烷基 ,
- [0132] (zz) 卤素 , 和
- [0133] (aaa) $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-N(R^7)(R^8)$,
- [0134] 其中选项 (m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(ww)、(yy) 和 (aaa) 的烷基部分, 选项 (y) 的烯基部分及选项 (z)、(aa)、(bb)、(cc)、(dd)、(ee)、(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)、(kk) 和 (uu) 的环烷基部分被卤素、CN、芳基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷氧基任选地单取代或二取代, 并且
- [0135] 其中选项 (mm) 的芳基、选项 (nn) 的杂芳基及选项 (xx) 的杂环被选自卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2C_{3-6}$ 环烷基、羟基和CN的取代基任选地单取代或二取代, 或者
- [0136] 其中 R^3 和 R^4 或者 R^4 和 R^4 结合在一起形成5元或6元杂环, 所述环具有一个选自O和N的杂原子, 其中所述环被 $-C(=O)OH$ 或 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)OH$ 任选地取代, 前提条件是 R^3 、 R^4 和 R^4 的至少一个不是氢;
- [0137] R^5 选自由以下组成的组:
- [0138] (a) 氢,
- [0139] (b) $-C_{1-6}$ 烷基,
- [0140] (c) $-C_{1-4}$ 烷基(R^7) ,
- [0141] (d) 芳基,
- [0142] (e) 杂芳基,
- [0143] (f) $-C_{3-6}$ 环烷基,
- [0144] (g) $-C_{3-6}$ 环烷基(R^7) ,

[0145] (h) $-C_{3-6}$ 环烷基- $O(R^7)$,

[0146] (i) $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基,

[0147] (j) $-C_{1-6}$ 烷氧基,和

[0148] (k) $-C_{3-6}$ 环烷氧基,

[0149] 其中选项(b)、(c)、(i)和(j)的烷基部分、选项(f)、(g)、(h)、(i)和(k)的环烷基部分被卤素或 C_{1-4} 烷基任选地取代,并且

[0150] 其中选项(d)的芳基和选项(e)的杂芳基被选自卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基和CN的取代基任选地单取代或二取代;

[0151] R^6 选自由以下组成的组:

[0152] (a) 氢,

[0153] (b) $-C_{1-6}$ 烷基,

[0154] (c) $-C_{1-6}$ 烷基芳基,

[0155] (d) $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基,

[0156] (e) $-S(=O)_oC_{1-6}$ 烷基(R^7) ,

[0157] (f) $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基(R^7) ,

[0158] (g) $-C_{3-6}$ 环烷基,

[0159] (h) 芳基,

[0160] (i) 杂芳基,

[0161] (j) $-C(=O)C_{3-6}$ 环烷基(R^7) ,

[0162] (k) $-S(=O)_oC_{3-6}$ 环烷基(R^7) ,和

[0163] (l) $-C_{1-6}$ 烷基(R^7) ,

[0164] 其中选项(b)、(c)、(d)、(e)、(f)和(l)的烷基部分及选项(g)、(j)和(k)环烷基部分被卤素或 C_{1-4} 烷基任选地取代,

[0165] 并且

[0166] 其中选项(c)和(h)的芳基部分,及选项(d)和(i)的杂芳基部分被选自卤素、硝基、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、芳基、杂芳基、被卤素任选地取代的杂环、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基)₂、 $-S(=O)_oC_{1-6}$ 烷基、 $S(=O)_oC_{3-6}$ 环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代;

[0167] R^7 和 R^8 各自独立地选自以下:

[0168] (a) 氢,

[0169] (b) $-C_{1-6}$ 烷基,

[0170] (c) $-C_{3-6}$ 环烷基,

[0171] (d) -芳基,

[0172] (e) -杂芳基,

[0173] (f) $-C_{1-6}$ 烷基芳基,

[0174] (g) $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基,

[0175] (h) $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基,

[0176] (i) $-S(=O)_o$ -芳基,

[0177] (j) $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基,和

[0178] (k) CF_3 ,

[0179] 其中选项(b)、(f)、(g)、(h)和(j)的烷基及选项(c)和(j)的环烷基各自被卤素任选地单取代、二取代或三取代,并且

[0180] 其中选项(d)、(f)和(i)的芳基部分及选项(e)和(g)的杂芳基部分各自被选自卤素、 $-C(=O)OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_2C_{3-6}$ 环烷基、芳基、杂芳基、羟基和CN的取代基任选地单取代或二取代;

[0181] R^9 和 R^{10} 各自独立地选自以下:

[0182] (a) 氢,

[0183] (b) $-C_{1-6}$ 烷基,

[0184] (c) $-C_{3-6}$ 环烷基,

[0185] (d) 卤素,

[0186] (e) $-OC_{3-6}$ 环烷基,

[0187] (f) CF_3 和

[0188] (g) $-C_{1-6}$ 烷氧基,

[0189] 其中选项(b)的烷基部分及选项(c)和(e)的环烷基部分各自被卤素任选地单取代、二取代或三取代。在替代方案中, R^9 和 R^{10} 的选项(g)也可被卤素单取代、二取代或三取代。

[0190] 在该方面内,存在一个属,其中:

[0191] X选自由被卤素任选地单取代或二取代的 $-(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 组成的组,其中 $m+n$ 是2、3或4。

[0192] 在该属内,存在一个亚属,其中:

[0193] X选自 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CF_2CH_2CH_2-$ 。

[0194] 在该方面内,存在一个可替代的属,其中:

[0195] X选自由被卤素任选地单取代或二取代的 $-(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 组成的组,其中 $m+n$ 是1、2、3或4。

[0196] 在该可替代的属内,存在一个亚属,其中:

[0197] X选自 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CF_2CH_2CH_2-$ 或 $-OCH_2-$ 。

[0198] 在该方面内,存在一个属,其中:

[0199] A1是经取代的苯基或经取代的吡啶。

[0200] 在该属内,存在一个亚属,其中:

[0201] A2是A2a。

[0202] 在该亚属内,存在一个类别,其中:

[0203] A2a是经取代的苯基、经取代的嘧啶、经取代的吡嗪或经取代的吡啶。

[0204] 在该方面内,存在一个属,其中:

[0205] Y是O。

[0206] 在该方面内,存在一个属,其中:

[0207] R^1 和 R^2 各自独立地选自由以下组成的组:

- [0208] (a) 氢,
- [0209] (b) 卤素,
- [0210] (c) CN,
- [0211] (d) CF₃,
- [0212] (e) -C₁₋₆烷基,
- [0213] (f) -O- (R⁷),
- [0214] (g) -C₃₋₆环烷基, 和
- [0215] (h) -N (R⁷) (R⁸),
- [0216] 其中选项 (e) 的烷基部分和选项 (g) 的环烷基部分被卤素任选地取代。
- [0217] 在该属内, 存在一个亚属, 其中:
- [0218] R¹和R²各自独立地选自:
- [0219] (a) 氢,
- [0220] (b) 卤素,
- [0221] (c) CF₃,
- [0222] (d) -C₁₋₆烷基, 和
- [0223] (e) -O- (R⁷),
- [0224] 其中选项 (d) 的烷基部分被卤素任选地取代。
- [0225] 在该亚属内, 存在一个类别, 其中R¹和R²各自为氢。
- [0226] 在该方面内, 存在一个属, 其中:
- [0227] R³选自由以下组成的组:
- [0228] (a) 氢,
- [0229] (b) 卤素,
- [0230] (c) CF₃,
- [0231] (d) -C₁₋₆烷基,
- [0232] (e) -O- (R⁷),
- [0233] (f) -S (=O)₀R⁷,
- [0234] (g) -C₃₋₆环烷基,
- [0235] (h) 芳基,
- [0236] (i) 杂芳基,
- [0237] (j) -S (=O)₂N (R⁷) (R⁸),
- [0238] (k) -C (R⁷) (R⁸) OH,
- [0239] (l) 杂环和
- [0240] (m) -N (R⁷) S (=O)₂ (R⁸),
- [0241] 其中选项 (d) 的烷基部分和选项 (g) 的环烷基部分被卤素或羟基任选地取代, 并且
- [0242] 其中选项 (h) 的芳基、选项 (i) 的杂芳基及选项 (l) 的杂环被选自卤素、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、-NH (C₁₋₆烷基)、-NH (C₃₋₆环烷基)、-N (C₁₋₆烷基)₂、-N (C₃₋₆环烷基)₂、-S (=O)₀C₁₋₆烷基、-S (=O)₀C₃₋₆环烷基、羟基和CN的取代基任选地单取代或二取代。
- [0243] 在该属内, 存在一个亚属, 其中:

- [0244] R^3 选自由以下组成的组：
- [0245] (a) 氢，
- [0246] (b) $-O-(R^7)$ ，
- [0247] (c) $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ 和
- [0248] (d) $-C_{1-6}$ 烷基，
- [0249] 其中选项 (d) 的烷基部分被卤素或羟基任选地取代。
- [0250] 在该方面内，存在一个属，其中：
- [0251] R^4 和 R^4' 各自独立地选自由以下组成的组：
- [0252] (a) 氢，
- [0253] (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ，
- [0254] (c) $-N(R^7)-C(=O)R^8$ ，
- [0255] (d) $-S(=O)_2R^7$ ，
- [0256] (e) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ，
- [0257] (f) $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ ，
- [0258] (g) $-O-(R^7)$ ，
- [0259] (h) $-C(R^7)(R^8)OH$ ，
- [0260] (i) $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)NHS(=O)_2R^7$ ，
- [0261] (j) $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ，
- [0262] (k) $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ，
- [0263] (l) $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R^7)C(=O)(R^8)$ ，
- [0264] (m) $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ，
- [0265] (n) $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ，
- [0266] (o) $-C_{1-4}$ 烷基- $C(R^7)(R^8)OH$ ，
- [0267] (p) $-C_{1-4}$ 烷基- $O(R^7)$ ，
- [0268] (q) $-C_{1-6}$ 烷基- $C(=O)OH$ ，
- [0269] (r) $-C_{2-6}$ 烯基- $C(=O)OH$ ，
- [0270] (s) $-C_{3-6}$ 环烷基- $C(=O)OH$ ，
- [0271] (t) $-C_{3-6}$ 环烷基- $C(=O)NHS(=O)_2R^7$ ，
- [0272] (u) $-C_{3-6}$ 环烷基- $S(=O)_2NHC(=O)R^7$ ，
- [0273] (v) $-C_{3-6}$ 环烷基- $C(=O)-N(R^7)(R^8)$ ，
- [0274] (w) $-C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ，
- [0275] (x) $-C_{3-6}$ 环烷基- $S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ，
- [0276] (y) $-C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^7)C(=O)O(R^8)$ ，
- [0277] (z) $-C_{3-6}$ 环烷基- $C(R^7)(R^8)OH$ ，
- [0278] (aa) $-C_{3-6}$ 环烷基- $O(R^7)$ ，
- [0279] (bb) $-C(=O)OH$ ，
- [0280] (cc) 芳基，
- [0281] (dd) 杂芳基，
- [0282] (ee) $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$ ，

[0283] (ff) $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$,

[0284] (gg) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0285] (hh) $-NHC(=O)N(R^7)(R^8)$,

[0286] (ii) $-C_{3-6}$ 环烷基,

[0287] (jj) CF_3 ,

[0288] (kk) 杂环,

[0289] (ll) $-C_{1-6}$ 烷基, 和

[0290] (mm) 卤素,

[0291] 其中选项(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)和(ll)的烷基部分、选项(r)的烯基部分及选项(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、(z)和(aa)的环烷基部分被卤素、CN、芳基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷氧基任选地单取代或二取代, 并且

[0292] 其中选项(cc)的芳基、选项(dd)的杂芳基及选项(kk)的杂环被选自卤素、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基)₂、 $-S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2C_{3-6}$ 环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代。在替代方案中, R^4 和 R^4' 的选项(ii)也可被卤素、CN、芳基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷氧基卤素单取代或二取代。

[0293] 在该属内, 存在一个亚属, 其中:

[0294] R^4 和 R^4' 各自独立地选自自由以下组成的组:

[0295] (a) 氢,

[0296] (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,

[0297] (c) $-N(R^7)-C(=O)R^8$,

[0298] (d) $-O-(R^7)$,

[0299] (e) $-C(R^7)(R^8)OH$,

[0300] (f) $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2NHC(=O)R^7$,

[0301] (g) $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0302] (h) $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0303] (i) $-C_{1-4}$ 烷基- $O(R^7)$,

[0304] (j) $-C_{1-6}$ 烷基- $C(=O)OH$,

[0305] (k) $-C_{3-6}$ 环烷基- $C(=O)OH$,

[0306] (l) $-C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0307] (m) $-C_{3-6}$ 环烷基- $S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0308] (n) $-C_{3-6}$ 环烷基- $O(R^7)$,

[0309] (o) $-C(=O)OH$,

[0310] (p) $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0311] (q) $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$,

[0312] (r) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0313] (s) $-C_{3-6}$ 环烷基,

[0314] (t) CF_3 ,

[0315] (u) 杂环,

[0316] (v) $-C_{1-6}$ 烷基和

[0317] (w) 卤素,

[0318] 其中选项 (f)、(g)、(h)、(i)、(j) 和 (v) 的烷基部分及选项 (k)、(l)、(m)、(n) 和 (s) 的环烷基部分被卤素、CN、芳基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷氧基任选地单取代或二取代,并且

[0319] 其中选项 (u) 的杂环被选自卤素、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基)₂、 $-S(=O)_oC_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_oC_{3-6}$ 环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代。

[0320] 在该亚属中,存在类别,其中:

[0321] R^4 和 R^4 各自独立地选自自由以下组成的组:

[0322] (a) $-C(R^7)(R^8)OH$,

[0323] (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,

[0324] (c) $-O-(R^7)$,

[0325] (d) $-C_{1-6}$ 烷基- $C(=O)OH$,

[0326] (e) $-C(=O)OH$,

[0327] (f) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0328] (g) $-C_{3-6}$ 环烷基,

[0329] (h) CF_3 ,

[0330] (i) 杂环,

[0331] (j) $-C_{1-6}$ 烷基,和

[0332] (k) 卤素,

[0333] 其中选项 (d) 和 (j) 的烷基部分及选项 (g) 的环烷基部分被卤素、CN、芳基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷氧基任选地单取代或二取代,并且

[0334] 其中选项 (i) 的杂环被选自卤素、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基)₂、 $-S(=O)_oC_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_oC_{3-6}$ 环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代。

[0335] 在该方面内,存在一个属,其中:

[0336] R^5 选自自由以下组成的组:

[0337] (a) 氢,

[0338] (b) $-C_{1-6}$ 烷基,

[0339] (c) $-C_{1-4}$ 烷基(R^7),

[0340] (d) 芳基,

[0341] (e) 杂芳基,

[0342] (f) $-C_{3-6}$ 环烷基,和

[0343] (g) $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基,

[0344] 其中选项 (b)、(c) 和 (g) 的烷基部分、选项 (f) 和 (g) 的环烷基部分被卤素或 C_{1-4} 烷基任选地取代,并且

[0345] 其中选项 (d) 的芳基和选项 (e) 的杂芳基被选自卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷氧

基、卤代C₁₋₆烷基、芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基和CN的取代基任选地单取代或二取代。

[0346] 在该属内,存在一个亚属,其中

[0347] R⁵选自由以下组成的组:

[0348] (a) 氢,

[0349] (b) -C₁₋₆烷基,并且

[0350] (c) -C₁₋₄烷基(R⁷),

[0351] 其中选项(b)和(c)的烷基部分被卤素或C₁₋₄烷基任选地取代。

[0352] 在该方面内,存在一个属,其中:

[0353] R⁶选自由以下组成的组:

[0354] (a) -C₁₋₆烷基芳基,

[0355] (b) -C₁₋₆烷基杂芳基,

[0356] (c) -C₃₋₆环烷基,

[0357] (d) 芳基,

[0358] (e) 杂芳基,和

[0359] (f) -C₁₋₆烷基(R⁷),

[0360] 其中选项(a)、(b)和(f)的烷基部分及选项(c)的环烷基部分被卤素或C₁₋₄烷基任选地取代,并且

[0361] 其中选项(a)和(d)的芳基部分及选项(b)和(e)的杂芳基部分被选自卤素、硝基、CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基、被卤素任选地取代的杂环、-NH(C₁₋₆烷基)、-NH(C₃₋₆环烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₃₋₆环烷基)₂、-S(=O)₀C₁₋₆烷基、-S(=O)₀C₃₋₆环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代。

[0362] 在该属内,存在一个亚属,其中:

[0363] R⁶选自由以下组成的组:

[0364] (a) -C₁₋₆烷基芳基,

[0365] (b) -C₁₋₆烷基杂芳基,和

[0366] (c) -C₁₋₆烷基(R⁷),

[0367] 其中选项(a)、(b)和(c)的烷基部分被卤素或C₁₋₄烷基任选地取代,并且其中选项(a)的芳基部分和选项(b)的杂芳基部分被选自卤素、硝基、CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、芳基、杂芳基、被卤素任选地取代的杂环、-NH(C₁₋₆烷基)、-NH(C₃₋₆环烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₃₋₆环烷基)₂、-S(=O)₀C₁₋₆烷基、-S(=O)₀C₃₋₆环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代。

[0368] 在该方面内,存在一个属,其中:

[0369] R⁷和R⁸各自独立地选自以下:

[0370] (a) 氢,

[0371] (b) -C₁₋₆烷基,

[0372] (c) -C₃₋₆环烷基,

[0373] (d) 芳基,

[0374] (e) 杂芳基,和

[0375] (f) CF_3 ,

[0376] 其中选项 (b) 的烷基和选项 (c) 的环烷基被卤素任选地单取代、二取代或三取代, 并且

[0377] 其中选项 (d) 的芳基和选项 (e) 的杂芳基被选自卤素、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 CF_3 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_o\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_o\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、芳基、杂芳基、羟基和CN的取代基任选地单取代或二取代。

[0378] 在该方面内, 存在一个属, 其中:

[0379] R^9 和 R^{10} 各自独立为

[0380] (a) 氢,

[0381] (b) $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$,

[0382] (c) 卤素,

[0383] (d) CF_3 , 和

[0384] (e) $-\text{C}_{1-6}\text{烷氧基}$,

[0385] 其中选项 (b) 的烷基被卤素任选地单取代、二取代或三取代。在替代方案中, R^9 和 R^{10} 的选项 (e) 的烷基部分还可被卤素单取代、二取代或三取代。

[0386] 在该方面内, 存在一个属, 其中:

[0387] X选自由被卤素任选地单取代或二取代的 $-(\text{CH}_2)_m-$ 和 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 组成的组, 其中 $m+n$ 是2、3或4;

[0388] Y是O;

[0389] A1是经取代的苯基或经取代的吡啶;

[0390] A2是A2a;

[0391] R^1 和 R^2 各自独立地选自由以下组成的组:

[0392] (a) 氢,

[0393] (b) 卤素,

[0394] (c) CN,

[0395] (d) CF_3 ,

[0396] (e) $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$,

[0397] (f) $-\text{O}-(\text{R}^7)$,

[0398] (g) $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$, 和

[0399] (h) $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$,

[0400] 其中选项 (e) 的烷基部分和选项 (g) 的环烷基部分被卤素任选地取代;

[0401] R^3 选自由以下组成的组:

[0402] (a) 氢,

[0403] (b) 卤素,

[0404] (c) CF_3 ,

[0405] (d) $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$,

[0406] (e) $-\text{O}-(\text{R}^7)$,

[0407] (f) $-\text{S}(=\text{O})_o\text{R}^7$,

[0408] (g) C₃₋₆环烷基,

[0409] (h) 芳基,

[0410] (i) 杂芳基,

[0411] (j) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0412] (k) $-C(R^7)(R^8)OH$,

[0413] (l) 杂环,和

[0414] (m) $-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0415] 其中选项(d)的烷基部分和选项(g)的环烷基部分被卤素或羟基任选地取代,并且

[0416] 其中选项(h)的芳基、选项(i)的杂芳基及选项(l)的杂环被选自卤素、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、 $-NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NH(C_{3-6}环烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{3-6}环烷基)_2$ 、 $-S(=O)_2C_{1-6}烷基$ 、 $-S(=O)_2C_{3-6}环烷基$ 、羟基和CN的取代基任选地单取代或二取代;

[0417] R⁴和R^{4'}各自独立地选自由以下组成的组:

[0418] (a) 氢,

[0419] (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$,

[0420] (c) $-N(R^7)-C(=O)R^8$,

[0421] (d) $-S(=O)_2R^7$,

[0422] (e) $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0423] (f) $-C(=O)N(R^7)(R^8)$,

[0424] (g) $-O-(R^7)$,

[0425] (h) $-C(R^7)(R^8)OH$,

[0426] (i) $-C_{1-4}烷基-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,

[0427] (j) $-C_{1-4}烷基-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,

[0428] (k) $-C_{1-4}烷基-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,

[0429] (l) $-C_{1-4}烷基-N(R^7)C(=O)(R^8)$,

[0430] (m) $-C_{1-4}烷基-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0431] (n) $-C_{1-4}烷基-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0432] (o) $-C_{1-4}烷基-C(R^7)(R^8)OH$,

[0433] (p) $-C_{1-4}烷基-O(R^7)$,

[0434] (q) $-C_{1-6}烷基-C(=O)OH$,

[0435] (r) $-C_{2-6}烯基-C(=O)OH$,

[0436] (s) $-C_{3-6}环烷基-C(=O)OH$,

[0437] (t) $-C_{3-6}环烷基-C(=O)NHS(=O)_2R^7$,

[0438] (u) $-C_{3-6}环烷基-S(=O)_2NHC(=O)R^7$,

[0439] (v) $-C_{3-6}环烷基-C(=O)-N(R^7)(R^8)$,

[0440] (w) $-C_{3-6}环烷基-N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,

[0441] (x) $-C_{3-6}环烷基-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$,

[0442] (y) $-C_{3-6}环烷基-N(R^7)C(=O)O(R^8)$,

[0443] (z) $-C_{3-6}环烷基-C(R^7)(R^8)OH$,

- [0444] (aa) $-C_{3-6}$ 环烷基- $O(R^7)$,
[0445] (bb) $-C(=O)OH$,
[0446] (cc) 芳基 ,
[0447] (dd) 杂芳基 ,
[0448] (ee) $-C(=O)N(R^7)S(=O)_2(R^8)$,
[0449] (ff) $-S(=O)_2N(R^7)C(=O)(R^8)$,
[0450] (gg) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$,
[0451] (hh) $-NHC(=O)N(R^7)(R^8)$,
[0452] (ii) $-C_{3-6}$ 环烷基 ,
[0453] (jj) CF_3 ,
[0454] (kk) 杂环 ,
[0455] (ll) $-C_{1-6}$ 烷基 , 和
[0456] (mm) 卤素 ,

[0457] 其中选项 (i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q) 和 (ll) 的烷基部分,选项 (r) 的烯基部分及选项 (s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、(z) 和 (aa) 的环烷基部分被卤素、CN、芳基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷氧基任选地单取代或二取代,并且

[0458] 其中选项 (cc) 的芳基、选项 (dd) 的杂芳基及选项 (kk) 的杂环被选自卤素、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_6C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_6C_{3-6}$ 环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代;

[0459] R^5 选自由以下组成的组:

- [0460] (a) 氢 ,
[0461] (b) $-C_{1-6}$ 烷基 ,
[0462] (c) $-C_{1-4}$ 烷基 (R^7) ,
[0463] (d) 芳基 ,
[0464] (e) 杂芳基 ,
[0465] (f) $-C_{3-6}$ 环烷基 , 和
[0466] (g) $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基 ,

[0467] 其中选项 (b)、(c) 和 (g) 的烷基部分,选项 (f) 和 (g) 的环烷基部分,被卤素或 C_{1-4} 烷基任选地取代,并且

[0468] 其中选项 (d) 的芳基和选项 (e) 的杂芳基被选自卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基和CN的取代基任选地单取代或二取代;

[0469] R^6 选自由以下组成的组:

- [0470] (a) $-C_{1-6}$ 烷基芳基 ,
[0471] (b) $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基 ,
[0472] (c) C_{3-6} 环烷基 ,
[0473] (d) 芳基 ,

[0474] (e) 杂芳基, 和

[0475] (f) $-C_{1-6}$ 烷基 (R^7),

[0476] 其中选项 (a)、(b) 和 (f) 的烷基部分和选项 (c) 的环烷基部分被卤素或 C_{1-4} 烷基任选地取代, 并且

[0477] 其中选项 (a) 和 (d) 的芳基部分及选项 (b) 和 (e) 的杂芳基部分被选自卤素、硝基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、芳基、杂芳基、被卤素任选地取代的杂环、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基)₂、 $-S(=O)_oC_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_oC_{3-6}$ 环烷基和 CN 的取代基任选地单取代或二取代;

[0478] R^7 和 R^8 各自独立地选自以下:

[0479] (a) 氢,

[0480] (b) C_{1-6} 烷基,

[0481] (c) C_{3-6} 环烷基,

[0482] (d) 芳基,

[0483] (e) 杂芳基, 和

[0484] (f) CF_3 ,

[0485] 其中选项 (b) 的烷基和选项 (c) 的环烷基被卤素任选地单取代、二取代或三取代, 并且

[0486] 其中选项 (d) 的芳基和选项 (e) 的杂芳基被选自卤素、 $-C(=O)OH$ 、 CF_3 、 $-NHC(=O)-CH_3$ 、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基)₂、 $-N(C_{3-6}$ 环烷基)₂、 $-S(=O)_oC_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_oC_{3-6}$ 环烷基、芳基、杂芳基、羟基和 CN 的取代基任选地单取代或二取代;

[0487] 并且

[0488] R^9 和 R^{10} 各自独立地为

[0489] (a) 氢,

[0490] (b) $-C_{1-6}$ 烷基,

[0491] (c) 卤素,

[0492] (d) CF_3 , 和

[0493] (e) C_{1-6} 烷氧基,

[0494] 其中选项 (b) 的烷基被卤素任选地单取代、二取代或三取代。在可替代的方面中, R^4 和 R^4 的选项 (ii) 还可被卤素、CN、芳基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷氧基卤素单取代或二取代; 及选项 (e) 的烷基部分被卤素任选地单取代、二取代或三取代, 和 R^9 和 R^{10} 的选项 (e) 还可被卤素单取代、二取代或三取代。

[0495] 在该属内, 存在一个亚属, 其中:

[0496] A2 是 A2a, 并且 A2a 是经取代的苯基、经取代的嘧啶、经取代的吡嗪、或经取代的吡啶;

[0497] R^1 和 R^2 各自独立地选自:

[0498] (a) 氢,

[0499] (b) 卤素,

[0500] (c) CF_3 ,

[0501] (d) C₁₋₆烷基, 和

[0502] (e) -O- (R⁷) ,

[0503] 其中选项 (d) 的烷基部分被卤素任选地取代;

[0504] R³选自自由以下组成的组:

[0505] (a) 氢,

[0506] (b) -O- (R⁷) ,

[0507] (c) -N (R⁷) S (=O)₂ (R⁸) , 和

[0508] (d) -C₁₋₆烷基,

[0509] 其中选项 (d) 的烷基部分被卤素或羟基任选地取代;

[0510] R⁴和R^{4'}各自独立地选自自由以下组成的组:

[0511] (a) 氢,

[0512] (b) -N (R⁷) S (=O)₂ R⁸,

[0513] (c) -N (R⁷) -C (=O) R⁸,

[0514] (d) -O- (R⁷) ,

[0515] (e) -C (R⁷) (R⁸) OH,

[0516] (f) -C₁₋₄烷基-S (=O)₂ NHC (=O) R⁷,

[0517] (g) -C₁₋₄烷基-N (R⁷) S (=O)₂ (R⁸) ,

[0518] (h) -C₁₋₄烷基-S (=O)₂ N (R⁷) (R⁸) ,

[0519] (i) -C₁₋₄烷基-O (R⁷) ,

[0520] (j) -C₁₋₆烷基-C (=O) OH,

[0521] (k) -C₃₋₆环烷基-C (=O) OH,

[0522] (l) -C₃₋₆环烷基-N (R⁷) S (=O)₂ (R⁸) ,

[0523] (m) -C₃₋₆环烷基-S (=O)₂ N (R⁷) (R⁸) ,

[0524] (n) -C₃₋₆环烷基-O (R⁷) ,

[0525] (o) -C (=O) OH,

[0526] (p) -C (=O) N (R⁷) S (=O)₂ (R⁸) ,

[0527] (q) -S (=O)₂ N (R⁷) C (=O) (R⁸) ,

[0528] (r) -NHS (=O)₂ N (R⁷) (R⁸) ,

[0529] (s) -C₃₋₆环烷基,

[0530] (t) CF₃,

[0531] (u) 杂环,

[0532] (v) -C₁₋₆烷基, 和

[0533] (w) 卤素,

[0534] 其中选项 (f)、(g)、(h)、(i)、(j) 和 (v) 的烷基部分及选项 (k)、(l)、(m)、(n) 和 (s) 的环烷基部分被卤素、CN、芳基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基或C₃₋₆环烷氧基任选地单取代或二取代, 并且

[0535] 其中选项 (u) 的杂环被选自卤素、羟基、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、-NH (C₁₋₆烷基)、-NH (C₃₋₆环烷基)、-N (C₁₋₆烷基)₂、-N (C₃₋₆环烷基)₂、-S (=O)₂ C₁₋₆烷基、-S (=O)₂ C₃₋₆环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代;

[0536] R^5 选自由以下组成的组：

[0537] (a) 氢，

[0538] (b) $-C_{1-6}$ 烷基，和

[0539] (c) $-C_{1-4}$ 烷基 (R^7)，

[0540] 其中选项 (b) 和 (c) 的烷基部分被卤素或 C_{1-4} 烷基任选地取代；

[0541] R^6 选自由以下组成的组：

[0542] (a) $-C_{1-6}$ 烷基芳基，

[0543] (b) $-C_{1-6}$ 烷基杂芳基，和

[0544] (c) $-C_{1-6}$ 烷基 (R^7)，

[0545] 其中选项 (a)、(b) 和 (c) 的烷基部分被卤素或 C_{1-4} 烷基任选地取代，并且其中选项 (a) 的芳基部分和选项 (b) 的杂芳基部分被选自卤素、硝基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、芳基、杂芳基、被卤素任选地取代的杂环、 $-NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-NH$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-N$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 $-N$ (C_{3-6} 环烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2$ C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2$ C_{3-6} 环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代。

[0546] 在该亚属内，存在一个类别，其中：

[0547] R^4 和 R^4' 各自独立地选自由以下组成的组：

[0548] (a) $-C(R^7)(R^8)OH$ ，

[0549] (b) $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ ，

[0550] (c) $-O-(R^7)$ ，

[0551] (d) $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)OH$ ，

[0552] (e) $-C(=O)OH$ ，

[0553] (f) $-NHS(=O)_2N(R^7)(R^8)$ ，

[0554] (g) C_{3-6} 环烷基，

[0555] (h) CF_3 ，

[0556] (i) 杂环，

[0557] (j) $-C_{1-6}$ 烷基，和

[0558] (k) 卤素，

[0559] 其中选项 (d) 和 (j) 的烷基部分及选项 (g) 的环烷基部分被卤素、CN、芳基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷氧基任选地单取代或二取代，并且

[0560] 其中选项 (i) 的杂环被选自卤素、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-NH$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-N$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 $-N$ (C_{3-6} 环烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2$ C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2$ C_{3-6} 环烷基和CN的取代基任选地单取代或二取代。

[0561] 在该类别中，存在一个亚类别，其中式1a

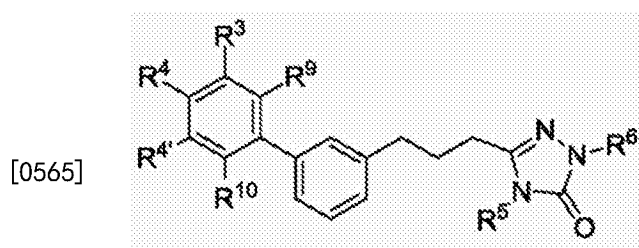


[0562]

1a

[0563] 或其药学上可接受的盐。

[0564] 在该亚类别中,存在一个亚亚类别,其中式1b



1b

[0566] 或其药学上可接受的盐。

[0567] 在一些实施方式中, R^3 不是氢。在一些实施方式中, R^4 不是氢。在一些实施方式中, R^3 不是氢; 及 R^4 不是氢。

[0568] 在一方面, 本文描述的是以下的化合物:

[0569] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

[0570] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,

[0571] 3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸,

[0572] 3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸,

[0573] 1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸,

[0574] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

[0575] 1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸,

[0576] 1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-基)环丙烷羧酸,

[0577] 3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸,

[0578] 3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸,

[0579] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

[0580] N-(6-(3-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺,

[0581] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

- [0582] 1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸,
- [0583] 2-(4-(苄氧基)-3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,
- [0584] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(环丙基甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,
- [0585] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,
- [0586] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-6-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,
- [0587] 3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸,
- [0588] N-((3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯磺酰胺,
- [0589] 3-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)丙酸,
- [0590] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1,1-二氟丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,
- [0591] N-(6-(3-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1,1-二氟丙基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺,
- [0592] 2-(5-(6-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)乙酸,
- [0593] 3-(3-(3'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮,
- [0594] 2-(5-(4-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)嘧啶-2-基)-2-乙氧基苯基)乙酸,
- [0595] 2-(5-(6-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)乙酸,
- [0596] (3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-甲氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,
- [0597] (3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-乙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,
- [0598] (3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-丙氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,
- [0599] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-羟基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸,
- [0600] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-异丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,
- [0601] 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-

基)丙基)-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸,

[0602] 或其药学上可接受的盐。

[0603] 在另一方面,本发明涉及包含式I化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的药物组合物。

[0604] 在另一方面,本发明涉及通过施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐治疗受其脂肪酸代谢减少的负面影响的癌症的方法。

[0605] 在该方面内,存在一个属,其中所述癌症选自前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病和黑素瘤。

[0606] 在另一方面,本发明涉及治疗癌症的方法,所述方法涉及施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0607] 在另一方面,本发明涉及通过施用治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐预防急性和慢性粒细胞性白血病以及其它癌症的发作和/或复发的方法。

[0608] 定义

[0609] 术语“患者”包括哺乳动物诸如小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、兔、山羊、马、猴、狗、猫和人。

[0610] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘的任何自由基。

[0611] 术语“烷基”是指可为含有指定数目的碳原子的直链或支链的饱和烃链。例如,C₁₋₆烷基表示所述基团可其中具有1至6个(包括1和6)碳原子。任何原子可例如被一个或多个取代基任选地取代。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。

[0612] 术语“卤代烷基”是指其中至少一个氢原子被卤素替代的烷基。在一些实施方式中,多于一个氢原子(如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个)被卤素替代。在这些实施方式中,氢原子可各自被相同的卤素(如,氟)所替代,或者氢原子可被不同卤素(如,氟和氯)的组合所替代。“卤代烷基”也包括其中所有氢已经被卤素替代的烷基部分(在本文中有时被称为全卤代烷基,如,全氟烷基,诸如三氟甲基)。任何原子可如被一个或多个取代基任选地取代。

[0613] 如本文中提及,术语“烷氧基”是指式-O(烷基)的基团。烷氧基可为例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基或己氧基。类似地,术语“硫代烷氧基”是指式-S(烷基)的基团。术语“卤代烷氧基”和“卤代硫代烷氧基”分别是指-O(卤代烷基)和-S(卤代烷基)。术语“硫氢基”是指-SH。

[0614] 术语“芳烷基”是指其中烷基氢原子被芳基替代的烷基部分。烷基部分的一个碳用作芳烷基与另一个部分的连接点。任何环或链原子可被如一个或多个取代基任选地取代。“芳烷基”的非限制性实例包括苄基、2-苯基乙基和3-苯基丙基。

[0615] 术语“烯基”是指含有指定数目的碳原子并具有一个或多个碳碳双键的直链或支链烃链。任何原子可被如一个或多个取代基任选地取代。烯基可包括如乙烯基、烯丙基、1-丁烯基和2-己烯基。

[0616] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“杂环”或“杂环的”代表稳定的4元、5元、6元或7元单环杂环体系或者稳定的6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元稠合双环杂环

体系,其包含至少一个由碳原子和一至四个选自N、O和S组成的组的杂原子组成的非芳族(即饱和或部分不饱和)环,其中氮和硫杂原子可被任选地氧化,并且其中氮杂原子可被任选地季铵化。在为双环基团的“杂环”的情况下,第二环还可为如上所定义的由碳原子和一至四个选自N、O和S组成的组的杂原子组成的非芳族环,或者第二环可为苯环或如下立即定义的“环烷基”或“环烯基”。此类杂环基团的实例包括但不限于氮杂环丁烷、苯并二氢吡喃、二氢呋喃、二氢吡喃、二噁烷、二氧戊环、六氢氮杂、咪唑烷、咪唑啉、二氢吡啶、异苯并二氢吡喃、异二氢吡啶、异噻唑啉、异噻唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、吗啉、噁唑啉、噁唑烷、氧杂环丁烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡唑烷、吡唑啉、吡咯烷、吡咯啉、四氢呋喃、四氢吡喃、硫杂吗啉(thiamorpholine)、噻唑啉、噻唑烷、硫代吗啉及其N氧化物。

[0617] 术语“环烷基”是指完全饱和的单环、二环、三环或其它多环烃基团。任何原子可被如一个或多个取代基任选地取代。环碳用作环烷基与另一个部分的连接点。环烷基部分可包括如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基和降冰片基(双环[2.2.1]庚基)。

[0618] 术语“环烯基”是指部分不饱和的单环、双环、三环或其它多环烃基团。环碳(如,饱和或不饱和的)是环烯基取代基的连接点。任何原子可被如一个或多个取代基任选地取代。环烯基部分可包括如环戊烯基、环己烯基、环己二烯基或降冰片烯基。

[0619] 如本文所用,术语“环烯烃”是指具有指定数目的环原子的二价单环环烷基。

[0620] 如本文所用,术语“杂环烯烃”是指含有指定数目的环原子的二价单环杂环基。

[0621] 如本文所用,术语“芳基”意在意为在每个环中多达7个成员的任何稳定的单环或双环碳环,其中至少一个环为芳香族的。此类芳基元素的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、茚满基或联苯基。

[0622] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“杂芳基”代表稳定的5元、6元或7元单环或者稳定的9元或10元稠合双环环体系,其包含至少一个由碳原子和一至三个选自N、O和S组成的组的杂原子组成的芳族环,其中氮和硫杂原子可被任选地氧化,并且氮杂原子可被任选地季铵化。在为双环基团的“杂芳基”的情况下,第二环不必为芳族的并且不必包含杂原子。因此,“杂芳基”包括例如如以上刚刚定义的融合至苯环或融合至如上所定义的“杂环”、“环烷基”或“环烯基”的由碳原子和一至四个杂原子组成的稳定的5元、6元或7元单环芳族环。此类杂芳基的实例包括但不限于苯并咪唑、苯并异噻唑、苯并异噁唑、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻唑、苯并噻吩、苯并三唑、苯并噁唑、吡啶、噻吩、呋喃、咪唑、吡唑、吡啶、嘧啶、吡咯、喹啉、喹啉、喹啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、三唑及其N氧化物。

[0623] 如本文所用,术语“酰基”是指那些通过去除酸的羟基部分的源自有机酸的基团。因此,酰基意在包括例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、癸酰基、新戊酰基、苯甲酰基等。

[0624] 化合物形式和盐

[0625] 本发明的化合物可含有一个或多个立体中心并因此作为外消旋物和外消旋混合物、富含对映异构体的混合物、单一的对映异构体、单独的非对映异构体和非对映异构体混合物存在。本发明的化合物还可以表现为多种互变异构的形式,在此类情况下,本发明明确包括本文所述的化合物的所有互变异构形式,即使可能仅呈现为单一的互变异构形式。此类化合物的所有此类异构形式被明确包括在本发明中。

[0626] 本发明的化合物在适当情况下包括化合物本身,以及它们的盐和它们的前药。例如,盐可在阴离子和在本文所述的化合物上的带正电的取代基(如,铵)之间形成。适合的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲烷磺酸根、三氟乙酸根和乙酸根。类似地,盐也可在阳离子和在本文所述的化合物上的带负电的取代基(如,羧酸根)之间形成。适合的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子诸如四甲基铵离子。

[0627] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指其中母体化合物通过制备其酸性盐或碱性盐修饰的衍生物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺的矿物盐或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱盐或有机盐;等。药学上可接受的盐包括常规非毒性盐或例如从非毒性无机酸或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。例如,此类常规非毒性盐包括源自诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的无机酸的那些盐;及从诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等的有机酸制备的盐。

[0628] 当本发明的化合物是碱性时,盐可从药学上可接受的非毒性酸(包括无机酸和有机酸)制备。此类酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。在本发明的一个方面,所述盐是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸。

[0629] 当本发明的化合物是酸性的,盐可从药学上可接受的非毒性碱(包括无机碱和有机碱)制备。可制备的此类盐包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、二环己胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐、三(羟基甲基)甲胺盐、精氨酸盐、赖氨酸盐等。

[0630] 适合的盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页;Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977);及"Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use A Handbook;Wermuth,C.G.和Stahl,P.H.(编辑)Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002[ISBN3-906390-26-8],其各自通过引用整体并入本文。

[0631] 所述化合物可用诸如例如氘、碘-125或碳-14的放射性同位素进行放射标记。本发明的化合物的所有同位素变体无论是放射性还是非放射性的都意在被涵盖在本发明的范围内。

[0632] 在一些实施方式中,本文所述的化合物的氢原子可被氘原子替代。

[0633] 在一些实施方式中,式I化合物被制备为前药。前药通常是药物前体,其在施用给受试者和随后吸收之后被经由一些过程(诸如通过代谢通路转化)转化为活性或更有活性的种类。前药的实例包括羧酸基团的C₁₋₆烷基酯,其在施用给受试者之后能够提供活性化合物。

[0634] 药物组合物

[0635] 术语“药学上可接受的载体”是指可连同本发明的化合物或其药学上可接受的盐一起向患者施用并且当以足以递送治疗量的化合物的剂量施用其时不破坏其药理学活性且无毒的载体或佐剂。

[0636] 如本文所用的术语“组合物”意在涵盖包含指定量的指定成分的产物以及直接或间接从指定量的指定成分的组合物产生的任何产物。与药物组合物相关的此类术语意在涵盖包含活性成分(一种或多种)和组成载体的惰性成分(一种或多种)的产物,以及从任何两种或更多种成分的组合物、络合或聚集、或者从一种或多种成分的解离或者从一种或多种成分的其它类型的反应或相互作用直接或间接产生的任何产物。因此,本发明的药物组合物涵盖任何通过掺混本发明的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体制备的组合物。借由“药学上可接受的”意指所述载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容但对其接受者无害。

[0637] 本发明包括在其范围内的本发明的化合物的前药。通常,此类前药将为可在体内容易地转化为所需化合物的本发明的化合物的功能性衍生物。因此,在本发明的治疗的方法中,术语“施用”或“施用一种”化合物应该涵盖用特别公开的化合物或用可能未特别公开但在施用给患者之后体内转化为指定的化合物的化合物治疗各种所述的疾患。常规的选项和制备适合的前药衍生物的程序描述于例如“Design of Prodrugs,”H.Bundgaard编辑,Elsevier,1985中。这些化合物的代谢物包括在引入本发明的化合物到生物环境中之后产生的活性种类。

[0638] 施用的量取决于化合物制剂、施用路径等,并且在常规试验中通常根据经验确定,并且根据靶标、宿主和施用途径等将进行必要的修改。通常,制剂的单位剂量中活性化合物的量可根据具体应用从约1、3、10或30变化或调整至约30、100、300或1000mg。为了方便,如果需要,总每日剂量可被分开并在一天中分批施用。

[0639] 用途

[0640] 在一个方面,本文公开的发明涉及式I化合物及其药学上可接受的盐,其可用于治疗前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症。在另一方面,本发明涉及预防急性和慢性粒细胞性白血病以及其它癌症发作和/或复发的方法。本发明还包括包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文公开的发明还涉及治疗前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的方法。本文公开的发明进一步涉及治疗前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的选择性PPAR α 拮抗剂。所述方法包括向受试者施用有效量的式(I)化合物(和/或本文所述的任何其它式的化合物)或如本文他处所定义的其盐(如,药学上可接受的盐)。在另一方面,式(I)化合物(和/或本文所述的任何其它式的化合物)或如本文他处所定义的其盐(如,药学上可接受的盐)制备用于治疗(如,控制、缓解或减缓其进展)或预防(如,延迟其发作或降低发展其的风险)一种或多种由前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症引起或与其相关的疾病、病症或疾患的药物中的用途,或式(I)化合物(和/或本文所述的任何其它式的化合物)或如本文他处所定义的其盐(如,药学上可接受的盐)用作治疗(如,控制、缓解或减缓其进展)或预防(如,延迟其发作或降低发展其的风险)一种或多种由前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、人慢性淋巴细胞性白血病、黑素瘤及其它癌症引起或与其相关的疾病、病症或疾患的药物的用途。

[0641] 在一个方面,本发明涉及治疗受到其经由脂肪酸氧化造成的代谢减少的负面影响

的癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式I化合物(和/或本文所述的任何其它式的化合物)或盐(如,药学上可接受的盐)。在另一方面,本申请涉及治疗具有依赖于脂肪酸氧化的代谢的癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的式I化合物(和/或本文所述的任何其它式的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0642] 施用

[0643] 本文所述的化合物和组合物例如可经口、肠胃外(如,皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病变内和通过颅内注射或输注技术)、通过雾化吸入、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道、经由植入的贮库、通过注射、皮下、腹膜内、经粘膜或以眼科制剂的形式施用,其剂量范围为每4至120小时约0.01mg/kg至约1000mg/kg(如,约0.01至约100mg/kg、约0.1至约100mg/kg、约1至约100mg/kg、约1至约10mg/kg),或者其剂量根据具体药物的要求。动物和人的剂量的相互关系(基于每平方米体表的毫克数)由Freireich等.,Cancer Chemother.Rep.50,219(1966)描述。体表面积可大概根据患者的身高和体重确定。参见,如,Scientific Tables,Geigy Pharmaceuticals,Ardsley,N.Y.,537(1970)。在某些实施方式中,所述组合物通过经口施用或通过注射施用。本文的方法包括施用有效量的化合物或化合物组合物以实现所需或所述的效果。典型地,本发明的药物组合物将以每天约1至约6次施用或者可替代地作为连续输注施用。此类施用可用作慢性或急性治疗。

[0644] 可能需要比以上引用的那些剂量更低或更高的剂量。任何具体患者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素,所述因素包括采用的特定化合物的活性,年龄,体重,一般健康状况,性别,饮食,施用时间,分泌速率,药物组合,疾病、疾患或症状的严重性和进程,患者患有疾病、疾患或症状的倾向,和治疗医师的判断。

[0645] 剂型包括约0.05毫克至约2,000毫克(如,约0.1毫克至约1,000毫克、约0.1毫克至约500毫克、约0.1毫克至约250毫克、约0.1毫克至约100毫克、约0.1毫克至约50毫克或约0.1毫克至约25毫克)的式I化合物(和/或本文所述的任何其它式的化合物)或如本文他处所定义的其盐(如,药学上可接受的盐)。所述剂型可进一步包括药学上可接受的载体和/或另外的治疗剂。

[0646] 在一个方面,本发明的化合物可与一种或多种另外的抗癌剂共施用。另外的抗癌剂包括但不限于烷化剂诸如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、双氯乙基甲胺、异环磷酰胺或美法仑;抗代谢药诸如甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氟达拉滨、6-巯基嘌呤、咪唑硫嘌呤、嘧啶或5-氟尿嘧啶;抗有丝分裂剂诸如长春新碱、紫杉醇、长春瑞滨或多西他赛(docetaxel);拓扑异构酶抑制剂诸如阿霉素或伊立替康;铂衍生物诸如顺铂、卡铂或奥沙利铂;激素治疗剂诸如他莫昔芬;芳香酶抑制剂诸如比卡鲁胺、阿那曲唑、依西美坦或来曲唑;信号传导抑制剂诸如伊马替尼、吉非替尼或埃罗替尼;单克隆抗体诸如利妥昔单抗、曲妥珠单抗、吉妥珠单抗或奥佐米星;分化剂诸如维甲酸或三氧化二砷;抗血管生成剂诸如贝伐珠单抗、索拉非尼或舒尼替尼;生物应答修饰剂诸如干扰素- α ;拓扑异构酶抑制剂诸如喜树碱(包括伊立替康和拓扑替康)、安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷或替尼泊苷;细胞毒性抗生素诸如放线菌素、蒽环类包括阿霉素、柔红霉素、戊柔比星、伊达比星、表柔比星、博来霉素、普卡霉素或丝裂霉素;长春花生物碱诸如长春新碱、长春碱、长春瑞滨或长春地辛;或鬼臼毒素诸如依托泊苷和替尼泊苷;或mTOR抑制剂诸如雷帕霉素、替西罗莫司和依维莫司。

[0647] 其它与化合物组合使用的抗癌剂包括以下的一种或多种:阿比特龙、阿霉素、放线

菌素D、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛；阿柔比星；盐酸阿可达佐；阿克罗宁；阿多来新；阿地白介素；六甲蜜胺；安波霉素；乙酸阿美坦醌；氨鲁米特；安吡啶；阿那曲唑；安曲霉素；门冬酰胺酶；曲林菌素；阿扎胞苷；阿扎替派；阿佐霉素；巴马司他；苄替哌；比卡鲁胺；盐酸比生群；二甲磺酸双奈法德；比折来新；硫酸博来霉素；布喹那钠；溴匹立明；白消安；放线菌素C；卡普唑酮；卡酰胺；卡贝替姆；卡铂；卡莫司汀；盐酸卡米诺霉素；卡折来新；西地芬戈；苯丁酸氮芥；西罗霉素；克拉屈滨；甲磺酸克雷斯托；环磷酰胺；阿糖胞苷；达卡巴嗪；盐酸柔红霉素；地西他滨；右奥马铂；地扎胍宁；甲磺酸地扎胍宁；地吡酮；阿霉素；盐酸阿霉素；屈洛昔芬；柠檬酸屈洛昔芬；丙酸屈他雄酮；达佐霉素；依达曲沙；盐酸依氟鸟氨酸；依沙芦星；恩洛铂；恩普氨酯；依匹哌啶；盐酸表柔比星；厄布洛唑；盐酸依索比星；雌莫司汀；雌莫司汀磷酸钠；依他硝唑；依托泊苷；磷酸依托泊苷；艾托卜宁；依维莫司；盐酸法屈唑；法扎拉滨；维甲酰胺；氟尿苷；磷酸氟达拉滨；氟尿嘧啶；氟西他滨；磷喹酮；福司曲星钠；吉西他滨；盐酸吉西他滨；羟基脲；盐酸伊达比星；异环磷酰胺；依莫佛新；白细胞介素II（包括重组白细胞介素II或rIL2）、干扰素 α -2a；干扰素 α -2b；干扰素 α -n1；干扰素 α -n3；干扰素 β -1a；干扰素 γ -1b；异丙铂；盐酸伊立替康；醋酸兰瑞肽；来曲唑；醋酸亮丙瑞林；盐酸利阿唑；洛美曲索钠；洛莫司汀；盐酸洛索萘醌；马索罗酚；美登素；盐酸甲二氯二乙胺；醋酸甲地孕酮；醋酸美仑孕酮；美法仑；美诺立尔；巯基嘌呤；二甲双胍、甲氨蝶呤；甲氨蝶呤钠；氯苯氨啶；美妥替哌；米丁度胺；米托卡星；丝裂红素；米托蒽醌；米托马星；丝裂霉素；米托司培；米托坦；盐酸米托蒽醌；霉酚酸；诺考达唑；诺加霉素；奥马铂；奥昔舒仑；培门冬酶；培利霉素；戊氮芥；硫酸培洛霉素；培磷酰胺；哌泊溴烷；哌泊舒凡；盐酸吡罗萘醌；普卡霉素；普洛美坦；吡吩姆钠；泊非霉素；泼尼氮芥；盐酸丙卡巴肼；嘌呤霉素；盐酸嘌呤霉素；吡唑呋喃菌素；雷帕霉素；利波腺苷；罗谷亚胺；沙芬戈；盐酸沙芬戈；司莫司汀；辛曲秦；磷乙酰天冬氨酸钠；司帕霉素；盐酸螺旋锗；螺莫司汀；螺铂；链黑菌素；链脲霉素；磺氯苯脲；他利霉素；替可加兰钠；替加氟；盐酸替洛萘醌；替莫唑胺；替西罗莫司；替尼泊苷；替罗昔隆；睾内酯；硫咪嘌呤；硫鸟嘌呤；噻替哌；噻唑呋林；替拉扎明；柠檬酸托瑞米芬；醋酸曲托龙；磷酸曲西瑞宾；三甲曲沙；葡醛酸三甲曲沙；曲普瑞林；盐酸妥布氯唑；尿嘧啶氮芥；乌瑞替哌；伐普肽；维替泊芬；硫酸长春碱；硫酸长春新碱；长春地辛；硫酸长春地辛；硫酸长春匹定；硫酸长春甘酯；硫酸长春罗辛；酒石酸长春瑞滨；硫酸长春罗定；硫酸长春利定；伏氯唑；折尼铂；净司他丁；盐酸佐柔比星。

[0648] 在某些实施方式中，另外的试剂可作为多个剂量方案的一部分与本发明的化合物分开施用（如，与一种或多种式（I）化合物（和/或任何其它式的化合物，包括其任何亚属或特定化合物）的施用依序施用或在不同的交叠方案中施用）。在其它实施方式中，这些试剂可为与单一组合物中本发明的化合物混合在一起的单一剂型的一部分。在又一个实施方式中，这些试剂可作为单独的剂量给出，其以与施用一种或多种式（I）化合物（和/或任何其它式的化合物，包括其任何亚属或特定化合物）（如，与一种或多种式（I）化合物（和/或任何其它式的化合物，包括其任何亚属或特定化合物）的施用同时施用）大约相同的次数施用。当本发明的组合物包括本文所述式的化合物和一种或多种另外的治疗剂或预防剂的组合时，所述化合物和另外试剂两者均可以约1至100%之间、和更优选约5至95%之间的单治疗方案中通常施用的剂量的剂量水平存在。

[0649] 本发明的组合物可含有任何常规的无毒性药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

在一些情况下,所述制剂的pH可用药理学上可接受的酸、碱或缓冲剂调节以增强配制的化合物或其递送形式的稳定性。

[0650] 本发明的组合物可以任何经口可接受的剂型经口施用,所述经口可接受的剂型包括但不限于胶囊、片剂、乳剂和水性混悬剂、分散剂和溶液。在经口使用的片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口施用而言,有用的稀释剂包括乳糖和经干燥的玉米淀粉。当经口施用水性混悬剂和/或乳剂时,活性成分可混悬或溶解于油相中,然后将其与乳化剂和/或助悬剂合并。如果需要,则可添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0651] 生物功能

[0652] 本发明的实用性可通过以下方法或本领域已知的其它方法的一种或多种证实:

[0653] 人PPAR α 报道子测定

[0654] 使用商业试剂盒、人PPAR α 报道子测定系统(Indigo Biosciences,Cat.#IB00111)对测试化合物进行针对人PPAR α 报道子的激动剂或拮抗剂活性的筛选。

[0655] 该核受体测定系统利用经工程化提供人PPAR α 的组成型高水平表达的专有非人哺乳动物细胞。因为这些细胞包含PPAR α -响应性荧光素酶报道基因,所以对表达的荧光素酶活性定量提供了经治疗的细胞中的PPAR α 活性的灵敏替代量度(sensitive surrogate measure)。该报道子测定系统的主要应用在于筛选测试样品以定量它们可针对人PPAR α 发挥的任何功能活性,激动剂或拮抗剂。尽管该测定可用于测量激动,但以下的每个实施例展现出来拮抗而非激动。简而言之,将报道细胞分散在测定板的各孔中,然后将其立即用测试化合物给药。在过夜孵育之后,弃掉处理培养基并添加荧光素酶检测试剂(LDR)。来自接着发生的荧光素酶反应的光发射的强度提供了直接与报道细胞中的PPAR α 激活的相对水平成正比的灵敏量度。

[0656] 靶选择性测定

[0657] 为了测定物种选择性,使用小鼠PPAR α 报道子测定系统(Indigo Biosciences,Cat.#M00111)。使用来自Indigo Biosciences(分别为Cat.#IB00121和#IB00101)的对应的试剂盒,评估了测试化合物拮抗或激动人PPAR的其它亚型(例如 β/δ 和 γ)的活性。除了PPAR活性之外,还使用可商购获得的试剂盒(分别为Indigo Biosciences,Cat.#IB00411、IB00201和IB01101),筛选化合物针对其它核激素报道子(包括雌激素受体 β 、糖皮质激素受体和甲状腺素受体 β)的活性。每个来自Indigo Biosciences的测定系统使用与人PPAR α 试剂盒类似的技术,变化是每个测定所用的细胞被工程化以过表达目标受体。此外,在-EC80下使用适当的受体激动剂(每个试剂盒中所包括的)以用于评估拮抗剂效能的测定。

[0658] 靶选择性-反筛选测定结果

[0659]

实施例	PPAR α IC ₅₀ (nM)	PPAR β/δ IC ₅₀ (nM)	PPAR γ IC ₅₀ (nM)	甲状腺素 受体 β IC ₅₀ (nM)	糖皮质激 素受体 IC ₅₀ (nM)	雌激素受 体 β IC ₅₀ (nM)
6	58	13265	39845	30849	18191	19444

[0660] 使用³H棕榈酸酯测量脂肪酸氧化

[0661] 如上所述,使用³H棕榈酸酯代谢为³H₂O,测量脂肪酸氧化(Nieman等,2011)。简而言之,将细胞(如HepG2、PC3和CLL)铺在生长培养基中并使其粘附过夜。然后用化合物或40μM 乙莫克舍(脂肪酸氧化的抑制剂)作为对照处理细胞。处理后,将细胞用DPBS洗涤,然后在测定缓冲液(生长培养基,³H棕榈酸酯和化合物)中孵育。孵育后,收集培养基并将蛋白用5%三氯乙酸沉淀。通过离心使沉淀物制成丸状并收集上清液。然后经Dowex阴离子交换柱通过纯化去除上清液中任何剩余的³H棕榈酸酯。然后通过闪烁计数测量³H₂O。

[0662] 细胞活力的测量

[0663] 将经纯化的CLL细胞以 2×10^5 个细胞/200μL补充有10%FCS的RPMI1640在96孔板中在各种处理条件下培养。CLL细胞活力的测定基于使用3,3'-二己基含氧碳菁碘代物(DiOC6)(Invitrogen)对线粒体跨膜电位($\Delta \Psi_m$)的分析和碘化丙啶(PI)(Sigma)的细胞膜通透性。对于活力测定,在指定的时间点收集100μL的细胞培养物,并将其转移至含有于培养基中的100μL 40μM DiOC6和10μg/mL PI的聚丙烯管。然后在37℃下孵育细胞15分钟并在30分钟内使用Accuri C6流式细胞仪通过流式细胞术分析。活细胞的百分比是通过PI阴性和DiOC6明亮细胞上的门控测定的。

[0664] 体内PD模型:PPARα激动剂-诱导的肝基因表达变化

[0665] 在用PPARα激动剂WY14,643(3mg/kg)经口填喂之前,用测试化合物处理CD-1小鼠1-2小时。对于1日药效动力学模型来说,将动物在激动剂处理之后6小时施以安乐死。对于3日药效动力学模型来说,在第2天和第3天用拮抗剂和WY 14,643向小鼠再次给药。在这种情况下,将小鼠在第3天的WY 14,643之后6小时施以安乐死。在终止之后,收集血液用于DMPK分析。收集肝,并将其置于Trizol中并在-80℃下贮藏直至处理。使用标准Trizol RNA分离方法从解冻和匀浆化组织提取。使用针对PPARα调控的基因有特异性的引物,对提取的RNA进行RT-PCR。在所得的cDNA上进行定量PCR,并将表达针对β-肌动蛋白标准化。

[0666] 体内癌症模型:肺转移的B16F10模型

[0667] 将B16F10细胞在标准生长培养基中培养,当大约50%汇合时收集,及经由尾静脉注射至C57BL/6小鼠(于200μL中,50,000个细胞/小鼠)。用测试化合物每日处理小鼠。在第21天,将小鼠安乐死。收集肺并将其置于费克特溶液(Fekete's solution)中过夜以促进肿瘤的可视化。确定黑结节的数目。

[0668] 图1显示了在实施例6的0.3、3和30mg/kg经口给药之后抑制B16F10黑素瘤细胞转移至肺。通过ANOVA用杜耐特多重比较事后测试(Dunnett's Multiple Comparison Test post-hoc)进行统计以确定与媒介物处理组的统计差异。*表示 $P < 0.05$,而***表示 $P < 0.001$ 。

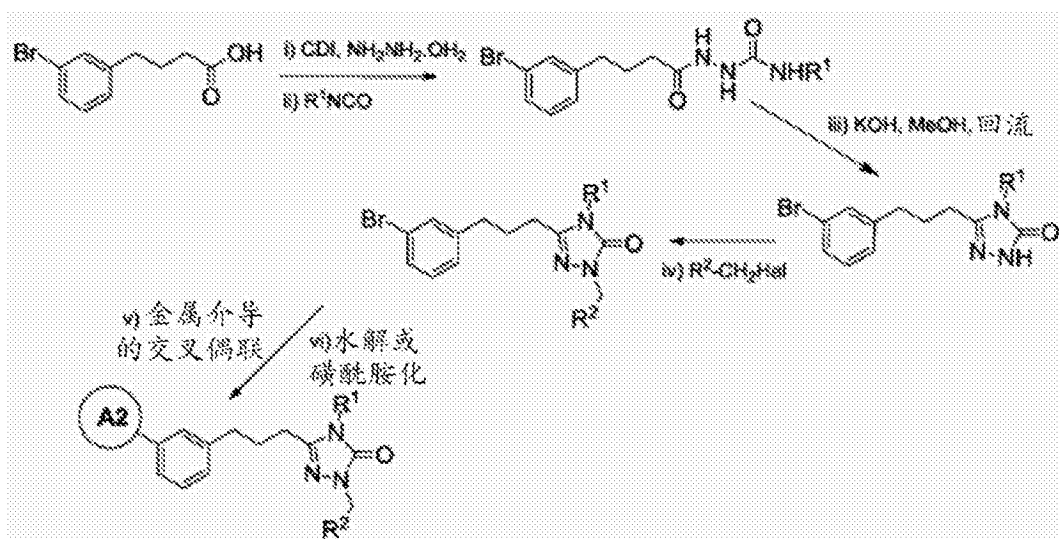
[0669] 合成

[0670] 合成所用的原料是合成的或是从商业来源诸如但不限于Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar、VWR Scientific等获得。制备化合物的一般方法可通过使用适当的试剂进行修饰,并且本文提供了引入结构中可见的各部分的条件。

[0671] 在一些实施方式中,本文描述的化合物如以下一般合成方案所述制备。

[0672] 示例性化合物的一般合成方案

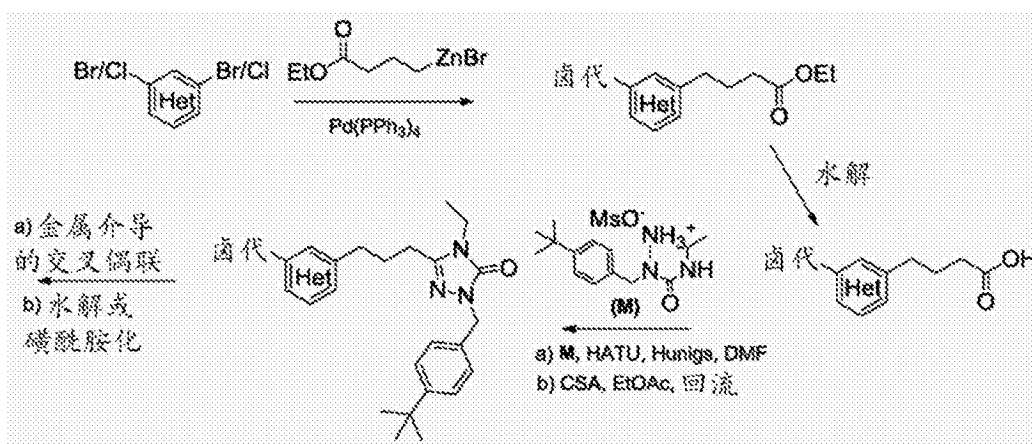
[0673]



[0674] 对于含有中心环的杂环:

[0675] 对于含有中心环的杂环:

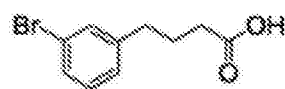
[0676]



[0677] 中间体的制备

[0678] 4-(3-溴苯基)丁酸

[0679]



[0680] 步骤1: 向3-溴苯甲醛 (5.00g, 27.0mmol) 于DMF (18mL) 中的溶液添加氰化钠 (331mg, 6.8mmol), 并且将所得的溶液在45℃下加热30分钟。经20分钟的时间, 滴加丙烯腈 (1.55mL, 23.7mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液, 并且持续加热3小时。使溶液冷却, 之后添加AcOH (1mL), 反应混合物分配于EtOAc与水之间, 将有机相提取、干燥 (MgSO_4)、过滤和真空蒸发。使用硅胶色谱 (0至30%于己烷中的EtOAc) 纯化残余物, 得到3.1g呈黄色油状物的4-(3-溴苯基)-4-氧代丁腈。

[0681] 步骤2: 向经分离的腈 (3.1g, 13.0mmol) 于乙二醇 (22mL) 中的溶液添加水 (0.5mL)、一水合肼 (1.5mL) 和氢氧化钾 (3.34g)。将反应混合物加热至195℃直至通过LCMS的分析表明完全反应为止, 之后使其冷却至室温、用水稀释并用2N HCl酸化至pH~2。将所得的溶液用EtOAc提取、干燥 (MgSO_4)、过滤并真空蒸发。在硅胶 (0至30%于己烷中的丙酮) 上纯化残余物得到2.9g标题酸。

[0682] 4-(3-溴苯基)丁酰肼:



[0684] 向4-(3-溴苯基)丁酸(2.9g, 11.9mmol)在THF(50mL)中的溶液添加羰基二咪唑(2.32g, 14.3mmol)并搅拌1.5小时。添加一水合肼(2.4mL, ~4当量)并且如由LCMS分析判断的那样30分钟之后反应完全。溶液在EtOAc和水之间分配,将有机相萃取、干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发,得到标题化合物,然后将其不经进一步纯化使用。

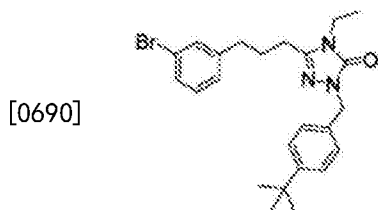
[0685] 3-(3-(3-溴苯基)丙基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮:



[0687] 步骤1:将之前经分离的4-(3-溴苯基)丁酰肼(11.9mmol)溶解于THF(50mL)中,向其添加异氰酸乙酯(1.13mL, 14.3mmol)。在室温下搅拌12小时之后,将溶液蒸发至干燥,得到2-(4-(3-溴苯基)丁酰基)-N-乙基甲酰胺,然后将其不经进一步纯化使用。

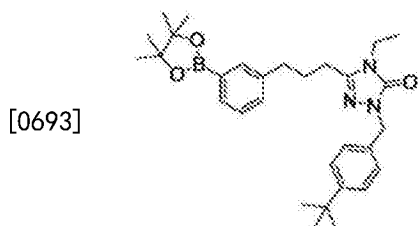
[0688] 步骤2:向经分离的甲酰胺于MeOH(50mL)中的溶液添加KOH(6g),并将反应混合物加热至回流16个小时。在由LCMS分析所判断的完全反应之后,去除溶剂并将残余物在DCM中稀释,并用1N HCl在冷却情况下酸化。用DCM提取所得的混合物、干燥有机相(MgSO₄)、过滤并真空蒸发滤液得到粗3-(3-(3-溴苯基)丙基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮,其可在硅胶(0至100%于己烷中的EtOAc)上纯化。

[0689] 3-(3-(3-溴苯基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮:



[0691] 向3-(3-(3-溴苯基)丙基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(27.7g, 89.3mmol)于DMF(200mL)中的溶液添加碳酸钾(40.0g, 288.7mmol),然后添加4-叔丁基苄基溴(17.2mL, 93.8mmol),并所得的混悬液在室温下剧烈搅拌48小时。将反应混合物用EtOAc稀释、用水(×2)洗涤、经(MgSO₄)干燥、过滤并真空蒸发。在硅胶(0至50%于己烷中的EtOAc)上纯化残余物得到呈无色油状物的标题化合物。

[0692] 1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-3-(3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮:

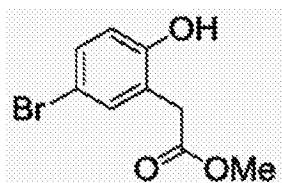


[0694] 向3-(3-(3-溴苯基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-

酮(11.7g, 25.5mmol)于二噁烷(150mL)中的溶液添加乙酸钾(7.5g, 76.5mmol)、双联频哪醇硼酸酯(7.8g, 30.7mmol)和Pd(dppf)Cl₂(750mg)。向所得的溶液鼓入干氮15分钟,然后将其加热至85℃持续3小时的时间。真空去除溶剂,并将残余物在EtOAc和水之间分配。将有机相分离、干燥(MgSO₄)、过滤及蒸发,得到粗硼酸酯。这将在硅胶上进一步纯化,用0至50%于己烷中的EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的标题硼酸酯。

[0695] 2-(5-溴-2-羟苯基)乙酸甲酯:

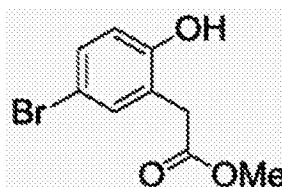
[0696]



[0697] 向2-(2-羟苯基)乙酸(15.6g, 103mmol)于MeOH(350mL)中的溶液经10分钟的时间分批加入四丁基三溴化铵(50g, 103mmol)。在环境温度下搅拌24小时之后,蒸发溶剂并将残余物收集于EtOAc中、用1N HCl洗涤、用EtOAc提取,将有机相干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发。将残余物在硅胶上纯化,用30%于己烷中的EtOAc的梯度洗脱,得到呈无色固体的标题化合物。

[0698] 2-(5-溴-2-乙氧基苯基)乙酸甲酯:

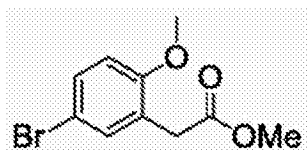
[0699]



[0700] 向2-(5-溴-2-羟苯基)乙酸甲酯(1.0g, 4.1mmol)于DMF(8mL)中的溶液添加碳酸铯(2.66g, 8.2mmol)和碘乙烷(392μL, 4.9mmol),并在室温下搅拌2小时。在完成,将反应混合物在EtOAc与水之间分配,将有机相分离、用水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并真空蒸发。将残余物在硅胶上纯化,用0至10%于己烷中的EtOAc的梯度洗脱,得到呈无色油状物的标题化合物。

[0701] 2-(5-溴-2-甲氧基苯基)乙酸甲酯

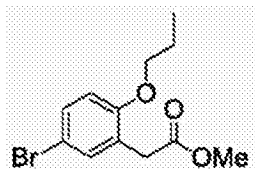
[0702]



[0703] 以与上述的乙基衍生物类似的方式使用甲基碘作为亲电体制备。

[0704] 2-(5-溴-2-丙氧基苯基)乙酸甲酯

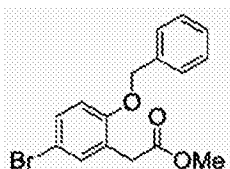
[0705]



[0706] 以与上述的乙基衍生物类似的方式使用1-溴丙烷作为亲电体制备。

[0707] 2-(2-(苄氧基)-5-溴苯基)乙酸甲酯

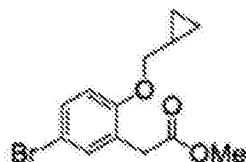
[0708]



[0709] 以与上述的乙基衍生物类似的方式使用苄基溴作为亲电体制备。

[0710] 2-(5-溴-2-(环丙基甲氧基)苯基)乙酸甲酯

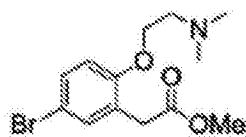
[0711]



[0712] 以与上述的乙基衍生物类似的方式使用(溴甲基)环丙烷作为亲电体制备。

[0713] 2-(5-溴-2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)乙酸甲酯

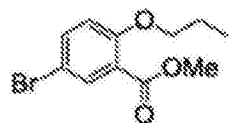
[0714]



[0715] 使用2-氯-N,N-二甲胺盐酸盐作为亲电体在催化量的叔丁基碘化铵的存在下,以与上述的乙基衍生物类似的方式制备。使用0至60%于己烷中的丙酮的梯度在硅胶上纯化。

[0716] 5-溴-2-丙氧基苯甲酸甲酯

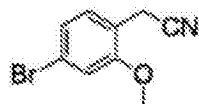
[0717]



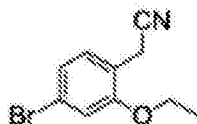
[0718] 以与2-(5-溴-2-乙氧基苯基)乙酸甲酯类似的方式但从5-溴-甲基水杨酸酯作为原料开始制备。

[0719] 2-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙腈

[0720]

[0721] 步骤1:向5-溴-2-甲基苯酚(1.5g,8.0mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加CS₂CO₃(3.9g,12.0mmol),然后添加碘甲烷(0.55mL,8.8mmol)。将所得的混悬液剧烈搅拌24小时,之后将其用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机相干燥(MgSO₄)、过滤、真空蒸发并将残余物在硅胶(0至5%于己烷中的EtOAc梯度)上纯化,得到呈无色油状物的4-溴-2-甲氧基-1-甲基苯。[0722] 步骤2:向4-溴-2-甲氧基-1-甲基苯(1.2g,6.0mmol)于CCl₄(15mL)中的溶液添加N-溴琥珀酰亚胺(1.17g,6.5mmol)和过氧化苯甲酰(50mg)。将所得的混合物在回流下加热6小时,使其冷却,蒸发并将残余物在硅胶柱上纯化,用0至10%于己烷中的EtOAc的梯度洗脱。然后将经分离的溴化物(440mg,1.6mmol)溶解于DMF(2mL)中,并添加氰化钾(204mg,3.1mmol)。在室温下搅拌48小时后,将溶液用EtOAc稀释、用水洗涤,将有机相分离、干燥(MgSO₄)、过滤和真空蒸发。在硅胶(0至10%于己烷中的EtOAc)上纯化残余物得到标题化合物。[0723] 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙腈

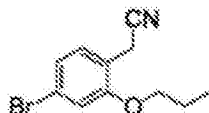
[0724]



[0725] 使用步骤1中的碘乙烷以与甲氧基衍生物类似的方式制备。

[0726] 2-(4-溴-2-丙氧基苯基) 乙腈

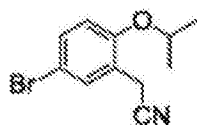
[0727]



[0728] 使用步骤1中的1-溴丙烷以与甲氧基衍生物类似的方式制备。

[0729] 2-(5-溴-2-异丙氧基苯基) 乙腈

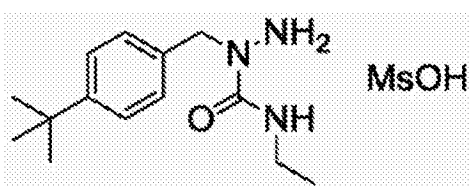
[0730]



[0731] 在以下的条件下,使用4-溴-2-甲基苯酚作为原料并烷基化苯酚,以与2-(4-溴-2-乙氧基苯基) 乙腈类似的方式制备:向4-溴-2-甲基苯酚(3.5g,18.7mmol)于DMSO(10mL)中的溶液添加K₂CO₃(5.2g,37.5mmol)和2-碘丙烷(2.25mL,22.5mmol),并将所得的混悬液在密闭小瓶中加热至60℃持续16小时。在完成反应之后,将溶液在EtOAc中稀释、用水洗涤,将有机相分离、干燥(MgSO₄)、过滤和真空蒸发。经分离的残余物在硅胶(0至5%于己烷中的EtOAc)上纯化,得到呈无色油状物的4-溴-1-异丙氧基-2-甲基苯。

[0732] 1-(4-(叔丁基)苄基)-N-乙基胍甲酰胺、单甲烷磺酸盐(中间体M)

[0733]



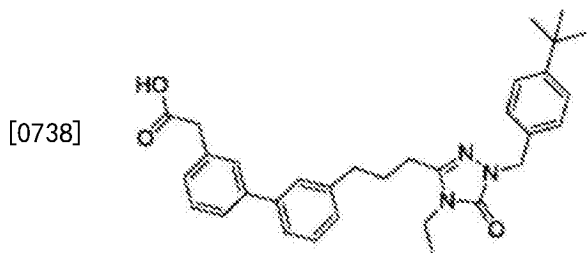
[0734] 步骤1:在500mL Parr振荡烧瓶中溶解(E)-2-(4-(叔丁基)苄基)胍-羧酸叔丁酯(15.0g,54.0mmol,根据Braden,T.M.等,Org.Process Res.Dev.2007,11,431-440中所述的程序制备)在iPrOH(75mL)和EtOAc(25mL)中。然后向其添加亚当姆催化剂(Adam's catalyst)(0.7g,0.3mmol),并使所得的混悬液经由表面下氮吹扫完全脱氧。然后将反应容器连接到Parr振荡器,并在50psi的H₂下摇振反应混悬液3天(或直至不可看到另外的氢气消耗)。此时,从容器排出过量的H₂,并将反应立即用DCM立即猝灭。然后经由过滤通过DCM-潮湿的硅藻土垫去除活化催化剂,并将不溶物用DCM充分洗涤。将因此获得的滤液真空浓缩,得到无色油状物。然后将该残余物作为iPrOH(100mL)溶液转移至500mL Parr振荡烧瓶,并添加另一批次的亚当姆催化剂(0.7g,0.3mmol)。在经由表面下氮吹扫脱氧之后,将所得的混悬液在50psi H₂下再摇振2天。最后,将过量的H₂排出容器,并将反应用DCM猝灭。然后经由过滤通过DCM-潮湿的硅藻土垫去除不溶物,并将硅藻土床用DCM充分洗涤。因此真空获得的滤液的浓缩得到15.1g 2-(4-(叔丁基)苄基)胍羧酸叔丁酯(定量产率)。

[0735] 步骤2:在经烘箱干燥的装备有磁力搅拌器的1L RBF中,将2-(4-(叔丁基)苄基)胍羧酸叔丁酯(15.1g,54.0mmol)溶解在无水DCM(500mL)中。然后经15分钟的时间向其滴加纯异氰酸乙酯(6.7mL,86mmol),并使所得的溶液在氮气下在室温下经48小时搅拌。然后真空

去除挥发物,并将所得的残余物用庚烷 (3×500mL) 共同蒸发,得到19.5g 2-(4-(叔丁基)苄基)-2-(乙基氨基甲酰基)肼羧酸叔丁酯(定量产率)。

[0736] 步骤3:在经烘箱干燥的装备有磁力搅拌器的1L RBF中,将2-(4-(叔丁基)苄基)-2-(乙基氨基甲酰基)肼羧酸叔丁酯 (19.5g, 54.0mmol) 溶解于无水DCM (500mL) 中。然后经15分钟的时间向其滴加纯MsOH (4.7mL, 73mmol), 并使所得的溶液在氮气下在室温下经16小时搅拌。然后将挥发物真空,并将所得的残余物用DCM (3×500mL) 和MeOH (3×500mL) 共同蒸发,得到19.1g (99%产率) 呈淡黄色泡沫的中间体 (M)。

[0737] 实施例1:2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸

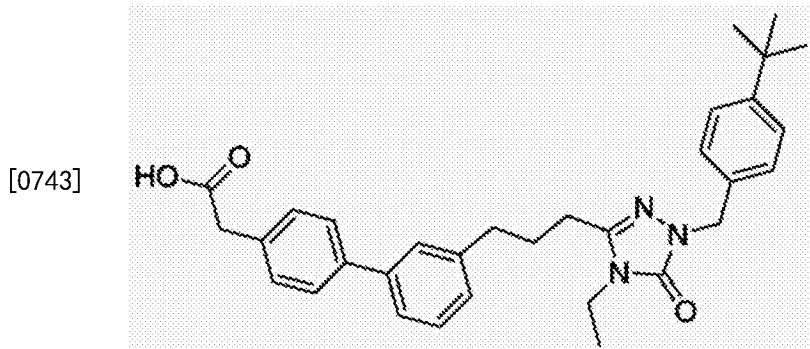


[0739] 步骤1:向3-(3-(3-溴苯基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (250mg, 0.55mmol) 在DME (5mL) 和水 (2mL) 的混合物中的溶液添加碳酸钾 (191mg, 1.38mmol) 和3-乙氧基羰基甲基苯基硼酸 (191mg, 0.66mmol)。在用氮气鼓入混合物之后,添加Pd (PPh₃)₄ (30mg, cat.), 并将反应物在85℃下加热3小时。使反应冷却、在EtOAc与水之间分配,将有机相提取、干燥 (MgSO₄)、过滤和真空蒸发。将残余物在硅胶上纯化,用0至60%于己烷中的EtOAc的梯度洗脱,得到标题化合物的酯。

[0740] 步骤2:向上述酯 (200mg, 0.37mmol) 于THF (4mL)、MeOH (2mL) 和水 (2mL) 的混合物中的溶液添加一水合氢氧化锂 (100mg, 2.4mmol), 并将反应在室温下搅拌直至如通过LCMS分析所确定全部酯显著水解。添加固体柠檬酸以将pH调解至~4, 并将溶液在EtOAc与水之间分配。将有机相提取、干燥 (MgSO₄)、过滤和蒸发,得到呈无色固体的标题酸。

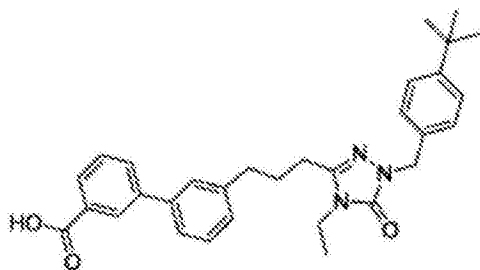
[0741] 使用必需的可商购获得的硼酸 (或频哪醇酯) 偶联配体和随后的水解,以与实施例1类似的方式制备以下实施例 (2-4、6-11、13、15-19、28-30、32和33)。

[0742] 实施例2:2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸



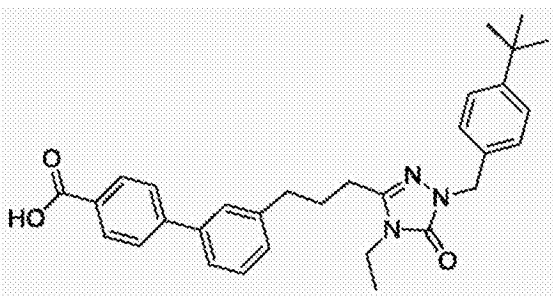
[0744] 实施例3:3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸

[0745]



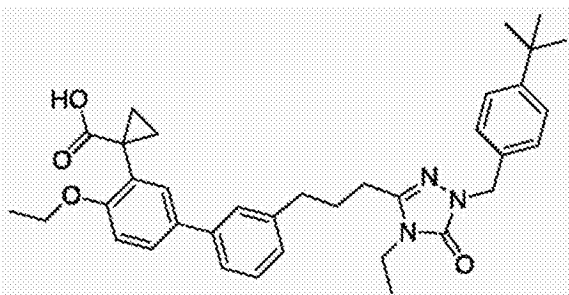
[0746] 实施例4:3'-(3-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸

[0747]



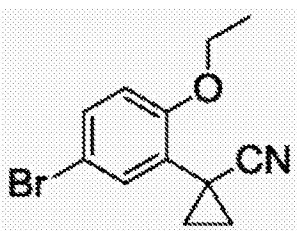
[0748] 实施例5:1-(3'-(3-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸

[0749]



[0750] 1-(5-溴-2-乙氧基苯基)环丙腈的制备

[0751]



[0752] 步骤1:向4-溴-2-甲基苯酚(5.0g, 26.7mmol)于DMF(20mL)中的溶液添加 CS_2CO_3 (13.0g, 39.9mmol)和碘乙烷(2.6mL, 32.5mmol)。将反应物剧烈搅拌24小时,之后将混悬液在EtOAc与水之间分配,将有机相提取、用水洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并蒸发,得到不经进一步纯化使用的4-溴-1-乙氧基-2-甲基苯。

[0753] 步骤2:向4-溴-1-乙氧基-2-甲基苯(5.0g, 23.1mmol)于 CCl_4 (80mL)中的溶液添加N-溴琥珀酰亚胺(4.93g, 27.6mmol)和过氧化苯甲酰(100mg, cat.)。然后将反应混合物加热至回流持续3小时的时间,之后使其冷却、部分蒸发,然后过滤以去除琥珀酰亚胺。然后将滤液蒸发至干燥,得到不经进一步纯化而使用的苄基溴。

[0754] 步骤3:向之前分离的粗4-溴-2-(溴甲基)-1-乙氧基苯(23.1mmol)添加DMF(20mL)和氰化钾(2.26g, 34.7mmol),并将浆液在室温下搅拌48小时。将反应混合物在EtOAc与水之

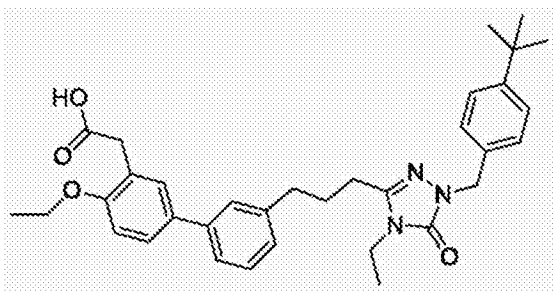
间分配,将有机相分离、干燥 (MgSO₄)、过滤和蒸发,得到单氰基甲基衍生物和双氰基甲基衍生物的混合物。使用硅胶色谱 (0至10%的于己烷中的EtOAc) 纯化混合物得到2.5g 2-(5-溴-2-乙氧基苯基) 乙腈。

[0755] 步骤4: 向于2mL水性KOH (50%) 中的2-(5-溴-2-乙氧基苯基) 乙腈 (1.0g, 4.16mmol) 添加四丁基溴化铵 (200mg) 和1,2-二溴乙烷 (541μL, 6.2mmol), 并将其在密闭的小瓶中在50℃下在剧烈搅拌下加热4小时。将混合物在EtOAc与1N HCl之间分配,将有机相分离、干燥 (MgSO₄)、过滤和真空蒸发。将得到的1-(5-溴-2-乙氧基苯基) 环丙腈不经进一步纯化使用。

[0756] 使用1-(5-溴-2-乙氧基苯基) 环丙腈作为偶联配体,与实施例1类似地制备实施例5。此外,使用于乙二醇和水中的KOH在150℃下进行在交叉偶联之后所得的腈的水解。

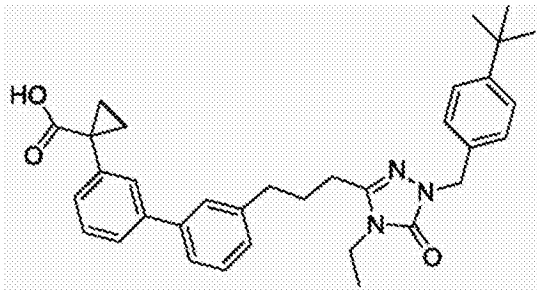
[0757] 实施例6: 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基) 苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基) 乙酸

[0758]



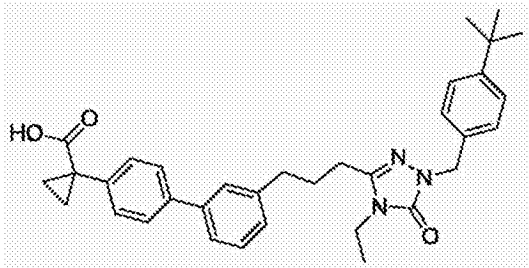
[0759] 实施例7: 1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基) 苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基) 环丙烷羧酸

[0760]



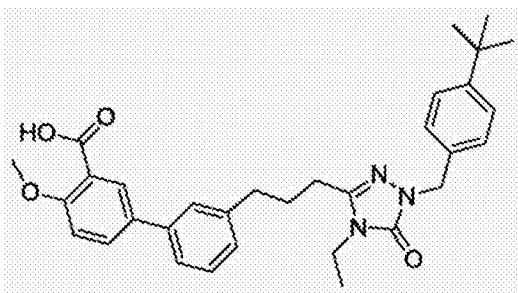
[0761] 实施例8: 1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基) 苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 丙基)-[1,1'-联苯基]-4-基) 环丙烷羧酸

[0762]



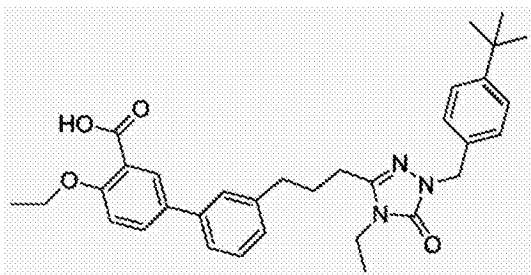
[0763] 实施例9: 3'-(3-(1-(4-(叔丁基) 苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸

[0764]



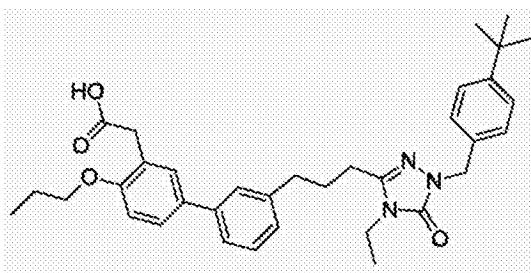
[0765] 实施例10:3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸

[0766]



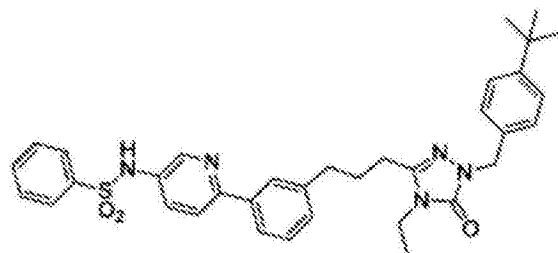
[0767] 实施例11:2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸

[0768]



[0769] 实施例12:N-(6-(3-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0770]



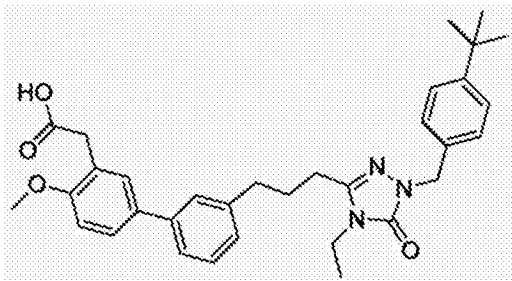
[0771] 步骤1:向3-(3-(3-溴苯基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(300mg,0.6mmol)于DME(5.5mL)和水(2.5mL)的混合物中的溶液添加碳酸钾(250mg,1.80mmol)和3-氨基-6-溴吡啶(135mg,0.78mmol)。在用氮气鼓入混合物之后,添加Pd(PPh₃)₄(30mg,cat.),并将反应物在85℃下加热6小时。使反应物冷却、在EtOAc与水之间分配,将有机相提取、干燥(MgSO₄)、过滤和真空蒸发。将残余物在硅胶上纯化,用0至60%于己烷中的EtOAc的梯度洗脱,得到3-(3-(3-(5-氨基吡啶-2-基)苯基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0772] 步骤2:向经分离的3-(3-(3-(5-氨基吡啶-2-基)苯基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(50mg,0.106mmol)于吡啶(0.8mL)中的溶液添加苯

磺酰氯 (14 μ L, 0.106mmol)。在搅拌48小时之后,将反应混合物用EtOAc稀释、用水洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤和真空蒸发。将经分离的残余物在硅胶上纯化,用0至5%于CHCl₃中的MeOH的梯度洗脱,得到标题化合物。

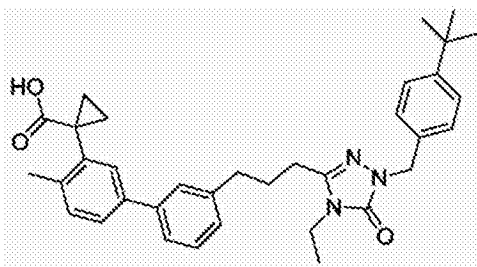
[0773] 实施例13:2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸

[0774]



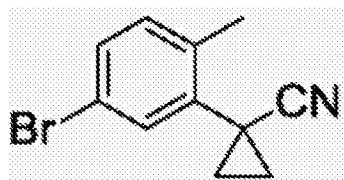
[0775] 实施例14:1-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)环丙烷羧酸

[0776]



[0777] 1-(5-溴-2-甲基苯基)环丙腈的制备

[0778]



[0779] 步骤1:向LiAlH₄ (0.75g, 3.11mmol) 于二乙醚 (8mL) 中的混悬液在0℃下滴加5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯 (949mg, 4.14mmol) 在二乙醚 (2mL) 中的溶液。使反应混合物缓慢升温至室温,然后用EtOAc猝灭,在EtOAc与2N HCl之间分配并提取 (EtOAc)。将有机相用水洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤和真空蒸发,得到可不经进一步纯化使用的粗醇。

[0780] 步骤2:向于冷却至0℃的二乙醚 (10mL) 中的上述醇 (818mg, 4.1mmol) 添加PBr₃ (0.2mL, 2.07mmol),并在0℃下搅拌1小时。然后将反应物用水猝灭、用醚稀释、用碳酸氢钠溶液洗涤,将有机相分离并干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发,从而产生726mg苄基溴。

[0781] 步骤3:向于DMF (8mL) 中的4-溴-2-(溴甲基)-1-甲基苯 (726mg, 2.75mmol) 添加氰化钠 (142mg, 2.89mmol),并将所得的混悬液加热至50℃4小时。将反应混合物用EtOAc稀释、用水然后用盐水洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤和真空蒸发。将经分离的残余物在硅胶上纯化,用0至50%于己烷中的EtOAc的梯度洗脱,得到2-(5-溴-2-甲基苯基)乙腈。

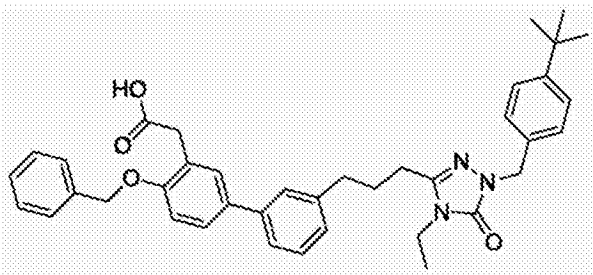
[0782] 步骤4:然后以与实施例5,步骤4所述的方法类似地制备1-(5-溴-2-甲基苯基)环丙腈。

[0783] 在与实施例5所述的条件相同的条件下,完成实施例14。

[0784] 实施例15:2-(4-(苄氧基)-3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二

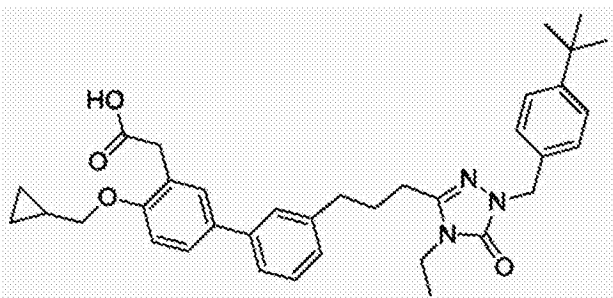
氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸

[0785]



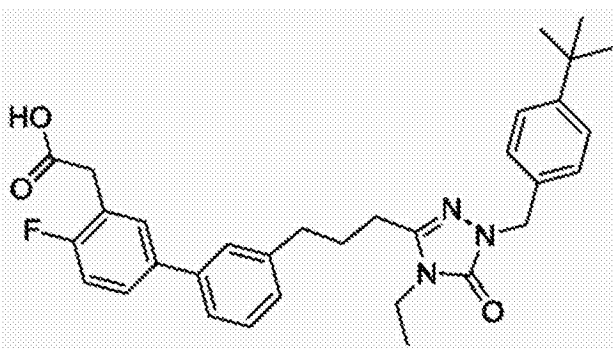
[0786] 实施例16:2-(3'-(3-(1-(4-叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-(环丙基甲氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸

[0787]



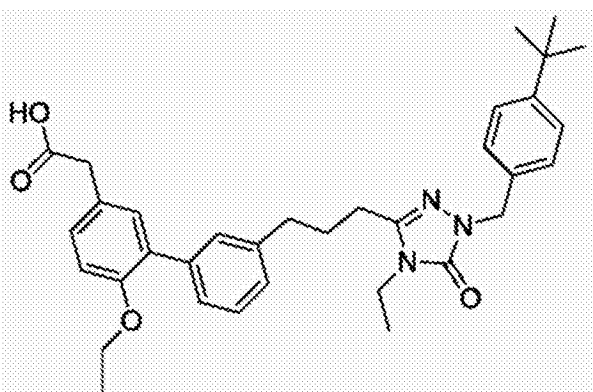
[0788] 实施例17:2-(3'-(3-(1-(4-叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸

[0789]



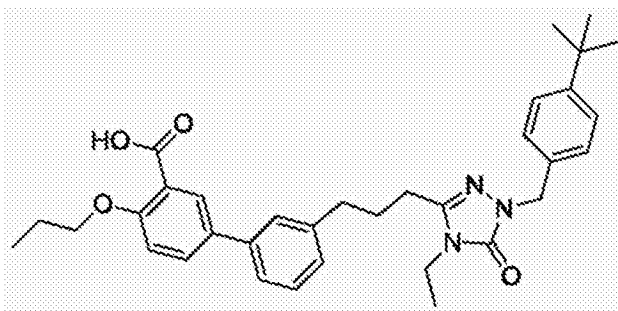
[0790] 实施例18:2-(3'-(3-(1-(4-叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-6-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸

[0791]



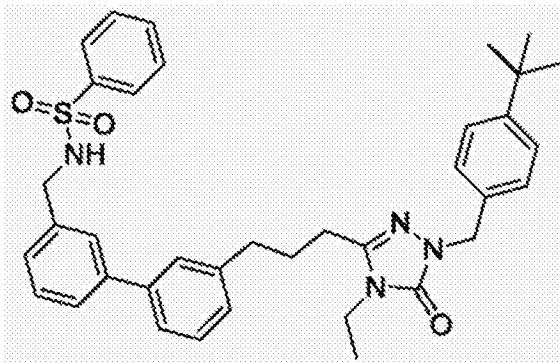
[0792] 实施例19:3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-丙氧基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸

[0793]



[0794] 实施例20: N-3'-(3-(1-(4-叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)苯磺酰胺

[0795]

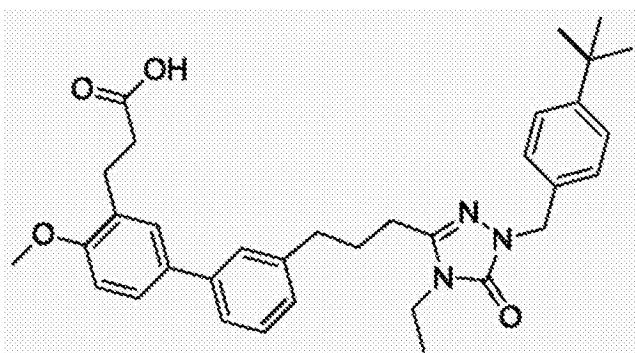


[0796] 步骤1: 将1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-3-(3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (223mg, 0.443mmol)、3-溴苄基胺 (98mg, 0.532mmol, 1.2当量) 和碳酸钾 (183mg, 1.33mmol, 3当量) 的混合物收集于DME (2mL) 和水 (1mL) 溶液中。向其添加四(三苯基膦)钯(0) (52mg, 0.0443mmol, 0.1当量), 并将所得的混合物在85℃下在N₂气氛下搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温, 并真空去除溶剂。将粗料在水与EtOAc之间分配。将水层用EtOAc (3×20mL) 提取, 并将有机层经无水Na₂SO₄干燥。将溶剂真空蒸发以获得粗产物。将粗产物在快速柱色谱(硅胶, 0-70% EtOAc, 10% 甲醇, 2.5% 三乙胺/己烷)上纯化, 得到白色固体 (84mg, 40% 产率) LC-MS: 483 (M+H)⁺。

[0797] 步骤2: 将3-(3-(3'-(氨基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (35mg, 0.0726mmol) 和苯磺酰氯 (10μL, 0.0798mmol, 1.1当量) 在吡啶 (1mL) 中的混合物在室温下搅拌24小时。将混合物倾倒入二氯甲烷 (40mL) 上, 并用饱和CuSO₄、水和盐水洗涤。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤和真空蒸发, 以获得粗产物。将粗产物在反相HPLC上纯化, 得到白色泡沫 (10mg, 33%)。LC-MS: 623 (M+H)⁺。

[0798] 实施例21: 3-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)丙酸

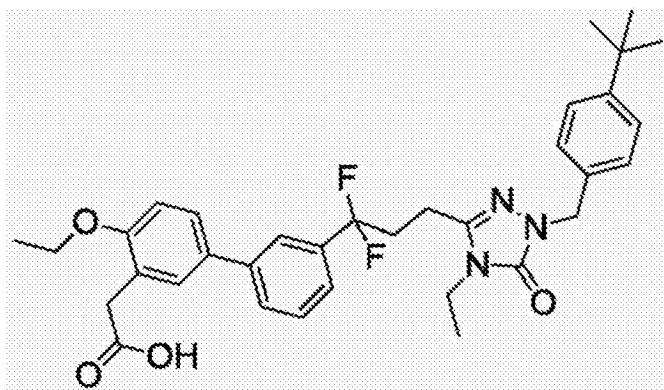
[0799]



[0800] 将1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-3-(3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)丙基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(70mg,0.139mmol)、3-(5-溴-2-甲氧基苄基)丙酸(43mg,0.167mmol,1.2当量)和磷酸三钾(118mg,0.556mmol,4当量)的混合物收集于DME(2mL)和水(1mL)溶液中。向其添加三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(4mg,.0034mmol,0.025当量)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(5mg,0.011mmol,0.08当量),并将所得的混合物在85℃下在N₂气氛下搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温并真空去除溶剂。将粗料在水与EtOAc之间分配。将水层用EtOAc提取(3×20mL)并将有机层经无水Na₂SO₄干燥。将溶剂真空蒸发以获得粗料。将粗产物在反相HPLC上纯化,得到白色固体(10mg,13%产率)LC-MS:556(M+H)⁺。

[0801] 实施例22:2-(3'-(3-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1,1-二氟丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸

[0802]



[0803] 步骤1:向4-(3-溴苄基)-4-氧代丁腈(1.11g,4.66mmol)于甲苯(10mL)中的溶液添加Deoxyfluor(8.63mL,23.31mmol,2.7M于甲苯中的溶液),然后添加EtOH(0.16mL,2.80mmol)。将混合物在80℃下搅拌16小时。将溶液冷却至室温并用二乙醚和饱和水性NaHCO₃的溶液稀释。将有机层分离并依序用饱和水性NaHCO₃、1M水性HCl及水洗涤。将有机物浓缩并使用0%-65%梯度EtOAc/己烷作为洗脱液通过柱色谱纯化残余物,得到0.570g(47%产率)4-(3-溴苄基)-4,4-二氟丁腈。

[0804] 步骤2:将4-(3-溴苄基)-4,4-二氟丁腈(0.57g,2.19mmol)、乙二醇(20mL)、水(2mL)和KOH(0.701g,17.53mmol)合并,并在80℃下加热16小时。将溶液冷却至室温,用EtOAc稀释,并用1M水性HCl猝灭。将有机物分离并依序用0.1M水性HCl和盐水洗涤、通过Na₂SO₄/纸塞过滤并浓缩。将有机物浓缩并使用0%-50%梯度丙酮/己烷作为洗脱液通过柱色谱纯化残余物,得到0.386g(63%产率)4-(3-溴苄基)-4,4-二氟丁酸。

[0805] 步骤3:将4-(3-溴苄基)-4,4-二氟丁酸(0.20g,0.717mmol)、许尼希碱(Hunig's base)(0.33mL,1.86mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(0.327g,0.86mmol)在无水DMF(7mL)中合并。将反应溶液在室温下搅拌40分钟,然后添加中间体(M)(0.248g,0.717mmol)。使所得的溶液在室温下搅拌16小时。然后将反应混合物用EtOAc和1N水性HCl稀释。将有机物分离并依序用饱和水性NaHCO₃、水和盐水洗涤。然后将有机提取物经硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液得到粗2-(4-(3-溴苄基)-4,4-二氟丁酰基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-N-乙肼甲酰胺,其照原样用于下一步。

[0806] 步骤4:向2-(4-(3-溴苄基)-4,4-二氟丁酰基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-N-乙肼甲酰

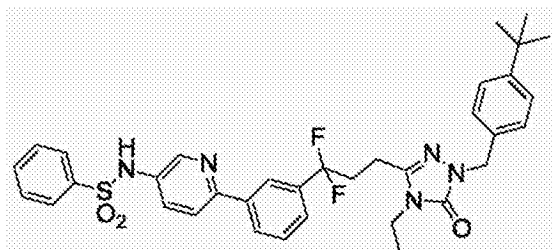
胺 (0.365g, 0.717mmol) 的 EtOAc 溶液 (8mL) 添加樟脑磺酸 (0.18g, 0.717mmol), 并将所得的溶液在回流下加热 16 小时。然后将反应混合物用 EtOAc 和 1N 水性 HCl 稀释。将有机物依序用 1M NaOH 和水洗涤, 然后浓缩。使用 10%–90% 梯度 EtOAc/己烷作为洗脱液通过柱色谱纯化残余物, 得到 0.140g (40% 产率, 两步) 3-(3-(3-溴苯基)-3,3-二氟丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0807] 步骤5: 在氮气氛下, 将 3-(3-(3-溴苯基)-3,3-二氟丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (0.040g, 0.081mmol) 和 2-(2-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)乙酸甲酯 (0.029g, 0.089mmol) 溶解于二噁烷 (3mL) 中, 然后向其添加饱和水性 NaHCO₃ (1mL) 的溶液。然后将所得的溶液用 N₂ 表面下吹扫 5 分钟, 之后添加 Pd(PPh)₄ (0.016g, 0.014mmol)。将所得的混合物在 90℃ 下在密闭的压力容器中搅拌 16 小时。将溶液冷却至室温, 并用 EtOAc 和水稀释。将有机物用水再洗涤一次, 并将溶液通过 Na₂SO₄/纸塞过滤并浓缩。使用 20% 丙酮/己烷作为洗脱液通过制备型 TLC 纯化残余物, 得到 0.029g 的 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1,1-二氟丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸甲酯 (59% 产率)。

[0808] 步骤6: 向 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1,1-二氟丙基)-4-乙氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙酸甲酯 (0.029g, 0.048mmol) 于 THF (1mL) 和 MeOH (1mL) 中的溶液添加水 (0.62mL) 和 1M 水性 LiOH (0.38mL, 0.37mmol)。然后将所得的混合物在 35℃ 下搅拌 48 小时。蒸发溶剂并将残余物用 EtOAc 和 20% 的柠檬酸水溶液处理。将有机层分离并用水 (2×) 提取。浓缩有机物, 得到 0.029g (100% 产率) 呈褐色固体的标题化合物。LCMS (ESI), M+H 592。

[0809] 实施例23: N-(6-(3-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1,1-二氟丙基)苄基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0810]



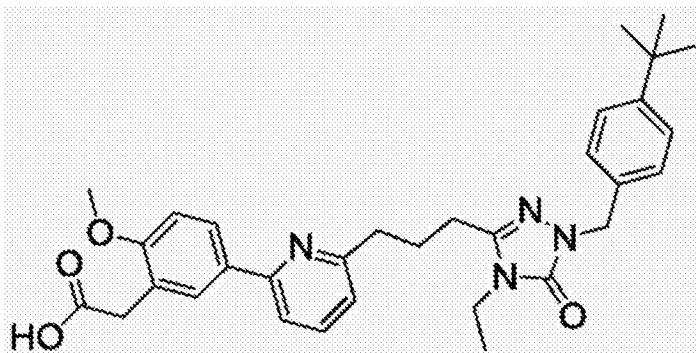
[0811] 步骤1: 将 3-(3-(3-溴苯基)-3,3-二氟丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (0.110g, 0.223mmol)、双联频哪醇硼酸酯 (0.074g, 0.290mmol)、K₂OAc (0.066g, 0.669mmol) 溶解于二噁烷 (4mL) 中, 并将所得溶液用 N₂ 表面下吹扫 5 分钟, 之后添加 Pd(dppf)Cl₂ (0.016g, 0.014mmol)。将所得的混合物在 85℃ 下在密闭的压力容器中搅拌 16 小时。将溶液冷却至室温, 并用 DCM 和水稀释。将有机物用水再洗涤一次, 并将溶液通过 Na₂SO₄/纸塞过滤并浓缩。使用 40% EtOAc/己烷作为洗脱液通过制备型 TLC 纯化残余物, 得到 0.065g 的 1-(4-(叔丁基)苄基)-3-(3,3-二氟-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)丙基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (54% 产率)。

[0812] 步骤2: 在氮气氛下, 将来自之前步骤的 1-(4-(叔丁基)苄基)-3-(3,3-二氟-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)丙基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 (0.065g, 0.120mmol) 和 N-(6-溴吡啶-3-基)苯磺酰胺 (0.042g, 0.133mmol) 溶解于

二噁烷 (3mL) 中。然后向该溶液添加饱和水性 NaHCO_3 (1mL) 溶液, 然后将所得的双相混合物用 N_2 表面下吹扫5分钟。最后, 添加 $\text{Pd}(\text{PPh})_4$ (0.014g, 0.012mmol), 并将所得的混合物在密闭的压力容器中在 85°C 下搅拌16小时。将溶液冷却至室温、蒸发并用 EtOAc 和 1:1 盐水/水稀释。将有机物用水和盐水再洗涤一次。然后将有机物通过 Na_2SO_4 /纸塞过滤并浓缩。使用 0% 至 100% CH_3CN /水作为洗脱液通过制备型 LCMS (C_{18} 反相) 纯化残余物, 得到 0.013g 标题化合物 (17% 产率)。LCMS (ESI), $\text{M}+\text{H}$ 646。

[0813] 实施例 24: 2-(5-(6-(3-(1-(4-(叔丁基) 苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 丙基) 吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基) 乙酸

[0814]



[0815] 步骤1: 向 2-溴-6-氯吡啶 (2.0g, 10.4mmol) 于 THF (75mL) 中的脱气 (鼓泡) 溶液添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200mg), 然后添加 (4-乙氧基-4-氧代丁基) 溴化锌 (II) 的溶液 (0.5M 于 THF 中; 20.8mL, 20.8mmol)。在室温下搅拌2小时后, 将溶液倾至冰和 1N HCl 的混合物上、用 EtOAc 提取, 将有机相分离、干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发。将经分离的残余物在硅胶 (0 至 30% 于己烷中的 EtOAc) 上纯化, 得到 1.4g 的 4-(6-氯吡啶-2-基) 丁酸乙酯。

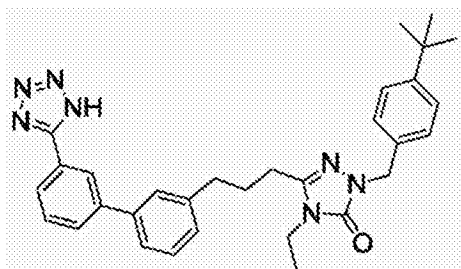
[0816] 步骤2: 将一水合氢氧化锂 (400mg) 添加至 4-(6-氯吡啶-2-基) 丁酸乙酯 (1.4g, 7.0mmol) 在 THF (20mL)、MeOH (8mL) 和水 (8mL) 的混合物中的溶液中。在室温下搅拌1小时后, 将溶液用 EtOAc 和水稀释。然后添加固体柠檬酸直至获得酸性 pH, 并将有机相分离、用水洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发, 得到 4-(6-氯吡啶-2-基) 丁酸。因此获得的粗产物不经进一步纯化使用。

[0817] 步骤3: 向 4-(6-氯吡啶-2-基) 丁酸 (600mg, 3.0mmol) 于 DMF (15mL) 中的溶液添加 HATU (1.3g, 3.42mmol), 然后添加 DIPEA (1.6mL), 并在室温下搅拌30分钟。然后添加中间体 (M) (1.2g, 3.47mmol), 并使溶液在室温下搅拌24小时。将反应混合物在 EtOAc 与水之间分配, 将有机相分离、干燥 (MgSO_4) 和过滤。然后向滤液添加樟脑磺酸 (697mg, 3.0mmol), 并将所得的混合物加热至回流持续24小时。在冷却后, 在添加饱和水性 NaHCO_3 之后, 中和溶液。然后将有机相分离、干燥 (MgSO_4)、过滤和真空蒸发。将因此获得的残余物在硅胶上纯化, 使用 0 至 80% 于己烷中的 EtOAc 的梯度洗脱, 得到 1-(4-(叔丁基) 苄基)-3-(3-(6-氯吡啶-2-基) 丙基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[0818] 步骤4: 然后如实施例1之前所述那样获得标题化合物, 从而使得必需的硼酸酯交叉偶合, 然后将所得的酯在相同的条件下水解。

[0819] 实施例 25: 3-(3-(3'-(1H-四唑-5-基-[1,1'-联苯基]-3-基) 丙基)-1-(4-(叔丁基) 苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮

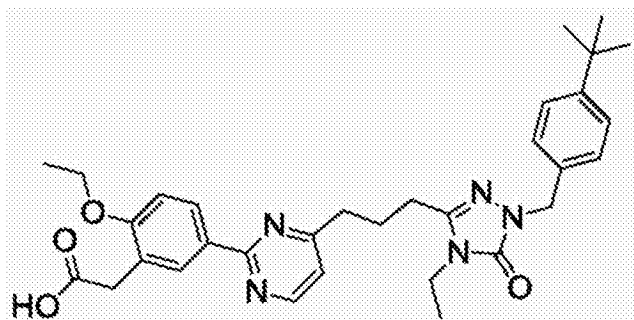
[0820]



[0821] 将3-(3-(3'-溴-[1,1'-联苯基]-3-基)丙基)-1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(112mg, 0.245mmol)、3-(四唑-5基)苯基硼酸(46mg, 0.245mmol, 1.0当量)和磷酸三钾(208mg, 0.980mmol, 4当量)的混合物收集于DME(2mL)和水(1mL)溶液中。向其添加三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(6mg, 0.0061mmol, 0.025当量)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(20mg, 0.049mmol, 0.2当量),并将所得的混合物在85℃下在N₂气氛下搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温并真空去除溶剂。然后将粗料在水与EtOAc之间分配。分离水层并将其用EtOAc(3×20mL)进一步提取。将合并的有机提取物经无水Na₂SO₄干燥。将溶剂真空蒸发以获得粗料。将粗产物在反相HPLC上纯化,得到白色固体(20mg, 16%产率)LC-MS: 521 (M+H)⁺。

[0822] 实施例26: 2-(5-(4-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)嘧啶-2-基)-2-乙氧基苯基)乙酸

[0823]



[0824] 步骤1: 向2,4-二氯嘧啶(1.00g, 6.71mmol)的THF溶液在0℃下添加(4-乙氧基-4-氧代丁基)锌(II)溴化物(13.42mL, 6.71mmol, 0.5M于THF中),然后添加Pd(PPh)₄(0.194g, 0.167mmol)。然后使因此获得的反应混合物缓慢升温至室温。通过TLC,应该注意该反应在1.5小时后就已经停止,因此然后加入另一匙尖Pd(PPh)₄,并使得反应在室温下再继续16小时。然后将反应混合物倾至冰冷的0.5M水性HCl溶液中,并用EtOAc和盐水稀释。将有机物分离、用水再洗涤一次,然后浓缩。使用0%-50%梯度EtOAc/己烷作为洗脱液通过柱色谱纯化残余物,得到0.930g(60%产率)4-(2-氯嘧啶-4-基)丁酸乙酯。

[0825] 步骤2: 在氮气氛下,将4-(2-氯嘧啶-4-基)丁酸乙酯(0.193g, 0.842mmol)和乙基2-(2-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙腈(0.220g, 0.766mmol)溶解于其中添加了饱和水性NaHCO₃溶液(4mL)的二噁烷(8mL)中。然后所得的溶液用N₂表面下吹扫5分钟,之后添加Pd(PPh)₄(0.088g, 0.077mmol)。将所得的混合物在密闭的压力容器中在85℃下搅拌16小时。将溶液冷却至室温、蒸发并用EtOAc和盐水稀释。将水层用DCM再提取两次,并将合并的有机物浓缩。使用0%-60%梯度EtOAc/己烷作为洗脱液通过柱色谱纯化残余物,得到0.144g(54%产率)4-(2-(3-(氰基甲基)-4-乙氧基苯基)嘧啶-4-基)丁酸酯。

[0826] 步骤3:向4-(2-(3-(氰基甲基)-4-乙氧基苯基)嘧啶-4-基)丁酸乙酯(0.360g, 1.02mmol)于THF(8mL)和MeOH(8mL)中的溶液添加1M水性LiOH(8.02mL, 8.02mmol)。然后将所得的混合物在室温下搅拌1.5小时。蒸发溶剂,并将残余物用EtOAc和20%的柠檬酸水溶液处理。将有机层分离并用水(2×)洗涤。然后将有机物通过Na₂SO₄/纸塞过滤并浓缩。将因此获得的粗4-(2-(3-(氰基甲基)-4-乙氧基苯基)嘧啶-4-基)丁酸直接用于下一步。

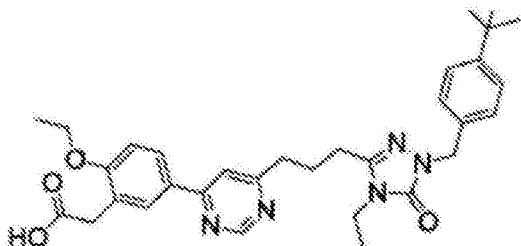
[0827] 步骤4:将4-(2-(3-(氰基甲基)-4-乙氧基苯基)嘧啶-4-基)丁酸(0.32g, 0.984mmol)、许尼希碱(Hunig's base)(0.45mL, 1.86mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(0.449g, 1.18mmol)在无水DMF(10mL)中合并。将反应溶液在室温下搅拌40分钟,之后滴加溶解于最小量的DMF中的中间体(M)(0.248g, 0.717mmol)。使所得的溶液在室温下搅拌16小时。然后蒸发反应混合物,并用EtOAc和水稀释。将有机物依序用饱和水性NaHCO₃和盐水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并浓缩滤液。将因此获得的粗1-(4-(叔丁基)苄基)-2-(4-(2-(3-(氰基甲基)-4-乙氧基苯基)嘧啶-4-基)丁酰基)-N-乙肼甲酰胺按照原样用于下一步。

[0828] 步骤5:向1-(4-(叔丁基)苄基)-2-(4-(2-(3-(氰基甲基)-4-乙氧基苯基)嘧啶-4-基)丁酰基)-N-乙肼甲酰胺(0.547g, 0.982mmol)的EtOAc溶液(10mL)添加樟脑磺酸(0.228g, 0.982mmol),并将所得的溶液在回流下加热16小时。然后将反应混合物用EtOAc和盐水稀释。将有机物分离并依序用NaOH、水和盐水洗涤。然后将有机提取物经硫酸钠干燥、过滤并浓缩滤液。使用0%-50%梯度丙酮/己烷作为洗脱液通过柱色谱纯化残余物,得到0.300g(57%产率,三步)2-(5-(4-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)嘧啶-2-基)-2-乙氧基苯基)乙腈。

[0829] 步骤6:向2-(5-(4-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)嘧啶-2-基)-2-乙氧基苯基)乙腈(0.100g, 0.186mmol)于乙二醇(6mL)和水(1.5mL)中的溶液添加18MKOH(0.104mL, 1.86mmol)。然后在120℃下搅拌所得的混合物16小时。将反应物用1M水性HCl(1.86mL, 1.86mmol)猝灭,并将残余物用EtOAc和水稀释。将有机层分离并用水(2×)进一步洗涤。然后将有机物通过Na₂SO₄/纸塞过滤并浓缩。将有机物浓缩,得到0.095g(92%产率)呈黄色固体的标题化合物。LCMS(ESI), M+H 558。

[0830] 实施例27:2-(5-(6-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)乙酸

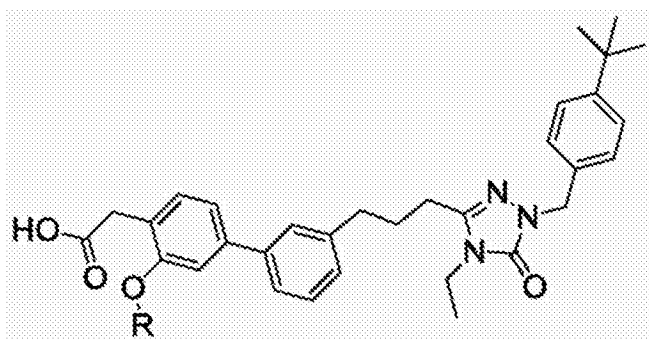
[0831]



[0832] 以与实施例26类似的方式但在第一步中反而使用必需的可商购获得的4,6-二氯嘧啶制备标题化合物。LCMS(ESI), M+H 558。

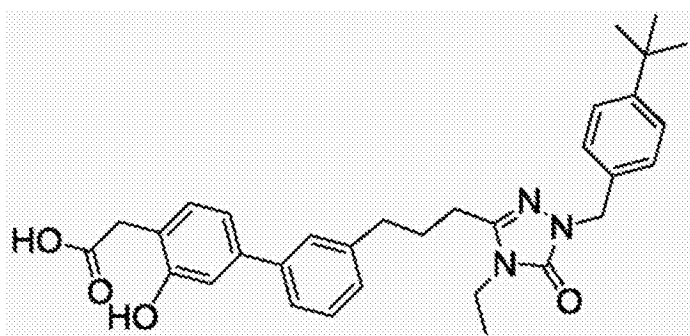
[0833] 实施例28(R=Me), 29(R=Et)和30(R=nPr); (3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-烷氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸

[0834]



[0835] 实施例31: 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-羟基-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸

[0836]



[0837] 步骤1: 在装备有磁力搅拌器的75mL螺旋盖反应烧瓶中将1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-3-(3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(300mg, 0.60mmol)、2-(苄氧基)-5-溴苯甲酸甲酯(200mg, 0.60mmol)和 K_3PO_4 (330mg, 2.4mmol)在DME(4mL)和水(2mL)中合并。然后将所得的双相混合物用 N_2 表面下吹扫15分钟,之后一次性快速加入 $Pd_2(dba)_3$ (14mg, 0.015mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(25mg, 0.060mmol)。将当前金黄色的双相混悬液再用 N_2 表面下吹扫15分钟,之后将容器紧密密封,然后在85℃下加热15小时。使当前深橘色的反应混悬液冷却至室温、用叔丁基甲基醚稀释,并依序用10%水性HCl、水和盐水洗涤。然后将因此获得的有机提取物经 Na_2SO_4 干燥、用活性炭脱色,并最后通过醚润湿的硅藻土垫过滤。将不溶物再用叔丁基甲基醚冲洗,并将由此获得的滤液真空浓缩。将因此获得的粗产物通过柱色谱(SiO_2 , 梯度洗脱, 4:1Hex:EtOAc→EtOAc)纯化,得到呈浅黄色油状的2-(3-(苄氧基)-3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸酯(190mg, 49%产率)。

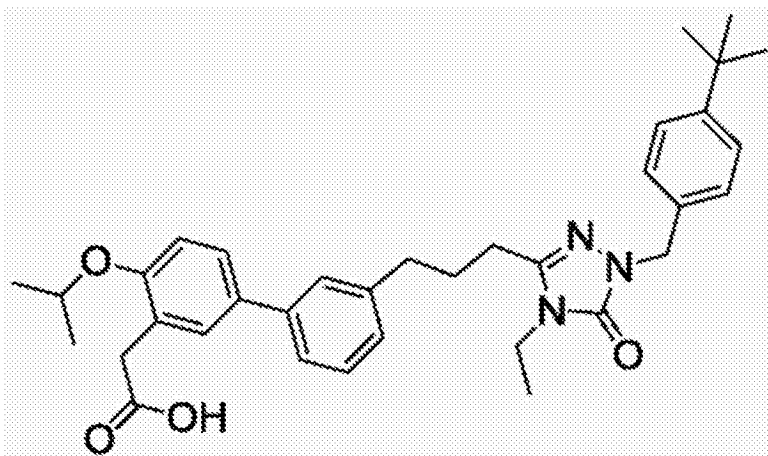
[0838] 步骤2: 在500mL Parr振摇烧瓶中,将来自之前步骤的2-(3-(苄氧基)-3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酸甲酯(190mg, 29mmol)溶解在MeOH(10mL)中。然后向其添加Pd/C(10%wt/wt湿重, 120mg, 0.06mmol),并将所得的混悬液经由表面下氮气吹扫充分脱氧。然后将反应容器连接至Parr振荡器,并将反应混悬液在50psi的 H_2 下摇振5小时。将过量的 H_2 排出容器,并将反应物用DCM立即猝灭。然后经由通过DCM-润湿的硅藻土垫的过滤去除活化催化剂,并将不溶物用DCM充分洗涤。将因此获得的滤液真空浓缩,得到淡黄色固体。将因此获得的粗产物通过柱色谱(SiO_2 , 梯度洗脱, 4:1Hex:EtOAc→EtOAc)纯化,得到呈淡黄色固体的2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基)苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-3-

羟基-[1,1'-联苯基]-4-基) 乙酸甲酯 (110mg, 66% 产率)。

[0839] 步骤3: 在装备有磁力搅拌器的50mL RBF中, 将来自上述步骤的2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基) 苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 丙基)-3-羟基-[1,1'-联苯基]-4-基) 乙酸甲酯 (35mg, 0.065mmol) 添加到THF (1mL) 和MeOH (0.5mL) 中。然后向其添加2N水性LiOH (0.2mL, 0.4mmol), 并将所得的溶液在室温下搅拌16小时。然后真空去除挥发物, 并将所得的残余物用1N水性HCl酸化并用DCM (3×10mL) 提取。然后将合并的有机提取物再用水和盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥和过滤。真空浓缩因此获得的滤液, 得到呈白色固体的标题化合物 (33mg, 66% 产率)。LC-MS: 528 (M+H)⁺, 526 (M-H)⁺。

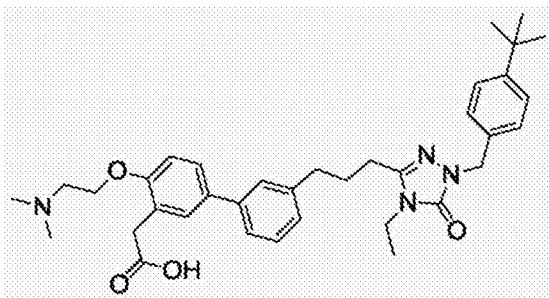
[0840] 实施例32: 2-(3'-(3-(1-(4-叔丁基) 苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 丙基)-4-异丙基-[1,1'-联苯基]-3-基) 乙酸

[0841]

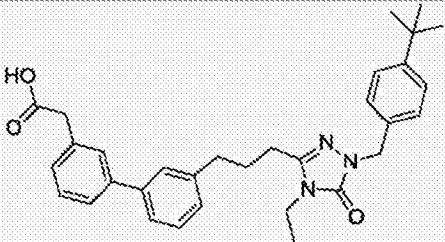
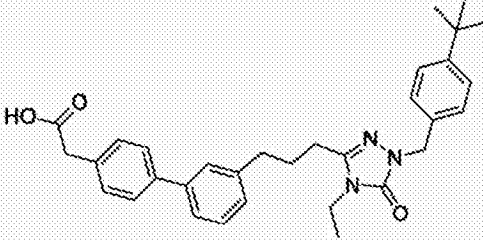


[0842] 实施例33: 2-(3'-(3-(1-(4-(叔丁基) 苄基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基) 丙基)-4-(2-(二甲基氨基) 乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基) 乙酸

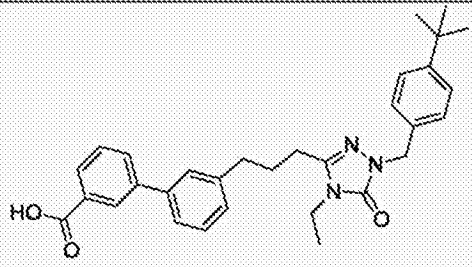
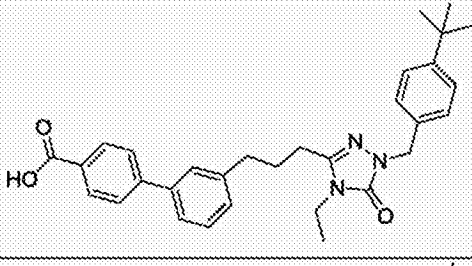
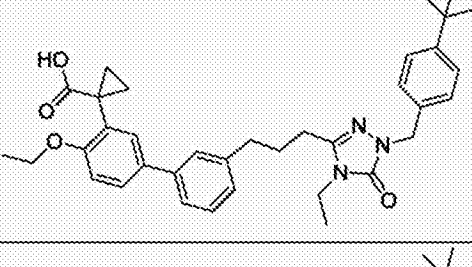
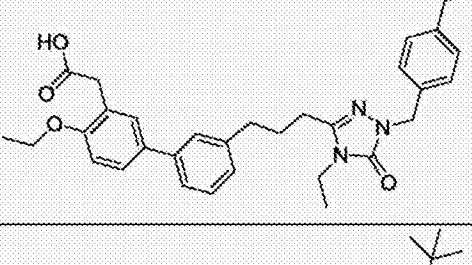
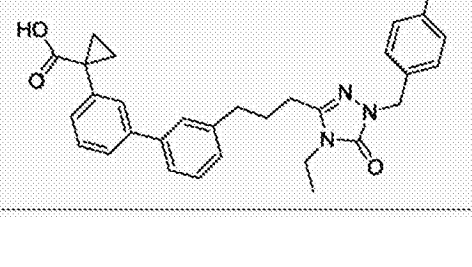
[0843]



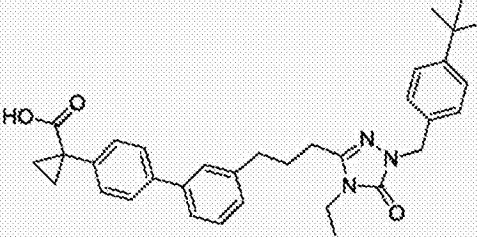
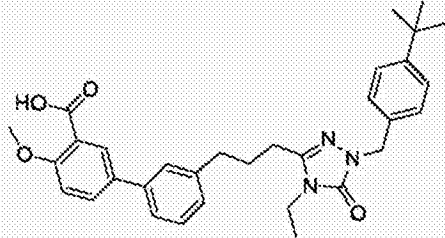
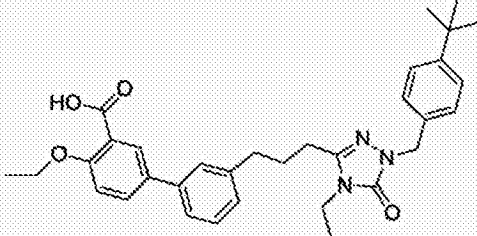
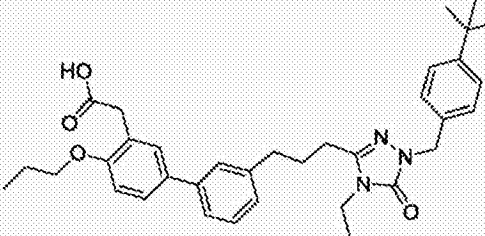
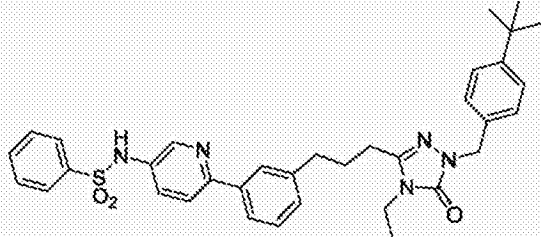
[0844]

实施例	结构	人PPAR α 报道子测定- 荧光素酶IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
1		346	512 (M+H)
2		324	512 (M+H)

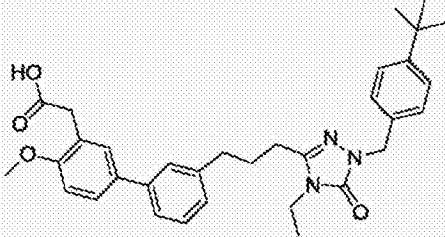
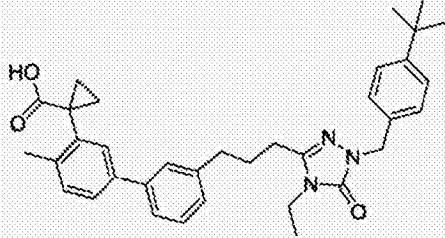
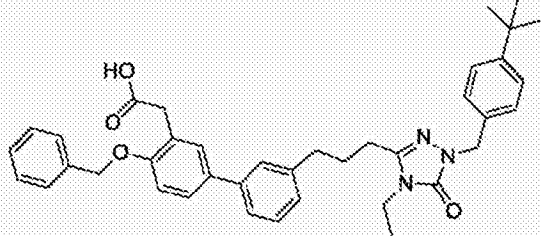
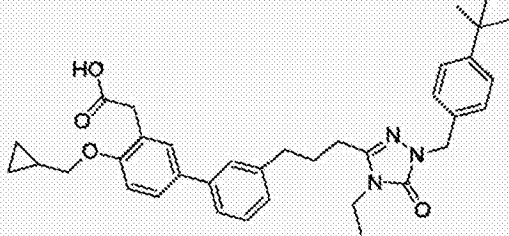
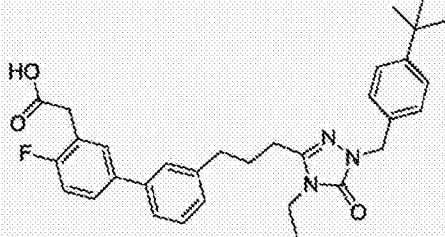
[0845]

实施例	结构	人PPAR α 报道子测定- 荧光素酶IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
3		1333	498 (M+H)
4		110	498 (M+H)
5		137	582 (M+H)
6		58	554 (M+H)
7		77	538 (M+H)

[0846]

实施例	结构	人PPAR α 报道子测定- 荧光素酶IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
8		487	538 (M+H)
9		548	528 (M+H)
10		211	542 (M+H)
11		48	570 (M+H)
12		302	610 (M+H)

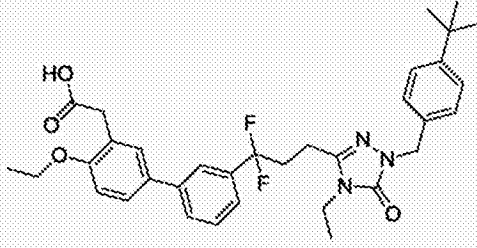
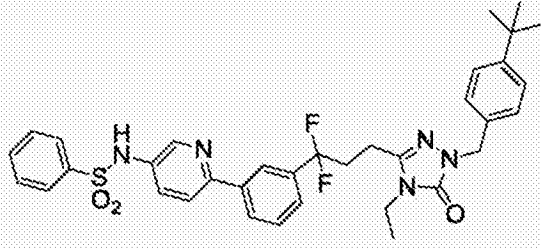
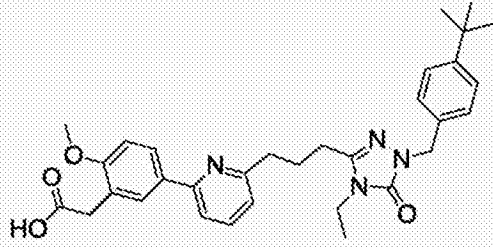
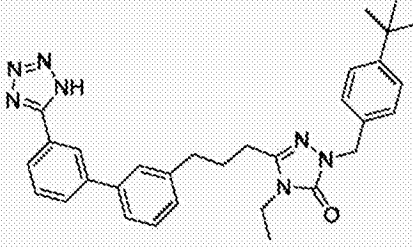
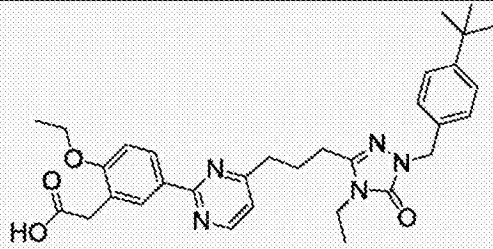
[0847]

实施例	结构	人PPAR α 报道子测定- 荧光素酶IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
13		197	542 (M+H)
14		234	552 (M+H)
15		122	618 (M+H)
16		141	582 (M+H)
17		83	530 (M+H)

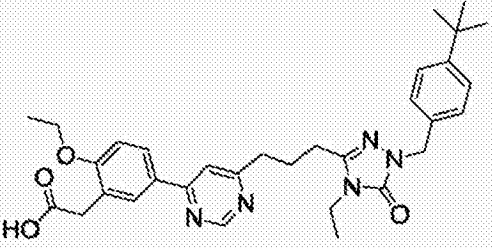
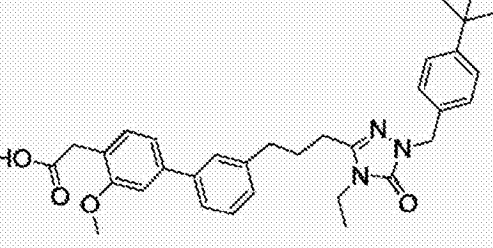
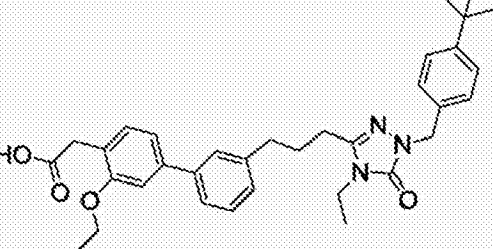
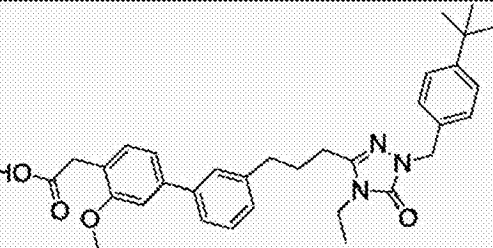
[0848]

实施例	结构	人PPAR α 报道子测定- 荧光素酶IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
18		750	556 (M+H)
19		119	556 (M+H)
20		896	623 (M+H)
21		610	556 (M+H)

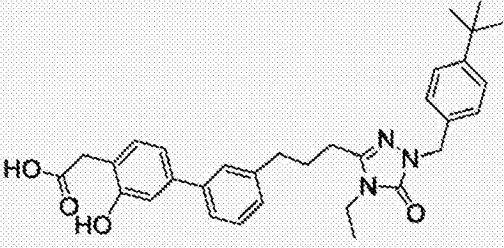
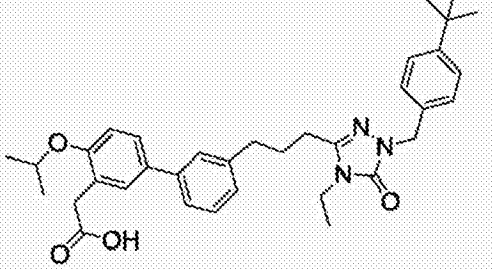
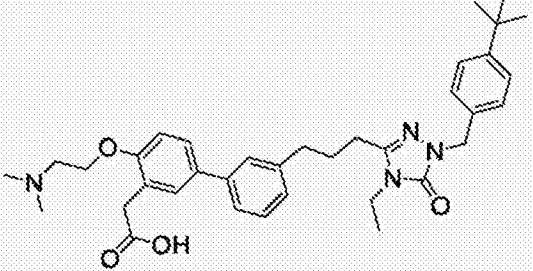
[0849]

实施例	结构	人PPAR α 报道子测定- 荧光素酶IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
22		64	592 (M+H)
23		659	646 (M+H)
24		2531	543 (M+H)
25		2293	521 (M+H)
26		1238	558 (M+H)

[0850]

实施例	结构	人PPAR α 报道子测定- 荧光素酶IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
27		3431	558 (M+H)
28		140	542 (M+H)
29		59	556 (M+H)
30		36	570 (M+H)

[0851]

实施例	结构	人PPAR α 报道子测定- 荧光素酶IC ₅₀ (nM)	MS(ESI)
31			528 (M+H)
32			570 (M+H)
33			599 (M+H)

[0852] 尽管本发明的优选实施方式已经显示和描述于本文中,但对本领域的技术人员显而易见的是,仅以举例方式提供此类实施方式。在不背离本发明的情况下,本领域技术人员现在可想到许多改变、变化和取代。应理解,在实践本发明时可采用本文所述的本发明的实施方式的各种替代。所附权利要求旨在限制该发明的范围,从而涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

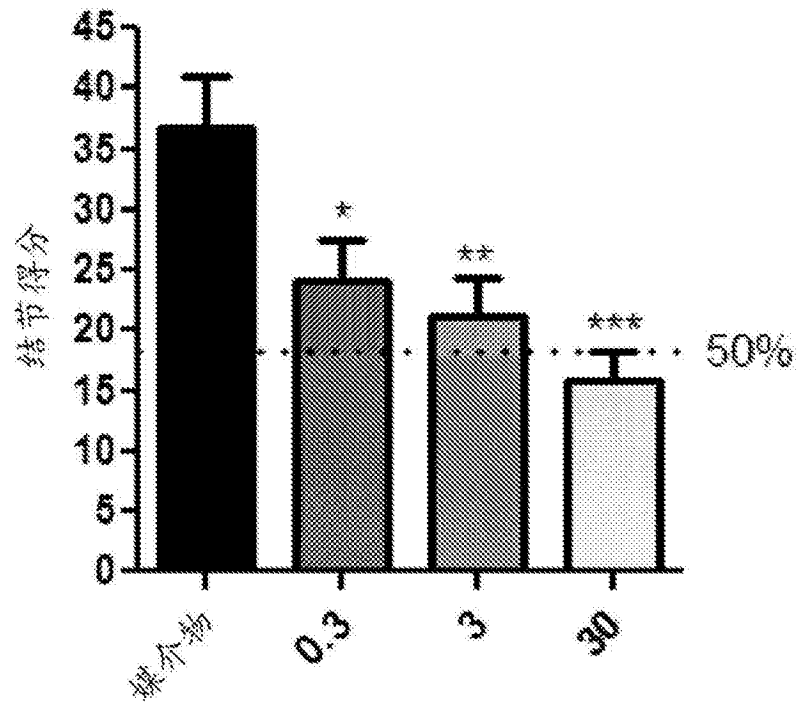


图1