

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580007873.4

[51] Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007年3月14日

[11] 公开号 CN 1930144A

[22] 申请日 2005.3.4

[21] 申请号 200580007873.4

[30] 优先权

[32] 2004.3.9 [33] US [31] 60/551,445

[86] 国际申请 PCT/US2005/006997 2005.3.4

[87] 国际公布 WO2005/090333 英 2005.9.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.11

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆药物公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 德里克·科根 郝明宏

维克托·M·卡米

克雷格·A·米勒

马修·R·内瑟顿

阿兰·D·斯威纳默

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

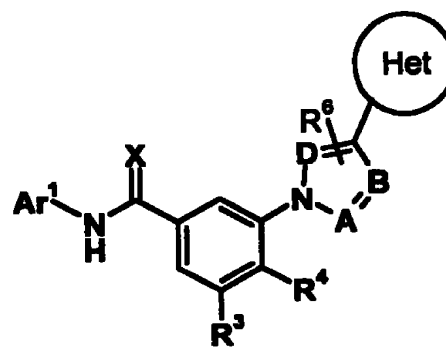
权利要求书 35 页 说明书 154 页

[54] 发明名称

可用作细胞因子产生抑制剂用于治疗慢性炎症疾病的 3,4'-杂环基-1,2,3-三唑-1-基-N-芳基苯甲酰胺

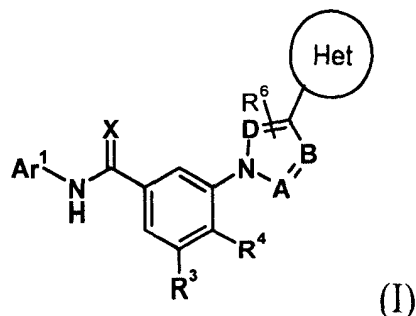
[57] 摘要

本发明是公开了式(I)化合物其会抑制涉及炎症过程的细胞因子的产生,且因此可用于治疗涉及发炎的疾病与病理学症状,例如慢性炎症性疾病。还公开了者为制备这些化合物的方法,及包含这些化合物的药物组合物。



(I)

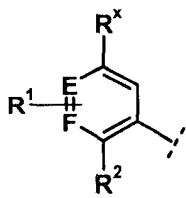
1. 式(I)化合物

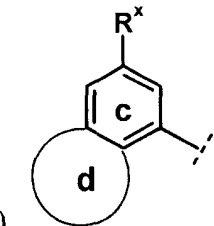


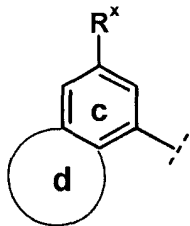
其中:

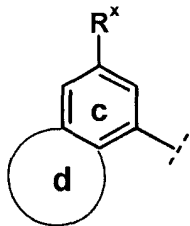
Ar¹选自如下的(i)、(ii)及(iii):

i) 被 R¹、R² 及 R^x 取代的碳环,



ii)  , 其中 E 或 F 之一为氮, 而另一个为碳, R¹ 是以共价方式连接至 E 或 F, 且当氮为 N-R¹ 时, E 与 F 之间的双键不存在;



(iii)  , 其中 c 为苯并环, 经稠合至环 d, 后者是为 5-7 员杂环, 任选被氧代基(=O)以及一至二个各自独立为 H 或 C₁₋₃ 烷基的 R 基团取代;

R¹ 选自氢、NO₂、-N(R^c)₂、J-C(O)-N(R^c)-、J-S(O)_m-N(R^c)-、C₁₋₆ 烷基 S(O)_m-、或 R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₅ 烷氧基或 C₃₋₇ 环烷氧基、C₁₋₅ 烷硫基或 C₃₋₇ 环烷硫基、C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 烷氧基羰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₅ 酰基氨基、C₂₋₅ 烯基、C₂₋₅ 炔基、杂环、杂环 C₁₋₆ 烷基、杂芳基、杂芳基 C₁₋₆ 烷基及腈; 前述的每一个基团在可能的情况下, 任选部分或完全被卤化, 或任选进一步被烷基磺酰基氨基、氨基羧基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、氧代基、硝基或腈取代;

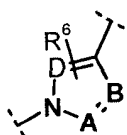
R² 选自:

氢、卤素、腈、C₁₋₅ 烷基 S(O)_m-、芳基 S(O)_m、J-O-C(O)-O-、N(R^c)₂-C(O)-(CH₂)_n、C₁₋₆ 乙酰基、芳酰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基、

C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷氧基、 C_{1-5} 烷基 C_{1-5} 烷氧基、羟基、羟基 C_{1-5} 烷基，及氨基，任选被 C_{1-5} 烷基、芳基或芳基 C_{1-5} 烷基单-或二取代；前述的每一个基团在可能的情况下，任选部分或完全被卤化，或任选进一步被 C_{1-3} 烷基、烷基磺酰基氨基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、氧代基、硝基或腈取代；

各 R^x 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基，各基团任选被 C_{1-3} 烷基取代，且任选部分或完全被卤化， C_{1-4} 酰基、芳酰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基 $S(O)_m^-$ ，各基团可任选部分或完全被卤化，卤素、 C_{1-6} 烷氧基羰基、碳环磺酰基；

各 R^c 是独立为氢或 C_{1-5} 烷基；

式(I)的  中的 D、A 及 B，各自独立地选自 N 或 CH，其中氢原子任选被 R^6 置换；

Het 为杂环族或杂芳基环，其中 Het 任选被一至三个 R^5 取代；

m 为 0、1 或 2；

J 选自 C_{1-10} 烷基和 C_{3-7} 环烷基，各基团任选被 R^b 取代；

R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基 C_{1-5} 烷氧基、羟基、羟基 C_{1-5} 烷基，或任选被 C_{1-5} 烷基、芳基或芳基 C_{1-5} 烷基单-或二取代的氨基；

R^5 为：

R^a 、 $-O-R^a$ 、 $-S(O)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-NH(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $N(R^a)_2-(CH_2)_{1-2}$ 、 $-(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-O(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-C(O)-O(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-C(O)(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 或 $-C(O)NH(CR^7R^8)_n-$ ，各基团任选被 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代，

其中 n 为 1-5；

或 R^5 为芳基、杂芳基或杂环基，各基团任选被 R^a 取代；

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、 C_{2-5} 炔基、碳环、碳环 C_{0-2} 烷基、芳基、杂环、杂芳基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、二芳基氨基、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基，前述的每一个基团任选部分或完全被卤化，或 R^a 与 R^b 选自 C_{1-5} 烷基磺酰基

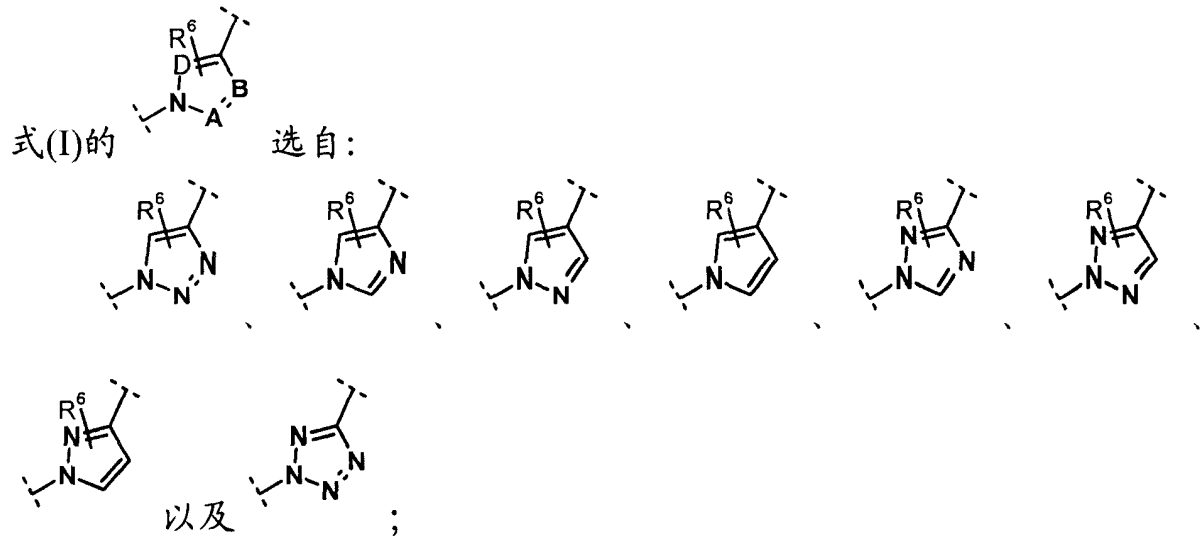
氨基、羟基、氧代基、卤素、-CF₃、-CH₂-CF₃、硝基及腈，其中关于 R^a 与 R^b 的各碳环、杂环或杂芳基，任选被氨基、C₁₋₃烷基、卤素或羟基取代；

且

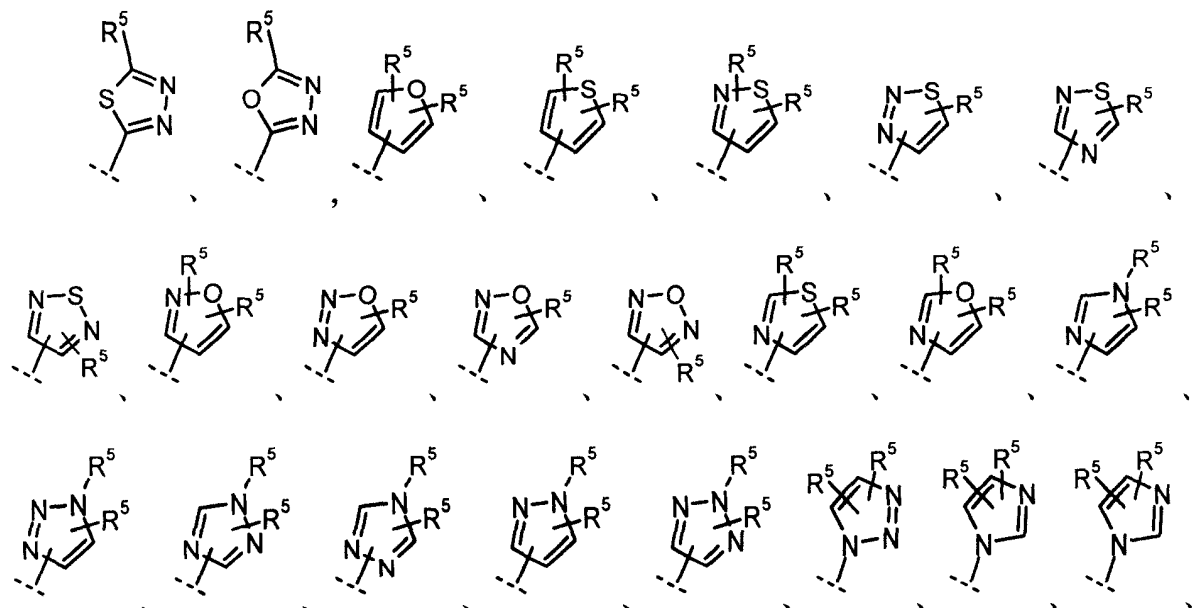
X 为 O 或 S，

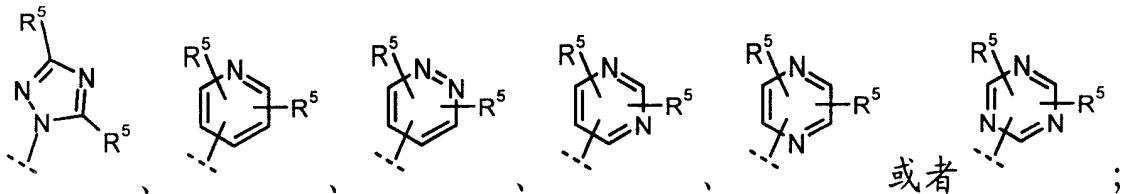
或其可药用的盐。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中



Het 为



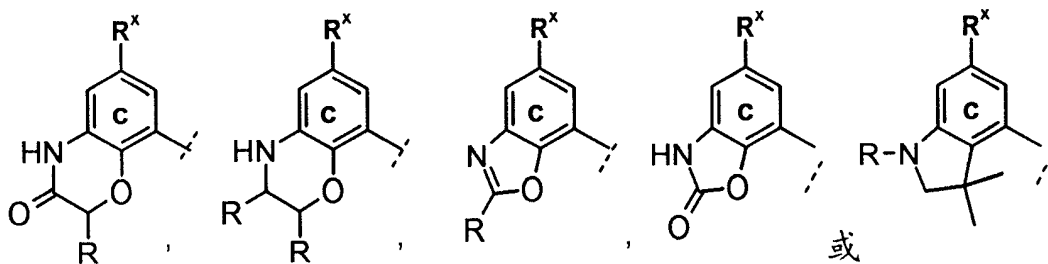


J选自 C_{1-10} 烷基、芳基及 C_{3-7} 环烷基，各基团任选被 R^b 取代；

R^2 独立选自氢、J-O-C(O)-O-、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 乙酰基、芳酰基、卤素、甲氧羰基、苯磺酰基、 C_{1-5} 烷基 $S(O)_m$ -及 C_{3-7} 环烷基，任选被 C_{1-3} 烷基取代，各 R^2 在可能的情况下，可任选部分或完全被卤化；

R^1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基 $S(O)_m$ -、J-S(O)_m-N(R^c)-、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、 NH_2 -C(O)-(CH₂)_n-、(R^c)₂NC₁₋₆ 烷基、 C_{1-5} 酰基 NH-、-NH₂、-NO₂，杂芳基，选自吡唑、三唑、咪唑及四唑，及脞；

环 d 为 5-6 员杂环，以致环 c 与 d 稠合以形成下列环：



其中各 R 是独立为 H 或 C_{1-3} 烷基；

R^3 与 R^4 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基及卤素；

n 为 1-4；

R^a 与 R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-8} 环烷基 C_{0-2} 烷基、芳基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 烷基磺酰基氨基、羟基、卤素、-CF₃、-CH₂-CF₃、硝基、脞，或

R^a 与 R^b 选自：杂环，选自吡咯烷基、二氢吡咯基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢咪喃基、1,3-二氧环戊酮、1,3-二氧环己酮、1,4-二氧环己基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、氮丙啶基、硫杂环己基、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、硫杂环戊基、四亚甲基亚砷及四亚甲基砷，与杂芳基，选自噻吩基、呋喃基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、

四唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡喃基、喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、二氮杂萘基、吲唑基、三唑基、吡唑并[3,4-b]嘧啶基、嘌呤基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、杀结核菌素基、噁唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-b]吡啶基；其中关于 R^a 与 R^b 的各芳基、杂环或杂芳基，任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代；

且 X 为 O。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中

Ar^1 选自(i)与(ii)；

R^5 为：

a) R^a 、 $-O-R^a$ 、 $-S(O)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2-(CH_2)_{1-2}-$ 、 $-NH(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-(CR^7R^8)_n-R^a$ 或 $-O(CR^7R^8)_n-R^a$ ；

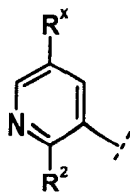
或 R^5 为：

b) $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-C(O)(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NH(CR^7R^8)_n-$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 或 $-C(O)C(O)OR^a$ ；

各上述 R^5 任选被 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代，且其中 n 为 1-3。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其中

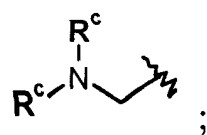
Ar^1 为：



或 Ar^1 为环丁基、苯基、萘基、四氢萘基、茚满基及茚基，各基团被一个 R^1 、一个 R^x 及一个 R^2 基团取代；

R^1 为腈、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-3} 酰基 $NH-$ 、 $J-S(O)_m-N(R^c)-$ ，其中 J 为 C_{1-10} 烷基，

或 R^1 为



R^2 独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_m-$ 、 C_{1-3} 烷氧基，及 C_{3-6} 环烷基，任选被 C_{1-3} 烷基取代，各基团可任选部分或完全被卤化；

R^3 与 R^4 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基、氟及氯；

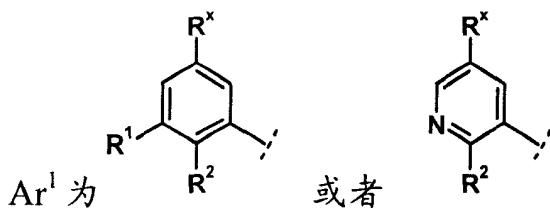
R^6 选自氢与氨基；

n 为 1-2；

R^a 与 R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 烷环基 C_{0-2} 烷基、芳基、 C_{1-5} 烷氧基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基、 C_{1-5} 磺酰基氨基、羟基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、硝基、腈；

或 R^a 选自吡咯烷基、二氢吡咯基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、氮丙啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基；其中关于 R^a 与 R^b 的各芳基、杂环或杂芳基，任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，且其中



R^1 为：

$J-S(O)_2-NH-$ ，其中 J 为 C_{1-5} 烷基，

或 R^1 为腈、 NO_2 、 NH_2 或 C_{1-3} 酰基 $NH-$ ；

其中 $R^x=R^2$ ，各自独立地选自 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基 $S(O)_m-$ 、 C_{1-4} 烷氧基及 C_{3-5} 环烷基，任选被 C_{1-2} 烷基取代，各基团可任选部分或完全被卤化；

R^8 为氢、甲基、乙基、 CH_2OH 及 CH_2OCH_3 。

6. 如权利要求 5 所述的化合物，且其中

R^a 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{0-2} 烷基、苯基、 C_{1-5} 烷氧基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基、羟基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ ；

或 R^a 选自吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶酮基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基，其中关于 R^a 的各苯基、杂环或杂芳基，任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟

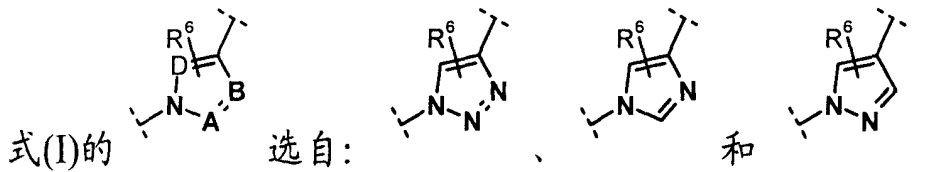
基取代。

7. 如权利要求 6 所述的化合物，且其中

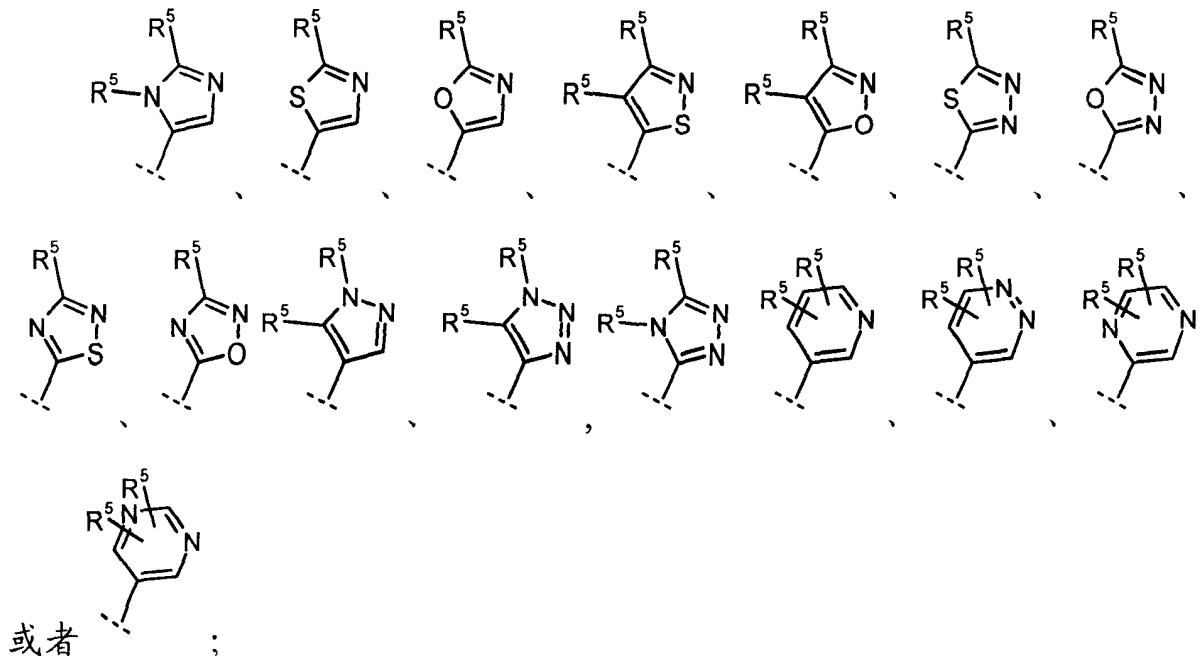
R^a 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基、羟基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$;

或 R^a 选自吗啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基及吡啶基，其中关于 R^a 的各苯基、杂环或杂芳基，任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代。

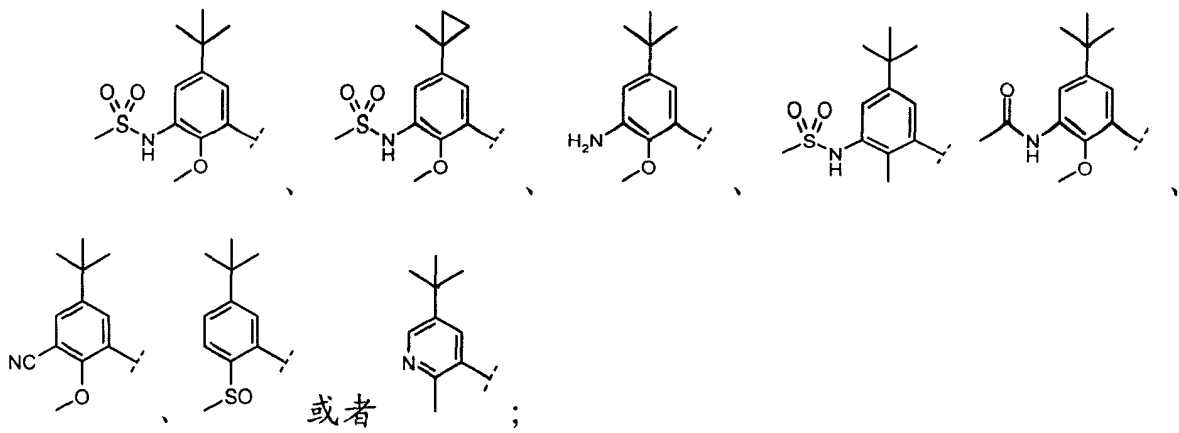
8. 如权利要求 7 所述的化合物，其中



Het 为;



Ar^1 为



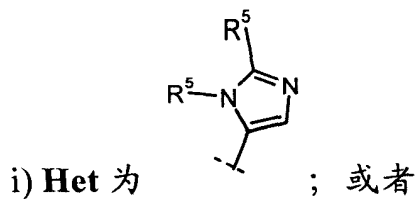
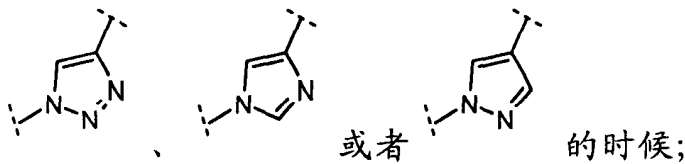
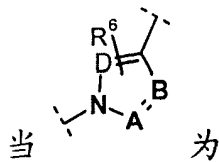
R⁵ 为

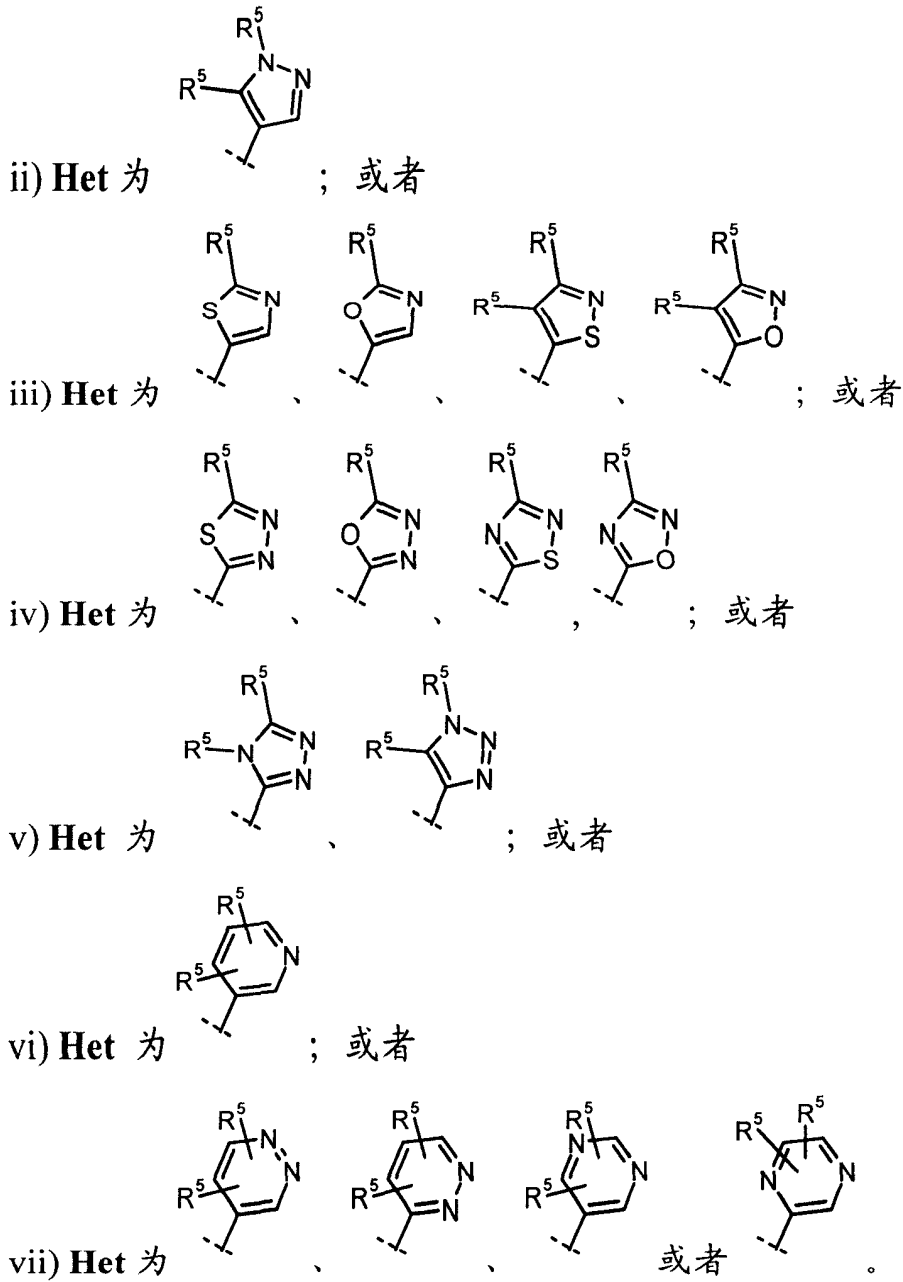
C₁₋₅ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、N(R^a)₂(CH₂)₁₋₂、卤素、C₁₋₃ 烷氧基、羟基、-N(R^a)₂、-CF₃、-CH₂-CF₃、芳基、-S(O)_m-R^a、-NH(CR⁷R⁸)_n-R^a 或 -(CR⁷R⁸)_n-N(R^a)₂，各基团任选被 C₁₋₃ 烷基、卤素或羟基取代，

或 R⁵ 为 -C(O)R^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)NHR^a，

R^a 选自氢、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吡啶基、C₁₋₅ 单或二烷基氨基、芳基氨基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₅ 烷基及 C₁₋₃ 烷氧基，其中关于 R^a 中的各苯基或杂环，任选被氨基、C₁₋₃ 烷基、卤素或羟基取代。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物，且其中





10. 一种化合物，其选自

[2-(4-{1-[5-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯

3-[4-(1-苄基-2-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基

- 基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-乙酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-苯磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-苯甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-苄基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-苄氧基甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(3-苄基-2-乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(3-叔丁基-2-环丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
- 3-[4-(3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-(3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[1-(1-苄基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(1-苄氧基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[5-(2-氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

4-(4-{1-[5-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-环丙基-2H-吡唑-3-基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲基)-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-咪唑-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3,4-二甲基-5-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,2-二乙基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-异丙基-3-甲基

-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-异丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-羟基甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-乙酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-二乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-异丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-环丙基-2-异丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-异丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-环丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-二甲基氨基-

吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-环丙基氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(4-氟-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-环丙基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(环丙基-羟基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[5-(2-二甲基氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-二甲基氨基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-二甲基氨基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-5-甲氧基-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-氟-4-甲基-5-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-氟-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-氟-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-噻唑-5-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-嘧啶-5-基

-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(四氢-呋喃-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯硫基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-甲基-1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[2-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[6-(2-甲基氨基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[6-(2-吗啉-4-基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-4-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-2-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-(2-吗啉-4-基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(1-甲基-2-哌嗪-1-基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-哌嗪-1-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-环己烷)]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吗啉-4-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-(2'-甲基-环丙烷))]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-甲硫基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺, 以及

N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

或其可药用的盐。

11. 权利要求 10 的化合物, 其选自

3-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲基)-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3,4-二甲基-5-(4-吡啶

-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-二甲基氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-环丙基氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-二甲基氨基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-5-甲氧基-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-二甲基氨基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-氟-4-甲基-5-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-氟-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-氟-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-嘧啶-5-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[6-(2-甲基氨基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[6-(2-吗啉-4-基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

或其可药用的盐。

12. 权利要求 10 的化合物, 其选自

3-[4-(2-苯甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(2-苯甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-苄基-2-乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲

烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-叔丁基-2-环丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-异丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-二乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-异丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-环丙基-2-异丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-环丙基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯硫基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[2-甲基

-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-哌嗪-1-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-环己烷)]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吗啉-4-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-(2'-甲基-环丙烷))]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-甲硫基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

3-{4-[2-(1-苄氧基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-环丙

基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(2-苄基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲
烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基
-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰
胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-羟基甲基-3-甲
基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-乙
基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-
基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5,5-二甲基-6,7-
二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-氟基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-
基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-
基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基
-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-
甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲
酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(环丙基-羟基-
甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(2-乙酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-
甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲酰基-3-甲基
-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-二氢-咪唑并
[2,1-b]噻唑-5-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

或其可药用的盐。

13. 权利要求 10 的化合物, 其选自

[2-(4-{1-[5-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯

3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[1-(1-苄基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[5-(2-氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

4-(4-{1-[5-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-环丙基-2H-吡唑-3-基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-异丙

基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-异丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-环丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(4-氟-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[5-(2-二甲基氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-甲基-1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-(2-吗啉-4-基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

或其可药用的盐。

14. 权利要求 10 的化合物，其选自

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-噻唑-5-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺，以及

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

或其可药用的盐。

15. 权利要求 10 的化合物，其选自

3-[4-(2-苄基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基

-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-异丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-羟基甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-二乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-异丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(环丙基-羟基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯硫基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[2-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(1-甲基-2-吡啶-4-基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-(2'-甲基-环丙烷))]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吗啉-4-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-环己烷)]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-甲硫基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺或其可药用的盐。

16. 权利要求 10 的化合物, 其选自

3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-异丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(4-氟-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[5-(2-二甲基氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-甲基-1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-(2-吗啉-4-基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺, 以及

N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

或其可药用的盐。

17. 权利要求 10 的化合物, 其选自

3-[4-(2-苯磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-(3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-氟基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-苯甲酰胺

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-苯甲酰胺, 以及

N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

或其可药用的盐。

18. 一种药物组合物, 其含有药学上有效量的如权利要求 1 所述的化合物, 及一或多种可药用的载剂及/或佐剂。

19. 一种治疗肿瘤疾病的方法, 所述的方法包括对需要的患者给药药物有效量的权利要求 1 的化合物。

20. 一种治疗下述疾病的方法: 骨关节炎、动脉粥样硬化、接触性皮炎、骨再吸收疾病、再灌注损伤、哮喘、多发性硬化、Guillain-Barre 综合征、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、牛皮癣、移植物对宿主疾病、系统红斑狼疮、胰岛素依赖性糖尿病、类风湿性关节炎、中毒性休克综合征、阿尔兹海默氏疾病、糖尿病、炎性肠疾病、急性与慢性疼痛、中风, 单独

或溶解血栓疗法后的心肌梗塞、热损伤、成人呼吸困难综合征(ARDS)、创伤续发的多重器官伤害、急性肾小球肾炎、具有急性炎性成份的皮肤病、急性化脓性脑膜炎、与血液透析有关联的综合征、白细胞去除、与粒细胞输血有关的综合征，坏死性小肠结肠炎，经皮经管腔冠状血管造形术后的再狭窄，外伤性关节炎、败血病、慢性阻塞肺病及充血性心力衰竭，所述的方法包括包括对需要的患者给药药物有效量的权利要求 1 的化合物。

可用作细胞因子产生抑制剂用于治疗慢性炎症疾病的

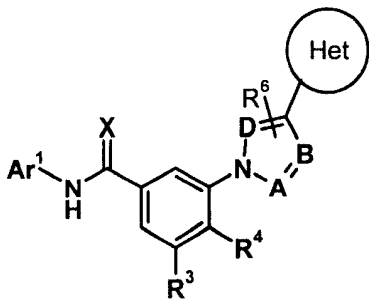
3,4'-杂环基-1,2,3-三唑-1-基-N-芳基苯甲酰胺

申请案数据

本申请案是请求对 2004 年 3 月 9 日提出申请的美国临时申请 60/551,445 的利益。

技术领域

本发明是关于式(I)化合物



本发明化合物会抑制涉及炎症过程的细胞因子的产生，且因此可用于治疗涉及发炎的疾病与病理学症状，例如慢性炎症疾病。本发明还关于制备这些化合物的方法，及包含这些化合物的药物组合物。

背景技术

肿瘤坏死因子(TNF)与白介素-1(IL-1)是为被总称为促炎性细胞因子的重要生物实体，其是在细胞因子介导的疾病上扮演角色。其伴随着数种其他相关分子，介导与感染剂的免疫学识别有关联的炎症响应。此炎症响应是在限制与控制病原感染上扮演一项重要角色。

提高含量的促炎性细胞因子还与多种自身免疫性疾病有关联，例如中毒性休克综合征、类风湿性关节炎、骨关节炎、糖尿病及炎症肠疾病(Dinarello, C.A.等人, 1984, *Rev. Infect. Disease* 6:51)。在这些疾病中，发炎的慢性升高会加重或造成许多已发现的病理生理学。例如，风湿性滑膜组

织变成被炎性细胞侵入，其会造成软骨与骨头的毁坏(Koch, A.E.等人, 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38)。研究指出，由细胞因子介导的炎性变化可能涉及内皮细胞发病原理，包括经皮经管腔冠状血管造形术(PTCA)后的再狭窄(Tashiro, H.等人, 2001 Mar, *Coron Artery Dis* 12(2): 107-13)。一项关于潜在药物干涉这些疾病的重要且被接受的治疗途径，是为降低促炎性细胞因子，例如 TNF(还被称为 TNF α ，呈其经分泌的不含细胞形式)与 IL-1 β 。许多抗细胞因子疗法目前正在临床试验中。功效已在许多自身免疫疾病中以针对抵抗 TNF α 的单株抗体证实(Heath, P., “CDP571: 经设计的人类 IgG4 抗 TNF α 抗体” IBC 细胞因子拮抗剂会议, Philadelphia, PA, 1997 年 4 月 24-5 日)。其包括类风湿性关节炎、节段性回肠炎及溃疡性结肠炎的治疗(Rankin, E.C.C.等人, 1997, *British J. Rheum.* 35:334-342, 与 Stack, W.A.等人, 1997, *Lancet* 349: 521-524)。被认为单株抗体是经由结合至可溶性 TNF α 与细胞膜结合的 TNF 两者，而发挥功能。

可溶性 TNF α 受体已被设计，其会与 TNF α 交互作用。此途径是类似上文关于针对抵抗 TNF α 的单株抗体所述的途径；两种药剂均会结合至可溶性 TNF α ，因此降低其浓度。此建构的一种变型称为恩布瑞尔(Enbrel)(Immunex, Seattle, WA)，最近在关于治疗类风湿性关节炎的第 III 阶段临床试验中展现功效(Brower 等人, 1997, *Nature Biotechnology* 15: 1240)。TNF α 受体的另一种变型，Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche 公司, Nutley, NJ)，已在过敏性肺脏发炎与急性肺脏损伤的各种动物模型中证实功效。Ro 45-2081 为建构自可溶性 55 kDa 人类 TNF 受体的重组嵌合分子，该受体是融合至重链 IgG1 基因的重链区域，并表现于真核细胞中(Renzetti 等人, 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143)。

IL-1 已被牵连为很大数目疾病过程中的免疫学效应子分子。IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)已经在人类临床试验中检验。功效已被证实用于治疗类风湿性关节炎(Anril, Amgen)。在 III 期人类临床试验中，IL-1ra 会在患有败血性休克综合征的病患中降低死亡率(Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492)。

骨关节炎为缓慢进行性疾病，其特征为关节软骨的毁坏。IL-1 是在关节液中，并在骨关节炎关节的软骨基质中被检测出。IL-1 的拮抗剂已被证实会在关节炎的多种实验模式中减少软骨基质成份的降解(Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58)。一氧化氮(NO)为心血管等稳性、神经传递及

免疫功能的介质；其最近已被证实在骨头改造的调节上具有重要作用。细胞因子，例如 IL-1 与 TNF，是为 NO 产生的有效刺激子。NO 是为骨头中的重要调节分子，对于成骨细胞与破骨细胞家系的细胞具有作用(Evans 等人，1996, *J Bone Miner Res.* 11,300)。导致胰岛素依赖性糖尿病的 β 细胞破坏的促进作用，证实对 IL-1 的依赖性。一些此种伤害可经过其他效应子介导，例如前列腺素与前列凝素。IL-1 可经由控制环氧化酶 II 与可诱发的一氧化氮合成酶表现两者的含量，进行此过程(McDaniel 等人，1996, *Proc Soc Exp Biol Med.* 211, 24)。

预期细胞因子制造的抑制剂会阻断可诱发的环氧化酶(COX-2)表现。COX-2 表现已被证实是通过细胞因子而被增加，且咸认为是为负责发炎的环氧化酶的异构重组物(M.K. O'Banion 等人，*Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888)。因此，预期细胞因子例如 IL-1 的抑制剂，会展示抵抗目前以 COX 抑制剂(例如熟知的 NSAID)治疗的病症的功效。这些病症包括急性与慢性疼痛，以及发炎的症征与心血管疾病。

数种细胞因子的升高已在活性炎性肠疾病(IBD)期间被证实。肠 IL-1 与 IL-1ra 的黏膜平衡缺失是存在于患有 IBD 的病患中。内源 IL-1ra 的不充分产生可助长 IBD 的发病原理(Cominelli 等人，1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49)。阿尔滋海默氏疾病的特征为 β -淀粉状蛋白质沉积、神经原纤维缠结及胆碱能机能障碍的存在于整个海马区域中。在阿尔滋海默氏疾病中所发现的结构与代谢伤害，可能是由于 IL-1 的持续升高所致(Holden 等人，1995, *Med Hypotheses*, 45, 559)。IL-1 在人类免疫缺陷病毒(HIV)发病原理上的角色已经被确认。IL-1ra 显示对于急性炎性事件，以及对于 HIV 感染的病理生理学中不同疾病阶段的明显关系(Kreuzer 等人，1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 54)。IL-1 与 TNF 均涉及齿周膜疾病。与齿周膜疾病有关联的破坏性过程可能是由于 IL-1 与 TNF 两者的失调所致(Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266)。

促炎性细胞因子，例如 TNF α 与 IL-1 β ，还为败血性休克及有关联的心肺机能障碍、急性呼吸困难综合征(ARDS)及多发性器官衰竭的重要介质。在一项关于患有败血病的住院病患研究中，已发现 TNF α 及 IL-6 含量与败血病并发症间的相互关系(Terregino 等人，2000, *Ann. Emerg. Med.*, 35, 26)。TNF α 还已牵连与 HIV 感染有关联的恶病质及肌肉退化(Lahdiverta 等人，1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289)。肥胖是与感染、糖尿病及心血管疾病的增加发

生率有关联。TNF α 表现的异常已经被指出关于上述的每一种症状(Loffreda 等人, 1998, *FASEB J.* 12, 57)。已经提出提高含量的 TNF α 是涉及其他进食相关病症, 例如厌食与贪食神经质。在神经性厌食与癌症恶病质之间是画出病理生理学对应(Holden 等人, 1996, *Med Hypotheses* 47, 423)。TNF α 产生的抑制剂 HU-211, 在实验模式中证实会改善密闭脑部伤害的结果(Shohami 等人, 1997, *JNeuroimmunol.* 72, 169)。已知动脉粥样硬化具有炎症成份与细胞因子, 例如 IL-1, 而 TNF 已经被指出会促进疾病。在动物模型中, IL-1 受体拮抗剂证实会抑制脂肪层形成(Elhage 等人, 1998, *Circulation*, 97, 242)。

TNF α 含量是在患有慢性阻塞性肺病的病患气道中被提高, 且其可助长此疾病的发病原理(M.A. Higham 等人, 2000, *Eur. Respiratory J.*, 15, 281)。循环 TNF α 还可助长与此疾病有关联的体重减轻(N. Takabatake 等人, 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.*, 161 (4 Pt 1), 1179)。还已发现提高的 TNF α 含量是与充血性心力衰竭有关联, 且此含量已与疾病严重性有关(A. M. Feldman 等人, 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35, 537)。此外, TNF α 是牵连肺脏(Borjesson 等人, 2000, *Amer. J. Physiol.*, 278, L3-12)、肾脏(Lemay 等人, 2000, *Transplantation*, 69, 959)及神经系统(Mitsuit 等人, 1999, *Brain Res.*, 844, 192)中的再灌注损伤。

TNF α 还为有效破骨细胞原剂, 且是涉及骨再吸收, 与涉及骨再吸收的疾病(Abu-Amer 等人, 2000, *J. Biol. Chem.*, 275, 27307)。其还已被发现高度地表现在患有外伤性关节炎的病患的软骨细胞中(Melchiorri 等人, 2000, *关节炎与风湿病*, 41, 2165)。TNF α 还已被证实是在肾小球肾炎的发展上扮演一项关键角色(Le Hir 等人, 1998, *实验室研究(Laboratory Investigation)*, 78, 1625)。

可诱发的一氧化氮合成酶(iNOS)的异常表现, 是与自发性高血压大白鼠中的高血压有关联(Chou 等人, 1998, *Hypertension*, 31, 643)。IL-1 在 iNOS 的表现上具有一项角色, 因此还可在高血压的发病原理上具有一项角色(Singh 等人, 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867)。

IL-1 还已在小白鼠中证实会引致葡萄膜炎, 其可以 IL-1 阻断剂抑制(Xuan 等人, 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31)。细胞因子, 包括 IL-1、TNF 及 GM-CSF, 已被证实会刺激急性骨髓性白血病胚的增生

(Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65)。IL-1 被证实是为刺激性与过敏性接触性皮炎两者发展所必须。皮上敏化作用可在过敏原的皮上涂敷前, 通过抗 IL-1 单株抗体的给药而被预防(Muller 等人, 1996, *Am J Contact Dermat.* 7, 177)。得自 IL-1 被剔除老鼠的资料显示此细胞因子的关键性涉及发热(Kluger 等人, 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141)。多种细胞因子, 包括 TNF、IL-1、IL-6 及 IL-8, 会引发急性期反应, 其是千篇一律地在发热、抑郁、肌痛、头痛、细胞新陈代谢过盛及多重内分泌与酶响应中(Beisel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813)。这些炎性细胞因子的产生是迅速地跟随在创伤或致病生物体侵入之后。

其他促炎性细胞因子已经与多种疾病状态有关联。IL-8 是与嗜中性白细胞的流入发炎或损伤位置中相互关联。抵抗 IL-8 的阻断性抗体已于急性发炎中证实 IL-8 在与嗜中性白细胞有关联的组织伤害中的角色(Harada 等人, 1996, *今日分子医药* 2,482)。因此, IL-8 产生的抑制剂可用于治疗主要通过嗜中性白细胞介导的疾病, 例如中风与心肌梗塞, 单独或在溶解血栓疗法之后, 热损伤、成人呼吸困难综合征(ARDS)、创伤续发的多种器官伤害、急性肾小球肾炎、具有急性炎性成份的皮肤病、急性含脓脑膜炎或其他中枢神经系统病症、血液透析、白细胞去除、粒细胞输血有关联的综合征及坏死性小肠结肠炎。

鼻病毒是触发各种促炎性细胞因子的产生, 主要为 IL-8, 其会造成征候病, 例如急性鼻炎(Winther 等人, 1998, *Am J Rhinol.* 12, 17)。

通过 IL-8 达成的其他疾病, 包括心肌缺血与再灌注、炎性肠疾病及许多其他疾病。

促炎性细胞因子 IL-6 已经牵连急性期响应。IL-6 为多种肿瘤疾病中的生长因子, 包括多发性骨髓瘤及相关浆细胞恶液质(Treon 等人, 1998, *血液学的现行见解* 5: 42)。其还已被证实是为中枢神经系统内发炎的重要介质。提高含量的 IL-6 已被发现在数种神经病症中, 包括 AIDS 痴呆症复征、阿尔兹海默氏疾病、多发性硬化、系统红斑狼疮、CNS 损伤及病毒与细菌脑膜炎(Gruol 等人, 1997, *Molecular Neurobiology* 15:307)。IL-6 还在骨质疏松症中扮演一项重要角色。在老鼠模式中, 其已被证实会影响骨再吸收, 并诱发破骨细胞活性(Ershler 等人, 1997, *发展与比较免疫学* 21: 487)。显著的细胞因子差异, 例如 IL-6 含量, 是在活体内存在于正常骨头与得自患有

柏哲德氏病的病患骨头的破骨细胞之间(Mills 等人, 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16)。许多细胞因子已被证实是涉及癌症恶病质。恶病质的关键参数的严重性, 可经由以抗 IL-6 抗体或以 IL-6 受体拮抗剂治疗而被降低(Strassmann 等人, 1995, *Cytokins Mol Ther.* 1, 107)。数种传染性疾病, 例如流行性感冒, 显示 IL-6 及 IFN α 为病征形成与宿主防御两者中的关键因子(Hayden 等人, 1998, *J Clin Invest.* 101, 643)。IL-6 的过度表现已牵连多种疾病的病理学, 包括多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎、Castleman 氏疾病、牛皮癣及断经后骨质疏松症(Simpson 等人, 1997, *Protein Sci.* 6, 929)。会干扰细胞因子包括 IL-6 与 TNF 产生的化合物, 是在老鼠中有效阻断被动皮肤过敏反应(Scholz 等人, 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050)。

GM-CSF 为另一种促炎性细胞因子, 与多种治疗疾病有关。其不仅影响干细胞的增生与分化, 还调节涉及急性与慢性发炎的数种其他细胞。使用 GM-CSF 的治疗已在多种疾病状态中尝试, 包括烧伤的伤口愈合, 皮肤移植消退, 以及细胞抑制与放射疗法所引致的黏膜炎(Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13: 149)。GM-CSF 还显示是在与 AIDS 疗法相关的巨噬细胞家系细胞中, 在人类免疫缺陷病毒(HIV)的复制上扮演一项角色(Crowe 等人, 1997, *白细胞生物学期刊* 62, 41)。支气管炎性哮喘的特征为肺脏中的炎性过程。在所涉及的细胞因子中, 尤其是包括 GM-CSF(Lee, 1998, *J R Coll Physicians Lond* 32, 56)。

干扰素 γ (IFN γ) 是牵连多种疾病。其是与增加的胶原沉积有关联, 该沉积是为移植物-对-宿主疾病的中枢组织病理学特征(Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22)。于肾脏移植后, 病患被诊断出患有急性骨髓性白血病。外周血液细胞因子的回顾分析, 发现提高含量的 GM-CSF 与 IFN γ 。这些提高的含量是与外周血液白细胞计数上升相符(Burke 等人, 1995, *Leuk Lymphoma.* 19, 173)。胰岛素依赖性糖尿病(第 1 型)的发展可与产生 IFN γ 的 T-细胞的胰岛细胞蓄积有关联(Ablumunits 等人, 1998, *J Autoimmun.* 11, 73)。IFN γ 伴随着 TNF、IL-2 及 IL-6, 会在中枢神经系统中的损伤发展成疾病例如多发性硬化(MS)与 AIDS 痴呆症复征之前, 导致大部分末梢 T-细胞的活化作用(Martino 等人, 1998, *AnnNeurol.* 43,340)。动脉粥样硬化性损伤会造成可能会导致心脏与大脑梗塞的动脉疾病。许多经活化的免疫细胞是存在于这些损伤中, 主要为 T-细胞与巨噬细胞。这些细胞会产生大量促炎性细

胞因子, 例如 TNF、IL-1 及 IFN γ 。咸认这些细胞因子是涉及会促进周围血管平滑肌细胞的细胞凋零或程式化细胞死亡, 而造成动脉粥样硬化性损伤(Geng, 1997, *Heart Vessel Suppl* 12, 76)。过敏性病患会在以黄蜂毒液激发之后, 产生对 IFN γ 专一的 mRNA(Bonay 等人, 1997, *Clin Exp Immunol.* 109,342)。许多细胞因子的表现, 包括 IFN γ , 已证实在延迟型过敏性反应之后会增加, 因此显示 IFN γ 在异位性皮炎中角色(Szepietowski 等人, 1997, *Br J Dermatol.* 137, 195)。组织病理学与免疫组织学研究是在致死脑型虐病例中进行。已发现在其他细胞因子中尤其是提高 IFN γ 的证据, 显示在此疾病中的角色(Udomsangpetch 等人, 1997, *Am J Trop Med Hyg.* 57, 501)。从由基物种在各种传染性疾病发病原理中的重要性已被建立。一氧化氮合成途径是经活化, 以经由促炎性细胞因子例如 IFN γ 的诱发, 对于被某些病毒的感染作响应(Akaike 等人, 1998, *Proc Soc Exp Biol Med.* 217 64)。慢性感染 B 型肝炎病毒(HBV)的病患可发展肝硬化与肝细胞癌。在 HBV 转基因老鼠中的病毒基因表现与复制, 可通过被 IFN γ 、TNF 及 IL-2 介导的转录后机制压抑(Chisari 等人, 1995, *Springer Semin Immunopathol.* 17, 261)。IFN γ 可选择性地抑制细胞因子所引致的骨再吸收。已显示是经由一氧化氮(NO)的中介如此进行, 一氧化氮为骨头改造的重要调节分子。NO 可涉及作为骨质疾病的介质, 此种疾病例如: 类风湿性关节炎、肿瘤有关联的骨质溶解及断经后骨质疏松症(Evans 等人, 1996, *J Bone Miner Res.* 11,300)。使用基因缺乏老鼠的研究已证实, IFN γ 的 IL-12 依赖性产生是在早期寄生生长的控制上具关键性。虽然此过程是与一氧化氮无关, 但慢性感染的控制确实显示为 NO 依赖性(Alexander 等人, 1997, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*352, 1355)。NO 为重要血管扩张剂, 且有关于其在心血管休克中的角色的令人信服证据存在(Kilbourn 等人, 1997, *Dis Mon.* 43, 277)。IFN γ 是为一些疾病例如节段性回肠炎与炎性疾病(IBD)中慢性肠发炎的进展所需要, 推测是经过 CD4⁺淋巴细胞的中介, 可能有 TH1 表现型的中介(Sartor 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10 补充 2,43)。提高的血清 IgE 含量是与各种异位疾病有关联, 例如支气管性哮喘与异位性皮炎。IFN γ 的含量是与血清 IgE 负关联, 这指出 IFN γ 在异位病患中的角色(Teramoto 等人, 1998, *Clin Exp Allergy* 28, 74)。

WO 01/01986 公开了特定化合物, 被主张具有抑制 TNF- α 的能力。于

WO 01/01986 中所公开了的某些化合物显示有效治疗下列疾病：与 HIV 感染有关联的痴呆症、青光眼、视觉神经病、视神经炎、视网膜绝血、雷射所引致的视觉伤害、手术或创伤所引致的增生性玻璃体视网膜病、大脑绝血、缺氧-绝血、低血糖、软骨藻酸中毒、缺氧症、一氧化碳或锰或氰化物中毒、亨丁顿氏疾病、阿尔滋海默氏疾病、巴金森氏病、脑膜炎、多发性硬化及其他髓鞘脱失病、肌萎缩性侧索硬化、头部与脊髓创伤、猝发、搐搦、橄榄体桥脑小脑萎缩、神经病理性疼痛综合征、糖尿病患者神经病、HIV 相关神经病、MERRF 与 MELAS 综合征、Leber 氏疾病、Wernicke 氏脑病、Rett 综合征、高半胱胺酸尿、高脯胺酸血症、血高半胱胺酸过多、非酮病高甘胺酸血症、羟丁酸胺基酸尿、亚硫酸盐氧化酶不足、合并的系统疾病、铅中毒性脑病、Tourett 氏综合征、肝脑病、药瘾、药物容许度、药物依赖性、抑郁、焦虑及精神分裂症。WO 02/32862 公开了促炎性细胞因子包括 TNF α 的抑制剂，被主张可在肺脏中用于治疗因吸入烟雾例如香烟烟雾所造成的急性与慢性发炎。TNF α 拮抗剂显然还可用于子宫内膜组织异位形成的治疗，参阅 EP 1022027 A1。因弗利西马(infliximab)在关于 RA 的临床试验中，还已显示可用于治疗各种炎性疾病，包括 Behcet 氏疾病、葡萄膜炎及关节黏连脊椎炎。胰腺炎还可通过炎性介质产生进行调节，参阅 J Surg Res 2000 年 5 月 15 日 90(2)95-101; Shock 1998 年 9 月 10(3): 160-75。p38 MAP 激酶途径是在 B.伯革多(burgdorferi)诱出的发炎中扮演一项角色，且可用于治疗通过 Lyme 疾病剂所引致的发炎。Anguita, J.等人，免疫学期刊，2002, 168: 6352-6357。

会调节一或多种前文所提及炎性细胞因子的释出的化合物，可用于治疗与这些细胞因子释出有关联的疾病。例如，WO 98/52558 是公开了杂芳基脲化合物，其经显示可用于治疗细胞因子介导的疾病。WO 99/23091 是公开了另一种脲化合物，其可作为消炎剂使用。WO 99/32463 是关于芳基脲类，及其在治疗细胞因子疾病与蛋白分解酶介导的疾病上的用途。WO 00/41698 是公开了芳基脲类，据言可用于治疗 p38 MAP 激酶疾病。

具抵抗 p38 MAP 激酶活性的化合物还可用于治疗各种类型的癌症，如 WO 03/068223 中所述。

美国专利 5,162,360 是公开了 N-取代的芳基-N'-杂环族取代的脲化合物，其是被描述为可用于治疗高胆固醇血症与动脉硬化。二取代的芳基与

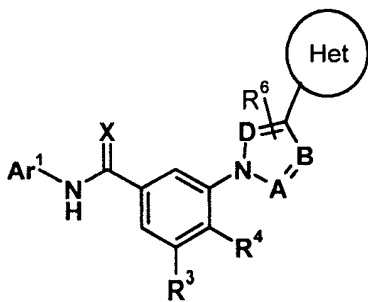
杂芳基化合物还公开了于 US 专利 6,080,763; 6,319,921; 6,297,381 及 6,358,945 中。专利中的化合物被主张具有抗细胞因子活性, 且因此可用于治疗与发炎有关联的疾病。

上文引述的研究工作均支持以下原则, 细胞因子产生的抑制将有益于治疗细胞因子介导的疾病。因此, 仍需要治疗这些疾病的小分子抑制剂, 具有最优选化的功效、药物动力学及安全性作用形态。

发明内容

上文引述的研究工作均支持以下原则, 以小分子化合物抑制细胞因子产生将有益于治疗各种疾病状态。

因此, 本发明的一项目的是为提供式(I)化合物

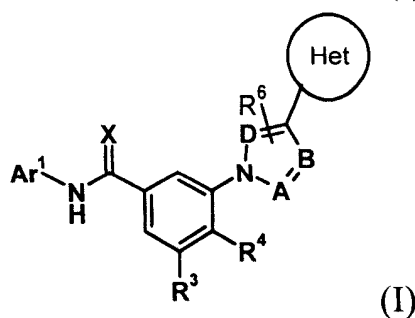


本发明的进一步目的是为提供使用新颖本发明化合物, 治疗细胞因子介导涉及发炎的疾病与病理学症状的方法, 例如慢性炎性疾病。

本发明的又进一步目的是为提供药物组合物, 及制备上文所提及的新颖化合物的方法。

发明详述

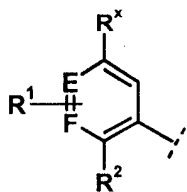
于最广义的一般性具体实施例中, 其是提供式(I)化合物

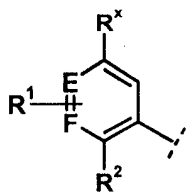


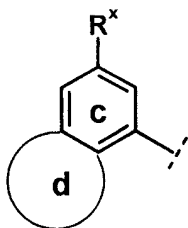
其中:

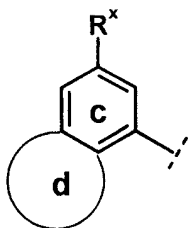
Ar¹选自如下的(i)、(ii)及(iii):

i) 被 R¹、R²及 R^x取代的碳环,



ii) , 其中 E 或 F 之一为氮, 而另一个为碳, R¹ 是以共价方式连接至 E 或 F, 且当氮为 N-R¹ 时, E 与 F 之间的双键不存在;



(iii) , 其中 c 为苯并环, 经稠合至环 d, 后者是为 5-7 员杂环, 任选被氧代基(=O)以及一至二个各自独立为 H 或 C₁₋₃ 烷基的 R 基团取代;

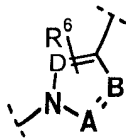
R¹ 选自氢、NO₂、-N(R^c)₂、J-C(O)-N(R^c)-、J-S(O)_m-N(R^c)-、C₁₋₆ 烷基 S(O)_m-、或 R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₅ 烷氧基或 C₃₋₇ 环烷氧基、C₁₋₅ 烷硫基或 C₃₋₇ 环烷硫基、C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 烷氧基羰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₅ 酰基氨基、C₂₋₅ 烯基、C₂₋₅ 炔基、杂环、杂环 C₁₋₆ 烷基、杂芳基、杂芳基 C₁₋₆ 烷基及腈; 前述的每一个基团在可能的情况下, 任选部分或完全被卤化, 或任选进一步被烷基磺酰基氨基、氨基羧基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、氧代基、硝基或腈取代;

R² 选自:

氢、卤素、腈、C₁₋₅ 烷基 S(O)_m-、芳基 S(O)_m、J-O-C(O)-O-、N(R^c)₂-C(O)-(CH₂)_n、C₁₋₆ 乙酰基、芳酰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₅ 环烷氧基、C₁₋₅ 烷基 C₁₋₅ 烷氧基、羟基、羟基 C₁₋₅ 烷基, 及氨基, 任选被 C₁₋₅ 烷基、芳基或芳基 C₁₋₅ 烷基单-或二取代; 前述的每一个基团在可能的情况下, 任选部分或完全被卤化, 或任选进一步被 C₁₋₃ 烷基、烷基磺酰基氨基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、氧代基、硝基或腈取代;

各 R^x 选自 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基, 各基团任选被 C₁₋₃ 烷基取代, 且任选部分或完全被卤化, C₁₋₄ 酰基、芳酰基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₅ 烷基 S(O)_m-, 各基团可任选部分或完全被卤化, 卤素、C₁₋₆ 烷氧基羰基、碳环磺酰基;

各 R^c 是独立为氢或 C₁₋₅ 烷基;



式(I)的 中的 D、A 及 B，各自独立地选自 N 或 CH，其中氢原子任选被 R⁶ 置换；

Het 为杂环族或杂芳基环，其中 Het 任选被一至三个 R⁵ 取代；

m 为 0、1 或 2；

J 选自 C₁₋₁₀ 烷基和 C₃₋₇ 环烷基，各基团任选被 R^b 取代；

R³、R⁴、R⁶、R⁷ 及 R⁸ 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₅ 烷基 C₁₋₅ 烷氧基、羟基、羧基 C₁₋₅ 烷基，或任选被 C₁₋₅ 烷基、芳基或芳基 C₁₋₅ 烷基单-或二取代的氨基；

R⁵ 为：

R^a、-O-R^a、-S(O)_m-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)-R^a、-NH(CR⁷R⁸)_n-R^a、N(R^a)₂-(CH₂)₁₋₂、-(CR⁷R⁸)_n-R^a、-O(CR⁷R⁸)_n-R^a、-C(O)-O(CR⁷R⁸)_n-R^a、-C(O)(CR⁷R⁸)_n-R^a、-C(O)C(O)R^a、-C(O)C(O)OR^a、-C(O)NHR^a 或 -C(O)NH(CR⁷R⁸)_n-，各基团任选被 C₁₋₃ 烷基、卤素或羟基取代，

其中 n 为 1-5；

或 R⁵ 为芳基、杂芳基或杂环基，各基团任选被 R^a 取代；

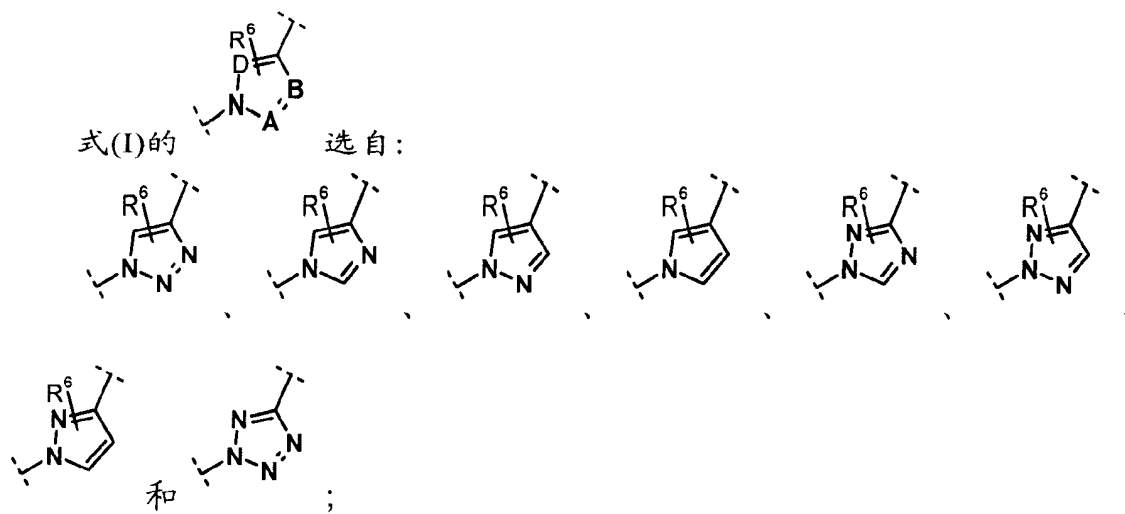
R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、羧基 C₁₋₅ 烷基、C₂₋₅ 链烯基、C₂₋₅ 炔基、碳环、碳环 C₀₋₂ 烷基、芳基、杂环、杂芳基、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₅ 烷硫基、氨基、C₁₋₅ 烷基氨基、C₁₋₅ 二烷基氨基、芳基氨基、芳基 C₁₋₅ 烷基氨基、二芳基氨基、C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 烷氧基羰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₅ 酰基氨基，前述的每一个基团任选部分或完全被卤化，或 R^a 与 R^b 选自 C₁₋₅ 烷基磺酰基氨基、羟基、氧代基、卤素、-CF₃、-CH₂-CF₃、硝基及腈，其中关于 R^a 与 R^b 的各碳环、杂环或杂芳基，任选被氨基、C₁₋₃ 烷基、卤素或羟基取代；

且

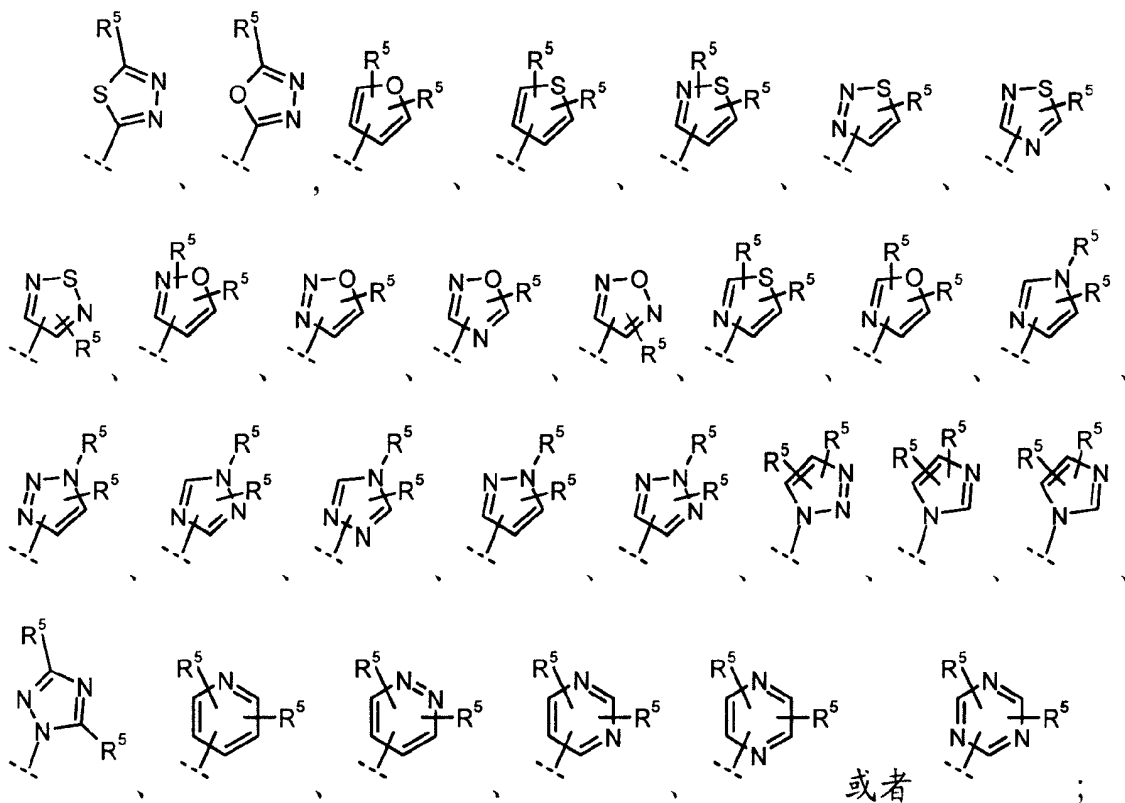
X 为 O 或 S，

或其可药用的盐、酸、酯类或异构体。

于另一项具体实施例中，其是提供如上述的式(I)化合物，且其中



Het 为



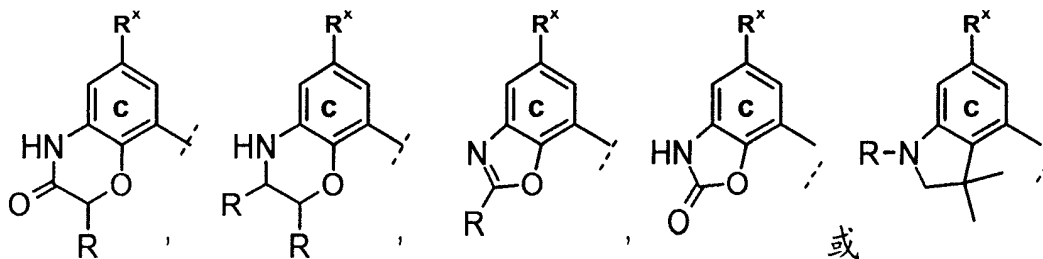
J 选自 C_{1-10} 烷基、芳基及 C_{3-7} 环烷基，各基团任选被 R^b 取代；

R^2 独立选自氢、 $J-O-C(O)-O-$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 乙酰基、芳酰基、

卤素、甲氧羰基、苯磺酰基、 C_{1-5} 烷基 $S(O)_m$ -及 C_{3-7} 环烷基，任选被 C_{1-3} 烷基取代，各 R^2 在可能的情况下，可任选部分或完全被卤化；

R^1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基 $S(O)_m$ -、 $J-S(O)_m-N(R^c)$ -、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、 $NH_2-C(O)-(CH_2)_n$ -、 $(R^c)_2NC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-5} 酰基 NH -、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ ，杂芳基，选自吡唑、三唑、咪唑及四唑，及脞；

环 d 为 5-6 员杂环，以致环 c 与 d 是稠合以形成下列：



其中各 R 是独立为 H 或 C_{1-3} 烷基；

R^3 与 R^4 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基及卤素；

n 为 1-4；

R^a 与 R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{0-2} 烷基、芳基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 烷基磺酰基氨基、羟基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、硝基、脞，或 R^a 与 R^b 选自：杂环，选自吡咯烷基、二氢吡咯基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧环戊酮、1,3-二氧环己酮、1,4-二氧环己基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、氮丙啶基、硫杂环己基、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、硫杂环戊基、四亚甲基亚砷及四亚甲基砷，

与杂芳基，选自噻吩基、呋喃基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡喃基、喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、二氮杂萘基、吲唑基、三唑基、吡唑并[3,4-b]嘧啶基、嘌呤基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、杀结核菌素基(tubercidinyl)、噁唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-b]吡啶基；其中关于 R^a

与 R^b 的各芳基、杂环或杂芳基，任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代；且 X 为 O 。

在又另一项具体实施例中，其是提供如刚才在上述的式(I)化合物，且其中

Ar^1 选自(i)与(ii)；

R^5 为：

a) R^a 、 $-O-R^a$ 、 $-S(O)_m-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2-(CH_2)_{1-2}-$ 、 $-NH(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-(CR^7R^8)_n-R^a$ 或 $-O(CR^7R^8)_n-R^a$ ；

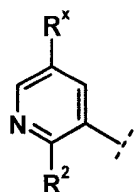
或 R^5 为：

b) $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-C(O)(CR^7R^8)_n-R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(O)NH(CR^7R^8)_n-$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 或 $-C(O)C(O)OR^a$ ；

各上述 R^5 任选被 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代，且其中 n 为 1-3。

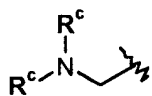
在又另一项具体实施例中，其是提供如刚才在上述的式(I)化合物，且其中

Ar^1 为：



或 Ar^1 为环丁基、苯基、萘基、四氢萘基、茚满基及茚基，各被一个 R^1 、一个 R^x 及一个 R^2 基团取代；

R^1 为腈、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-3} 酰基 $NH-$ 、 $J-S(O)_m-N(R^c)-$ ，其中 J 为 C_{1-10} 烷基，或 R^1 为



R^2 独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_m-$ 、 C_{1-3} 烷氧基，及 C_{3-6} 环烷基，任选被 C_{1-3} 烷基取代，各基团可任选部分或完全被卤化；

R^3 与 R^4 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基、氟及氯；

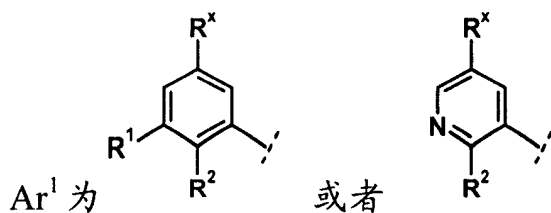
R^6 选自氢与氨基；

n 为 1-2；

R^a 与 R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 烷环基、 C_{0-2} 烷基、芳基、 C_{1-5} 烷氧基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基、 C_{1-5} 磺酰基氨基、羟基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、硝基、腈；

或 R^a 选自吡咯烷基、二氢吡咯基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、氮丙啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基；其中关于 R^a 与 R^b 的各芳基、杂环或杂芳基，任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代。

在又再另一项具体实施例中，其是提供如刚才在上述的式(I)化合物，且其中



R^1 为：

J-S(O)₂-NH-，其中 J 为 C_{1-5} 烷基，

或 R^1 为腈、NO₂、NH₂ 或 C_{1-3} 酰基 NH-；

其中 $R^x=R^2$ ，各自独立地选自 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基 S(O)_m-、 C_{1-4} 烷氧基，及 C_{3-5} 环烷基，任选被 C_{1-2} 烷基取代，各基团可任选部分或完全被卤化；

R^8 为氢、甲基、乙基、CH₂OH 及 CH₂OCH₃。

在又另一项具体实施例中，其是提供如刚才在上述的式(I)化合物，且其中

R^a 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{0-2} 烷基、苯基、 C_{1-5} 烷氧基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-3} 酰基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基、羟基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ ；

或 R^a 选自吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶酮基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基，其中关于 R^a 的各苯基、杂环或杂芳基，任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟

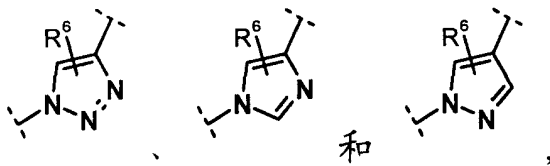
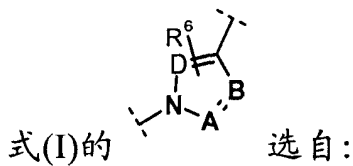
基取代。

在又另一项具体实施例中，其是提供如刚才在上述的式(I)化合物，且其中

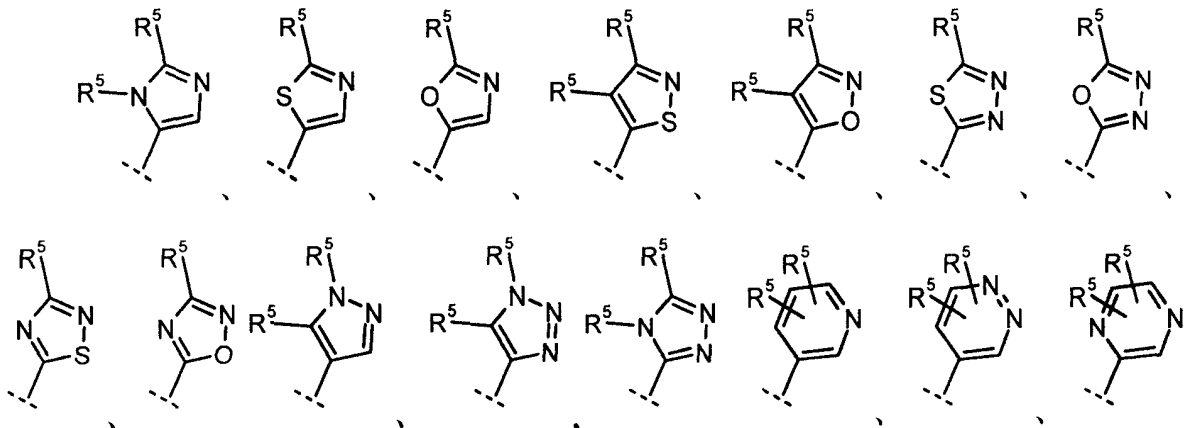
R^a 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、氨基、 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 二烷基氨基、芳基氨基、芳基 C_{1-5} 烷基氨基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-5} 酰基氨基、羟基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$;

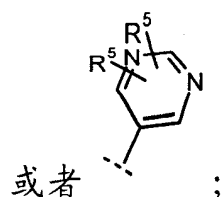
或 R^a 选自吗啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯烷基及吡啶基，其中关于 R^a 的各苯基、杂环或杂芳基，任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代。

在又另一项具体实施例中，其是提供如刚才在上述的式(I)化合物，且其中

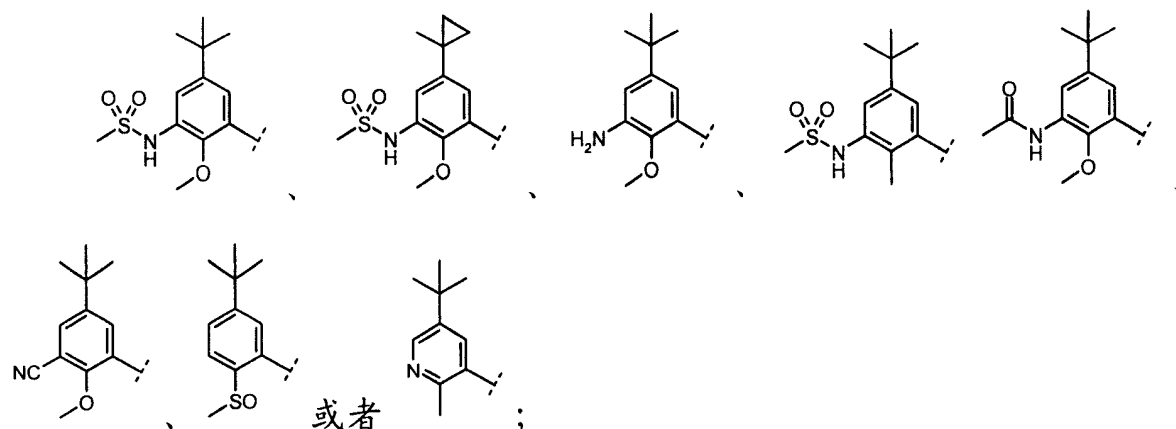


Het 为:





Ar^1 为

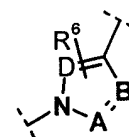


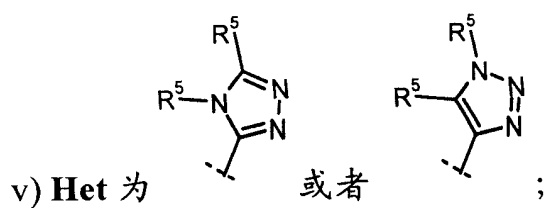
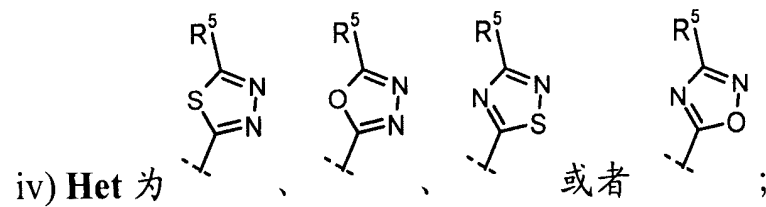
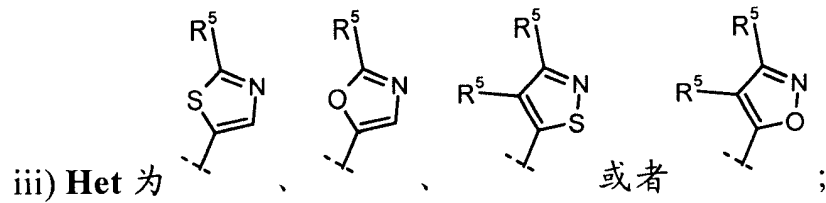
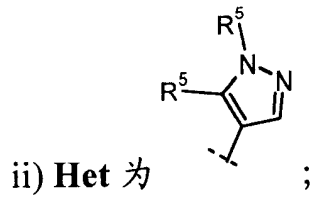
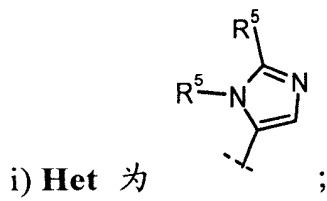
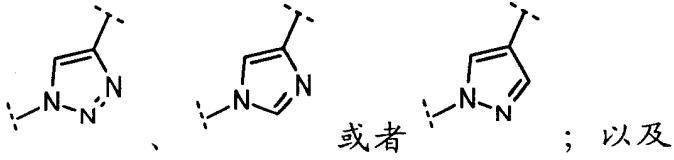
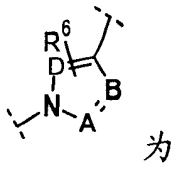
R^5 为

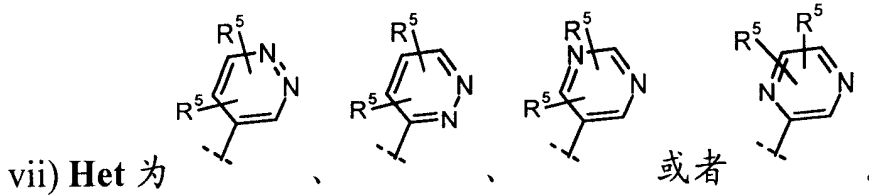
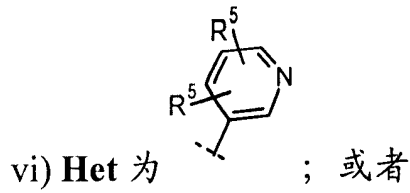
C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $N(R^a)_2(CH_2)_{1-2}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、羟基、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、芳基、 $-S(O)_m-R^a$ 、 $-NH(CR^7R^8)_n-R^a$ 或 $-(CR^7R^8)_n-N(R^a)_2$ ，各基团任选被 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代，

或 R^5 为 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)C(O)R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ ，

R^a 选自氢、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吡啶基、 C_{1-5} 单或二烷基氨基、芳基氨基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-5} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基，其中关地 R^a 的各苯基或杂环任选被氨基、 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基取代。

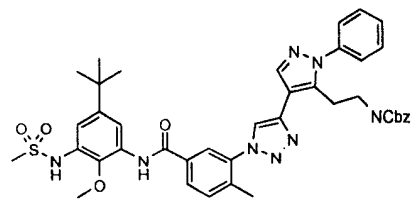
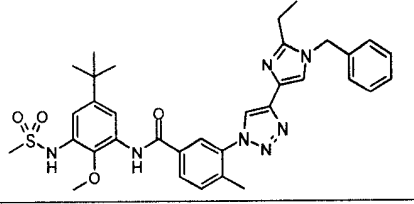
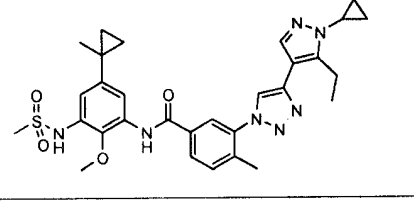
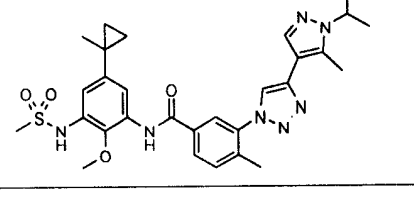
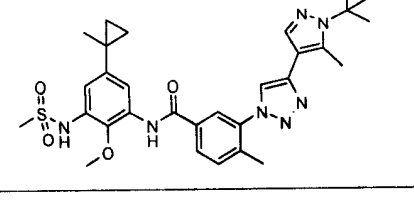
下列为与  组合的 Het 的较优选具体实施例，且其中式(I)的 Ar^1 ，X， R^3 ， R^4 均如上文所提供的最初七项具体实施例的任一项中的定义，且其中：

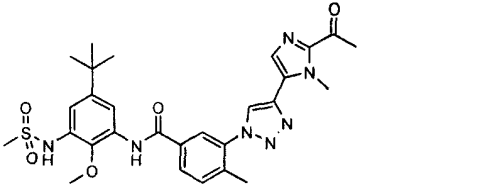
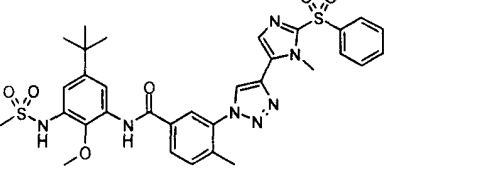
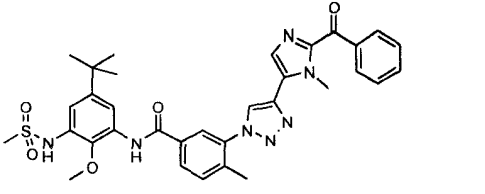
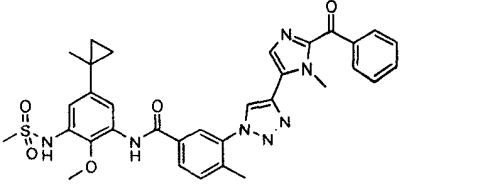
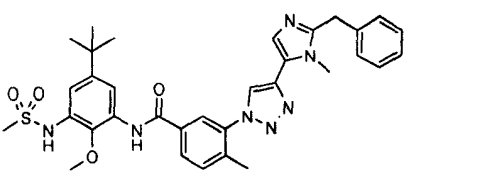
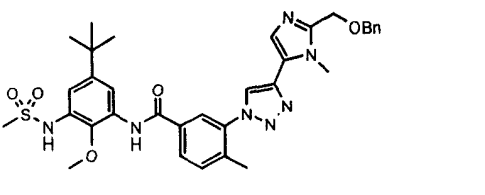
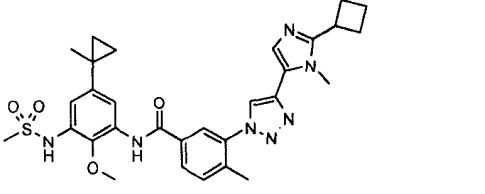
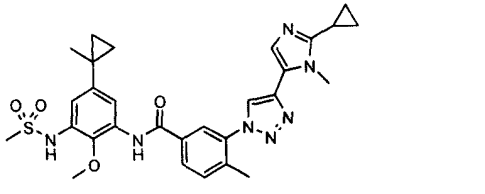


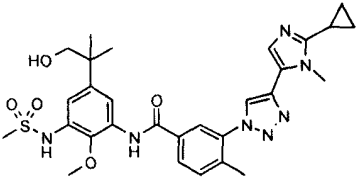
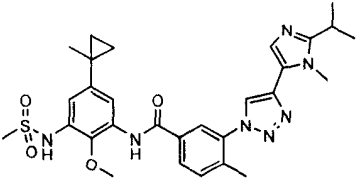
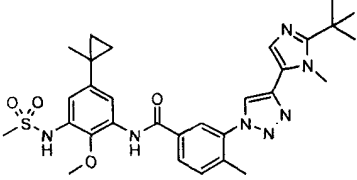
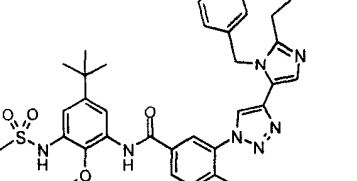
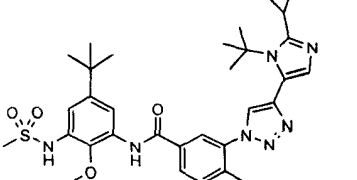
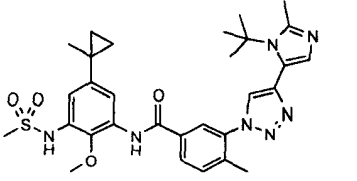
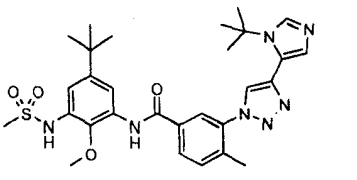
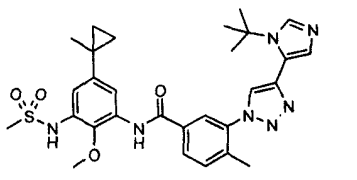


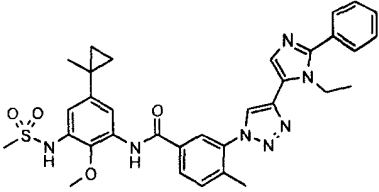
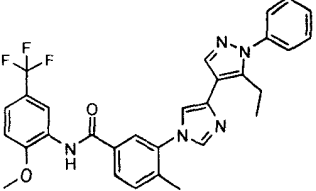
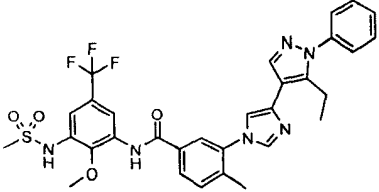
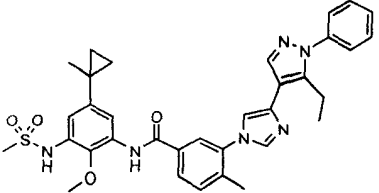
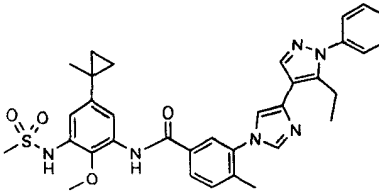
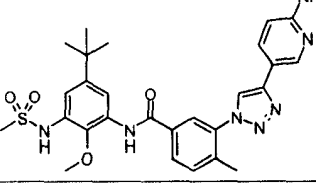
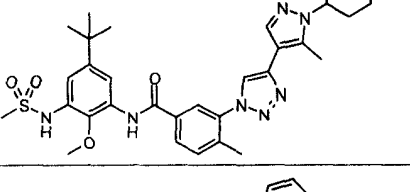
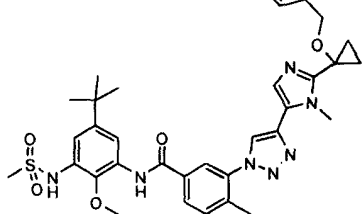
下列为本发明的代表性化合物，其可根据如下的一般流程与实施例制成：

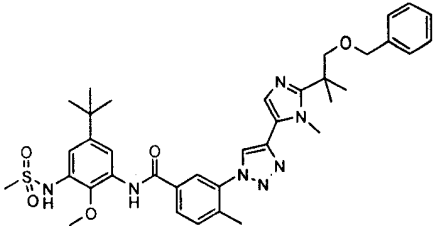
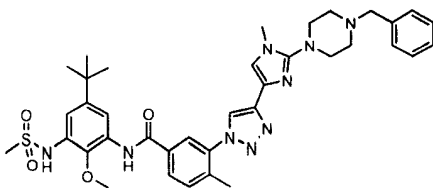
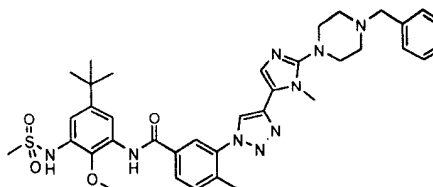
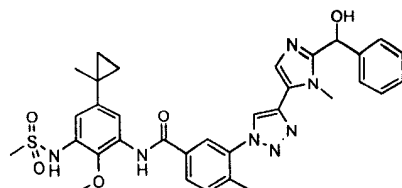
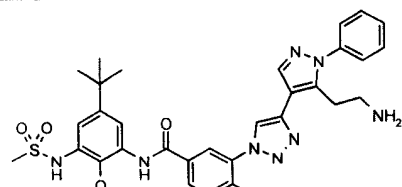
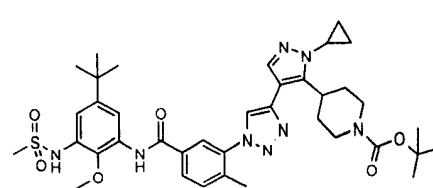
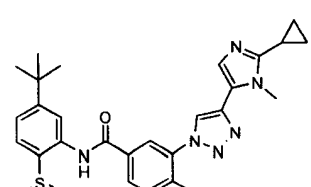
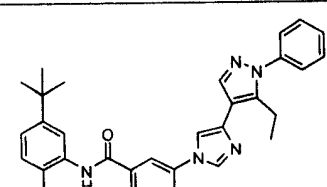
表 I

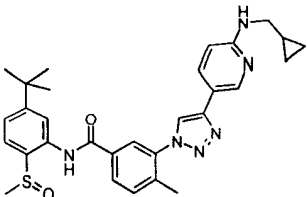
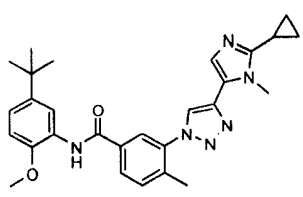
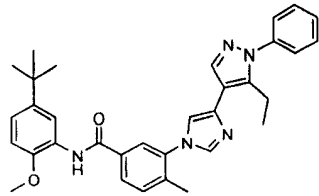
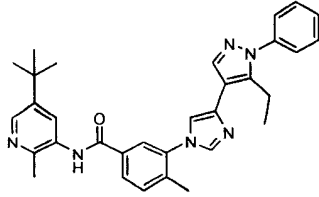
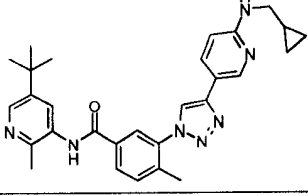
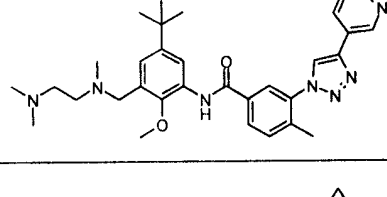
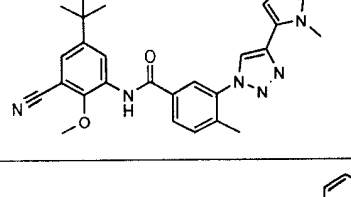
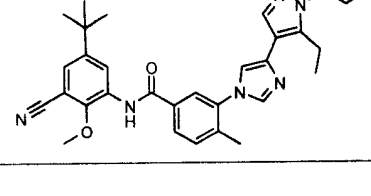
结 构	名 称
	[2-(4-{1-[5-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸苄基酯
	3-[4-(1-苄基-2-乙基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

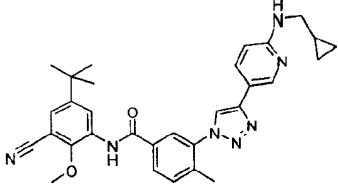
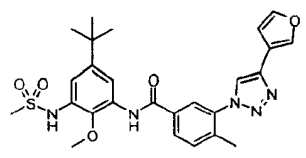
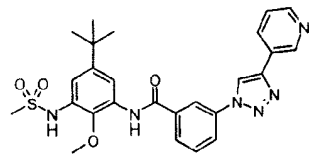
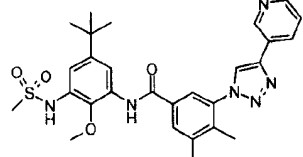
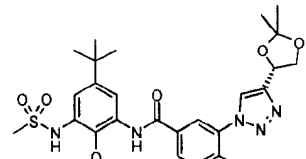
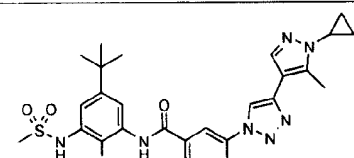
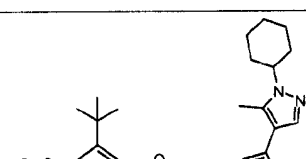
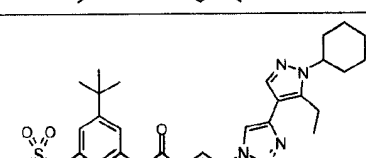
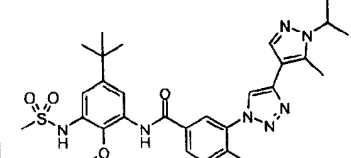
结 构	名 称
	3-[4-(2-乙酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-苯磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-苯甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-苯甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-苄基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-苄氧基甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

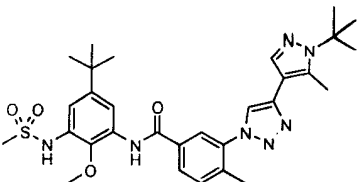
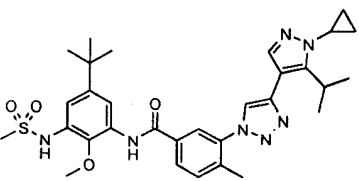
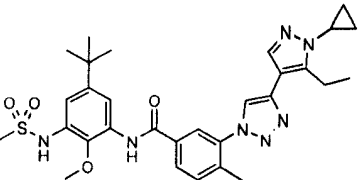
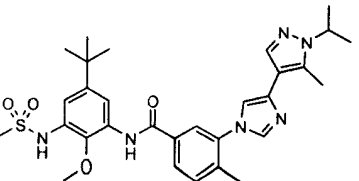
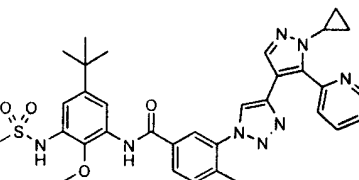
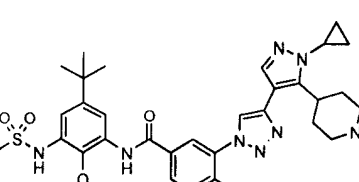
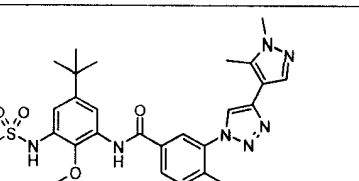
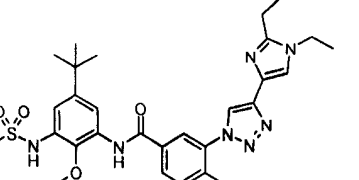
结 构	名 称
	3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(3-苄基-2-乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(3-叔丁基-2-环丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺

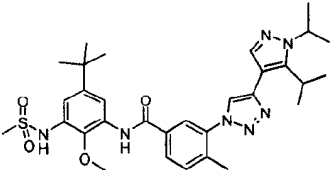
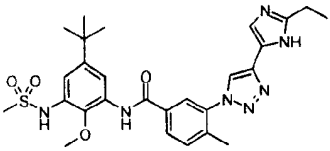
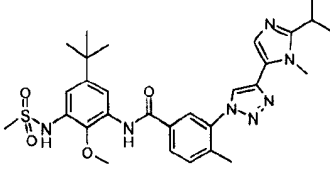
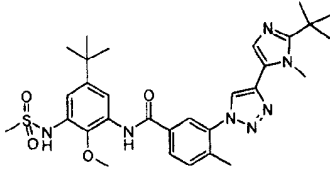
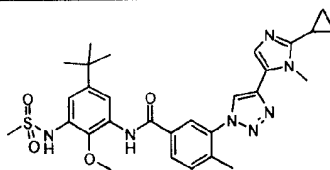
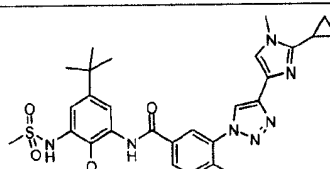
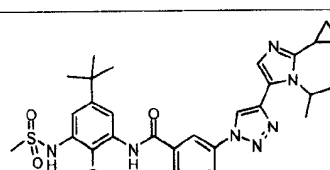
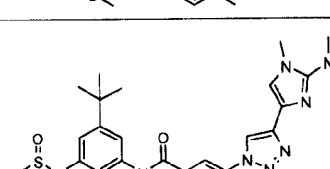
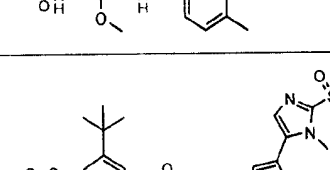
结 构	名 称
	3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-(3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-{4-[1-(1-苄基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-{4-[2-(1-苄氧基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

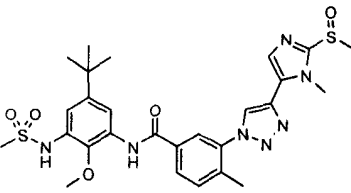
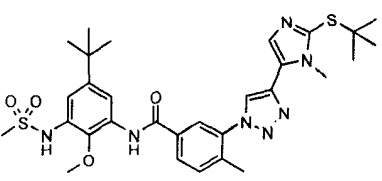
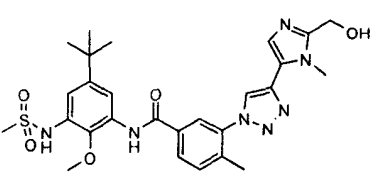
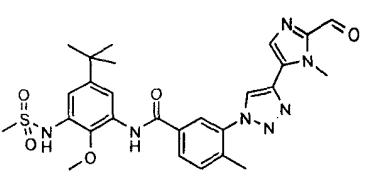
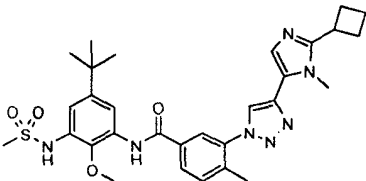
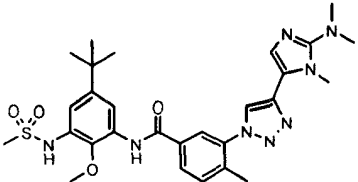
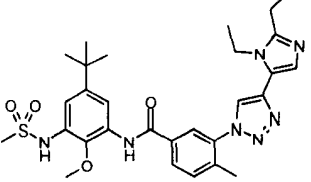
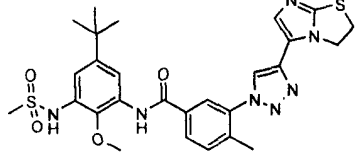
结构	名称
	3-{4-[2-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-{4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-{4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺
	3-{4-[5-(2-氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺
	4-(4-{1-[5-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-环丙基-2H-吡唑-3-基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯
	N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

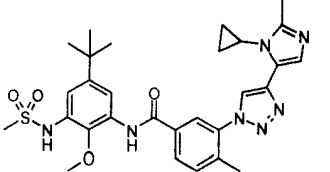
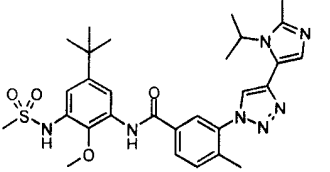
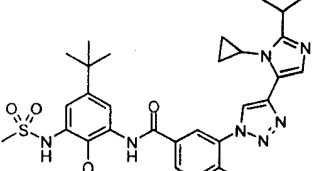
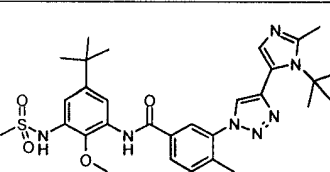
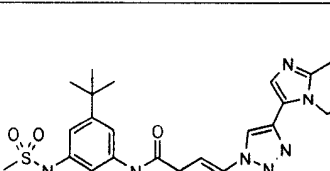
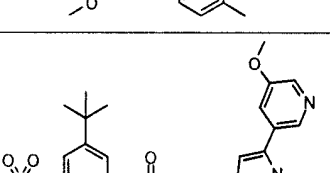
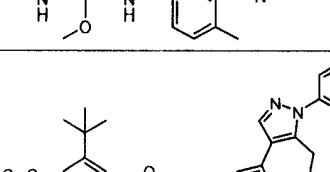
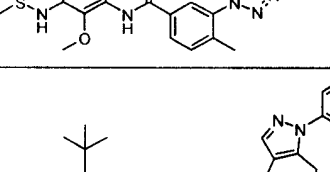
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

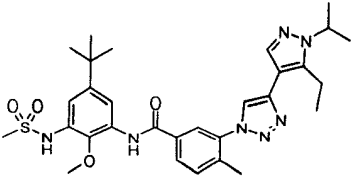
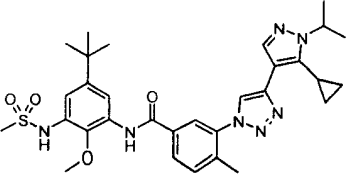
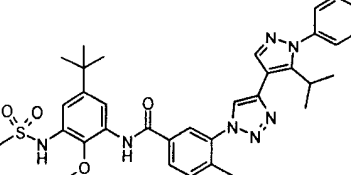
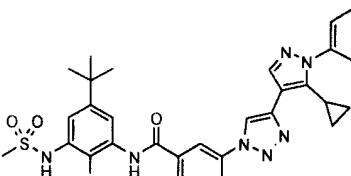
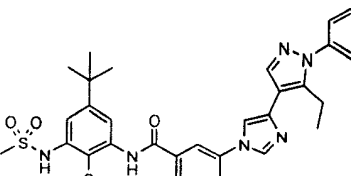
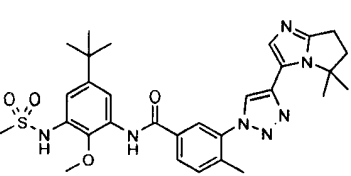
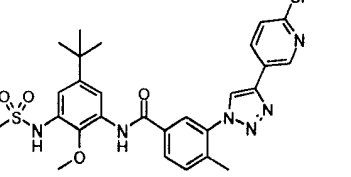
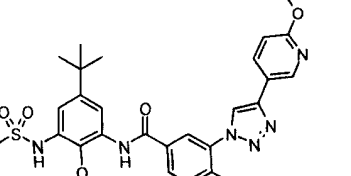
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-呋喃-3-基)-1,2,3-三唑-1-基)-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3,4-二甲基-5-(4-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-乙基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

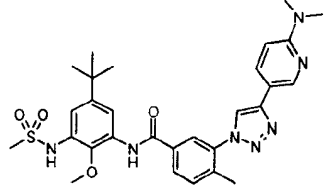
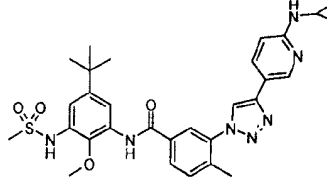
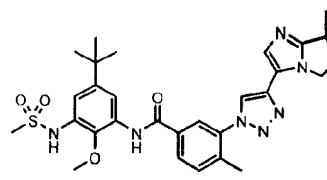
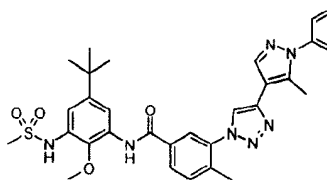
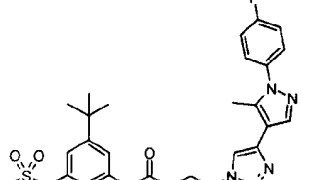
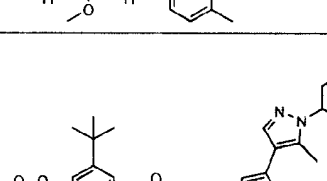
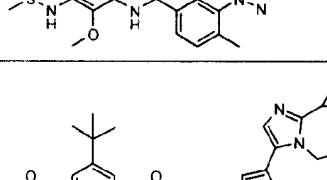
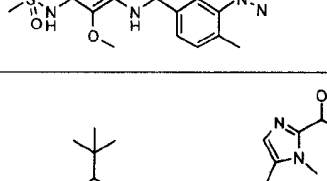
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,2-二乙基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

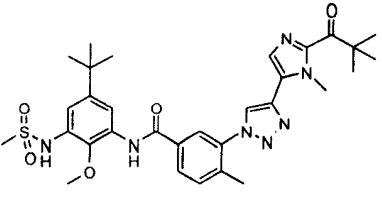
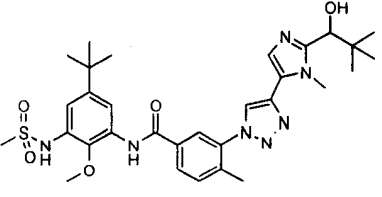
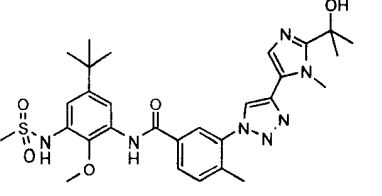
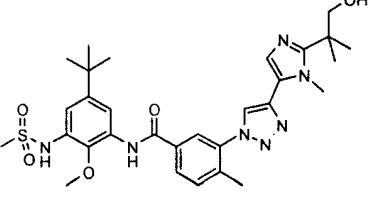
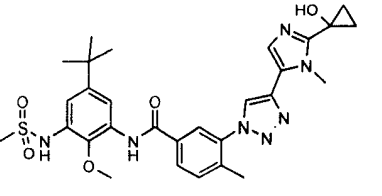
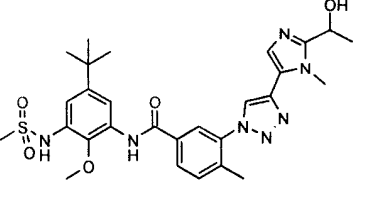
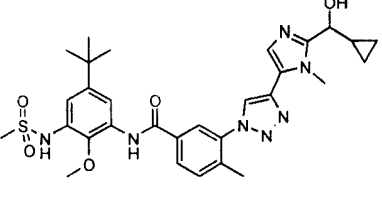
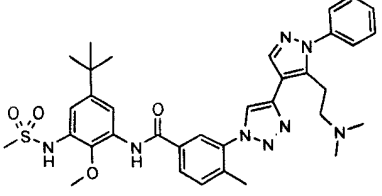
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-异丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲烷磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

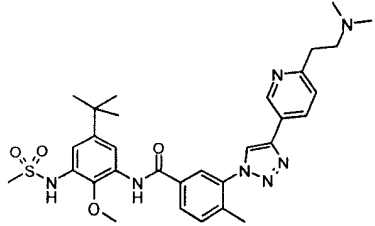
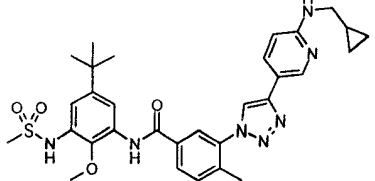
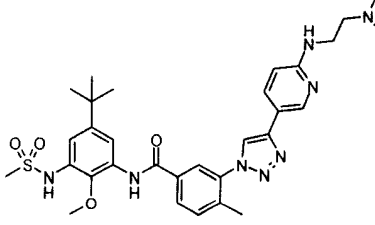
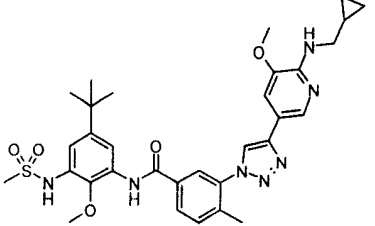
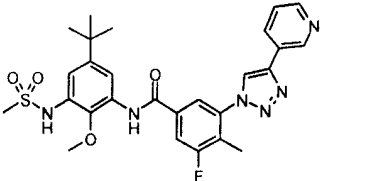
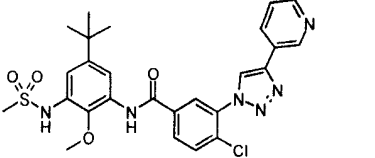
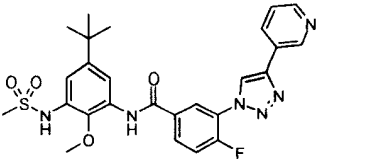
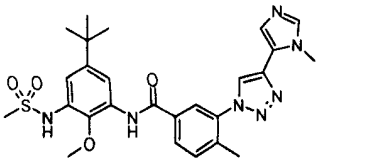
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲烷亚磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基硫基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-羟基甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-二甲基氨基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-二乙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

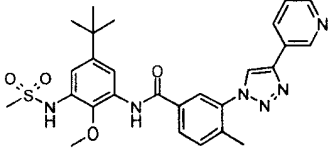
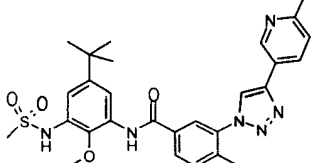
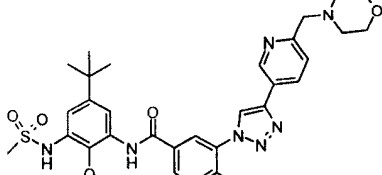
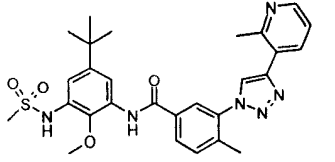
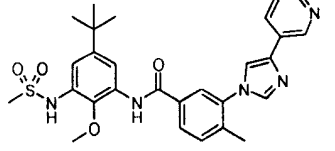
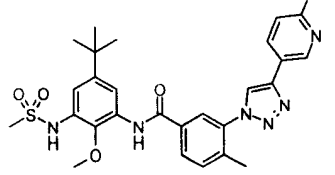
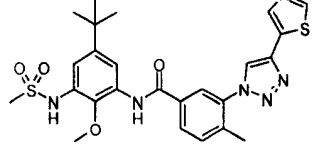
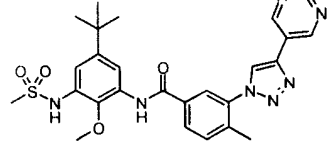
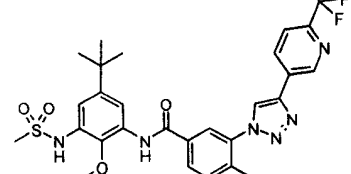
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-异丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-环丙基-2-异丙基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡啶-2-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-吡啶-2-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

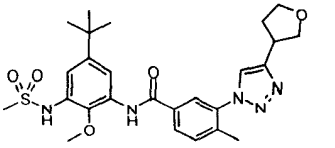
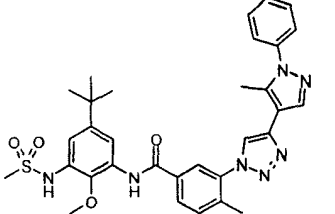
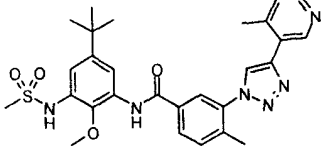
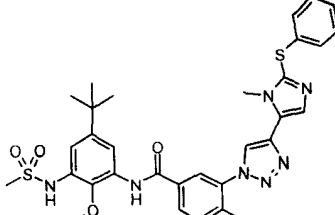
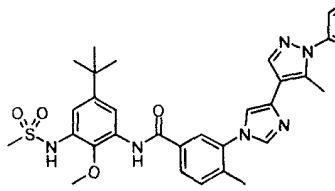
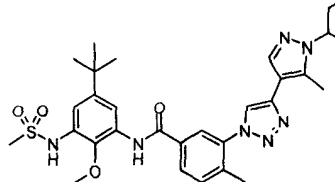
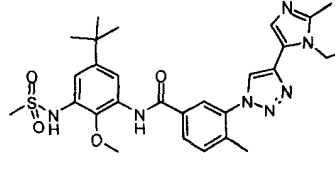
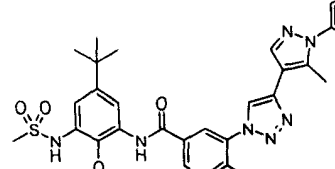
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-异丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-环丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

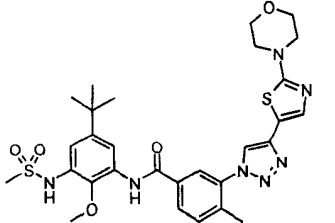
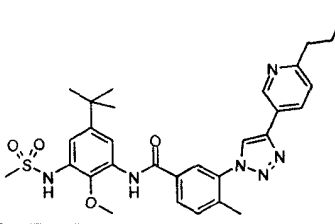
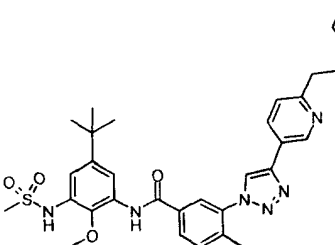
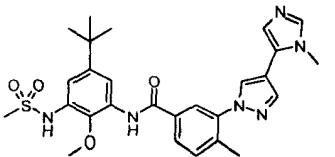
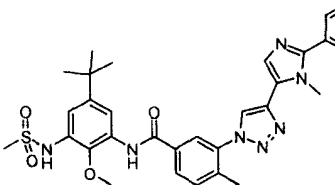
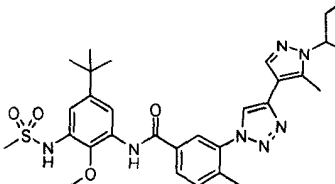
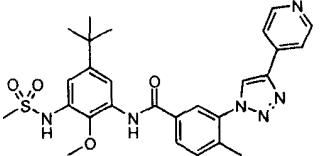
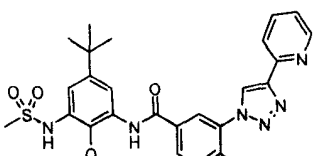
结构	名称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-二甲基氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-环丙基氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[1-(4-氟-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[1-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[2-(环丙基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

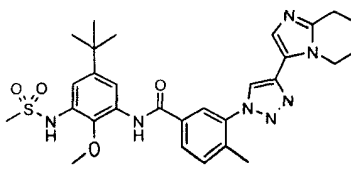
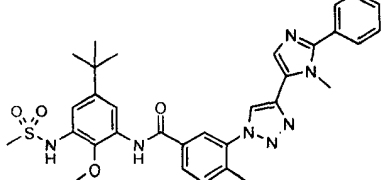
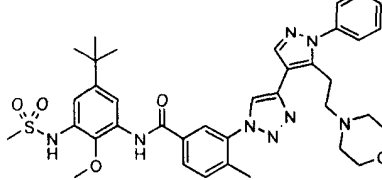
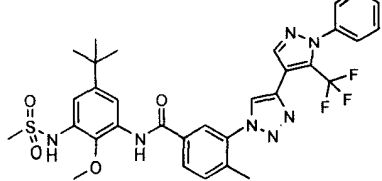
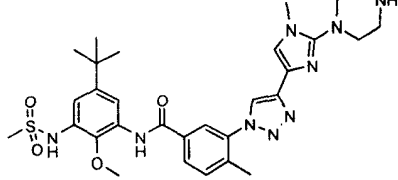
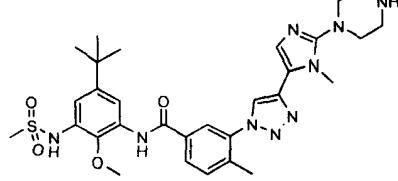
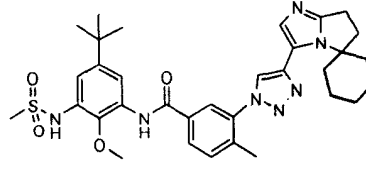
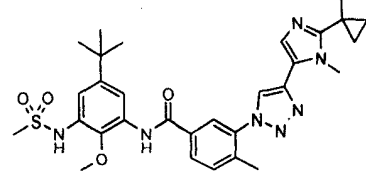
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(环丙基-羟基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[5-(2-二甲基氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

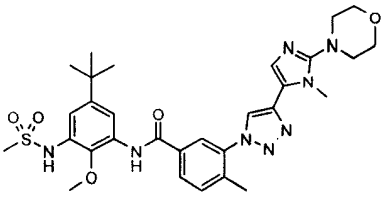
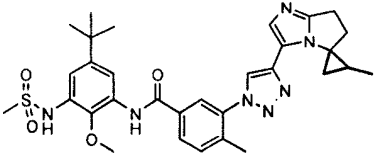
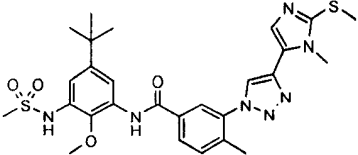
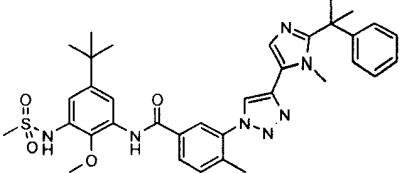
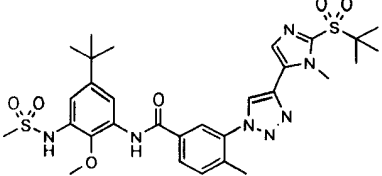
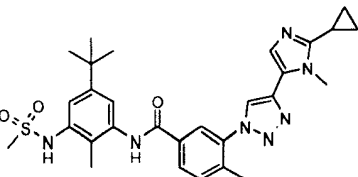
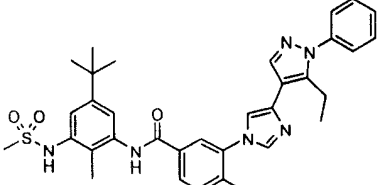
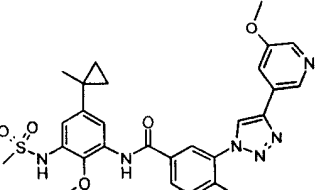
结构	名称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-二甲基氨基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-二甲基氨基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-5-甲氧基-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-氟-4-甲基-5-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-氯-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-氟-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

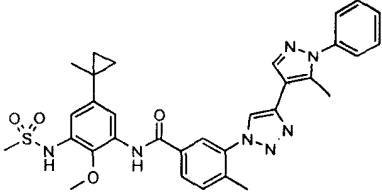
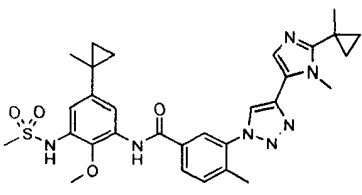
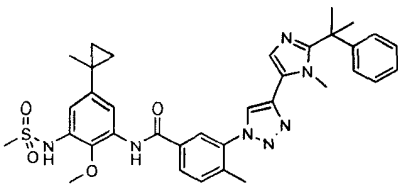
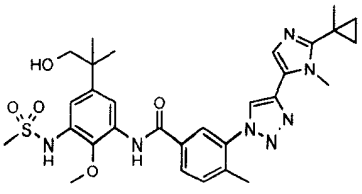
结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-噻唑-5-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-咪唑-5-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(四氢-咪喃-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(4-甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯硫基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[5-甲基-1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[2-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺

结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[6-(2-甲基氨基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[6-(2-吗啉-4-基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-4-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-2-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺

结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-(2-吗啉-4-基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(1-甲基-2-哌啶-1-基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-哌啶-1-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-环己烷)]-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

结 构	名 称
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吗啉-4-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-(2'-甲基-环丙烷))]-1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-甲硫基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡啶-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺
	N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

结构	名称
	N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺
	N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺
	N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺
	N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺

或其可药用的盐、酸、酯类或异构体。

在本申请案中，在上文所公开了的所有化合物中，在命名法与结构冲突的情况下，应该理解为化合物是由结构所限定。

根据本发明具有特别重要的为式(I)化合物供作为具有抗细胞因子活性的药物组合物的用途。

本发明还关于式(I)化合物用于制备药物组合物的用途，该组合物是治疗及/或预防细胞因子介导的疾病或症状或肿瘤疾病。

本发明还关于医药制剂，含有一或多种式(I)化合物或其可药用的衍生物作为活性物质，任选与习用赋形剂及/或载剂合并。

本发明包括上述含有一或多个不对称碳原子的任何化合物的利用，其可以外消旋物与外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构混合物及个别非对映异构体存在。这些化合物的所有此种异构形式，均明确地被包含在本发明中。各立体原碳可呈R或S构形，或构形的组合。

应明了“异构体”是包括如上文被描述为外消旋物与外消旋混合物、

单一对映异构体、非对映异构混合物及个别非对映异构体的任何化合物。这些化合物的所有此种异构形式，均明确地被包含在本发明中。

一部分式(I)化合物可以一种以上的互变异构形式存在。本发明包括使用所有此种互变异构体的方法。

本发明包括含有一或多个以同位素方式标识形式的任何上述化合物的利用。本发明组合的活性剂的以同位素方式标识的形式，是与该活性剂相同，惟以下事实除外，该活性剂的一或多个原子已被一或多个原子取代，该取代原子具有原子质量或质量数不同于该原子通常在自然上所发现的原子质量或质量数。易于市购得到且其可根据良好建立的程序被掺入本发明组合的活性剂中的同位素，其实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素，个别例如 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 及 ^{36}Cl 。本发明组合的活性剂、其前体药物或任一者的药学上可接受盐，其含有一或多种上文所提及的同位素及/或其他原子的其他同位素，是意欲被涵盖在本发明的范围内。

在本专利说明书中，在本文中使用的术语，除非另有述及，否则应以其如本领域中已知的一般意义被明了。例如，“ C_{1-4} 烷氧基”为具有末端氧的 C_{1-4} 烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。应被明了所有烷基、链烯基及炔基是为分枝或未分枝，在结构上可能的情况中，且除非另有指明。其他更特定的定义如下：

碳环包括含有三至十二个碳原子的烃环。这些碳环可为无论是芳族或非芳族环系统。非芳族环系统可为单-或多不饱和。较优选碳环包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚烷基、环庚烯基、苯基、茛满基、茛基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、萘基、十氢萘基、苯并环庚烷基及苯并环庚烯基。对于环烷基的某些术语，例如环丁烷基与环丁基可交换使用。

“杂环”一词，是指稳定非芳族 4-8 员(但较优选为 5 或 6 员)单环状或非芳族 8-11 员双环状杂环基团，其可为无论是饱和或不饱和。各杂环包含碳原子及一或多个，较优选为 1 至 4 个选自氮、氧及硫的杂原子。杂环可通过会造成稳定结构产生的环的任何原子连接。除非另有述及，否则杂环包括但不限于例如吡咯烷基、二氢吡咯基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、四氢咪喃基、四氢吡

喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧环戊酮、1,3-二氧环己酮、1,4-二氧环己基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、硫杂环己基、五亚甲基亚砷、五亚甲基砷、硫杂环戊基、四亚甲基亚砷及四亚甲基砷。

应明了“杂芳基”一词指芳族 5-8 员单环状或 8-11 员双环状环，含有 1-4 个例如 N、O 及 S 的杂原子。除非另有述及，否则此种杂芳基包括氮丙啶基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡喃基、喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、二氮杂萘基、吲唑基、三唑基、吡唑并[3,4-b]嘧啶基、嘌呤基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、杀结核菌素基、噁唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-b]吡啶基。

在本文中使用的“杂原子”一词，应明了指碳以外的原子，例如 O、N、S 及 P。

在所有烷基或碳链中，一或多个碳原子可任选被杂原子置换：O、S 或 N，应该理解为，若 N 未经取代，则其为 NH，还应该理解为，杂原子可置换分枝或未分枝碳链内的无论是末端碳原子或内部碳原子。此种基团可如上述被例如氧代基的基团取代，以造成一些定义，例如但不限于：烷氧基羰基、酰基、酰胺基及硫氧代基。

在本文中使用的“芳基”一词，应明了指如本文中定义的芳族碳环或杂芳基。各芳基或杂芳基除非另有指明，否则是包括部分或完全经氢化的衍生物。例如，喹啉基可包括十氢喹啉基与四氢喹啉基，萘基可包括其经氢化的衍生物，例如四氢萘基。本文中所述芳基与杂芳基化合物的其他部分或完全氢化衍生物，是为一般本领域的普通技术人员所显而易见。

在本文中使用的“氮”与“硫”，包括氮与硫的任何氧化形式，及任何碱性氮的四级化形式。例如，对于-S-C₁₋₆烷基，除非另有指明，否则应明了其是包括-S(O)-C₁₋₆烷基与-S(O)₂-C₁₋₆烷基，同样地，当 R^a 为苯基，且其中 m 为 0、1 或 2 时，-S-R^a 可以苯基-S(O)_m-表示。

当于本专利说明书中使用时，“卤素”一词应明了指溴、氯、氟或碘，较优选为氟。定义“部分或完全被卤化”；“部分或完全氟化”；“被一或多个卤原子取代”，是包括例如在一或多个碳原子上的单、二或三卤基衍生物。对于烷基，非限制性实例为-CH₂CHF₂、-CF₃等。

本发明化合物仅意欲涵盖“化学上稳定”者，正如本领域的普通技术人员将明了的。例如，具有“悬垂价键”或“碳阴离子”的化合物，并非意欲被本文中所公开了的本发明方法所涵盖在内的化合物。

本发明包括式(I)化合物的可药用的衍生物。“可药用的衍生物”，是指任何可药用的盐或酯或任何其他化合物，其在对病患给药时，能够提供(直接或间接)可用于本发明的化合物，或其具药理学活性的新陈代谢产物或具药理学活性的残留物。具药理学活性的新陈代谢产物，应明了指能够以酶方式或以化学方式生物代谢的任何本发明化合物。这包括例如式(I)的经羧基化或氧化的衍生化合物。

可药用的盐包括衍生自可药用的无机与有机酸及碱的盐。适当酸的实例，包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、过氯酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、柳酸、琥珀酸、甲苯-对-硫酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲烷磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-硫酸及苯磺酸类。其他酸类，例如草酸，虽然本身并非药理学上可接受，但可被采用于盐的制备中，作为获得化合物及其可药用的酸加成盐类的中间体使用。衍生自适当碱的盐，包括碱金属(例如钠)、碱土金属(例如镁)、铵及 N-(C₁-C₄ 烷基)₄⁺ 盐。

此外，在本发明的范围内是为式(I)化合物前体药物的用途。前体药物包括在简易化学转变后，经改质以产生本发明化合物的化合物。简易化学转变包括水解作用、氧化作用及还原作用。明确言之，当前体药物被投予病患时，前体药物可被转变成上文所公开了的化合物，利用以赋予所要的药理学作用。

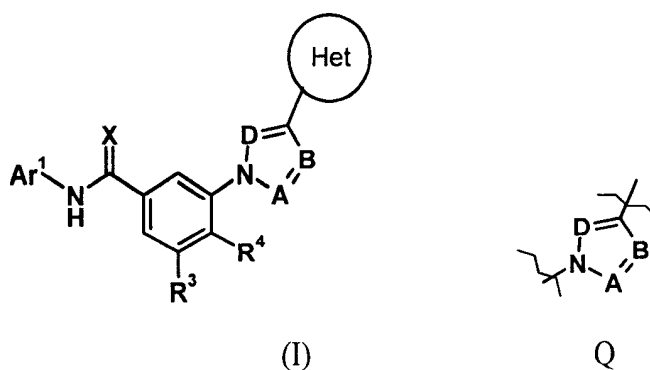
一般合成方法

本发明另外提供制造式(I)化合物的方法。本发明化合物可通过如下的所提出的一般方法与实例，及一般本领域的普通技术人员已知的方法制成。在如下的流程中，除非另有指明，否则如下的所示的化学式中的 Ar¹，R¹-R⁶ 及 X，将具有上述关于本发明式(I)定义中的基因所定义的意义。用于如下的合成中的中间体是为无论是市购可得，或利用本领域的普通技术人员已知的方法容易地制成。关于此点可进一步参考美国专利 6,358,945，美国专利申请案 09/714,539、09/834,797、10/120,028、10/143,322 及 10/147,675、美国临时申请 60/567,693、60/526,569、60/570,284。前述的每一件均以其全

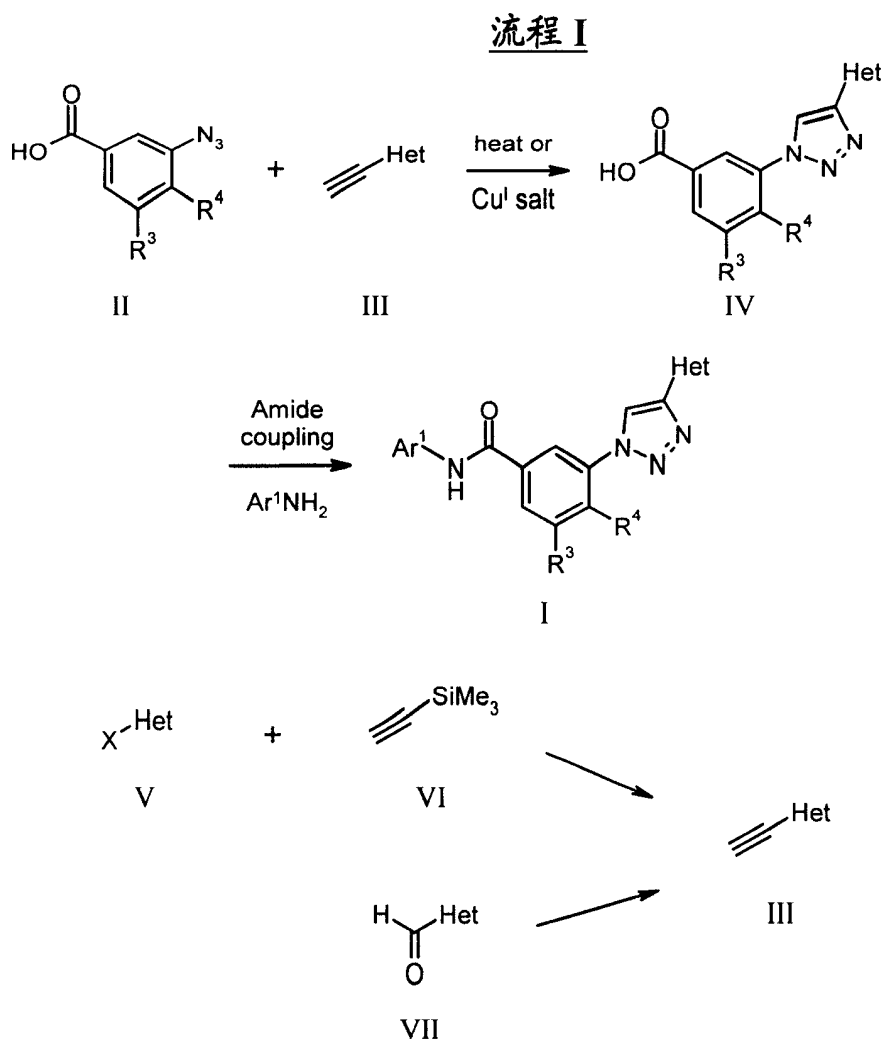
文并入本文。

反应进展可利用习用方法监测，例如薄层层析法(TLC)。中间体与产物可利用本领域中已知的方法纯化，包括管柱层析、HPLC 或重结晶作用。

在文讨论中，Q 表示如如下的所示式 I 的苯环与 het 间的环：

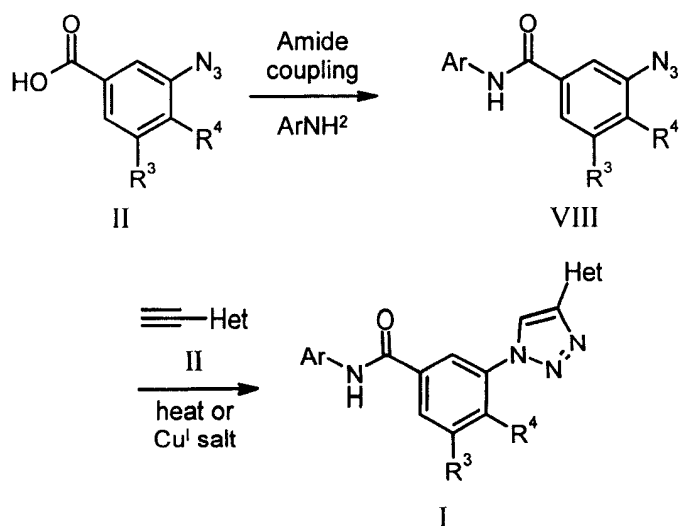


式(I)化合物，其具有 Q=三唑(A=B=N, D=CH)可按流程 I 中所示制成。使叠氮化物中间体 II 与杂芳基乙炔中间体 III，在适当溶剂中，例如 EtOH，任选于铜盐例如 CuSO_4 与适当还原剂例如抗坏血酸钠存在下反应 (Rostovtsev, V.V.等人 *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2002, 41, 2596)，且任选同时加热，以提供三唑中间体 IV。使用本领域中已知的标准偶合条件，羧酸 IV 与所要的苯胺 Ar_1NH_2 的偶合，是提供所要的式(I)化合物，或先质，其可利用本领域中已知的方法进一步改进，以提供所要的式(I)化合物。杂芳基乙炔中间体 III 可通过将中间体 V，其中 X 为 I、Br、Cl 或 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ，与三甲基甲硅烷基乙炔 VI，在适当催化剂例如 $(\text{Ph}_3\text{P})\text{PdCl}_2$ ，铜盐例如 CuI 及适当碱例如 Et_3N 存在下反应，接着与四丁基溴化铵反应，以移除三甲基甲硅烷基而制成。或者，可使杂芳基醛 VII 与 2-氧代-1-重氮基丙基次磷酸二甲酯，在适当碱例如 K_2CO_3 存在下反应，以提供所要的中间体 III。



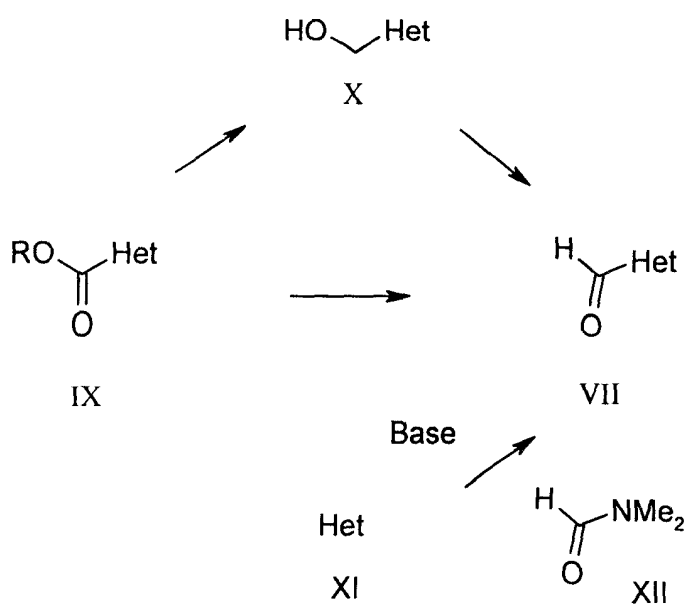
反应顺序可被逆转，如流程 II 中所示。使用此程序，酰胺偶合步骤是首先以中间体 II 进行，以提供中间体 VIII。然后，其接着是与杂芳基乙炔；中间体 III 反应，以提供所要的式(I)化合物。

流程 II



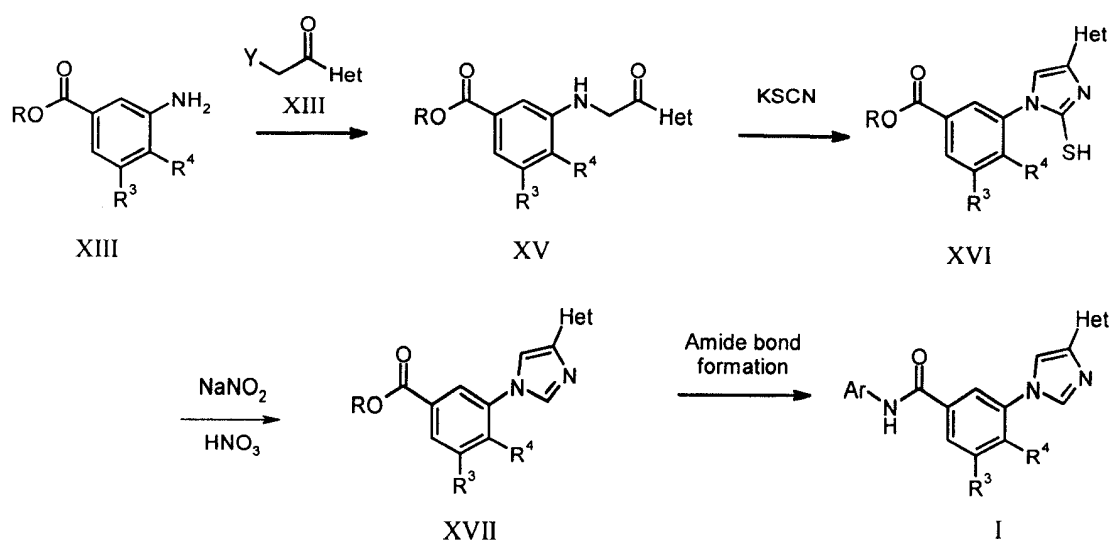
流程 I 中所示的杂芳基醛类 VII 可为市购可得, 或利用本领域中已知的方法, 容易地制自市购可得中间体。例如, 如流程 III 中所示, 杂芳基醛类可通过其相应酯 IX 的直接还原作用制成, 例如经由与氢化二异丁基铝反应。或者, 可经由以适当还原剂例如氢化锂铝处理, 使酯 IX 还原成醇 X。然后, 可经由以适当氧化剂例如 MnO_2 处理, 使醇氧化成醛 VII。起始酯类 XI 可为市购可得, 制自市购可得的羧酸类, 或利用本领域中已知的方法制成。此外, 许多杂芳基醛类可通过杂芳基部分基团的直接甲酰基化作用制成。例如, 将任选经取代的杂芳基部分基团 XI 以适当碱例如 $n\text{-BuLi}$, 在适当溶剂例如 THF 中处理, 较优选是同时在约 -78°C 下冷却, 接着以甲酰化剂处理, 例如二甲基甲酰胺(XII), 以提供杂芳基醛 VII。

流程 III



式(I)化合物, 其具有 $\text{Q}=\text{咪唑}(\text{B}=\text{N}; \text{A}=\text{D}=\text{CH})$, 可按流程 IV 中所述制备。使苯胺中间体 XIII 与杂芳基酮 XIV 反应, 其中 Y 为离去基, 例如 Cl、Br 或 I, 以提供经取代的苯胺 XV。XV 与硫氰酸盐例如硫基氰酸钾的反应, 是提供 2-巯基咪唑中间体 XVI。XVI 以 NaNO_2 在 HNO_3 中的处理, 是提供咪唑中间体 XVII。然后, 可使中间体 XVII 水解, 并与如上述所要的苯胺中间体偶合, 以提供所要的式(I)化合物。

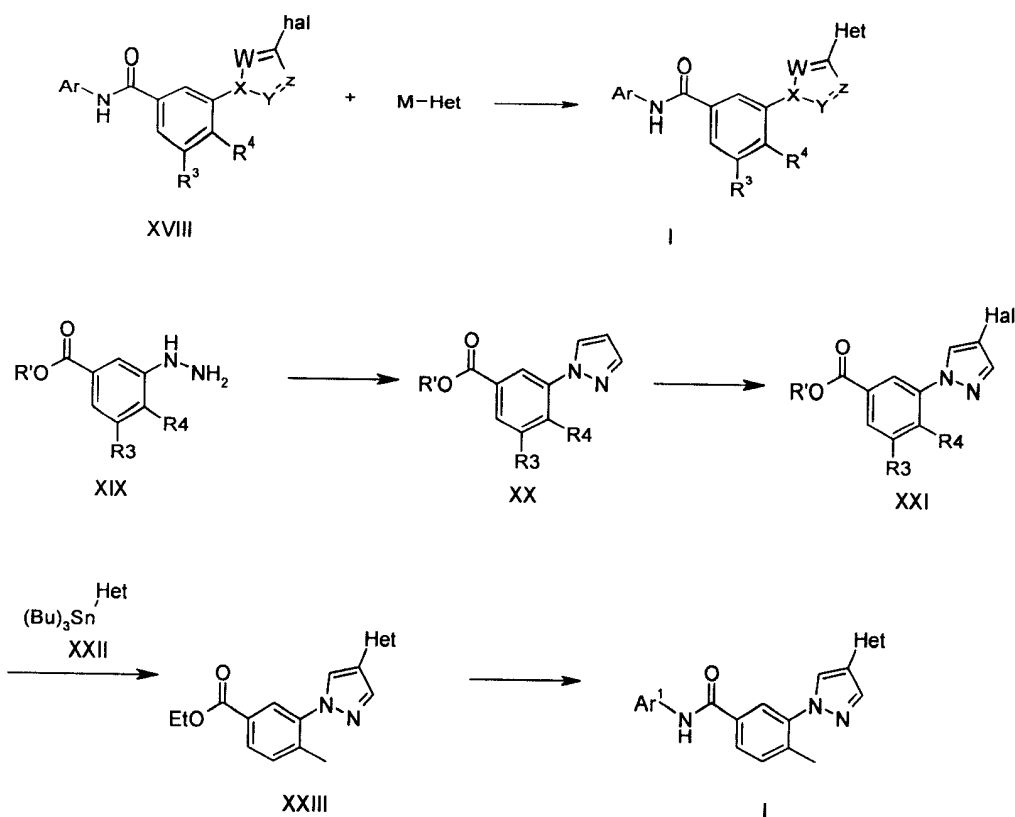
流程 IV



可用以获得式(I)化合物的另一种方法是示于流程 V 中。可使被卤化的中间体 XVIII, 其中 $\text{hal}=\text{Br}$ 、 I 或 Cl , 使用本领域中所习知的反应, 与经衍化的杂芳基部分基团(M-Het)偶合。例如, 若 M 为三烷基锡部分基团, 则可进行 Stille 偶合(参阅, 例如 J.K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508; 关于回顾, 可参阅 V. Farina 等人, *Org. Reac.*, 1997, 50,1)或者, 若 M 为二羟基硼烷基团, 则可进行 Suzuki 交叉偶合反应(参阅, 例如 J. Hassan 等人, *Chem Rev.*, 2002, 102, 1359, 及 N. Miyaura 与 A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457), 以获得所要的化合物。

更特殊实例是示于图示 V 中, 关于合成具有 Q=吡唑($X=Y=\text{N}$; $W=Z=\text{C}$)的式(I)化合物。使用此方法, 是将苯基肼中间体 XIX 以丙二醛(双甲基缩醛), 在酸例如 HCl 存在下处理, 以提供吡唑 XX。卤化作用, 例如通过以溴处理 XX, 是提供 XXI($\text{Hal}=\text{Br}$)。将 XXI 以三烷基甲锡烷基杂芳基中间体, 例如三丁基甲锡烷基杂芳基 XXII, 在钯催化剂存在下, 例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 在适当溶剂例如二氧己环中处理, 同时在约 100°C 下加热, 是提供经偶合的中间体 XXIII。中间体 XXIII 上的酯的水解作用, 及所形成的羧酸与如前文流程 I 与 IV 中所述苯胺中间体的偶合, 是提供所要的式(I)化合物。

流程 V



合成实施例

缩写

Boc

叔丁氧羰基

m-CPBA

间-氯-过氧苯甲酸

CDI

羰基二咪唑

DIBAL-H

氢化二异丁基铝

DIPEA

N,N-二异丙基乙胺

DMAP

4-二甲氨基吡啶

二甲基甲酰胺

二甲基甲酰胺

HATU

六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲盐

HOBt

1-羟基苯并三唑

LHMDS

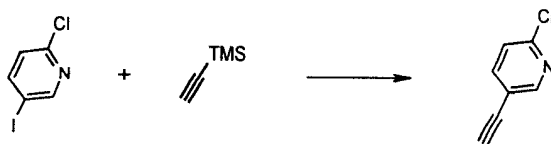
六甲基二甲硅烷基氨基锂

MTBE

甲基叔丁基醚

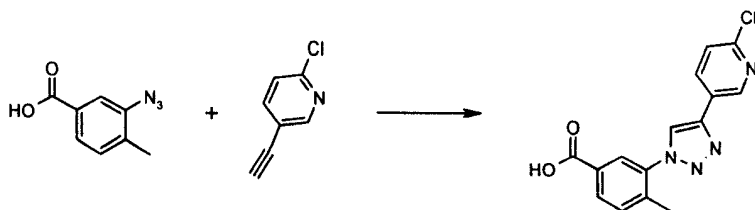
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
PS	聚苯乙烯
TBAF	氟化四丁基铵
TBD	1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯
THF	四氢呋喃
TMEDA	四甲基乙二胺
TMS	三甲基甲硅烷基

实施例 1: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

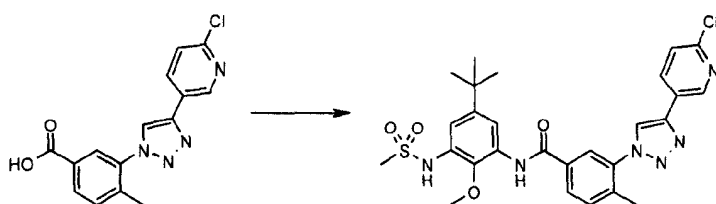


向 2-氯-5-碘吡啶(Aldrich; 2.44 克, 10.2 毫摩尔)、 $(PPh_3)_2PdCl_2$ (360 毫克, 0.51 毫摩尔)及 CuI (97 毫克, 0.51 毫摩尔)中, 在 N_2 下, 加入 35 毫升 Et_3N 与 1.00 克(10.2 毫摩尔)的 Me_3SiCCH 。将淡绿色/褐色悬浮液在 N_2 下搅拌六天。将混合物浓缩, 并将所形成的悬浮液与 50 毫升热己烷一起搅拌, 并自不溶性物质分离橘色溶液。将其余的残留物以热己烷再洗涤三次, 并使合并的洗液浓缩, 并层析。小心浓缩后, 获得 1.4 克 2-氯-5-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡啶, 为米黄色固体。

将 TBAF 在 THF 中的 1M 溶液(12 毫升)加入至 500 毫克(2.38 毫摩尔)的 2-氯-5-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡啶中, 并将黑色溶液搅拌过夜。将混合物浓缩, 将所形成的残留物在 50 毫升 Et_2O 中搅拌 1 小时, 并将液体自固体倾析。将此洗涤程序重复两次, 并使合并的洗液浓缩, 并层析, 提供 240 毫克 2-氯-5-乙炔基吡啶, 为无色固体。

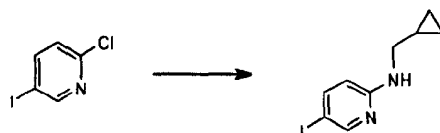


向 308 毫克(1.75 毫摩尔)的 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸(US 04/102492)与 240 毫克(1.75 毫摩尔)的 2-氯-5-乙炔基吡啶, 在 1 毫升水与 2 毫升 EtOH 中的悬浮液内, 加入 243 微升(1.75 毫摩尔)的 Et₃N。向此溶液中, 加入 1.75 毫升 1M 抗坏血酸钠水溶液, 接着为 1.75 毫升 0.1M CuSO₄ 水溶液, 并将所形成的黄色悬浮液搅拌两天。加入乙酸在水中的 1M 溶液(1.75 毫升), 伴随着另外 2 毫升水。将此悬浮液搅拌 1 小时, 然后过滤, 以水(2×2 毫升)与己烷(2×10 毫升)洗涤, 并在抽吸下干燥, 提供 470 毫克 3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸。



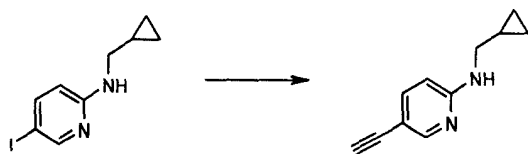
将 3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸(470 毫克; 1.49 毫摩尔)、N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺(WO 02/083628)(488 毫克; 1.79 毫摩尔)及 0.87 毫升(5.0 毫摩尔)的 DIPEA, 在 15 毫升二甲基甲酰胺中合并。然后, 加入 1.14 克(2.99 毫摩尔)的 HATU 与 403 毫克(2.99 毫摩尔)的 HOBt, 并在室温下, 将深褐色溶液搅拌过夜。然后, 将混合物在乙酸乙酯及水之间分配。分离液层, 并将有机部分以水(2×50 毫升)、盐水(50 毫升)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并浓缩。层析, 提供 375 毫克(0.66 毫摩尔; 44%)标题化合物, 具有 95% 纯度。ESI MS m/z 569[C₂₇H₂₉ClN₆O₄S+H]⁺。

实施例 2: N-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



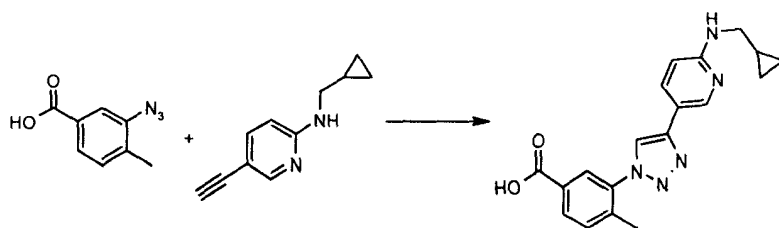
将 500 毫克(2.09 毫摩尔)的 2-氯-5-碘吡啶在 1.64 克(23.1 毫摩尔)的氨基甲基环丙烷中的溶液, 在密封管中加热至 100°C, 历经 48 小时。然后, 将混合物浓缩, 溶在乙酸乙酯中, 以水与盐水洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤,

并浓缩。从己烷重结晶，提供 440 毫克(1.61 毫摩尔; 77%)环丙基甲基-(5-碘-吡啶-2-基)-胺。ESI MS m/z 275 $[C_9H_{11}IN_2+H]^+$ 。



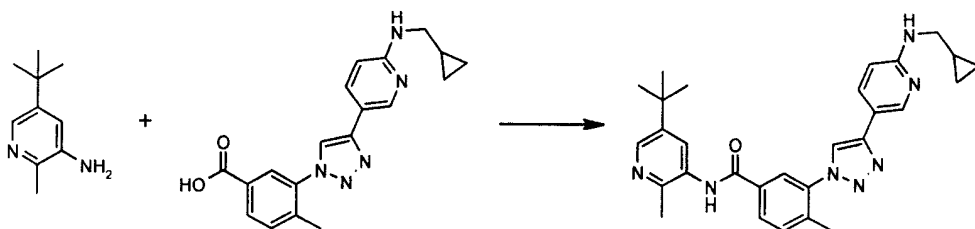
向 1.14 克(4.16 毫摩尔)的环丙基甲基-(5-碘-吡啶-2-基)-胺、150 毫克(0.21 毫摩尔)的 $(PPh_3)_2PdCl_2$ 及 40 毫克(0.21 毫摩尔)的 CuI 中，在 N_2 下，加入 11 毫升 Et_3N 与 0.59 毫升(8.3 毫摩尔)的 Me_3SiCCH 。将淡绿色/褐色悬浮液搅拌过夜，浓缩，然后，在乙酸乙酯与水之间分配。将有机部分以水、盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩，并层析(己烷中的 0-30% 乙酸乙酯)，提供红褐色固体。将残留物与 10 毫升回流中的己烷一起搅拌。过滤混合物，并将固体以 5 毫升热己烷洗涤两次。合并滤液与洗液，并浓缩，提供 855 毫克环丙基甲基-(5-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡啶-2-基)-胺，为黄色蓬松固体。

向 855 毫克(3.50 毫摩尔)的环丙基甲基-(5-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡啶-2-基)-胺在 7 毫升 THF 中的 $0^\circ C$ 溶液内，慢慢加入 7.0 毫升(7.0 毫摩尔)的 THF 中的 1M TBAF。将混合物搅拌 2 小时，然后，倒入水中，并以 Et_2O 萃取。以盐水洗涤 Et_2O 。将洗液以 Et_2O 萃取一次，并将合并的萃取液用 10 毫升 CH_2Cl_2 稀释，并放置 10 分钟。然后，将溶液从己分离的水倾析，并以 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩，并层析(己烷中的 1-20% 乙酸乙酯)，提供 467 毫克 2-(环丙基甲基)胺基-5-乙炔基吡啶。



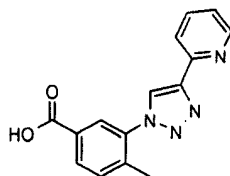
使 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸(497 毫克; 2.81 毫摩尔)的悬浮于 6.5 毫升 EtOH 中。向此混合物中，加入 4N NaOH，直到混合物变成均相，接着加入 0.7 毫升水中的 2-(环丙基甲基)胺基-5-乙炔基吡啶(460 毫克; 2.61 毫摩尔)

与 529 毫克(2.67 毫摩尔)的抗坏血酸钠。当加入 2.67 毫升 1.0M CuSO_4 溶液时, 迅速搅拌混合物。黄色沉淀物形成, 并将混合物迅速搅拌 14 小时。将混合物倒入水中, 并以 HOAc 小心酸化。过滤所形成的沉淀物, 并以水洗涤。分离微细黄色粉末。将此物质粉碎, 加入 1 毫升甲醇与 5 毫升 NH_4OH 中。将所形成的绿色混合物搅拌 10 分钟, 然后, 小心加入 HOAc, 直到白色沉淀物形成为止(pH 8-9)。将沉淀物过滤, 并以水中的 1% HOAc, 然后, 以水及己烷洗涤, 提供 607 毫克(1.74 毫摩尔; 65%)的 3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酸。

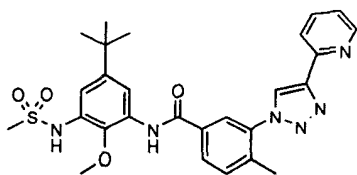


实施例 2 是以如实施例 1 的相同方式, 通过将 3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酸与 5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基胺(参阅美国专利临时申请 60/567,693)偶合而制成。ESI MS m/z 496 $[\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}+\text{H}]^+$ 。

实施例 3: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-2-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺

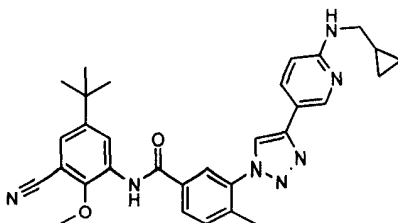


4-甲基-3-(4-吡啶-2-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸, 是以如 3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸(实施例 1)的相同方式, 由 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸与 2-乙炔基吡啶(Aldrich)制备得到。



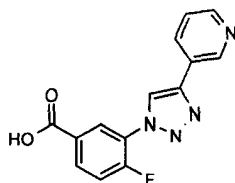
实施例 3 是以如实施例 1 的相同方式, 通过将 4-甲基-3-(4-吡啶-2-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸与 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺偶合而制成。ESI MS m/z 533 $[C_{27}H_{30}N_6O_4S+H]^+$ 。

实施例 4: N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

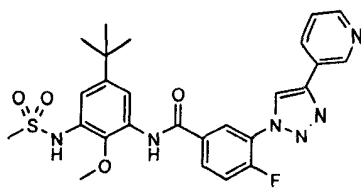


实施例 4 是以如实施例 1 的相同方式, 通过将 3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲氧基-苯甲酸与 3-氨基-5-叔丁基-2-甲基-苯甲腈(参阅美国专利临时申请 60/567,693)偶合而制成。ESI MS m/z 536 $[C_{31}H_{33}N_7O+H]^+$ 。

实施例 5: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-氟-3-(4-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺

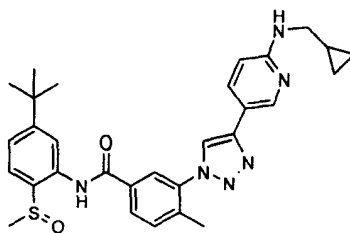


4-氟-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸, 是以如 3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸(实施例 1)的相同方式, 从 3-叠氮基-4-氟苯甲酸(US 04/102492)与 3-乙炔基吡啶(Aldrich)制备得到。



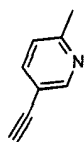
实施例5是以如实施例1的相同方式,通过将4-氟-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸与 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺偶合而制成。ESI MS m/z 539 $[C_{26}H_{27}FN_6O_4S+H]^+$ 。

实施例6: N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



实施例6是以如实施例1的相同方式,通过将3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酸与5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯胺(参阅美国专利临时申请60/526,569)偶合而制成。ESI MS m/z 543 $[C_{30}H_{34}N_6O_2S+H]^+$ 。

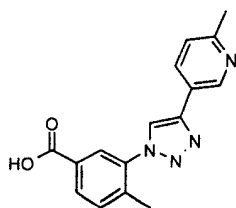
实施例7: N-(5-叔丁基-2-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



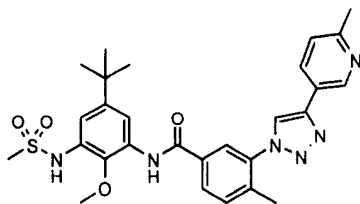
在 N_2 下,在烧瓶中加入 87 毫克(0.23 毫摩尔)的 $(CH_3CN)_2PdCl_2$ 与 36 毫克(0.19 毫摩尔)的 CuI ,接着加入 5 毫升二氧己环、131 毫克(0.454 毫摩尔)的 $t-BuP \cdot HBF_4$ 、649 毫克(3.77 毫摩尔)的 2-甲基-5-溴吡啶(Fluka)、1.3 毫升(9.4 毫摩尔)的 Me_3SiCCH ,及最后是 0.64 毫升(4.5 毫摩尔)的 $i-Pr_2NH$ 。将混合物搅拌一小时,经过硅藻土过滤,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。以水及盐

水洗涤滤液，并将洗液以乙酸乙酯萃取一次。使合并的萃取液用 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩，并层析(CH_2Cl_2 中的 0-2% 甲醇)，提供 646 毫克 2-甲基-5-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡啶。

将 654 毫克(3.45 毫摩尔)的 2-甲基-5-三甲基甲硅烷基乙炔基-吡啶与 8 毫升 1M TBAF 在 THF 中的混合物，搅拌 2 小时。将混合物浓缩，并层析(己烷中的 10-50% 乙酸乙酯)，提供 301 毫克 2-甲基-5-乙炔基吡啶。

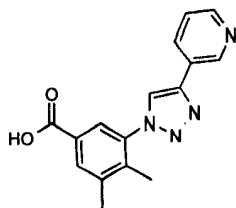


4-甲基-3-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酸，是以如 3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸(实施例 1)的相同方式，从 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸与 2-甲基-5-乙炔基吡啶制备得到。



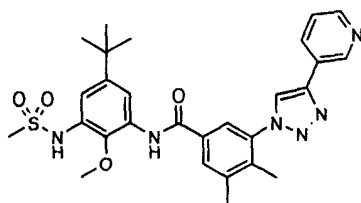
实施例 7 是以如实施例 1 的相同方式，通过将 4-甲基-3-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酸与 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺偶合而制成。ESI MS m/z 547 $[\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 8: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3,4-二甲基-5-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺



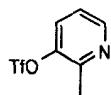
将 100 毫克(0.52 毫摩尔)的 3-叠氮基-4,5-二甲基苯甲酸(US 04/102492)、54 毫克(0.52 毫摩尔)的 3-乙炔基吡啶及 200 微升 EtOH 的悬浮液，在密封管

中加热至 120℃，历经 12 小时。将混合物冷却，并以 500 微升 EtOH 稀释。过滤混合物，并将固体以 EtOH(3×0.5 毫升)洗涤。使固体干燥，提供 50 毫克 3,4-二甲基-5-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸。

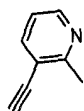


实施例 8 是以如实施例 1 的相同方式，通过将 3,4-二甲基-5-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸与 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺偶合而制成。ESI MS m/z 549[C₂₈H₃₂N₆O₄S+H]⁺。

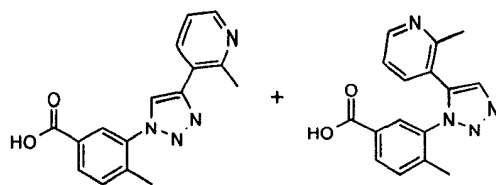
实施例 9: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



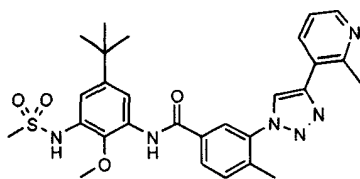
向 3-羟基-2-甲基吡啶(2.00 克; 18.3 毫摩尔)的与 N-苯基三氟甲烷磺酰亚胺(N-phenyltriflimide, 6.55 克; 18.3 毫摩尔)的在 50 毫升 CH₂Cl₂ 中的冰冷悬浮液内，滴加 2.70 毫升(19.4 毫摩尔)的 Et₃N。将所形成的悬浮液在 0℃下搅拌 1 小时，并在室温下再搅拌 2 小时。然后，将混合物以 20 毫升 1M NaOH 洗涤两次，以半饱和 K₂CO₃ 洗涤一次，并用盐水洗涤一次。使萃取液用 Na₂SO₄ 干燥，过滤，并浓缩，提供三氟-甲烷磺酸 2-甲基-吡啶-3-基酯，为淡褐色油。ESI MS m/z 242[C₇H₆F₃NO₃S+H]⁺。



2-甲基-3-乙炔基吡啶是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1)的相同方式，从三氟-甲烷磺酸-2-甲基-吡啶-3-基酯制备得到。

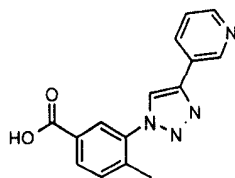


4-甲基-3-[4-(2-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酸(与 4-甲基-3-[5-(2-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酸的 5:3 混合物), 是以如 3,4-二甲基-5-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸(实施例 8)的相同方式, 从 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸与 2-甲基-5-乙炔基吡啶制备得到。

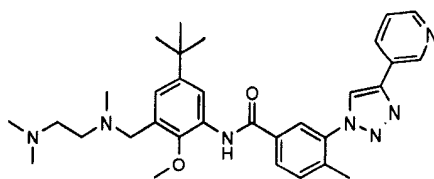


实施例 9 是以如实施例 1 的相同方式, 通过将 4-甲基-3-[4-(2-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酸(与 4-甲基-3-[5-(2-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酸的 5:3 混合物)与 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷磺酰胺偶合而制成。制备性 HPLC 用来将 N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酸, 从 N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[5-(2-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺分离。ESI MS m/z 549[C₂₈H₃₂N₆O₄S+H]⁺。

实施例 10: N-(5-叔丁基-3-[(2-二甲氨基-乙基)-甲基-氨基]-甲基)-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺

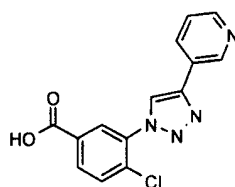


4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸, 是以如 3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸(实施例 1)的相同方式, 从 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸与 3-乙炔基吡啶(Aldrich)制备得到。

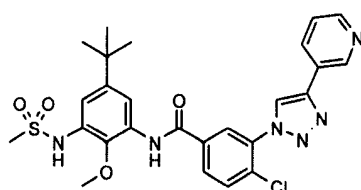


实施例 10 是以如实施例 1 的相同方式, 通过将 4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸与 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(参阅美国专利临时申请 60/526,569)偶合而制成。ESI MS m/z 554 $[C_{32}H_{41}N_7O_2-H]^-$.

实施例 11: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-氯-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺

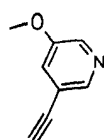


4-氯-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸, 是以如 3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸(实施例 1)的相同方式, 从 3-叠氨基-4-氯苯甲酸(US 04/102492)与 3-乙炔基吡啶(Aldrich)制备得到。

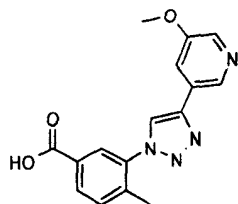


实施例 11 是以如实施例 1 的相同方式, 通过将 4-氯-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酸与 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺偶合而制成。ESI MS m/z 555 $[C_{26}H_{27}ClN_6O_4S+H]^+$.

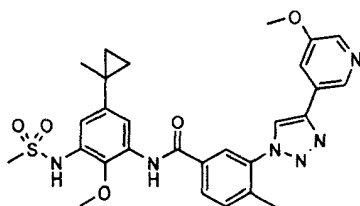
实施例 12: N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



5-乙炔基-3-甲氧基吡啶是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1)的相同方式, 从 5-溴-3-甲氧基吡啶(Frontier)制备得到。

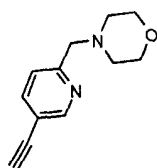


3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸, 是以如 3-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸(实施例 1)的相同方式, 从 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸与 5-乙炔基-3-甲氧基吡啶制备得到。

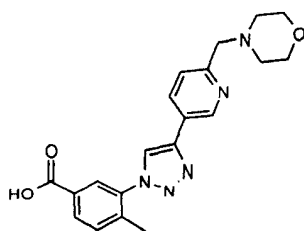


实施例 12 是以如实施例 1 的相同方式, 通过将 3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸与 N-[3-氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-甲烷磺酰胺(US 04102492)偶合而制成。ESI MS m/z 563[C₂₈H₃₀N₆O₅S+H]⁺。

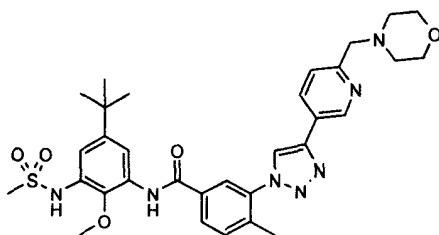
实施例 13: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



4-(5-乙炔基-吡啶-2-基甲基)-吗啉, 是以如 2-甲基-5-乙炔基吡啶(实施例 7)的相同方式, 制自 4-(5-溴-吡啶-2-基甲基)-吗啉(US 6,358,945)。

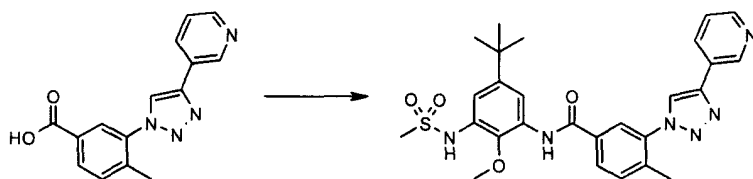


使 87.5 毫克(0.494 毫摩尔)的 3-叠氮基-4-甲基-苯甲酸与 100 毫克(0.494 毫摩尔)的 4-(5-乙炔基-吡啶-2-基甲基)-吗啉的悬浮液,悬浮于 200 微升 EtOH 中,并在微波反应器中加热至 140℃,历经 1 小时。冷却后,将混合物浓缩,以 2:1 比例提供 150 毫克的 4-甲基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酸及其三唑异构体 4-甲基-3[5-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酸。



实施例 13 是以如实施例 1 的相同方式,通过将 4-甲基-3-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酸(与 4-甲基-3-[5-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酸的 2:1 混合物)与 N-[3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基]-甲烷-磺酰胺偶合而制成。层析分离三唑异构体。ESI MS m/z 635[C₃₂H₃₉N₇O₅S+H]⁺。

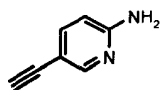
实施例 14: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺



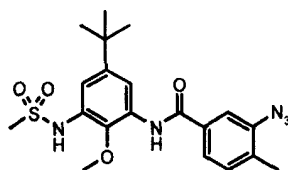
使 4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-1,2,3-三唑-1-基)-苯甲酸(76.3 毫克; 0.272 毫摩尔)悬浮于 5 毫升 CH₂Cl₂ 与 1 毫升 THF 中,并加入 0.04 毫升(0.4 毫摩尔)的草酰氯。然后,将一滴二甲基甲酰胺加入至正在搅拌的悬浮液中,并将

混合物搅拌 2 小时。使所形成的混浊溶液浓缩至干涸，并悬浮于 CH_2Cl_2 中。加入 N-[3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基]-甲烷-磺酰胺(81 毫克; 0.30 毫摩尔)，然后加入 0.06 毫升(0.5 毫摩尔)的 2,6-二甲基吡啶，并将所形成的溶液搅拌过夜。接着，将混合物以 1M NaHSO_4 、饱和 NaHCO_3 及盐水洗涤。使有机部分以 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。层析(CH_2Cl_2 中的 0-6.5% 甲醇)，并小心地仅选择纯的级份，提供 80 毫克(0.15 毫摩尔; 55%)实施例 14。ESI MS m/z 535 $[\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 15: 3-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲
烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

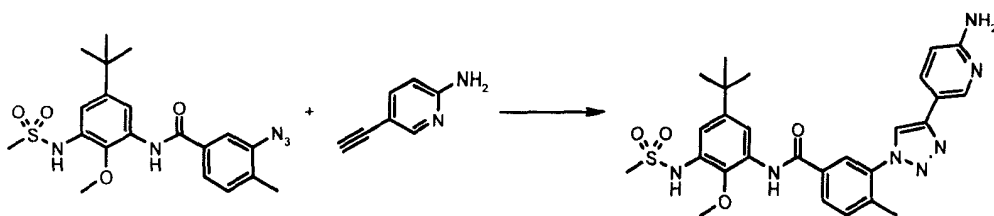


在 N_2 下，在 2-氨基-4-溴吡啶(Aldrich; 500 毫克, 2.89 毫摩尔)、 $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ (66 毫克; 0.17 毫摩尔)、 $(t\text{-Bu})_3\text{P}\cdot\text{BF}_4$ (101 毫克, 0.345 毫摩尔)及 CuI (28 毫克, 0.15 毫摩尔)中，加入 10 毫升二氧己环、1.02 毫升(7.03 毫摩尔)的 Me_3SiCCH 及 0.49 毫升(3.5 毫摩尔)的 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ 。在 N_2 大气下，将混合物加热至 80°C 过夜。然后，将混合物以乙酸乙酯稀释，并经过硅藻土过滤。以 NH_4Cl 与盐水洗涤滤液。使有机相以 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。使深褐色残留物从己烷结晶，提供 2-氨基-4-(三甲基甲硅烷基)乙炔基吡啶(157 毫克, 1.88 毫摩尔, 65%)。ESI MS m/z 191 $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Si}+\text{H}]^+$ 。使上述三甲基甲硅烷基炔类(340 毫克, 1.79 毫摩尔)溶于 3.6 毫升冷 THF 中，并将 3.6 毫升 THF 中的 1.0M TBAF 慢慢加入至正在搅拌的混合物内。2 小时后，将混合物浓缩，并于 Et_2O 与水之间分配。以盐水洗涤醚层，并将洗液以 Et_2O 萃取一次。将萃取液合并，以 MgSO_4 干燥，过滤，并浓缩，提供 191 毫克 2-氨基-5-乙炔基吡啶(1.61 毫摩尔, 91%)。



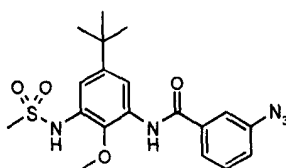
使 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸(240 毫克, 1.24 毫摩尔)悬浮于 3 毫升 CH_2Cl_2

与 3 毫升 THF。加入草酰氯(0.41 毫升, 1.5 毫摩尔), 接着, 加入 1 滴 THF 中的 10% 二甲基甲酰胺。将混合物搅拌 1 小时, 然后浓缩。使残留物再溶于无水 CH_2Cl_2 (5 毫升)中, 并加入 391 毫克(1.27 毫摩尔)的 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷磺酰胺, 接着为 0.4 毫升(2.5 毫摩尔)的 DIPEA。混合物变成均匀, 并搅拌 4 小时, 然后, 以 1M NaHSO_4 与饱和 NaHCO_3 洗涤。将洗液以 CH_2Cl_2 萃取一次, 并合并萃取液, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 516 毫克(93%)的 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺, 为黄褐色粉末。



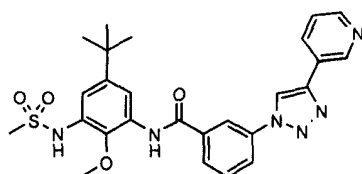
向 310 毫克(0.719 毫摩尔)的 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺, 在 2 毫升 EtOH 与 2 毫升水中的正在搅拌悬浮液内, 滴加 4M NaOH, 直到混合物变成均相。加入 142 毫克(0.719 毫摩尔)的抗坏血酸钠在 0.5 毫升水中的溶液, 接着为 1 毫升 EtOH 中的 100 毫克(0.719 毫摩尔)的 2-氨基-4-乙炔基吡啶。最后, 加入 0.72 毫升 0.1M CuSO_4 , 并将所形成的混合物激烈搅拌 14 小时。然后, 将混合物以 40 毫升水稀释, 并加入 HOAc, 直到沉淀物形成为止, 且 pH 为约 6。过滤沉淀物, 并以水与己烷洗涤。使固体层析(CH_2Cl_2 中的 0-5% 甲醇/0.5% NH_4OH), 提供 321 毫克 (0.584 毫摩尔; 81%) 标题化合物。ESI MS m/z 548 $[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}-\text{H}]^-$ 。

实施例 16: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺



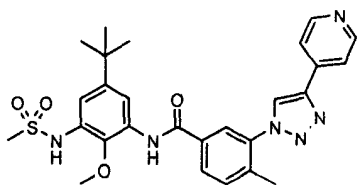
3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-苯甲酰胺, 是

以如 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 15)的相同方式, 制自 3-叠氮基苯甲酸和 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺。3-叠氮基苯甲酸是以如 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸的相同方式, 制自 3-氨基苯甲酸。



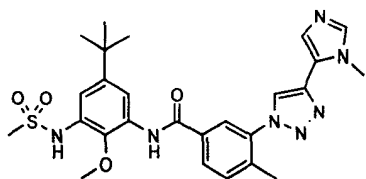
实施例 16 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-苯甲酰胺与 3-乙炔基吡啶。ESI MS m/z 521[C₂₆H₂₈N₆O₄S+H]⁺.

实施例 17: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-4-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺



实施例 17 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 4-乙炔基吡啶盐酸盐 (Aldrich)。ESI MS m/z 535[C₂₇H₃₀N₆O₄S+H]⁺.

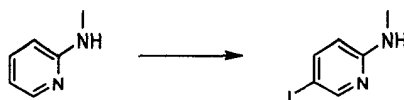
实施例 18: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



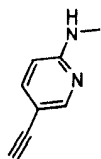
实施例 18 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 5-乙炔基-1-甲基-1H-咪

唑(Aldrich)。ESI MS m/z 538 $[C_{26}H_{31}N_7O_4S+H]^+$ 。

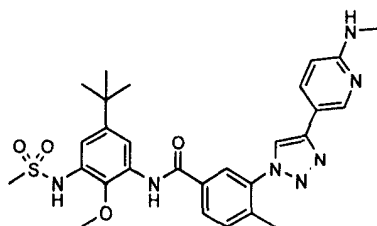
实施例 19: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



向 2-甲基氨基吡啶(Aldrich; 1.00 克, 9.25 毫摩尔)在 10 毫升 1:1 的 HOAc 与水中的溶液内, 加入 2.35 克(9.25 毫摩尔)的 I_2 。将所形成的褐色溶液加热至 $80^\circ C$, 历经 3 小时。冷却至室温后, 将混合物以饱和 $NaHCO_3$ 中和, 并以 Et_2O 萃取。将萃取液用水及盐水洗涤, 以 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 540 毫克(5-碘-吡啶-2-基)-甲基-胺。

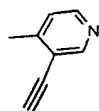


(5-乙炔基-吡啶-2-基)-甲基-胺是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1)的相同方式, 制自(5-碘-吡啶-2-基)-甲基-胺。

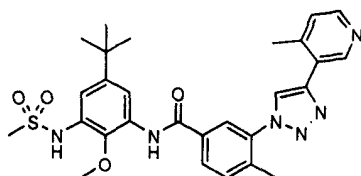


实施例 19 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与(5-乙炔基-吡啶-2-基)-甲基-胺。ESI MS m/z 564 $[C_{28}H_{33}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 20: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(4-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

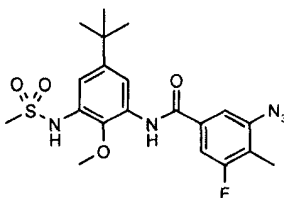


3-乙炔基-4-甲基-吡啶是以如2-氨基-3-乙炔基吡啶(实施例15)的相同方式, 制自3-溴-4-甲基-吡啶。

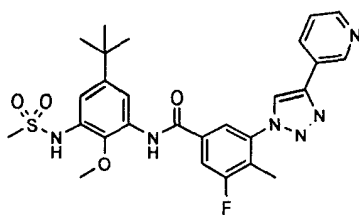


实施例20是以如实施例15的相同方式, 制自3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与3-乙炔基-4-甲基-吡啶。
ESI MS m/z 549[C₂₈H₃₂N₆O₄S+H]⁺.

实施例21: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-氟-4-甲基-5-(4-吡啶-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺

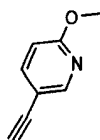


3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺是以如3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例15)的相同方式, 制自3-叠氮基-5-氟-4-甲基苯甲酸(US 04/102492)与N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酸胺。

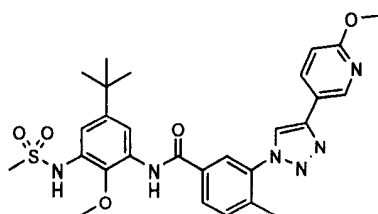


实施例21是以如实施例15的相同方式, 制自3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺与3-乙炔基-吡啶。
ESI MS m/z 553[C₂₇H₂₉FN₆O₄S+H]⁺.

实施例 22: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

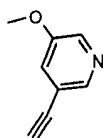


5-乙炔基-2-甲氧基吡啶是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1)的相同方式, 制自 5-溴-2-甲氧基-吡啶(Aldrich)。

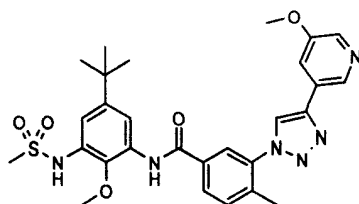


实施例 22 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 5-乙炔基-2-甲氧基-吡啶。ESI MS m/z 549 $[C_{28}H_{32}N_6O_5S+H]^+$ 。

实施例 23: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



5-乙炔基-3-甲氧基吡啶是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1)的相同方式, 制自 5-溴-3-甲氧基-吡啶(Frontier)。



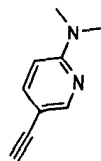
实施例 23 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-

甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 5-乙炔基-3-甲氧基-吡啶。ESI MS m/z 565 $[C_{28}H_{32}N_6O_5S+H]^+$ 。

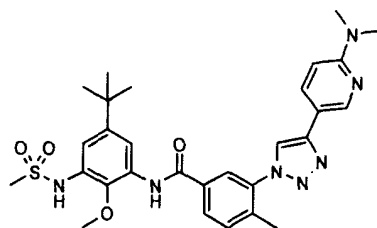
实施例 24: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-二甲氨基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



向 2-氨基-5-碘吡啶(1.00 克, 4.55 毫摩尔)在 10 毫升二甲基甲酰胺中的溶液内, 加入 545 毫克 60% NaH(13.6 毫摩尔)与 0.85 毫升碘甲烷(13.6 毫摩尔)。将混合物搅拌 14 小时, 并将混合物以 1M HOAc 中和。以 Et₂O 萃取混合物, 将萃取液用水及盐水洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。层析(己烷中的 0-25% 乙酸乙酯), 提供 700 毫克(2.82 毫摩尔)的(5-碘-吡啶-2-基)-二甲胺。



(5-乙炔基-吡啶-2-基)-二甲胺是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1) 的相同方式, 制自(5-碘-吡啶-2-基)-二甲胺。

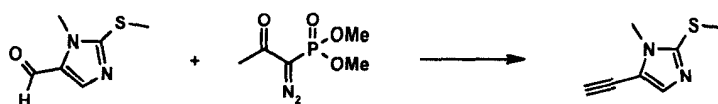


实施例 24 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与(5-乙炔基-吡啶-2-基)-二甲胺。ESI MS m/z 578 $[C_{29}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

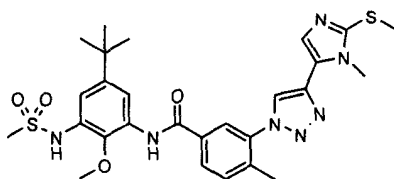
实施例 25: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-甲硫基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



向 2.65 克(11.4 毫摩尔)的 1,2-二甲基-异硫脲氢碘酸盐与 1.00 克(10.4 毫摩尔)的 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛在 8 毫升 MeCN 中的混合物内, 加入 1.58 克(11.4 毫摩尔)的 K_2CO_3 (Shilcrat, S. C. 等人, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 8449-8454)。将混合物在 $35^\circ C$ 及 N_2 下搅拌 16 小时, 加入水(20 毫升), 并用 CH_2Cl_2 (200 毫升)萃取混合物。使萃取液用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 0 至 100% 乙酸乙酯), 提供 1.09 克 3-甲基-2-甲硫基-3H-咪唑-4-甲醛与 284 毫克 1-甲基-2-甲硫基-1H-咪唑-4-甲醛。

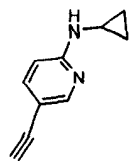


向 850 毫克(5.44 毫摩尔)的 3-甲基-2-甲硫基-3H-咪唑-4-甲醛与 1.34 克(7.00 毫摩尔)的 2-氧代-1-重氮基丙基次磷酸二甲酯在 15 毫升甲醇中的混合物内, 加入 1.52 克(11.0 毫摩尔)的 K_2CO_3 。将混合物在室温下搅拌 28 小时。将混合物以饱和 K_2CO_3 (10 毫升)稀释, 并以 CH_2Cl_2 (3×75 毫升)萃取。使合并的萃取液用 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩, 并层析(己烷中的 0 至 100% 乙酸乙酯), 得到 5-乙炔基-1-甲基-2-甲硫基-1H-咪唑(600 毫克, 72%), 为无色液体。

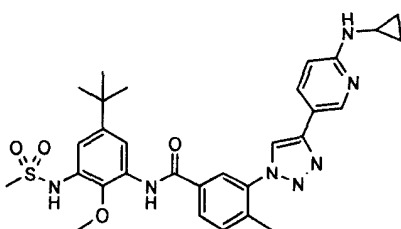


实施例 25 是以如实施例 15 的相同方式, 自制 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 5-乙炔基-1-甲基-2-甲硫基-1H-咪唑。ESI MS m/z 584[$C_{27}H_{33}N_7O_4S+H$] $^+$ 。

实施例 26: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(6-环丙基氨基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

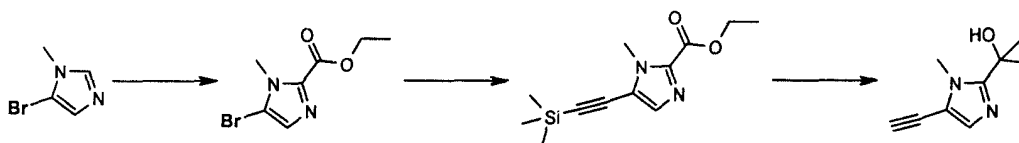


环丙基-(5-乙炔基-吡啶-2-基)-胺, 是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1) 的相同方式, 制自环丙基-(5-碘-吡啶-2-基)-胺。环丙基-(5-碘-吡啶-2-基)-胺, 是以如环丙基甲基-(5-碘-吡啶-2-基)-胺(实施例 2)的相同方式, 制自 2-氯-5-碘-吡啶与环丙基胺。



实施例 26 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与环丙基-(5-乙炔基-吡啶-2-基)-胺。ESI MS m/z 590 $[C_{30}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 27: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



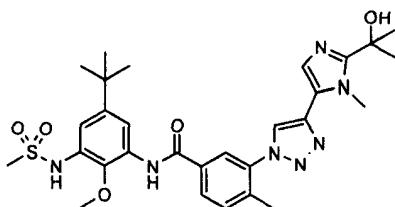
在 N_2 下, 将 MeCN(5 毫升)中的氯甲酸乙酯(1.19 毫升, 12.4 毫摩尔), 滴加至 30 毫升 MeCN 中的 1.00 克(6.21 毫摩尔)的 5-溴-1-甲基-1H-咪唑 (Aldrich)内。搅拌混合物, 并使其温热至室温过夜。将混合物浓缩, 并将残留物以 2M NaOH(100 毫升)处理, 并用 CH_2Cl_2 (3×100 毫升)萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 以 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 0-50% 乙酸乙酯), 得到 5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯, 为黄色油(800 毫克)。

向 800 毫克(3.43 毫摩尔)的 5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯在 Et_3N (10 毫升)与 THF(10 毫升)中的溶液内, 加入 33 毫克(0.17 毫摩尔)的 CuI 与 120

毫克(0.10 毫摩尔)的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。然后, 加入三甲基甲硅烷基乙炔(0.48 毫升, 3.4 毫摩尔), 并将反应物在 70°C 及 N_2 下加热。12 小时后, 将混合物冷却, 并经过硅藻土垫过滤, 然后浓缩, 并层析(己烷中的 0-50% 乙酸乙酯), 得到 1-甲基-5-三甲基甲硅烷基乙炔基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯, 为褐色油(205 毫克)。

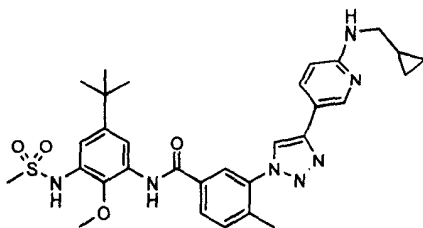
将 0.67 毫升 3M MeMgBr 在醚(2.0 毫摩尔)中的溶液, 加入至 200 毫克 1-甲基-5-三甲基甲硅烷基乙炔基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(0.80 毫摩尔)在 5 毫升 THF 中的经搅拌 0°C 溶液内, 历经 15 分钟。将混合物温热至室温, 并搅拌过夜。加入水(20 毫升), 并将混合物以乙酸乙酯(3×100 毫升)萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 并以 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 10-100% 乙酸乙酯), 得到 2-(1-甲基-5-三甲基甲硅烷基乙炔基-1H-咪唑-2-基)-丙-2-醇, 为黄色油(110 毫克)。

向 5 毫升 THF 中的 2-(1-甲基-5-三甲基甲硅烷基乙炔基-1H-咪唑-2-基)-丙-2-醇(100 毫克, 0.42 毫摩尔)内, 加入 THF 中的 1M TBAF(1.3 毫升, 1.3 毫摩尔)。将反应物在室温下搅拌过夜, 然后, 以 50 毫升水稀释, 并以乙酸乙酯(3×50 毫升)萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 并以 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 58 毫克 2-(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-丙-2-醇。



实施例 27 是以如实施例 15 的相同方式, 自制 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 2-(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-丙-2-醇。ESI MS m/z 596 $[\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 28: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-吡啶-3-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

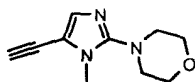


实施例 28 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与环丙基甲基-(5-三甲基甲硅烷基-乙炔基-吡啶-2-基)-胺。ESI MS m/z 604 $[C_{31}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

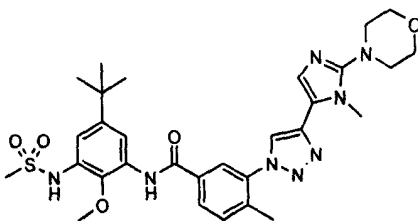
实施例 29: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吗啉-4-基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



在 N_2 大气下, 将 4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-吗啉(Nagarajan, K. 等人, Indian J. Chem. Sect. B, 21, 10, 1982, 949-952)(1.02 克, 6.08 摩尔)溶于 35 毫升 1,4-二氧己环中。将混合物加热至 $60^\circ C$, 并慢慢加入 0.34 毫升(6.4 毫摩尔)的 Br_2 在 10 毫升二氯乙烷中的溶液。将混合物加热 1 小时, 然后冷却。将混合物浓缩, 并使残留物于 6.5 毫升 1N NaOH 与 25 毫升乙酸乙酯之间分配。将 NaOH 溶液以乙酸乙酯再萃取两次, 并将萃取液用 $NaHCO_3$ 与盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(CH_2Cl_2 中的 0-4% 甲醇(0.5% NH_4OH)), 提供 464 毫克 4-(5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-吗啉。

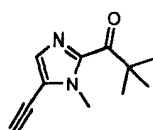


4-(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-吗啉, 是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1)的相同方式, 制自 4-(5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-吗啉。

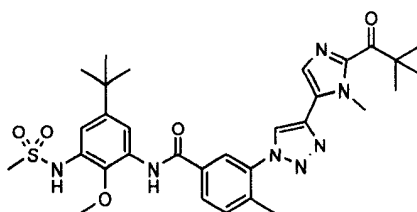


实施例 29 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 4-(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-吗啉。ESI MS m/z 623 $[C_{30}H_{38}N_8O_5S+H]^+$ 。

实施例 30: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙酰基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

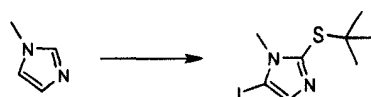


1-(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮的制备, 是以如 1-甲基-5-乙炔基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(实施例 27)的相同方式, 制自 5-溴-1-甲基咪唑与三甲基乙酰氯。



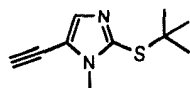
实施例 30 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 1-(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮。ESI MS m/z 622 $[C_{31}H_{39}N_7O_5S+H]^+$ 。

实施例 30: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

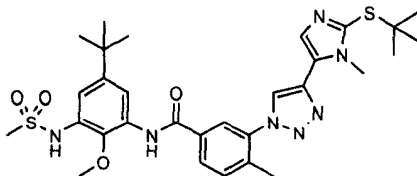


在 5 分钟期间内, 将 n-BuLi 在己烷中的 1.6M 溶液(16.2 毫升; 25.9 毫摩尔), 在 -78°C 下加入至 100 毫升 THF 中的 2.06 克(25.9 毫摩尔)的 1-甲基-1H-咪唑中。搅拌 30 分钟后, 加入 5.00 毫升(25.9 毫摩尔)的叔丁基二硫化物, 并使反应物温热至室温, 并搅拌 30 分钟。使溶液冷却至 -78°C , 并加入另外

16.2 毫升(25.9 毫摩尔)的 $n\text{-BuLi}$ ，历经 5 分钟。当加入 6.57 克(25.9 毫摩尔)的 I_2 时，将混合物冷搅拌 1 小时。将混合物温热至室温，并搅拌 15 分钟。加入饱和 NaHSO_3 (20 毫升)，并将混合物以醚(4×100 毫升)萃取。合并萃取液，并以 MgSO_4 干燥，过滤，浓缩，并层析(己烷中的 0 至 40% 乙酸乙酯)，得到 2-叔丁基硫基-5-碘-1-甲基-1H-咪唑，为黄褐色半固体(421 毫克)。

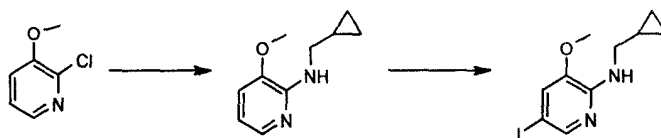


2-叔丁基硫基-5-碘-1-甲基-1H-咪唑，是以如 2-氯-5-乙炔基-吡啶(实施例 1)的相同方式，制自 2-叔丁基硫基-5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑。



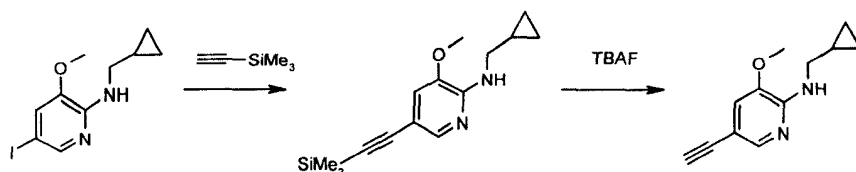
实施例 30 是以如实施例 15 的相同方式，制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 2-叔丁基硫基-5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑。ESI MS m/z 626 $[\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$ 。

实施例 32: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(环丙基甲基-氨基)-5-甲氧基-吡啶-3-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

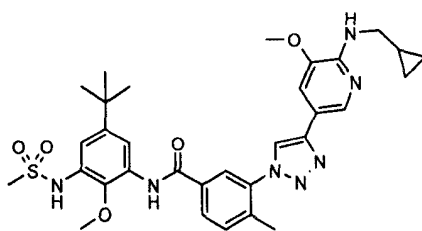


将 2.00 克(13.9 毫摩尔)的 2-氯-3-甲氧基吡啶(Lancaster)在 13.3 毫升氨基甲基环丙烷中的混合物，在 125°C 下，在密封管中加热 4 天。然后，将混合物冷却至室温，并于 Et_2O 与水之间分配。以 Et_2O 洗涤水层，并将合并的萃取液用盐水洗涤，以 MgSO_4 干燥，过滤，并浓缩。使残留物与 CH_2Cl_2 一起通过硅胶充填柱，提供 1.25 克(7.01 毫摩尔; 50%)的 2-环丙基甲基氨基-3-甲氧基吡啶。向 2-环丙基-甲基氨基-3-甲氧基吡啶(430 毫克; 2.14 毫摩尔)在 7.5 毫升 2:1HOAc 与水中的混合物内，加入 612 毫克(2.41 毫摩尔)的 I_2 。

将混合物加热至 100℃，历经 4 小时，并加入另外 320 毫克 I₂。将混合物加热 2 小时，然后，冷却至室温，并搅拌 12 小时。加入饱和 NaHCO₃(20 毫升)与水(20 毫升)，并将此悬浮液以乙酸乙酯萃取。然后，将萃取液用 10% Na₂S₂O₃、水及盐水洗涤，以 MgSO₄ 干燥，过滤，并浓缩。使得自层析(CH₂Cl₂ 中的 1-4% 甲醇)的纯的级份浓缩，提供 145 毫克 2-环丙基甲基氨基-3-甲氧基-5-碘吡啶。

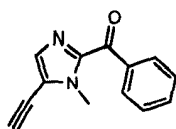


向 2-环丙基甲基氨基-3-甲氧基-5-碘吡啶(145 毫克; 0.477 毫摩尔)、(Ph₃P)₂PdCl₂(17 毫克; 0.024 毫摩尔)及 CuI(5 毫克; 0.02 毫摩尔)的混合物中，在 N₂ 下加入 2 毫升 Et₃N 与 75 微升 Me₃SiCCH(0.525 毫摩尔)。将所形成的绿色悬浮液在 50℃ 下搅拌 30 分钟。将混合物冷却至室温，并在乙酸乙酯与水之间分配。将有机萃取液用水洗涤，以盐水洗涤，以 MgSO₄ 干燥，过滤，并浓缩。层析(CH₂Cl₂ 中的 0-1% 甲醇)，提供 130 毫克 2-环丙基甲基氨基-3-甲氧基-5-(三甲基甲硅烷基)乙炔基吡啶，其被少量 Ph₃P 污染。



实施例 32 是以如实施例 15 的相同方式，制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 2-环丙烷甲基氨基-3-甲氧基-5-(三甲基甲硅烷基)乙炔基吡啶。ESI MS m/z 634[C₃₂H₃₉N₇O₅S+H]⁺。

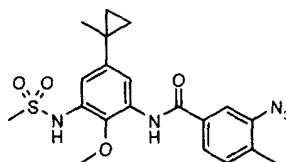
实施例 33: 3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



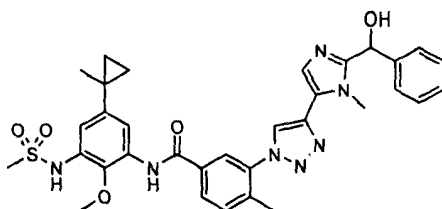
(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基-甲酮, 是以如 1-甲基-5-乙炔基-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(实施例 27)的相同方式, 制自-5-溴-1-甲基咪唑与苯甲酰氯。



将 200 毫克(0.951 毫摩尔)的(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基-甲酮在 1 毫升甲醇中的溶液, 滴加至 54 毫克(1.43 毫摩尔)的 NaBH_4 在 5 毫升甲醇中的 0°C 溶液内。搅拌 2 小时后, 加入 10 毫升水, 并以 CH_2Cl_2 (3×50 毫升)萃取混合物。将合并的萃取液用盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 0-80%乙酸乙酯), 得到(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基-甲醇, 为白色固体(75 毫克)。

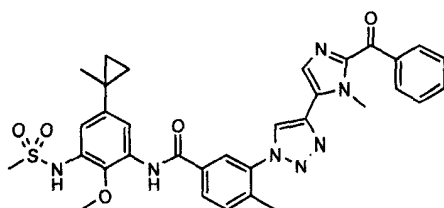


3-叠氮基-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺, 是以如 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 15)的相同方式, 制自 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸与 N-[3-氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-甲磺酰胺。



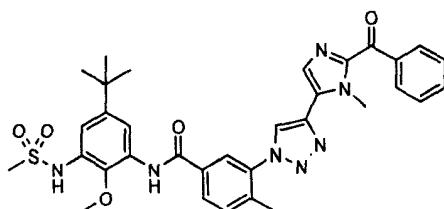
实施例 33 是以如实施例 15 的相同方式, 制自 3-叠氮基-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺与 5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基-甲醇。ESI MS m/z 642 $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 34: 3-[4-(2-苯甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



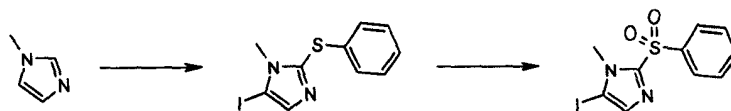
实施例 34 是以如实施例 15 的相同方式, 制自(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基-甲酮(实施例 33)与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 640 $[C_{33}H_{33}N_7O_5S+H]^+$ 。

实施例 35: 3-[4-(2-苯甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 35 是以如实施例 15 的相同方式, 制自(5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基-甲酮(实施例 33)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 642 $[C_{33}H_{35}N_7O_5S+H]^+$ 。

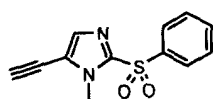
实施例 36: 3-[4-(2-苯甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



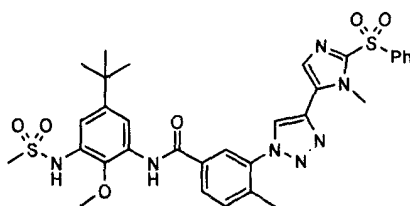
在 N_2 大气下, 使 1-甲基咪唑(4.0 毫升, 50.3 毫摩尔)溶于无水 THF(250

毫升)中。使溶液冷却至 -78°C ，并慢慢加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5M，在己烷中，20.1 毫升，50.3 毫摩尔)。15 分钟后，加入苯基二硫化物(11.0 克，50.3 毫摩尔)，并使反应物温热至室温，并搅拌 30 分钟。然后，使反应物冷却至 -78°C ，并加入第二部分 $n\text{-BuLi}$ (20.1 毫升，50.3 毫摩尔)。30 分钟后，加入碘(13.4 克，50.3 毫摩尔)。使反应物温热至室温，并加入 Et_2O (400 毫升)与 1M 亚硫酸氢钠(250 毫升)。分离液层，并将有机层以盐水洗涤，以 MgSO_4 干燥，并过滤。使溶液浓缩，并将己烷加入至所形成的沉淀物中。将沉淀物利用真空过滤收集，以己烷洗涤，并在真空下干燥，提供 5-碘-1-甲基-2-苯基硫基-1H-咪唑(4.0 克，25%)，为白色固体：ESI MS m/z 317 $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{IN}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 。

使 5-碘-1-甲基-2-苯基硫基-1H-咪唑(2.0 克，6.3 毫摩尔)溶于 CH_2Cl_2 (50 毫升)中。加入 $m\text{-CPBA}$ (2.8 克，12.6 毫摩尔)，并将反应物搅拌 1 小时，在此段时间内，形成白色沉淀物。加入另一部分的 $m\text{-CPBA}$ (1.0 克)，并将反应物搅拌 1 小时。加入饱和 NaHCO_3 ，并分离液层。以 CH_2Cl_2 萃取水层，并将合并的萃取液用饱和 NaHCO_3 与盐水洗涤，以 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。以少量的 CH_2Cl_2 使残留物溶于甲醇(60 毫升)中。将混合物煮沸，直到形成均相，使其冷却至室温，然后，在冰中冷却。将所形成的针状物利用真空过滤收集，以甲醇与己烷洗涤，然后，在真空下干燥，提供苯磺酰基-5-碘-1-甲基-1H-咪唑(1.23 克，56%)，为白色固体。

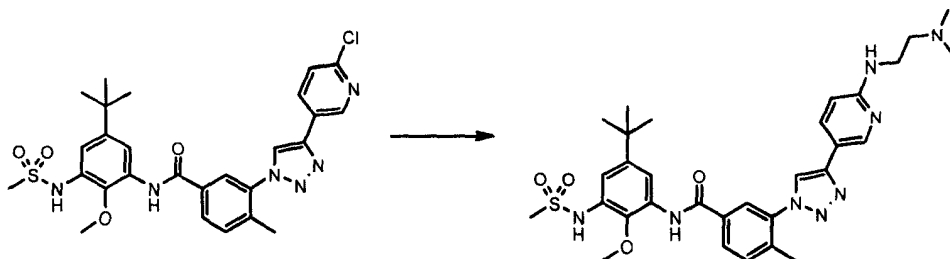


2-苯磺酰基-5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑是以如 2-氯-5-乙炔基吡啶(实施例 1)的相同方式，制自 2-苯磺酰基-5-碘-1-甲基-1H-咪唑。



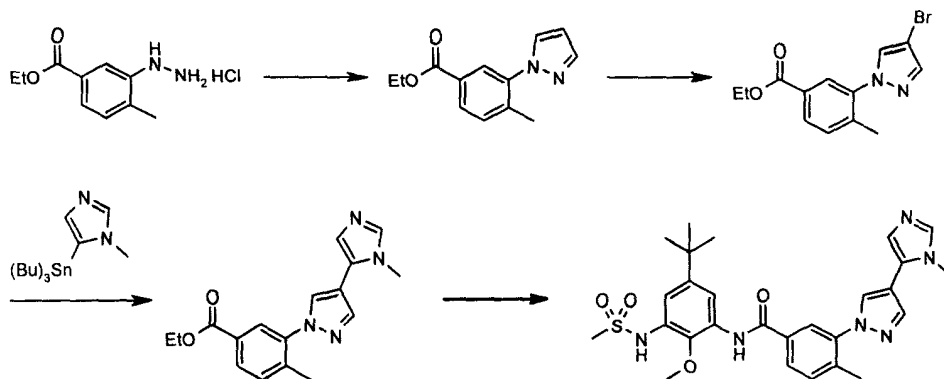
实施例 36 是以如实施例 15 的相同方式，制自 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺与 2-苯磺酰基-5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑。ESI MS m/z 678 $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 37: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[6-(2-二甲氨基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



向实施例 1(100 毫克; 0.176 毫摩尔)、Pd₂dba₃(13 毫克; 0.014 毫摩尔)及 t-BuOK(68 毫克; 0.70 毫摩尔)在 1.5 毫升在 N₂ 下搅拌的甲苯中的悬浮液内,加入 N,N-二甲氨基乙胺(31 毫克; 0.35 毫摩尔)与 2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷(9.0 毫克; 0.026 毫摩尔)。将所形成的悬浮液加热至 100℃, 历经 14 小时。然后,使反应物冷却至室温,并在乙酸乙酯与水之间分配。分离液层,并将有机部分以水洗涤两次,并用盐水洗涤一次。使溶液以 MgSO₄ 干燥,过滤,并浓缩。将自层析(CH₂Cl₂ 中的 2-7% 甲醇(0.5% NH₄OH))分离的纯的级份合并,并浓缩,提供 10 毫克实施例 37。ESI MS m/z 621[C₃₁H₄₀N₈O₄S+H]⁺。

实施例 38: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡唑-1-基]-苯甲酰胺



在-20℃下,在乙醇/干冰/水浴中,将丁基锂(3.75 毫升, 9.40 毫摩尔)与 TMEDA(2.24 毫升, 14.85 毫摩尔)在己烷(7 毫升)中搅拌 30 分钟。加入 1-甲基咪唑(0.5 毫升, 6.27 毫摩尔),并将混合物在室温下搅拌 1 小时。冷

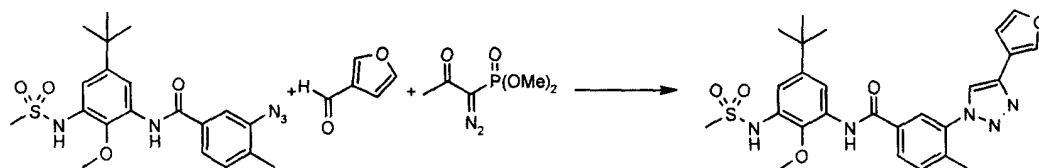
却至 -20°C 后,滴加 Bu_3SnCl (1.70 毫升, 15.67 毫摩尔)。将反应物在 -20°C 下搅拌 15 分钟,然后,在室温下搅拌过夜,接着,以 1:1 乙酸乙酯/水(20 毫升)使反应中止。分离液层,并将水层以乙酸乙酯 (3x)萃取。将合并的有机物质以水洗涤,以 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并层析(4:96 甲醇/乙酸乙酯),得到 1-甲基-5-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑(0.486)。

将 3-胍基-4-甲基苯甲酸(参阅美国专利临时申请 60/570,284(1.0 克, 4.93 毫摩尔), 丙二醛(双甲基乙酸酯)(0.82 毫升, 4.93 毫摩尔)及浓 HCl (1 毫升)在 EtOH (20 毫升)中的溶液,加热至回流,历经 4 小时。冷却至室温后,将反应物倒入冰水中,以 2N NaOH 中和,并用 CH_2Cl_2 (3x)萃取。使有机层以 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,得到 4-甲基-3-吡唑-1-基-苯甲酸乙酯(536 毫克, 47%),为黄色油。使吡唑(536 毫克, 2.33 毫摩尔)与溴(0.167 毫升, 3.26 毫摩尔)在 CHCl_3 (15 毫升)中的溶液,回流 4.5 小时,然后冷却,并浓缩。层析 1:1 乙酸乙酯/己烷,产生 3-(4-溴-吡唑-1-基)-4-甲基-苯甲酸乙酯(0.739 克, 99%)。使溴吡唑(366 毫克, 1.18 毫摩尔)溶于二氧己环(2 毫升)中,并以 N_2 冲洗。在二氧己环(0.5 毫升)中,将 1-甲基-5-三丁基甲锡烷基-1H-咪唑(366 毫克, 0.986 毫摩尔)加入至反应烧瓶内,然后,将烧瓶以 N_2 涤气。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (85 毫克, 0.074 毫摩尔)后,将反应物在密封管中加热至 100°C 。将反应混合物与 10% KF 溶液一起搅拌 30 分钟,然后,以乙酸乙酯稀释。分离液层,并以乙酸乙酯(3x)萃取水层。将有机层合并,以 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。使所形成的残留物在硅胶上利用层析纯化(5% 甲醇/ CH_2Cl_2),得到 4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸乙酯(81 毫克, 22%)。

将 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺(81 毫克, 0.261 毫摩尔)在 THF (4 毫升)中的溶液,在浴液中搅拌,冷却至 -78°C ,并慢慢加入 $n\text{-BuLi}$ (0.22 毫升, 0.548 毫摩尔)。移除冷浴,并将反应物搅拌 30 分钟。然后,慢慢加入 LHMDS (0.261 毫摩尔)。于 0°C 下,将此悬浮液逐滴转移至化合物 4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡唑-1-基]-苯甲酸乙酯(81 毫克, 0.261 毫摩尔)在 THF 中的搅拌的溶液中。30 分钟后,加入冷甲醇,并将混合物在饱和 NH_4Cl 与乙酸乙酯之间分配,然后,以乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤,以 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,并层析(1% 甲醇(具有 5% NH_4OH)/ CH_2Cl_2 至 5% 甲醇(具有 5% NH_4OH)/ CH_2Cl_2),得到 N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-3H-咪

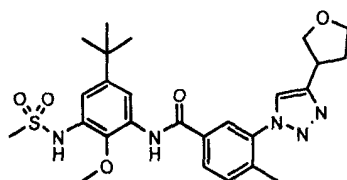
唑-4-基)-吡唑-1-基]-苯甲酰胺(47 毫克, 33%), 为橘色泡沫物: ESI MS $m/z = 537[C_{27}H_{32}N_6O_4S+H]^+$.

实施例 39: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-呋喃-3-基-[1,2,3]三唑-1-基)-4-甲基-苯甲酰胺



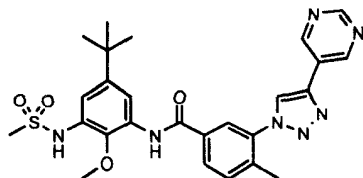
向 96 毫克(0.20 毫摩尔)的呋喃-3-甲醛(Aldrich)与 2-氧代-1-重氮基丙基次磷酸二甲酯(46 毫克; 0.24 毫摩尔)在 1.5 毫升甲醇中的溶液内, 加入 55.6 毫克(0.402 毫摩尔)的 K_2CO_3 。将混合物搅拌 4 小时, 然后, 加入 58 毫克(0.134 毫摩尔)的 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺, 接着为另外 1 毫升甲醇, 与 0.2 毫升水中的 27 毫克抗坏血酸钠。激烈搅拌混合物, 并加入 0.13 毫升(0.013 毫摩尔)的 0.1M $CuSO_4$ 。将顶部空间以 N_2 涂气, 并将容器密封 20 小时。然后, 将混合物在乙酸乙酯与 1M HCl 之间分配, 并以饱和 $NaHCO_3$ 与盐水洗涤萃取液。接着, 使萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 10-50% 乙酸乙酯), 提供 57 毫克(0.11 毫摩尔; 81%)的实施例 39。ESI MS $m/z 524[C_{26}H_{29}N_5O_5S+H]^+$ 。

实施例 40: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(四氢-呋喃-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



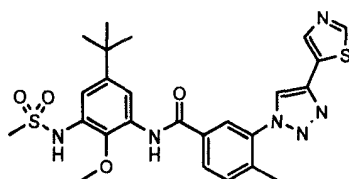
实施例 40 是以如实施例 39 的相同方式, 制自四氢-呋喃-3-甲醛(Aldrich)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS $m/z 528[C_{26}H_{33}N_5O_5S+H]^+$ 。

实施例 41: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-噻啉-5-基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺



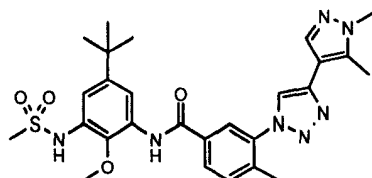
实施例 41 是以如实施例 39 的相同方式, 制自噻啉-3-甲醛(Matrix)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。
ESI MS m/z 536 $[C_{26}H_{29}N_7O_4S+H]^+$.

实施例 42: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-噻唑-5-基)-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲酰胺



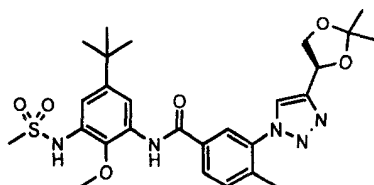
实施例 42 是以如实施例 39 的相同方式, 制自噻唑-5-甲醛(Matrix)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。
ESI MS m/z 541 $[C_{25}H_{28}N_6O_4S_2+H]^+$.

实施例 43: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



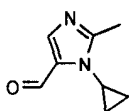
实施例 43 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛(Matrix)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 552 $[C_{27}H_{33}N_7O_4S+H]^+$.

实施例 44: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

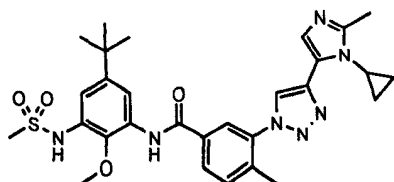


实施例 44 是以如实施例 39 的相同方式, 制自(S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-甲醛(Matrix)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 558 $[C_{27}H_{35}N_5O_6S+H]^+$ 。

实施例 45: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

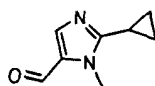


使亚胺乙酸乙酯盐酸盐(5.0 克, 40 毫摩尔)与环丙基胺(2.3 毫升, 40 毫摩尔)溶于 45 毫升 EtOH 中, 并在密封压力容器中加热至 85°C 过夜。将混合物冷却, 并浓缩, 提供 N-环丙基-乙脒盐酸盐, 为粘稠油。使 N-环丙基-乙脒盐酸盐(1.00 克, 7.45 毫摩尔)与 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛(Shilcrat, S. C. 等人, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 8449-8454(1.45 克, 7.50 毫摩尔)溶于 13 毫升 $CHCl_3$ 与 1.6 毫升水中。然后, 加入 K_2CO_3 (1.5 克, 11 毫摩尔), 并将混合物搅拌过夜。使反应物在 CH_2Cl_2 (60 毫升)与水(30 毫升)之间分配。分离液层, 并以 CH_2Cl_2 (40 毫升)萃取含水部分。将合并的有机层以盐水(30 毫升)洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 浓缩, 并层析, 提供 400 毫克 3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛。



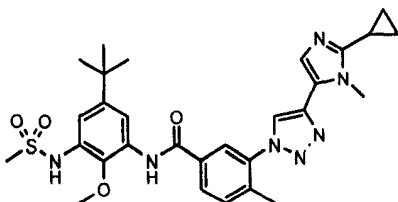
实施例 45 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 578 $[C_{29}H_{35}N_7O_4S+H]^+$.

实施例 46: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



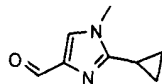
在 50 毫升 Et_2O 中, 将 1.70 克(20.0 毫摩尔)的环丙基羧酰胺与 2.9 克(20 毫摩尔)的四氟硼酸三甲基脒搅拌 16 小时。使所形成的悬浮液急冷至 $0^\circ C$, 并将醚倾析。以 20 毫升冷 Et_2O 洗涤固体, 并使残留物于 N_2 气流下干燥。然后, 加入 10 毫升 $EtOH$, 接着为 $EtOH$ 中的 2.5 毫升 33% $MeNH_2$ 溶液。将反应容器密封, 并加热至 $80^\circ C$ 过夜。将混合物冷却, 并浓缩, 提供 3.7 克 N-甲基-环丙烷羧甲脒四氟硼酸盐, 为胶粘固体。

向 2.32 克(12.5 毫摩尔)的 N-甲基-环丙烷羧甲脒四氟硼酸盐在 4 毫升 $MeCN$ 中的溶液内, 加入 2.41 克(12.5 毫摩尔)的 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛、5.1 克(37 毫摩尔)的 K_2CO_3 及 0.17 克(0.62 毫摩尔)的 18-冠-6。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后, 浓缩, 并再溶在乙酸乙酯中。加入水, 以使盐溶解, 分离液层, 并将水相以乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用少量水与盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 35-85% 乙酸乙酯), 提供 646 毫克 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛, 为淡黄色油。

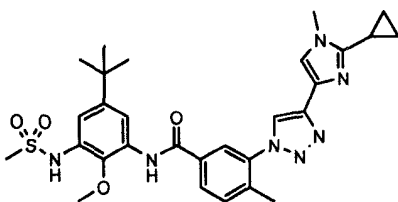


实施例 46 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 578 $[C_{29}H_{35}N_7O_4S+H]^+$.

实施例 47: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

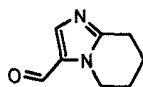


使 N-甲基-环丙烷羧甲脒(carboxamidine)四氟硼酸盐(0.19 克, 1.0 毫摩尔)与 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛(Shilcrat, S. C.等人, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 8449-8454)(0.19 克, 1.0 毫摩尔)溶于 1.3 毫升 CHCl_3 与 0.16 毫升水中。然后, 加入 K_2CO_3 (0.45 克, 3.3 毫摩尔), 并将混合物搅拌过夜。使反应物在 CH_2Cl_2 与水之间分配。分离液层, 并以 CH_2Cl_2 萃取含水部分。将合并的有机层以盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤, 浓缩, 并层析, 提供 0.15 克 2-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛与 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛的 1:1 混合物。

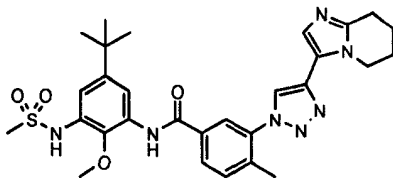


实施例 47 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛(为与 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛的 1:1 混合物)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。层析, 将实施例 47 自实施例 46 分离。ESI MS m/z 578 $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 48: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

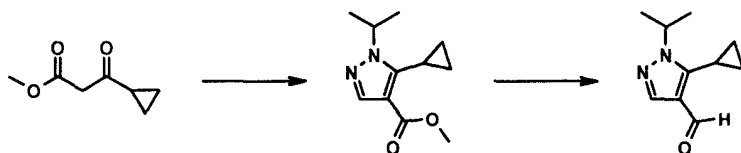


5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛(与 5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的比例为 2:1), 是以如环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式, 制自哌啶-2-亚基胺盐酸盐(Aldrich)与 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛。



实施例 48 是以如实施例 39 的相同方式, 制备 5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 578 $[C_{29}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 49: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

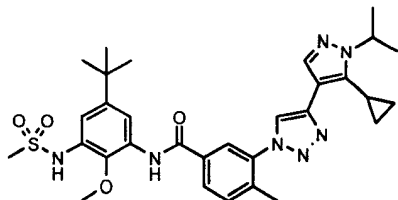


使 3-环丙基-3-氧代-丙酸甲酯(1.25 克, 8.79 毫摩尔)溶于 6.25 毫升 $CHCl_3$ 中, 并加入 1.17 毫升(8.79 毫摩尔)的二甲基甲酰胺二甲基缩醛。将混合物在密封容器中加热至 $60^\circ C$ 过夜。然后, 将混合物冷却, 并浓缩, 提供 1.67 克 2-环丙烷羰基-3-二甲氨基-丙烯酸甲酯。

在 10 毫升 EtOH 中, 合并 544 毫克(2.76 毫摩尔)的 2-环丙烷羰基-3-二甲氨基-丙烯酸甲酯、305 毫克(2.76 毫摩尔)的异丙基胍盐酸盐及 226(2.76 毫摩尔)的乙酸钠。将混合物加热至 $60^\circ C$, 历经 12 小时。然后, 将混合物在水与乙酸乙酯之间分配, 并以盐水洗涤萃取液。将洗液以乙酸乙酯再萃取两次, 并将萃取液合并, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 442 毫克 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯与 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲醛的 85:15 混合物。

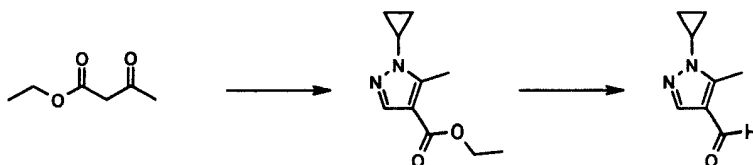
向 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(442 毫克, 2.12 毫摩尔)在 THF 中的冰冷溶液内, 慢慢加入 8.48 毫升 CH_2Cl_2 中的 1M DIBAL-H。2 小时后, 加入 1 毫升乙酸乙酯, 接着为饱和 Na_2SO_4 水溶液, 并迅速搅拌。搅拌 10 分钟后, 将所形成的浆液以乙酸乙酯稀释, 直到其自由地搅拌为止, 并加入 $MgSO_4$ 。将所形成的悬浮液再搅拌 30 分钟, 然后, 经过硅藻土过滤, 以乙酸乙酯洗涤滤饼, 并使合并的滤液浓缩, 提供 337 毫克(5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-甲醇。

向 337 毫克(1.87 毫摩尔)的(5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-甲醇的溶液中, 加入 813 毫克(9.35 毫摩尔)的活化 MnO_2 。将浆液搅拌过夜, 然后, 经过硅藻土过滤(以 CH_2Cl_2 冲洗), 并使滤液浓缩, 提供灰白色固体。以己烷洗涤固体, 提供 170 毫克 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛。

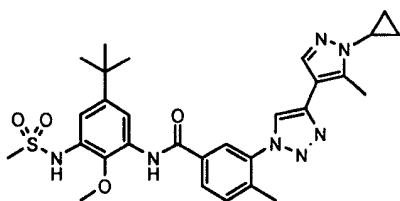


实施例 49 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 606 $[\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 50: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



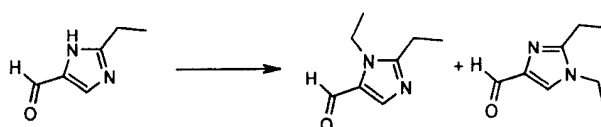
1-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 使用乙酰乙酸乙酯与环丙基胍草酸盐(Gever, G 与 Hayes, *K. J. Org. Chem*, 1949, 14, 813-818)制成。



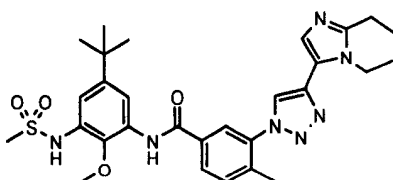
实施例 50 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 578 $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 51: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-

二乙基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

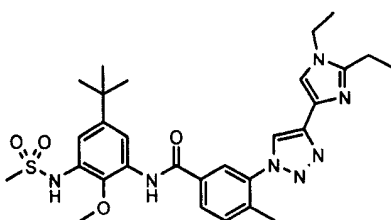


向 2 毫升二甲基甲酰胺中的 2-乙基-5-甲酰基咪唑(200 毫克; 1.611 毫摩尔)内,加入 0.132 毫升(1.65 毫摩尔)的 EtI 与 224 毫克(1.62 毫摩尔)的 K_2CO_3 。将混合物搅拌 12 小时,然后,将其倒入水中,并以乙酸乙酯萃取两次。将有机萃取液用盐水洗涤,以 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。层析(CH_2Cl_2 中的 0.5-2.0% 甲醇),提供 46 毫克(0.30 毫摩尔; 19%)的 1,2-二乙基-5-甲酰基-1H-咪唑与 106 毫克(0.69 毫摩尔, 43%)的 1,2-二乙基-4-甲酰基-1H-咪唑。



实施例 51 是以如实施例 39 的相同方式,制自 1,2-二乙基-5-甲酰基-1H-咪唑与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 580 $[C_{29}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

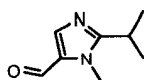
实施例 52: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,2-二乙基-1H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



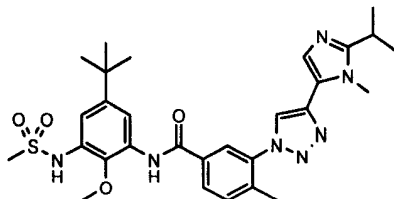
实施例 52 是以如实施例 39 的相同方式,制自 1,2-二乙基-4-甲酰基-1H-咪唑(实施例 51)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 580 $[C_{29}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 53: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-异

丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

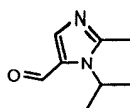


2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自异丁酰胺。

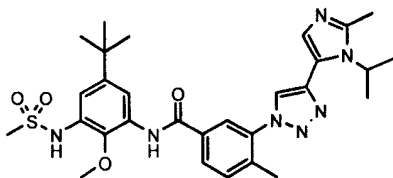


实施例 53 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 580 $[C_{29}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 54: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-异丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

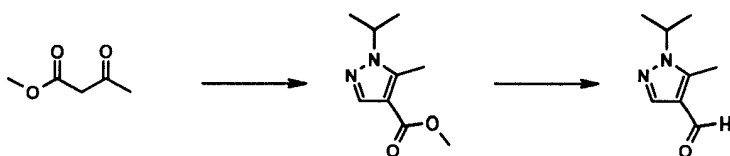


3-异丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式, 制自亚胺乙酸乙基酯盐酸与异丙胺。

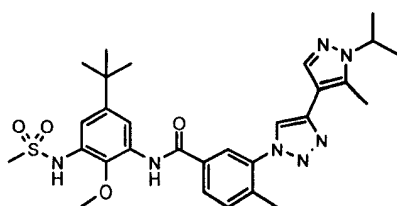


实施例 54 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-异丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 580 $[C_{29}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 55: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

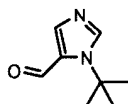


1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，使用乙酰乙酸甲酯与异丙基胍盐酸盐制成。

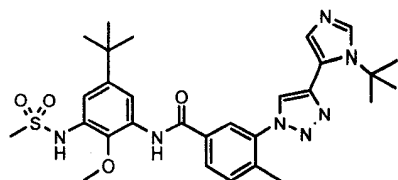


实施例 55 是以如实施例 39 的相同方式，制自 1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 580 $[C_{29}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 56: 3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



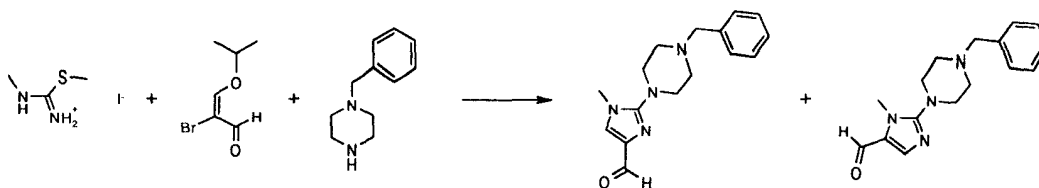
3-叔丁基-3H-咪唑-4-甲醛，是以如 3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式，使用亚胺甲酸乙酯(ethyl formimidate)盐酸盐(Alidrich)与叔丁基胺。



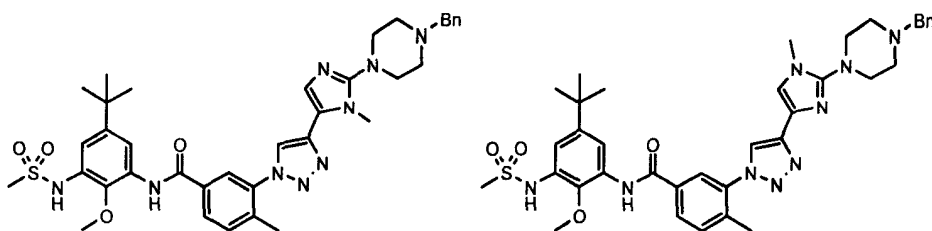
实施例 56 是以如实施例 39 的相同方式，制自 3-叔丁基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 580 $[C_{29}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 57: 3-{4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苄基)-4-甲基-苯甲酰胺

实施例 58: 3-{4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苄基)-4-甲基-苯甲酰胺



向 15 毫升 MeCN 中,加入 880 毫克(4.99 毫摩尔)的 N-苄基-哌嗪与 1.16 克(5.00 毫摩尔)的 1,2-二甲基-异硫脲氢碘酸盐。将混合物在回流下加热过夜。然后,加入 970 毫克(5.02 毫摩尔)的 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛与 2.07 克(15.0 毫摩尔)的 K_2CO_3 , 及 250 毫克 18-冠-6, 并将混合物加热至回流过夜。将混合物冷却, 浓缩, 并溶在乙酸乙酯中, 使用少量水以使盐溶解。将水相以乙酸乙酯萃取两次, 并将合并的有机物质以水及盐水洗涤, 以 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩, 并层析, 提供 250 毫克 2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛的 1:1 的异构体混合物。



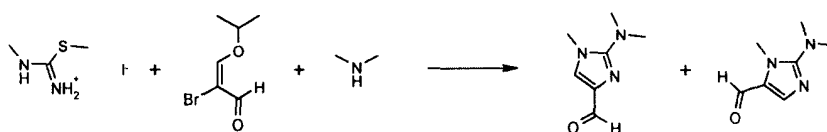
实施例 57 与实施例 58 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛的混合物。将异构体利用层析分离(在含有 0.5% NH_4OH 的 4% EtOH 的 CH_2Cl_2 溶液)。

实施例 57: ESI MS m/z 712 $[C_{37}H_{45}N_9O_4S+H]^+$.

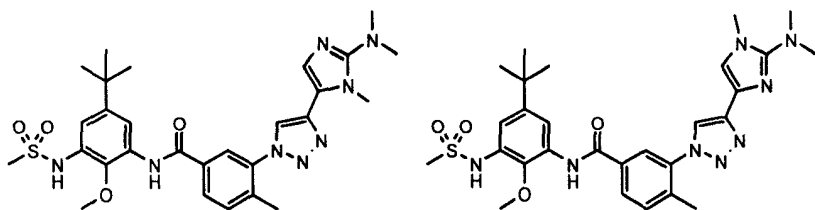
实施例 58: ESI MS m/z 712 $[C_{37}H_{45}N_9O_4S+H]^+$.

实施例 59: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

实施例 60: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



2-二甲氨基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 2-二甲氨基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛, 是以如 2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛(实施例 57 与实施例 58)的相同方式, 制自 1,2-二甲基-异硫脲氢碘酸盐与二甲胺。

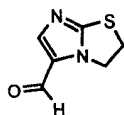


实施例 59 与实施例 60 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-二甲氨基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 2-二甲氨基-1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛的混合物。将异构体利用层析分离(具有 0.5% NH₄OH 的 4% EtOH 的 CH₂Cl₂ 溶液)。

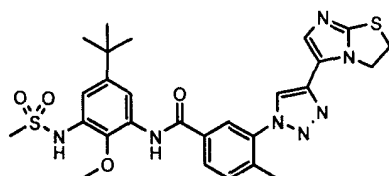
实施例 59: ESI MS m/z 581[C₂₈H₃₆N₈O₄S+H]⁺.

实施例 60: ESI MS m/z 581[C₂₈H₃₆N₈O₄S+H]⁺.

实施例 61: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2,3-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

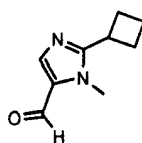


2,3-二氢-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-甲醛, 是以如环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式, 制自 4,5-二氢-噻唑-2-基胺与 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛。

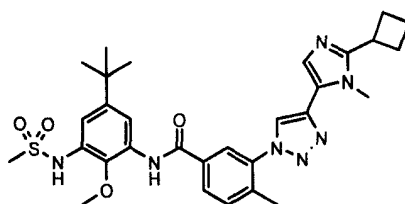


实施例 61 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2,3-二氢-咪唑并[2,1-b]-噻唑-5-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 582 $[C_{27}H_{31}N_7O_4S_2+H]^+$ 。

实施例 62: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

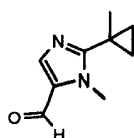


2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛, 可以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自环丁烷羧酰胺。

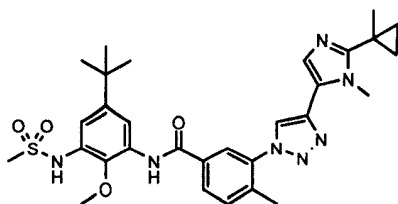


实施例 62 可以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。

实施例 63: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

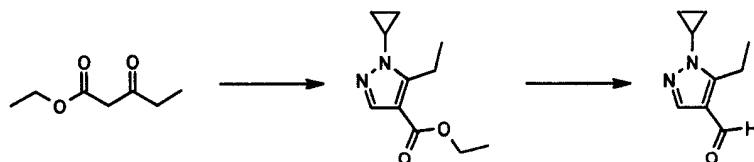


3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-甲醛，是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式，制自 1-甲基-环丙基羧酰胺。

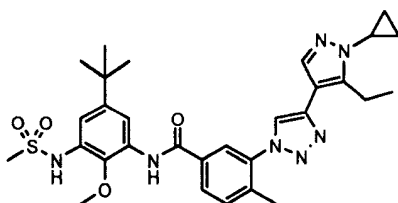


实施例 63 是以如实施例 39 的相同方式，制自 3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 592 $[C_{30}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 64: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

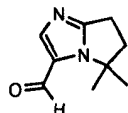


1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，使用 3-氧代戊酸乙酯与环丙基胍草酸盐 (Gever, G和 Hayes, K. *J. Org. Chem.*, 1949, 14, 813-818)制成。

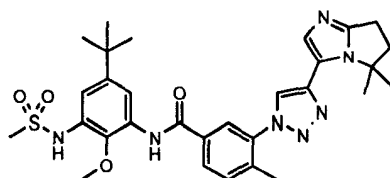


实施例 64 是以如实施例 39 的相同方式，制自 1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 592 $[C_{30}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 65: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

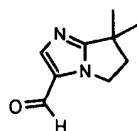


5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-甲醛, 是以如环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式, 制自 5,5-二甲基-吡咯烷-2-亚基胺(Buckley 等人, *J. Chem. Soc.* 1947, 1507.)与 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛。

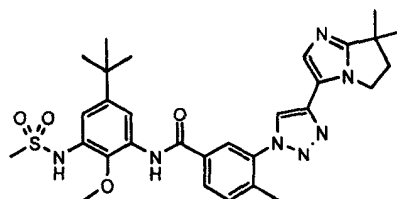


实施例 65 以如实施例 39 的相同方式, 制自 5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 592 $[C_{30}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 66: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

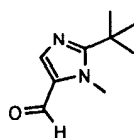


7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-甲醛, 可以如环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式, 制自 3,3-二甲基-吡咯烷-2-酮(Reddy, P. A.等人, *J. Med. Chem.* 1996, 1898.)与 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛。

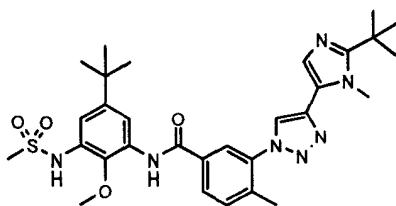


实施例 66 可以如实施例 39 的相同方式, 制自 7,7-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。

实施例 67: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

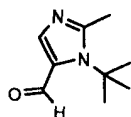


2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自三甲基乙酰胺。

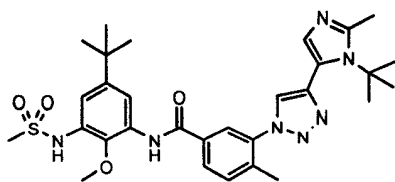


实施例 67 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 594 $[C_{30}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 68: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

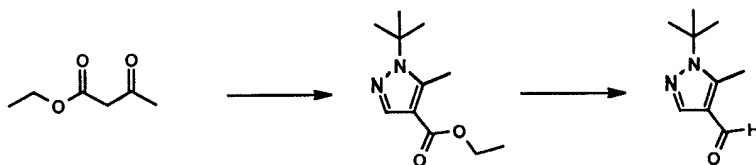


3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式, 制自亚胺乙酸乙酯(ethyl acetimidate)盐酸盐与叔丁基胺。

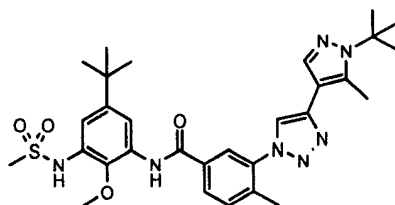


实施例 68 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 594 $[C_{30}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 69: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

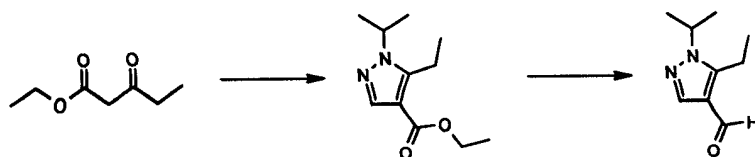


1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 使用乙酰乙酸乙酯与叔丁基胍盐酸盐制成。



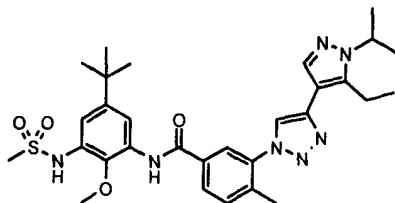
实施例 69 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 594 $[C_{30}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 70: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



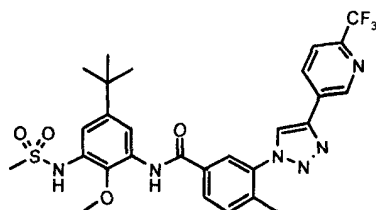
5-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑

-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 使用 3-氧代戊酸乙酯与异丙基胍盐酸盐制成。



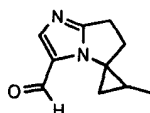
实施例 70 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 5-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 594[C₃₀H₃₉N₇O₄S+H]⁺。

实施例 71: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



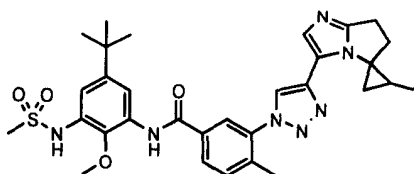
实施例 71 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 6-三氟甲基-吡啶-3-甲醛(Matrix)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 603[C₂₈H₂₉F₃N₆O₄S+H]⁺。

实施例 72: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-(2'-甲基-环丙烷))]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



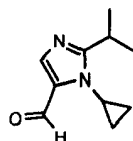
螺[6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-5-(2'-甲基-环丙烷)]-3-甲醛, 是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自 1-甲基-4-氮杂-螺[2.4]庚-5-酮(Bertus, P; Szymoniak, *J. SYNLETT*, 2, 2003, 265-267)与 2-

溴-3-异丙氧基-丙烯醛。

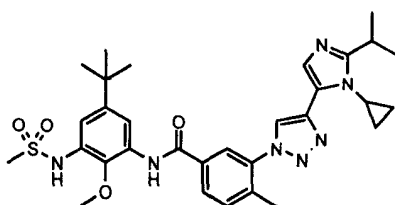


实施例 72 是以如实施例 39 的相同方式，制自螺[6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-5-(2'-甲基-环丙烷)]-3-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 604 $[C_{31}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 73: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(3-环丙基-2-异丙基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

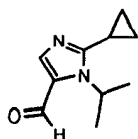


3-环丙基-2-异丙基-3H-咪唑-4-甲醛，是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式，制自异丁酰胺与环丙基胺。

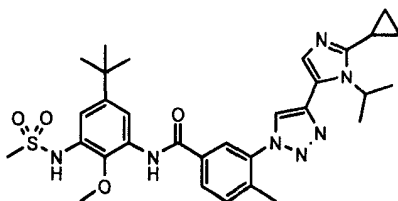


实施例 73 是以如实施例 39 的相同方式，制自 3-环丙基-2-异丙基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 606 $[C_{31}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 74: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-异丙基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

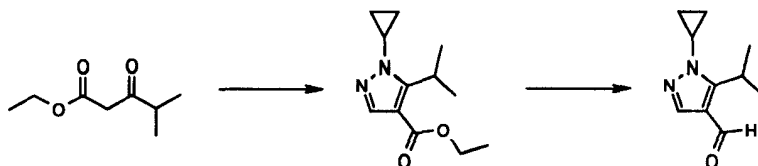


2-环丙基-3-异丙基-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自环丙烷羧酰胺与异丙胺。

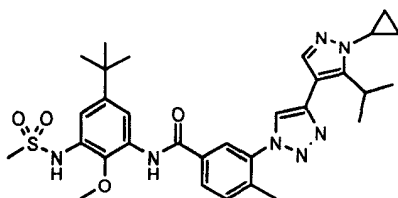


实施例 74 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-环丙基-3-异丙基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 606 $[C_{31}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 75: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-异丙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

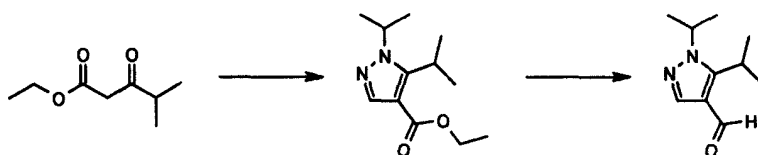


1-环丙基-5-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 制自 4-甲基-3-氧代戊酸乙酯与环丙基胍盐酸盐。

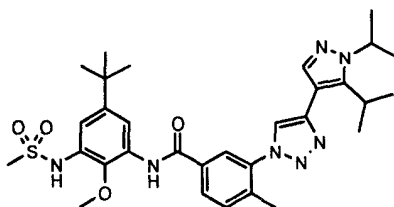


实施例 75 苯甲酰胺是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-环丙基-5-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 606 $[C_{31}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 76: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

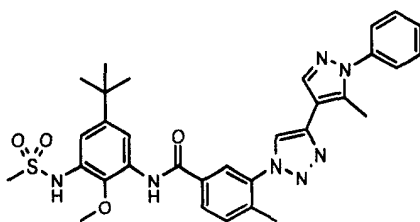


1,5-二异丙基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 自制 4-甲基-3-氧代戊酸乙酯与异丙基肼盐酸盐。



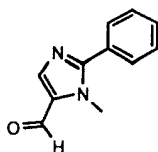
实施例 76 是以如实施例 39 的相同方式, 自制 1,5-二异丙基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 608 $[C_{31}H_{41}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 77: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

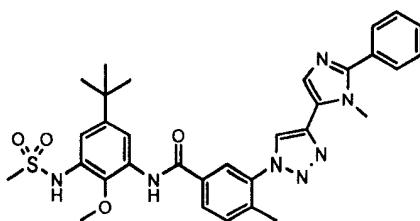


实施例 77 是以如实施例 39 的相同方式, 自制 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛(Maybridge)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 614 $[C_{32}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 78: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

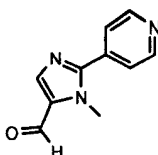


3-甲基-2-苯基-3H-咪唑-4-甲醛，是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式，制自苯羧酰胺。

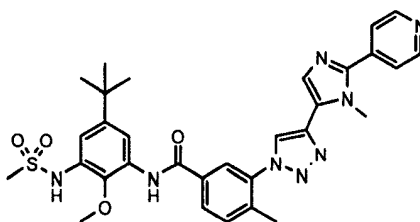


实施例 78 是以如实施例 39 的相同方式，制自 3-甲基-2-苯基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 614 $[C_{32}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 79: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

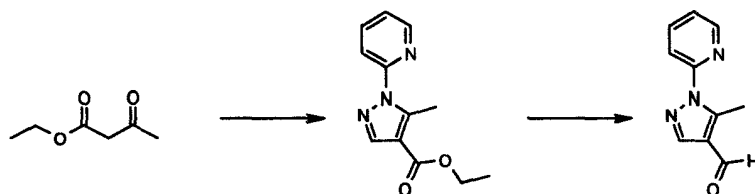


3-甲基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-甲醛，是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式，制自吡啶-4-羧酰胺。

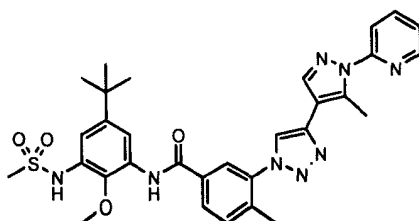


实施例 79 是以如实施例 39 的相同方式，制自 3-甲基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 615 $[C_{31}H_{34}N_8O_4S+H]^+$ 。

实施例 80: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

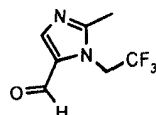


5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 制自乙酰乙酸乙酯与 2-吡啶基肼。

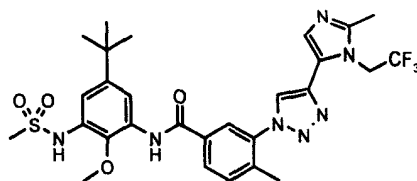


实施例 80 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 5-甲基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 615 $[C_{31}H_{34}N_8O_4S+H]^+$ 。

实施例 81: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[2-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-苯甲酰胺

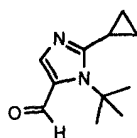


2-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 3-环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式, 制自亚胺乙酸乙酯盐酸盐与 2,2,2-三氟乙胺。

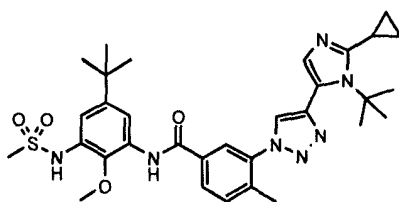


实施例 81 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 620 $[C_{28}H_{32}F_3N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 82: 3-[4-(3-叔丁基-2-环丙基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

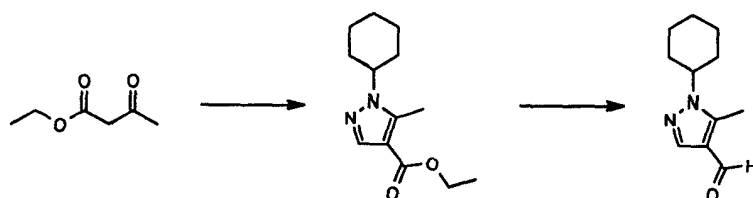


3-叔丁基-2-环丙基-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自环丙基羧酰胺与叔丁基胺。

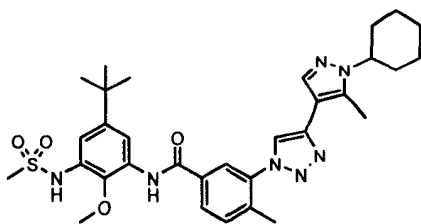


实施例 82 苯甲酰胺是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-叔丁基-2-环丙基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 620 $[C_{32}H_{41}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 83: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

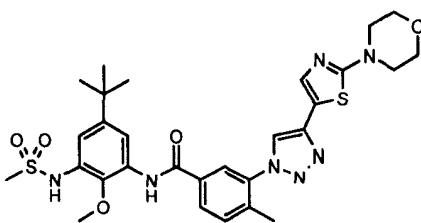


1-环己基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 制自乙酰乙酸乙酯与环己基肼(TCI)。



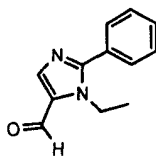
实施例 83 是以如实施例 39 的相同方式，制自 1-环己基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 620 $[C_{32}H_{41}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 84: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

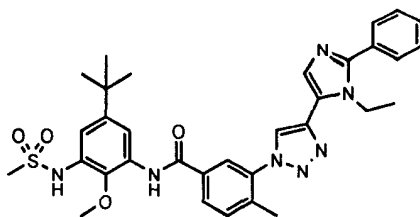


实施例 84 是以如实施例 39 的相同方式，制自 2-吗啉-4-基-噻唑-5-甲醛 (Bionet) 与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 626 $[C_{29}H_{35}N_7O_5S_2+H]^+$ 。

实施例 85: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

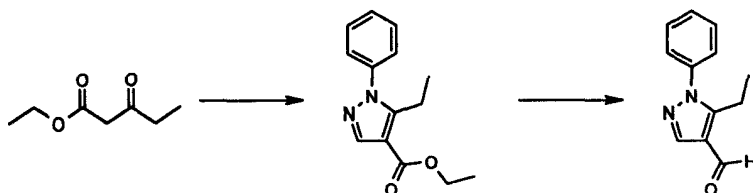


3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-甲醛，是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式，制自苯羧酰胺与乙胺。

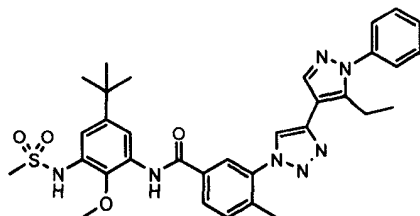


实施例 85 是以如实施例 39 的相同方式，制自 3-乙基-2-苯基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 628 $[C_{33}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 86: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-3H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

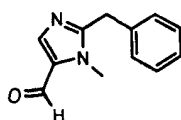


5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，制自 3-氧代-戊酸乙酯与苯基肼。

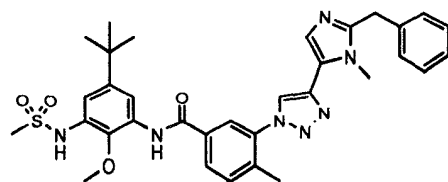


实施例 86 是以如实施例 39 的相同方式，制自 5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 628 $[C_{33}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 87: 3-[4-(2-苄基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

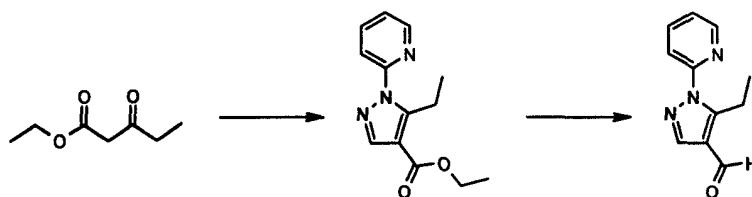


2-苄基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛，是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式，制自 2-苄基-乙酰胺。

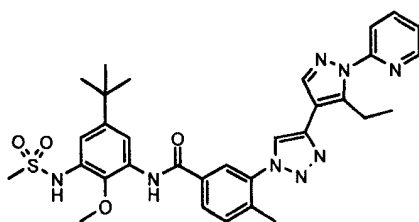


实施例 87 是以如实施例 39 的相同方式，制自 2-苄基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 628 $[C_{33}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 88: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

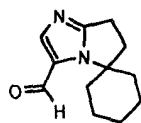


5-乙基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，制自 3-氧代-戊酸乙酯与 2-吡啶基肼。

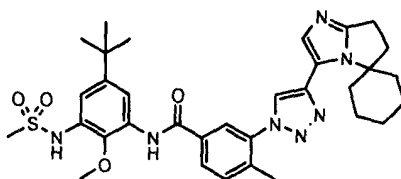


实施例 88 是以如实施例 39 的相同方式，制自 5-乙基-1-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 629 $[C_{32}H_{36}N_8O_4S+H]^+$ 。

实施例 89: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[螺(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基-5-环己烷)]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

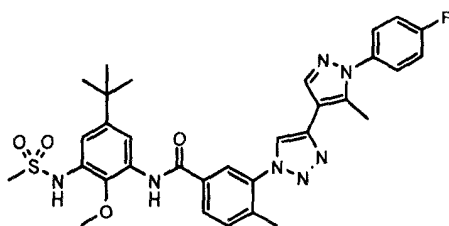


螺[6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-5-环己烷]-3-甲醛, 是以如环丙基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 45)的相同方式, 制自 1-氯-螺[4.5]癸-2-亚基胺 (Buckley 等人, *J. Chem. Soc.* 1947, 1507.)与 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛。



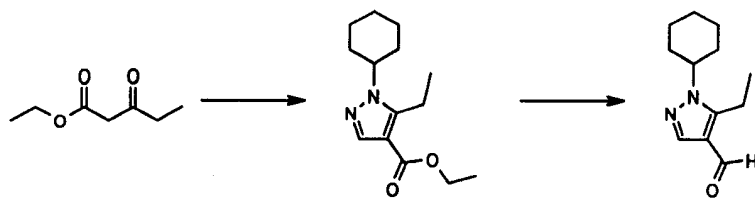
实施例 89 是以如实施例 39 的相同方式, 制自螺[6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-5-环己烷]-3-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 592 $[C_{30}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 90: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

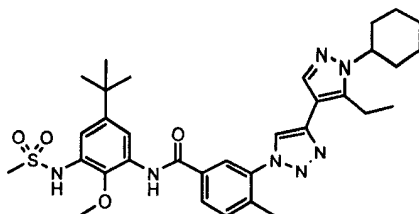


实施例 90 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(Maybridge)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷-磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 632 $[C_{32}H_{34}FN_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 91: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环己基-5-乙基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

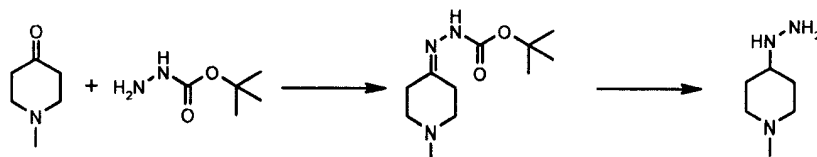


1-环己基-5-乙基-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，制自 3-氧代-戊酸乙酯与环己基胍(TCI)。

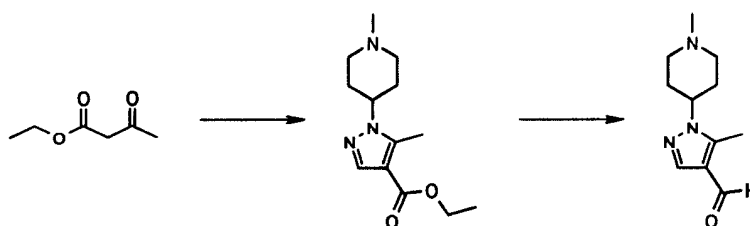


实施例 91 是以如实施例 39 的相同方式，制自 1-环己基-5-乙基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 634 $[C_{33}H_{43}N_7O_4S+H]^+$ 。

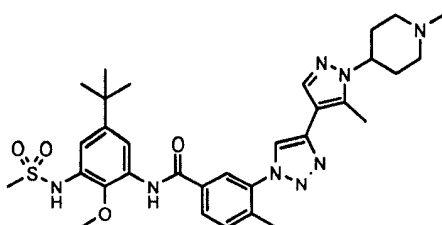
实施例 92: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-甲基-1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-苯甲酰胺



使 11.2 克(99.0 毫摩尔)的 1-甲基-哌啶-4-酮与 13.0 克(100 毫摩尔)的 Boc-胍在 150 毫升己烷中的溶液回流，历经 30 分钟。使热溶液以 $MgSO_4$ 干燥，过滤，及使其冷却。使所形成的结晶分离，并自 Et_2O 重结晶，提供 7.2 克 N' -(1-甲基-亚哌啶-4-基)-胍羧酸叔丁酯，为白色固体。将 1M 硼烷在 THF 中的溶液(30 毫升)加入至固体的 2.80 克(12.3 毫摩尔)的 N' -(1-甲基-哌啶-4-亚基)-胍羧酸叔丁酯中。当小心加入 40 毫升 6M HCl 时，将混合物在 N_2 下搅拌 16 小时。将混合物加热至 $60^\circ C$ ，历经 30 分钟。将混合物在真空中在环境温度下浓缩 2 天。加入石油醚(200 毫升)与粉末状 NaOH(5 克)，并将混合物以手动方式搅拌 30 分钟。将混合物以 $MgSO_4$ 干燥，过滤，及小心浓缩，得到 1.3 克(1-甲基-哌啶-4-基)-胍。

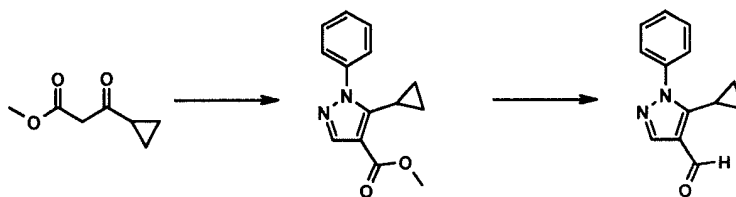


5-甲基-1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，制自乙酰乙酸乙酯与(1-甲基-哌啶-4-基)-肼。

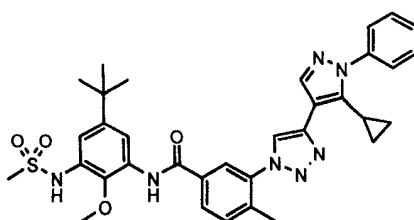


实施例 92 是以如实施例 39 的相同方式，制自 5-甲基-1-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 635 $[C_{32}H_{42}N_8O_4S+H]^+$ 。

实施例 93: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-环丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

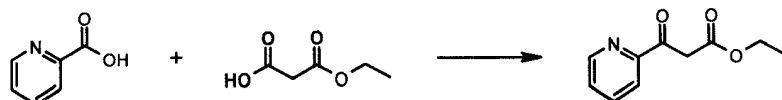


5-环丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，制自 3-环丙基-3-氧代-丙酸甲酯与苯基肼。

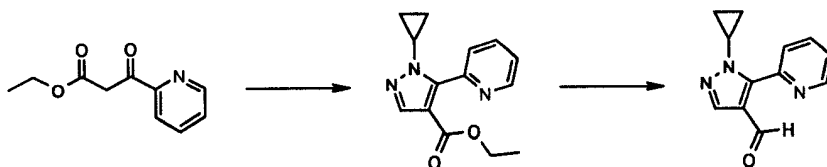


实施例 93 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 5-环丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 640 $[C_{34}H_{37}N_7O_4S+H]^+$.

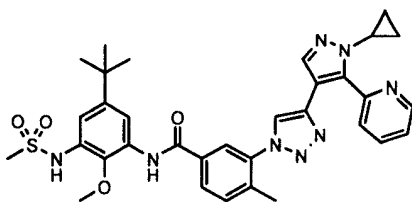
实施例 94: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



在 N_2 及 $0^\circ C$ 下, 将异丙基溴化镁的溶液(2M, 在 Et_2O 中; 36.5 毫升, 73.0 毫摩尔), 加入至 30 毫升 THF 中的 4.36 毫升(36.6 毫摩尔)的丙二酸单乙酯内。将反应物在 $0^\circ C$ 下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 30 分钟, 然后, 在 $40^\circ C$ 下搅拌 30 分钟。接着, 将混合物冷却至 $0^\circ C$, 并慢慢加入咪唑-1-基-吡啶-2-基-甲酮溶液(经由将 3.00 克(24.3 毫摩尔)的吡啶-2-羧酸与 30 毫升 THF 中的 4.7 克(29 毫摩尔)的 CDI 一起搅拌 12 小时而制成)。使反应温热至室温, 并搅拌 12 小时。然后, 将混合物倒入冰冷 1M H_3PO_4 (150 毫升)中。将固体 $NaHCO_3$ 加入至混合物中, 直到 pH 值达到 7 为止。以乙酸乙酯(3×100 毫升)萃取混合物。将合并的有机萃取液用 $NaHCO_3$ (100 毫升)与盐水洗涤, 以 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 2.5 克 3-氧代-3-吡啶-2-基-丙酸乙酯, 为油状物。

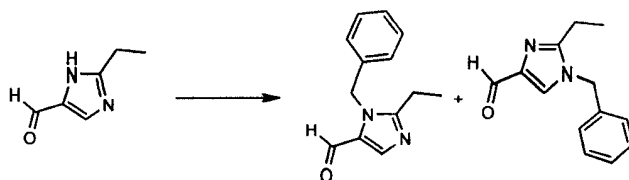


1-环丙基-5-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 制自 3-氧代-3-吡啶-2-基-丙酸乙酯与环丙基胼草酸盐。

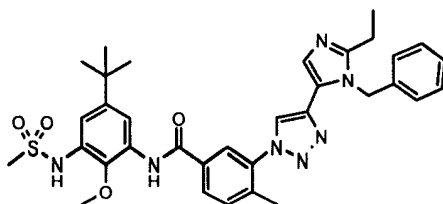


实施例 94 是以如实施例 39 的相同方式, 自制 1-环丙基-5-吡啶-2-基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 641 $[C_{33}H_{36}N_8O_4S+H]^+$ 。

实施例 95: 3-[4-(3-苄基-2-乙基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

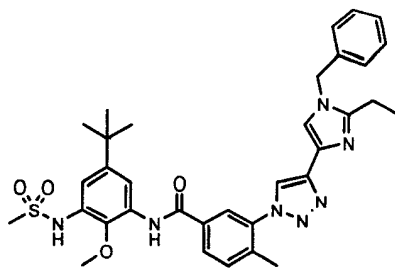


3-苄基-2-乙基-3H-咪唑-4-甲醛与 1-苄基-2-乙基-1H-咪唑-4-甲醛, 是以如 1,2-二乙基-5-甲酰基咪唑与 1,2-二乙基-4-甲酰基咪唑(实施例 51)的相同方式制成。



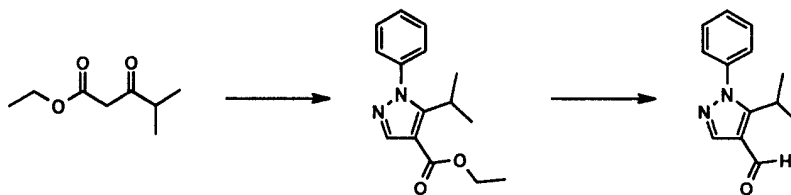
实施例 95 是以如实施例 39 的相同方式, 自制 3-苄基-2-乙基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 642 $[C_{34}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 96: 3-[4-(1-苄基-2-乙基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

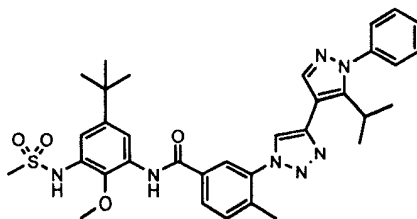


实施例 96 是以如实施例 39 的相同方式，制自 1-苄基-2-乙基-1H-咪唑-4-甲醛(实施例 95)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 642 $[C_{34}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 97: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-异丙基-1-苄基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

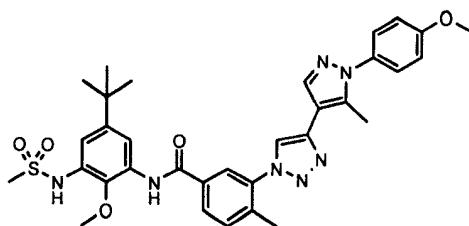


5-异丙基-1-苄基-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，制自 3-氧代-3-甲基-戊酸乙酯与苄基肼。



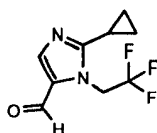
实施例 97 是以如实施例 39 的相同方式，制自 5-异丙基-1-苄基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 642 $[C_{34}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 98: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(4-甲氧基-苄基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

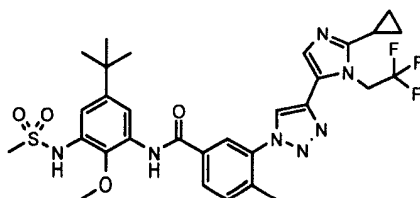


实施例 98 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(Maybridge)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 644 $[C_{33}H_{37}N_7O_5S+H]^+$ 。

实施例 99: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-环丙基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



2-环丙基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自环丙基羧酰胺与 2,2,2-三氟乙胺。

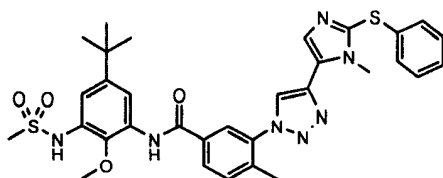


实施例 99 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-环丙基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 646 $[C_{30}H_{34}F_3N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 100: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-苯基硫基-3H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

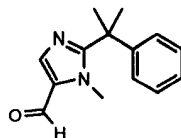


使 1-甲基-2-硫苯基-1H-咪唑(Ohta, S. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 40, 2681-2685)(500 毫克; 2.63 毫摩尔)溶于 5 毫升 THF 中, 并急冷至 -78°C , 然后, 滴加 n-BuLi(3.29 毫升己烷中的 1.6M 溶液; 5.26 毫摩尔)。将溶液在 -78°C 下搅拌 15 分钟, 然后, 滴加二甲基甲酰胺(1.02 毫升; 13.1 毫摩尔)在 2 毫升 THF 中的溶液。搅拌 10 分钟后, 将混合物温热至室温。搅拌 1 小时后, 以饱和 NH_4Cl 水溶液使反应中止, 并用乙酸乙酯(30 毫升)与水(20 毫升)稀释。分离液层, 并将有机部分以水(20 毫升)、盐水(20 毫升)洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤, 浓缩, 并层析(CH_2Cl_2 中的 0-5% 甲醇), 提供 458 毫克(2.10 毫摩尔; 80%)的 1-甲基-2-苯基硫基-1H-咪唑-4-甲醛。

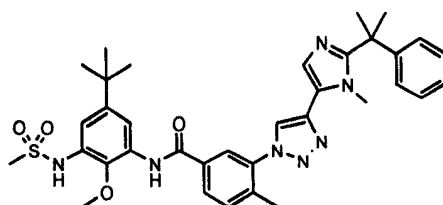


实施例 100 是以如实施例 39 的相同方式, 自制 1-甲基-2-苯基硫基-1H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 646 $[\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2+\text{H}]^+$ 。

实施例 101: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

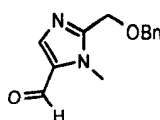


3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-甲醛是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 自制 2-苯基-异丁酰胺。

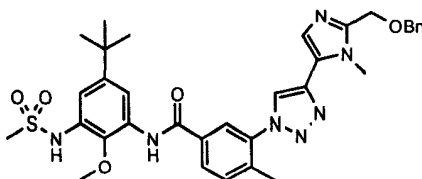


实施例 101 是以如实施例 39 的相同方式，制自 3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷-磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 656 $[C_{35}H_{41}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 102: 3-[4-(2-苄氧基甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

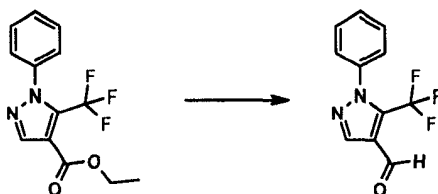


2-苄氧基甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛，是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式，制自 2-苄氧基-乙酰胺。

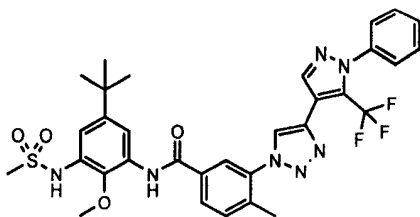


实施例 102 是以如实施例 39 的相同方式，制自 2-苄氧基甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷-磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 658 $[C_{34}H_{39}N_7O_5S+H]^+$ 。

实施例 103: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺

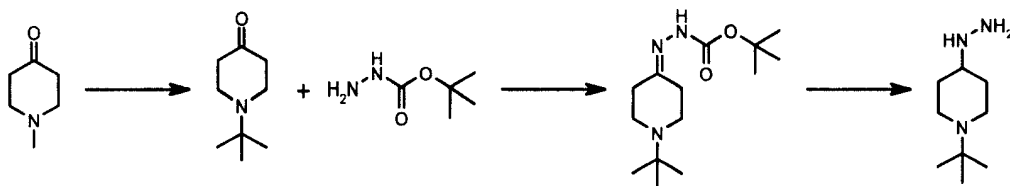


1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲醛，是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式，制自 1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(Maybridge)。



实施例 103 是以如实施例 39 的相同方式, 自制 1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 668 $[C_{32}H_{32}F_3N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 104: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[1-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺

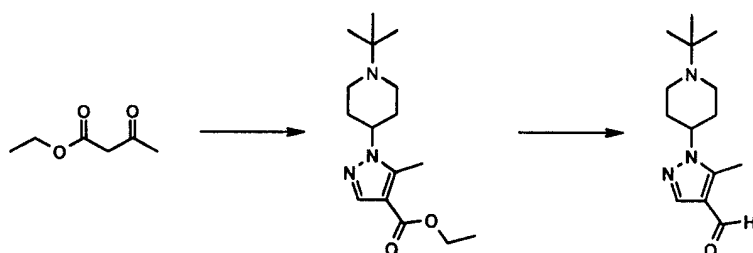


向在 500 毫升丙酮中的 45.0 克(398 毫摩尔)的 1-甲基-哌啶-4-酮内, 滴加 60.0 克(423 毫摩尔)的 MeI, 历经 1 小时。将混合物搅拌 3 小时, 冷却至 0°C, 并过滤。以冷丙酮洗涤固体, 并干燥, 提供 1,1-二甲基-4-氧代-六氢吡啶碘化物, 为淡黄色固体(95.3 克)。

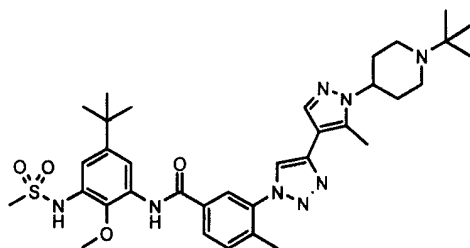
当加入 1.0 毫升甲醇中的 40% Triton B 时, 将 64.5 克(253 毫摩尔)的碘化 1,1-二甲基-4-氧代-六氢吡啶在 50 毫升水与 90 毫升(860 毫摩尔)的叔丁胺中的悬浮液搅拌 15 分钟。将混合物在 N_2 下回流 2 小时, 然后, 以 Et_2O (4×100 毫升)萃取。使水相以 20 毫升水中的 20 克 NaOH 碱化, 然后, 以 Et_2O (4×100 毫升)进一步萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 以 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。使残留的油与 1.5 升石油醚一起振荡, 将其倾析, 并浓缩。使残留物在真空下蒸馏, 提供 1.8 克 1-叔丁基-哌啶-4-酮。

在 10 毫升己烷中的 1.8 克(11.6 毫摩尔)的 1-叔丁基-哌啶-4-酮内, 加入 75 毫升己烷中的 Boc-胍(1.59 克, 12.0 毫摩尔)。将混合物回流 30 分钟, 以 $MgSO_4$ 热干燥, 趁热过滤, 然后浓缩, 提供 3.0 克 N'-(1-叔丁基-哌啶-4-亚基)-胍羧酸叔丁酯。

将硼烷在 THF 中的 1M 溶液(28.7 毫升, 28.7 毫摩尔), 加入至 N'-(1-叔丁基-哌啶-4-亚基)-胍羧酸叔丁酯中。将混合物搅拌 16 小时, 然后, 加入 40 毫升 6M HCl。将混合物加热至 60°C, 历经 30 分钟。将混合物浓缩, 并加入 200 毫升石油醚, 接着为粉末状 NaOH(5 克)。将浆液以手动方式搅拌 30 分钟, 然后, 将混合物以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 1.21 克(1-叔丁基-哌啶-4-基)-胍(1.21 克)。

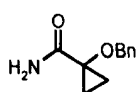


1-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 制自乙酰乙酸乙酯与(1-叔丁基-哌啶-4-基)-胍。



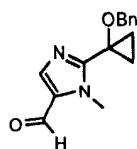
实施例 104 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 677[C₃₅H₄₈N₈O₄S+H]⁺。

实施例 105: 3-{4-[2-(1-苄氧基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

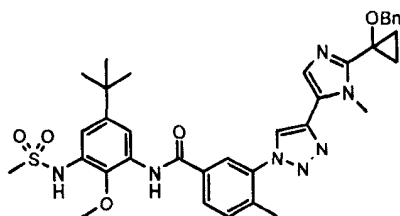


将 24 毫升 THF 中的 1-羟基-环丙烷羧酸甲酯(Acros; 1.00 克, 8.61 毫摩尔)与 516 毫克(12.9 毫摩尔)的 NaH(矿油中的 60%)一起搅拌 10 分钟。然后,

加入溴化苄(1.13 毫升, 9.37 毫摩尔)与 Bu_4I (0.32 克, 0.85 毫摩尔), 并将混合物搅拌过夜。将混合物以乙酸乙酯稀释, 并以饱和 NH_4Cl 洗涤。将洗液以乙酸乙酯萃取一次, 并将合并的萃取液用盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 0-50%乙酸乙酯), 提供 774 毫克(3.75 毫摩尔)的 1-苄氧基-环丙烷羧酸甲酯, 使其溶于 14 毫升 1:1 EtOH/THF 中。加入氢氧化钠(1M, 5.63 毫升), 并将混合物搅拌 4 小时。浓缩后, 加入 5 毫升水, 并将溶液以 Et_2O 萃取一次。然后, 以 HCl 将水层调整至 pH3, 并将此悬浮液以乙酸乙酯萃取两次。将萃取液用盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 723 毫克 1-苄氧基-环丙烷羧酸。于 10 毫升 CH_2Cl_2 中的上述酸(3.76 毫摩尔)内, 加入 2.82 毫升(5.64 毫摩尔)的 CH_2Cl_2 中的 2M 草酰氯与一滴二甲基甲酰胺。搅拌 15 分钟后, 将混合物浓缩, 并再溶于 4 毫升 MTBE 与 0.15 毫升 CH_2Cl_2 中, 且急冷至 0°C 。加入氢氧化铵(水中的 28% ; 0.78 毫升), 且当加入 1 毫升饱和 NaHCO_3 时, 将混合物搅拌 15 分钟。将混合物以乙酸乙酯萃取两次, 并将萃取液合并, 以盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 550 毫克 1-苄氧基-环丙烷羧酸酰胺, 为黄色油。



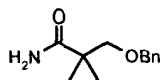
2-(1-苄氧基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-吡唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自 1-苄氧基-环丙烷羧酸酰胺。



实施例 105 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-(1-苄氧基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷-磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 684 [$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}$] $^+$ 。

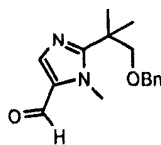
实施例 106: 3-{4-[2-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-

基]-[1,2,3]三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲
基-苯甲酰胺

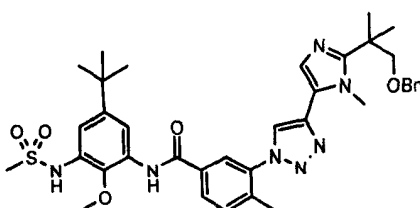


于 0℃下, 将 40 毫升 THF 中的 3-羟基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(3.00 克, 22.7 毫摩尔), 以 1.0 克(25 毫摩尔)的 60% NaH 在矿油中处理 20 分钟。滴加溴化苄(2.97 毫升, 25.0 毫摩尔), 历经 10 分钟。将混合物搅拌过夜, 加入 30 毫升水, 并用乙酸乙酯(3×100 毫升)萃取混合物。将合并的萃取液用盐水洗涤, 以 MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。使残留物溶于 40 毫升 EtOH 中, 加入 28 毫升 2M NaOH, 并将混合物加热至 80℃, 历经 12 小时。将混合物冷却, 以 2M HCl 中和, 并用乙酸乙酯(3×100 毫升)萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 以 MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 10-100%乙酸乙酯), 提供 2.4 克 3-苄氧基-2,2-二甲基-丙酸。

于 2.4 克(11.4 毫摩尔)的 3-苄氧基-2,2-二甲基-丙酸与 1.65 毫升(11.5 毫摩尔)的 Et₃N 在 80 毫升氯仿中的 0℃溶液内, 加入 1.04 毫升(11.5 毫摩尔)的氯甲酸乙酯。搅拌 15 分钟后, 使 NH₃ 气体通过此溶液, 历经 5 分钟。将所形成的悬浮液移离冰浴, 并将其搅拌过夜。过滤此悬浮液, 并使滤液浓缩至几乎干涸。使所形成的残留物自苯/己烷(16 毫升/40 毫升)混合物结晶, 提供 2.3 克 3-苄氧基-2,2-二甲基-丙酰胺。

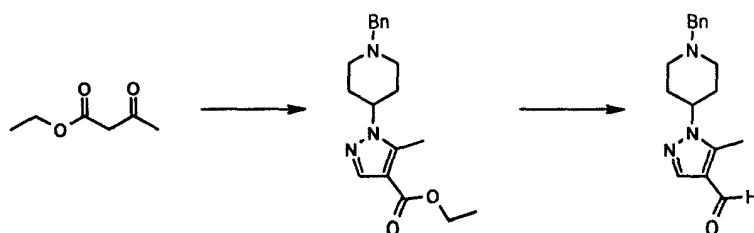


2-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛, 是以如 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)的相同方式, 制自 3-苄氧基-2,2-二甲基-丙酰胺。

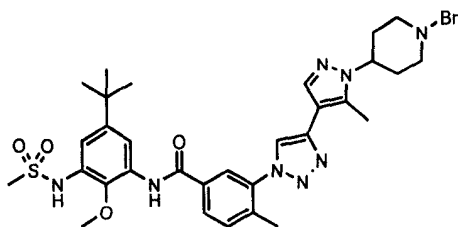


实施例 106 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 700 $[C_{37}H_{45}N_7O_5S+H]^+$ 。

实施例 107: 3-{4-[1-(1-苄基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺

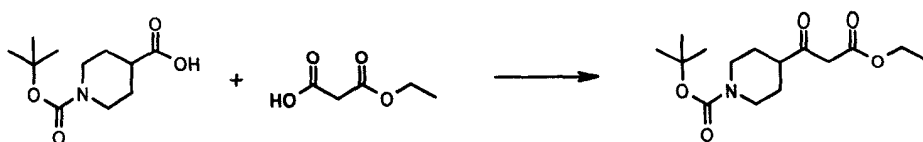


1-(1-苄基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 49)的相同方式, 制自乙酰乙酸乙酯与(1-苄基-哌啶-4-基)-肼。(1-苄基-哌啶-4-基)-肼, 是以如(1-甲基-哌啶-4-基)-肼(实施例 92)的相同方式, 制自 1-苄基-哌啶-4-酮。

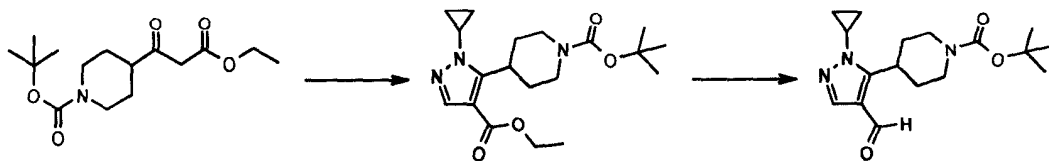


实施例 107 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-(1-苄基-哌啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 711 $[C_{38}H_{46}N_8O_4S+H]^+$ 。

实施例 108: 4-(4-{1-[5-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯基]-1H-[1,2,3]三唑-4-基}-2-环丙基-2H-吡唑-3-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯



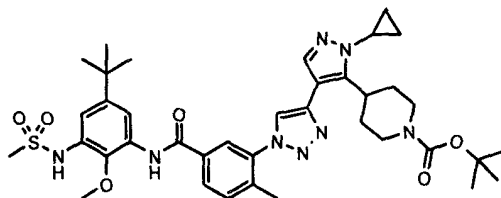
N-Boc-4-(2-乙氧羰基-乙酰基)-哌啶, 是以如 3-氧代-3-吡啶-2-基-丙酸乙酯(实施例 94)的相同方式, 制自 N-Boc-哌啶-4-羧酸。



N-Boc-4-(2-环丙基-4-乙氧羰基-2H-吡唑-3-基)-哌啶, 是以如 5-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(实施例 49)的相同方式, 制自 N-Boc-4-(2-乙氧羰基-乙酰基)-哌啶与环丙基胍草酸盐。

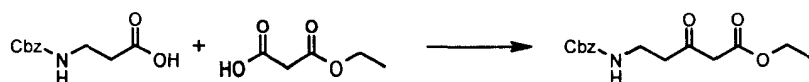
将 1.71 毫升(3.42 毫摩尔)的 2M NaOH 溶液, 加入至 15 毫升 EtOH 中的 0.540 克(1.49 毫摩尔)的 N-Boc-4-(2-环丙基-4-乙氧羰基-2H-吡唑-3-基)-哌啶内。于 60°C 下搅拌 18 小时后, 使此溶液浓缩, 并溶于 100 毫升乙酸乙酯(100 毫升)与 10 毫升 5% HCl(10 毫升)中。将萃取液用 50 毫升盐水(50 毫升)洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 0-100% 乙酸乙酯), 得到 330 毫克 N-Boc-4-(4-羧基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基)-哌啶, 为白色粉末。

使上述酸(300 毫克, 0.894 毫摩尔)溶于 5 毫升 THF 中。向此溶液中, 加入 3.58 毫升(3.58 毫摩尔)THF 中的 1M 硼烷。搅拌 5 小时后, 将混合物倒入 15 毫升 5% HCl 中。以 200 毫升乙酸乙酯萃取溶液, 并将萃流以饱和 NaHCO₃ 与盐水洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 10-100% 乙酸乙酯), 得到 120 毫克 N-Boc-4-(2-环丙基-4-羟甲基-2H-吡唑-3-基)-哌啶。将此醇(100 毫克, 0.31 毫摩尔)在 10 毫升 THF 中, 与 270 毫克(3.1 毫摩尔)活化的 MnO₂ 一起搅拌过夜。过滤混合物, 并浓缩, 提供 70 毫克 N-Boc-4-(2-环丙基-4-甲酰基-2H-吡唑-3-基)-哌啶。

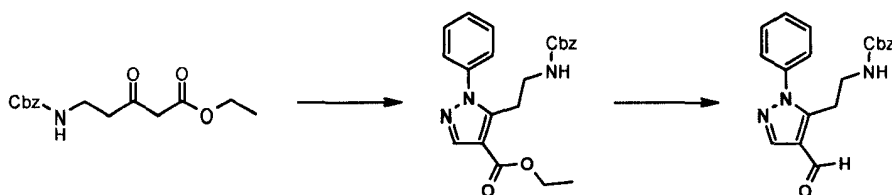


实施例 108 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 N-Boc-4-(2-环丙基-4-甲酰基-2H-吡唑-3-基)-哌啶与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷-磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 747[C₃₈H₅₀N₈O₆S+H]⁺。

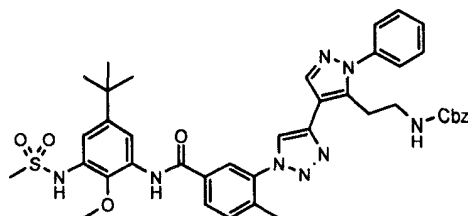
实施例 109: [[2-(4-{1-[5-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯基]-1H-[1,2,3]三唑-4-基}-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸苄酯



5-苄氧羰基氨基-3-氧代-戊酸乙酯, 是以如 3-氧代-3-吡啶-2-基-丙酸乙酯(实施例 94)的相同方式, 制自 N-Cbz-β-丙胺酸。

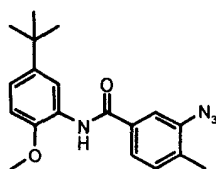


[2-(4-甲酰基-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸苄酯, 是以如 N-Boc-4-(2-环丙基-4-甲酰基-2H-吡唑-3-基)-哌啶(实施例 108)的相同方式, 制自 5-苄氧羰基氨基-3-氧代-戊酸乙酯。

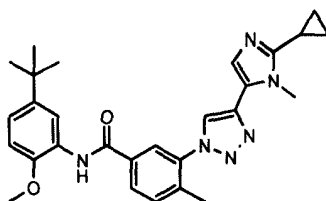


实施例 109 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 [2-(4-甲酰基-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸苄酯与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 777 $[C_{41}H_{44}N_8O_6S+H]^+$ 。

实施例 110: N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

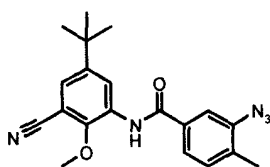


3-叠氮基-N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺,是以如3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例15)的相同方式,制自3-叠氮基-4-甲基苯甲酸(US 04/102492)与5-叔丁基-2-甲氧基-苯胺。

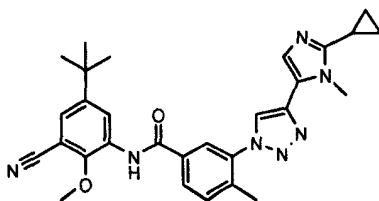


实施例 110 是以如实施例 39 的相同方式,制自 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 485 $[C_{28}H_{32}N_6O_2+H]^+$ 。

实施例 111: N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

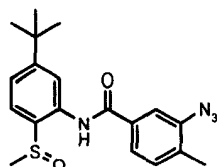


3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺,是以如3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例15)的相同方式,制自3-叠氮基-4-甲基苯甲酸(US 04/102492)与3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯甲腈。

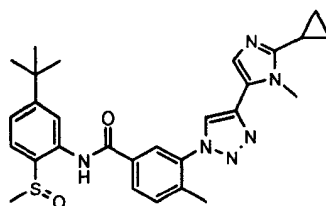


实施例 111 是以如实施例 39 的相同方式,制自 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 510 $[C_{29}H_{31}N_7O_2+H]^+$ 。

实施例 112: N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

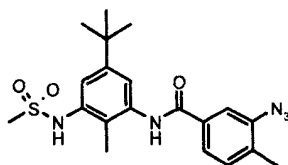


3-叠氮基-N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺, 是以如 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 15)的相同方式, 制自 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸(US 04/102492)与 5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯胺。

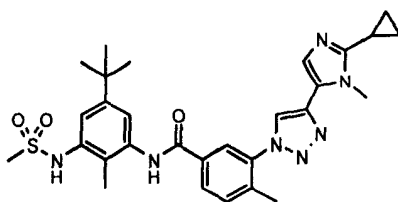


实施例 112 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 517 $[C_{28}H_{32}N_6O_2+H]^+$ 。

实施例 113: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲基-苯基)-3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

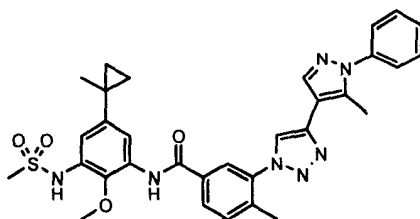


3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺, 是以如 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 15)的相同方式, 制自 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸(US 04/102492)与 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲基-苯基)-甲烷磺酰胺。



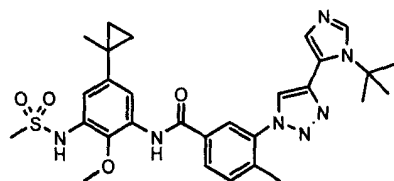
实施例 113 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)与 3-叠氮基-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺。ESI MS m/z 562[C₂₉H₃₅N₇O₃S+H]⁺。

实施例 114: N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



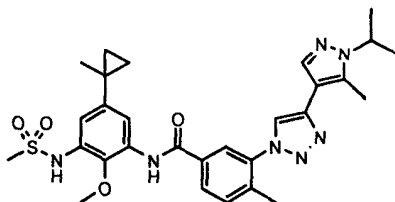
实施例 114 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛(Maybridge)与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 612[C₃₂H₃₃N₇O₄S+H]⁺。

实施例 115: 3-[4-(3-叔丁基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



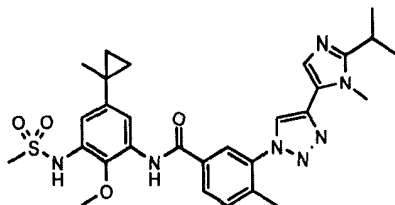
实施例 115 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-叔丁基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 56)与 3-叠氮基-N-(3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 578[C₂₉H₃₅N₇O₄S+H]⁺。

实施例 116: 3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



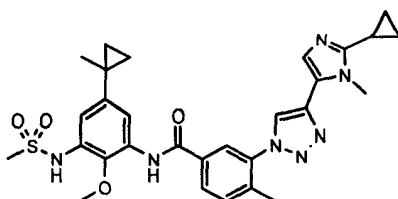
实施例 116 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 55)与 3-叠氮基-N-(3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 578 $[C_{29}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 117: 3-[4-(2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



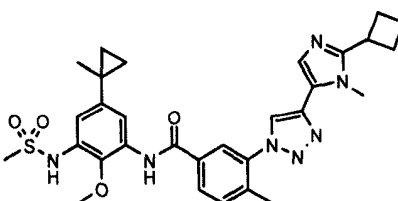
实施例 117 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 53)与 3-叠氮基-N-(3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 578 $[C_{29}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 118: 3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



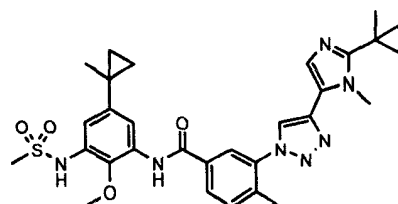
实施例 118 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-异丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 46)与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 576[C₂₉H₃₃N₇O₄S+H]⁺。

实施例 119: 3-[4-(2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 119 可以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-环丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。

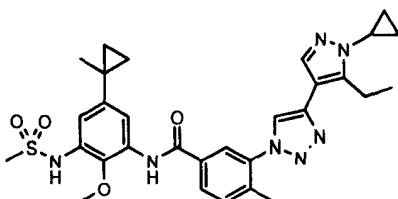
实施例 120: N-(3-甲烷磺酰基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-苯甲酰胺



实施例 120 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 63)与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z

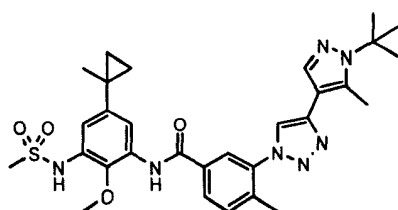
590[C₃₀H₃₅N₇O₄S+H]⁺.

实施例 121: 3-[4-(1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



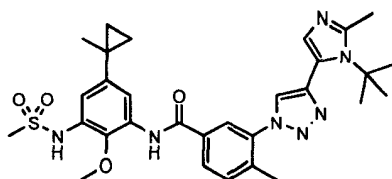
实施例 121 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-环丙基-5-乙基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 64)与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 590[C₃₀H₃₅N₇O₄S+H]⁺.

实施例 122: 3-[4-(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



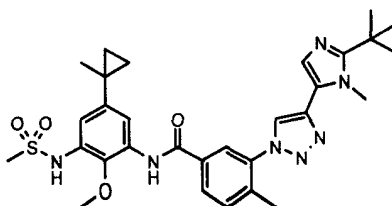
实施例 122 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 69)与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 592[C₃₀H₃₇N₇O₄S+H]⁺.

实施例 123: 3-[4-(3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



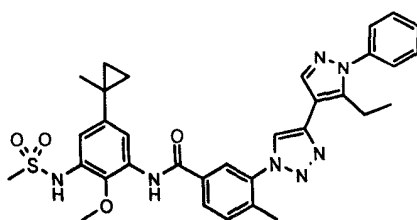
实施例 123 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-叔丁基-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 68)与 3-叠氮基-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 592 $[C_{30}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 124: 3-[4-(2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 124 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 2-叔丁基-3-甲基-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 67)与 3-叠氮基-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 592 $[C_{30}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

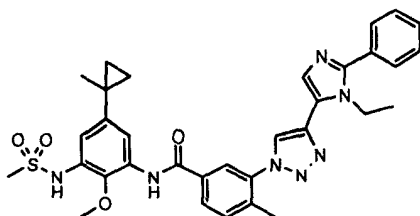
实施例 125: 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 125 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 86)与 3-叠氮基-N-[3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环

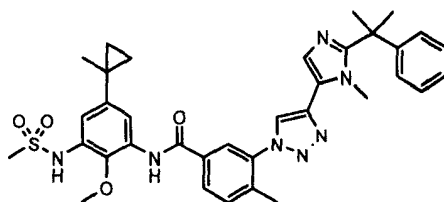
丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 626 $[C_{33}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 126: 3-[4-(3-乙基-2-苯基-3H-吡唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



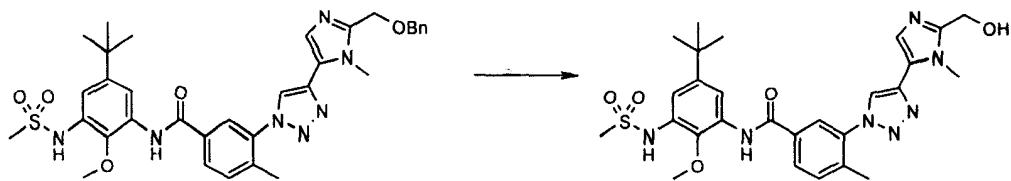
实施例 126 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-乙基-2-苯基-3H-吡唑-4-甲醛(实施例 85)与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 626 $[C_{33}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 127: N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-苯甲酰胺



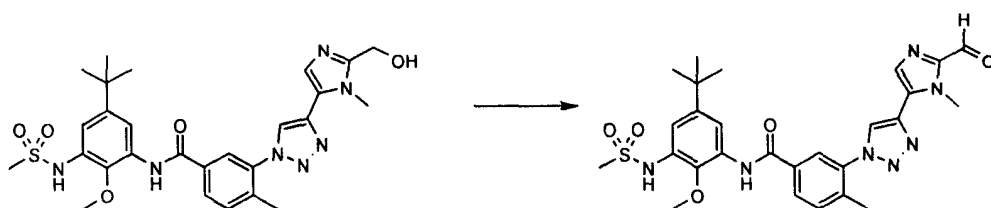
实施例 127 是以如实施例 39 的相同方式, 制自 3-甲基-2-(1-甲基-苯基-乙基)-3H-咪唑-4-甲醛(实施例 101)与 3-叠氮基-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 33)。ESI MS m/z 655 $[C_{35}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 128: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-羟甲基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



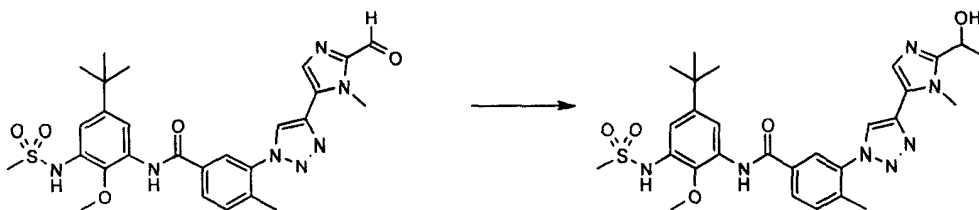
在室温下，将 386 毫克(0.587 毫摩尔)的实施例 102、185 毫克(2.94 毫摩尔)的甲酸铵、40 毫克 Pd/C 在 20 毫升甲醇(20 毫升)中的混合物，与 0.1 毫升(1.2 毫摩尔)的甲酸一起搅拌 12 小时。将混合物经过硅藻土过滤，并浓缩，提供 280 毫克实施例 128。ESI MS m/z 568 $[C_{27}H_{33}N_7O_5S+H]^+$ 。

实施例 129: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



使实施例 128(400 毫克, 0.705 毫摩尔)溶于 THF(20 毫升)中, 并加入 308 毫克活化的 MnO_2 。将反应物搅拌 12 小时, 然后, 经过硅藻土过滤, 并浓缩。使残留物溶在乙酸乙酯中, 并以水及盐水洗涤, 以 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(己烷中的 10-100%乙酸乙酯), 提供 200 毫克实施例 129。ESI MS m/z 567 $[C_{27}H_{31}N_7O_5S+H]^+$ 。

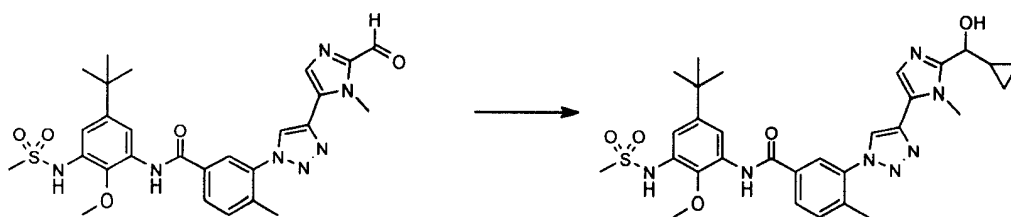
实施例 130: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



向 45 毫克(0.080 毫摩尔)的实施例 129 在 10 毫升 THF 中的 $0^\circ C$ 溶液内, 慢慢加入 0.11 毫升(0.32 毫摩尔)在 Et_2O 中的 3M MeMgBr。将混合物温热至室温, 并搅拌过夜。加入 10% HCl 溶液, 并以乙酸乙酯(3×50 毫升)萃取混

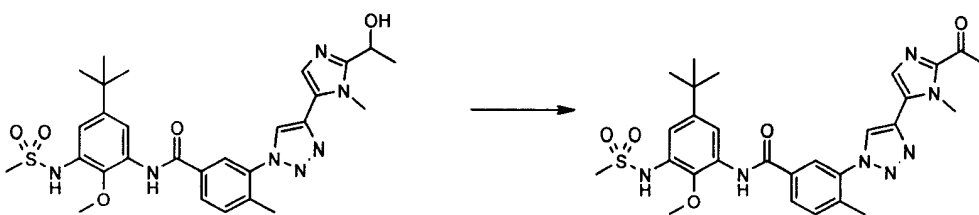
合物，且将合并的有机物质以盐水洗涤，以 MgSO_4 干燥，浓缩，并层析 (CH_2Cl_2 中的 0-10% 甲醇)，提供实施例 129(45 毫克)。ESI MS m/z 582 $[\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}]^+$ 。

实施例 131: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(环丙基-羟基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



向 50 毫克(0.088 毫摩尔)的实施例 129 在 5 毫升 THF 中的 0°C 溶液内，慢慢加入 0.88 毫升(0.44 毫摩尔)的环丙基溴化镁(0.5M，在 THF 中)。将混合物温热至室温，并搅拌过夜。加入水(50 毫升)，并以乙酸乙酯(3×50 毫升)萃取混合物，将合并的有机物质以盐水洗涤，以 MgSO_4 干燥，浓缩，并层析 (CH_2Cl_2 中的 0-10% 甲醇)，提供实施例 131(15 毫克)。ESI MS m/z 609 $[\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

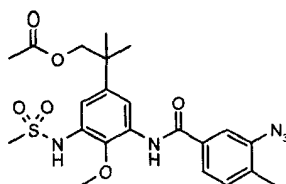
实施例 132: 3-[4-(2-乙酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



于 5 毫升 THF 中的 15 毫克(0.026 毫摩尔)的实施例 130 内，加入 7.6 毫克(0.13 毫摩尔)的活化的 MnO_2 。将反应物搅拌过夜，然后，经过硅藻土过滤，并浓缩，提供 10 毫克实施例 132。ESI MS m/z 580 $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 133: 3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-甲

基-苯甲酰胺



将 TMSCHCN₂ 溶液(1.0M)加入至 63 毫升 MeCN 与 7 毫升甲醇中的 4.28 克(17.3 毫摩尔)的(4-羟基-3,5-二硝基-苯基)-乙酸内。2 小时后,加入 0.8 毫升乙酸。再搅拌 30 分钟后,使溶液浓缩,并于饱和 NaHCO₃ 与乙酸乙酯之间分配。将有机部分以盐水洗涤,以 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩,提供(4-甲氧基-3,5-二硝基-苯基)-乙酸甲酯(3.22 克)。

于 0°C 下,将碘甲烷(3.36 毫升, 54.0 毫摩尔)加入至 40 毫升二甲基甲酰胺中的 3.65 克(13.5 毫摩尔)的(4-甲氧基-3,5-二硝基-苯基)-乙酸甲酯内。小心分次加入氢氧化钠(60% ; 1.62 克, 40.5 毫摩尔)。将混合物温热至室温,然后,将其以水稀释,并以乙酸乙酯萃取。将水层以乙酸乙酯萃取两次,并以水及盐水洗涤萃取液。将萃取液合并,以 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩,提供褐色油。加入己烷,环绕烧瓶旋涡打转,及倾析。将此程序重复两次,并使所形成的残留物于真空中干燥,提供 2.96 克 2-(4-甲氧基-3,5-二硝基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯。

于 1.30 克(4.35 毫摩尔)的 2-(4-甲氧基-3,5-二硝基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯在 30 毫升 THF 中的 0°C 溶液内,滴加 17 毫升(17 毫摩尔)的 CH₂Cl₂ 中的 1.0M DIBAL。再搅拌 4 小时后,慢慢加入 2 毫升甲醇,然后为饱和 Na₂SO₄(2 毫升),将所形成的悬浮液迅速搅拌 20 分钟,然后,加入 40 毫升乙酸乙酯,接着为 MgSO₄。然后,将所形成的混合物在室温下再搅拌 30 分钟。将混合物经过硅藻土过滤,并以乙酸乙酯洗涤滤饼。使滤液浓缩,提供 580 毫克 2-(4-甲氧基-3,5-二硝基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇。

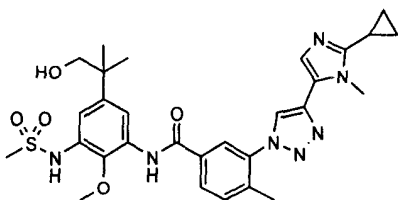
使 2-(4-甲氧基-3,5-二硝基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇溶于 5 毫升 CH₂Cl₂ 中。加入乙酸酐,接着为 DMAP。将混合物搅拌过夜,然后,在 15 毫升 CH₂Cl₂ 中稀释,并以 1M Na₂SO₄、饱和 NaHCO₃ 及盐水洗涤。然后,使 CH₂Cl₂ 溶液以 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩,提供乙酸 2-(4-甲氧基-3,5-二硝基-苯基)-2-甲基-丙酯(628 毫克),为褐色油。

使乙酸 2-(4-甲氧基-3,5-二硝基-苯基)-2-甲基-丙酯(625 毫克, 2.00 毫摩

尔)溶于 10 毫升甲醇中。加入乙酸乙酯(10 毫升)、甲酸铵(1.26 克, 20.0 毫摩尔)及 Pd/C(56 毫克), 并将混合物加热至 40℃ 过夜。然后, 将混合物经过硅藻土过滤, 并于饱和 NaHCO₃ 与乙酸乙酯之间分配。以盐水洗涤乙酸乙酯萃取液。以乙酸乙酯再一次萃取洗液。将萃取液合并, 以 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 500 毫克乙酸 2-(3,5-二氨基-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酯。

于 500 毫克(1.99 毫摩尔)的乙酸 2-(3,5-二氨基-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酯在 10 毫升 MTBE 中的溶液内, 加入 0.16 毫升(20.0 毫摩尔)的甲烷磺酰氯与 0.35 毫升(2.0 毫摩尔)的 DIPEA。将混合物搅拌过夜, 然后, 以饱和 NH₄Cl、饱和 NaHCO₃ 及盐水洗涤。使醚层以 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(CH₂Cl₂ 中的 0-2.5% 甲醇(0.05% NH₄OH)), 提供 265 毫克 2-(3-氨基-5-甲烷磺酰基氨基-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酯。

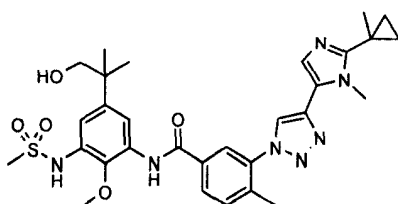
将草酰氯(0.11 毫升, 1.3 毫摩尔)加入至 148 毫克(0.84 毫摩尔)的 3-叠氮基-4-甲基苯甲酸在 5 毫升 1:1 CH₂Cl₂/THF 中的正在搅拌悬浮液内, 接着为 1 滴 THF 中的 10% 二甲基甲酰胺。搅拌 1 小时后, 使现在为均匀的混合物浓缩, 提供暗色油。使酰氯溶于 5 毫升 CH₂Cl₂ 中, 并加入 185 毫克(0.56 毫摩尔)的乙酸-2-(3-氨基-5-甲烷磺酰基氨基-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酯, 伴随着 0.2 毫升(1.7 毫摩尔)的 2,6-二甲基吡啶。将混合物搅拌过夜, 然后, 以 10 毫升 CH₂Cl₂ 稀释, 并以 1M NaHSO₄(2x)、饱和 NaHCO₃ 及盐水洗涤。使有机部分以 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供乙酸 2-[3-(3-叠氮基-4-甲基-苯甲酰胺基)-5-甲烷磺酰基氨基-4-甲氧基-苯基]-2-甲基-丙酯(238 毫克)。



于 49 毫克(0.10 毫摩尔)的乙酸 2-[3-(3-叠氮基-4-甲基-苯甲酰胺基)-5-甲烷磺酰基氨基-4-甲氧基-苯基]-2-甲基-丙酯在 1 毫升 EtOH 中的正在搅拌悬浮液内, 滴加 4N NaOH, 直到固体溶解为止。加入 2-环丙基-5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑(125 毫克, 0.855 毫摩尔), 接着为水中的 20 毫克(0.1 毫摩尔)的抗坏血酸钠。在 N₂ 下搅拌混合物, 并加入 CuSO₄(0.1M; 0.1 毫升, 0.010

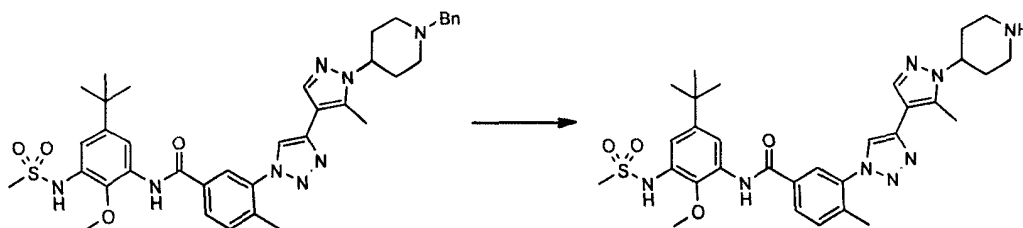
毫摩尔)。将此悬浮液搅拌过夜,然后,以半饱和 NH_4Cl 稀释,并以乙酸乙酯萃取。以盐水洗涤萃取液,并将洗液以乙酸乙酯再一次萃取。将萃取液合并,以 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。层析(CH_2Cl_2 中的 0-4% 甲醇(0.5% NH_4OH)), 提供所要的产物,具有稍微蓝绿色。然后,使产物再溶在乙酸乙酯中,并以 NH_4Cl 再一次洗涤,及加入数滴 NH_4OH 。水层变成蓝色,并将有机层以 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ 再洗涤一次,并用盐水洗涤一次。然后,使有机层以 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,提供实施例 133(83 毫克)。ESI MS m/z 594 $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 134: N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺



实施例 134 是以如 3-[4-(2-环丙基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-N-[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲烷-磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 133)的相同方式,使用 1.5 当量的 5-乙炔基-1-甲基-2-(1-甲基-环丙基)-1H-咪唑制成。ESI MS m/z 608 $[\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

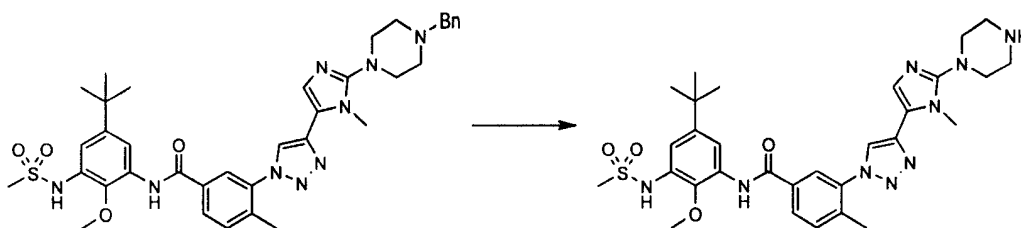
实施例 135: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺



将实施例 107(210 毫克; 0.30 毫摩尔)与 10% Pd/C(65 毫克), 在 6 毫升甲醇中, 与 1 克甲酸铵一起搅拌 8 小时。然后, 将混合物经过硅藻土过滤,

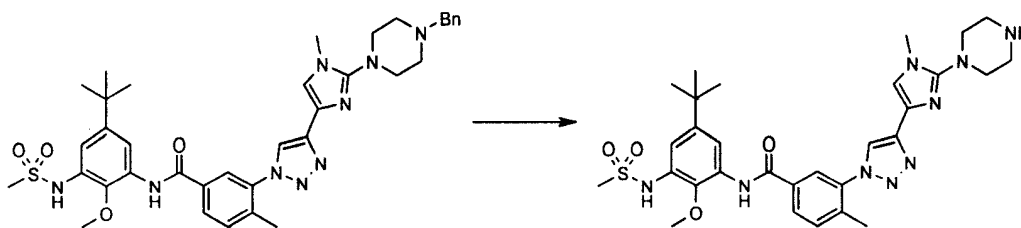
并浓缩。使所形成的残留物于水(5 毫升)与乙酸乙酯(100 毫升)之间分配。加入盐水(20 毫升)与饱和 NaHCO_3 ，并分离有机层，并以乙酸乙酯(2×25 毫升)萃取水层。将萃取液合并，以盐水洗涤，以 MgSO_4 干燥，并浓缩，得到实施例 135(125 毫克；68%)。ESI MS m/z 621 $[\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 136: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(3-甲基-2-哌嗪-1-基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺



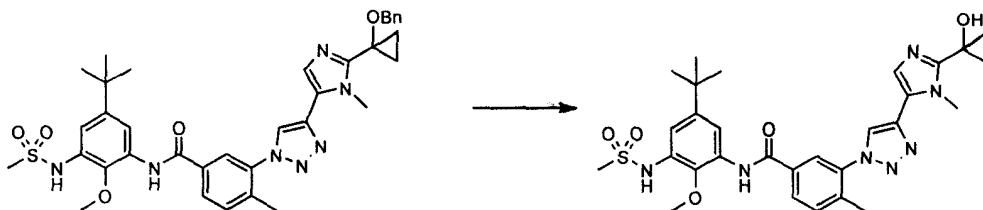
将实施例 57(100 毫克, 0.14 毫摩尔)与 40 毫克 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 在 10 毫升甲醇中的混合物, 在 H_2 大气下搅拌 72 小时。将混合物经过硅藻土过滤, 并浓缩, 提供实施例 136。ESI MS m/z 622 $[\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 137: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(1-甲基-2-哌嗪-1-基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



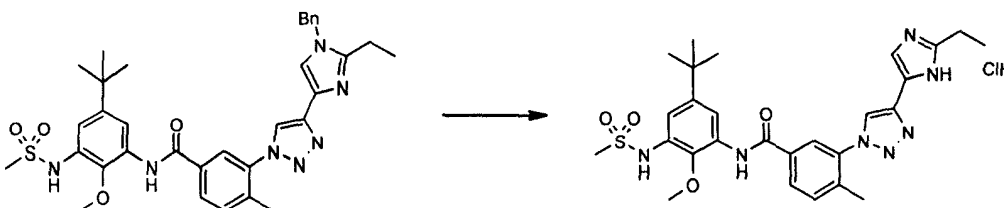
实施例 137 是以如实施例 136 的相同方式, 制自实施例 58。ESI MS m/z 622 $[\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 138: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-环丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



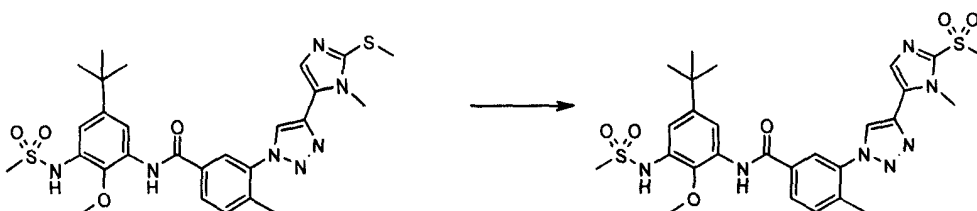
于 H_2 大气下, 将 190 毫克(0.28 毫摩尔)的实施例 105 在 2 毫升 EtOH 中的溶液, 在 30 毫克 Pd/C 上搅拌 3.5 小时。将浓 HCl(0.027 毫升, 0.33 毫摩尔)加入至混合物中, 使温度温热至 $40^\circ C$, 并将混合物搅拌过夜。将混合物冷却, 并经过硅藻土过滤。以 CH_2Cl_2 洗涤滤饼, 并将合并的滤液以饱和 $NaHCO_3$ 与盐水洗涤。使有机物质以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供实施例 138(130 毫克)。ESI MS m/z 594 $[C_{29}H_{35}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 139: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-乙基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,3]三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐



将实施例 96(120 毫克; 0.187 毫摩尔)与 15 毫升甲醇、4 滴浓 HCl 及 25 毫克 Pd/C 一起搅拌。然后, 将混合物在 H_2 大气及 $50^\circ C$ 下搅拌 20 小时。将混合物经过硅藻土过滤, 并浓缩。使残留物自甲醇/ Et_2O 结晶, 提供 93 毫克(0.16 毫摩尔; 85%)实施例 138, 为其盐酸盐。ESI MS m/z 522 $[C_{27}H_{33}N_7O_4S+H]^+$ 。

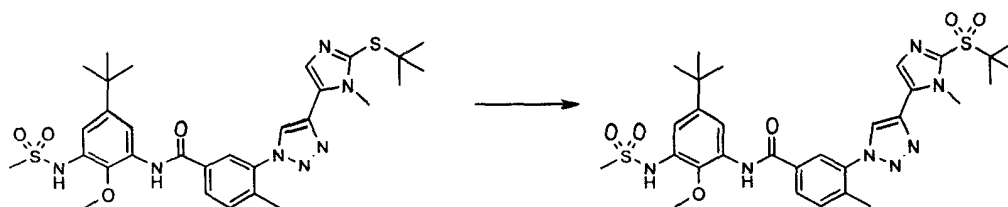
实施例 139: N-(5-叔丁基-3-甲磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



于 10 毫升甲醇(10 毫升)中的实施例 25(250 毫克, 0.43 毫摩尔)内, 加

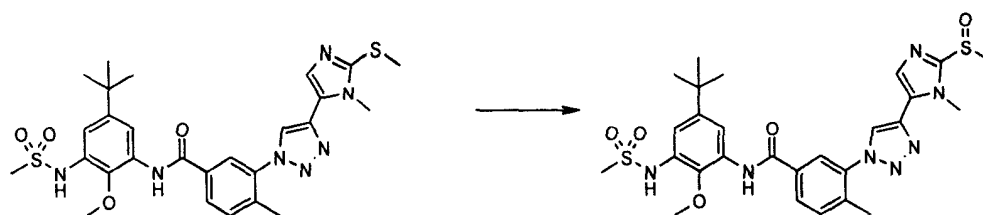
入 10 毫升水中的 790 毫克(2.6 毫摩尔)的 Oxone。将混合物搅拌 16 小时, 然后, 在 CHCl_3 (10 毫升)与具有 3 毫升 NH_4OH 的水(10 毫升)之间分配。将混合物以氯仿(3×60 毫升)萃取, 以 MgSO_4 干燥, 浓缩, 并层析(己烷中的 25 至 100% 乙酸乙酯), 提供实施例 139(216 毫克)。ESI MS m/z 616 $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2+\text{H}]^+$ 。

实施例 140: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[3-甲基-2-(2-甲基-丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺



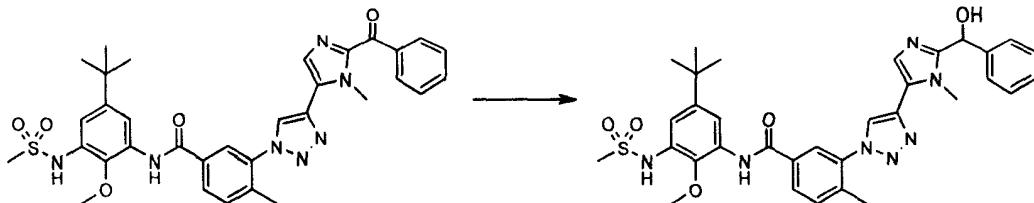
实施例 140 是以如实施例 139 的相同方式, 制自实施例 30。ESI MS m/z 658 $[\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2+\text{H}]^+$ 。

实施例 141: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-甲烷磺酰基-3-甲基-3H-咪唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



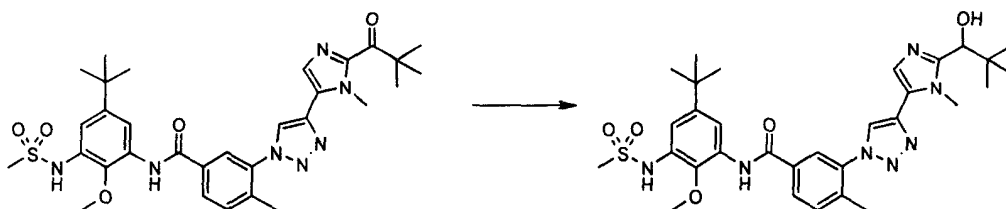
于 10 毫升甲醇(10 毫升)中的实施例 25(410 毫克, 0.69 毫摩尔)内, 加入 10 毫升水中的 370 毫克(1.2 毫摩尔)的 Oxone。将混合物在 0°C 下搅拌 22 小时, 然后, 在 CHCl_3 (10 毫升)与具有 3 毫升 NH_4OH 的水(10 毫升)之间分配。将混合物以氯仿(3×60 毫升)萃取, 以 MgSO_4 干燥, 浓缩, 并层析(己烷中的 85 至 100% 乙酸乙酯), 提供实施例 141(360 毫克)。ESI MS m/z 601 $[\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2+\text{H}]^+$ 。

实施例 142: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(羟基-苯基-甲基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



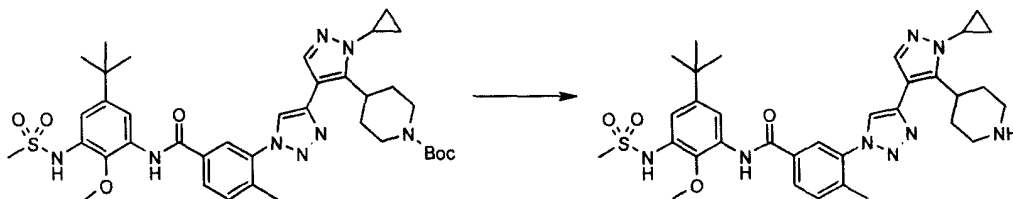
于 30 毫升(0.047 毫摩尔)的实施例 35 在 2 毫升 EtOH 中的溶液内, 加入 7 毫克(0.18 毫摩尔)的 NaBH_4 。搅拌 2 小时后, 加入 2 毫升水, 并以 CH_2Cl_2 (3×20 毫升)萃取混合物。将合并的有机物质以盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 提供 17 毫克实施例 142。ESI MS m/z 645 $[\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 143: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 143 是以如实施例 142 的相同方式, 制自实施例 30。ESI MS m/z 624 $[\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

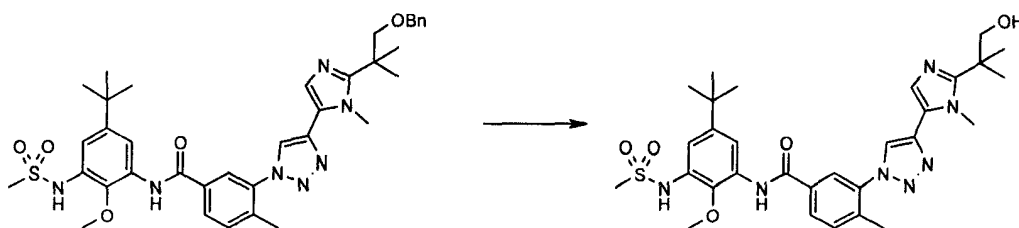
实施例 144: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-环丙基-5-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3-三唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



于实施例 108(50 毫克, 0.067 毫摩尔)的在 2 毫升甲醇中的溶液内, 加入 2M HCl(5 毫升)。将混合物搅拌 12 小时。在真空下移除溶剂, 并使所形成的残留物溶于 CH_2Cl_2 (50 毫升)中, 且以饱和 NaHCO_3 (50 毫升)、盐水(50

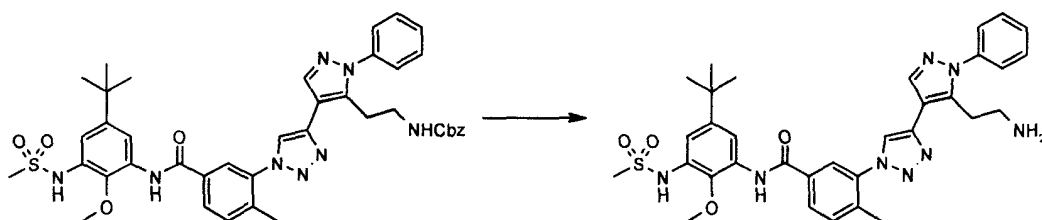
毫升)洗涤,并用 MgSO_4 干燥。过滤混合物,浓缩,并层析(10:1 CH_2Cl_2 :具有 1% Et_3N 的甲醇),得到实施例 144(10 毫克)。ESI MS m/z 647 $[\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 145: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-3-甲基-3H-咪唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



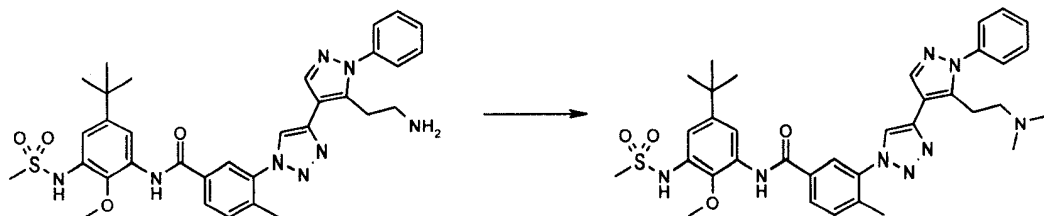
将实施例 106(250 毫克, 0.36 毫摩尔)与 50 毫克 Pd/C (5%)在 10 毫升甲醇中,在 H_2 大气下搅拌 12 小时。将混合物经过硅藻土垫过滤,浓缩,并层析(己烷中的 10-100%乙酸乙酯),得到实施例 145(15 毫克)。MS m/z 610 $[\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 146: 3-{4-[5-(2-氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



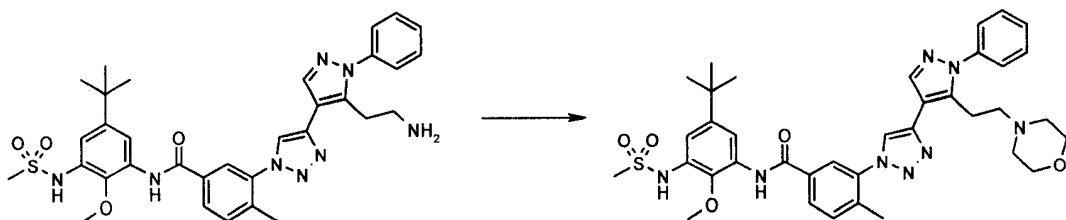
于 800 毫克(1.03 毫摩尔)的实施例 109 在甲醇(40 毫升)中的溶液内,加入 3.6 克 NH_4CO_2 与 150 毫克 Pd/C 。将混合物在室温下搅拌 3 小时,经过硅藻土过滤,并浓缩。使所形成的残留物溶在乙酸乙酯(250 毫升)中,并以水(10 毫升)、饱和 NaHCO_3 (50 毫升)及盐水(20 毫升)的溶液洗涤。将有机层以盐水(50 毫升)洗涤,以 MgSO_4 干燥,并浓缩,得到 655 毫克实施例 146(1.01 毫摩尔)。MS m/z 643 $[\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 147: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-{4-[5-(2-二甲氨基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



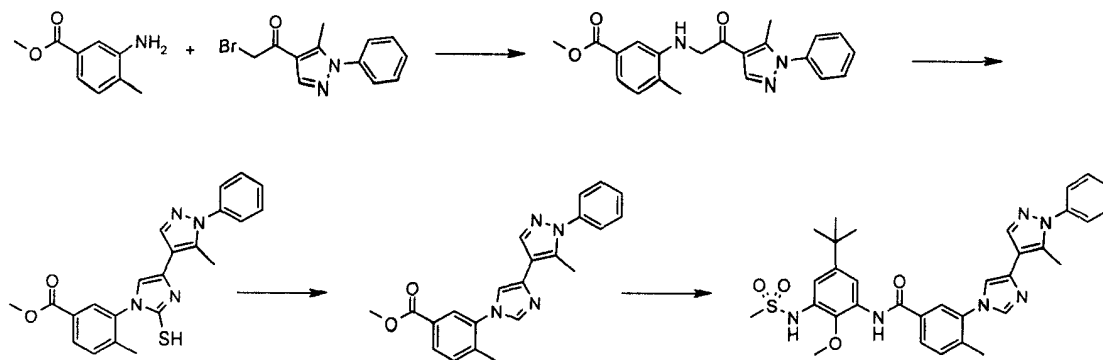
使实施例 146(250 毫克, 0.389 毫摩尔)溶于 10 毫升甲醇中。加入福马林(0.6 毫升, 37% 甲醛水溶液)与 200 毫克 Pd/C。将混合物在 1 大气压 H_2 下搅拌 48 小时, 经过硅藻土过滤, 浓缩, 并利用层析纯化(CH_2Cl_2 中的 0 至 10% 甲醇; 0.5% NH_4OH), 得到实施例 147(120 毫克)。MS m/z 671[$C_{35}H_{42}N_8O_4S+H$]⁺。

实施例 148: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[5-(2-吗啉-4-基-乙基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺



使实施例 146(270 毫克, 0.42 毫摩尔)溶于 8 毫升二甲基甲酰胺中。接着为 0.25 毫升(2.1 毫摩尔)的 2,6-二甲基吡啶与 600 毫克(2.3 毫摩尔)的 1-溴-2-(2-溴-乙氧基)-乙烷。将混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌 12 小时, 然后, 溶于 EtAOc(300 毫升)中, 并以饱和 $NaHCO_3$ 、水及盐水洗涤。使有机部分以 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(CH_2Cl_2 中的 0 至 10% 甲醇; 0.5% NH_4OH), 得到实施例 148(52 毫克)。MS m/z 713[$C_{37}H_{44}N_8O_5S+H$]⁺。

实施例 149: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-苯甲酰胺



将 2-溴-1-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酮(829 毫克, 2.97 毫摩尔)与 3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯在 6 毫升 EtOH 中的溶液, 在 75℃ 下搅拌 6 小时。将混合物冷却, 并将所形成的沉淀物过滤, 并用冷 EtOH 洗涤, 提供 564 毫克(1.55 毫摩尔; 52%)的 4-甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基氨基]-苯甲酸甲酯, 为白色粉末。

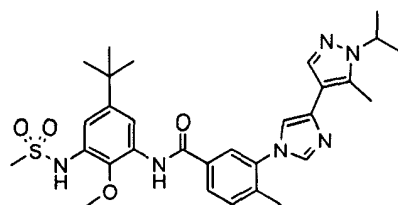
将 380 毫克(1.05 毫摩尔)的 4-甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基氨基]-苯甲酸甲酯与 203 毫克(2.09 毫摩尔)的 KSCN 在 4 毫升 HOAc 中的悬浮液, 在 100℃ 下搅拌 4 小时形成沉淀物。将混合物冷却至室温, 过滤, 并用冷甲醇洗涤, 提供 283 毫克 3-[2-巯基-4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(0.70 毫摩尔; 67%)。ESI MS m/z 405[C₂₂H₂₀N₄O₂S+H]⁺。

于 1 毫克 20% HNO₃ 中, 加入 28 毫克 HNO₂。然后, 将此混合物加入至悬浮于 5 毫升经迅速搅拌的 HOAc 中的 3-[2-巯基-4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(280 毫克; 0.69 毫摩尔)内, 历经 15 分钟。再搅拌 5 分钟后, 将溶液倒入冰冷水中。以 NaHCO₃ 将 pH 值调整至约 7, 并以乙酸乙酯萃取混合物。将萃取液用盐水洗涤一次, 以 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。使所形成的残留物层析(己烷中的 5-60% 乙酸乙酯), 提供 210 毫克(0.56 毫摩尔; 82%)的 4-甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯。ESI MS m/z 373[C₂₂H₂₀N₄O₂+H]⁺。

于 4 毫升 THF 中的 119 毫克(0.32 毫摩尔)的 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷-磺酰胺内, 在 -78℃ 下, 慢慢加入 0.42 毫升己烷中的 1.6M n-BuLi(0.67 毫摩尔)。移除冷浴, 将混合物搅拌 30 分钟, 并将 0.34 毫升 THF 中的 1M LHMDS(0.34 毫摩尔)加入至所形成的紫色溶液中。按需要加入 THF, 以促进搅拌, 并于 0℃ 下, 将紫色悬浮液经由注射器慢慢转移至 4-

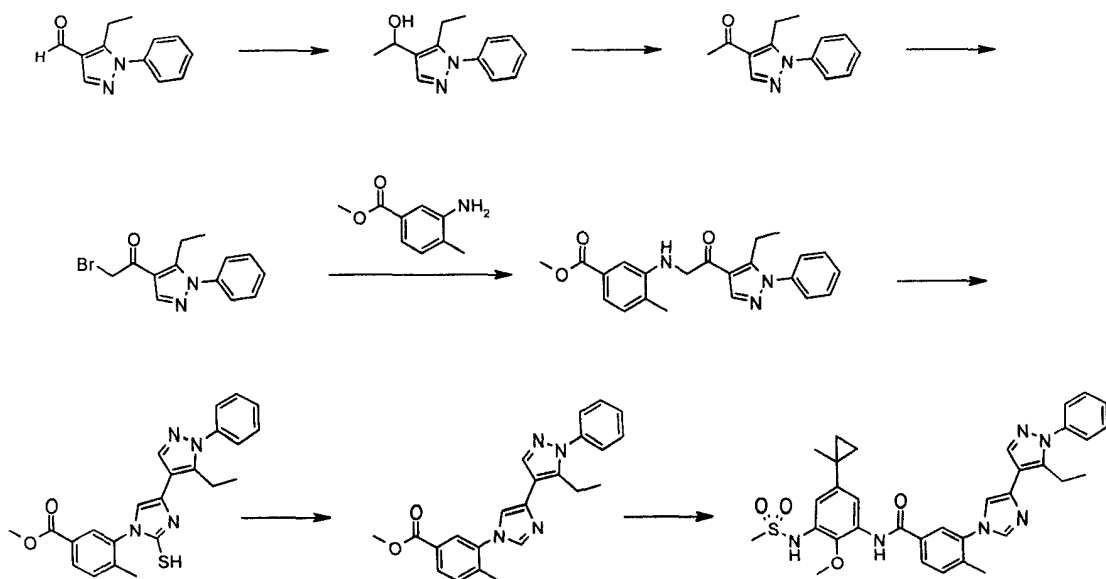
甲基-3-[4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-苯甲酸甲酯在 2 毫升 THF 中的经迅速搅拌的溶液内。20 分钟后，加入冷甲醇，并使溶液在半饱和和 NH_4Cl 与乙酸乙酯之间分配。然后，以盐水洗涤乙酸乙酯层。将洗液以乙酸乙酯萃取一次，并将萃取液合并，以 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。层析(CH_2Cl_2 中的 0-3.5% (甲醇，具有 5% NH_4OH))，提供实施例 149。ESI MS m/z 613 $[\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 150: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 150 是以如实施例 149 的相同方式，制自 2-甲磺酰基氨基-1-(5-甲基-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-乙酮(Singh, S. P.等人, *J. Indian Chem. Soc.* 1997, 74, 940-942)。ESI MS m/z 579 $[\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 151: 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-[3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺



于 7.55 克(37.7 毫摩尔)的 5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛(实施例 86)在无水 THF(100 毫升)中的 0℃溶液内,在 N₂ 下,加入 15.7 克(47.1 毫摩尔)的 Et₂O 中的 3.0M MeMgBr, 历经 5 分钟。将混合物温热至室温,并搅拌 16 小时,然后,加入 25 毫升 5% NH₄Cl, 且以 CH₂Cl₂(70 毫升)萃取混合物,并将萃取液用饱和 NaCl(15 毫升)洗涤。将有机层分离,以 MgSO₄ 干燥,并浓缩,得到 1-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙醇(7.91 克)。ESI MS m/z 217[C₁₃H₁₆N₂O+H]⁺。

将 7.9 克(36.5 毫摩尔)的 1-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙醇在 100 毫升 THF 中的溶液,在室温下,在 24 克活化的 MnO₂ 上搅拌 23 小时。将混合物经过硅藻土过滤,并浓缩,得到 1-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酮(7.71 克)。ESI MS m/z 215[C₁₃H₁₄N₂O+H]⁺。

于 5.40 克(25.3 毫摩尔)的 1-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酮在 HOAc(30 毫升)中的溶液内,加入 HOAc 中的 HBr(30 毫升)。滴加溴(1.42 毫升, 27.7 毫摩尔),并将混合物在室温下搅拌 45 分钟,及倒入冰水(500 毫升)中。将液体倾析,并将其余的残留物以水洗涤,然后,溶于 CH₂Cl₂(500 毫升)中,且以饱和 NaHCO₃ 洗涤,以 MgSO₄ 干燥,并浓缩,得到 7.20 克 2-溴-1-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酮。

将 7.20 克(24.6 毫摩尔)的 2-溴-1-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酮与 8.52 克(51.6 毫摩尔)的 3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯在 EtOH(30 毫升)中的溶液,加热至 75℃,历经 16 小时。使溶液冷却,并使其在室温下静置 6 小时。将固体滤出,并以冷 EtOH 洗涤,提供 3-[2-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基氨基]-4-甲基-苯甲酸甲酯,为白色粉末(3.75 克)。ESI MS m/z 378[C₂₂H₂₃N₃O₃+H]⁺。

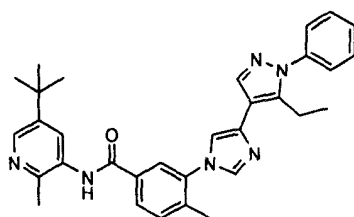
将 3.75 克(9.94 毫摩尔)的 3-[2-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基氨基]-4-甲基-苯甲酸甲酯与 2.9 克(30 毫摩尔)的 KSCN 在 25 毫升 HOAc 中的悬浮液,在 100℃下搅拌 4 小时。将混合物冷却过夜,然后过滤,并以冷甲醇洗涤。使固体干燥,提供 2.65 克 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-巯基-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯,为灰白色固体。ESI MS m/z 419[C₂₃H₂₂N₄O₂S+H]⁺。

使上述硫代咪唑(2.65 克, 6.33 毫摩尔)悬浮于 5 毫升 HOAc 与 0.63 毫升水中,并加热至 35℃。加入过氧化氢(2.36 克, 20.8 毫摩尔),历经 15 分

钟。于 40℃ 下加热 35 分钟后，将混合物冷却至 25℃，并以 10% Na₂SO₃(1 毫升)使反应中止。15 分钟后，加入浓 NH₄OH(20 毫升)，并将所形成的胶粘橘色固体以水洗涤，然后，溶在乙酸乙酯中，并以盐水洗涤，以 MgSO₄ 干燥，浓缩，并层析(己烷中的 10 至 80% 乙酸乙酯)。将所要的级份，在 DCM 中，与 PS-TBD 树脂及脱色炭一起搅拌，经过硅藻土过滤，并浓缩，得到 1.85 克 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯。ESI MS m/z 387 [C₂₃H₂₂N₄O₂+H]⁺。

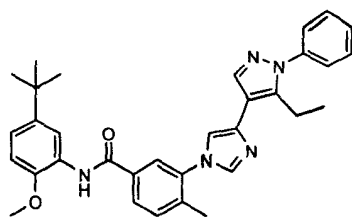
于 70 毫克(0.25 毫摩尔)的 N-[3-氨基-2-甲氧基-5-(1-甲基-环丙基)-苯基]-甲烷磺酰胺在 5 毫升 THF 中的溶液内，在 N₂ 下加入 1.04 毫升 LHMDs(1.0M)。将混合物在室温下搅拌 15 分钟，加入 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(100 毫克，0.026 毫摩尔)在 5 毫升 THF(5 毫升)中的溶液时，。搅拌 45 分钟后，加入 10 毫升饱和 NaHCO₃。将混合物以 CH₂Cl₂(100 毫升)萃取，以 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩，并层析(己烷中的 30 至 100% 乙酸乙酯)，得到实施例 151(69 毫克)。ESI MS m/z 625[C₃₄H₃₆N₆O₄S+H]⁺。

实施例 152: N-(5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



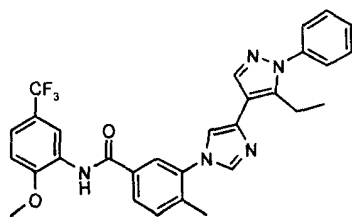
实施例 152 是以如实施例 151 的相同方法，制自 5-叔丁基-2-甲基-吡啶-3-基胺(参阅美国专利临时申请 60/567,693 与 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。ESI MS m/z 519[C₃₂H₃₄N₆O+H]⁺。

实施例 153: N-(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



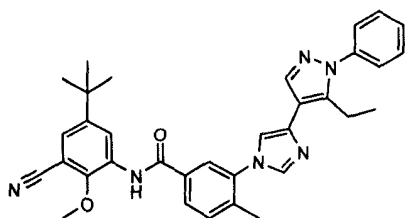
实施例 153 是以如实施例 151 的相同方法, 制自 5-叔丁基-2-甲氧基-苯胺与 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。ESI MS m/z 534 $[C_{33}H_{35}N_5O_2+H]^+$ 。

实施例 154: 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



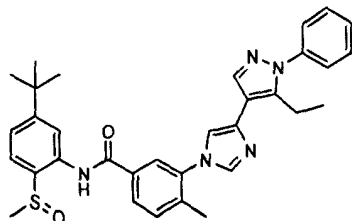
实施例 154 是以如实施例 151 的相同方式, 制自 2-甲氧基-5-三氟甲基-苯胺与 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。ESI MS m/z 546 $[C_{30}H_{26}F_3N_5O_2+H]^+$ 。

实施例 155: N-(5-叔丁基-3-氰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



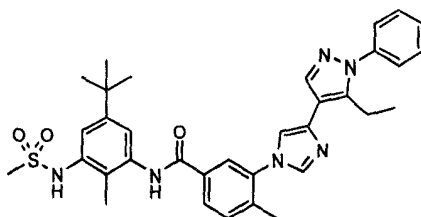
实施例 155 是以如实施例 151 的相同方式, 制自 3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯甲腈与 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。ESI MS m/z 559 $[C_{34}H_{34}N_6O_2+H]^+$ 。

实施例 156: N-(5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



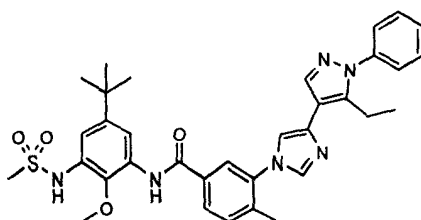
实施例 156 是以如实施例 151 的相同方式, 制自 5-叔丁基-2-甲烷亚磺酰基-苯胺与 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。ESI MS m/z 566 $[C_{33}H_{35}N_5O_2S+H]^+$ 。

实施例 157: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 157 是以如实施例 151 的相同方式, 制自 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲基-苯基)-甲烷磺酰胺与 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。ESI MS m/z 611 $[C_{34}H_{38}N_6O_3S+H]^+$ 。

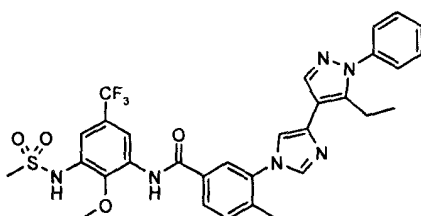
实施例 158: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 158 是以如实施例 151 的相同方式, 制自 N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷磺酰胺与 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。

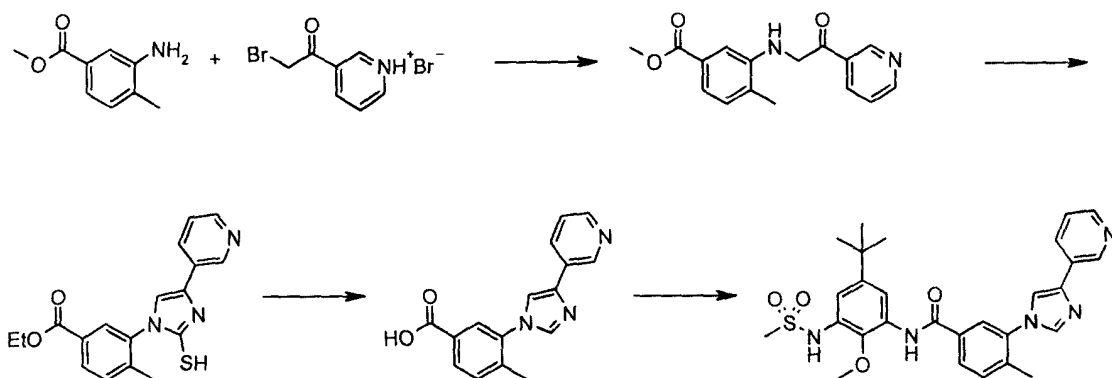
基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。ESI MS m/z 627 $[C_{34}H_{38}N_6O_4S+H]^+$ 。

实施例 159: 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-N-(3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 159 是以如实施例 151 的相同方式, 制自 N-(3-氨基-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-甲烷磺酰胺与 3-[4-(5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-咪唑-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 151)。ESI MS m/z 639 $[C_{31}H_{29}F_3N_6O_2S+H]^+$ 。

实施例 160: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰胺基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-苯甲酰胺



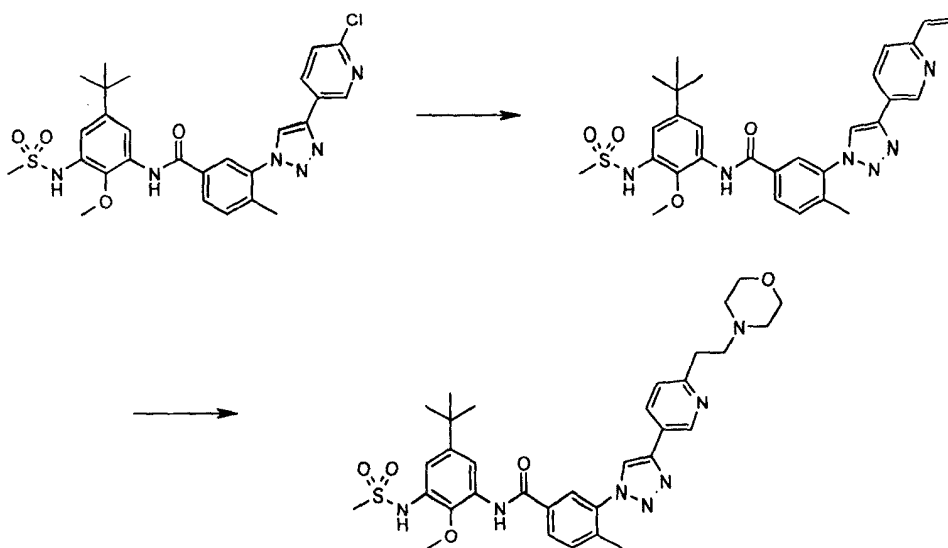
于 2-溴-1-吡啶-3-基-乙酮氢溴酸盐(Barlin, G.B.等人, *Australian J. Chem.* 1989, 1735)(500 毫克, 1.78 毫摩尔)在 2 毫升 EtOH 中的溶液内, 加入 3-氨基-4-甲基-苯甲酸甲酯(Lancaster; 294 毫克, 1.78 毫摩尔)与 $NaHCO_3$ (750 毫克, 8.9 毫摩尔), 并将混合物搅拌 2 小时。然后, 将混合物过滤, 并以甲醇洗涤, 接着, 使滤液浓缩成小体积, 并溶于 EtAOc 中。以水及盐水洗涤乙酸乙酯浆液, 并将洗液以乙酸乙酯再一次萃取。使合并的有机部分以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并层析(二氯甲烷中的 0-5% 甲醇), 提供 84.5 毫克 4-甲基-3-(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基氨基)-苯甲酸甲酯。

将 4-甲基-3-(2-氧代-2-吡啶-3-基-乙基氨基)-苯甲酸甲酯(84.5 毫克; 0.297 毫摩尔)与 KSCN(58 毫克, 0.59 毫摩尔)在 1.5 毫升 HOAc 中的混合物, 加热至 100°C, 历经 2 小时。然后, 将混合物倒入水中, 并以 NaOH 小心达到 pH 8。将混合物以乙酸乙酯立即萃取, 并以盐水洗涤萃取液。以乙酸乙酯再一次萃取洗液, 并使合并的萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 提供 3-(2-巯基-4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(90 毫克, 0.28 毫摩尔; 93%)。ESI MS m/z 326[C₁₇H₁₅N₃O₂S+H]⁺。

于 85 毫克(0.261 毫摩尔)的 3-(2-巯基-4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯在 1.8 毫升水中的悬浮液内, 加入 0.68 毫升浓 HNO₃ 与 2 毫克 NaNO₂。于 2 小时后, 将混合物冷却至 0°C, 并加入 4N NaOH, 直到 pH 值达到约 10 为止。将混合物搅拌 30 分钟, 然后, 加入 HOAc, 直到 pH 值达到约 6 为止。将所形成的沉淀物过滤, 以水洗涤, 并干燥, 提供 16 毫克(0.057 毫摩尔; 22%)的 4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-苯甲酸。

使 4-甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-苯甲酸(15 毫克; 0.054 毫摩尔)、N-(3-氨基-5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-甲烷磺酰胺(29 毫克; 0.11 毫摩尔)及 HATU(49 毫克; 0.11 毫摩尔), 溶于 1 毫升二甲基甲酰胺中, 并将混合物急冷至 0°C。然后, 加入二异丙基乙胺((19 微升; 0.11 毫摩尔), 移除冷浴, 并将混合物搅拌过液。接着, 将混合物倒入水中, 并以乙酸乙酯萃取。以 NaHCO₃ 与盐水洗涤有机部分, 并将洗液以乙酸乙酯萃取一次。将萃取液合并, 以 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。层析(0-6.5% 甲醇/CH₂Cl₂ 中的 0.5% NH₄OH), 提供 23 毫克(0.043 毫摩尔; 80%)的实施例 160。ESI MS m/z 534[C₂₈H₃₁N₅O₄S+H]⁺。

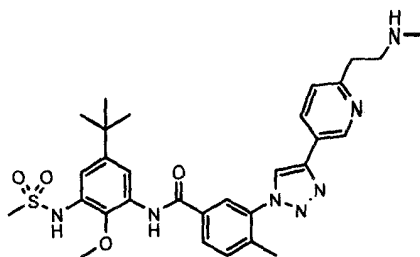
实施例 160: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰胺基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-{4-[6-(2-吗啉-4-基-乙基)-吡啶-3-基]-1,2,3-三唑-1-基}-苯甲酰胺



将实施例 1(500 毫克, 0.88 毫摩尔)、 Ph_3As (27 毫克, 0.088 毫摩尔) 及 CsF (295 毫克, 1.93 毫摩尔), 在 NMP(2.5 毫升)中合并, 并通过冷冻-泵送-解冻方法脱气。加入 2,6 二-叔丁基-4-甲基苯酚(数颗结晶)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 毫克, 0.022 毫摩尔)及三丁基乙烯基锡(310 微升, 1.06 毫摩尔), 并将反应物在 70°C 下加热过夜。加入另外的 Ph_3As (27 毫克, 0.088 毫摩尔)与 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 毫克, 0.022 毫摩尔), 并将反应物在 70°C 下加热过夜。加入水与乙酸乙酯, 并分离液层。使有机层以硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发。将产物 N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-乙烯基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺, 无需纯化使用于下一步骤中。ESI MS m/z 561 $[\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}+\text{H}]^+$ 。

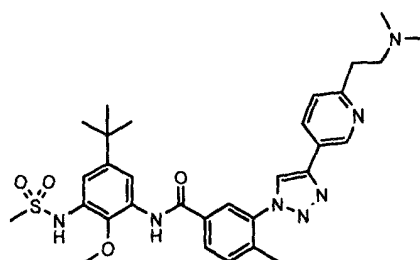
使上述不纯乙烯基吡啶(300 毫克)溶于 EtOH(5 毫升)中。加入吗啉(120 微升)与 HOAc(3 滴), 并于 50°C 下, 将混合物在密封管中加热过夜。蒸发反应物, 并层析(3% 氢氧化铵, 10% 甲醇, 20% 氯仿, 67% 乙酸乙酯)并蒸发含有产物的级份。使残留物通过半制备性 HPLC 进一步纯化, 提供实施例 161(21 毫克)。ESI MS m/z 648 $[\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}+\text{H}]^+$ 。

实施例 162: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-[6-(2-甲基氨基-乙基)-吡啶-3 基]-[1,2,3]三唑-1-基]-苯甲酰胺



实施例 162 是以如实施例 151 的相同方式, 制自 N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰胺-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-乙烯基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺(实施例 151)与甲胺。ESI MS m/z 592 $[C_{30}H_{37}N_7O_4S+H]^+$ 。

实施例 163: N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-3{4-[6-(2-二甲氨基-乙基)-吡啶-3-基]-[1,2,3]三唑-1-基}-4-甲基-苯甲酰胺



实施例 163 是以如实施例 151 的相同方式, 制自 N-(5-叔丁基-3-甲烷磺酰胺-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-3-[4-(6-乙烯基-吡啶-3-基)-1,2,3-三唑-1-基]-苯甲酰胺(实施例 151)与二甲胺。ESI MS m/z 606 $[C_{31}H_{39}N_7O_4S+H]^+$ 。

使用方法

根据本发明, 是提供使用式(I)化合物的新颖方法。于其中所公开了的化合物会有效地阻断炎性细胞因子自细胞产生。细胞因子产生的抑制, 是为一种用于预防与治疗多种细胞因子介导而与过量细胞因子产生有关联的疾病或症状的吸引人方式, 该疾病或症状例如涉及发炎的疾病与病理学症状。因此, 该化合物可用于治疗如背景段落中所述的疾病与症状, 包括下列症状与疾病:

骨关节炎、动脉粥样硬化、接触性皮炎、骨再吸收疾病、再灌注损伤、哮喘、多发性硬化、Guillain-Barre 综合征、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、牛皮癣、移植物对宿主疾病、系统红斑狼疮与胰岛素依赖性糖尿病、类风湿性关节炎、中毒性休克综合征、阿尔兹海默氏疾病、糖尿病、炎性

肠疾病、急性与慢性疼痛以及中风，与心血管疾病、中风、单独或溶解血栓疗法后的心肌梗塞、热损伤、成人呼吸困难综合征(ARDS)、创伤续发的多重器官伤害、急性肾小球肾炎、具有急性炎性成份的皮肤病、急性含脓脑膜炎或其他中枢神经系统病症、与血液透析有关联的综合征、白细胞去除、与粒细胞输血有关联的综合征，及坏死性小肠结肠炎，并发症，包括经皮经管腔冠状血管造形术后的再狭窄，外伤性关节炎、败血病、慢性阻塞肺病及充血性心力衰竭。按临时申请 60/403,422 中所述，本发明的化合物还可用于抗凝血剂或分解纤维蛋白的疗法(及与此种疗法有关联的疾病或症状)中。

本发明的化合物还为 p38 MAP 激酶抑制剂。活性可利用本领域中已知的方法证实。参阅，例如 Branger 等人，(2002)*J Immunol.* 168: 4070-4077。因此，如发明背景中所公开了者，除了炎性疾病以外，本发明化合物将可用于治疗肿瘤疾病。这些疾病包括但不限于固态肿瘤，例如乳房、呼吸道、脑部、生殖器官、消化道、尿道、眼睛、肝脏、皮肤、头部与颈部、甲状腺、甲状旁腺癌症，及其远距离转移。这些病症还包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌的实施例包括但不限于侵入性导管癌、侵入性小叶癌、导管原位癌及小叶原位癌。

呼吸道癌症的实施例，包括但不限于小细胞与非小细胞肺癌，以及支气管腺瘤与胸膜肺胚细胞瘤及间皮瘤。

脑癌的实施例包括但不限于脑干、视觉与眼下神经胶质瘤、小脑与大脑星细胞瘤、神经管胚细胞瘤、室管膜瘤，以及垂体、神经外胚层及松果腺肿瘤。

末梢神经系统肿瘤的实施例包括但不限于神经胚细胞瘤、神经节神经母细胞瘤及末梢神经外鞘肿瘤。

内分泌与外分泌系统肿瘤的实施例包括但不限于甲状腺瘤、肾上腺皮质瘤、亲铬细胞瘤及轻癌肿瘤。

男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺与睾丸癌。

女性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜、子宫颈、卵巢、阴道及外阴癌症，以及子宫肉瘤。

消化道肿瘤包括但不限于肛门、结肠、结肠直肠、食管、胆囊、胃、

胰、直肠、小肠及唾液腺癌症。

尿道肿瘤包括但不限于膀胱、阴茎、肾脏、肾盂、输尿管及尿道癌症。

眼睛癌症包括但不限于眼球内黑色素瘤与视网膜胚细胞瘤。

肝癌的实施例，包括但不限于肝细胞癌(具有或未具有纤维层变种的肝细胞癌)、肝胚细胞瘤、胆管癌(肝内胆管癌)及混合肝细胞胆管癌。

皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、恶性黑色素瘤、Merkel 细胞皮肤癌及非黑色素瘤皮肤癌。

头部与颈部癌症包括但不限于喉/下咽/鼻咽/口咽癌症，及唇部与口腔癌症。

淋巴瘤包括但不限于 AIDS 相关的淋巴瘤、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤、霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤、皮肤 T-细胞淋巴瘤及中枢神经系统淋巴瘤。

肉瘤包括但不限于肉瘤软组织、骨肉瘤、Ewing 氏肉瘤、恶性纤维状组织细胞瘤、淋巴肉瘤、血管肉瘤及横纹肌肉瘤。

白血病包括但不限于急性髓样白血病、急性淋巴胚细胞白血病、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓性白血病及有毛细胞白血病。

浆细胞体液不调包括但不限于多发性骨髓瘤与 Waldenstrom 氏巨球蛋白血症。

这些病症已在人类中被充分鉴定其特征，但还以类似病原学存在于其他哺乳动物中，且可通过本发明的药物组合物治疗。

对治疗用途而言，这些化合物可以任何习用剂型，以任何习用方式给药。给药途径包括但不限于静脉内方式、肌内方法、皮下方式、滑膜内方法、通过灌注、舌下方式、经皮方式、经口方式、局部方式或通过吸入。较优选给药模式为口服与静脉内。

化合物可单独或并用佐剂给药，该佐剂会提高抑制剂的稳定性，在某些具体实施例中有助于含有彼等的药物组合物的给药，提供增加的溶解或分散，增加抑制活性，提供附加疗法等，包括其他活性成份。此种组合疗法是有利地利用较低剂量的习用治疗剂，因此避免当使用这些药剂作为单一疗法时所招致的可能毒性与不利副作用。上述化合物可以物理方式并用习用治疗剂或其他佐剂，成为单一药物组合物。关于此点，可参考 Cappola 等人：美国专利申请案 09/902,822、PCT/US 01/21860 及美国专利申请案 10/214,782，各以其全文并入本文供参考。然后，化合物可有利地以单一剂

型一起给药。在一些具体实施例中，包含此种化合物组合的药物组合物，含有至少约 5%，但更优选为至少约 20% 的式(I)化合物(w/w)或其组合。本发明化合物的最适宜百分比(w/w)可以改变，且是在本领域的普通技术人员的理解范围内。或者，该化合物可个别给药(无论是连续或平行)。个别服药在服药使用法中，允许较大弹性。

正如上述，本文中所述化合物的剂型包含一般本领域的普通技术人员所已知的可药用的载剂与佐剂。这些载剂与佐剂包括例如离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质、缓冲物质、水、盐或电解质，并用纤维素为基础的物质。较优选剂型包括片剂、胶囊、小药囊、液体、溶液、悬浮液、乳化液、锭剂、糖浆、可重配粉末、颗粒、栓剂及经皮贴药。制备此种剂型的方法是为已知(参阅，例如 H. C. Ansel N. G. Popovich, *医药剂型与药物传输系统*, 第 5 版, Lea 与 Febiger(1990))。剂量程度与需要量是于本领域中被充分认可，且可由一般本领域的普通技术人员选自适合特定病患的可采用方法与技术。在一些具体实施例中，对于 70 公斤的病患而言，剂量程度范围为约 1-1000 毫克/剂量。虽然每天一份剂量可能足够，但可给予高达每天 5 份剂量。对口服剂量而言，可能需要至高 2000 毫克/天。关于此点，还可参考美国申请临时申请 60/339,249。正如熟练技师将明了者，可能需要较低或较高剂量，依特定因素而定。例如，特定剂量与治疗服用法是依一些因素而定，例如病患的一般健康形态，病患病症的严重性与期间或其倾向，及治疗医师的判断。

生物学检测

在 THP 细胞中 TNF 产生的抑制

细胞因子产生的抑制可通过在脂多糖刺激的 THP 细胞中，测量 THF α 的抑制而发现(例如，参阅 W. Prichett 等人，1995, *J. Inflammation*, 45, 97)。将所有细胞与试剂在 RPMI 1640 中，以酚红与 L-谷氨酸稀释，补充另外的 L-谷氨酸(总共：4mM)、青霉素与链霉素(各 50 单位/毫升)及牛胎儿血清(FBS, 3%)(GIBCO, 全部最后浓度)。检测是在无菌条件下进行；只有待测化合物制备物为非无菌。在 DMSO 中制作最初储备溶液，接着，稀释于 RPMI 1640 中，高于所要的最后检测浓度 2 倍。将汇合的 THP.1 细胞(2×10^6 个细胞/毫升，最后浓度；美国培养物类型公司，Rockville, MD)加入至含有 125

微升待测化合物(2倍浓缩)或 DMSO 媒剂(对照组,空白试验)的 96 孔聚丙烯圆底培养板(Costar 3790; 无菌)中。DMSO 浓度不超过 0.2% 最后浓度。使细胞混合物预培养 30 分钟, 37°C, 5% CO₂, 然后, 以脂多糖(LPS; 1 微克/毫升最后浓度; Siga L-2630, 得自大肠杆菌血清型 0111:B4; 以 1 毫克/毫升储备液, 在内毒素筛检蒸馏的 H₂O 中, 在 -80°C 下储存)刺激。空白试验(未经刺激)是接受 H₂O 媒剂; 最后培养体积为 250 微升。如上述进行过夜培养(18-24 小时)。检测是通过将板在室温, 1600rpm(400×克)离心 5 分钟而终止; 将上层清液转移至干净 96 孔板中, 并储存于 -80°C 下, 直到通过市购可得的 ELISA 试剂盒(Biosource, #KHC3015, Camarillo, CA)分析人 THF α 。数据是通过非线性回归(Hill 方程式)分析, 使用 SAS 软体是系统(SAS 研究公司, Cary, NC)产生剂量效应曲线。所计算的 IC₅₀ 值为造成最大 THF α 产生 50% 减少的待测化合物浓度。

在此项检测中, 较优选化合物具有 IC₅₀<1 μ M。

其他细胞因子的抑制

利用类似方法, 对于特定细胞因子, 使用经适当刺激的外周血液单核细胞细胞与市购可得的 ELISA 试剂盒(或其他检测方法, 例如放射免疫检测), 可证实关于较优选化合物的 IL-1 β 、GM-CSF、IL-6 及 IL-8 抑制(例如, 参阅 J. C. Lee 等人, 1988, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10,835)。

在本申请案中所公开了的所有参考资料, 包括专利、专利公报及文献引文, 是以其全文并于本文供参考。