



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107624112 B

(45) 授权公告日 2022.03.04

(21) 申请号 201580077097.9

(22) 申请日 2015.12.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107624112 A

(43) 申请公布日 2018.01.23

(30) 优先权数据
62/097,226 2014.12.29 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.08.28(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/067895 2015.12.29(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/109559 EN 2016.07.07(73) 专利权人 美国政府健康及人类服务部
地址 美国马里兰州
专利权人 范德比尔特大学
宾夕法尼亚大学托管会
UAB 研究基金会(72) 发明人 戴维·J·马洛尼
阿吉特·贾达夫
甘尼沙·雷·班图卡卢
凯勒·瑞安·布里马科姆
布赖恩·T·莫特 杨世明
丹尼尔·詹森·厄本 胡新
安顿·西梅奥诺夫 (续)(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240
代理人 张英 沈敬亭

(51) Int.Cl.

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102089303 A, 2011.06.08

WO 2008/006790 A1, 2008.01.17

CN 102089302 A, 2011.06.08

CN 102281816 A, 2011.12.14

Adrian Hall等, "Discovery of a novel indole series of EP1 receptor antagonists by scaffold hopping".《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2008,

Masakazu Atobe等, "Discovery of 2-(1H-indazol-1-yl)-thiazole derivatives as selective EP1 receptor antagonists for treatment of overactive bladder by core structure replacement".《Bioorg. Med. Chem. Lett.》.2014, 第24卷

Masakazu Atobe等, "Hit-to-lead optimization of 2-(1H-pyrazol-1-yl)-thiazole derivatives as a novel class of EP1 receptor antagonists".《Bioorg. Med. Chem. Lett.》.2013,

审查员 王婷婷

权利要求书59页 说明书302页

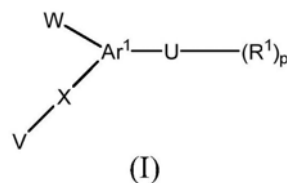
(54) 发明名称

乳酸脱氢酶的小分子抑制剂及其使用方法

(57) 摘要

提供了一种式(I) [式(I) 应插在这里] 的化合物, 其中Ar¹、R¹、U、V、W、X以及p如本文所述。还提供了使用式(I) 的化合物的方法, 包括治疗癌症的方法、治疗具有对抗癌剂有抗性的癌细胞的

患者的方法以及抑制细胞中乳酸脱氢酶A (LDHA) 和/或乳酸脱氢酶B (LDHB) 活性的方法。

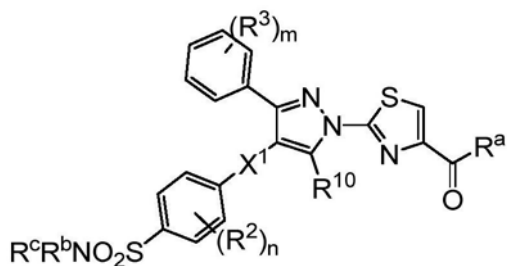


[接上页]

(72) 发明人 珍妮弗·L·库茨内特索瓦
亚历克斯·格雷戈里·沃特森
加里·艾伦·苏利科夫斯基
金光镐 普拉门·克里斯托夫

索姆纳特·贾纳
维克托·M·达利-乌斯马尔
威廉·J·穆尔
伦纳德·M·内克斯 希·V·丹格

1. 一种式 (Ia-1) 的化合物:



(Ia-1)

其中

R^a 是 OH;

R^b 和 R^c 二者为 H;

R^2 是卤代;

m 是 0、1、2、3、4 或 5;

(i) 0 或 1 个 R^3 选自 C_2 - C_6 炔基、- (C_0 - C_2 烷基) C_3 - C_6 环烷基、- (C_2 - C_4 烯基) C_3 - C_6 环烷基、- (C_2 - C_4 炔基) C_3 - C_6 环烷基、- (C_0 - C_2 烷氧基) C_3 - C_6 环烷基、二氢吡喃基、- (C_0 - C_4 烷氧基) 苯基、- (C_0 - C_4 烷基) 苯基、- (C_2 - C_4 烯基) 苯基、- (C_2 - C_4 炔基) 苯基、- (C_0 - C_4 烷氧基) 杂芳基、- (C_0 - C_4 烷基) 杂芳基、- (C_2 - C_4 烯基) 杂芳基、- (C_2 - C_4 炔基) 杂芳基以及 - (C_2 - C_4 炔基) 杂环烷基, 其中杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基以及咪唑基; 每个 R^3 是未取代的或被一个或多个取代基取代的, 所述取代基选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、(C_3 - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基; 并且

其余的 R^3 选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基; 或

(ii) 两个 R^3 部分和它们所连接的苯基形成萘基;

R^{10} 是氢、-OH、卤代、-CN、-NH₂、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、(环丙基) C_0 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 卤代烷基;

X^1 是 -CH₂- 或 -O-; 且

n 是 0、1、2、3、4 或 5;

或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中 n 是 1。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中 m 是 1 或 2。

4. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中 X^1 是 -O-。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中 X^1 是 -CH₂-。

6. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中

R^3 中的一个选自 C_2 - C_6 炔基、- (C_0 - C_2 烷基) C_3 - C_6 环烷基、- (C_2 - C_4 烯基) C_3 - C_6 环烷基、- (C_2 - C_4 炔基) C_3 - C_6 环烷基、- (C_0 - C_2 烷氧基) C_3 - C_6 环烷基、二氢吡喃基、- (C_0 - C_4 烷氧基) 苯基、- (C_0 - C_4 烷基) 苯基、- (C_2 - C_4 烯基) 苯基、- (C_2 - C_4 炔基) 苯基、- (C_0 - C_4 烷氧基) 杂芳基、- (C_0 - C_4 烷基) 杂芳基、- (C_2 - C_4 烯基) 杂芳基以及 - (C_2 - C_4 炔基) 杂芳基, 其中杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基、咪唑基; 每个 R^3 被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自羟基、卤代、-CN、

C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、(C_3 - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及
 C_1 - C_2 卤代烷氧基；

并且0、1、2、3或4个 R^3 选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及
 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

7. 如权利要求1所述的化合物或盐，其中 R^2 是卤素并且n是1。

8. 如权利要求1所述的化合物或盐，其中

R^3 是卤代、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、-(C_0 - C_2 烷基)杂芳基、苯基或3,4-二卤代苯基，其中除
 卤代之外， R^3 中的每个是取代或未取代的；或

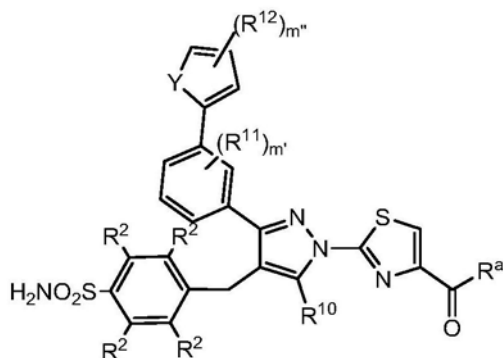
两个 R^3 部分和它们所连接的苯基形成萘基；

R^{10} 是氢、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、-CH₂-环丙基、-CH₂CH₂-环丙基、-CH=CH₂、-I、-CF₃、-NH₂或-
 CN；

X^1 是-CH₂-；并且

m是0、1或2。

9. 如权利要求1所述的化合物或盐，其中所述化合物是式 (Ia-2) 的化合物：



(Ia-2)

或其药学上可接受的盐，其中

Y = -CH=CH-、O或S；

R^a 是羟基；

每个 R^2 相同或不同，并且是氢或卤代；

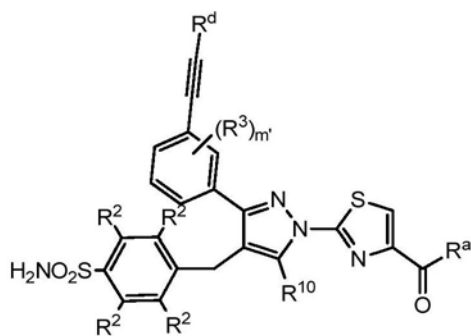
每个 R^{11} 独立地选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基以及 C_1 - C_2
 卤代烷基；

R^{12} 是羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、(C_3 - C_6 环烷基) C_0 -
 C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基；

m'' 是0或1、2、3、4或5；并且

m' 是0或1-4的整数。

10. 如权利要求1所述的化合物或盐，其中所述化合物是式 (Ia-3) 的化合物：



(Ia-3)

或其药学上可接受的盐,其中

R^a 是羟基;

每个 R^2 相同或不同,并且每个是氢或卤代;

每个 R^3 独立地选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

R^d 是氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基 C_1 - C_2 烷基、羟基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代、 C_1 - C_2 卤代烷基、苯基、苯基 C_1 - C_2 烷基、杂芳基、杂芳基 C_1 - C_2 烷基或-CN,其中杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基以及咪唑基;且其中除卤代和-CN之外, R^d 中的每个是取代或未取代的;并且

m' 是0或1-4的整数。

11. 如权利要求10所述的化合物或盐,其中 R^d 是 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷基、或 C_2 - C_4 烯基、苯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、吡唑基或咪唑基,其中每个是未取代的或被1个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自羟基、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

12. 如权利要求10所述的化合物或盐,其中

R^a 是羟基;

每个 R^2 相同或不同并且独立地选自氢和卤代;

每个 R^3 独立地选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基以及 C_1 - C_2 卤代烷基;

m' 是0或1-4的整数;并且

R^{10} 是氢、羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、(环丙基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基或 NH_2 。

13. 如权利要求10所述的化合物或盐,其中 R^d 是被甲基取代的噻吩基。

14. 如权利要求9所述的化合物或盐,其中

R^a 是羟基;

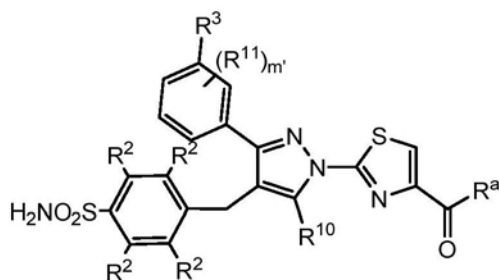
R^2 是氢或卤代;

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或卤代;

R^{10} 是氢、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、-CH₂-环丙基、-CH=CH₂、-I、-CF₃、-NH₂或-CN;并且

m' 是0、1或2。

15. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物是式(Ia-4)的化合物:



(Ia-4)

或其药学上可接受的盐,其中

R^a 是羟基;

每个 R^2 相同或不同,并且是氢或卤代;

R^3 选自 C_2 - C_6 炔基、-(C_0 - C_2 烷基) C_3 - C_6 环烷基、-(C_2 - C_4 烯基) C_3 - C_6 环烷基、-(C_2 - C_4 炔基) C_3 - C_6 环烷基、-(C_0 - C_2 烷氧基) C_3 - C_6 环烷基、二氢吡喃基、-(C_0 - C_4 烷氧基)苯基、-(C_0 - C_4 烷基)苯基、-(C_2 - C_4 烯基)苯基、-(C_2 - C_4 炔基)苯基、-(C_0 - C_4 烷氧基)杂芳基、-(C_0 - C_4 烷基)杂芳基、-(C_2 - C_4 烯基)杂芳基、-(C_2 - C_4 炔基)杂芳基以及-(C_2 - C_4 炔基)杂环烷基,其中杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基和咪唑基;并且其中每个 R^3 是未取代的或被一个或多个取代基取代的,所述取代基独立地选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、(C_3 - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

R^{10} 是氢、羟基、卤代、-CN、-NH₂、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、(环丙基) C_0 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 卤代烷基;

每个 R^{11} 独立地选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;并且

m' 是0或1-4的整数。

16. 如权利要求14所述的化合物或盐,其中

R^a 是羟基;

每个 R^2 相同或不同,并且独立地选自氢和卤代;

R^3 选自 C_2 - C_6 炔基、-(C_0 - C_2 烷基) C_3 - C_6 环烷基、-(C_2 - C_4 烯基) C_3 - C_6 环烷基、-(C_2 - C_4 炔基) C_3 - C_6 环烷基、-(C_0 - C_2 烷氧基) C_3 - C_6 环烷基、二氢吡喃基、-(C_0 - C_4 烷氧基)苯基、-(C_0 - C_4 烷基)苯基、-(C_2 - C_4 烯基)苯基、-(C_2 - C_4 炔基)苯基、-(C_0 - C_4 烷氧基)杂芳基、-(C_0 - C_4 烷基)杂芳基、-(C_2 - C_4 烯基)杂芳基以及-(C_2 - C_4 炔基)杂芳基,其中所述杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基、咪唑基;每个 R^3 被一个或多个取代基取代,所述取代基选自羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、(C_3 - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;并且

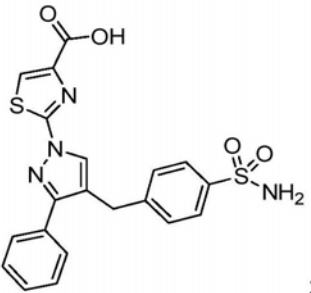
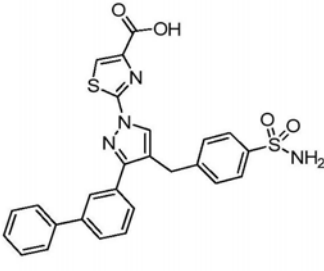
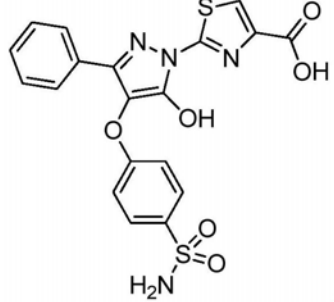
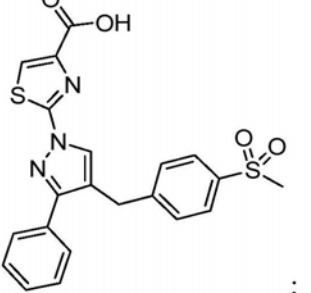
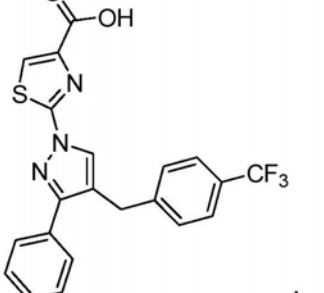
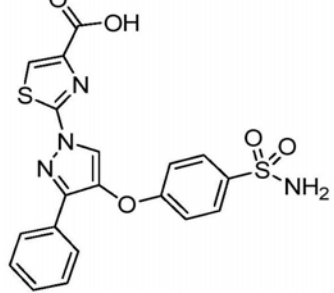
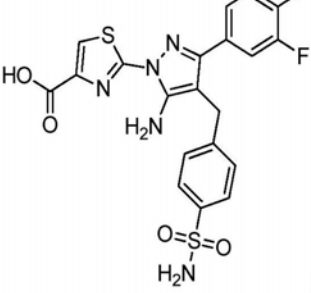
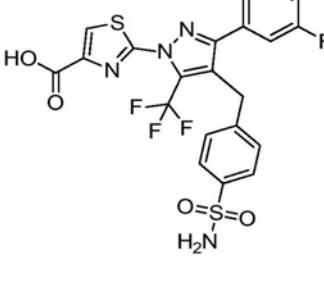
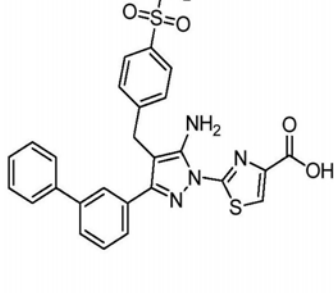
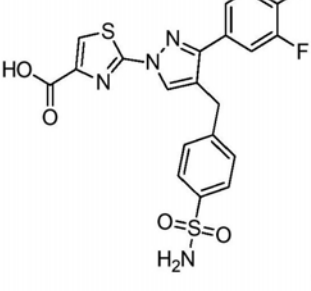
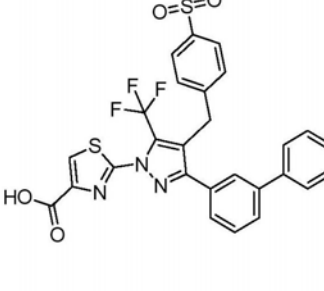
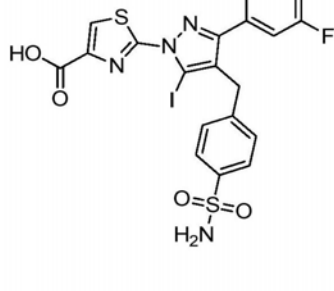
R^{10} 是氢、羟基、卤代、-CN、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、(环丙基) C_0 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 卤代烷基。

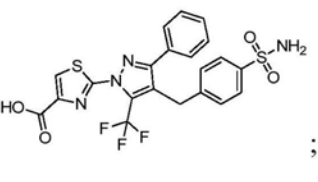
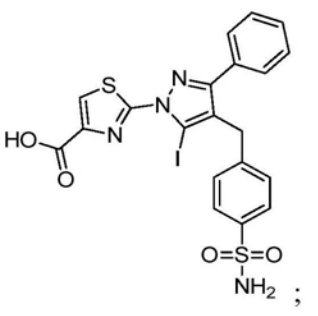
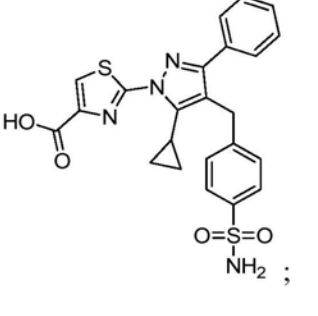
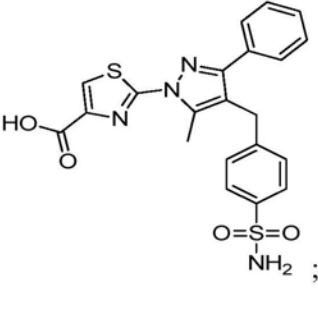
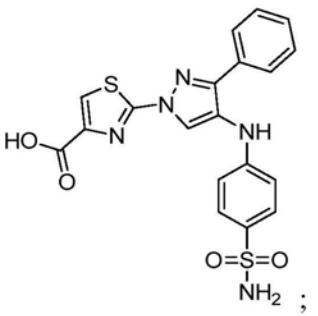
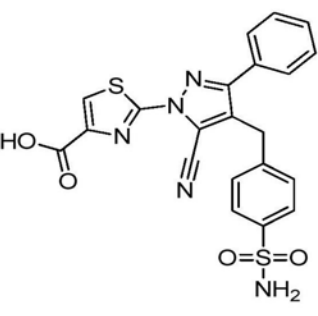
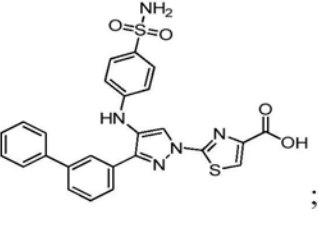
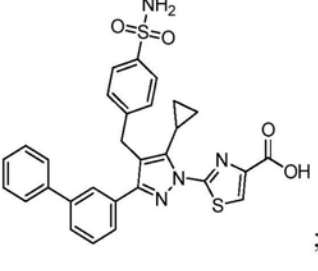
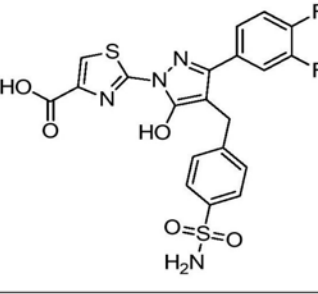
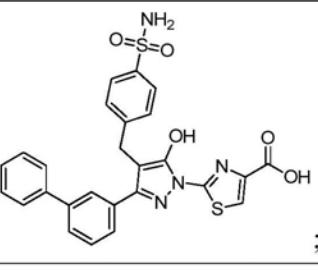
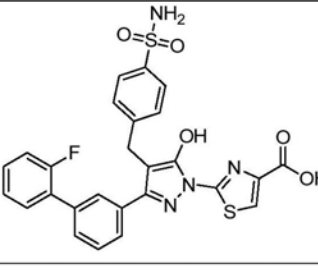
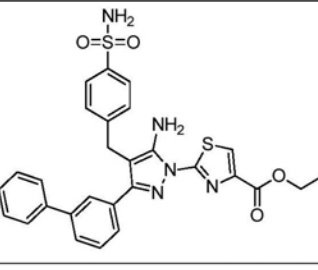
17. 如权利要求14所述的化合物或盐,其中

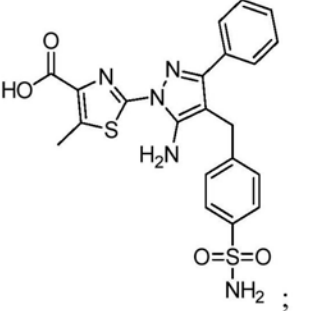
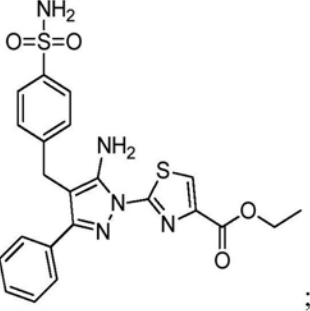
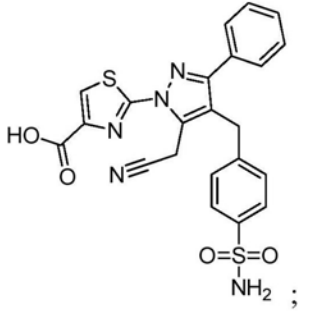
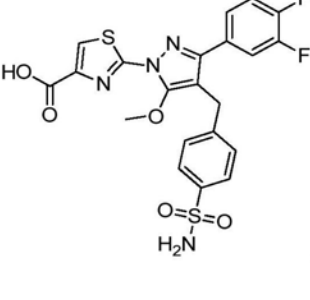
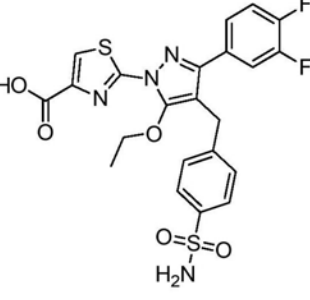
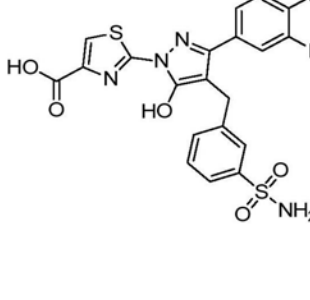
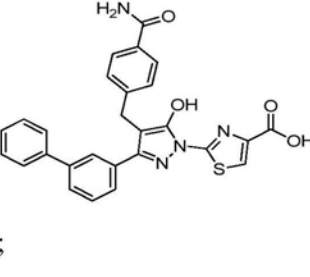
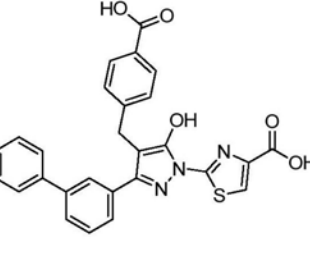
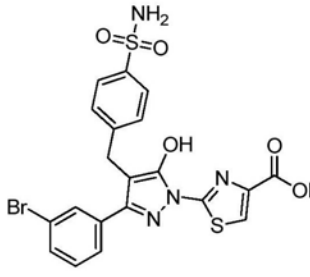
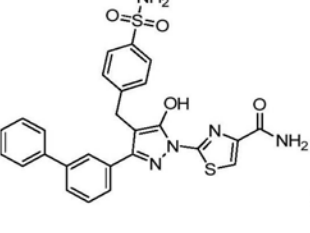
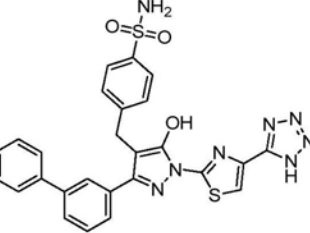
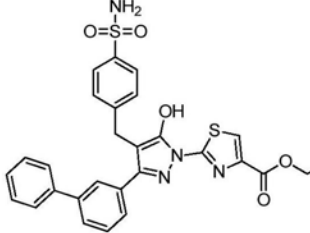
R^a 是羟基;并且

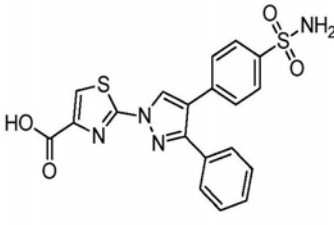
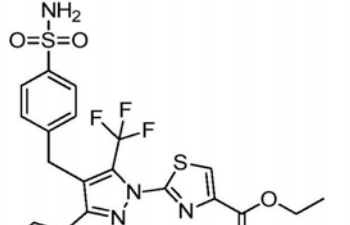
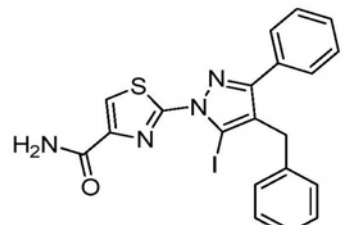
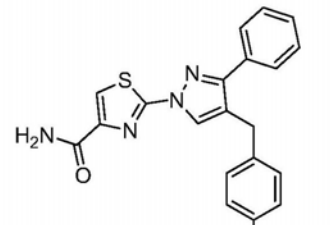
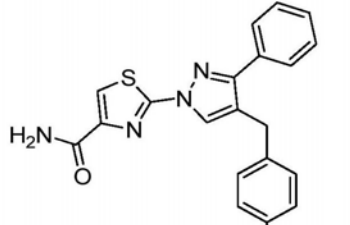
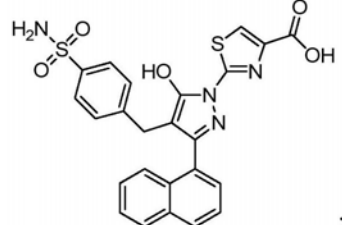
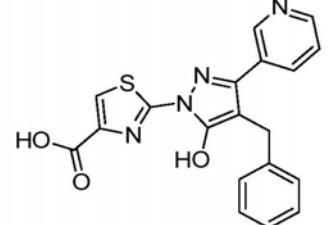
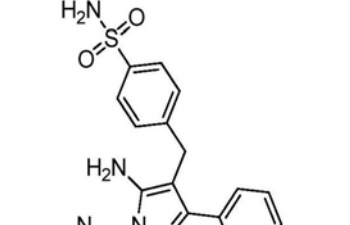
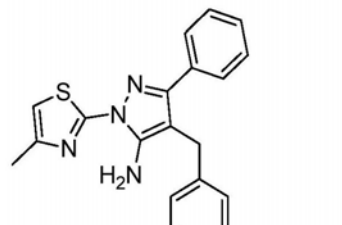
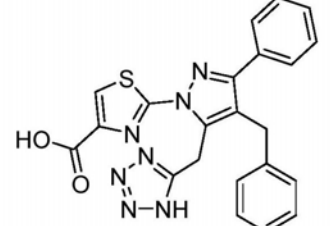
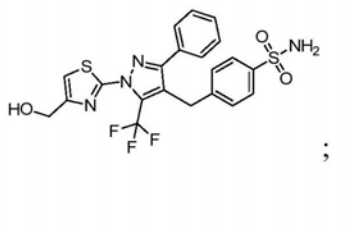
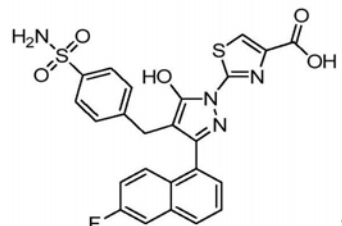
每个R²独立地选自氢和卤素。

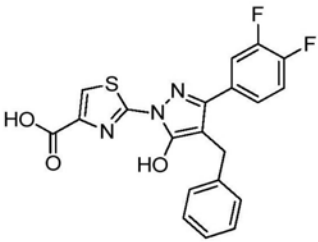
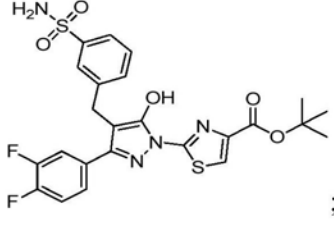
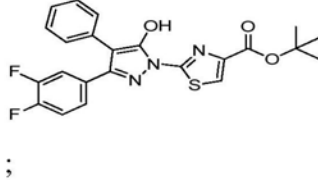
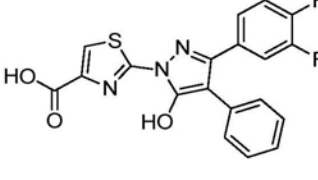
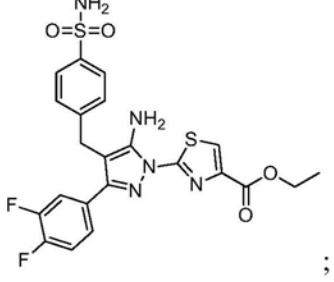
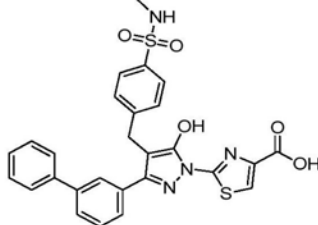
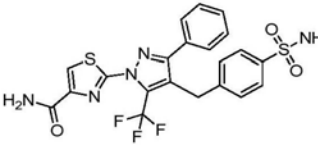
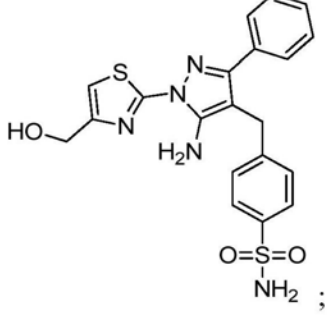
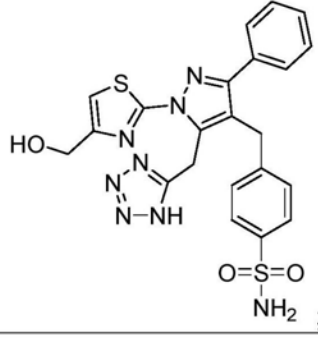
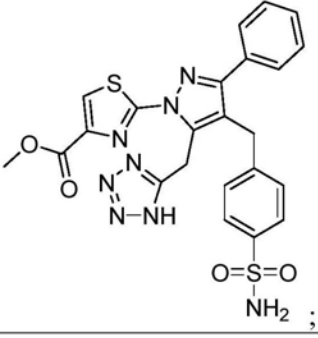
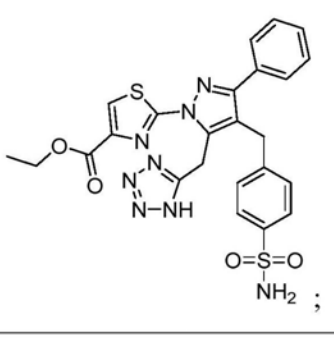
18. 一种化合物或其盐, 其中所述化合物是:

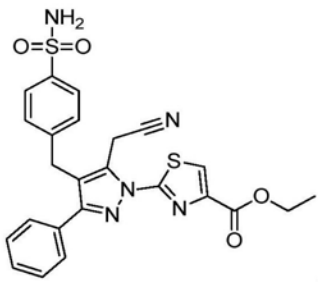
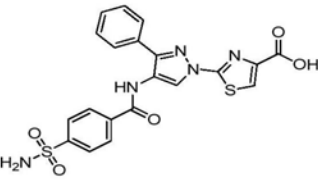
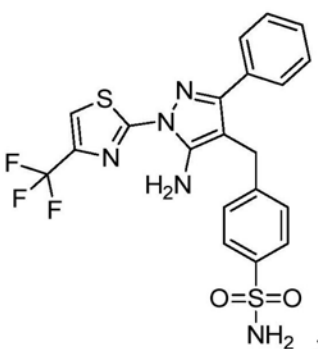
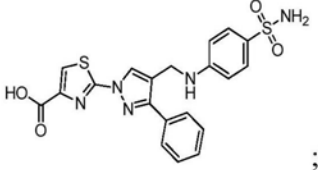
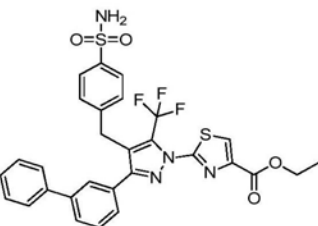
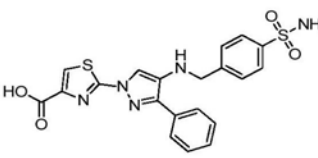
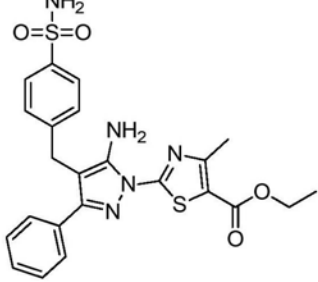
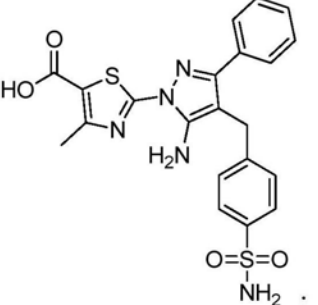
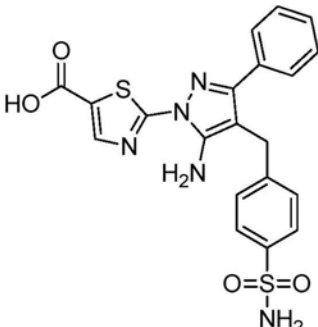
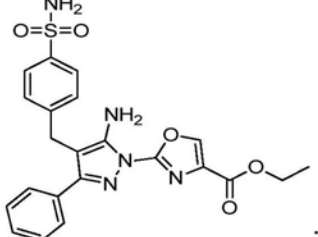
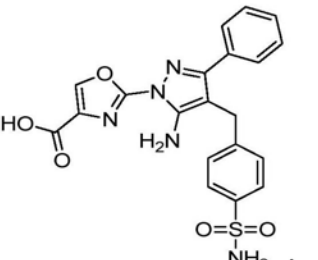
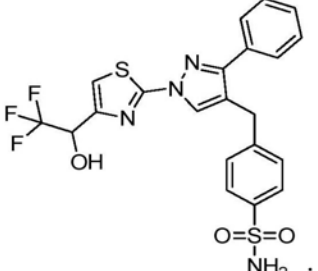
		
19	20	24
		
27	28	33
		
38	39	40
		

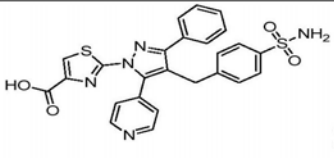
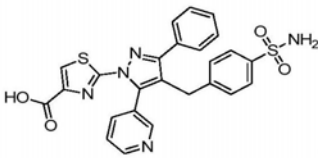
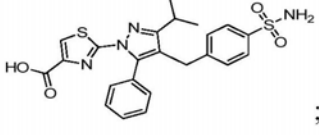
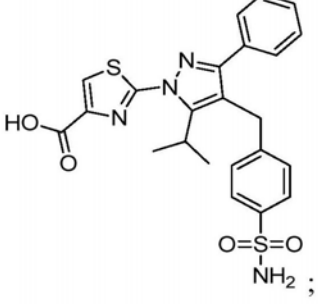
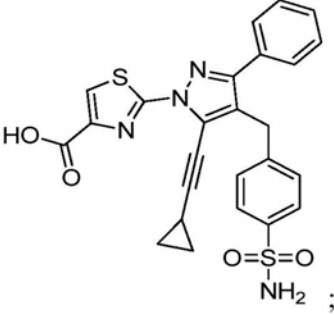
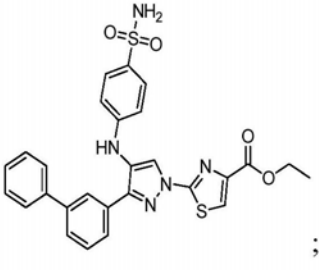
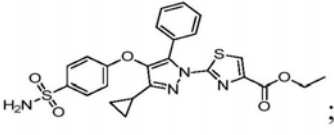
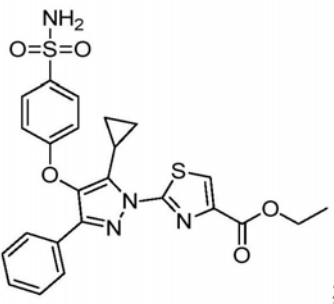
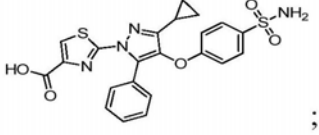
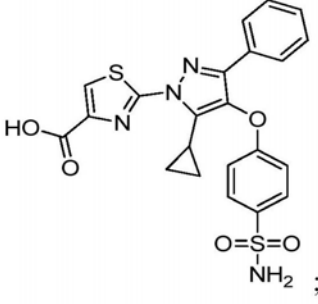
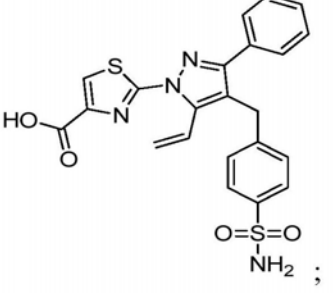
41	42	43
		
44	45	46
		
47	48	50
		
51	52	53
		
54	55	56

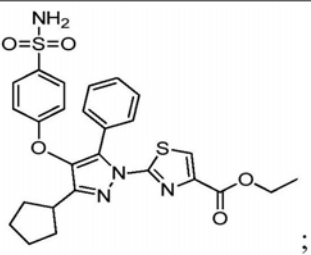
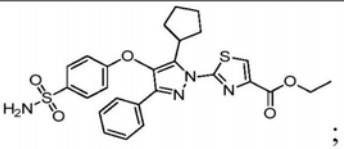
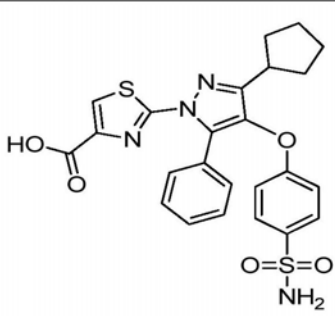
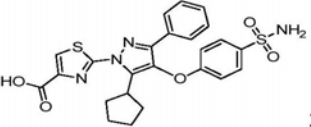
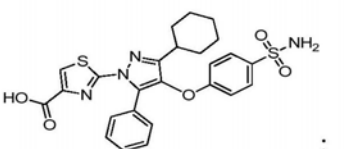
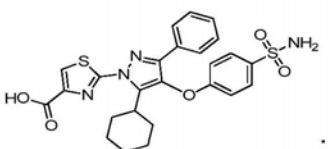
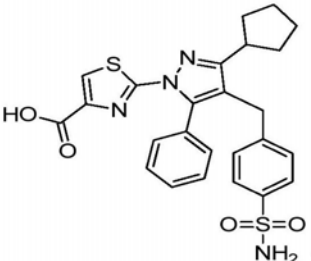
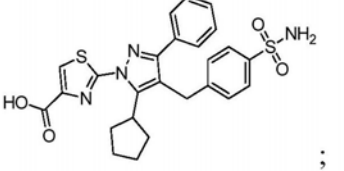
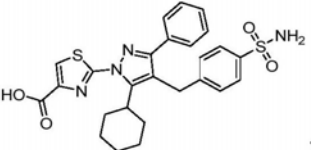
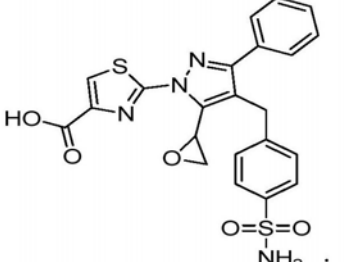
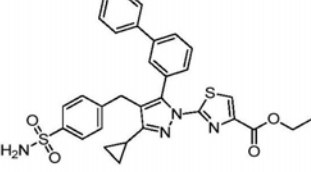
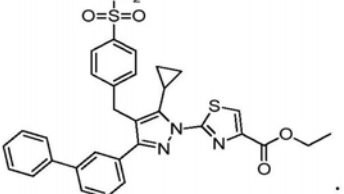
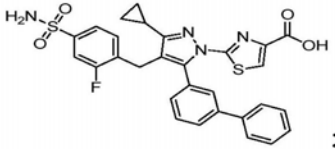
		
57	58	59
		
60	61	65
		
67	68	69
		
70	72	73

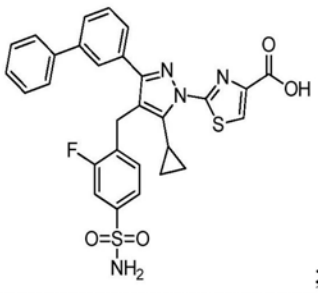
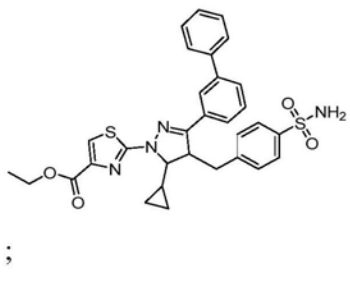
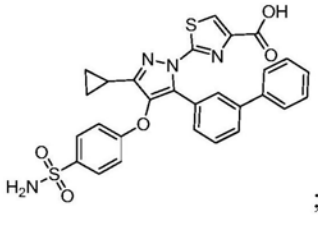
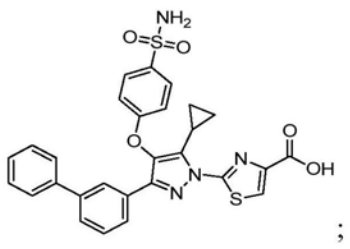
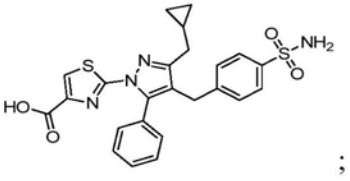
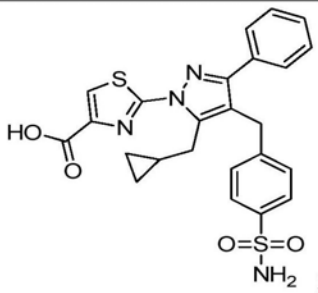
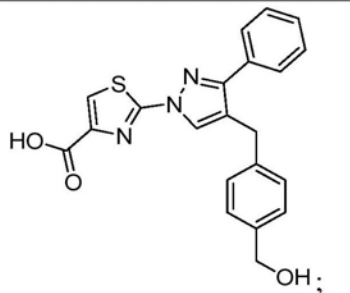
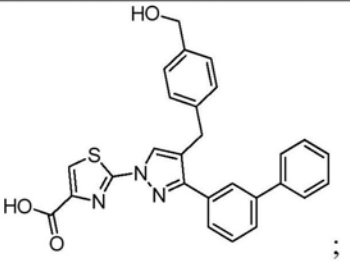
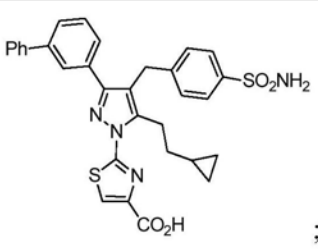
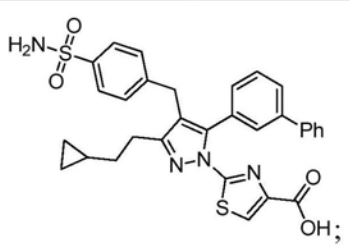
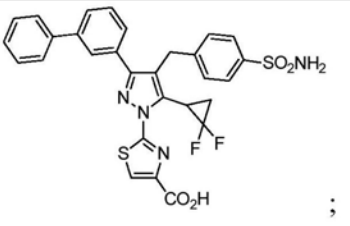
 ;	 ;	 ;
76	77	78
 ;	 ;	 ;
79	80	81
 ;	 ;	 ;
82	83	86
 ;	 ;	 ;
87	88	89

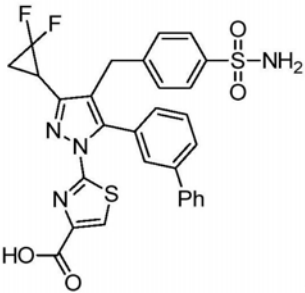
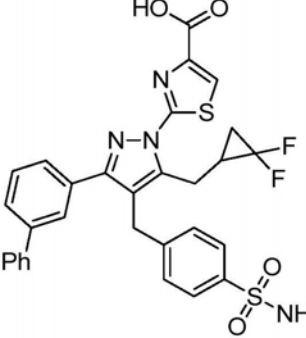
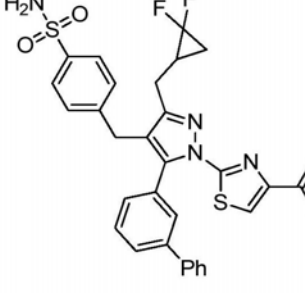
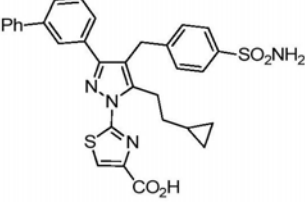
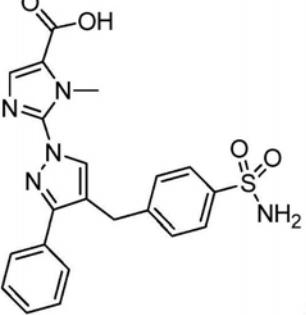
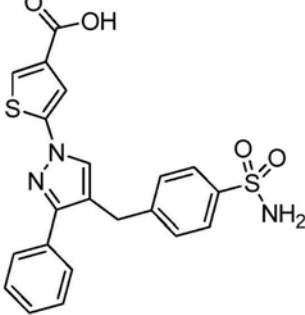
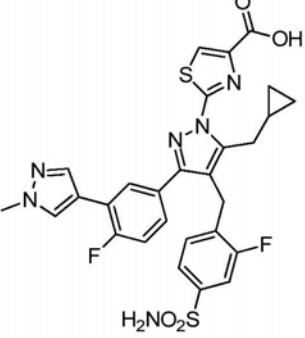
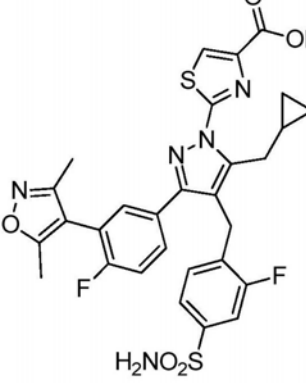
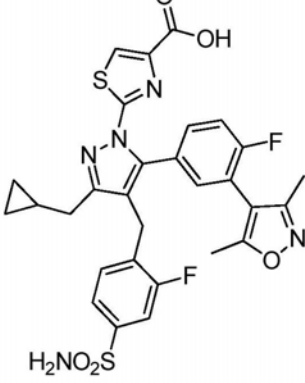
	 ;	 ;
	113	117
 ;	 ;	 ;
118	119	123
 ;	 ;	 ;
124	127	131
 ;	 ;	 ;
132	133	134

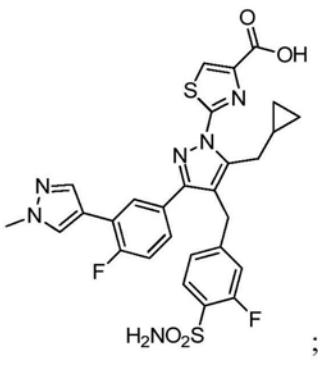
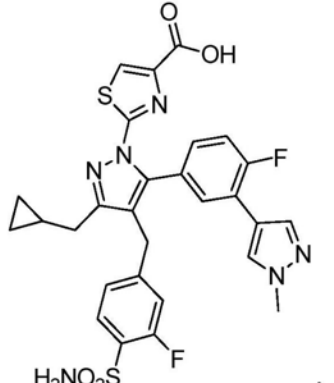
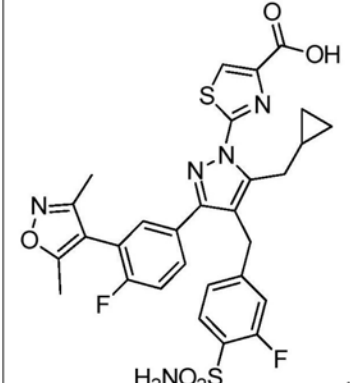
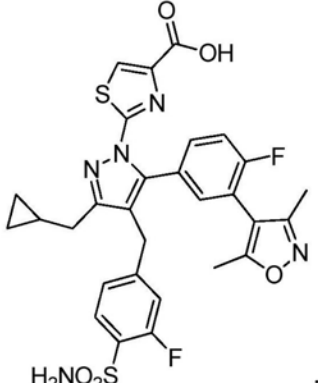
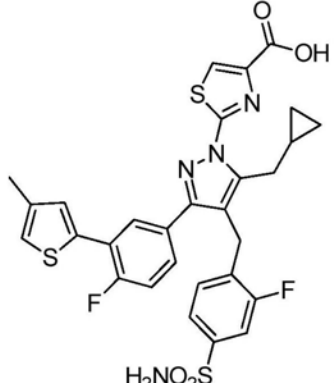
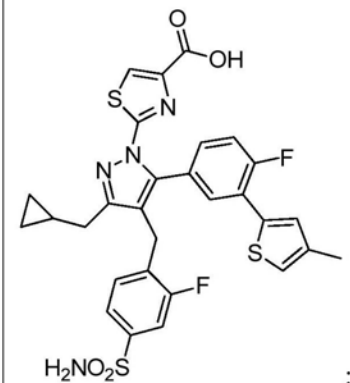
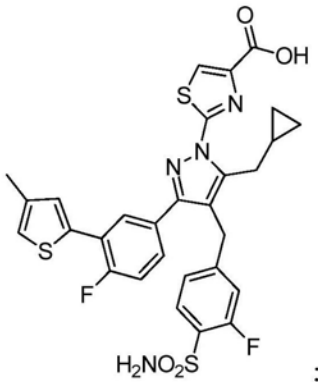
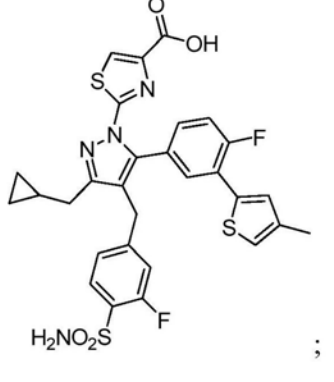
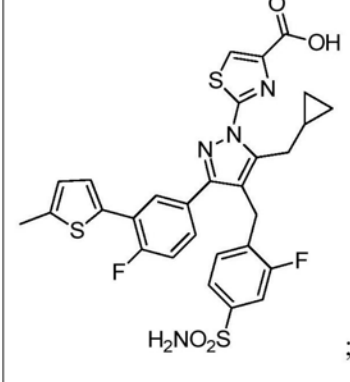
		
135	136	137
		
139	141	142
		
146	147	148
		
151	153	154

	 ;	 ;
	156	157
 ;	 ;	 ;
158	159	160
 ;	 ;	 ;
162	163	164
 ;	 ;	 ;
165	166	167

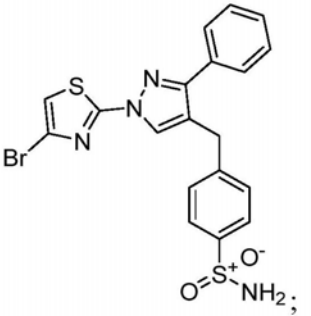
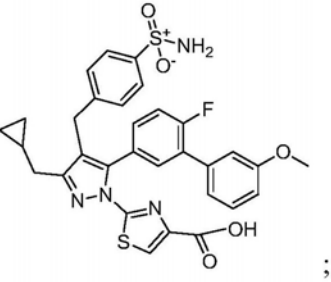
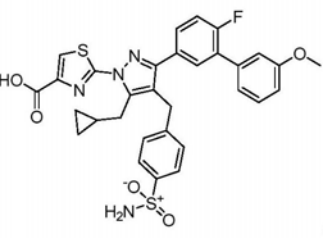
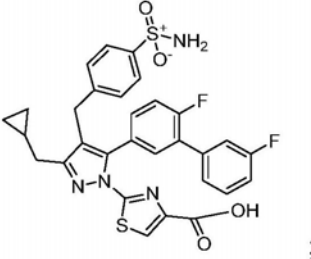
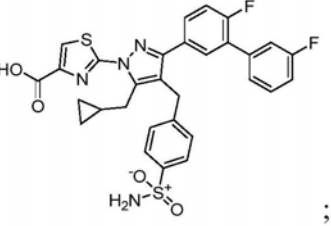
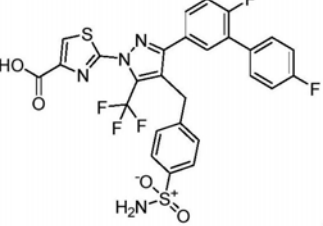
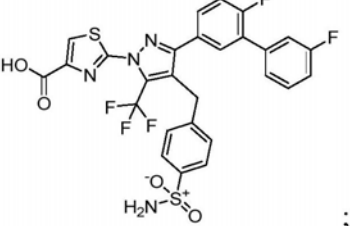
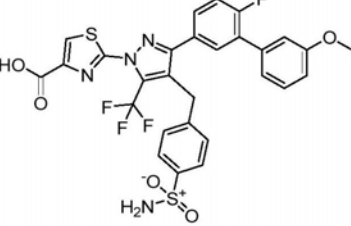
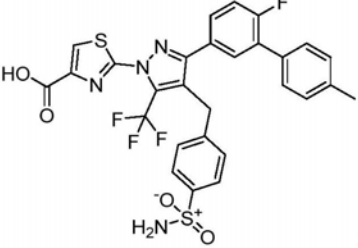
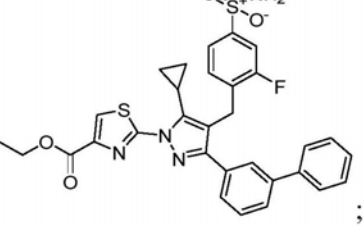
		
168	169	170
		
171	172	173
		
174	175	
		
177	178	
		

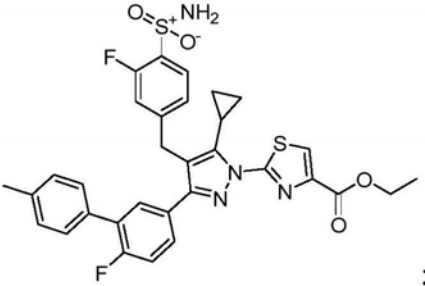
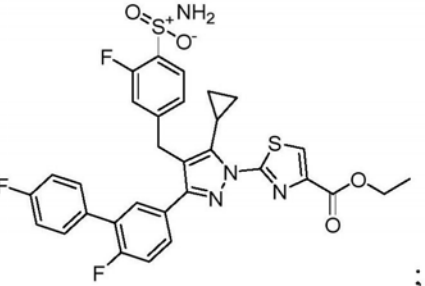
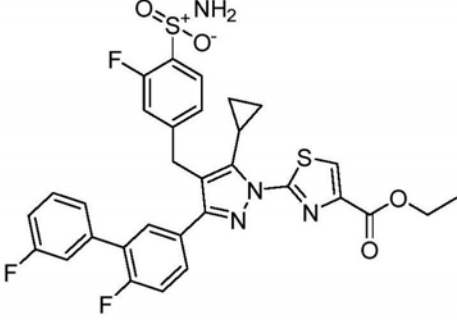
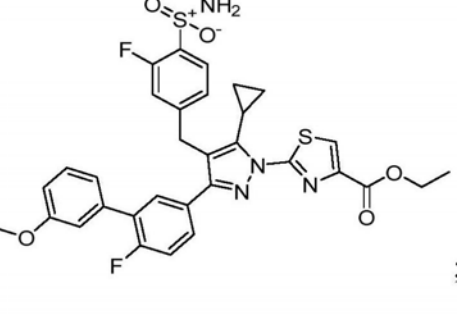
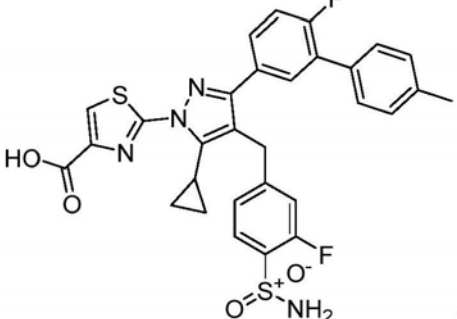
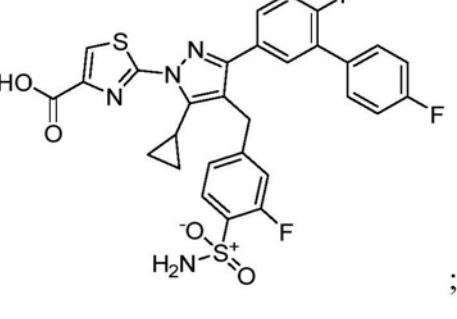
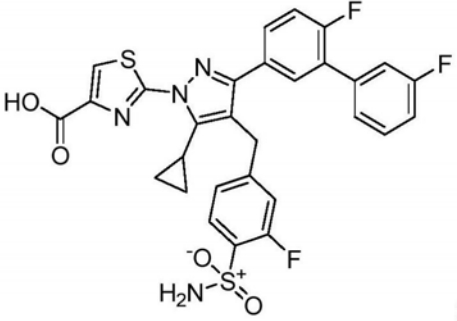
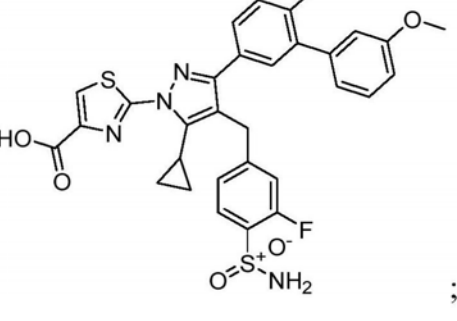
180	181	182
		
183	184	
		
186	187	188
		
189	199	200
		
203	204	205

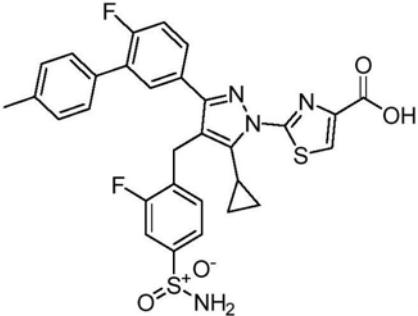
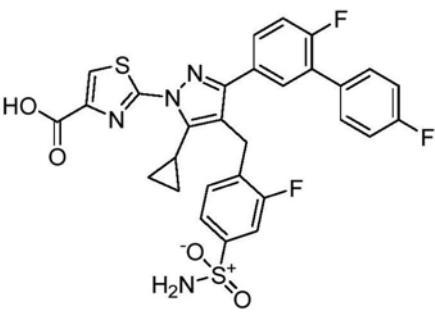
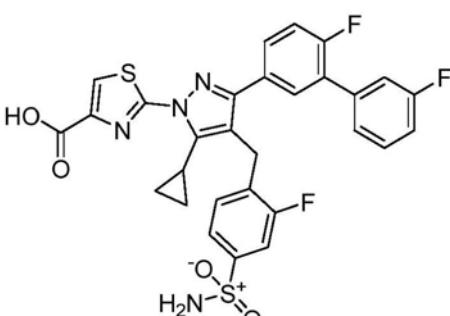
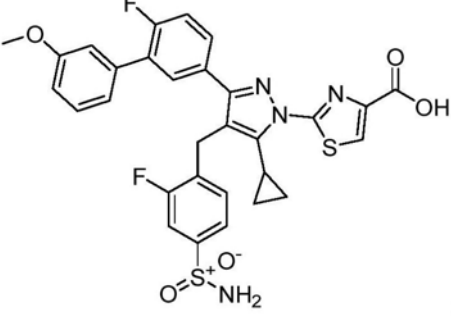
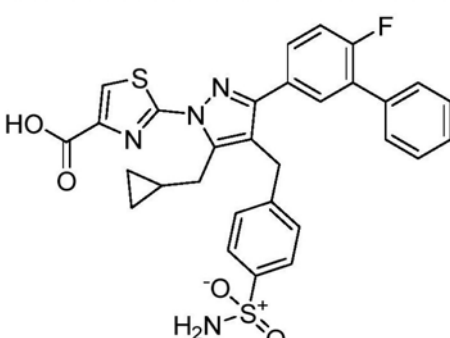
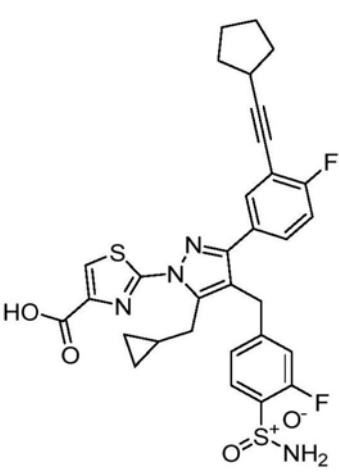
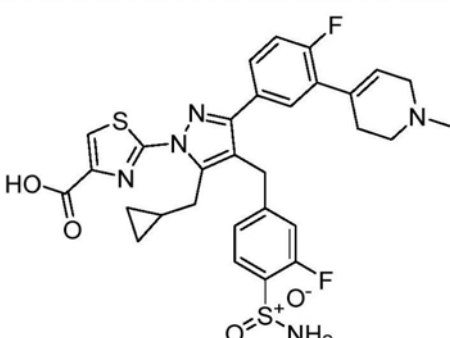
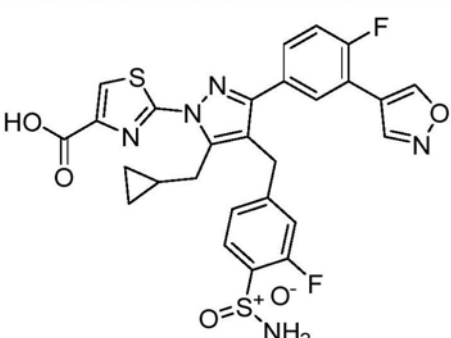
		
206	207	208
		
209	212	213
		
214	215	216

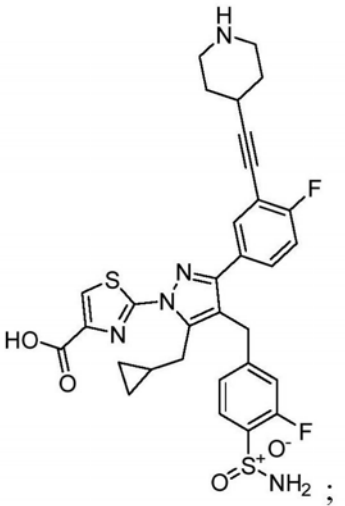
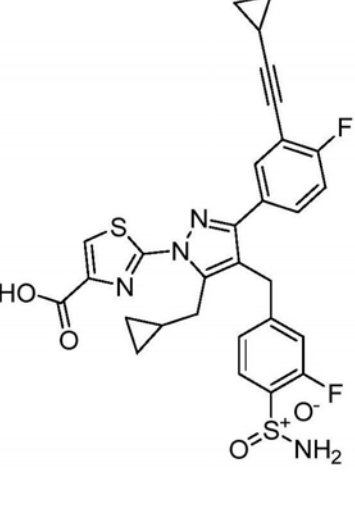
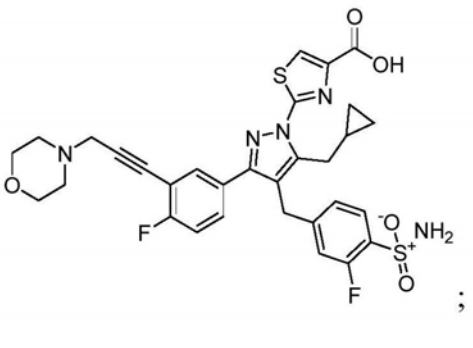
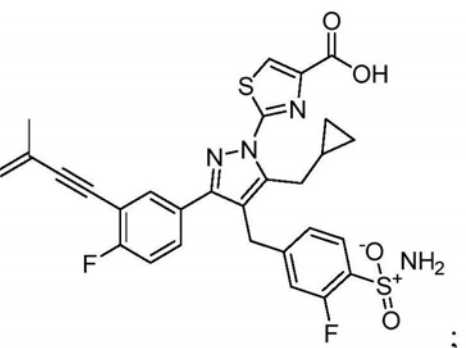
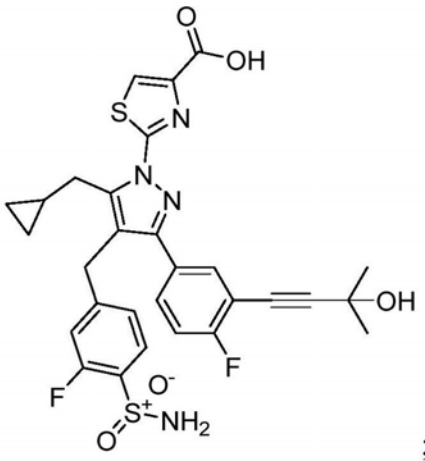
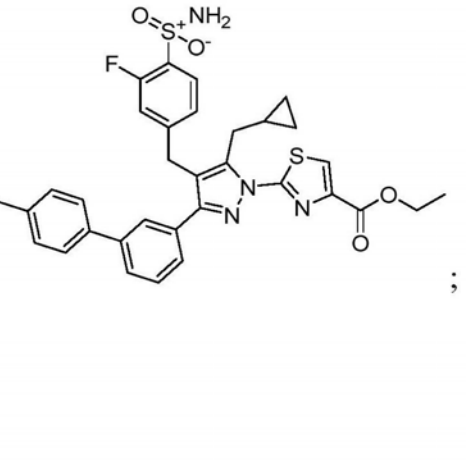
		
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225

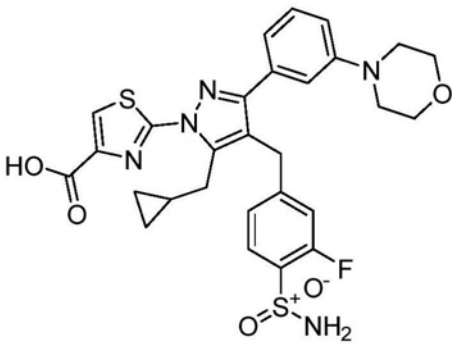
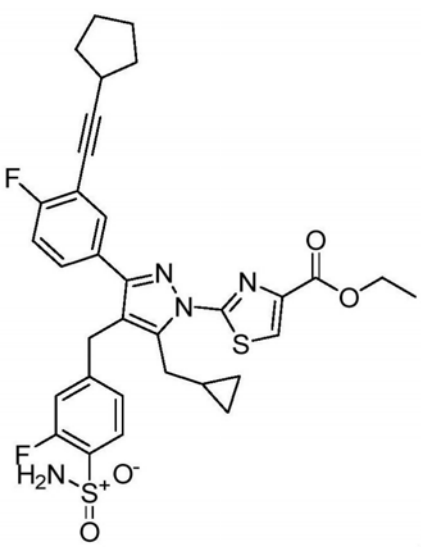
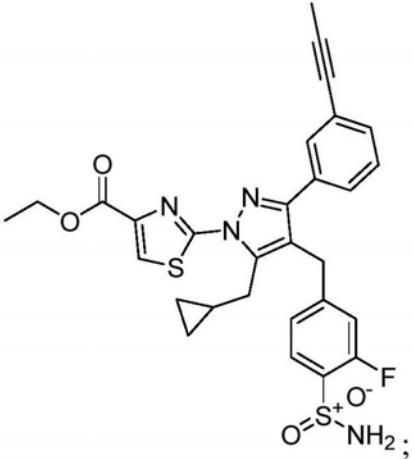
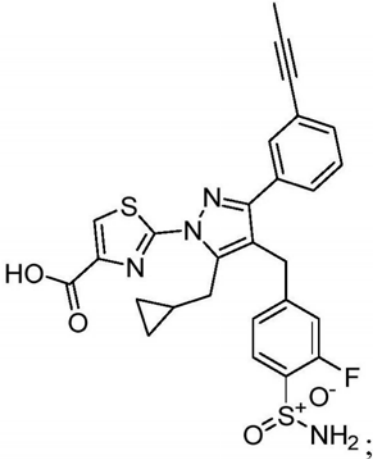
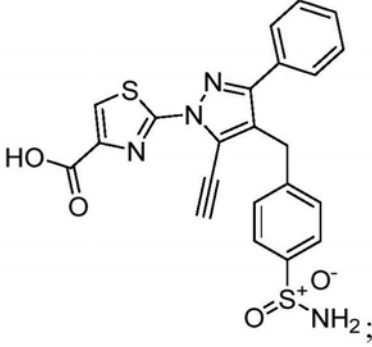
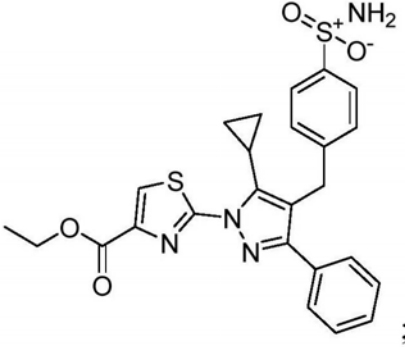
<p>226</p>	<p>227</p>	<p>228</p>
<p>229</p>	<p>230</p>	<p>231</p>
<p>232</p>	<p>233</p>	<p>234</p>

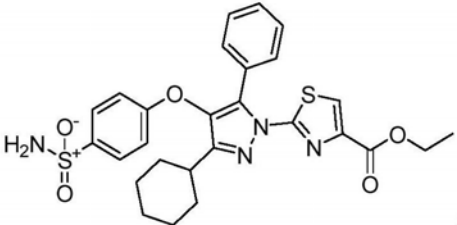
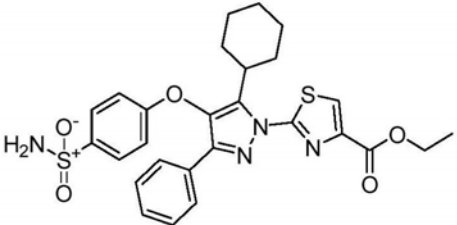
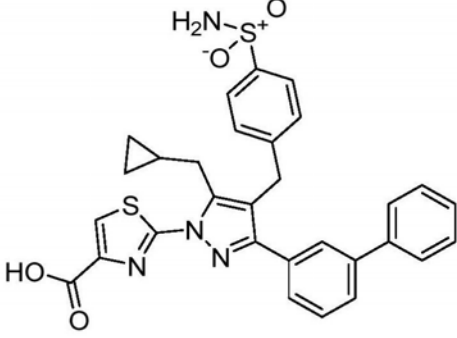
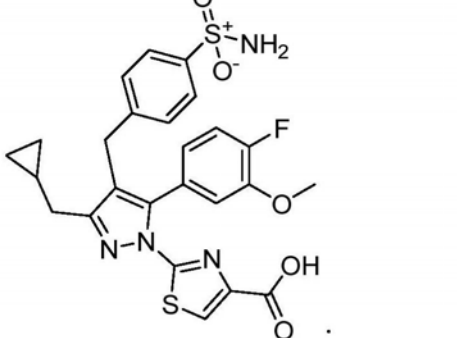
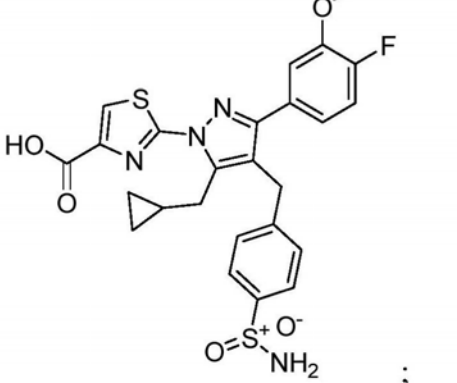
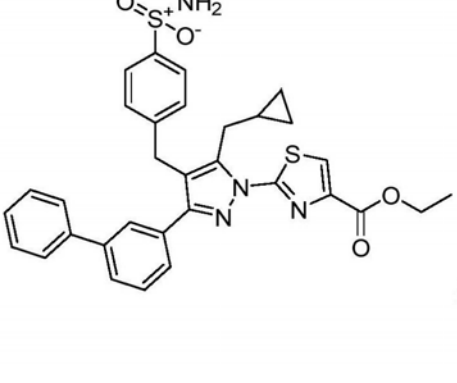
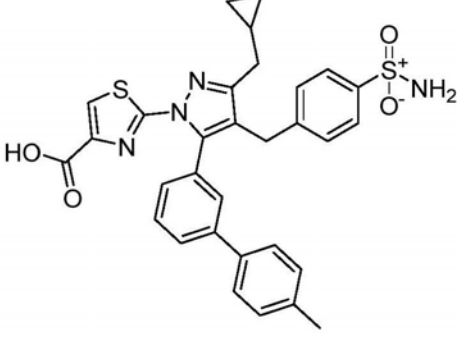
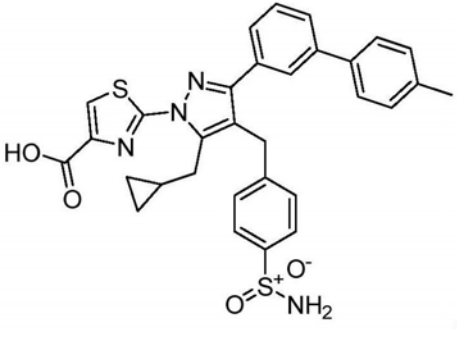
		
235	236	237
		
238	239	240
		
241	242	
		
243	244	

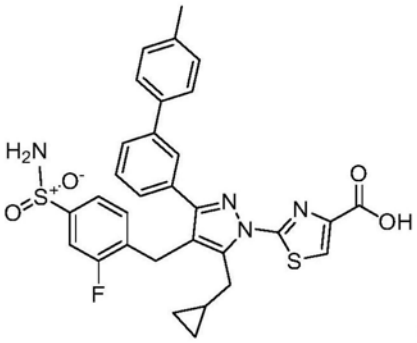
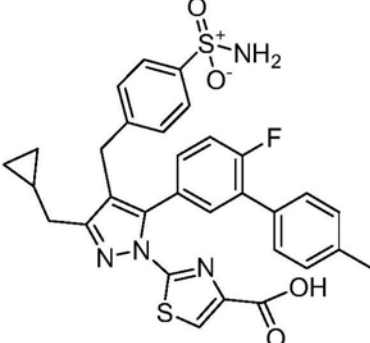
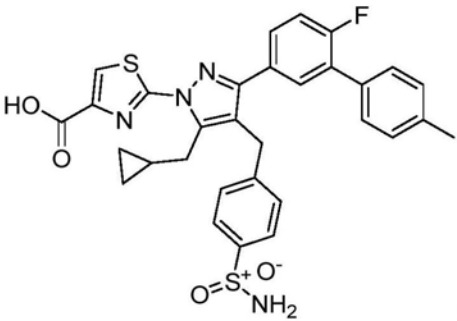
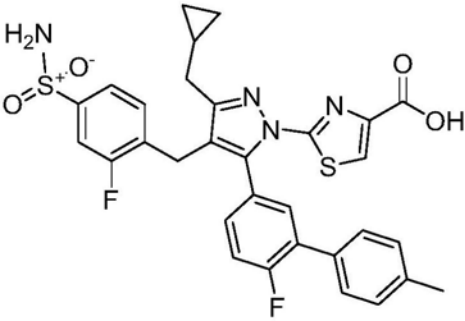
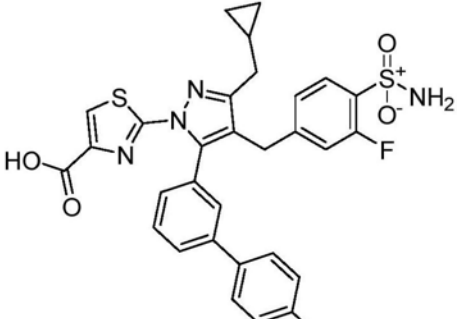
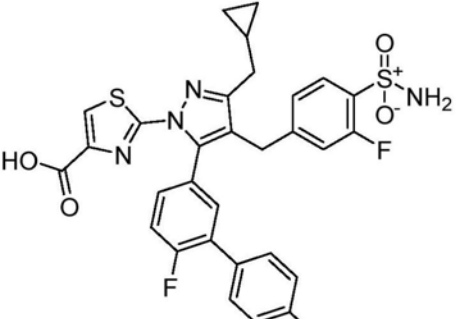
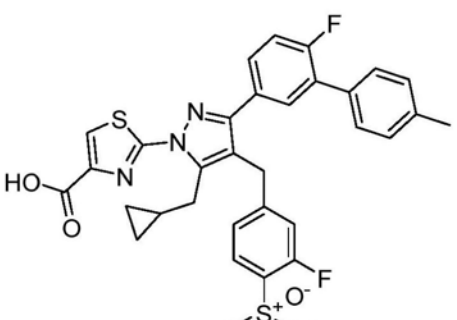
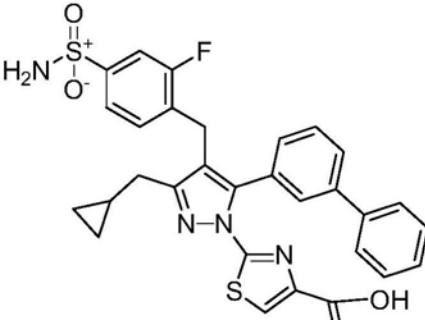
 <p>;</p>	 <p>;</p>
245	246
 <p>;</p>	 <p>;</p>
247	248
 <p>;</p>	 <p>;</p>
249	250
 <p>;</p>	 <p>;</p>
251	252

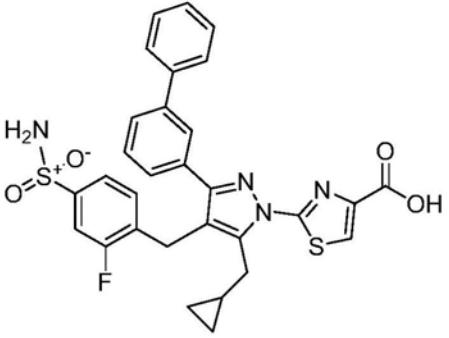
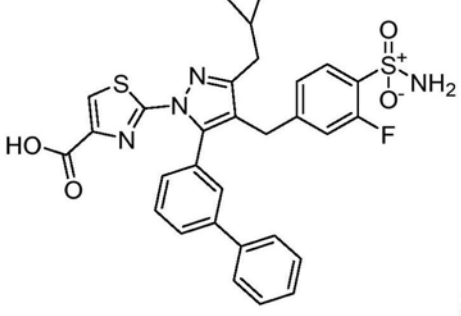
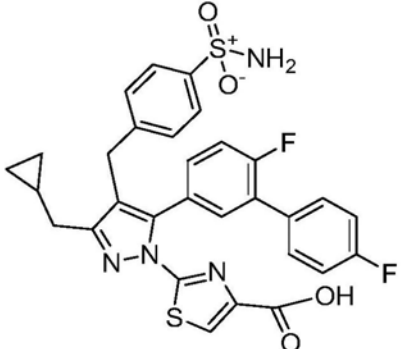
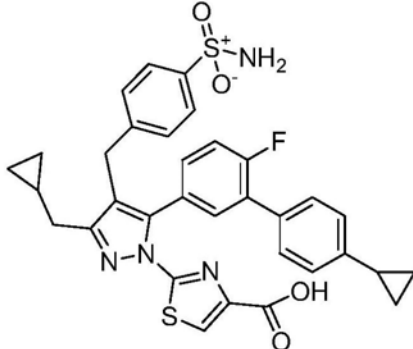
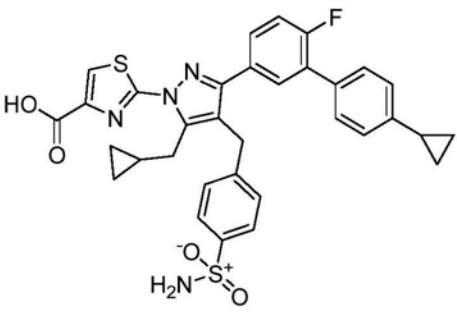
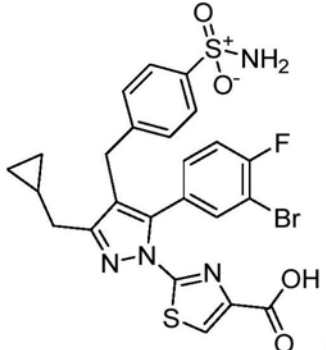
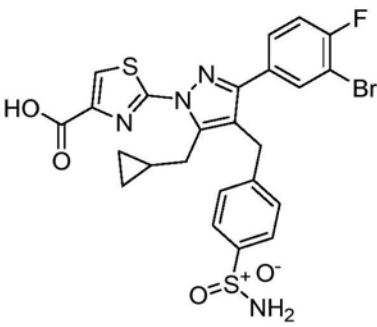
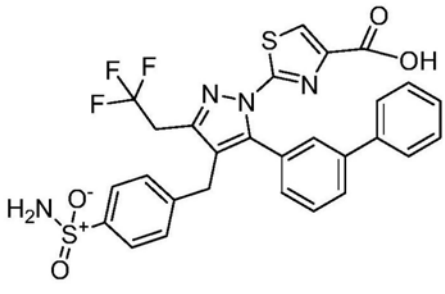
 ;	 ;
253	254
 ;	 ;
255	256
 ;	 ;
257	258
 ;	 ;

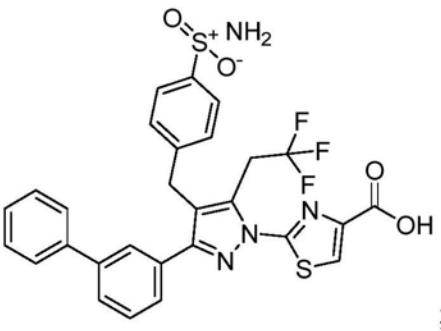
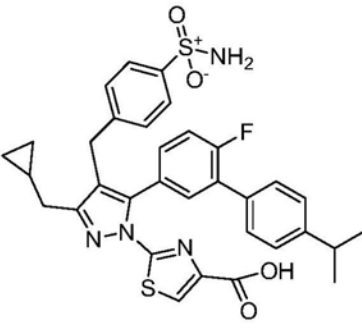
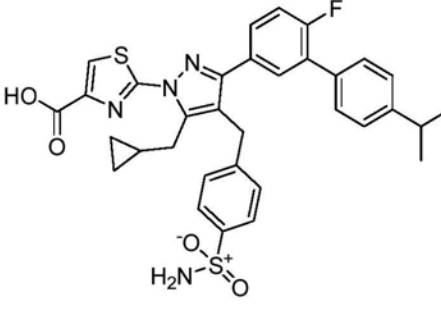
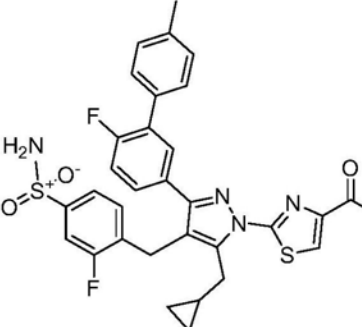
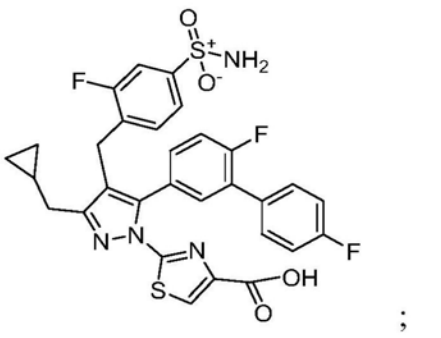
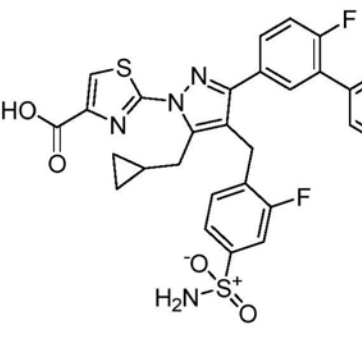
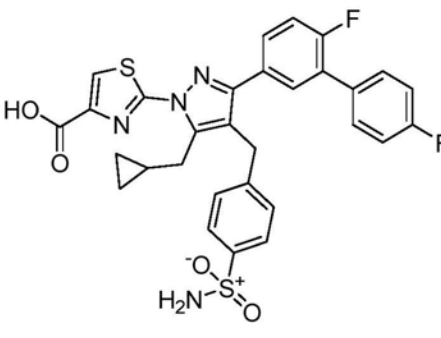
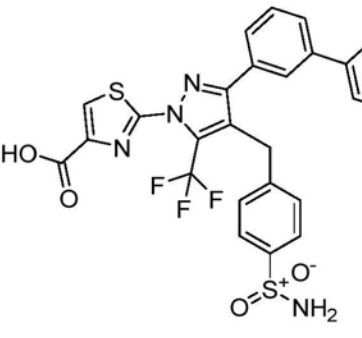
<p>259</p> 	<p>260</p> 
<p>261</p> 	<p>262</p> 
<p>263</p> 	<p>264</p> 
<p>265</p>	<p>266</p>

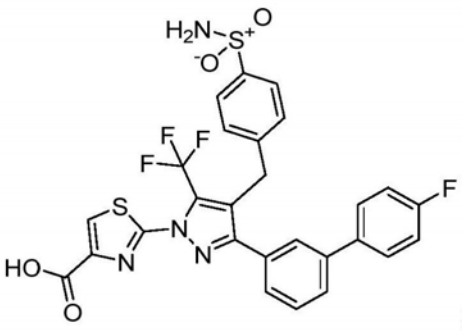
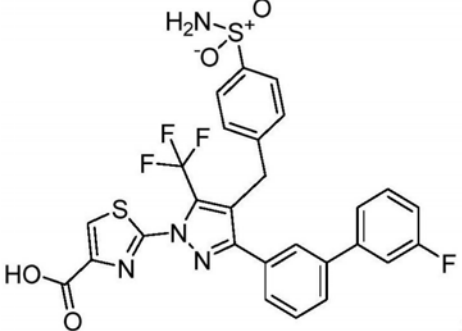
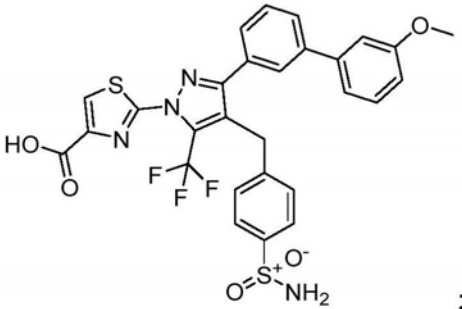
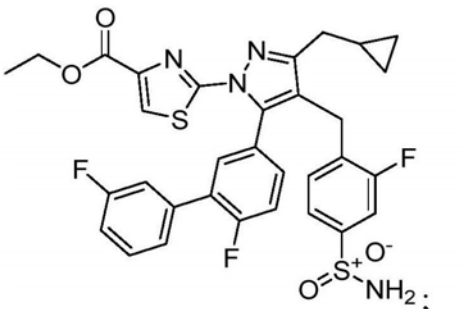
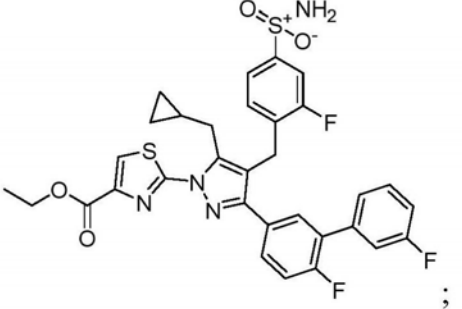
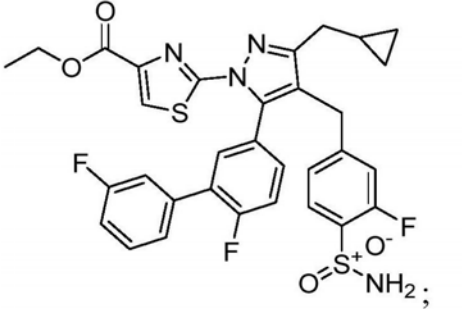
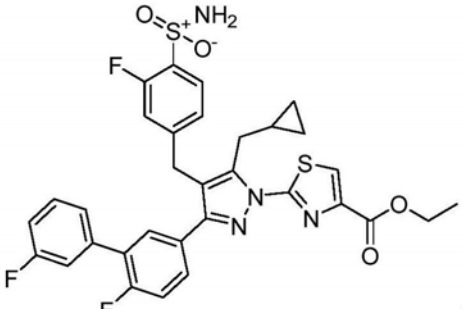
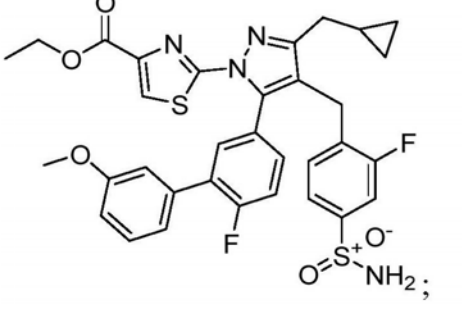
	
267	268
	
269	270
	
271	272

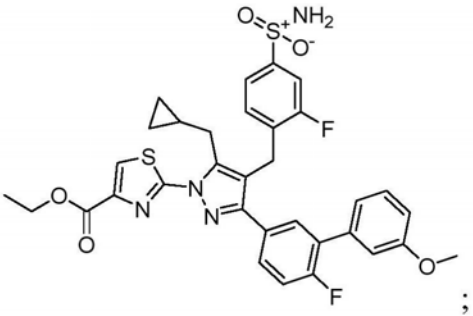
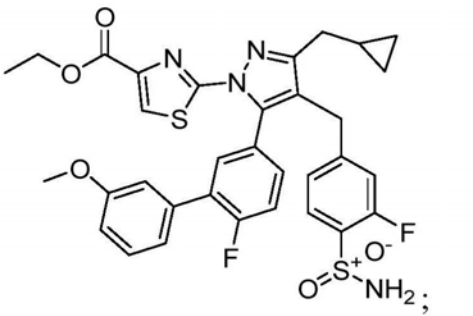
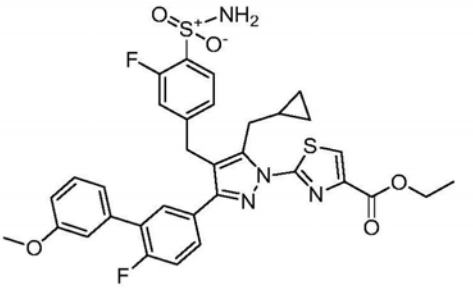
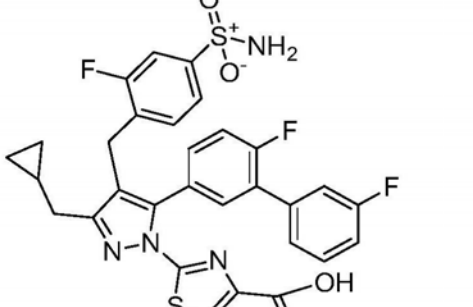
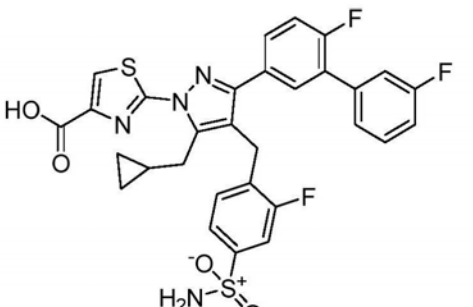
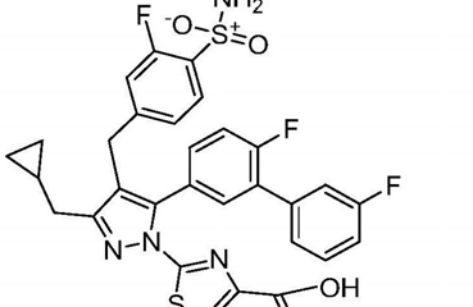
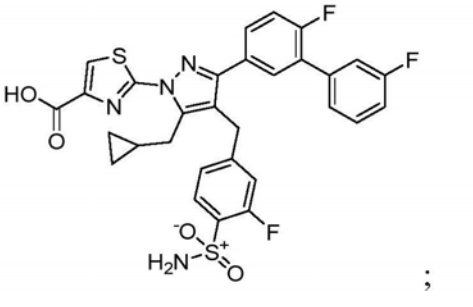
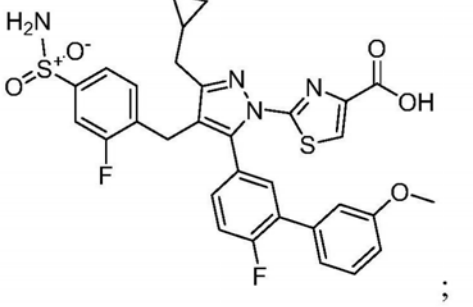
	
273	274
	
276	277
	
278	279
	
280	281

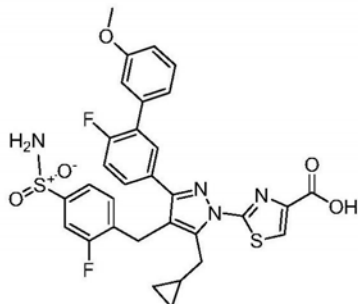
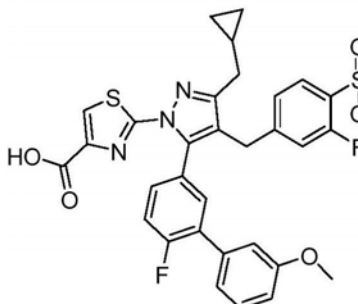
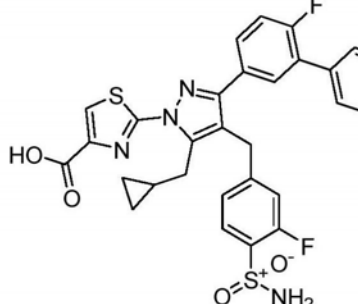
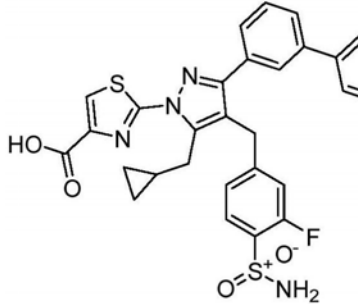
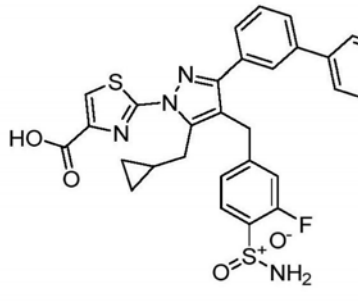
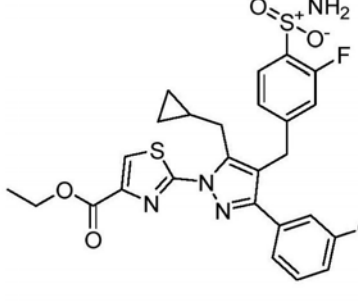
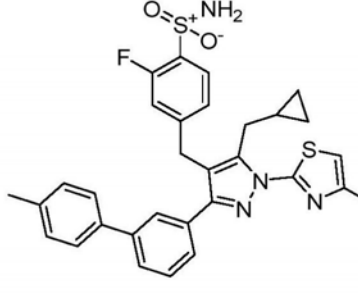
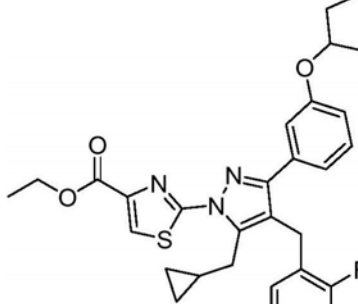
 ;	 ;
282	283
 ;	 ;
284	285
 ;	 ;
286	287
 ;	 ;
288	289

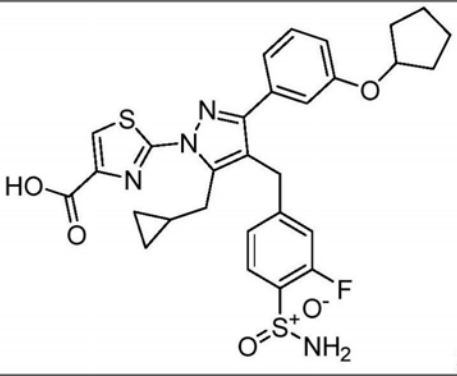
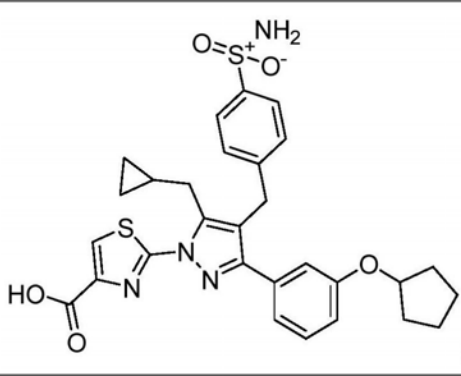
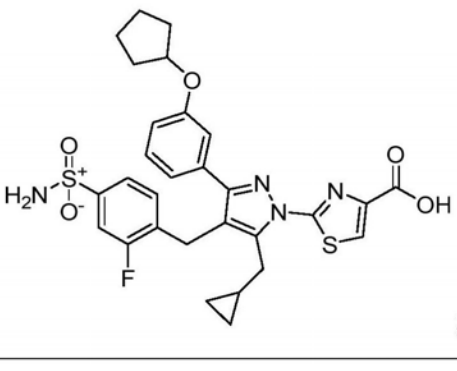
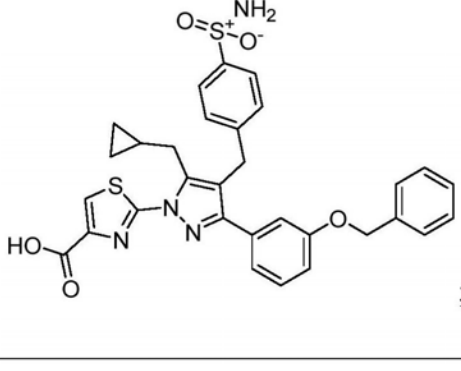
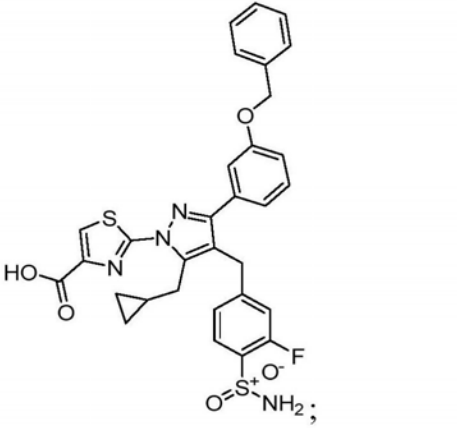
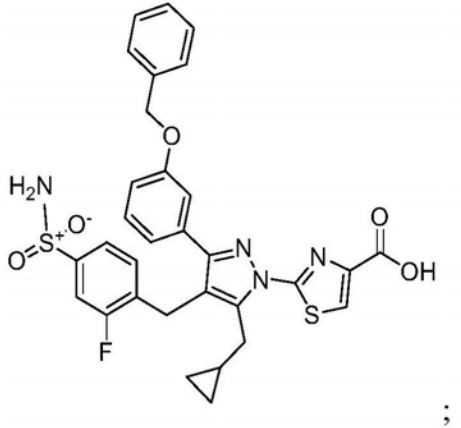
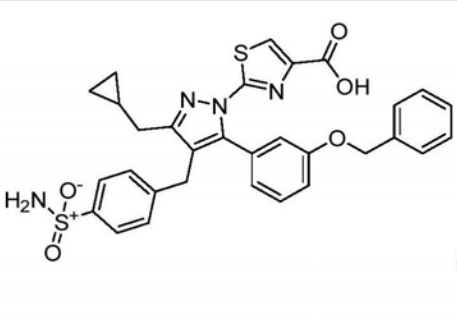
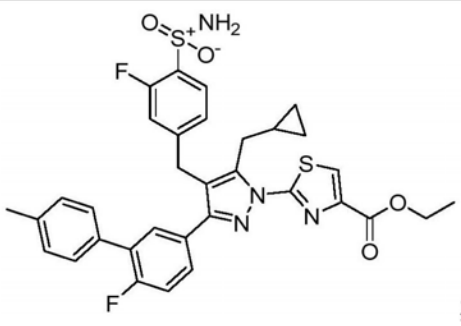
	
290	291
	
292	293
	
294	295
	
296	303

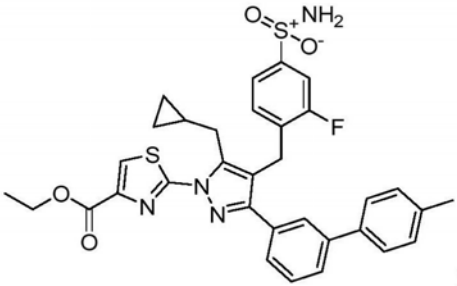
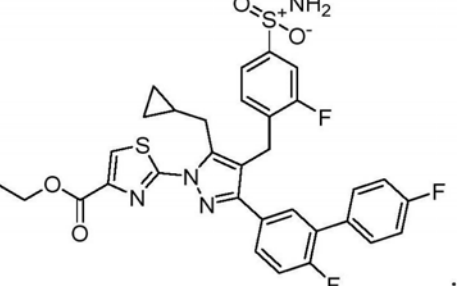
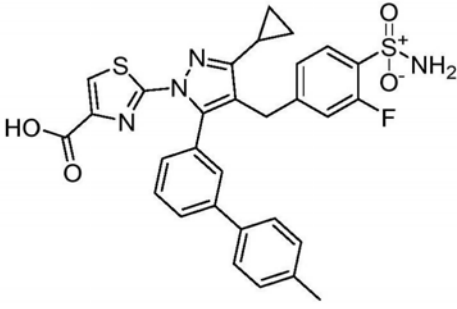
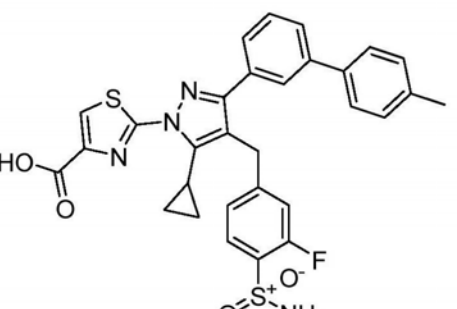
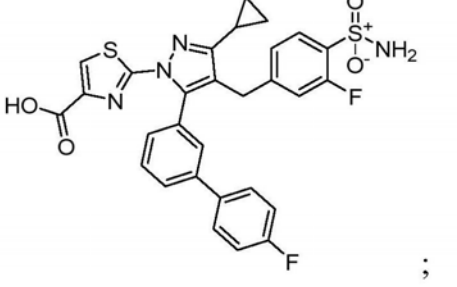
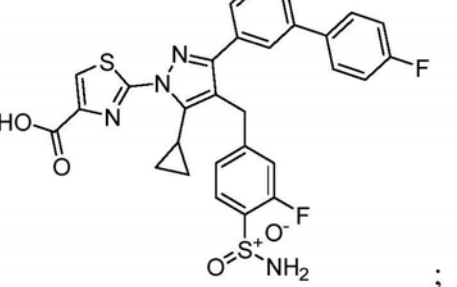
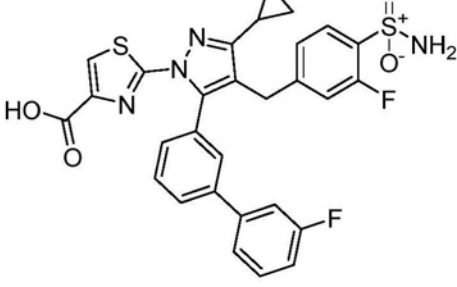
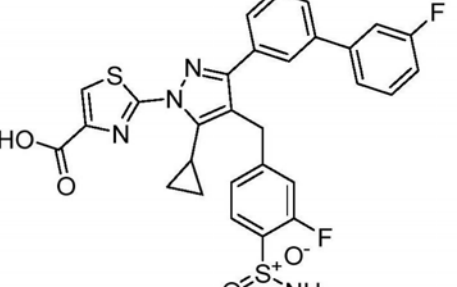
	
304	305
	
306	307
	
308	309
	
310	311

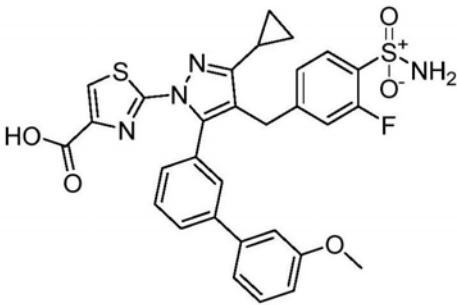
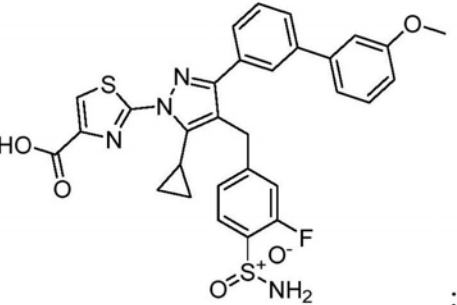
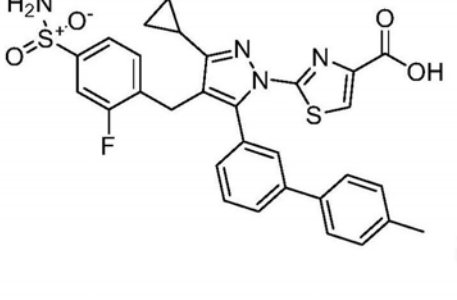
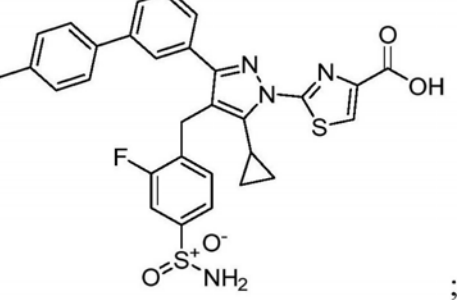
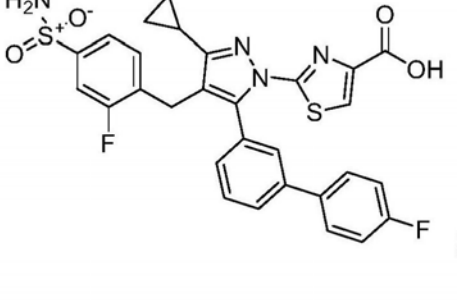
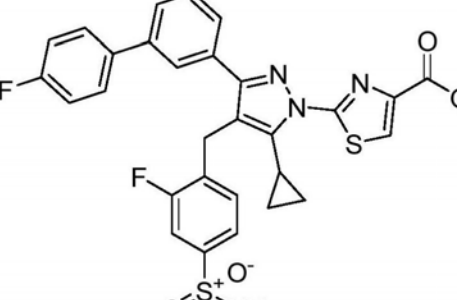
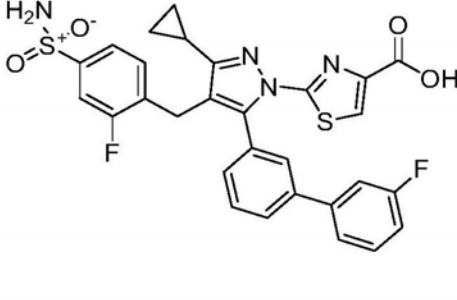
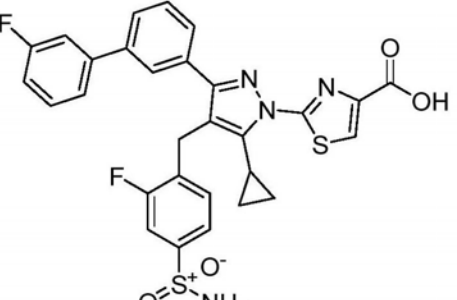
	
312	313
	
314	315
	
316	317
	
318	319

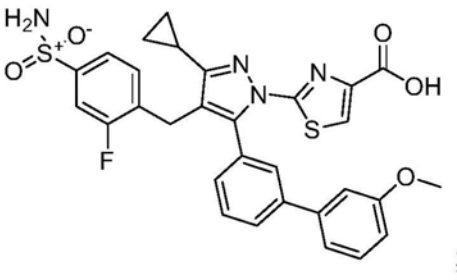
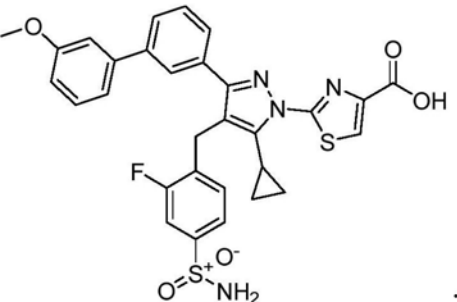
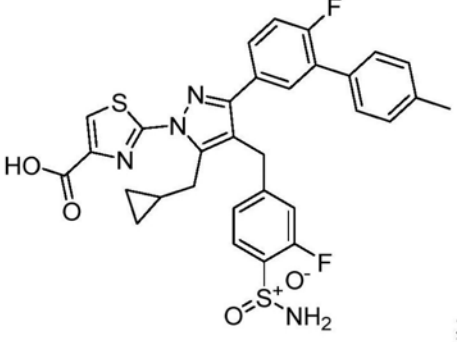
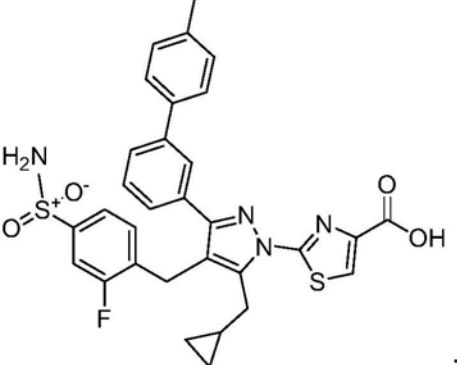
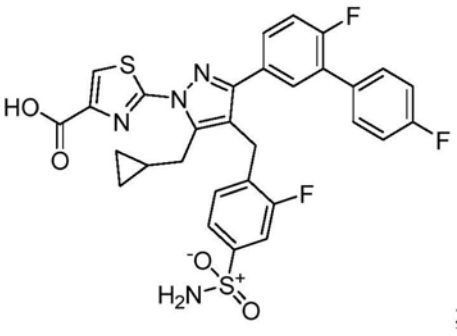
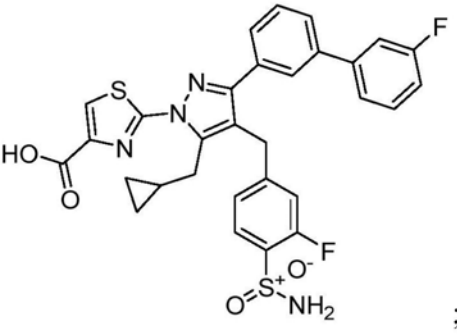
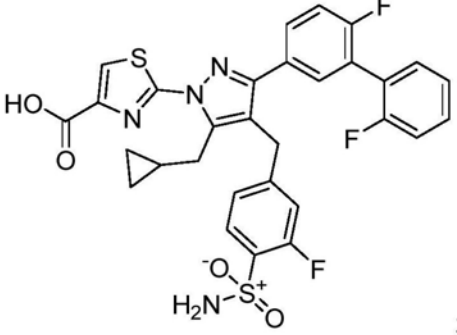
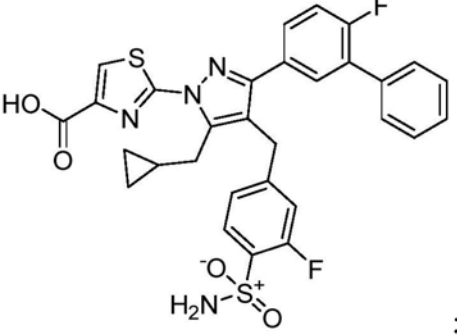
	
320	321
	
322	323
	
324	325
	
326	327

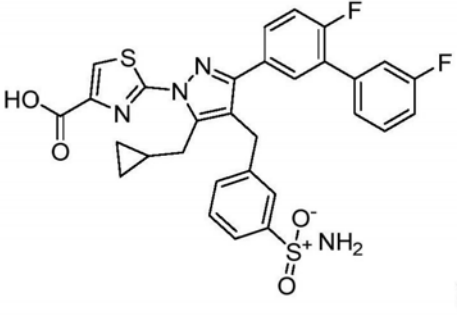
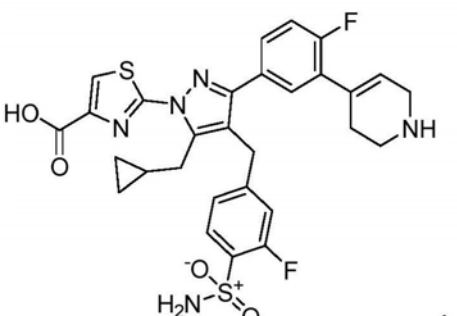
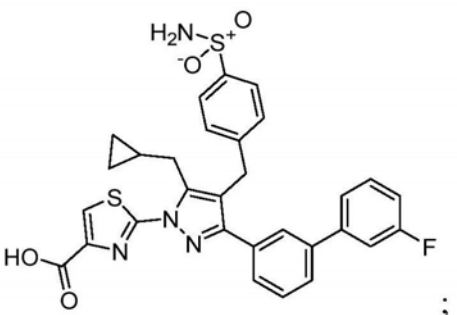
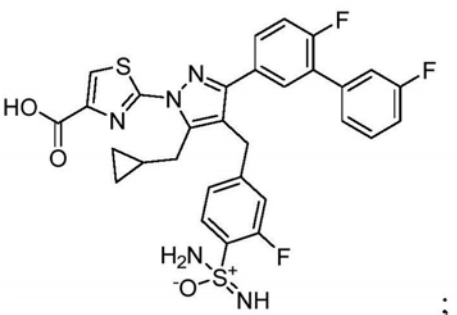
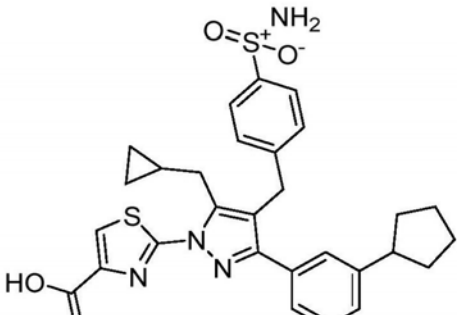
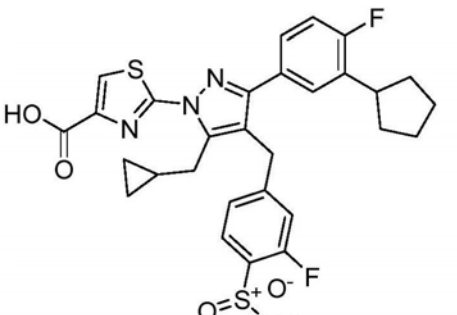
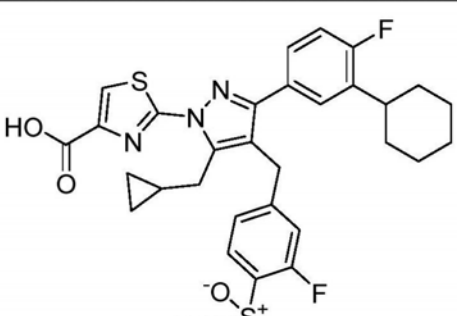
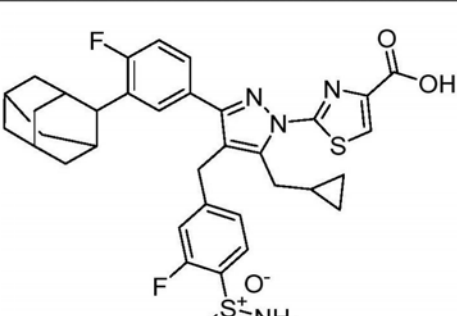
 <p>;</p>	 <p>;</p>
328	329
 <p>;</p>	 <p>;</p>
330	331
 <p>;</p>	 <p>;</p>
332	333
 <p>;</p>	 <p>;</p>
334	335

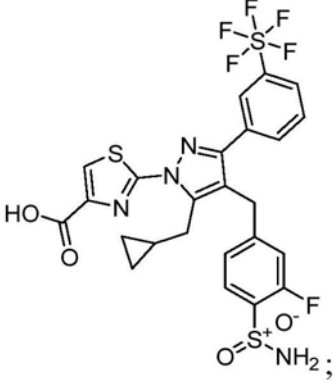
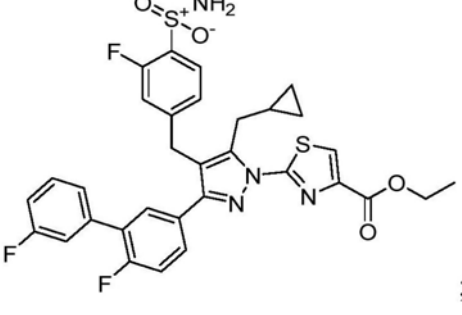
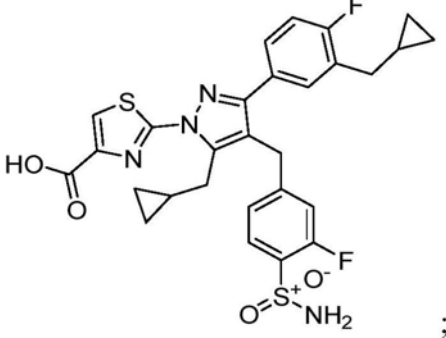
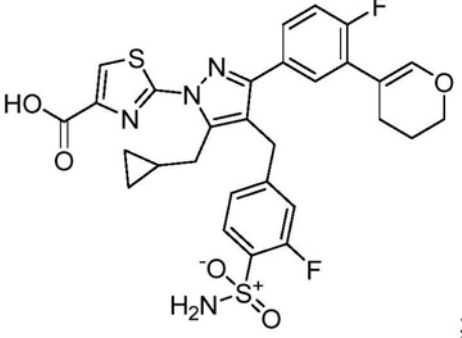
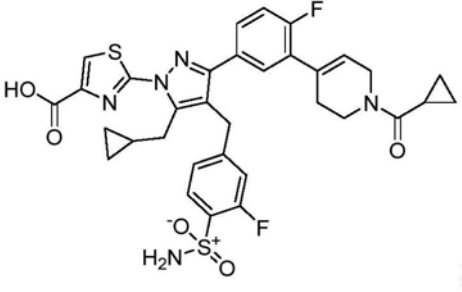
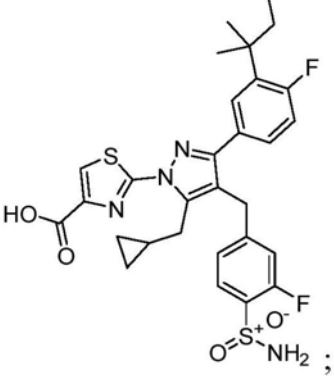
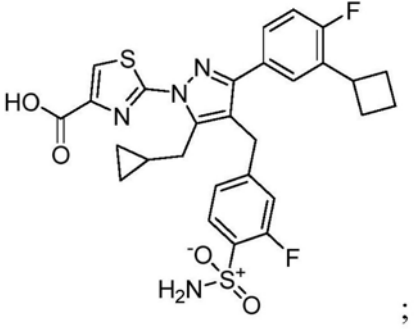
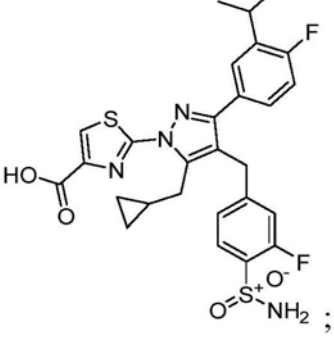
	
336	337
	
338	339
	
340	341
	
342	343

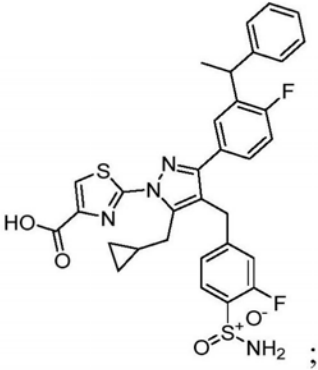
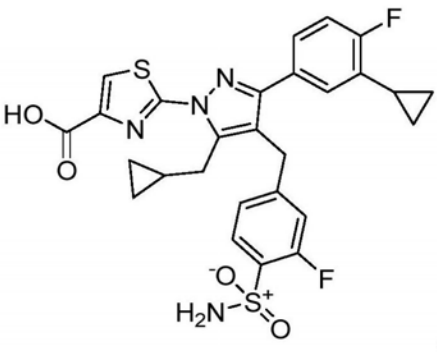
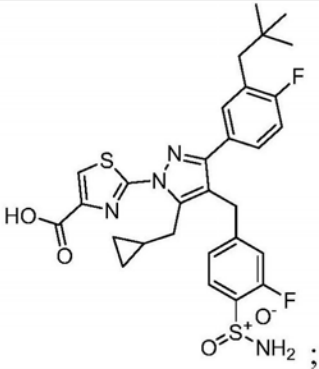
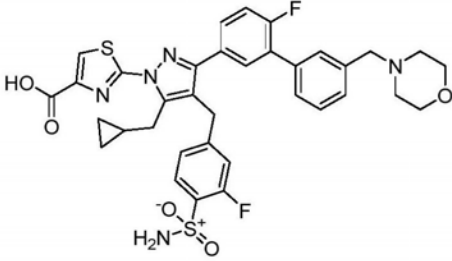
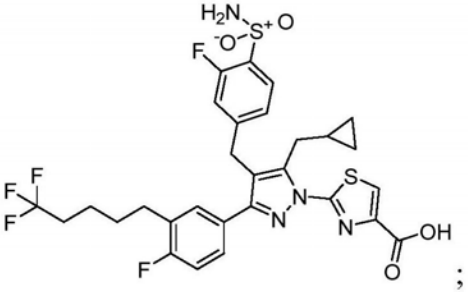
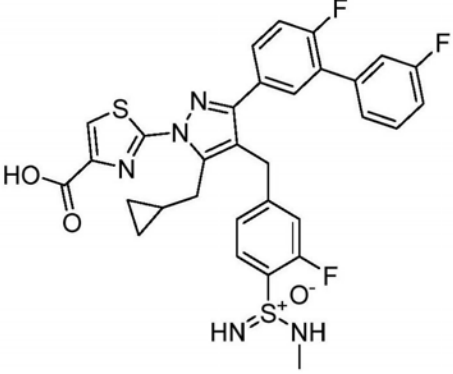
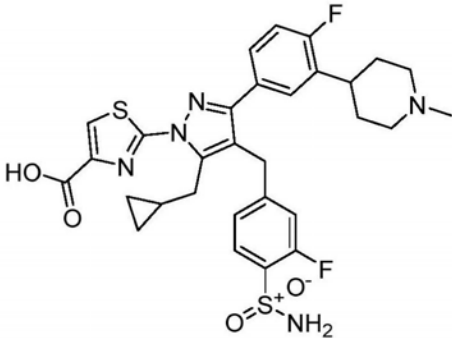
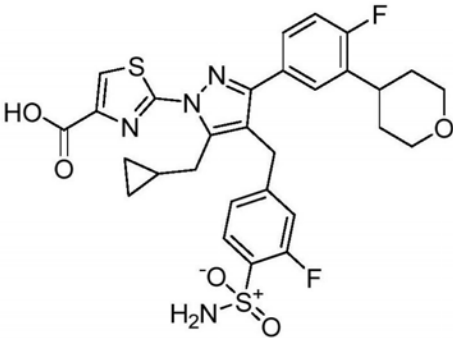
	
344	345
	
346	347
	
348	349
	
350	351

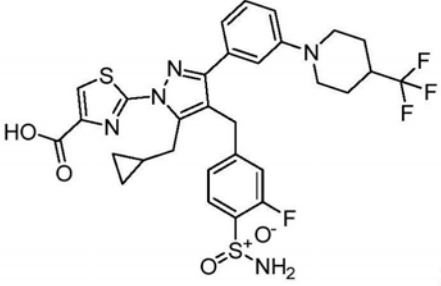
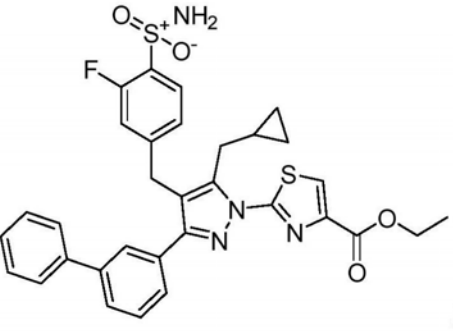
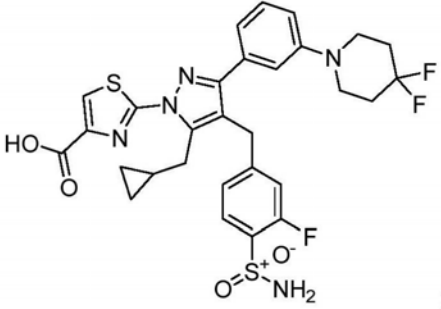
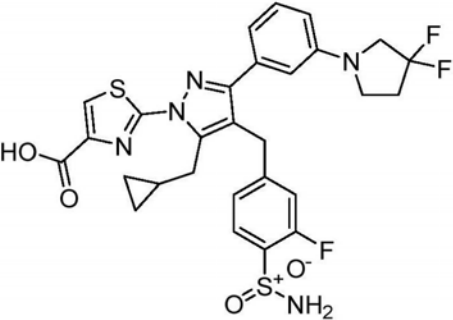
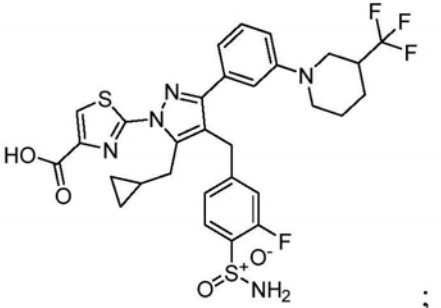
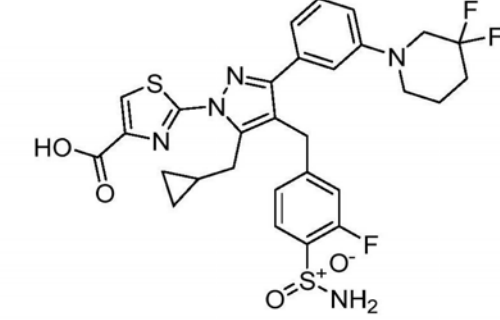
 ;	 ;
352	353
 ;	 ;
354	355
 ;	 ;
356	357
 ;	 ;
358	359

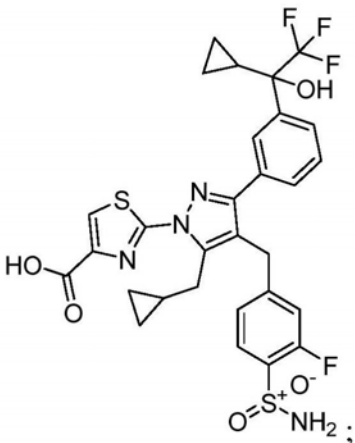
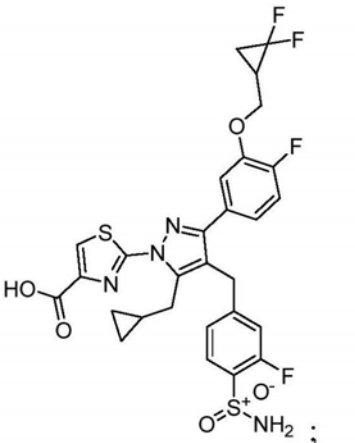
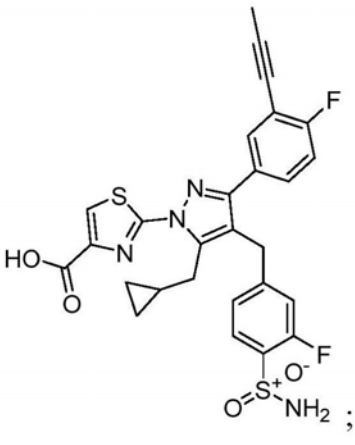
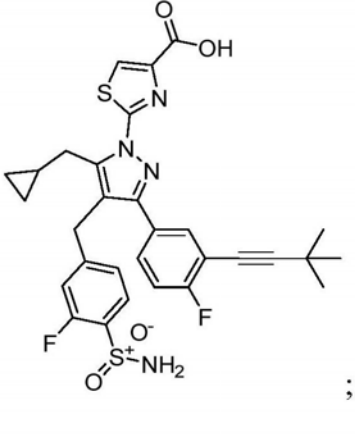
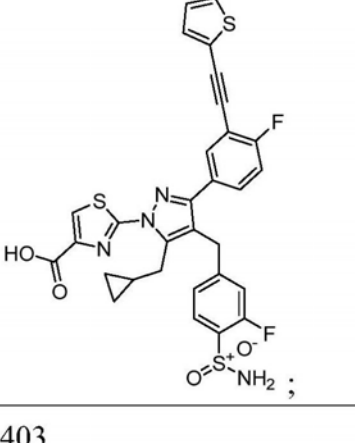
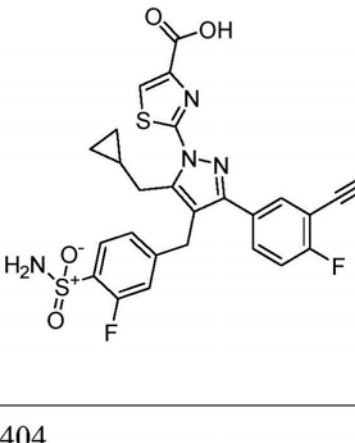
 	
360	361
 	
362	363
 	
364	365
 	
366	367

	
368	369
	
370	371
	
372	373
	
374	375

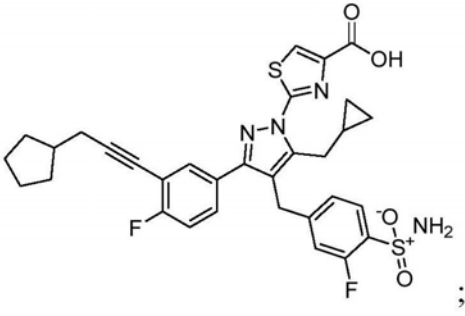
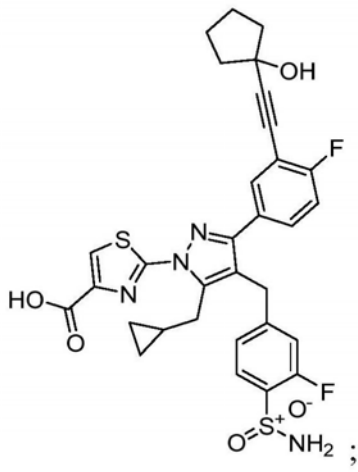
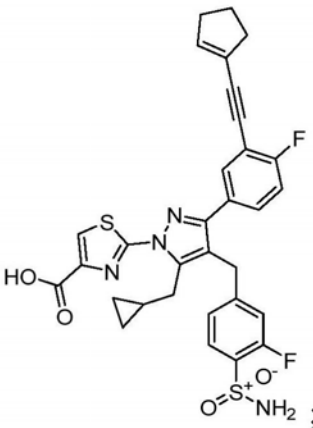
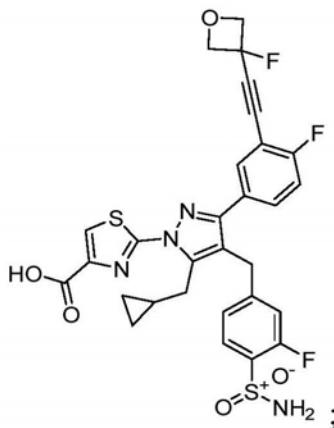
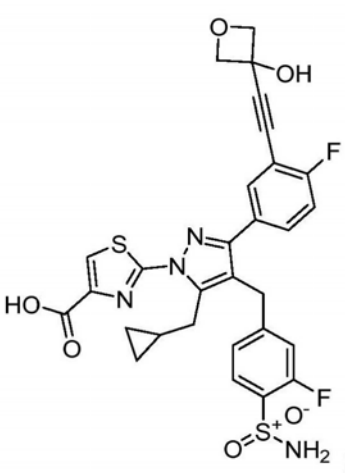
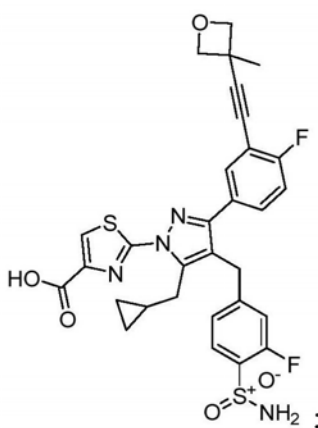
 ;	 ;
376	377
 ;	 ;
378	379
 ;	 ;
380	381
 ;	 ;

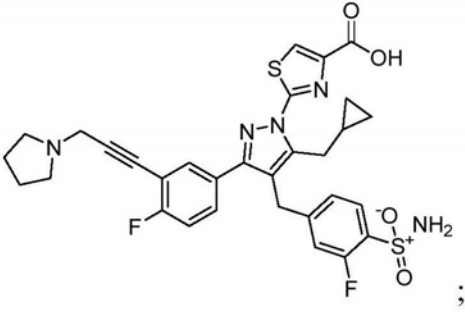
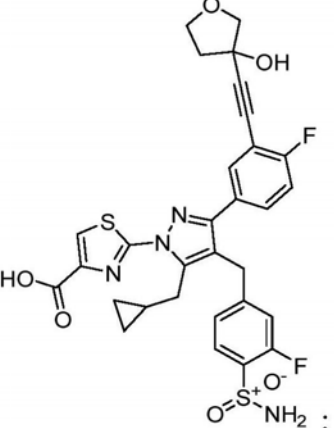
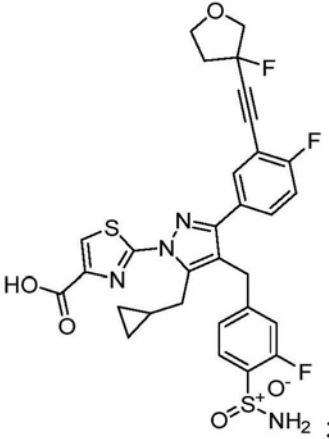
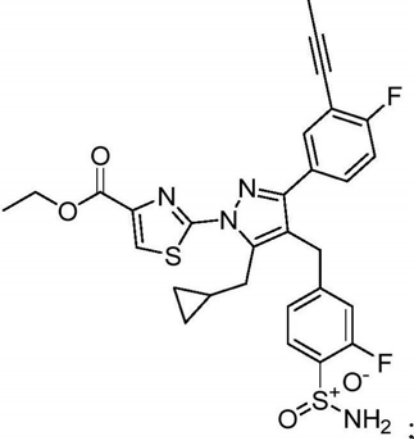
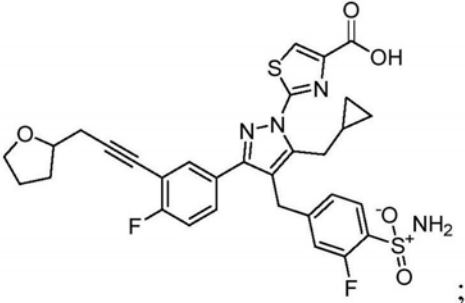
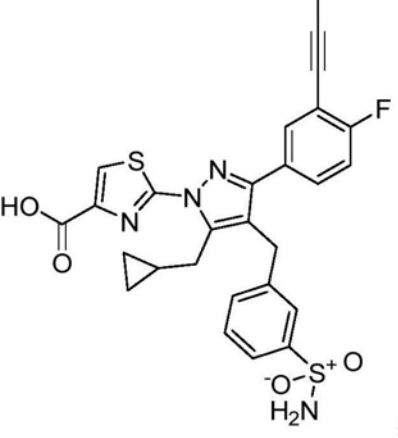
382	383
 ;	 ;
384	385
 ;	 ;
386	387
 ;	 ;
388	389
 ;	 ;

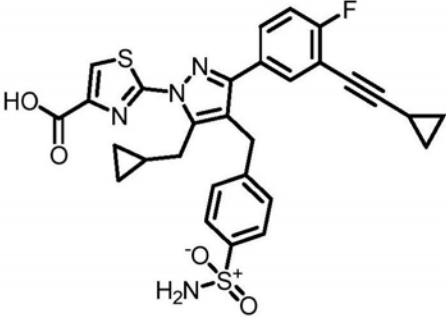
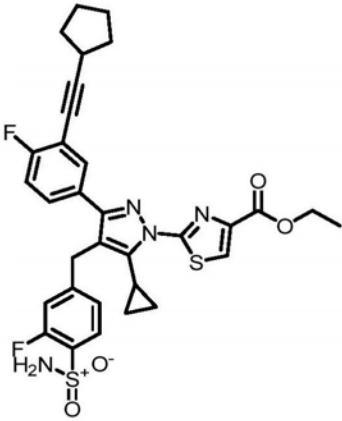
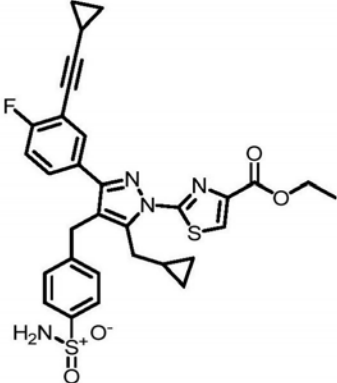
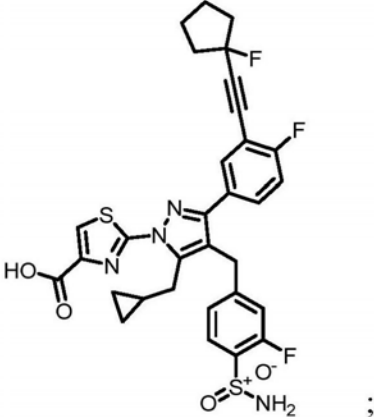
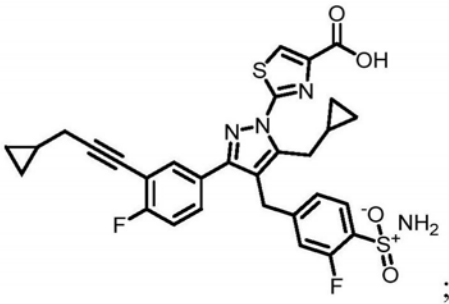
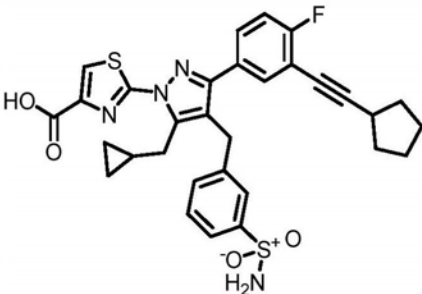
390	391
 ;	 ;
392	393
 ;	 ;
394	395
 ;	 ;
396	397

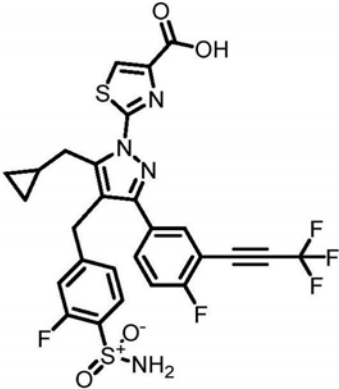
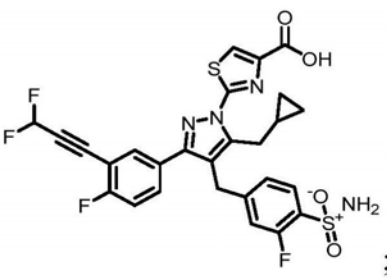
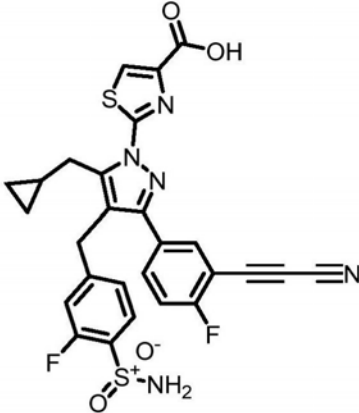
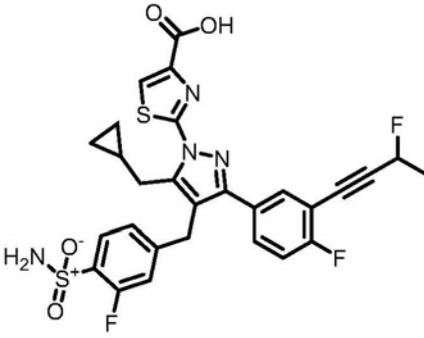
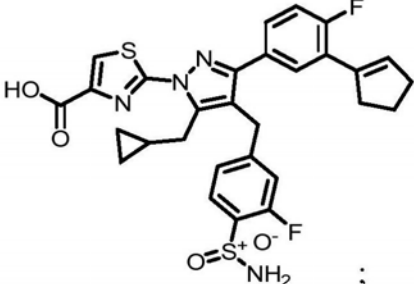
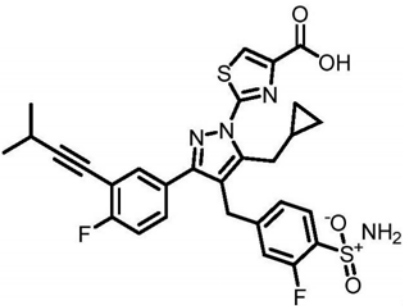
	
398	400
	
401	402
	
403	404

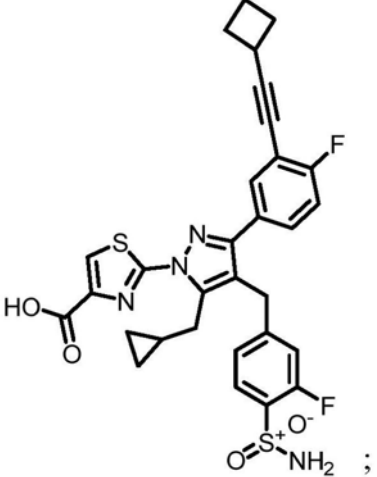
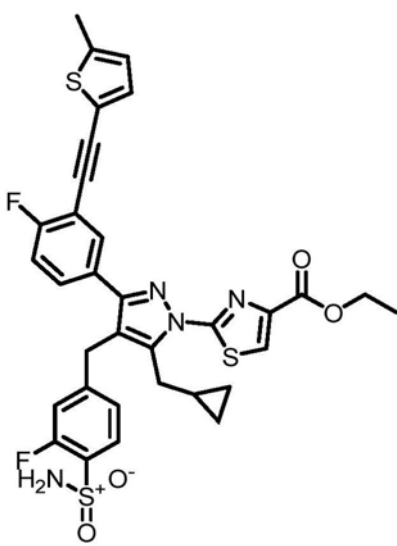
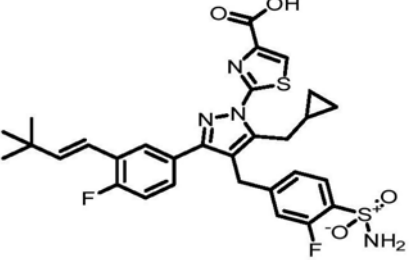
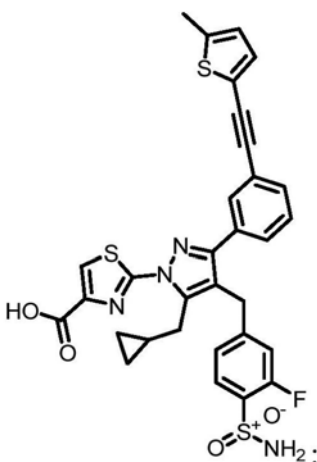
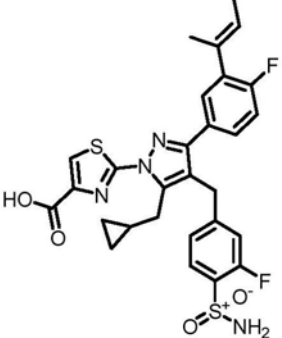
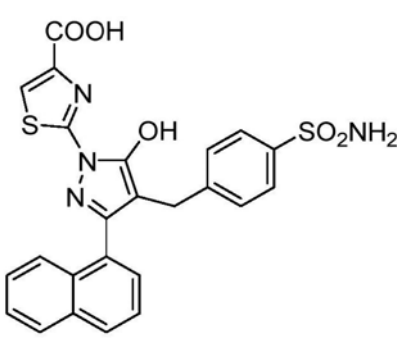
 405	 406
 407	 408
 409	 410

	
411	412
	
413	414
	
415	416

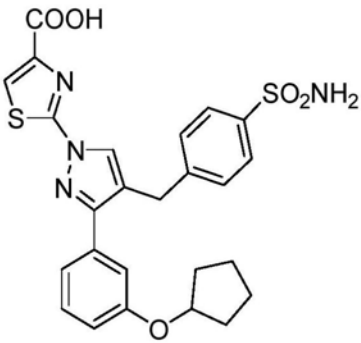
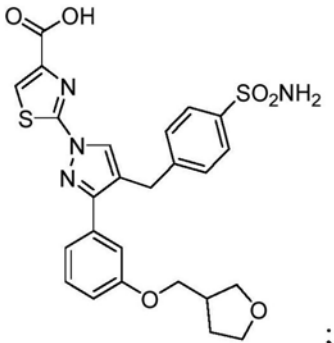
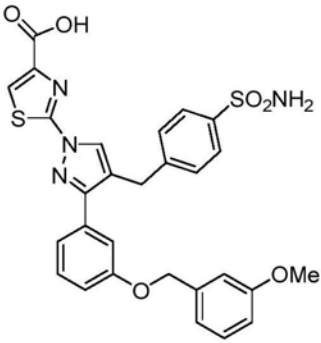
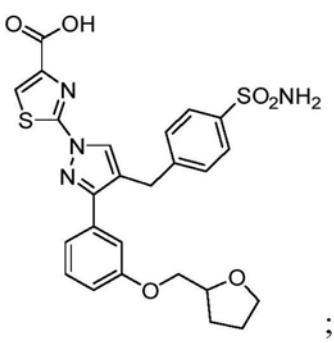
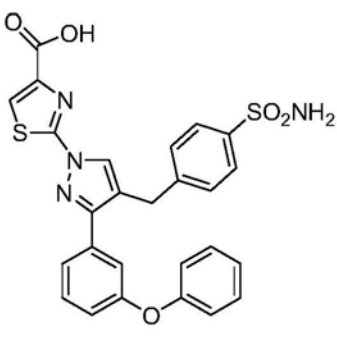
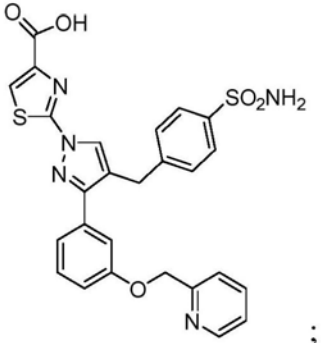
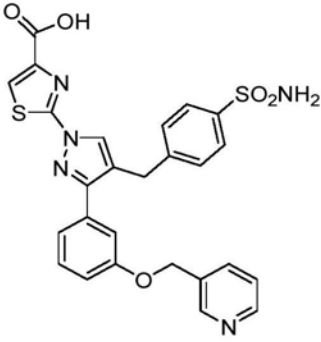
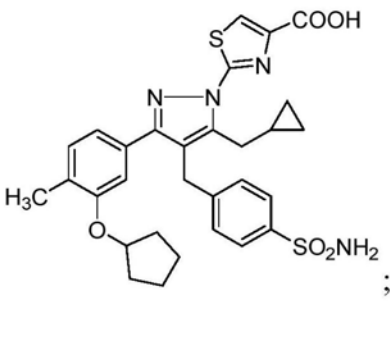
	
417	418
	
419	420
	
421	422

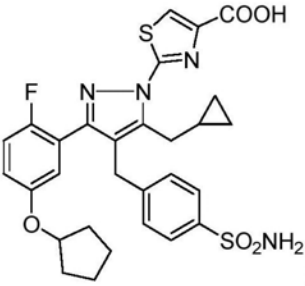
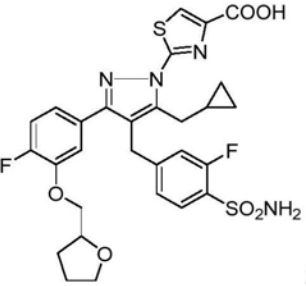
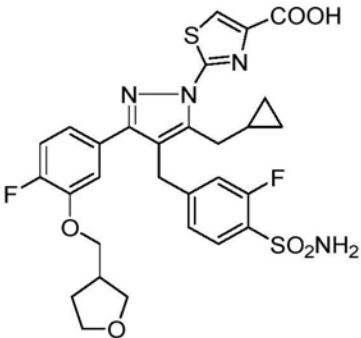
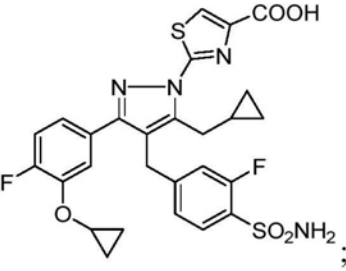
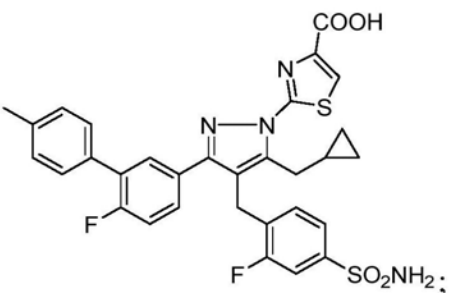
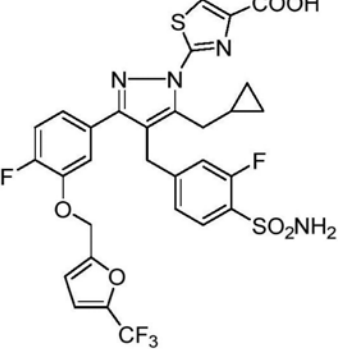
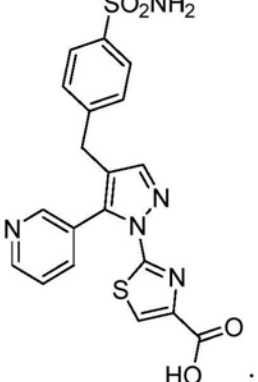
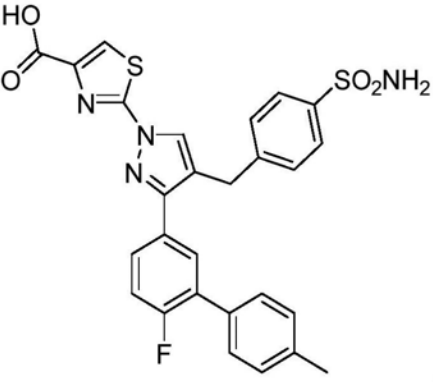
431	432
	
433	434
	
435	436
	
437	438

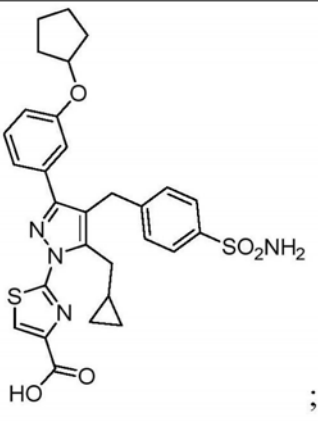
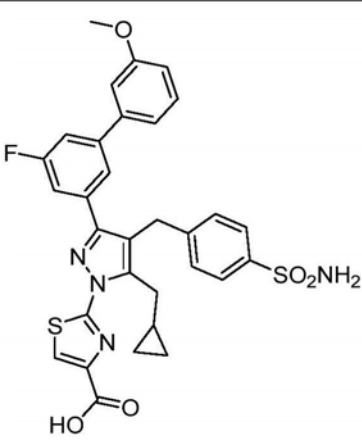
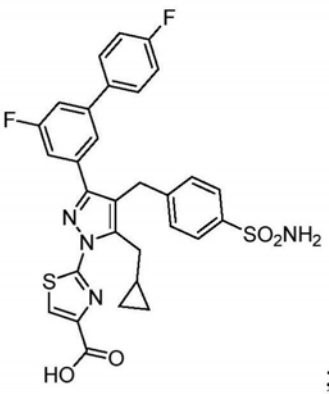
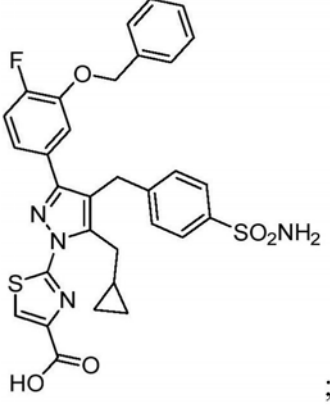
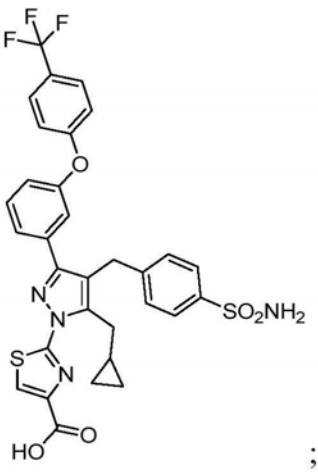
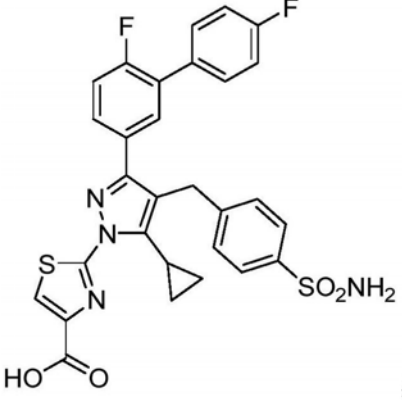
 ;	 ;
439	440
 ;	 ;
442	443
 ;	 ;
444	445

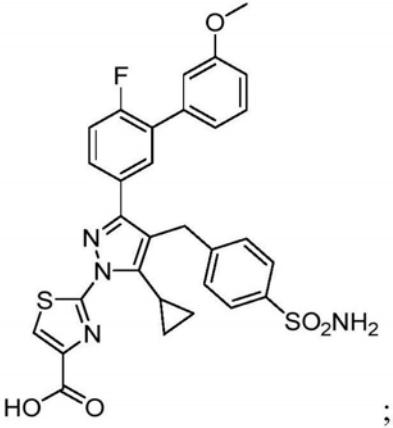
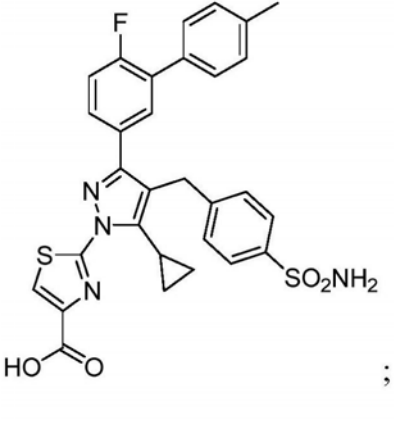
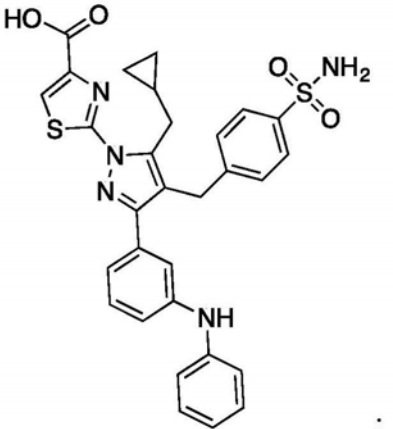
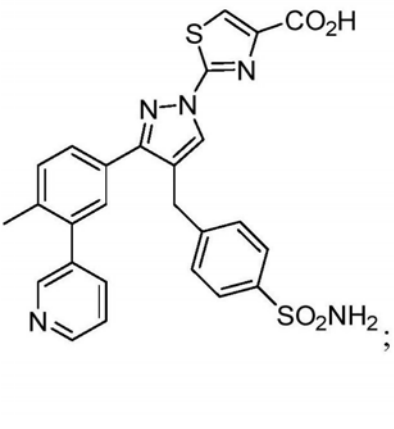
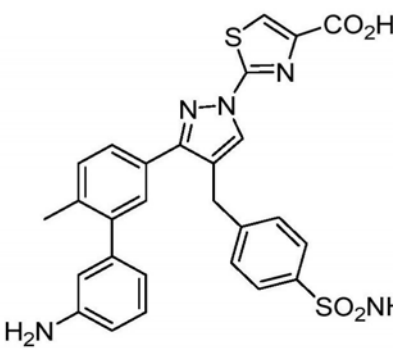
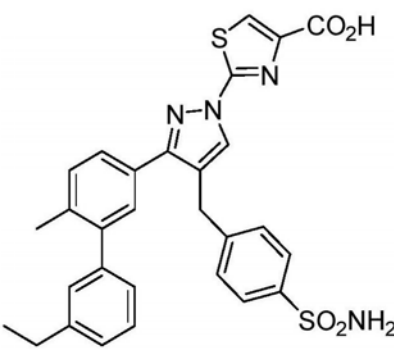
	
446	447
	
448	449
	
450	451

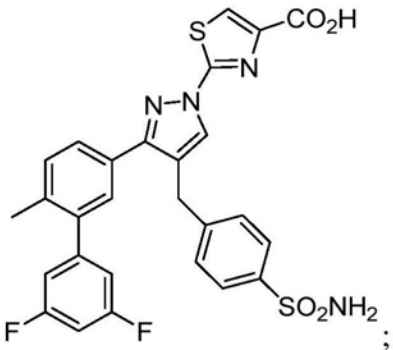
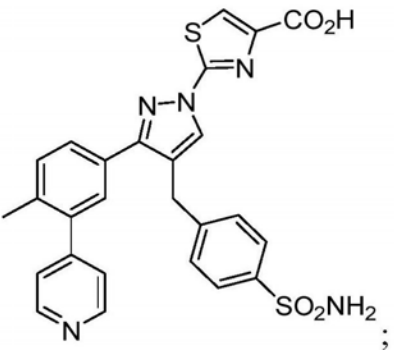
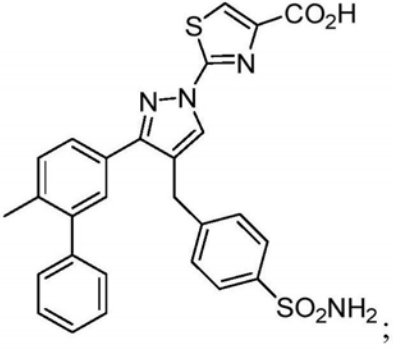
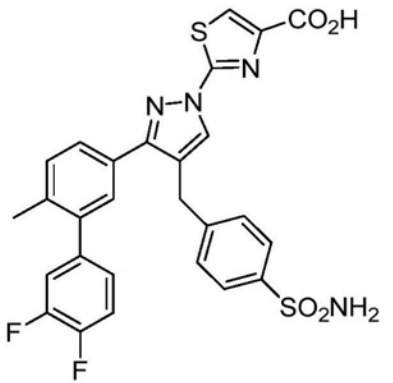
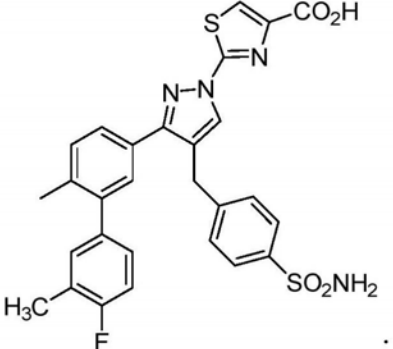
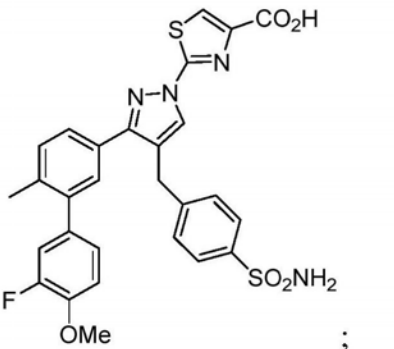
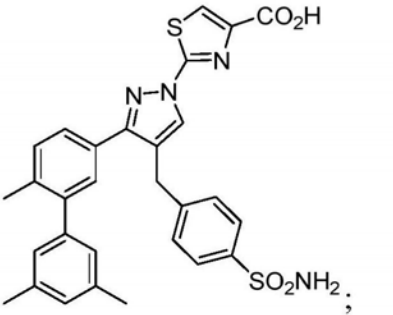
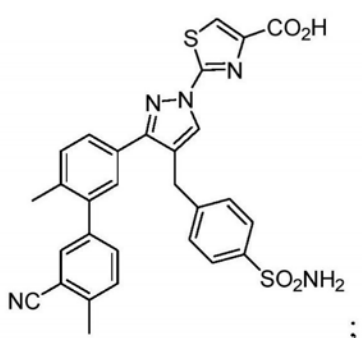
 ;	 ;
452	453
 ;	 ;
454	455
 ;	 ;
456	457
 ;	 ;
458	459

 ;	 ;
460	461
 ;	 ;
462	463
 ;	 ;
464	465
 ;	 ;
466	467

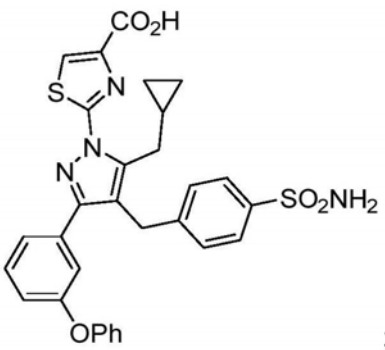
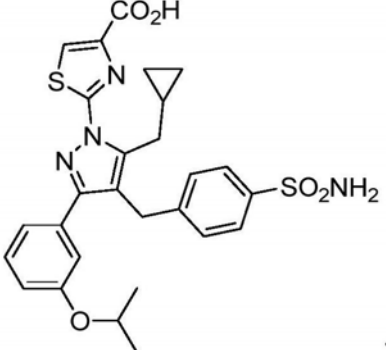
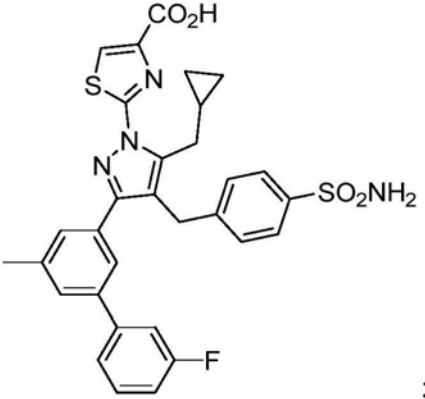
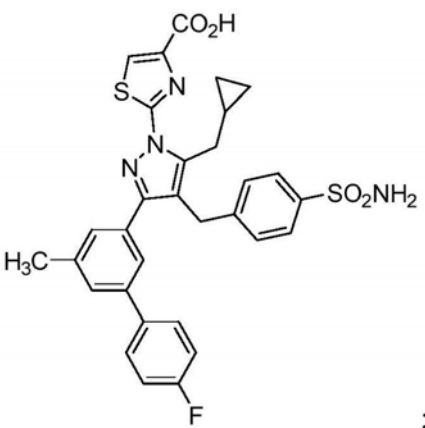
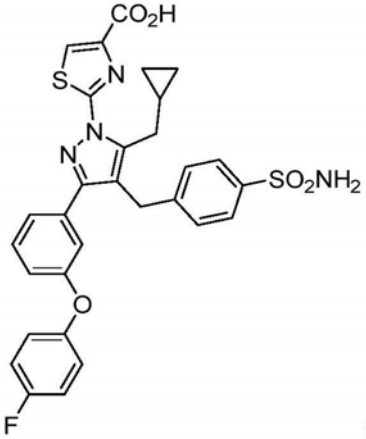
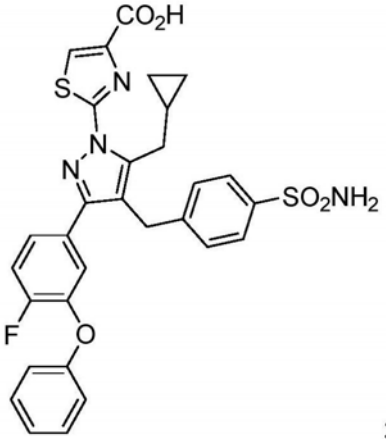
 <p>;</p>	 <p>;</p>
468	469
 <p>;</p>	 <p>;</p>
470	471
 <p>;</p>	 <p>;</p>
472	473
 <p>;</p>	 <p>;</p>
475	476

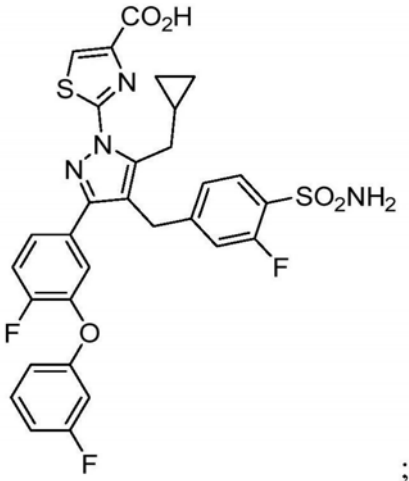
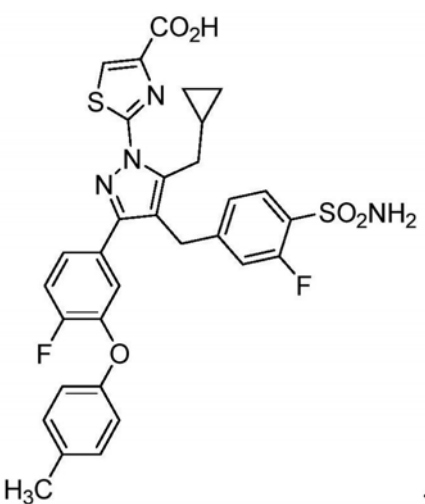
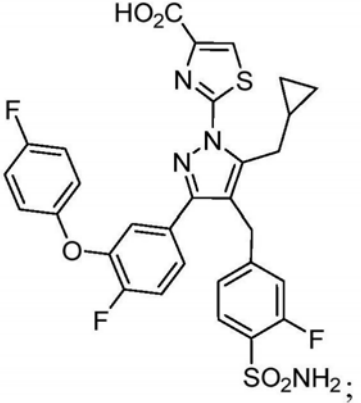
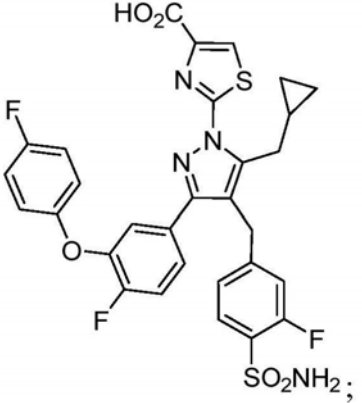
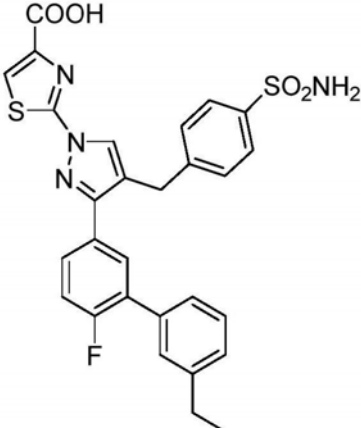
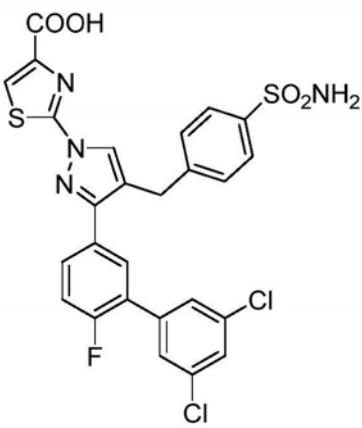
 ;	 ;
477	478
 ;	 ;
479	480
 ;	 ;
481	482

 <p>483 ;</p>	 <p>484 ;</p>
 <p>485 ;</p>	 <p>486 ;</p>
 <p>487 ;</p>	 <p>488 ;</p>
<p>487</p>	<p>488</p>

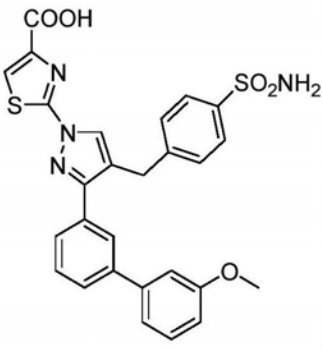
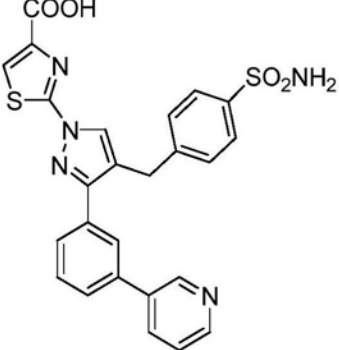
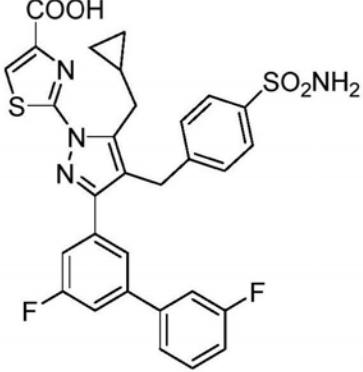
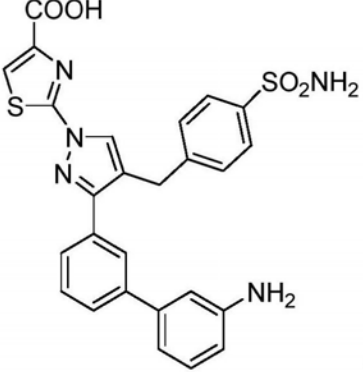
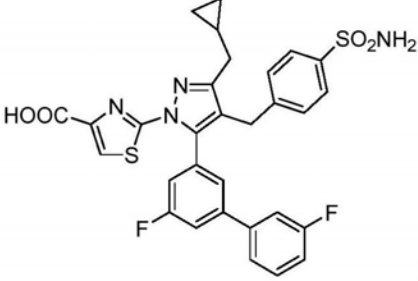
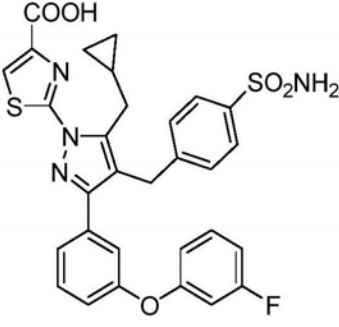
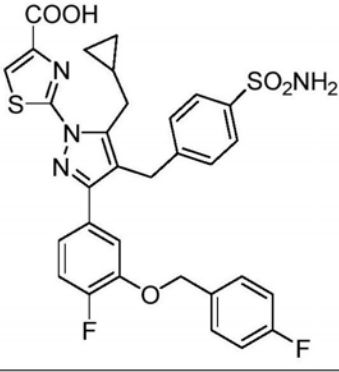
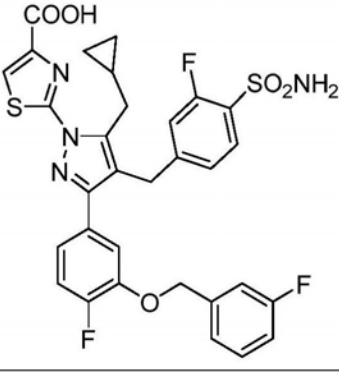
 ;	 ;
489	490
 ;	 ;
491	492
 ;	 ;
493	494
 ;	 ;

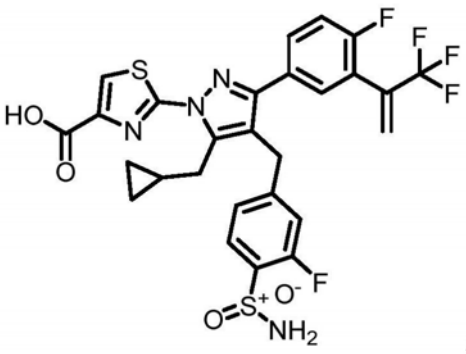
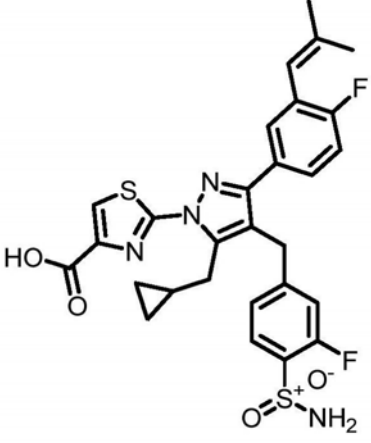
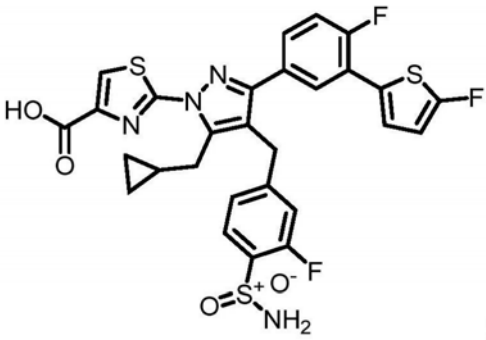
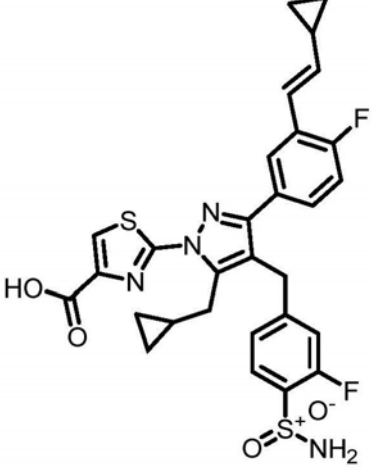
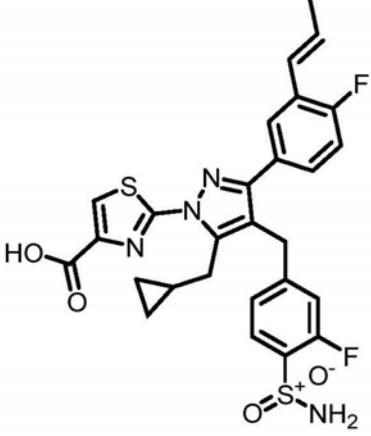
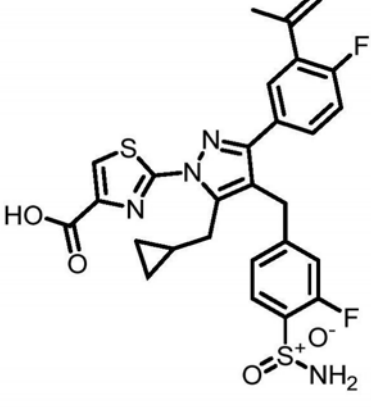
495	496
 ;	 ;
497	498
 ;	 ;
499	500
 ;	 ;
501	502

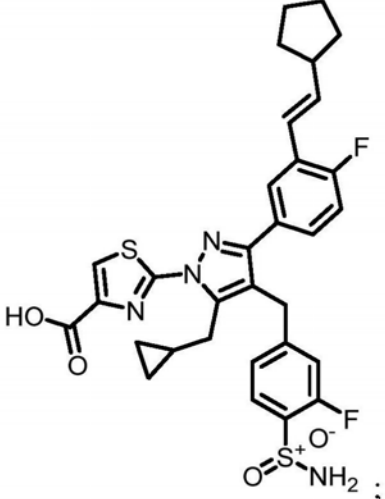
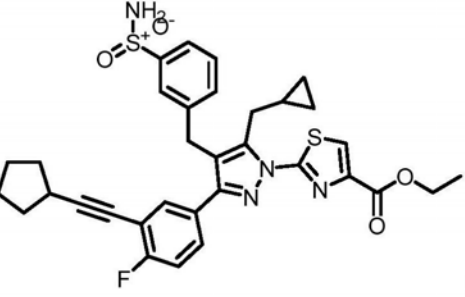
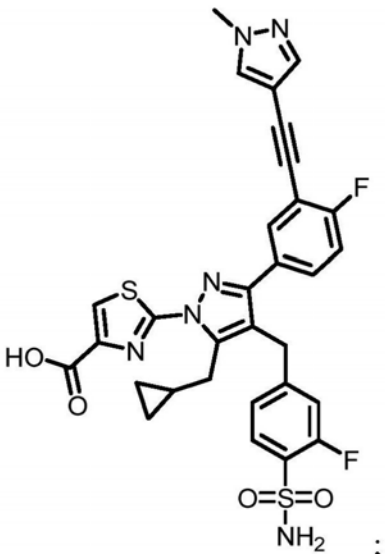
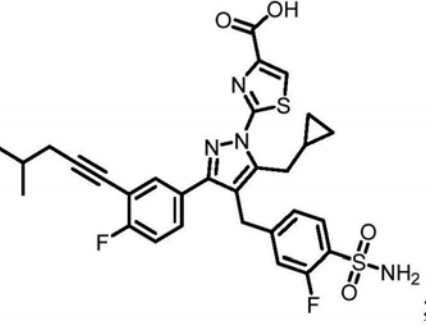
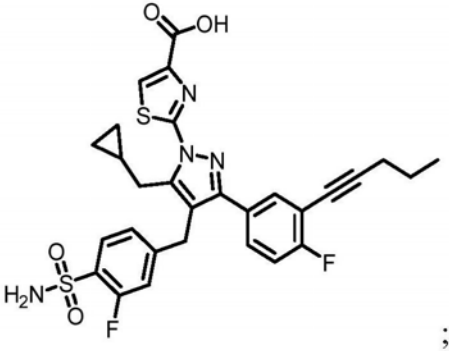
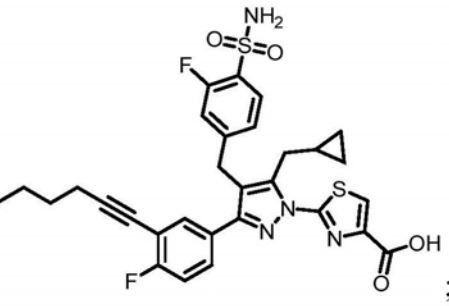
 ;	 ;
503	504
 ;	 ;
505	506
 ;	 ;
507	508

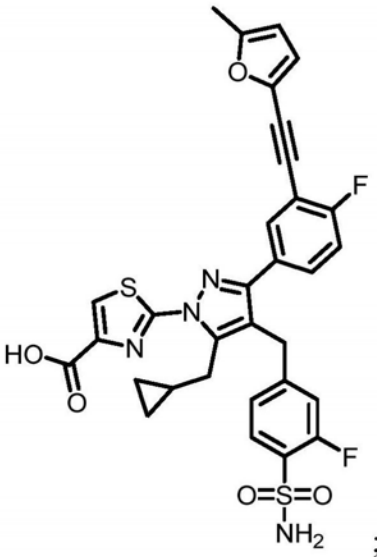
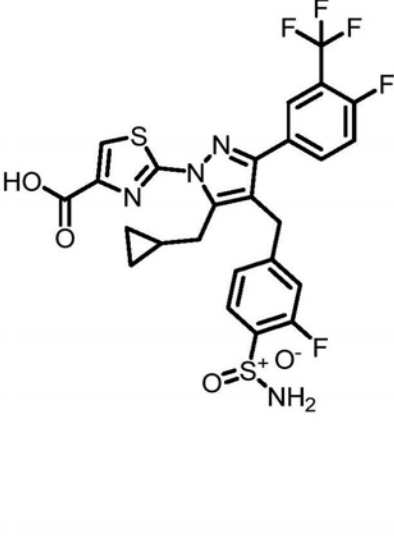
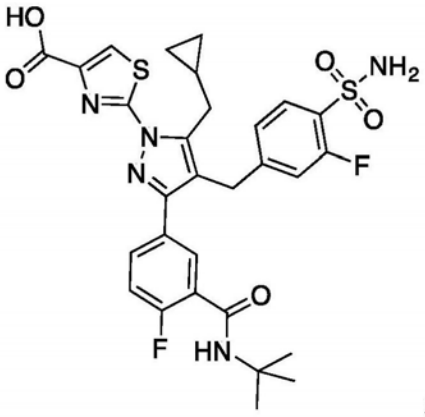
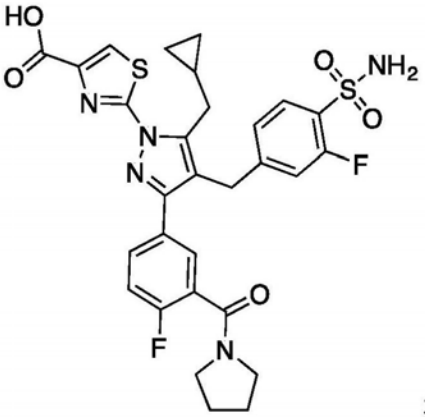
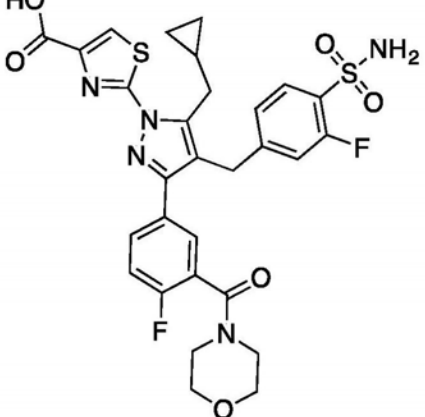
 ;	 ;
509	510
 ;	 ;
511	512
 ;	 ;
513	514

 ;	 ;
515	516
 ;	 ;
517	518
 ;	 ;
519	520

 ;	 ;
521	522
 ;	 ;
523	524
 ;	 ;
525	526
 ;	 ;
527	528

	
529	530
	
531	532
	
533	534

	
535	536
	
537	538
	
539	540

	
541	542
	
543	545
	
546	

19. 一种药物组合物,其包含如权利要求1所述的至少一种化合物或药学上可接受的盐

和药学上可接受的载体。

20. 权利要求1中限定的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在细胞中抑制乳酸脱氢酶A活性的药物中的用途, 其中将所述药物施用到所述细胞, 据此抑制乳酸脱氢酶A的活性。

21. 有效量的权利要求1中限定的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者中纤维化或癌症的药物中的用途。

乳酸脱氢酶的小分子抑制剂及其使用方法

[0001] 相关申请的引证

[0002] 本申请要求2014年12月29日提交的美国临时申请第62/097,226 号的优先权和权益,所述临时申请在此以引用的方式整体并入。

背景技术

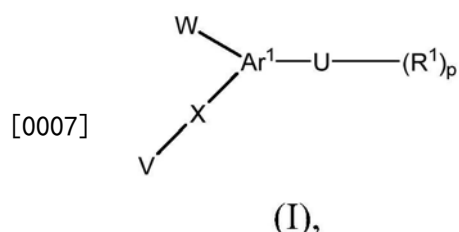
[0003] 考虑到相对正常组织优先靶向癌组织的潜力,靶向涉及癌细胞代谢的酶的药剂提供了有吸引力的治疗途径。虽然正常组织通常仅在当氧供应低时使用糖酵解,但是癌组织严重依赖于有氧糖酵解,而不管 供氧水平如何。这个属性被称为Warburg效应 (Vander Heiden等人, Science, 2009, 324 (5930) :1029-1033)。乳酸脱氢酶 (LDH) 涉及糖酵解的最终步骤,其中丙酮酸转化成乳酸。丙酮酸进入TCA (三羧酸) 循环的比率降低和乳酸产生的同时增加对于肿瘤的生长和存活是至关重要的。LDH、LDHA和LDHB存在有两个不同的亚基,但两个亚基都具有相同的活性位点,并且催化丙酮酸转化成乳酸。在癌症患者中,血清总乳酸脱氢酶 (LDH5, LDHA亚基的四聚体;涉及糖酵解的主要 LDH同工酶) 水平通常增加,并且用于LDHA的基因上调。然后肿瘤细胞可以代谢乳酸作为能源。抑制LDH导致线粒体呼吸刺激作为补偿机制。LDH抑制预计会降低细胞有效代谢葡萄糖的能力并且降低肿瘤细胞增殖和肿瘤生长。因此,抑制LDH活性的化合物具有开发抗癌治疗剂的潜力。

[0004] LDHA抑制剂是以前已知的。例如,棉子酚是LDH的非选择性抑制剂,其阻断NADH的结合,其中LDHA和乳酸脱氢酶B (LDHB) 的 K_i 分别为1.9 μ M和1.4 μ M (Doherty等人, J.Clin.Invest., 2013, 123 (9) :3685-3692)。Billiard等人 (Cancer and Metabolism, 2013, 1 (19) : 1-17) 报道了3-((3-氨基甲酰-7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氨基)苯甲酸的某些衍生物是LDH的有效抑制剂,并且相对于LDHB抑制,对LDHA抑制的选择性高10倍至80倍。然而,发现抑制剂的体内生物利用度不佳。

[0005] 鉴于上述,仍然需要提供具有改善的效力、选择性和/或生物利用度的新型LDH抑制剂以用于治疗癌症。

发明内容

[0006] 本发明提供一种式 (I) 的化合物



[0008] 其中 Ar^1 、 R^1 、U、V、W、X以及p如本文所述。已发现由式 (I) 限定的化合物有效抑制乳酸脱氢酶A (LDHA) 和/或乳酸脱氢酶B (LDHB) 活性,从而使得所述化合物有效治疗癌症。还发现LDHA和/或LDHB的抑制剂可用于治疗纤维化,包括特发性肺纤维化。据设想,式 (I) 的化合物对于治疗癌症是理想的,因为所述化合物倾向于相对于其他脱氢酶 (例如,GAPDH和

PHGDH), 对LDHA和/或LDHB 有选择性和/或具有用于抗癌剂所需的溶解性、渗透性和/或药代动力学概况(例如, ADME)。

[0009] 因此, 本公开还提供了治疗患者的癌症的方法, 其包括向患者施用有效量的式(I)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐。

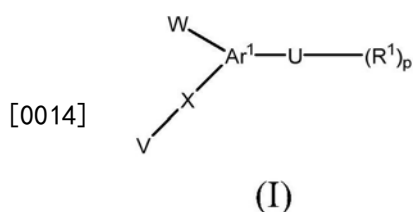
[0010] 在另一个实施方案中, 本公开提供在患者中治疗纤维化(包括特发性肺纤维化)的方法, 其包括向患者施用有效量的式(I)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐。

[0011] 还提供了治疗具有对抗癌剂有抗性的癌细胞的患者的方法, 其包括向患者施用有效量的式(I)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐和抗癌剂, 据此化合物、其前药或其药学上可接受的盐使癌细胞对抗癌剂重新敏化。

[0012] 本发明提供了在细胞中抑制乳酸脱氢酶A (LDHA) 和/或乳酸脱氢酶B活性的方法, 其包括向细胞施用式(I)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0013] 本发明提供一种式(I)的化合物



[0015] 其中

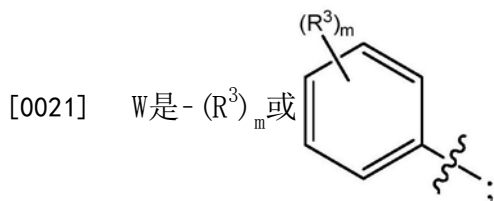
[0016] Ar^1 是包含至少一个5元或6元单环杂芳基的任选取代的部分, 所述5元或6元单环杂芳基包含选自氮、氧和硫的一个、两个或三个杂原子;

[0017] U 是芳基、-C(O)芳基、Het或-C(O)Het, 其中每个被任选取代, 其中Het是包含杂环烷基的单环或双环部分, 所述杂环烷基包含至少两个双键和选自氮、氧和硫的一个、两个或三个杂原子;

[0018] R^1 独立地选自卤代、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-(C₁-C₈烷基)、-C(O)NHOH、-(C₀-C₄烷基)((具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环或双环杂环)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环或双环杂环)、-P(O)(OH)₂、-SO₂(OH)、-B(OR¹³)(OR¹⁴)、-C(O)NHS(O)₂Me以及-SO₂NR⁵R⁶, 其中除卤代之外, R^1 中的每个是取代或未取代的;

[0019] R^2 独立地选自羟基、卤代、-CN、-NO₂、C₁-C₈烷基、-O(C₁-C₈烷基)、-(C₀-C₄烷基)C₃-C₈环烷基、-O(C₀-C₄烷基)C₃-C₈环烷基、-(C₀-C₄烷基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烷基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烷基)C₆-C₁₂芳基、-(C₀-C₄烷基)C₆-C₁₂芳基、-O(C₀-C₄烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-(C₀-C₄烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-P(O)(OH)₂、-B(OR¹³)(OR¹⁴)、-SO₂(OH)、-C(O)NHS(O)₂Me以及-SO₂NR⁵R⁶, 其中除卤代之外, R^1 中的每个是取代或未取代的;

[0020] V 是芳基、杂芳基或杂环烷基, 其中每个被-(R²)_n取代, 其中杂芳基或杂环烷基是5元或6元单环部分, 其包含选自氮、氧和硫的一个、两个或三个杂原子;



[0022] R^2 独立地选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_8 烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^4$, 其中 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_8 烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)中的每个是取代或未取代的;

[0023] R^3 独立地选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_8 烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^4$, 其中 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_8 烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)中的每个是取代或未取代的;或

[0024] 当W是苯基时,则两个 R^3 部分和它们所连接的苯基形成萘基,所述萘基被至少一个另外的 R^3 部分任选地取代;

[0025] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、杂芳基或杂环烷基;

[0026] 每个 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基,其中 R^{13} 和 R^{14} 任选地彼此连接以形成环;

[0027] X是键、 $-\text{CR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^5$ 、 $-\text{CR}^8\text{NR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CR}^8$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{S}-$;

[0028] m、n和q相同或不同,并且每个是0或1-5的整数;并且

[0029] p为0、1或2;

[0030] 前提条件是

[0031] 当 Ar^1 是喹啉基时,则U不是嘧啶基;

[0032] 当 Ar^1 -U是2-(1H-吡啶-1-基)噻唑基时,则吡啶基上3位的X不是键或 $-\text{CH}_2-$,或吡

噪基上3位的W不是苯基,或吡唑基上3位的 R^3 不是苄基;并且

[0033] 当 Ar^1 -U是2-(1H-吡唑-1-基)噻唑基时,则吡唑基上3位的W不是4-三氟甲基苯基或4-硝基苯基,或吡唑基上4位的X不是键,

[0034] 或其前药或药学上可接受的盐。

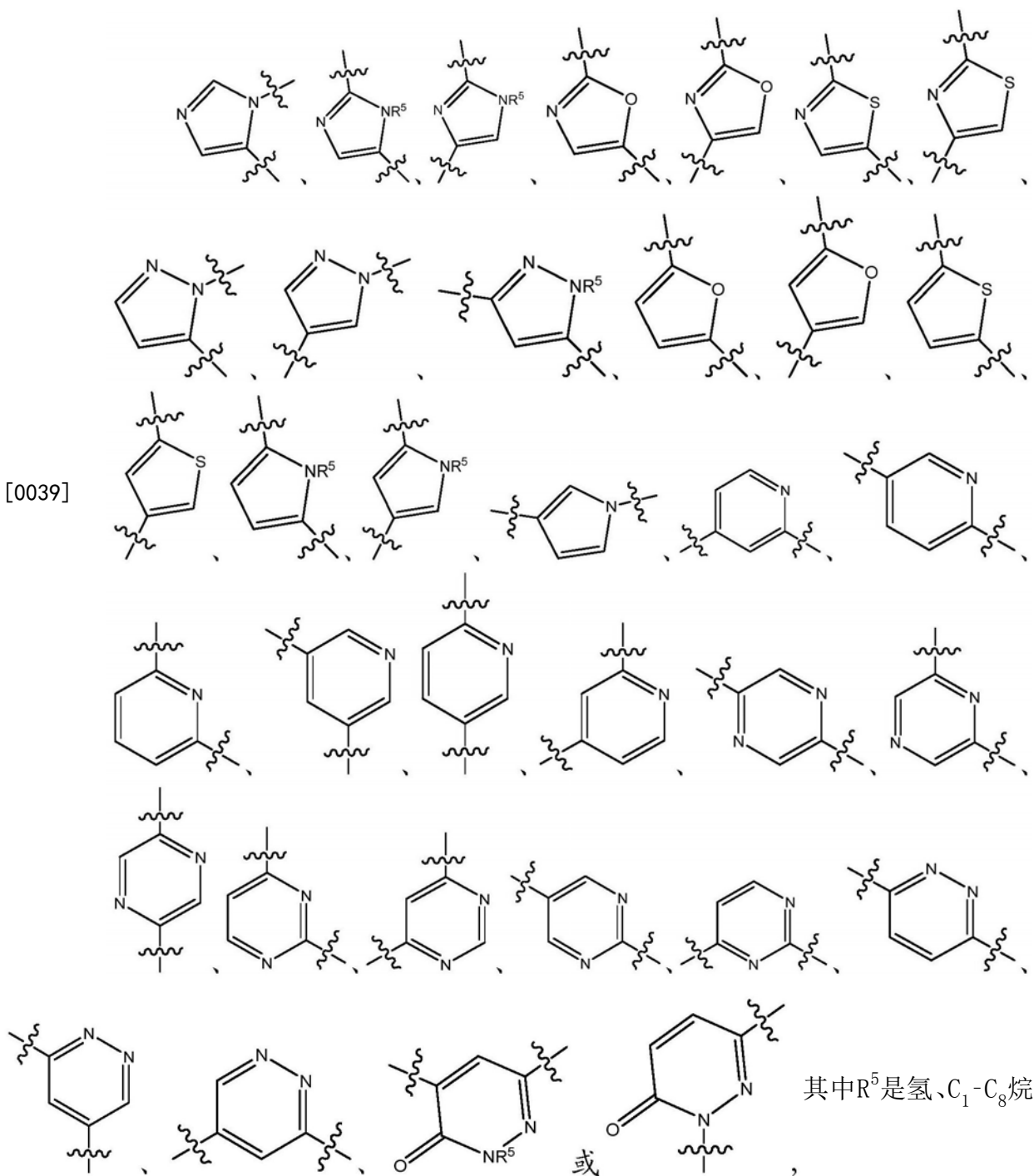
[0035] 在一方面, Ar^1 是吡唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、喹啉基、吲唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基、硫代呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基,其中每个是任选取代的。当 Ar^1 被取代时,可存在相同或不同的1个至3个取代基(例如,1个、2个或3个取代基)。合适的取代基包括例如, C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代、-CN、氰基烷基、-NO₂、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵(SO₂)R⁴、-NR⁵C(O)R⁴、-NR⁷C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-SO₂NR⁵R⁶、-SO₂R⁴、芳基、杂芳基和/或杂环烷基。

[0036] 在某些化合物中, Ar^1 是吡唑基、吡唑基或吡咯并[2,3-b]吡啶基,其中每个被任选取地取代。例如, Ar^1 可以是被取代基取代的吡唑基或吡唑基,所述取代基诸如 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代、-CN、氰基烷基、-NO₂、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵(SO₂)R⁴、-NR⁵C(O)R⁴、-NR⁷C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-SO₂NR⁵R⁶、-SO₂R⁴、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或杂环烷基。吡唑基可以被以下取代: C_1 - C_8 烷基、环丙基、-CH₂-环丙基、-CH=CH₂、-C≡C-环丙基、-OH、-CO₂H、 C_1 - C_8 烷氧基、CF₃、Cl、F、I、-CN、-CH₂CN、NH₂、-C(O)NH₂、-NH-吡啶基、-CH₂-四唑基、苯基、苄基或-SO₂Me。

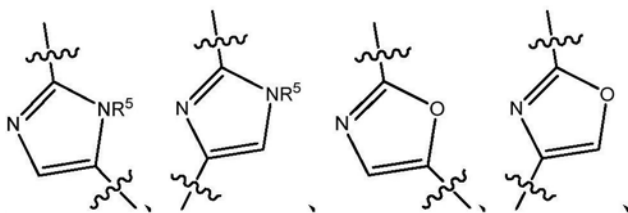
[0037] 在前述实施方案的任一个中,U是苯基、-C(O)苯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基、硫代呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基,其中每个是任选取代的。

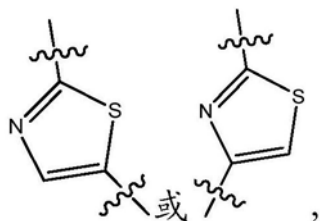
[0038] 在其他方面中,U是Het或-C(O)Het,并且Het是

[0039]



[0040] 在一个实施方案中，U是

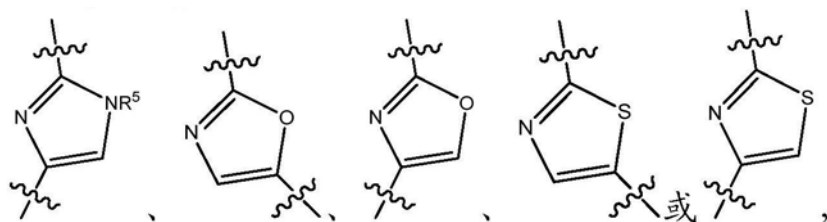
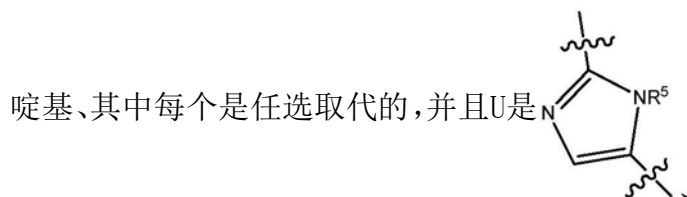




其中每个是任选取代的,并且其中每个连接点可以是 Ar^1 或 R^1 。

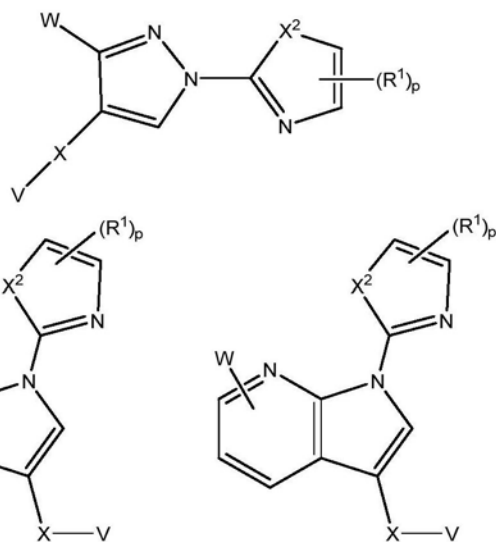
[0041] 当U被取代时,可存在相同或不同的1个或2个取代基。合适的取代基包括,例如, C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代、-CN、氰基烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 CO_2R^4 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、芳基、芳基烷基、杂芳基和/或杂环烷基。

[0042] 在式(I)的化合物的某个实施方案中, Ar^1 是吡唑基、咪唑基或吡咯并[2,3-b]吡

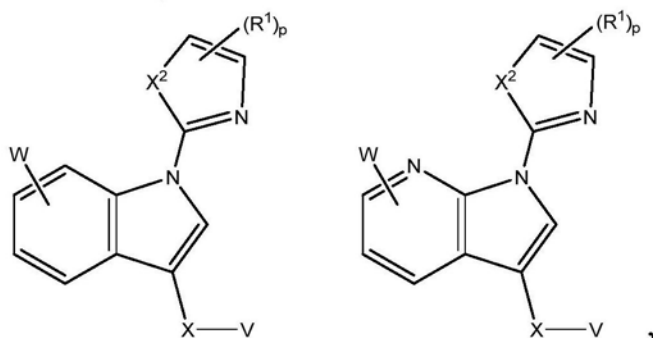


其中每个是任选取代的。在

此实施方案中,式(I)的以下核心结构可形成:



[0043]



[0044] 其中 X^2 是 $-\text{NR}^5$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$;p是0、1或2;并且 R^1 是卤代、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHCF}_3\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}-\text{C}(\text{O})\text{OCR}^5\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-2,3$ -二氢-1H-茛基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(5\text{-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基})\text{甲基}$ 、1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、异噁唑-3(2H)-酮、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 或四唑基。

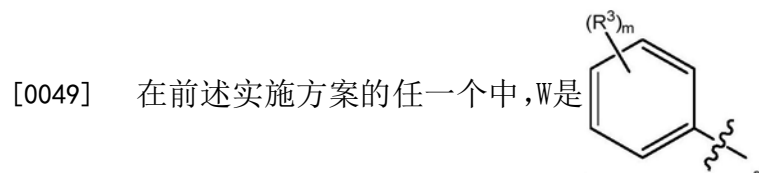
[0045] 在前述实施方案的任一个中, R^1 是 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基})$,其中 C_1 - C_8 烷基是取

代或未取代的,或其前药或其药学上可接受的盐。

[0046] 在前述实施方案的任一个中,V是苯基、哌嗪基、吡咯啉基、吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吗啉基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,其中每个被 $-(R^2)_n$ 取代。在一些方面中,V是被 $-(R^2)_n$ 取代的苯基。

[0047] 在前述实施方案的任一个中, R^2 是 $-SO_2NR^5R^6$;并且 R^5 和 R^6 相同或不同,并且每个是H或 C_1-C_8 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基)。在一些方面中, R^2 是 $-SO_2NH_2$ 。

[0048] 在前述实施方案的任一个中,n是1,因此V是被带取代的。

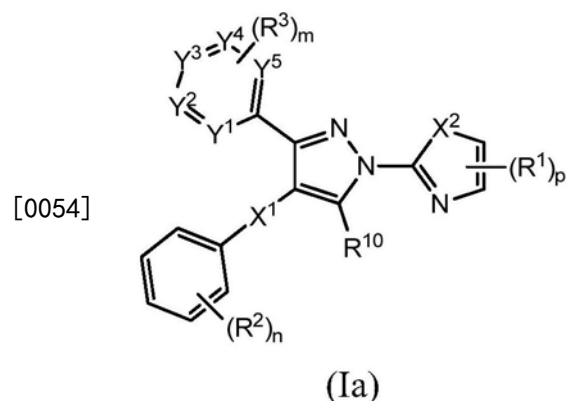


[0050] 在前述实施方案的任一个中, R^3 独立地是卤代、 C_1-C_8 卤代烷基、 C_1-C_8 卤代烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷基或取代或未取代的苯基。

[0051] 在前述实施方案的任一个中,m是1或2。

[0052] 在前述实施方案的任一个中,X是 $-CR^8R^9-$ (例如, $-CH_2-$)、 $-O-$ 或 $-NH-$,其中 R^8 和 R^9 相同或不同,并且每个是氢、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_6 环烷基或芳基。

[0053] 在一些方面中,式(I)的化合物是式(Ia)的化合物、前药或药学上可接受的盐



[0055] 其中

[0056] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 以及 Y^5 各自独立地是CH或N;

[0057] R^1 独立地选自卤代、 $-C(O)R^4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)NHCN$ 、 $-C(O)NHSO_2H$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_8$ 烃基)、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)OCR^5R^6OC(O)OR^4$ 、 $-(C_0-C_4$ 烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环或双环杂环)、 $-C(O)O-(C_0-C_4$ 烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环或双环杂环)、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-C(O)NHS(O)_2Me$ 以及 $-SO_2NR^5R^6$,其中除卤代之外, R^1 中的每个是取代或未取代的;

[0058] R^2 独立地选自羟基、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_8 烃基、 $-O(C_1-C_8$ 烃基)、 $-(C_0-C_4$ 烃基) C_3-C_8 环烷基、 $-O(C_0-C_4$ 烃基) C_3-C_8 环烷基、 $-(C_0-C_4$ 烃基) C_3-C_8 环烯基、 $-O(C_0-C_4$ 烃基) C_3-C_8 环烯基、 $-O(C_0-C_4$ 烃基) C_6-C_{12} 芳基、 $-(C_0-C_4$ 烃基) C_6-C_{12} 芳基、 $-O(C_0-C_4$ 烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(C_0-C_4$ 烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5$

$(\text{SO}_2)_q \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^7 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{R}^4$, 其中 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_8 烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)中的每个是取代或未取代的;

[0059] R^3 独立地选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_8 烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 (\text{SO}_2)_q \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^7 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{R}^4$, 其中 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_8 烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)中的每个是取代或未取代的;或

[0060] 两个 R^3 部分和它们所连接的苯基形成任选取代的萘基或其杂环类似物;

[0061] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基;

[0062] R^{10} 是氢、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5 (\text{SO}_2)_q \text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^7 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^4$ 、 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_8 烷基)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_3 - C_8 环烯基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基) C_6 - C_{12} 芳基、 $-\text{O}(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环),其中除氢、卤代、 $-\text{CN}$ 以及 $-\text{NO}_2$ 之外, R^{10} 中的每个是取代或未取代的;

[0063] 每个 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基,其中 R^{13} 和 R^{14} 任选地彼此连接以形成环;

[0064] X^1 是键、 $-\text{CR}^8 \text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^5$ 、 $-\text{CR}^8 \text{NR}^5$ 、 $-\text{NR}^5 \text{CR}^8$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{O}$ 或 $-\text{S}$;

[0065] X^2 是 $-\text{NR}^5$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{CO}$ 、 $-\text{SO}_2$ 或 $-\text{S}$;

[0066] m、n和q相同或不同,并且每个是0或1-5的整数;并且

[0067] p是1或2。

[0068] 在式(Ia)的一个实施方案中,

[0069] R^1 独立地选自卤代、 $-\text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NHOH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_8 亚烷基) OH 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、杂芳基以及 $-\text{C}(\text{O}) \text{O}$ -杂芳基,其中除氢、卤代、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 以及 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 之外, R^1 中的每个是取代或未取代的;

[0070] 每个 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 -

C₁₂芳基、杂芳基或杂环烷基,其中除H之外,R⁴、R⁵和R⁶中的每个是取代或未取代的;

[0071] R²独立地选自羟基、卤代、-CN、-NO₂、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₈烷氧基、-O-C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基、-O-C₆-C₁₂芳氧基、-(CH₂)_q芳基、-(CH₂)_q杂芳基、-(CH₂)_q杂环烷基、-C(O)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵(SO₂)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵R⁶、-(CH₂)_qNR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶以及-(CH₂)_qSO₂R⁴,其中除氢、羟基、卤代、-CN、-NO₂、SF₅之外,R²中的每个是取代或未取代的;

[0072] R³独立地选自羟基、卤代、-CN、-NO₂、SF₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₆链烯炔基、C₁-C₈烷氧基、-(CH₂)_qC₃-C₈环烷基、-O(CH₂)_qC₃-C₈环烷基、-(CH₂)_qC₃-C₈环烯基、-(C₂-C₄炔基)(C₃-C₆环烯基)、-(CH₂)_qC₆-C₁₂芳基、-O(CH₂)_qC₆-C₁₂芳基、-(CH₂)_q杂芳基、-O(CH₂)_q杂芳基、-(C₂-C₄烯基)杂芳基、-(C₂-C₄炔基)杂芳基、-(CH₂)_q杂环烯基、-O(CH₂)_q(杂环烯基)、-(C₂-C₄烯基)杂环烯基、-(C₂-C₄炔基)杂环烯基、-(CH₂)_q杂环烷基、-O(CH₂)_q杂环烷基、-(C₂-C₄烯基)杂环烷基以及-(C₂-C₄炔基)杂环烷基,其中除氢、羟基、卤代、-CN、-NO₂以及SF₅之外,R³中的每个是取代或未取代的;

[0073] R¹⁰是氢、-CN、羟基、卤代、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₆烷氧基、-(C₀-C₂烷基)NR⁵R⁶、-(C₀-C₂烷基)C₃-C₆环烷基、-C≡C(C₃-C₆环烷基)、-(C₀-C₂烷基)C₆-C₁₂芳基、-(C₀-C₂烷基)杂环烷基或-(C₀-C₂烷基)杂芳基,其中除氢、羟基和卤代之外,R¹⁰中的每个是取代或未取代的;并且

[0074] 每个R¹³和R¹⁴相同或不同,并且每个是氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基,其中R¹³和R¹⁴任选地彼此连接以形成环。

[0075] 在式(Ia)的另一个实施方案中,R¹独立地选自卤代、羟基、-CONH₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-CO₂R⁴、-CH₂OH、-CHCF₃OH、-C(CF₃)₂OH、-C(O)NHOH、-P(O)(OH)₂、-B(OR¹³)(OR¹⁴)、-SO₂(OH)、-SO₂NR⁵R⁶、-C(O)O-2,3-二氢-1H-茚基、-C(O)O-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基、1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮、异噁唑-3(2H)-酮以及四唑基,其中除氢、卤代之外,R¹中的每个是取代或未取代的;

[0076] R²独立地选自卤素和-(CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶,其中R²中的一个为-(CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶;

[0077] R³独立地选自羟基、卤代、-CN、-NO₂、SF₅、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₆链烯炔基、C₁-C₈烷氧基、

[0078] -(CH₂)_qC₃-C₈环烷基、-O(CH₂)_qC₃-C₆环烷基、-(CH₂)_qC₃-C₆环烯基、-(C₂-C₄炔基)(C₃-C₆环烯基)、

[0079] -(CH₂)_qC₆-C₁₂苯基、-O(CH₂)_qC₆-C₁₂苯基、

[0080] -(CH₂)_q杂芳基、-O(CH₂)_q杂芳基、-(C₂-C₄烯基)杂芳基以及-(C₂-C₄炔基)杂芳基,其中杂芳基是噁唑基、噁吩基、噁唑基、呋喃基、吡唑基和咪唑基;

[0081] -(CH₂)_q杂环烯基、-O(CH₂)_q(杂环烯基、-(C₂-C₄烯基)杂环烯基、-(C₂-C₄炔基)杂环烯基,其中杂环烯基是二氢吡喃基、二氢呋喃基、二氢噻喃基和二氢吡啶基、

[0082] -(CH₂)_q杂环烷基、-O(CH₂)_q杂环烷基、-(C₂-C₄烯基)杂环烷基、-(C₂-C₄炔基)杂环烷基,其中杂环烷基是四氢吡喃基、四氢呋喃基、哌嗪基、哌啶基以及吡咯烷基,其中除氢、羟基、卤代、-CN、-NO₂以及SF₅之外,R³中的每个是取代或未取代的;

[0083] 每个R⁴、R⁵和R⁶相同或不同,并且每个是H或C₁-C₈烷基,其中C₁-C₈烷基是取代或未取代的;

[0084] R^{10} 是氢、-OH、卤代、-CH₂OH、-CN、-CH₂CN、-NH₂、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₂卤代烷基、C₁-C₂卤代烷氧基、-(C₀-C₃烷基)-环丙基、-(C₀-C₃烷基)-环丁基、-C≡C-环丙基、-C≡C-环丁基、苯基、苄基或-CH₂-四唑基,其中环丙基、-(C₁-C₃烷基)-环丙基、-CH=CH₂、-C≡C-环丙基、苯基或苄基中的每个是取代或未取代的;并且

[0085] 每个 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同,并且每个是氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基,其中 R^{13} 和 R^{14} 任选地彼此连接以形成环。

[0086] 在式(Ia)的又一实施方案中,

[0087] R^1 独立地选自羟基、卤代、-CO₂H、-SO₂NH₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、任选地被卤代取代的C₁-C₂卤代烷基、C₁-C₂卤代烷氧基以及-CO₂(C₁-C₆烷基),

[0088] R^2 选自F和-SO₂NH₂,其中 R^2 中的一个是-SO₂NH₂;

[0089] R^3 独立地选自

[0090] (a) 卤素、羟基、SF₅;

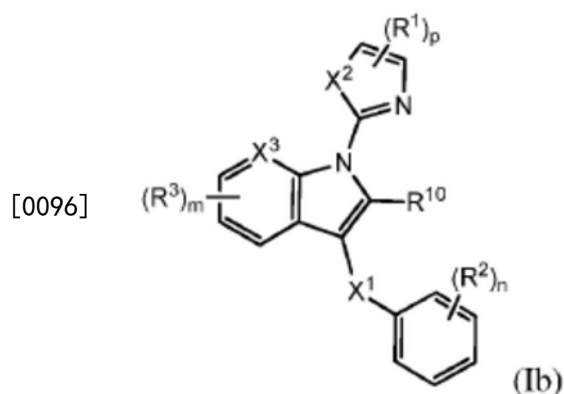
[0091] (b) C₁-C₆烃基,其中烃基链中的任何亚烷基(CH₂)被NH、O或S任选地替代;

[0092] (c) -C₀-C₂烃基(苯基)、-C₀-C₂烃基(苯基)、-C₀-C₂烃基(硫代苯基)、-C₀-C₂烃基(噁唑基)、-C₀-C₂烃基(噻唑基)、-C₀-C₂烃基(四氢呋喃基)、-C₀-C₂烃基(C₃-C₆环烷基)、-C₀-C₂烃基(C₃-C₆环烷基)、-C₀-C₂烃基(C₃-C₆环烷基)、-C₀-C₂烃基(C₃-C₆环烯基)、-C₀-C₂烃基(四氢茚基)、-C₀-C₂烃基(咪唑基)、-C₀-C₂烃基(硫代苯基),其中C₀-C₂烃基链中的任何亚烷基(CH₂)被NH、O或S任选地替代;

[0093] 其中(b)中每个是未取代的或被1个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁-C₂卤代烷基以及C₁-C₂卤代烷氧基;

[0094] 其中(c)中每个是未取代的或被1个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁-C₄烷基、C₁-C₆环烷基、单-或二-C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₂卤代烷基以及C₁-C₂卤代烷氧基

[0095] 在一些方面中,式(I)的化合物是式(Ib)的化合物、前药或药学上可接受的盐



[0097] 其中

[0098] R^1 独立地选自卤代、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-(C₁-C₈烃基)、-C(O)NHOH、-C(O)OCR⁵R⁶OC(O)OR⁴、-P(O)(OH)₂、-B(OR¹³)(OR¹⁴)、-SO₂(OH)、-C(O)NHS(O)₂Me以及-SO₂NR⁵R⁶,其中除卤代之外, R^1 中的每个是取代或未取代的;

[0099] R^2 独立地选自羟基、卤代、-CN、-NO₂、C₁-C₈烃基、-O(C₁-C₈烃基)、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基

基、-O(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-O(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-C(O)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵(SO₂)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵R⁶、-(CH₂)_qNR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂R⁴、-(CH₂)_q芳基、-(CH₂)_q杂芳基或-(CH₂)_q杂环烷基、C₁-C₈烃基、-O(C₁-C₈烃基)、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-O(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)中的每个是取代或未取代的；

[0100] R³独立地选自羟基、卤代、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁-C₈烃基、-O(C₁-C₈烃基)、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-O(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-C(O)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵(SO₂)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵R⁶、-(CH₂)_qNR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂R⁴、C₁-C₈烃基、-O(C₁-C₈烃基)、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-O(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)中的每个是取代或未取代的；或

[0101] 每个R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸以及R⁹相同或不同，并且每个是氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₃-C₆环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₃-C₆环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基中的每个是取代或未取代的；

[0102] R¹⁰是氢、卤代、-CN、-NO₂、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵(SO₂)R⁴、-NR⁵C(O)R⁴、-NR⁷C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-SO₂NR⁵R⁶、-SO₂R⁴、C₁-C₈烃基、-O(C₁-C₈烃基)、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烷基、-(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₃-C₈环烯基、-O(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-(C₀-C₄烃基)C₆-C₁₂芳基、-O(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-(C₀-C₄烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)，其中除氢、卤代、-CN以及-NO₂之外，R¹⁰中的每个是取代或未取代的；

[0103] 每个R¹³和R¹⁴相同或不同，并且每个是氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基，其中R¹³和R¹⁴任选地彼此连接以形成环；

[0104] X¹是键、-CR⁸R⁹-、-NR⁵-、-CR⁸NR⁵-、-NR⁵CR⁸-、-NR⁵C(O)-、-O-、-CO-、-SO₂-或-S-；

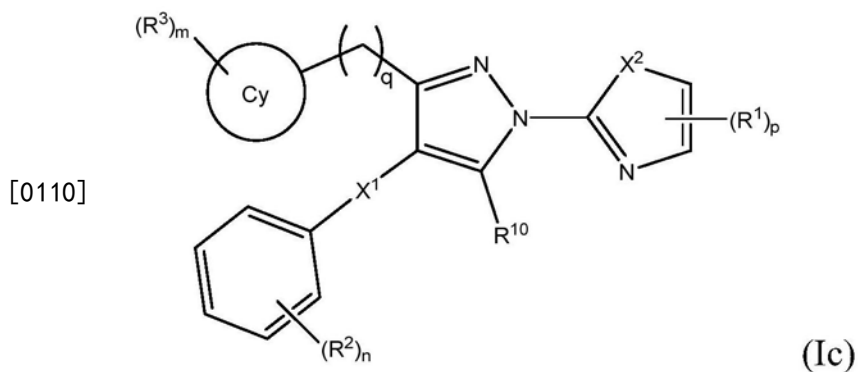
[0105] X²是-NR⁵-、-O-、-SO-或-SO₂-或-S-；

[0106] X³是CH或N；

[0107] m、n和q相同或不同，并且每个是0或1-5的整数；并且

[0108] p是1或2。

[0109] 在一些方面中，式(I)的化合物是式(Ic)的化合物、前药或药学上可接受的盐



[0111] 其中

[0112] R^1 独立地选自卤代、 $-\text{CO}_2R^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{OH})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{Me}$ 以及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^6$ ，其中除卤代之外， R^1 中的每个是取代或未取代的；

[0113] R^2 独立地选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）、 $-\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-\text{CO}_2R^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5(\text{SO}_2)R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^5R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2R^4$ ，其中 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）中的每个是取代或未取代的；

[0114] R^3 独立地选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）、 $-\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-\text{CO}_2R^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5(\text{SO}_2)R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^5R^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2R^4$ ，其中 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）中的每个是取代或未取代的；

[0115] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 相同或不同，并且每个是氢、 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_8\text{烯基}$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{环烷基}$ 、芳基、杂芳基或杂环烷基；

[0116] R^{10} 是氢、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2R^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{NR}^5(\text{SO}_2)R^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})R^4$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{SO}_2R^4$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烯基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})\text{C}_6-\text{C}_{12}\text{芳基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{烷基})$ （具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环）中的每个是取代或未取代的；

烃基) C_6-C_{12} 芳基、 $-(C_0-C_4\text{烃基})C_6-C_{12}$ 芳基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})$ (具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(C_0-C_4\text{烃基})$ (具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环), 其中除氢、卤代、 $-CN$ 以及 $-NO_2$ 之外, R^{10} 中的每个是取代或未取代的;

[0117] 每个 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 并且每个是氢、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基, 其中 R^{13} 和 R^{14} 任选地彼此连接以形成环;

[0118] 环Cy是取代或未取代的 C_3-C_6 环烷基,

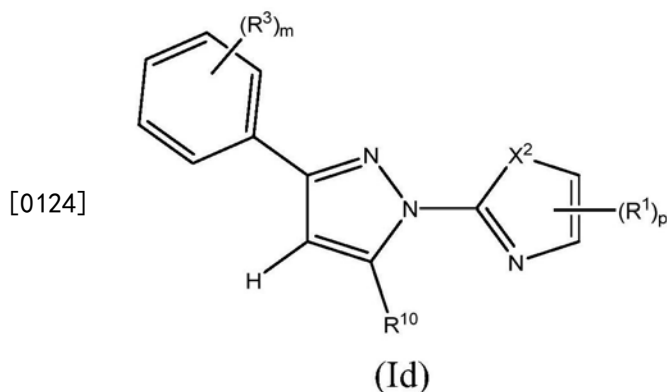
[0119] X^1 是键、 $-CR^8R^9-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CR^8NR^5-$ 、 $-NR^5CR^8-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-S-$;

[0120] X^2 是 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-S-$;

[0121] m、n和q相同或不同, 并且每个是0或1-5的整数; 并且

[0122] p是1或2。

[0123] 在一些方面中, 式(I)的化合物是式(Id)的化合物、前药或药学上可接受的盐



[0125] 其中

[0126] R^1 独立地选自卤代、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(C_1-C_8\text{烃基})$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-(C_0-C_4\text{烃基})$ ((具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环或双环杂环)、 $-C(O)O-(C_0-C_4\text{烃基})$ (具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环或双环杂环)、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ 、 $-SO_2(OH)$ 、 $-SO_2NR^5R^6$, 其中除卤代之外, R^1 中的每个是取代或未取代的;

[0127] R^3 独立地选自羟基、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 C_1-C_8 烃基、 $-O(C_1-C_8\text{烃基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{烃基})C_3-C_8$ 环烷基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})C_3-C_8$ 环烷基、 $-(C_0-C_4\text{烃基})C_3-C_8$ 环烯基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})C_3-C_8$ 环烯基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})C_6-C_{12}$ 芳基、 $-(C_0-C_4\text{烃基})C_6-C_{12}$ 芳基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})$ (具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(C_0-C_4\text{烃基})$ (具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$, 其中 C_1-C_8 烃基、 $-O(C_1-C_8\text{烃基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{烃基})C_3-C_8$ 环烷基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})C_3-C_8$ 环烷基、 $-(C_0-C_4\text{烃基})C_3-C_8$ 环烯基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})C_3-C_8$ 环烯基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})C_6-C_{12}$ 芳基、 $-(C_0-C_4\text{烃基})C_6-C_{12}$ 芳基、 $-O(C_0-C_4\text{烃基})$ (具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、 $-(C_0-C_4\text{烃基})$ (具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)中的每个是取代或未取代的; 或

[0128] 两个 R^3 部分和它们所连接的苯基形成任取代的萘基或其杂环类似物;

[0129] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^7 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、 C_1 - C_{12} 杂芳基或 C_1 - C_{12} 杂环烷基,其中 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基、 C_1 - C_{12} 杂芳基或 C_1 - C_{12} 杂环烷基中的每个是取代或未取代的;

[0130] R^{10} 是氢、卤代、-CN、-NO₂、-CO₂ R^4 、-C(O)NR⁵ R^6 、-NR⁵(SO₂) R^4 、-NR⁷C(O)NR⁵ R^6 、-NR⁵ R^6 、-SO₂NR⁵ R^6 、-SO₂ R^4 、 C_1 - C_8 烃基、-O(C_1 - C_8 烃基)、-(C_0 - C_4 烃基) C_3 - C_8 环烷基、-O(C_0 - C_4 烃基) C_3 - C_8 环烷基、-(C_0 - C_4 烃基) C_3 - C_8 环烯基、-O(C_0 - C_4 烃基) C_3 - C_8 环烯基、-O(C_0 - C_4 烃基) C_6 - C_{12} 芳基、-(C_0 - C_4 烃基) C_6 - C_{12} 芳基、-O(C_0 - C_4 烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环)、-(C_0 - C_4 烃基)(具有独立地选自N、O和S的1个至4个杂原子的单环和双环杂环),其中除氢、卤代、-CN以及-NO₂之外, R^{10} 中的每个是取代或未取代的;

[0131] 每个 R^{13} 和 R^{14} 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_6 - C_{12} 芳基,其中 R^{13} 和 R^{14} 任选地彼此连接以形成环;

[0132] X^2 是-NR⁵、-O、-SO、-SO₂或-S;

[0133] m和q相同或不同,并且每个是0或1-5的整数;并且

[0134] p是1或2。

[0135] 在式(Ia)-(Id)的前述实施方案的任一个中, R^{10} 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、羟基、羟烷基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷基、-CN、氰基烷基、-NR⁵ R^6 或杂芳基烷基。在一方面, R^{10} 是氢、 C_1 - C_8 烷基、-CH=CH₂、环丙基、-C≡C-环丙基、-OH、-CH₂OH、-CF₃、-CF₂CF₃、-Cl、-F、-I、-CN、-CH₂CN、-NH₂、苯基、苄基或-CH₂-四唑基。

[0136] 在式(Ia)-(Id)的前述实施方案的任一个中, R^1 是-CO₂H或取代或未取代的-CO₂(C_1 - C_8 烷基)或其前药或其药学上可接受的盐。在此实施方案的一方面中,p是1。

[0137] 在式(Ia)-(Ic)的前述实施方案的任一个中, R^2 是-SO₂NR⁵ R^6 ;并且 R^5 和 R^6 相同或不同,并且每个是氢或取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基。

[0138] 在式(Ia)-(Ic)的前述实施方案的任一个中,n是1。

[0139] 在式(Ia)-(Id)的前述实施方案的任一个中, R^3 是氢、卤代、取代或未取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 卤代烷氧基或取代或未取代的芳基。

[0140] 在式(Ia)-(Id)的前述实施方案的任一个中,m是1或2。

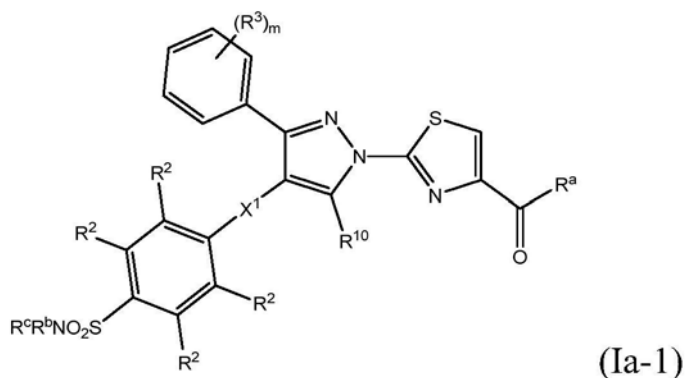
[0141] 在式(Ia)-(Ic)的前述实施方案的任一个中, X^1 是-CR⁸ R^9 -(例如,-CH₂-)、-O-或-NH-,其中 R^8 和 R^9 相同或不同,并且每个是氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_8 烯基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基或取代或未取代的芳基。

[0142] 在式(Ia)-(Id)的前述实施方案的任一个中, X^2 是-S-。

[0143] 在式(Ib)的化合物的前述实施方案的任一个中, X^3 是-CH-。

[0144] 在一方面,式(Ia)的化合物是式(Ia-1)的化合物、前药或药学上可接受的盐:

[0145]



[0146] 其中

[0147] R^a 是 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 或 $-NR^5R^6$,其中每个是取代或未取代的;[0148] R^b 和 R^c 相同或不同,并且每个是H或取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0149] 每个 R^2 相同或不同并且独立地选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、芳氧基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代芳基、卤代芳氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ 芳基、 $-(CH_2)_q$ 杂芳基以及 $-(CH_2)_q$ 杂环烷基,其中除羟基和卤代之外, R^2 中的每个是取代或未取代的;

[0150] R^3 独立地选自羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-(C_1-C_4$ 烷基) C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 $-(C_0-C_4$ 烷氧基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(C_0-C_4$ 烷氧基)芳基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代芳基、卤代芳氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(C_0-C_4$ 烷基)芳基、 $-(C_0-C_4$ 烷基)杂芳基、 $-(C_0-C_4$ 烷氧基)杂芳基、 $-(C_0-C_4$ 烷氧基)杂环烷基以及 $-(C_0-C_4$ 烷基)杂环烷基,其中除羟基和卤代之外, R^3 中的每个是取代或未取代的;或

[0151] 两个 R^3 部分和它们所连接的苯基形成任选取代的萘基;

[0152] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^7 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,其中 C_1 - C_8 烷基和 C_3 - C_6 环烷基中的每个是取代或未取代的;

[0153] R^{10} 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、羟基、羟烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷基、 $-CN$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或 $-SO_2R^4$,其中除氢、羟基和卤代之外, R^{10} 中的每个是取代或未取代的;

[0154] X^1 是键、 $-CR^8R^9$ 、 $-NR^5$ 、 $-O$ 、 $-S(O)$ 或 $-S(O)_2$ 或 $-S$;[0155] n 为0至4的整数;并且[0156] m 和 q 相同或不同,并且每个是0或1-5的整数。

[0157] 在一个实施方案中,式(Ia-1)的化合物,包括 R^a 是羟基或 $-O(C_1-C_8$ 烷基); R^b 和 R^c 是H; R^2 是氢; R^3 是卤代、芳基或卤代芳基(例如,卤代或苯基);或两个 R^3 部分和它们所连接至的苯基形成任选取代的萘基; R^{10} 是氢、 C_1 - C_8 烷基、环丙基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2CH_2$ 环丙基、环丁基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv C$ -环丙基、苯基、苄基、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 或 $-CN$;并且 X^1 是 $-CH_2$ -或 $-NH$ -;并且 m 是0、1或2。

[0158] 在一个实施方案中,本公开包括式(Ia-1)的化合物和盐,其中

[0159] R^a 是 R^4 、 $-OR^4$ 或 $-NR^5R^6$;

[0160] R^2 是一个或多个取代基, 所述取代基独立地选自卤代、羟基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氨基、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

[0161] 每个 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同, 并且每个是氢或 C_1 - C_2 烷基; 并且

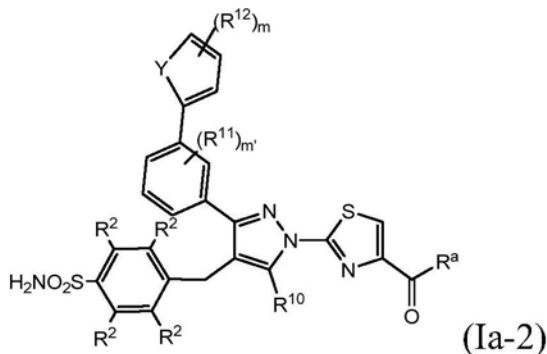
[0162] R^{10} 是氢、羟基、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_2 - C_4 烯基、 $(C_3$ - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 $-CO_2R^4$ 、 $-NR^5R^6$ 或 $-SO_2R^4$ 。

[0163] 在一个实施方案中, 本公开还包括式 (Ia-1) 的化合物和盐, 其中:

[0164] R^3 中的一个选自 C_2 - C_6 炔基、 $-(C_0$ - C_2 烷基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(C_2$ - C_4 烯基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(C_2$ - C_4 炔基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(C_0$ - C_2 烷氧基) C_3 - C_6 环烷基、二氢吡喃基、 $-(C_0$ - C_4 烷氧基) 苯基、 $-(C_0$ - C_4 烷基) 苯基、 $-(C_2$ - C_4 烯基) 苯基、 $-(C_2$ - C_4 炔基) 苯基、 $-(C_0$ - C_4 烷氧基) 杂芳基、 $-(C_0$ - C_4 烷基) 杂芳基、 $-(C_2$ - C_4 烯基) 杂芳基以及 $-(C_2$ - C_4 炔基) 杂芳基, 其中杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基、咪唑基; 一个或多个取代基中的每个选自羟基、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $(C_3$ - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基; 并且 0 或 1 或多个 R^3 选自羟基、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0165] 在一方面, 式 (Ia-1) 的化合物是式 (Ia-2) 的化合物、前药或药学上可接受的盐:

[0166]



[0167] 其中

[0168] $Y = -CH=CH-$ 、 O 、 S 、 NH ;

[0169] R^a 是 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 或 $-NR^5R^6$, 其中 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每个是取代或未取代的;

[0170] 每个 R^2 相同或不同, 并且每个是氢、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、芳氧基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代芳基、卤代芳氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ 芳基、 $-(CH_2)_q$ 杂芳基或 $-(CH_2)_q$ 杂环烷基, 其中除氢、羟基和卤代之外, R^2 中的每个是取代或未取代的;

[0171] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自羟基、卤代、 $-CN$ 、 NO_2 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5(SO_2)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^5C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_qNR^7C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^5R^6$ 以及 $-(CH_2)_qSO_2R^4$, 其中除羟基、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 之外, R^{11} 和 R^{12} 中的每个是取代或未取代的;

[0172] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^7 相同或不同, 并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_6 环烷基, 其中

C₁-C₈烷基和C₃-C₆环烷基中的每个是取代或未取代的；

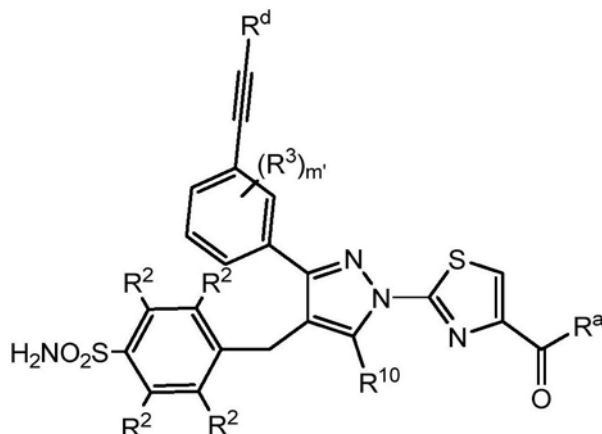
[0173] R¹⁰是氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基烷基、羟基、羟烷基、C₁-C₈烷氧基、卤代、C₁-C₈卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、-CN、-CO₂R⁴、-NR⁵R⁶或-SO₂R⁴，其中除氢和卤代之外，R¹⁰中的每个是取代或未取代的；

[0174] m和q相同或不同并且每个；并且

[0175] m'是0或1-4的整数。

[0176] 在一方面，式(Ia-1)的化合物是式(Ia-3)的化合物、前药或药学上可接受的盐：

[0177]



[0178] 其中

[0179] R^a是-R⁴、-OR⁴或-NR⁵R⁶，其中R⁴、R⁵和R⁶中的每个是取代或未取代的；

[0180] 每个R²相同或不同，并且每个是氢、羟基、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基氧基、芳氧基、卤代、C₁-C₈卤代烷氧基、C₁-C₈卤代烷基、卤代芳基、卤代芳氧基、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵(SO₂)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵R⁶、-(CH₂)_qNR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂R⁴、-(CH₂)_q芳基、-(CH₂)_q杂芳基或-(CH₂)_q杂环烷基，其中除氢、羟基和卤代之外，R²中的每个是取代或未取代的；

[0181] R³是羟基、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基氧基、芳氧基、卤代、C₁-C₈卤代烷氧基、C₁-C₈卤代烷基、卤代芳基、卤代芳氧基、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-CO₂R⁴、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵(SO₂)R⁴、-(CH₂)_qNR⁵C(O)R⁴、-(CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵R⁶、-(CH₂)_qNR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂NR⁵R⁶、-(CH₂)_qSO₂R⁴、-(CH₂)_q芳基、-(CH₂)_q杂芳基或-(CH₂)_q杂环烷基，其中除羟基和卤代之外，R³中的每个是取代或未取代的；

[0182] 每个R⁴、R⁵、R⁶以及R⁷相同或不同，并且每个是氢、C₁-C₈烷基或C₃-C₆环烷基，其中C₁-C₈烷基和C₃-C₆环烷基中的每个是取代或未取代的；

[0183] R⁴是氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基烷基、羟基、羟烷基、C₁-C₈烷氧基、卤代、C₁-C₈卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、-CN、-CO₂R⁴、-NR⁵R⁶或-SO₂R⁴；

[0184] q相同或不同并且每个；并且

[0185] m'是0或1-4的整数

[0186] R¹⁰是氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基烷基、羟基、羟烷基、C₁-C₈烷氧基、卤代、C₁-C₈卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、-CN、-CO₂R⁴、-

NR^5R^6 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$, 其中除氢和卤代之外, R^{10} 中的每个是取代或未取代的; 并且

[0187] R^d 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、羟基、羟烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$; 除氢和 $-\text{CN}$ 之外, R^{11} 中的每个是任选取代的。

[0188] 在某些实施方案中, R^d 是苯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡唑基、噁二唑基或咪唑基, 其中每个是取代或未取代的。在某些实施方案中, R^d 是苯基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡唑基、噁二唑基或咪唑基, 其中每个是未取代的或被1个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基、氰基、氨基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、单-或二- C_1 - C_2 烷基氨基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基。在某些实施方案中, R^d 是被甲基取代的噻吩基。

[0189] 在某些实施方案中, 本公开包括式 (Ia-3) 的化合物和盐, 其中:

[0190] R^a 是氢、羟基、氨基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基以及单-或二- C_1 - C_2 烷基氨基-;

[0191] 每个 R^2 相同或不同并且独立地选自氢、卤代、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

[0192] 每个 R^3 独立地选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基以及 C_1 - C_2 卤代烷基;

[0193] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^7 相同或不同, 并且每个是氢或 C_1 - C_2 烷基;

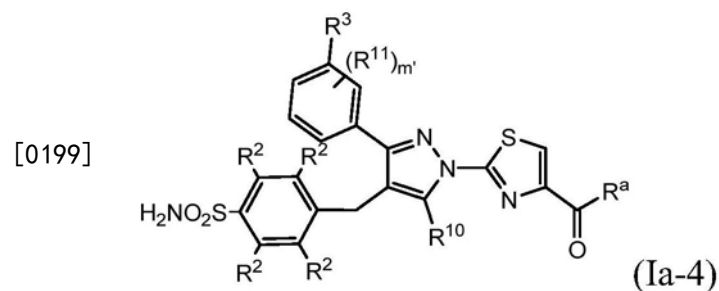
[0194] m' 是0或1-4的整数; 并且

[0195] R^{10} 是氢、羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_2 - C_4 烯基、(C_3 - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 。

[0196] 在此实施方案中, R^d 可以是被甲基取代的噻吩基。

[0197] 在式 (Ia-2) 的化合物的实施方案中: R^a 是羟基或取代或未取代的 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{烷基})$; R^2 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷氧基或卤代; R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 (例如, C_{1-4} 烷基, 这种甲基、乙基、丙基或丁基)、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷氧基或卤素 (例如, $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{Br}$); R^{10} 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、环丙基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、环丁基、 $-\text{CH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -环丙基、 $-\text{C}\equiv\text{C}$ -环丁基、苯基、苄基、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{CN}$; m 是0、1或2; 并且 m' 是0。

[0198] 本公开还包括式 (Ia-4) 的化合物或盐:



[0200] 在式 (Ia-4) 内:

[0201] R^a 是 $-\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 或 $-\text{NR}^5\text{R}^6$, 其中 R^4 、 R^5 和 R^6 中的每个是取代或未取代的;

[0202] 每个 R^2 相同或不同, 并且是氢、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、芳氧基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代芳基、卤代芳氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^5$

$(\text{SO}_2)_q \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^7 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_q$ 杂芳基或 $-(\text{CH}_2)_q$ 杂环烷基,其中除氢、羟基和卤代之外, R^2 中的每个是取代或未取代的;

[0203] R^3 选自 C_2 - C_6 炔基、 $-(\text{C}_0$ - C_2 烷基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 烯基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 炔基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_2 烷氧基) C_3 - C_6 环烷基、二氢吡喃基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷氧基)苯基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)苯基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 烯基)苯基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 炔基)苯基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷氧基)杂芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)杂芳基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 烯基)杂芳基以及 $-(\text{C}_2$ - C_4 炔基)杂芳基,其中杂芳基是5元或6元杂芳基,其中1个、2个、3个或4个杂原子独立地选自N、O和S,并且其中每个 R^3 是未取代的或被一个或多个取代基取代的,所述取代基选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;每个 R^{11} 独立地选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 (\text{SO}_2) \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^7 \text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ 以及 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{R}^4$,其中除羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 NO_2 之外, R^{11} 和 R^{12} 中的每个是取代或未取代的;

[0204] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^7 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,其中 C_1 - C_8 烷基和 C_3 - C_6 环烷基中的每个是取代或未取代的;

[0205] R^{10} 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、羟基、羟烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、芳基烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5 \text{R}^6$ 或 $-\text{SO}_2 \text{R}^4$,其中除氢和卤代之外, R^{10} 中的每个是取代或未取代的;

[0206] m 是0或1、2、3、4或5;并且

[0207] m' 是0或1-4的整数。

[0208] 在一个实施方案中,本公开包括式(Ia-4)的化合物或盐,其中

[0209] R^a 是氢、羟基、氨基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基以及单-或二- C_1 - C_2 烷基氨基-;

[0210] 每个 R^2 相同或不同并且独立地选自氢、卤代、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氨基、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^4$ 、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

[0211] R^3 选自 C_2 - C_6 炔基、 $-(\text{C}_0$ - C_2 烷基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 烯基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 炔基) C_3 - C_6 环烷基、 $-(\text{C}_0$ - C_2 烷氧基) C_3 - C_6 环烷基、二氢吡喃基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷氧基)苯基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)苯基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 烯基)苯基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 炔基)苯基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷氧基)杂芳基、 $-(\text{C}_0$ - C_4 烷基)杂芳基、 $-(\text{C}_2$ - C_4 烯基)杂芳基以及 $-(\text{C}_2$ - C_4 炔基)杂芳基,其中杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基、咪唑基;一个或多个取代基中的每个选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

[0212] 每个 R^{11} 独立地选自羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基以及 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

[0213] 每个 R^4 、 R^5 和 R^6 相同或不同,并且每个是氢或 C_1 - C_2 烷基;

[0214] m' 是0或1-4的整数;并且

[0215] R^{10} 是氢、羟基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_4 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_2 - C_4 烯基、 $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) C_0 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、 $-\text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5 \text{R}^6$ 或 $-\text{SO}_2 \text{R}^4$ 。

[0233] R^b 和 R^c 相同或不同,并且每个是H或取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0234] 每个 R^2 相同或不同,并且每个是氢、羟基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、芳氧基、卤代、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代芳基、卤代芳氧基、-CN、-NO₂、-C(O) R^4 、-CO₂ R^4 、-C(O)NR⁵ R^6 、-NR⁵C(O) R^4 、-(CH₂)_qNR⁵(SO₂) R^4 、-(CH₂)_qNR⁵C(O) R^4 、-(CH₂)_qNR⁷C(O)NR⁵ R^6 、-(CH₂)_qNR⁵ R^6 、-(CH₂)_qSO₂NR⁵ R^6 、-(CH₂)_qSO₂ R^4 、-(CH₂)_q芳基、-(CH₂)_q杂芳基或-(CH₂)_q杂环烷基,其中除氢、羟基、卤代、-CN以及-NO₂之外, R^2 中的每个是取代或未取代的;

[0235] R^3 是卤代、-C(O) R^4 、 C_2 - C_8 炔基、卤代芳基、-(CH₂)_q芳基、-(CH₂)_q杂芳基或-(CH₂)_q杂环烷基,其中 R^3 中的每个是取代或未取代的;

[0236] 每个 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 相同或不同,并且每个是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基,其中 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基中的每个是取代或未取代的;

[0237] R^{10} 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、羟基、羟烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤代、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、-CN、-CO₂ R^4 、-NR⁵ R^6 或-SO₂ R^4 ,其中除氢、羟基、卤代以及-CN之外, R^{10} 中的每个是取代或未取代的;

[0238] X^1 是键、-CR⁸ R^9 、-NR⁵、-O-、-SO-或-SO₂-或-S-,其中 R^5 、 R^8 和

[0239] R^9 中的每个是取代或未取代的;

[0240] X^3 是CH或N;并且

[0241] m和q相同或不同,并且每个是0或1-5的整数。

[0242] 在一个实施方案中,式(Ib-1)的化合物包含 R^a 是羟基或取代或未取代的-O(C_1 - C_8 烷基); R^b 和 R^c 各自是氢; R^2 是氢; R^3 是卤代、取代或未取代的-C(O)吗啉基或取代或未取代的2-氟苯基; R^{10} 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的-CH=CH₂、取代或未取代的环丙基、取代或未取代的-C≡C-环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的-C≡C-环丁基、-OH、-CH₂OH、-CF₃、-CF₂CF₃、-Cl、-F、-I、-CN、-CH₂CN、-NH₂、取代或未取代的苯基、取代或未取代的苄基或取代或未取代的-CH₂-四唑基; X^1 是-CH₂-或-NH-;并且m是0、1或2。

[0243] 式(I)的化合物,包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)以及(Id)的化合物,在下表6中作为代表性实施例列出。示例性化合物的前药和药学上可接受的盐也包括在本公开中。

[0244] 术语

[0245] 除非另外在文中指出或明显与上下文矛盾,否则描述本发明的上下文中(特别是在随附权利要求的上下文中)的术语“一个”和“一种”和“所述”和“至少一个”以及类似指示物视为同时包括单数和复数。除非另外在文中指出或明显与上下文矛盾,否则使用术语“至少一个”后跟一个或多个项目(例如“A和B中的至少一个”)的列表应被解释为表示从列出的项目(A或B)中选择一个项目或两个或列出的项目(A和B)中的两个或更多的任何组合。术语“包含(comprising)”、“具有(having)”、“包括(including)”和“含有(containing)”意图解释为开放式的术语(即,意味着“包括但不限于”)除非另外指出。除非本文另外指明,否则本文中值范围的列举仅仅意图用作个别地表示属于所述范围的各单独值的简要方法,并且犹如本文个别描述地那样将各单独值并入到说明书中。可按任何适合的顺序来执行本文所述的全部方法,除非本文另外指明或上下文明显矛盾。除非另外声明,否则使用本文提供的任何和所有实例或语言表示的实例(例如“诸如”)仅是为了

更好地 阐明本发明并且不对本发明的范围构成限制。本说明书中的语言不应 解释为将任何非要求的元素指示为实践本发明所必需。

[0246] 如本文所用,术语“取代”意指指定原子或基团上的任一个或多个 氢被选自所指明组的元素替代,前提是不超过指定原子的正常化合 价。取代基是氧代(即, $=O$)时,则替代原子上的2个氢。当氧代基团 取代杂芳族部分时,所得分子有时可采取互变异构形式。例如在2- 或4-位被氧代基取代的吡啶基有时可被写作吡啶或羟基吡啶。只有当 此类组合产生稳定化合物或可用的合成中间体时取代基和/或变量的 组合才是允许的。稳定化合物或稳定结构是指足够稳固从而能够从反 应混合物中分离和后续配制成有效治疗剂后仍然存在的化合物。除非 另外指明,否则取代基命名为核心结构。例如,应理解氨基烷基意指,此取代基到核心结构的连接点在烷基部分中,并且烷基氨基意指连接 点是到氨基的氮的键。

[0247] 可存在于“取代”或“任选地取代”位置上的合适的基团包括但不限于,卤素;氰基; $-OH$;硝基;具有1个至约8个碳原子或1个至 约6个碳原子的烷基(包括环烷基和(环烷基)烷基);烯基和炔基(包括 具有一个或多个不饱和键和2个至约8个或2个至约6个碳原子的基 团;具有一个或多个氧键和1个至约8个或1个至约6个碳原子的烷 氧基;芳氧基诸如苯氧基;烷硫基(具有一个或多个硫醚键和1个至 约8个碳原子或1个至约6个碳原子的那些基团)。例如,可存在于“取 代”或“任选地取代”位置上的合适的基团包括羟基、卤素、氰基、烷 基以及烷氧基。

[0248] 在以上实施方案的任一个中,术语“烷基”是指直链或支链的烷基 取代基,其包含例如约1个至约8个碳原子,例如,约1个至约6个 碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲 丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基等。这种定义还适 用于“烷基”作为基团的一部分发生的任何情况,例如像,在 C_3-C_6 环 烷基烷基、羟烷基、卤代烷基(例如,单卤代烷基、二卤代烷基以及 三卤代烷基)、氰基烷基、氨基烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基 烷基中等。烷基可以是取代或未取代的,如本文所述。甚至在烷基是 亚烷基链(例如, $-(CH_2)_n-$)的情况中,烷基可以是取代或未取代的。取 代的亚烷基链的实例包括 $-CF_2-$ 环丙基。

[0249] 在以上实施方案的任一个中,如本文所用,术语“烯基”意指直链 的烯基取代基,其包含例如约2个至约8个碳原子(支链的烯基是约3 个至约8个碳原子),例如,约3个至约6个碳原子(直链的烯基是约 3个至约6个碳原子)。根据一个实施方案,烯基是 C_2-C_4 烯基。烯 基 的实例包括乙烯基、烯丙基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊 烯基、2-戊烯基、3-戊 烯基、1-己烯基等。烯基可以是取代或未取代 的,如本文所述。

[0250] 在以上实施方案的任一个中,如本文所用,术语“炔基”意指直 链的炔基取代基,其包含至少一个碳碳三键和例如约2个至约8个碳 原子(支链的炔基是约4个至约12个碳原子),例如,约2个至约6 个碳原子(直链的炔基可以是约4个至约8个碳原子),例如,约2个 至约4个碳原子。这种取代基的实例包括丙炔基、炔丙基、正丁炔 基、戊炔基、异戊炔基、己 炔基、辛炔基等。炔基可以是取代或未 取代的,如本文所述。

[0251] 在以上实施方案的任一个中,如本文所用,术语“环烷基”意指环 烷基部分,其包含例如3个至6个碳原子或5个至6个碳原子。这种 部分的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。环烷基可以是 取代或未取代的,如本文所述。例如,取代的环烷基包括卤代-或 卤 代烷基-取代的环丙基,诸如2-氟代环丙基、2,2-二氟代环丙基、1-(三 氟甲基)环丙基

以及2-(三氟甲基)环丙基。

[0252] 在以上实施方案的任一个中,术语“烃基”是指考虑到结构中显示的取代数目,具有特定数目的碳原子和合适的化合价的脂族基团。烃基包含至少碳和氢,并且可以包含单、双和三碳碳键。在某些实施方案中,烃基任选地包含1个或多个(例如1-8)杂原子,所述杂原子选自N、O、S、Si、P或其组合。烃基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代直到烃基所允许的化合价。例如,烃基可被羟基、氰基、氨基、卤素、氧代、环烷基、5-元至7-元杂环烷基(包含选自N、O和S的1个至3个杂原子)、所选择的5-元至6-元杂芳基(具有选自N、O和S的1个至5个杂原子)以及苯基取代。

[0253] 在以上实施方案的任一个中,术语“羟基”是指基团-OH。

[0254] 在以上实施方案的任一个中,术语“烷氧基”和“环烷基氧基”分别涵盖连接二价氧的直链或支链的烷基和环烷基。烷基和环烷基与本文所述相同。术语“芳氧基”是指具有连接二价氧的芳基的取代基。芳基与本文所述相同。

[0255] 在以上实施方案的任一个中,术语“卤代”是指选自氟、氯、溴以及碘的卤素。

[0256] 在以上实施方案的任一个中,术语“芳基”是指具有一个、两个或三个芳环的单、双或三环碳环系统,例如、苯基、萘基、蒽基或联苯基。术语“芳基”是指未取代的或取代的芳族碳环部分(如本领域通常所理解)并且包括单环和多环芳族化合物,例如像苯基、联苯基、萘基、蒽基、茈基等。芳基部分通常包含例如6个至30个碳原子、6个至18个碳原子、6个至14个碳原子或6个至10个碳原子。应理解术语芳基包括根据Hückel规则平面且包含 $4n+2\pi$ 个电子的碳环部分,其中 $n=1,2$ 或 3 。此定义也适用于“芳基”作为基团的一部分发生的任何情况,例如像,在卤代芳基(例如,单卤代芳基、二卤代芳基以及三卤代芳基)、芳基烷基等中。芳基可以是取代或未取代的,如本文所述。

[0257] 在以上实施方案的任一个中,术语“杂芳基”是指芳族5元或6元单环基团、9元或10元双环基团和11元至14元三环基团,其具有在环的至少一个中具有至少一个杂原子(O、S或N)。包含杂原子的杂芳基的每个环可包含一个或两个氧原子或硫原子和/或一个至四个氮原子,条件是每个环中的杂原子总数为四个或更少的,并且每个环具有至少一个碳原子。完成双环和三环基团的稠合环可仅包含碳原子,并且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。硝基和硫原子可任选地被氧化,并且氮原子可任选地被季铵化。作为双环或三环的杂芳基必须包括至少一个完全芳环,而另一个稠合环或环可以是芳族或非芳族的。杂芳基可在任何环的任何可用的氮或碳原子处连接。杂芳基的示例性实例是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、三嗪基、咪唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基以及噻二唑基。杂芳基可以是取代或未取代的,如本文所述。

[0258] 术语“Het”意指“杂环烷基”,其是稳定的单环或双环系统,包含至少两个双键、碳原子的3个至7个环成员和选自氮、硫和/或氧的一个、两个或三个杂原子。在一方面,“Het”是5元、6元或7元单环并且包含选自氮、氧和硫的一个、两个或三个杂原子。在一些情况中,“Het”是杂芳基,如本文所述。

[0259] 术语“杂环烷基”意指稳定的饱和或部分饱和的单环、双环和螺环系统,其包含碳原子的3至7个环成员和选自氮、硫和/或氧的其他原子。在一方面,杂环烷基是5元、6元或7元单环并且包含选自氮、氧和硫的一个、两个或三个杂原子。杂环烷基可通过碳原子或通过

杂环烷基的任何杂原子连接母体结构,从而产生稳定的结构。这种杂环烷基环的实例是异噁唑基、噻唑啉基、咪唑烷基、哌嗪基、高哌嗪基、吡咯基、吡咯啉基、吡唑基、吡喃基、哌啶基、噁唑基以及吗啉基。杂环烷基可以是取代或未取代的,如本文所述。

[0260] 在以上实施方案的任一个中,烷基、烷氧基和烷基氨基可以是直链或支链的。

[0261] 在其他方面中,非氢的任何取代基(例如, C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基)可以是任选取代的部分。取代部分通常在任何合适的位置处(例如,1-、2-、3-、4-、5-或6-位等)包含至少一个取代基(例如,1、2、3、4、5、6等)。当芳基被取代基,例如,卤代、氨基、烷基、OH、烷氧基等取代时,芳环氢被取代基替代,并且这可在任何可用的氢中发生,例如,2、3、4、5和/或6-位,其中1-位是本发明的化合物中芳基的连接点。合适的取代基包括例如,卤代、烷基、烯基、炔基、羟基、硝基、氰基、氨基、烷基氨基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、羧基、羧基烷基、羧基烷基氧基、酰氨基、烷基酰氨基、卤代烷基酰氨基、芳基、杂芳基以及杂环烷基,其中每个在本文中有描述。在一些情况中,取代基是至少一个烷基、卤代、和/或卤代烷基(例如,1或2)。

[0262] 在以上实施方案的任一个中,每当指出结构中的原子数范围(例如, C_{1-12} 、 C_{1-8} 、 C_{1-6} 或 C_{1-4} 烷基、环烷基等)时,特别考虑到也可使用落入指定范围内的任何亚范围或单个数目的碳原子。因此,例如,如关于本文引用的任何化学基团(例如,烷基、环烷基等)所使用的1-8个碳原子(例如, C_1 - C_8)、1-6个碳原子(例如, C_1 - C_6)、1-4个碳原子(例如, C_1 - C_4)、1-3个碳原子(例如, C_1 - C_3)或2-8个碳原子(例如, C_2 - C_8)的列举范围涵盖并且具体地描述了1、2、3、4、5、6、7、和/或8个碳原子,适当地以及其任何亚范围(例如,适当地,1-2个碳原子、1-3个碳原子、1-4个碳原子、1-5个碳原子、1-6个碳原子、1-7个碳原子、1-8个碳原子、2-3个碳原子、2-4个碳原子、2-5个碳原子、2-6个碳原子、2-7个碳原子、2-8个碳原子、3-4个碳原子、3-5个碳原子、3-6个碳原子、3-7个碳原子、3-8个碳原子、4-5个碳原子、4-6个碳原子、4-7个碳原子、4-8个碳原子等)。

[0263] 下标“m”和“n”表示取代基的数量,例如 R^2 或 R^3 ,其中每个取代基,例如, R^2 或 R^3 可相同或不同。下标m和n可相同或不同,并且每个是0或1-5的整数(即,1、2、3、4或5)。当m或n为0时,则相应的取代基即 R^2 或 R^3 不存在于式(I)的化合物中。下标“o”和“q”表示亚甲基重复单元的数目。下标o和q为0或1-5的整数(即,1、2、3、4或5)。当o或q为0时,则相应的部分不包含任何亚甲基重复单元。

[0264] 在本文所述的实施方案的任一个中,本发明的化合物也可作为前药提供,所述前药是药物衍生物或药物前体化合物,其通常是无活性或低于完全活性的直到其在体内通过正常的代谢过程转化,例如像将药物的酯或酰胺形式水解成活性药物。可选择和使用前药而不是母体药物,因为例如在其前药形式中它比母体药物毒性更小和/或可比母体药物具有更好的吸收、分布、代谢以及排泄(ADME)特性等。前药还可用于改善药物与不是其预期目标的细胞或过程相互作用的选择性。特别可采用这种方法,例如,以防止或减少特别是在癌症治疗中的不利影响,其可能特别容易产生严重的不想要和不期望的副作用。

[0265] 术语“前药”表示化合物的衍生物,其中当将所述衍生物施用至温血动物时,例如人类时,被转化为化合物(药物)。例如,本发明的衍生物化合物的酶和/或化学水解裂解的发生方式是经过证实的药物形式被释放,并且一个或多个部分分裂保持无毒或被代谢,从

而产生无 毒的代谢物。例如,羧酸基团可例如被甲基或乙基被酯化以产生酯。当向受试者施用酯时,酯被酶促或非酶促地、还原性地、氧化地或水 解地裂解以显示阴离子基团。阴离子基团可被部分酯化(例如,酰基 氧基甲酯),其被裂解以显示中间化合物,所述中间化合物随后分解 以产生活性化合物。

[0266] 前药可在式(I)的化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物)的 分离和纯化过程中原位制备,或通过将纯化的化合物分别与合适的衍 生剂反应来制备。例如,羟基可通过在催化剂存在下用羧酸处理而转 化成酯。可裂解的醇前药部分的实例包括取代或未取代的、支链或非 支链的烷基酯部分,例如,乙酯、烯基酯、二-烷基氨基烷基酯,例 如,二甲氨基乙基酯、酰氨基烷基酯、酰氧基烷基酯(例如,新戊酰 氧基甲基酯)、芳基酯,例如,苯基酯、芳基-烷基酯,例如,苄基酯(被 例如,甲基、卤代或甲氧基取代基任意取代)、芳基酯以及芳基-烷基 酯、酰胺、烷基酰胺、二-烷基酰胺以及羟基酰胺。

[0267] 了解本文的公开内容后,还应当理解,本发明的化合物可以是前 药的形式,并且这种前药可使用本领域普通技术人员熟知的试剂和合 成转换来制备。特定前药的有效性可使用本领域普通技术人员熟知的一种或多种分析方法(例如药代动力学、生物测定、体内功效研究等) 来确定。

[0268] 更具体地,式(I)的化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物) 的前药可使用常规化学方法来制备。例如,式(I)的化合物上的羟基取 代基可以被-CO-烷基、-CO₂烷基、-CONH-烷基、-CO-烯基、-CO₂- 烯基、-CONH-烯基、-CO-芳基、-CO₂-芳基、-CONH-芳基、-CO-杂 环、-CO₂-杂环、-CONH-杂环或-PO₃H₂取代。羟基的具体改性基团包 括,例如乙酰基、丙酰基、异丁酰基、特戊酰基、棕榈酰基、苯甲酰 基、4-甲基苯甲酰基、二甲氨基甲酰基、二甲氨基甲基羰基、磺基、丙氨酰基以及反式丁烯二酰基。

[0269] 氨基可被-CO-烷基、-CO₂-烷基、-CO-烯基、-CO₂-烯基、-CO₂- 芳基、-CO-芳基、-CO-杂环、-CO₂-杂环或-PO₃H₂取代。烷基、烯基、 芳基以及杂环部分任选地被卤素、烷基、羟基、烷氧基、羧基、氨基、氨基酸残基、-PO₃H₂、-SO₃H、-OP₃H₂以及-OSO₃H取代。氨基的具 体改性基团包括例如,叔丁基、二十二烷酰基、特戊酰甲基氧基、丙 氨酰基、己基氨基甲酰基、戊基氨基甲酰基、3-甲硫基-1-(乙酰基氨 基)丙基羰基、1-磺基-1-(3-乙氧基-4-羟基苯基)甲 基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊 烯-4-基)甲氧基羰基、四氢呋喃基以及吡咯烷基甲基。

[0270] 羧基的合适的改性基团包括例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁 基、新戊酰氧基甲基、羧基甲基、二甲氨基甲基、1-(乙酰基氧基)乙基、1-(乙氧基羰基氧 基)乙基、1-(异丙基氧基羰基氧 基)乙基、1-(环己基氧基羰基氧基)乙基、羧甲基、(5-甲 基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基、苄基、苯基、邻甲苯基、吗啉代乙基、N,N- 二乙 基氨基甲酰甲基以及酰基。

[0271] 在以上实施方案的任一个中,短语“盐”或“药学上可接受的盐”旨 在包括通过常 规化学方法从包含碱性或酸性部分的母体化合物合成 的无毒盐。通常,所述盐可以通过在 水中或在有机溶剂中或在这两种 溶剂的混合物中,使这些化合物的游离酸或碱形式与化 学计算量的适 当的碱或酸反应而制备。例如,可使用无机酸(例如盐酸、硫酸、磷 酸或氢溴 酸)、有机酸(例如草酸、丙二酸、柠檬酸、富马酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、三氟 乙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、甲 基磺酸或苄基磺酸)、无机碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化

钙、氢氧化镁或氢氧化铵)、有机碱(例如甲胺、二乙胺、三乙胺、三乙醇胺、乙二胺、三(羟甲基)甲胺、胍、胆碱或辛可宁)或氨基酸(例如赖氨酸、精氨酸或丙氨酸)。通常,非水性介质诸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是典型的。合适盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton, PA,1990,第1445页及Journal of Pharmaceutical Science,66,2-19 (1977)中。例如,它们可以是碱金属(例如,钠或钾)的盐、碱土金属(例如钙)的盐或铵盐。

[0272] 本文描述的方法包括施用呈药物组合物的形式的式(I)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐。特别地,药物组合物将包含至少一个式(I)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。本文所述的药学上可接受的赋形剂,例如媒介物、佐剂、载体或稀释剂,对于本领域技术人员而言是众所周知的,并且是公众容易获得的。通常,药学上可接受的载体是对活性化合物具有化学惰性并且在使用条件下没有有害的副作用或毒性的载体。

[0273] 药物组合物可通过上皮或粘膜皮肤内皮、静脉内、鼻内、动脉内、肌肉内、肿瘤内、肿瘤周围、腹膜内、鞘内、直肠、阴道或气溶胶制剂口服、舌下、经皮、皮下、局部吸收施用。在一些方面中,药物组合物口服或静脉施用。

[0274] 根据实施方案中的任一个,式(I)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐可以口服施用到对其需要的受试者。适用于口服施用的制剂可由以下组成:(a)液体溶液,诸如溶解在稀释剂中的有效量的化合物,所述稀释剂诸如水、盐水或橙汁并且包括添加剂诸如环糊精(例如, α -、 β -或 γ -环糊精、羟丙基环糊精)或聚乙二醇(例如,PEG400);(b)胶囊、小药囊、片剂、锭剂以及糖锭,每个包含预定量的活性成分,呈固体或颗粒;(c)粉剂;(d)在合适液体中的混悬剂;以及(e)合适的乳剂和凝胶剂。液体制剂可包括稀释剂,诸如水和醇,例如乙醇、苧醇和聚乙烯醇,其中添加或不添加药学上可接受的表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。胶囊形式可以是具有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂(诸如乳糖、蔗糖、磷酸钙以及玉米淀粉)的普通硬壳或软壳明胶。片剂形式可包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸、微晶纤维素、阿拉伯树胶、明胶、瓜尔胶、胶体二氧化硅,交联羧甲基纤维素钠、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸和其他赋形剂、着色剂、稀释剂、缓冲剂、崩解剂、润湿剂、防腐剂、调味剂以及药理学上相容的载体。锭剂形式可在通常蔗糖、阿拉伯树胶或黄芪胶的调味剂中包含活性成分并且软锭剂可在惰性基质中包含活性成分,惰性基质的实例诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶乳液、凝胶等,其中除所述活性成分外,这种载体是本领域已知的。

[0275] 用于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性等张无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和致使制剂与预定接受者的血液等张的溶质;及水性和非水性无菌混悬液,其可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂以及防腐剂。式(I)的化合物或其盐可以在药学载体(诸如无菌液体或液体混合物)中的生理学上可接受的稀释剂中施用,所述无菌液体或液体混合物包括水、盐水、水性葡萄糖以及相关糖溶液、醇诸如乙醇、异丙醇或十六醇、二醇诸如丙二醇或聚乙二醇、甘油缩酮如2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇、醚诸如聚(乙二醇)400、油、脂肪酸、脂肪酸酯或甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯,其中添加或不添加药学上可接受的表面活性剂,诸如皂或洗涤剂、悬浮剂诸如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素或乳化剂和其他药物佐剂。

[0276] 可用于胃肠外制剂的油包括石油、动物油、植物油或合成油。油的具体实例包括花生、大豆、芝麻、棉籽、玉米、橄榄、凡士林以及矿物质。用于胃肠外制剂的合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸和异硬脂酸。油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯是合适的脂肪酸酯的实例。用于胃肠外制剂的合适的皂包括脂肪碱金属、铵和三乙醇胺盐,并且合适的洗涤剂包括(a)阳离子洗涤剂,诸如二甲基二烷基卤化铵和烷基吡啶鎓卤化物,(b)阴离子洗涤剂,例如像烷基、芳基和烯烴磺酸酯、烷基、烯烴、醚以及单酸甘油酯硫酸酯和磺基琥珀酸盐,(c)非离子洗涤剂,例如像脂肪胺氧化物、脂肪酸链烷醇酰胺和聚氧乙烯-聚丙烯共聚物,(d)两性洗涤剂,例如像烷基- β -氨基丙酸盐和2-烷基-咪唑啉季铵盐以及(3)它们的混合物。

[0277] 胃肠外制剂将通常包含在溶液中约0.5重量%至约25重量%的抑制剂。合适的防腐剂和缓冲剂可用于这些制剂中。为了最小化或消除注射部位的刺激,这些组合物可包含具有约12至约17的亲水-亲油平衡(HLB)的一种或多种非离子表面活性剂。这种制剂中的表面活性剂的量为约5重量%至约15重量%。合适的表面活性剂包括聚乙基烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯诸如脱水山梨醇单油酸酯和环氧乙烷与疏水基的高分子量加合物,通过环氧丙烷与丙二醇的缩合形成。胃肠外制剂可被包装于单剂量或多剂量密封容器中,诸如安瓿和小瓶,并且可以储存于冷冻干燥(冻干)的条件下,仅需在使用前即刻添加无菌液体载体(例如水)以供注射。即时注射溶液及混悬液可从先前所述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0278] 抑制剂可制成可注射制剂。对于可注射组合物的有效药物载体的要求是本领域普通技术人员所熟知的。参见Pharmaceutics and Pharmacy Practice,J.B.Lippincott Co.,Philadelphia,Pa.,Banker和Chalmers编,第238-250页(1982)和ASHP Handbook on Injectable Drugs,Toissel,第4版,第622-630页(1986)。

[0279] 局部施加的组合物通常呈液体(例如,漱口剂)、霜剂、糊剂、洗剂以及凝胶的形式。局部施用包括施加到口腔粘膜,其包括口腔、口腔上皮、腭、牙龈以及鼻粘膜。在一些实施方案中,组合物包含至少一种活性组分和合适的媒介物或载体。它还可包含其他组分,诸如抗刺激剂。载体可以是液体、固体或半固体。在实施方案中,组合物是水性溶液,诸如漱口水。可选地,组合物可以是用于各种组分的分散体、乳液、凝胶、洗剂或霜剂媒介物。在一个实施方案中,主要媒介物是水或生物相容性溶剂,其基本上是中性的或已经呈现基本上中性的。液体媒介物可包括其他材料,诸如缓冲液、醇、甘油和矿物油与本领域已知的各种乳化剂或分散剂以获得所需的pH、稠度和粘度。组合物可作为固体生产,诸如粉末或颗粒。固体可以直接施加或在使用前溶解在水或生物相容的溶剂中以形成基本上中性或已被变得基本上中性的溶液,并且其随后可以被施加到目标位置。在本发明的实施方案中,用于局部施加到皮肤的媒介物可包括水、缓冲溶液、各种醇、二醇诸如甘油、脂质物质诸如脂肪酸、矿物油、磷酸甘油酯、胶原、明胶以及有机硅系物质。

[0280] 式(I)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐,单独地或与其他合适组分组合,可制成将经由吸入施用的气溶胶制剂。这些气溶胶剂可被置于加压可接受的推进剂中,如二氯二氟甲烷、丙烷、氮等。它们也可被配制成药物用于非加压制备,诸如在喷雾器或雾化器中。

[0281] 根据本发明,施用至哺乳动物(尤其人和其他哺乳动物)的剂量应足以影响所需的反应。本领域技术人员将理解,剂量将取决于多种因素,包括哺乳动物的年龄、状况或疾

病状态、疾病倾向、一种或多种 遗传缺陷以及体重。剂量还将取决于施用的路径、定时和频率,以及 可能伴随特定抑制剂的施用的任何副作用的存在、性质和程度,以及 所需的效果。本领域技术人员将理解的是,各种病情或疾病状态可能 需要包括多次施用的长时间治疗。

[0282] 本发明方法包括施用有效量的式 (I) 的化合物或其前药或其药学 上可接受的盐。“有效量”意指足以在个体中显示有益益处的量,例如, 促进肿瘤细胞细胞毒性的至少一个方面(例如,抑制生长、抑制癌细 胞的存活、减少增殖、减少肿瘤(例如实体瘤)的大小和/或质量)或治 疗、愈合、预防、延迟发作、停止或改善与特定癌症相关的其他相关 的医疗状况。在患者中观察到的有益益处可以是任何合适的程度 (10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。在 一些方面中,癌症的一个或多个症状在施用式 (I) 的化合物(包括式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 的化合物或其前药或其药学上可接受的盐)后被 预防、减少、停止或消除,从而将癌症有效地治疗到至少一定程度。

[0283] 有效量可以根据个体所需的生物效果和/或式 (I) 的化合物(包括式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 的化合物或其前药或其药学上可接受的盐)的具 体特性以及个人而变化。在此方面,根据待治疗的癌症的类型,可将 任何合适的剂量的式 (I) 的化合物或其前药或其药 学上可接受的盐施 用到患者(例如,人)。在确定“有效量”时考虑的各种一般考虑因素是 本领域技术人员已知的,并且描述于例如Gilman等人编,Goodman And Gilman's:The Pharmacological Bases of Therapeutics,第8版, Pergamon Press,1990;和Remington's Pharmaceutical Sciences,第17 版,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1990,其各自通过引用并入本文。式 (I) 的化合物(包括式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 的化合物或其前药或其药 学上可接受的盐)的剂量期望地包括约0.1mg/哺乳动物体重千克 (kg) (mg/kg) 至约 400mg/kg (例如,约0.75mg/kg、约5mg/kg、约30 mg/kg、约75mg/kg、约100mg/kg、约200mg/kg 或约300mg/kg)。在另一个实施方案中,式 (I) 的化合物(包括式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 的化合物)的剂量包括约0.5mg/kg至约300mg/kg (例如,约0.75mg/kg、约5mg/kg、约50mg/kg、约100mg/kg或约200mg/kg)、约10mg/kg 至约200mg/kg (例如,约25mg/kg、约75mg/kg或约 150mg/kg) 或约 50mg/kg至约100mg/kg (例如,约60mg/kg、约70mg/kg或约90 mg/kg)。

[0284] 在一方面,化合物式 (I) 抑制LDHA和/或LDHB。在一个实施方 案中,相对于其它脱 氢酶(例如GAPDH和PHGDH),式 (I) 的化合物 对于LDHA和/或LDHB是选择性的。例如,与一种 或多种其他脱氢 酶相比,化合物可以是对LDHA和/或LDHB更有选择性的至少2倍 (例如,至 少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍,或至少100 倍)。

[0285] 虽然LDHA的水平升高是许多类型的癌症的标志物,其中大多 数是糖酵解和/或缺 氧的,但LDHB可以在一些癌症(例如肺腺癌、前 列腺癌)中过表达。参见,例如,McClelland等 人,Clin Cancer Res,2013; 19(4):773-784和Leiblich等人,Oncogene,2006;25(20): 2953-2960。因此,在本发明的一些方面中,设想提供可选择性抑制LDHB或抑 制LDHA和 LDHA两者的化合物。在一个实施方案中,式 (I) 的化 合物可有效抑制LDHB。在这种实施方案 中,化合物可具有或不具有对 LDHA的选择性,使得与LDHB相比,抑制对LDHA具有更多的选 择性,或LDHA的抑制约等于LDHB的抑制,或者相对LDHA,抑 制对LDHB具有更多的选择性。

[0286] LDHA和/或LDHB的抑制已经在本领域中描述为癌症的可行治 疗。参见,例如, Billiard等人(Cancer and Metabolism,2013,1(19): 1-17)。因此,可将式 (I) 的某些本发

明的化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)以及(Id)的化合物或其前药或其药学上可接受的盐)施用至有需要的患者以治疗癌症。虽然不希望受任何特定理论的约束,但据信LDH的抑制刺激线粒体呼吸并且降低细胞增殖和致癌性潜力。抗癌活性可以通过任何合适的方法测量,包括本文所述的测定法。一般来说,活性将作为乳酸产出,ECAR(细胞外酸化速率)% (量化糖酵解)和/或OCR%(氧消耗速率)(其是线粒体呼吸的量度)的函数来衡量。

[0287] 癌症的类型没有特别限制,但是在某些方面,相对于相同类型的正常组织,癌症的特征在于缺氧和/或高度糖酵解。如本文所用,“低氧”细胞涉及一个或多个细胞,其瞬时或永久性暴露于低于被认为是正常或健康的组织的细胞中的典型pO₂的氧分压(pO₂)。缺氧细胞可包括例如具有减少或不能进入脉管系统的细胞,诸如在实体瘤中。

[0288] 用本发明方法可治疗的癌症的实例包括头颈部、眼睛、皮肤、口腔、咽喉、食道、胸部、骨骼、肺、结肠、乙状结肠、直肠、胃、前列腺、乳腺、卵巢、肾、肝、胰腺、脑、肠、心脏或肾上腺癌。更具体地,癌症包括实体瘤、肉瘤、癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆斯氏瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、卡波西肉瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、声神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤(menangioma)、黑素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、血源性肿瘤、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴母细胞性B细胞白血病、急性淋巴母细胞性T细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性成单核细胞性白血病、急性红白血病、急性原始巨核细胞白血病、急性粒单核细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、急性未分化性白血病、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、多毛细胞白血病或多发性骨髓瘤。参见,例如, Harrison's Principles of Internal Medicine, Eugene Braunwald等人,编,第491-762页(15版,2001)。在一些方面中,癌症是实体瘤。根据一个实施方案,癌症选自白血病、黑素瘤、肝癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌以及肾癌。在另一个实施方案中,癌症是肝癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌或肾癌。

[0289] 本发明提供了治疗具有对抗癌剂有抗性的癌细胞的患者的方法,其包括向患者施用有效量的式(I)的化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物)或其前药或其药学上可接受的盐和抗癌剂,据此化合物、其前药或其药学上可接受的盐使癌细胞对抗癌剂重新敏化。癌细胞与本文所述相同。根据一个实施方案,癌细胞选自白血病、黑素瘤、肝癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌以及肾癌。在另一个实施方案中,癌细胞是肝癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌或肾癌。

[0290] 在此方法的某些实施方案中,式(I)的化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物)或其前药或其药学上可接受的盐可与抗癌剂(例如,化疗剂)和/或放射疗法一起施用。一方面,所述方法包括施用一定量的化合物、前药或盐,其有效使癌细胞对一种或多种治疗方案敏感的(例如化疗或放射疗法)。术语“共同施用(co-administered)”或“共同施用(co-administration)”是指同时或依次施用。化合物可在施用另一种化合物之前、同时或之后施用。

[0291] 可施用一种或多种,例如两种、三种或更多种抗癌剂。在这方面,本发明涉及药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I)的化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物)或其前药或其药学上可接受的盐和至少一种抗癌剂(例如化疗剂)的组合。

[0292] 抗癌剂的实例包括铂化合物(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂)、烷化剂(例如环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、氮芥、塞替派、美法仑、白消安、丙卡巴肼、链佐星、替莫唑胺、达卡巴嗪、苯达莫司汀)抗肿瘤抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素C、普卡霉素、更生霉素)、紫杉烷类(例如紫杉醇和多西他赛)、抗代谢药(例如5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、培美曲塞、硫鸟嘌呤、氟尿苷、卡培他滨和甲氨蝶呤)、核苷类似物(例如氟达拉滨、氯法拉滨、克拉屈滨、喷司他丁、奈拉滨)、拓扑异构酶抑制剂(例如托泊替康和伊立替康)、低甲基化剂(例如阿扎胞苷和地西他滨)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷和替尼泊苷)、DNA合成抑制剂(例如羟基脲)、长春花生物碱(例如维拉西汀(vicristine)、长春地辛、长春瑞滨以及长春碱)、酪氨酸激酶抑制剂(例如伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、索拉非尼、舒尼替尼)、单克隆抗体(例如利妥昔单抗、西妥昔单抗、盘尼图玛单抗(panetumumab)、托西莫单抗、曲妥珠单抗、阿仑珠单抗、吉妥珠单抗奥佐米星、贝伐珠单抗)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、福莫司汀和洛莫司汀)、酶(例如L-门冬酰胺酶)、生物制剂(例如干扰素和白细胞介素)、六甲蜜胺、米托坦、血管生成抑制剂(例如沙利度胺、来那度胺)、类固醇(例如泼尼松、地塞米松和泼尼松龙)、荷尔蒙剂(例如他莫昔芬、雷洛昔芬、亮丙瑞林、比卡鲁胺(bicalutamide)、格拉司琼、氟他胺)、芳香酶抑制剂(例如来曲唑和阿那曲唑)、三氧化二砷、维A酸、非选择性环氧合酶抑制剂(例如非甾体抗炎药、水杨酸盐、阿司匹林、吡罗昔康、布洛芬、吲哚美辛、萘普生(naprosyn)、双氯芬酸、托美丁、酮洛芬、萘丁美酮、奥沙普秦)、选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂,或其任何组合。

[0293] 为了本发明的目的,术语“患者”通常涉及哺乳动物。例如,受试者可以是患有需要化疗和/或放射疗法的疾病的任何患者。哺乳动物包括但不限于啮齿目诸如小鼠和兔形目诸如家兔。在一些方面中,哺乳动物来自食肉目,包括猫科动物(猫)和犬科动物(狗);偶蹄目,包括牛类(牛)和猪类(猪)的顺序;或奇蹄目,包括马科动物(马)等。在某些方面,哺乳动物是灵长目、直翅目(Ceboid)或类猴目(猴)或类人猿目(人类和猿类)。在本发明的实施方案中,患者是人。

[0294] 本发明还涉及在细胞中抑制乳酸脱氢酶A(LDHA)和/或乳酸脱氢酶b(LDHB)活性的方法,其包括施用式(I)的化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物)或其前药或其药学上可接受的盐,由此抑制LDHA和/或LDHB的活性。LDHA和LDHB活性可通过本领域已知的用于测量酶抑制的任何方法来测量,包括通过本文所述的测定。通常,LDHA和LDHB活性的抑制将通过相对于对照样品的乳酸积聚减少和/或丙酮酸增加来证明。

[0295] 提供以下实施例用于进一步说明,并且不应被解释为以任何方式限制。

[0296] 实施例

[0297] 实施例1

[0298] 本实施例描述了在本发明的实施方案中用于表征式(I)的化合物的人LDHA主要生物化学测定。

[0299] 将测试化合物置于Greiner Bio-One(Monroe,NC)1536-孔黑色固体底部测定板

中。将200毫摩尔每升 (mM) Tris HCl, pH 7.4、100微 摩尔每升 (μ M) EDTA和0.01% TWEEN-20TM, 最终浓度, 用作测定缓冲液。LDHA试剂是2纳摩尔 (nM) 人LDHA (Meridian Life Science公司, Memphis, TN), 最终浓度, 在测定缓冲液中。底物试剂是0.06mM NADH和0.2mM 丙酮酸钠, 最终浓度, 在测定缓冲液中。刃天青/ 心肌黄酶偶联剂是测定缓冲液中的0.037mM刃天青和0.133毫克/毫 升 (mg/mL) 心肌黄酶, 最终浓度。步骤的顺序、每个步骤所需的试剂 的量和类型和时间列于表1。通过荧光发射测量LDHA活性的抑制。

[0300] 表1

序列	参数	值	注释
1	试剂	3 μ L	LDHA 试剂
2	化合物	23 nL	式(I)的化合物
3	时间	15 分钟	室温温育
[0301] 4	试剂	1 μ L	底物试剂
5	时间	7 分钟	室温温育
6	试剂	1 μ L	刃天青/心肌黄酶偶联剂
7	检测器	荧光(激发 525 nm/ 发射 598 nm)	VIEWLUX TM , 端点模式: 2 秒实验, 5000 激发能量

[0302] 实施例2

[0303] 本实施例描述了在本发明的实施方案中用于表征式 (I) 的化合物 的人LDHB计数筛选生物化学测定。

[0304] 将测试化合物置于Greiner Bio-One (Monroe, NC) 1536-孔黑色固 体底部测定板中。200mM Tris HCl, pH 7.4、100 μ M EDTA和0.01% TWEEN-20TM, 最终浓度, 用作测定缓冲液。LDHB试剂是2nM人 LDHB (Meridian Life Science公司, Memphis, TN), 最终浓度, 在测定缓冲液中。底物试剂是0.13mM NADH和0.16mM丙酮酸钠, 最 终浓度, 在测定缓冲液中。刃天青/心肌黄酶偶联剂是0.037mM刃天 青和0.133mg/mL心肌黄酶, 最终浓度, 在测定缓冲液中。步骤的顺 序、每个步骤所需的试剂的量和类型和时间列于表2。通过荧光发射 测量LDHB活性的抑制。

[0305] 表2

序列	参数	值	注释
1	试剂	3 μ L	LDHB 试剂
2	化合物	23 nL	式(I)的化合物
3	时间	15 分钟	室温温育
[0306] 4	试剂	1 μ L	底物试剂
5	时间	7 分钟	室温温育
6	试剂	1 μ L	刃天青/心肌黄酶偶联剂
7	检测器	荧光(激发 525 nm/ 发射 598 nm)	VIEWLUX TM , 端点模式: 2 秒实验, 5000 激发能量

[0307] 实施例3

[0308] 本实施例描述了在本发明的实施方案中用于表征式 (I) 的化合物 的人PHGDH计数筛选生物化学测定。

[0309] 将测试化合物置于Greiner Bio-One (Monroe, NC) 1536-孔黑色固 体底部测定板

中。将50mM TEA, pH 8.0、10mM MgCl_2 、0.05%BSA 以及0.01%TWEEN-20TM, 最终浓度用作测定缓冲液。底物试剂是10 μM EDTA、0.625mM glutamate、500nM人PSAT1、500nM人PSPH、0.05mM 3-磷酸甘油酸激酶、0.1mM刃天青以及0.1mg/mL心肌黄 酶, 最终浓度, 在测定缓冲液中。PHGDH试剂是0.15mM NAD^+ 和 10nM人PHGDH, 最终浓度, 在测定缓冲液中。步骤的顺序、每个 步骤所需的试剂的量和类型和时间列于表3。通过荧光发射测量 PHGDH活性的抑制。

[0310] 表3

序列	参数	值	注释
[0311]	1 试剂	3 μL	底物试剂
	2 化合物	23 nL	式(I)的化合物
	3 试剂	1 μL	PHGDH 试剂
	4 检测器	荧光(激发 525 nm/ 发射 598 nm)	VIEWLUX TM , 端点模式: 2 秒实验, 5000 激发能量, 使用 0 与 30 分钟之间的 Δ

[0312] 实施例4

[0313] 本实施例描述了在本发明的实施方案中用于表征式 (I) 的化合物 的人GAPDH计数筛选生物化学测定。

[0314] 将测试化合物置于Greiner Bio-One (Monroe, NC) 1536-孔黑色固 体底部测定板中。105mM Tris HCl, pH 7.4、10 μM EDTA、1.27mM KH_2PO_4 、0.875mM MgCl_2 、0.0875%BSA、0.01mM DTT以及0.01% TWEEN-20TM, 最终浓度, 用作测定缓冲液。底物试剂是0.48mM 3-磷酸甘油醛、0.06mM刃天青和0.21mg/mL心肌黄酶, 最终浓度, 在测定缓冲液中。GAPDH试剂是0.007mM NAD^+ 和2.5nM人 GAPDH, 最终浓度, 在测定缓冲液中。步骤的顺序、每个步骤所需的试剂的量和类型和时间列于表4。通过荧光发射测量GAPDH活性 的抑制。

[0315] 表4

序列	参数	值	注释
[0316]	1 试剂	3 μL	底物试剂
	2 化合物	23 nL	式(I)的化合物
	3 试剂	1 μL	GAPDH 试剂
	4 检测器	荧光(激发 525 nm/ 发射 598 nm)	VIEWLUX TM , 动力学模式: 1 秒实验, 5000 激发能量, 使用 0 与 20 分钟之间的 Δ

[0317] 实施例5

[0318] 此实施例描述了在本发明的一个实施方案中用于表征式 (I) 的化 合物的质谱法 (MS) 的基于细胞的代谢物测定。

[0319] 步骤的顺序、每个步骤所需的试剂的量和类型和时间列于表5。

[0320] 表5

序列	参数	值	注释
[0321]	1 试剂	Snu398 细胞	100k/孔, 在 100 μ L RPMI 10% FBS 中- 酚红
	2 时间	24 小时	37°C, 5% CO ₂ 温育
	3 试剂	洗涤	吸培养基, 并且使用新鲜的替换
	4 试剂	化合物	投配 LDHA 抑制剂/培养基中的对照
	5 时间	48 小时	37°C, 5% CO ₂ 温育
	6 试剂	培养基	吸 75 μ L 培养基并且收集在单独的板中。快速冻结并储存在-80°C。使用 MS-MS 通过 Quintara Discovery 公司收集的丙酮酸/乳酸/NADH 离子总数。

[0322] 实施例6

[0323] 此实施例描述了在本发明的一个实施方案中用于表征式(I)的化合物的比色/荧光检测的基于细胞的代谢物测定。

[0324] 基于细胞的HT乳酸测定是小型化Biovision乳酸比色/荧光测定试剂盒(目录号K607-100)。所述测定法大致为以1536板格式运行的 3.5小时测定。应对每个细胞系进行细胞数优化,以达到最佳数量,其中乳酸产量等于标准曲线范围的大约90%。已经用以下细胞系进行细胞数/孔优化:MiaPaCa2-500细胞/孔、SNU398-500细胞/孔和 P493-500细胞/孔。步骤的顺序、每个步骤所需的试剂的量和类型和 时间列于表6。

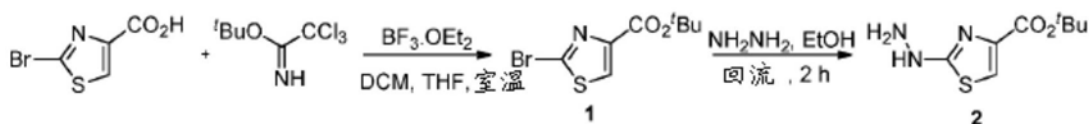
[0325] 表6

序列	参数	值	注释
[0326]	1 试剂	MiaPaCa2 细胞	500/孔, 4 μ L, 在 DMEM 4.5 g/L 葡萄糖中, -谷氨酸酯, -FBS, - 酚红
	2 试剂	化合物	使用针工具投配 LDHA 抑制剂
	3 时间	2.5 小时	37°C, 5% CO ₂ 温育
	4 试剂	化合物	2 μ L /孔
	5 时间	48 小时	室温
	6 读取	培养基	吸光度(570 nm)和荧光 (激发/发射 = 535/590 nm)

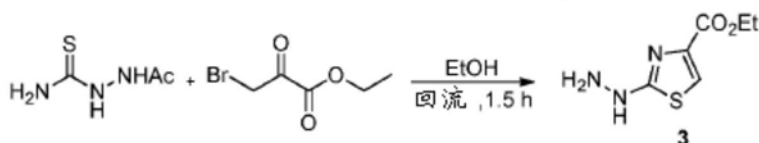
[0327] 实施例7

[0328] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-溴代噻唑-4-羧酸叔丁酯 1的制备。

[0329] 方案1



[0330]



[0331] 将2,2,2-三氯乙酰亚氨酸叔丁酯(17.20ml,96mmol,2当量)加入到2-溴代噻唑-4-羧酸(10g,48.1mmol,1当量)的二氯甲烷(DCM)(100 mL)和四氢呋喃(THF)(50mL)的搅拌

悬浮液中,然后滴加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.938ml, 7.40mmol, 10mol%)。将混合物在室温下搅拌16小时, 浓缩,用饱和碳酸氢盐溶液缓慢淬灭并且使用乙酸乙酯萃取。用饱和 碳酸氢盐和盐水洗涤有机层,然后干燥,并且粗产物在Biotage (Charlotte,NC) 快速系统中纯化,使用12柱体积的5%-30%乙酸乙酯 的己烷溶液洗脱。浓缩产物级分以提供呈白色固体的2-溴代噻唑-4-羧酸叔丁酯1 (10.4g, 82%)。

[0332] 实施例8

[0333] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-肼基噻唑-4-羧酸叔丁酯 2的制备。参见方案1。

[0334] 将实施例1的2-溴代噻唑-4-羧酸叔丁酯1 (10.96g, 41.5mmol, 1当量) 和水合肼 (13ml, 415mmol, 10当量) 的EtOH (80mL) 溶液回流2小时。反应完成后,除去溶剂并且加入冰水。通过过滤收集形成的沉淀物,用冷水洗涤,并且在空气中干燥。粗产物 (2-肼基噻唑-4-羧酸叔丁酯2) 纯度足以用于以下反应。

[0335] 实施例9

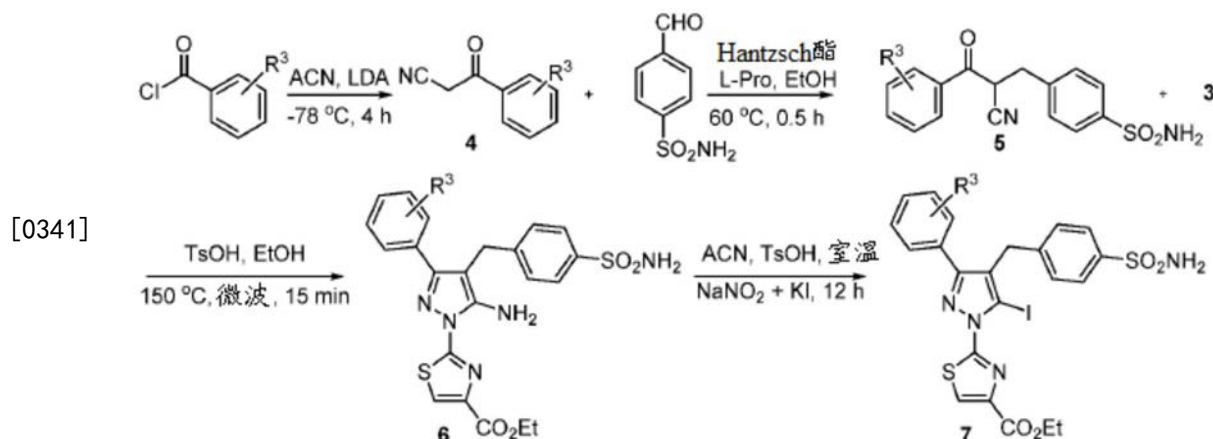
[0336] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-肼基噻唑-4-羧酸乙酯3 的制备。参见方案1。

[0337] 将溴代丙酮酸乙酯 (15.71ml, 113mmol) 加入到2-乙酰基肼硫代 甲酰胺 (15g, 113mmol) 的乙醇 (200mL) 悬浮液中并且在室温下搅拌 30分钟直到溶液变澄清,然后回流1.5小时。然后将溶液浓缩并用 20mL的MeOH和300mL乙醚搅拌。通过过滤收集黄色沉淀,用乙醚洗涤并干燥以获得为HBr盐的黄色固体 (2-肼基噻唑-4-羧酸乙酯 3)。

[0338] 实施例10

[0339] 此实施例描述了本发明的实施方案的取代的苯甲酰基乙腈4的 合成的一般程序。

[0340] 方案2



[0342] 将乙腈 (ACN) (5.33ml, 102mmol, 2当量) 滴加到 -78°C 的1摩尔 二异丙基氨基锂 (LDA) (102ml, 102mmol, 2当量) 的THF (40mL) 冷却溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,并且然后在15分钟内滴加 酰氯 (51.0mmol, 1当量) 的20mL的THF溶液。使反应物在4小时内变到室温并且然后使用1M (摩尔) HCl淬灭。将产物用乙酸乙酯萃 取。随后有机层用水和盐水洗涤并且经过 MgSO_4 干燥。将粗产物在 Biotage (Charlotte,NC) 快速系统中纯化,使用12柱体积的5%-75%乙 酸乙酯的己烷溶液洗脱以获得呈黄色固体的取代的苯甲酰基乙腈4。

[0343] 实施例11

[0344] 此实施例描述了本发明的实施方案的4-(2-氰基-3-氧代-3-芳基丙基)苯磺酰胺5的合成的一般程序。参见方案2。

[0345] 将2,6-二甲基-1,4-二氢-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(Hantzsch酯)(12.21g, 48.2mmol, 1.4当量)和L-脯氨酸(0.793g, 6.89mmol, 20 mol%)加入到3-氧代-3-苯基-丙腈4(34.4mmol, 1当量)和4-甲酰基苯磺酰胺(7.02g, 37.9mmol, 1.1当量)的乙醇(150mL)溶液中。将混合物在60℃下搅拌30分钟。然后使混合物冷却,与硅胶混合,浓缩并且在Biotage(Charlotte,NC)快速系统上纯化,使用6柱体积的20%-100%乙酸乙酯的己烷溶液,然后使用8柱体积的100%乙酸乙酯以获得呈白色固体的4-(2-氰基-3-氧代-3-芳基丙基)苯磺酰胺5。

[0346] 实施例12

[0347] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-氨基-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸酯6的合成的一般程序。参见方案2。

[0348] 将2-胍基噻唑-4-羧酸乙酯溴化氢盐(3.15g, 5.59mmol, 1当量)、4-(2-氰基-3-氧代-3-芳基丙基)苯磺酰胺(5.59mmol, 1当量)和对甲苯磺酸(2.128g, 11.19mmol, 2当量)在乙醇(15mL)中的混合物在微波中加热15分钟。通过过滤收集形成的沉淀物并且使用冷乙醇洗涤以获得呈黄色固体的纯产物(2-(5-氨基-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯6)。

[0349] 实施例13

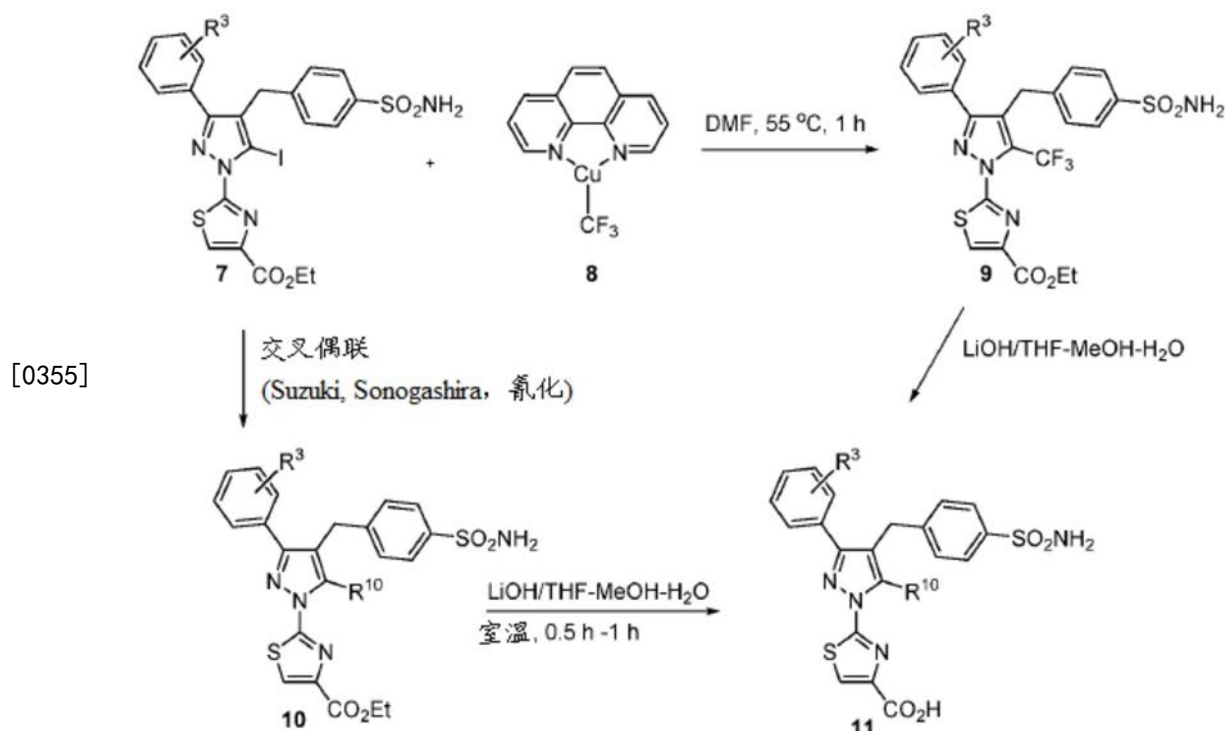
[0350] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯7的合成的一般程序。参见方案2。

[0351] 将对甲苯磺酸(5.37g, 28.2mmol, 3.5当量)加入到2-(5-氨基-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯6(8.07mmol, 1当量)的ACN(100mL)悬浮液中并且搅拌10分钟。在此时间段,溶液变得澄清,然后在室温下,在10分钟-15分钟内滴加NaNO₂(1.113g, 16.13mmol, 2当量)和KI(4.02g, 24.20mmol, 3当量)的10mL水预混合物溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在反应完成后,将减压下将过量的溶剂除去并且使用乙酸乙酯萃取粗产物。有机层随后用饱和硫代硫酸钠溶液、水和盐水洗涤。将粗产物在Biotage(Charlotte,NC)快速系统上纯化,使用高性能柱,使用20柱体积的1%-15%丙酮的二氯甲烷溶液或1%-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱以获得纯产物。

[0352] 实施例14

[0353] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯7的三氟甲基化的一般程序。

[0354] 方案3



[0356] 将2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 乙酯7 (0.4g, 0.673mmol) 7和1,10-菲咯啉)(三氟甲基)铜(I) 8 (0.316 g, 1.009mmol, 1.5当量)的混合物用氩气脱气,然后,加入DMF (2mL) 并且在55℃下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用1 摩尔HCl、水和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,浓缩并且在 Biotage (Charlotte,NC) 快速系统上纯化,使用12柱体积的20%-100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱以获得呈白色固体的2-(5-三氟甲基-3-芳基 -4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯9。

[0357] 实施例15

[0358] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯7的Suzuki偶联的一般程序。参见方案3。

[0359] 在密封的微波小瓶中,将2摩尔Na₂CO₃ (0.17mL, 0.336 mmol, 2当量)加入到2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯7 (0.168mmol, 1当量)、SILIACAT™ DPP-Pd (0.1g)、硼酸 (0.336mmol, 2当量)的二甲醚(DME) (2mL)溶液的混合物中,然后在微波中下130℃下加热30分钟。通过吹入加压空气 浓缩反应混合物。将残余物吸收在DMF (2mL)中并且与硅胶结合的 DMT一起搅拌,然后通过硫醇树脂滤筒过滤以除去任何浸出的钯。最终,将化合物在制备性HPLC上纯化以获得纯偶联产物10。

[0360] 实施例16

[0361] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(7)的Sonogashira偶联的一般 程序。参见方案3。

[0362] 在氮气气氛下,将2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯7 (0.202mmol, 1当量)、双(三苯基膦)氯化钯 (II) (0.014g, 0.020mmol, 10mol%) 和CuI (3.84mg, 0.020mmol, 10mol%) 在THF (1mL) 中的混合物加入到三乙胺(TEA) (0.169mL, 1.211mmol, 6当量),然后炔烃 (0.404mmol, 2当量)。密封小瓶并 且在80℃下搅

拌4小时。在反应完成后,使用乙酸乙酯萃取产物并 且使用1摩尔HCl和盐水洗涤有机层。将粗产物在Biotage (Charlotte, NC) 快速系统上纯化,使用20%-100%乙酸乙酯洗脱或在制备性 HPLC中纯化以获得纯偶联产物10。

[0363] 实施例17

[0364] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯7的氰化的一般程序。参见方 案3。

[0365] 将2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 乙酯7 (0.168mmol, 1当量) 和CuCN (0.023g, 0.252mmol, 1.5当量) 的二甲基亚砜 (DMSO) (0.5ml) 溶液中的混合物在160℃下在微波中加 热0.5小时。将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和的碳酸氢盐溶 液、水和盐水洗涤。将粗产物在Biotage (Charlotte, NC) 快速系统上 纯化,使用15柱体积的30%-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱以获得 纯产物10。

[0366] 实施例18

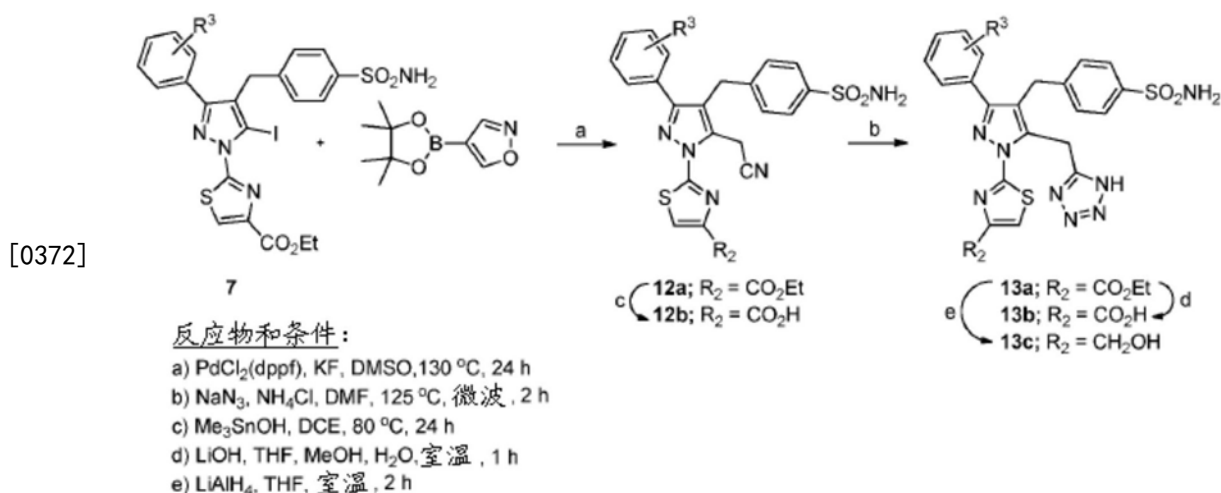
[0367] 此实施例描述了本发明的实施方案的乙酯和甲酯10的水解的一 般程序。参见方 案3。

[0368] 将LiOH的1.5摩尔水溶液加入到2-(3-芳基-4-(4-氨磺酰苄 基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯10 (0.252mmol, 1当量) 的 THF/MeOH (3mL/1.5mL) 溶液中并且在室温下搅 拌0.5-1小时。在 反应完成后,在减压下蒸发溶剂并且将残余物吸收在DMSO中。最 终化合 物11在制备性HPLC上纯化。

[0369] 实施例19

[0370] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(氰基甲基)-3-芳基 -4-(4-氨磺酰苄 基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯12a的一般程序(方 案4,步骤a)。

[0371] 方案4



[0373] 将DMSO (2.5mL) 加入到KF (0.147g, 2.52mmol, 3当量) 的0.9 mL水溶液,然后2-(5-碘代-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯7 (0.841mmol, 1当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.137g, 0.168mmol, 20mol%) 以及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂 硼杂戊烷-2-基)异噁唑 (0.246g, 1.262mmol, 1.5当量)。将混合物用 氩气鼓泡2分钟。接着,将小瓶密封并且在预热的加热块上在130℃ 下搅拌3小时,然后,加入另一部分的0.9mL的水,并将混合物在 130℃下再搅拌21小时。在反应完成后,加入硅胶结合的金属

清除剂并且搅拌30分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且通过硅胶塞过滤。将滤液用水、饱和氯化铵和盐水洗涤。将粗产物在Biotage (Charlotte, NC) 快速系统上纯化, 使用20%-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱以获得呈白色固体的纯产物2-(5-(氰基甲基)-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯12a。

[0374] 实施例20

[0375] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(氰基甲基)-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸12b的一般程序。参见方案4, 步骤c。

[0376] 将2-(5-(氰基甲基)-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯12a (0.049mmol) 和羟基三甲基锡烷 (0.018g, 0.099 mmol, 2当量) 在二氯乙烷 (DCE) 中的混合物在80℃下搅拌24小时。通过加压空气除去溶剂。将残余物吸收在DMSO中并且通过磺酸滤筒以除去三甲基锡氢氧化物。将粗产物2-(5-(氰基甲基)-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸12b在HPLC上纯化。

[0377] 实施例21

[0378] 此实施例描述了本发明的实施方案的四唑13a的合成的一般程序。参见方案4, 步骤b。

[0379] 将2-(5-(氰基甲基)-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯12a (0.414mmol, 1当量)、 NH_4Cl (0.066g, 1.241 mmol, 3当量) 和 NaN_3 (0.081g, 1.241mmol, 3当量) 在DMF (2ml) 中的混合物在125℃下在微波下加热2小时。将产物在反相快速系统上纯化以获得纯产物13a。

[0380] 实施例22

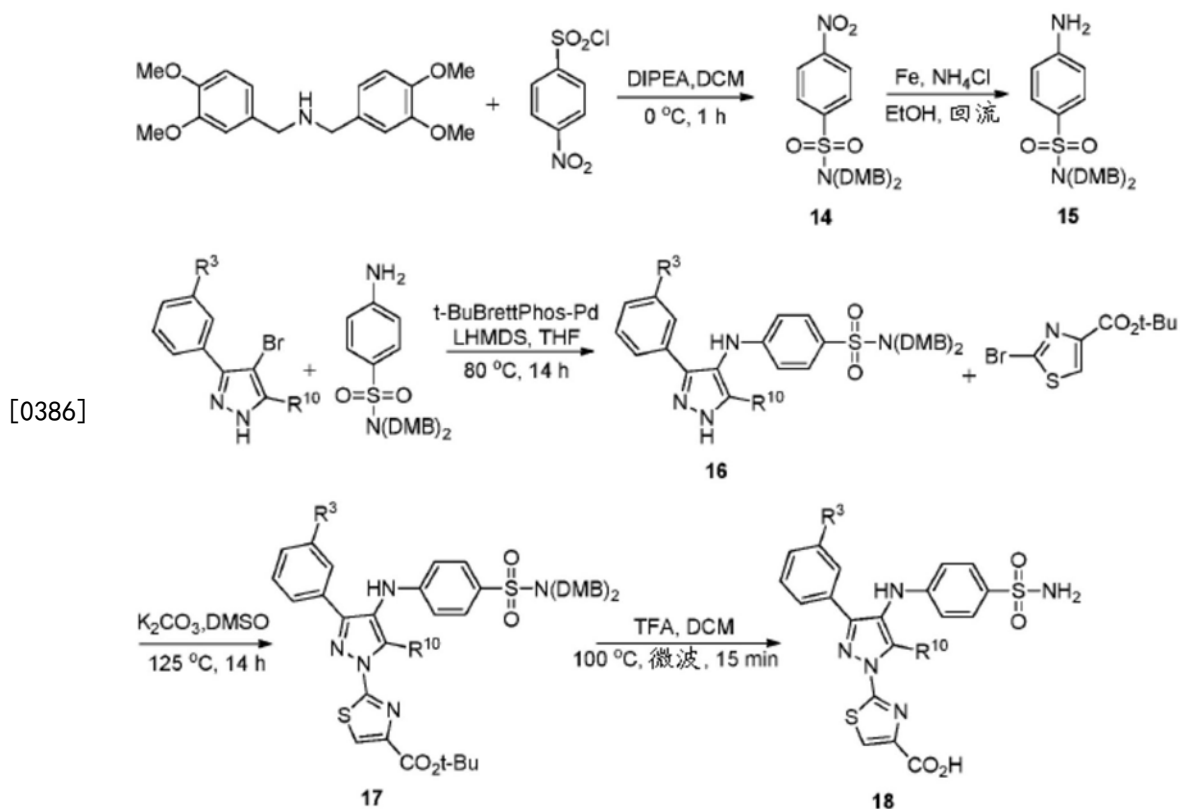
[0381] 此实施例描述了本发明的实施方案的四唑衍生物13c的合成的一般程序。参见方案4, 步骤e。

[0382] 在冷却后, 将2-(5-((1H-四唑-5-基)甲基)-3-芳基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯13a (0.091mmol, 1当量) 的THF (3ml) 溶液加入到 LiAlH_4 (0.363ml, 0.363mmol, 4当量) 中。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 并且然后用水淬灭。将残余物悬浮在DCM/MeOH混合物中并且通过硅胶塞过滤。将在蒸发溶剂后获得的粗产物13c在制备性HPLC上纯化。

[0383] 实施例23

[0384] 此实施例描述了本发明的实施方案的N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)-4-硝基苯磺酰胺14的制备。参见方案5, 第一步骤。

[0385] 方案5



[0387] 在冷却后,将4-硝基苯-1-磺酰氯(1.746g,7.88mmol,1当量)加入到双(3,4-二甲氧基苄基)胺(2.5g,7.88mmol,1当量)和Hünig碱(2.75ml,15.75mmol,2当量)的DCM(15ml)溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时。将在蒸发溶剂后获得的粗产物在Biotage(Charlotte,NC)快速系统上纯化,使用25%-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱以获得呈黄色固体的N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)-4-硝基苯磺酰胺14。产率(2.85g,72%)。

[0388] 实施例24

[0389] 此实施例描述了本发明的实施方案的4-氨基-N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺15的制备。参见方案5,第二步骤。

[0390] 将氯化铵(0.8g,14.92mmol)的10mL水溶液和铁粉(1.389g,24.87mmol)加入到N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)-4-硝基苯磺酰胺14(2.5g,4.97mmol,1当量)的乙醇(50mL)悬浮液中。将反应混合物在85°C下搅拌过夜。将反应混合物用甲醇稀释并且通过硅藻土TM垫过滤。将滤液浓缩,用碳酸氢盐中和并且用DCM萃取。将DCM层用碳酸氢盐和盐水洗涤。将粗产物在Biotage(Charlotte,NC)快速系统上纯化,使用1-15%MeOH(氨化)的DCM溶液洗脱以获得呈白色固体的4-氨基-N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺15。产率(2.2g,94%)。

[0391] 实施例25

[0392] 此实施例描述了本发明的实施方案的N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)-4-((3-芳基-1H-吡唑-4-基)氨基)-苯磺酰胺16的制备。参见方案5,第三步骤。

[0393] 将微波(MW)小瓶中的4-溴代-3-芳基-1H-吡唑(1.569mmol,1当量)、4-氨基-N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺15(1.038g,2.197mmol,1.4当量)、叔丁基BrettPhos(CAS#1160861-53-9)(Stem Chemicals,Newburyport,MA,目录号15-1164)(0.038g,0.078mmol,5mol%)和叔丁基BrettPhos钯环(CAS#1148148-01-9)(Stem Chemicals,Newburyport,MA,目录号46-0325)(0.067g,0.078mmol,5mol%)的混合物使用氩气吹扫,

并且然后,加入THF(4 ml),然后六甲基二硅基氨基锂(LHMDS)(2.62ml,3.92mmol,2.5 当量)。将混合物在预热块中在80℃下搅拌14小时。将反应混合物 倾入酸化水(1m HCl)中并且使用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐 水洗涤。将粗产物N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)-4-((3-芳基-1H-吡唑-4-基)氨基)-苯磺酰胺16在Biotage(Charlotte,NC)快速系统上纯化,使用30%-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。

[0394] 实施例26

[0395] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(4-((4-(N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基)苄基)-氨基)-3-芳基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯17的一般制备。参见方案5,第四步骤。

[0396] 将N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)-4-((3-芳基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯磺酰胺16(0.732mmol,1当量)、K₂CO₃(0.202g,1.464mmol)和2-溴代噻唑-4-羧酸叔丁酯(0.213g,0.805mmol,1.1当量)在DMSO(1.5 mL)中的混合物在125℃下搅拌12小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土TM垫过滤。将滤液用饱和氯化铵和盐水洗涤。将粗产物2-(4-((4-(N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基)苄基)-氨基)-3-芳基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯17在Biotage(Charlotte,NC)快速系统上纯化,使用40%-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。

[0397] 实施例27

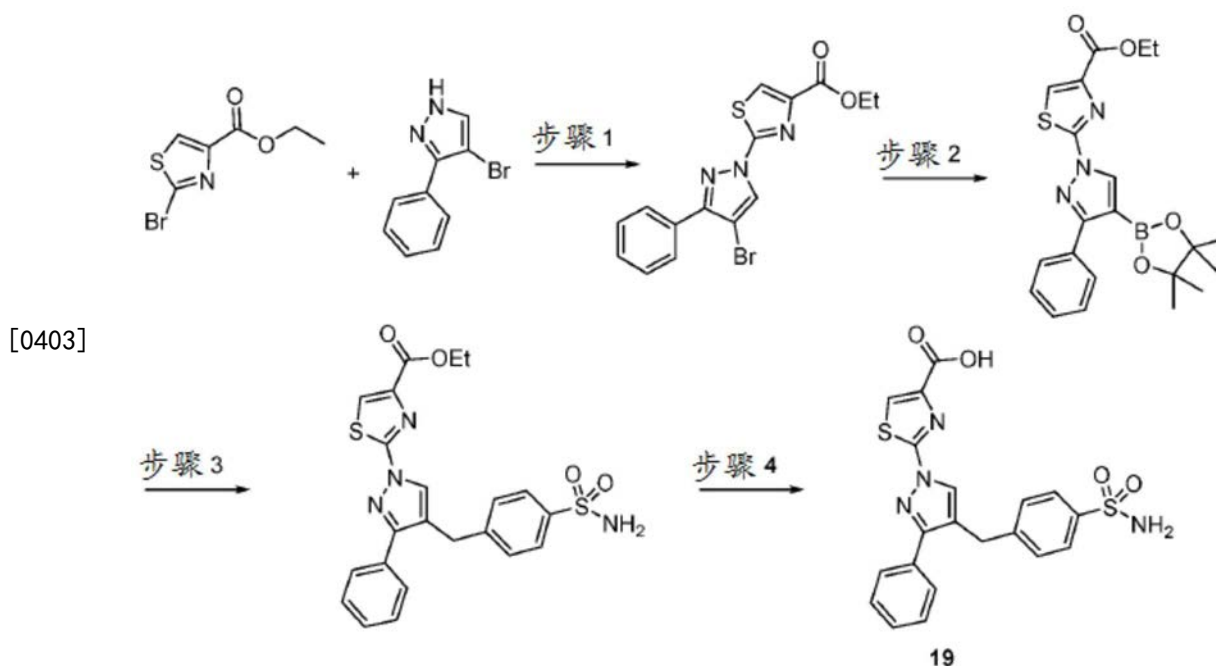
[0398] 此实施例描述了本发明的实施方案的(N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)和叔丁基的去保护以及化合物18的合成的一般程序。参见方案5,第五步骤。

[0399] 在正常吸光度下,将2-(4-((4-(N,N-双(3,4-二甲氧基苄基)氨磺酰基)-苄基)氨基)-3-芳基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯(0.251mmol) 17的DCM(1.5mL)和三氟乙酸(TFA)(1.5mL)的混合物的溶液在100℃下在微波下加热15分钟。通过加压空气除去溶剂,将粗产物18溶解在DMSO中并且然后使用制备性HPLC纯化。

[0400] 实施例28

[0401] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸19的合成。

[0402] 方案6



[0404] 步骤1: 2-(4-溴代-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0405] 将2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯(1058mg, 4.48mmol)、3-溴代-4-苯基-1H-吡咯(995mg, 4.48mmol)和 K_2CO_3 (929mg, 6.72mmol)置于微波管中。将管密封并且加入DMSO(4ml)。将混合物在120℃下加热4小时。将混合物倾入剧烈搅拌的 H_2O (100mL)中,并且过滤固体,用 H_2O 研磨并干燥。将固体再次溶解在EtOAc中并且过滤。一些未溶解的物质是水解酸。将滤液浓缩并且使用大约3%EtOAc/己烷研磨以得到2-(4-溴代-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(1329 mg, 3.51mmol, 78%收率)。

[0406] 步骤2: 2-(3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0407] 将2-(4-溴代-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(378mg, 1 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)(330 mg, 1.300mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (73.2mg, 0.100mmol)以及乙酸钾(294mg, 3.00mmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用 N_2 再次填充(2-3次)。然后,加入1,4-二噁烷(4ml)并且在95℃(预热)下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,并且通过硅藻土TM过滤并且使用EtOAc洗脱。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将10%-25%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到产物,将所述产物使用少量己烷研磨然后干燥得到呈固体的2-(3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(540 mg, 0.762mmol, 76%收率)。所述产物包含约40%的还原(de-Br)产物,其不经过进一步纯化用于下一步骤。

[0408] 步骤3: 2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯

[0409] 将2-(3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(70.9mg, 0.1mmol)、4-(溴代甲基)苯磺酰胺(25.01mg, 0.100mmol)和 $Pd(Ph_3P)_4$ (11.56mg, 10.00 μ mol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用 N_2 再次填充(2-3次)。加入甲苯(0.75ml, 比例:2.500)/EtOH(0.3ml, 比例:1.000)的混合物,并且然后,加入2N Na_2CO_3 (水溶液)(0.3ml, 0.6mmol, 6当量)。将混合物在80℃(预热)下搅拌2小时。分离有机层并且用EtOAc(2mLx3)萃取水层。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层并过滤。在除去溶剂

后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将30%-60%EtOAc/己烷 用作洗脱液以得到呈白色固体的2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(29mg,0.062mmol,61.9%收率)。

[0410] 步骤4:2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(19)的合成

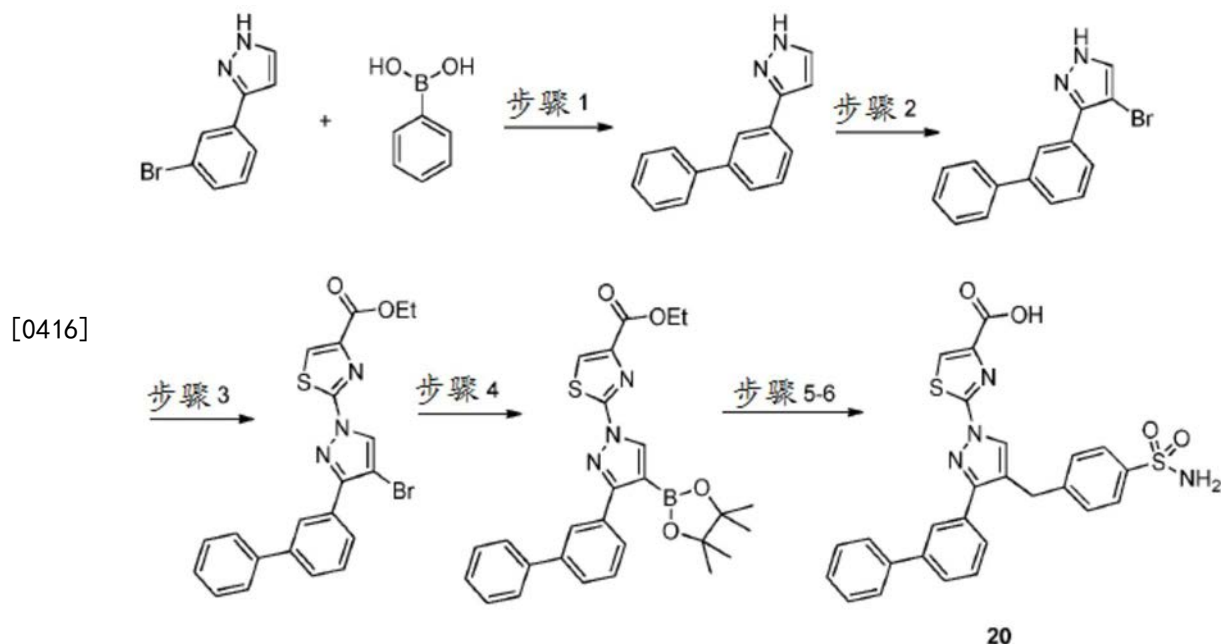
[0411] 向2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(26 mg, 0.055mmol)的THF(1ml)溶液加入LiOH_(水溶液)(在H₂O中1.5N, 0.4mL,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入1N HCl_(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且直到水层的pH为约4。然后,加入己烷(5mL)并且过滤所得固体,用H₂O(1mLx2)、己烷(2mLx2) 研磨并干燥以得到2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸19(21mg,0.048mmol,86%收率)。

[0412] 化合物足够纯并且直接提交(19mg)到系统。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.18(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.80-7.71(m, 2H), 7.72-7.63(m, 2H), 7.52-7.37(m, 5H), 7.28(s, 2H), 4.15(s, 2H); MS (M+H)⁺ = 441。

[0413] 实施例29

[0414] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸20的合成。

[0415] 方案7



[0417] 步骤1:3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑的合成

[0418] 将3-(3-溴代苯基)-1H-吡唑(1115mg,5mmol)、苯基硼酸(914 mg,7.50mmol)、PdCl₂(dppf)(366mg,0.500mmol)以及K₂CO₃(2073mg,15.00mmol)置于2颈烧瓶中。除去空气,并且用N₂再次 填充(2-3次)。然后,加入1,4-二噁烷(12mL,比例:2.000)和水(6 mL,比例:1.000)的混合物并且在95°C(预热)下搅拌5小时。分离有机层并且用EtOAc(5mLx2)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层 并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将30%-40%-50%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑(1050mg,4.77mmol,95%收率)。

[0419] 步骤2:3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑的合成

[0420] 向3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑(1050mg, 4.77mmol)的DMF (7.5ml)溶液加入NBS(891mg, 5.01mmol)。将混合物在室温下搅拌 1小时。将混合物倾入EtOAc/H₂O/饱和Na₂CO₃ (水溶液) (50mL/30mL/20 mL)。将有机层用H₂O (50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且过滤、在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将20%-30%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑(1200mg, 4.01mmol, 84%收率)。

[0421] 步骤3:2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0422] 将2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯(472mg, 2mmol)、3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑(596mg, 2.000mmol)和K₂CO₃(415mg, 3.00mmol)置于微波管中。将管密封并且加入DMSO(4ml)。将混合物在130℃下加热4小时。将混合物倾入H₂O(100mL)中,并且过滤固体,用H₂O研磨并干燥。将固体溶解在EtOAc中并且过滤。未溶解的材料是水解酸(21, 大约110mg, 含少量杂质)。将滤液浓缩并且使用大约5%EtOAc/己烷研磨以得到420mg的纯产物。将溶液浓缩并且与来自初始水层的萃取物合并,并且然后通过硅胶色谱法纯化,将20-30%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到210mg的另一个产物。获得共计630mg的2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(630mg, 1.387mmol, 69.3%收率)。

[0423] 步骤4:2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0424] 将2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(454mg, 1mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)(381mg, 1.500mmol)、PdCl₂(dppf)(73.2mg, 0.100mmol)以及乙酸钾(294mg, 3.00mmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用N₂再次填充(2-3次)。然后,加入1,4-二噁烷(4ml)并且在95℃(预热)下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,并且通过硅藻土TM过滤并且使用EtOAc洗脱。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将10%-25%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到产物,将所述产物使用少量己烷研磨然后干燥得到呈固体的2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(450mg, 0.494mmol, 49.4%收率)。产物包含约45%的还原(de-Br)产物。

[0425] 步骤5:2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0426] 将2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(91mg, 0.1mmol)、4-(溴代甲基)苯磺酰胺(25.01mg, 0.100mmol)和Pd(Ph₃P)₄(11.56mg, 10.00μmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用N₂再次填充(2-3次)。加入甲苯(0.75ml, 比例:2.500)/EtOH(0.3ml, 比例:1.000)的混合物,并且然后,加入2N Na₂CO₃ (水溶液) (0.3ml, 0.6 mmol, 6当量)。将混合物在80℃(预热)下搅拌2小时。分离有机层并且用EtOAc(2mLx3)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将30%-60% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到呈白色固体的2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯20(35mg, 0.064mmol, 64.3%收率)。收集来自反应和/或来自先前

步骤的一些 还原产物 (大约30mg) 并且经受水解以得到22 (参见实施例31, 方案 7A)。

[0427] 步骤6: 2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (20) 的合成

[0428] 向2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (35mg, 0.064mmol) 的THF (1ml) 溶液加入LiOH (水溶液) (在H₂O中1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2 小时。然后, 加入1N HCl_(水溶液) (大约0.6mL-0.65mL) 并且水层的pH 为约4。然后, 加入己烷 (5mL) 并且过滤所得固体, 用H₂O (1mLx2) 并且然后己烷 (2mLx2) 研磨并干燥以得到2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸20 (28mg, 0.054 mmol, 84% 收率)。

[0429] 化合物足够纯并且直接提交 (24mg) 到系统。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.57 (d, J=7.6Hz, 3H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.37 (dd, J=8.4, 6.3Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 4.21 (s, 2H); MS (M+H)⁺=517。

[0430] 实施例30

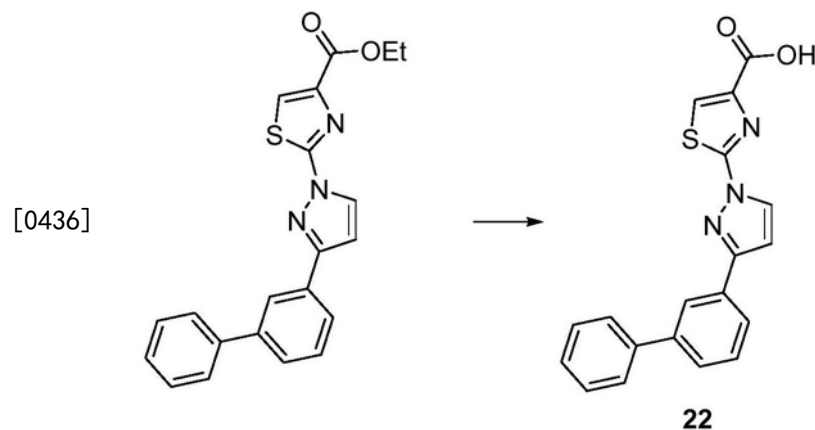
[0431] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA21的合成。

[0432] 通过反相色谱法再次纯化实施例28中的步骤3的副产物以得到 2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 21。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.85 (dd, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.79 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.72 (dd, J=7.5, 1.7Hz, 2H), 7.63 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H); MS (M+H)⁺=427

[0433] 实施例31

[0434] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 22的合成。参见方案7A。

[0435] 方案7A



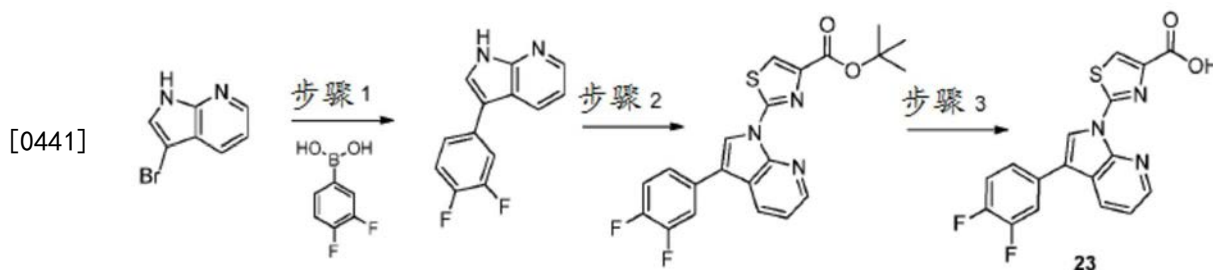
[0437] 向2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (30 mg, 0.080mmol) 的THF (1ml) 溶液加入LiOH_(水溶液) (在H₂O中1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后, 加入1N HCl_(水溶液) (大约0.6mL-0.65mL) 并且水层的pH为约4。然后, 加入己烷 (5mL), 并且过滤所得固体, 用H₂O (1mLx2) 并且然后己烷 (2mL x2) 研磨并干燥。产物仍包含少量的杂质, 将所述产物溶解在DMF 中, 通过过滤器过滤并且提交以纯化以得到2-

(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 22 (0.8mg, 1.734 μ mol, 2.170%收率)。MS (M+H)⁺=348。

[0438] 实施例32

[0439] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 23的合成。

[0440] 方案8



[0442] 步骤1: 3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的合成

[0443] 将3-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (788mg, 4mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸 (758mg, 4.80mmol)、PdCl₂(dppf) (146mg, 0.200mmol) 以及K₂CO₃ (1658mg, 12.00mmol) 置于2颈烧瓶中。除去空气, 并且用N₂再次填充 (2-3次)。然后, 加入1,4-二噁烷 (12ml, 比例: 2.000) 和水 (6ml, 比例: 1.000) 的混合物并且在95℃ (预热) 下搅拌3小时。分离有机层并且用EtOAc (5mLx2) 萃取水层。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机物并过滤。在除去溶剂后, 将产物通过硅胶色谱法纯化, 将 30%-40% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (260mg, 1.129mmol, 28.2%收率)。

[0444] 步骤2: 2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯的合成

[0445] 将3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (50.6mg, 0.220 mmol)、2-溴代噻唑-4-羧酸叔丁酯 (52.8mg, 0.2mmol)、(1S,2S)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺 (5.69mg, 0.040mmol)、CuI (3.81mg, 0.020mmol) 以及K₃PO₄ (127mg, 0.600mmol) 置于微波管中。除去空气, 并且用N₂再次填充 (3次)。接着加入甲苯 (2ml) 并且 在110℃下搅拌混合物过夜。在冷却至室温后, 将混合物用EtOAc (3 mL) 稀释, 并且通过硅藻土过滤并且使用EtOAc洗脱。将滤液浓缩 并且使混合物通过硅胶色谱法纯化, 将10%-30% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯 (75mg, 0.181mmol, 91%收率)。此材料包含一些Br起始原料, 并且杂质用于去保护, 并在下一步中纯化。

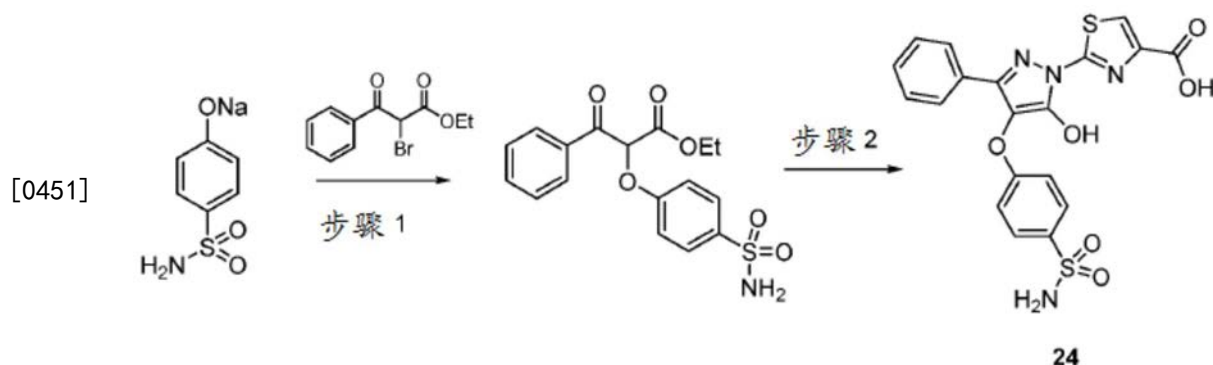
[0446] 步骤3: 2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA (23)的合成

[0447] 向2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯 (75mg, 0.181mmol) 的1,4-二噁烷 (1ml) 溶液加入HCl (在二噁烷中4M, 1mL, 4mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。浓缩混合物并且将粗产物溶解在DMF中, 通过过滤器过滤并且提交以纯化以得到2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 23 (1.6mg, 3.39 μ mol, 1.871%收率)。MS (M+H)⁺=358。

[0448] 实施例33

[0449] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-羟基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 24的合成。

[0450] 方案9



[0452] 步骤1:3-氧代-3-苯基-2-(4-氨基磺酰苯氧基)丙酸乙酯的合成

[0453] 向4-氨基磺酰苯酚钠(195mg,1mmol)和2-溴代-3-氧代-3-苯基丙酸乙酯(298mg,1.100mmol)的混合物加入EtOH(1ml)。将混合物在室温下搅拌30分钟。浓缩混合物并且通过硅胶色谱法纯化,将30%-50%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到3-氧代-3-苯基-2-(4-氨基磺酰苯氧基)丙酸乙酯(66mg,0.182mmol,18.16%收率)。

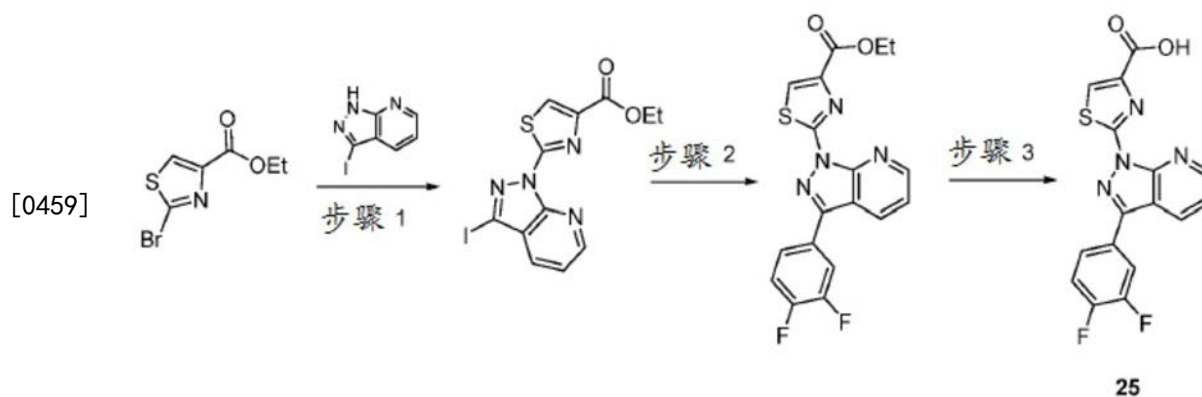
[0454] 步骤2:得到2-(5-羟基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA (24)的合成

[0455] 将3-氧代-3-苯基-2-(4-氨基磺酰苯氧基)丙酸乙酯(66mg,0.182 mmol)、2-胍基噻唑-4-羧酸乙酯(34.0mg,0.182mmol)和p-TsOH (34.5mg,0.182mmol)以及加入EtOH(2ml)置于微波管中。将管密封并且在150℃下加热20分钟。通过空气吹扫去除溶剂,并且然后,加入THF(1mL)和1.5N LiOH_(水溶液)(1mL,1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后,加入1N HCl_(水溶液)(大约1.5mL-1.55 mL)(水层的pH为大约3)并且使用EtOAc(3mLx4)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层,过滤并且浓缩。将粗产物溶解在DMF中并且提交以纯化以得到2-(5-羟基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 24(20.8mg,0.036mmol,20.00%收率)。MS (M+H)⁺=459

[0456] 实施例34

[0457] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸25的合成。

[0458] 方案10



[0460] 步骤1:2-(3-碘代-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0461] 将2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯(472mg, 2mmol)、3-碘代-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(515mg, 2.100mmol)和 K_2CO_3 (304mg, 2.200mmol)置于微波管中。将管密封并且加入DMSO(2ml)。将混合物在140℃下加热2小时。将混合物倾入EtOAc/ H_2O (30mL/30mL)。干燥(Na_2SO_4)有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将30%-50%-80% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(3-碘代-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(328mg, 0.820mmol, 41.0%收率)。

[0462] 步骤2:2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0463] 将2-(3-碘代-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(40.0 mg, 0.1mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸(31.6mg, 0.200mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (7.32mg, 10.00 μ mol)以及 K_2CO_3 (69.1mg, 0.500mmol)置于2颈烧瓶中。除去空气,并且用 N_2 再次填充(2-3次)。然后,加入1,4-二噁烷(1mL, 比例:2.000)和水(0.5mL, 比例:1.000)的混合物并且在95℃(预热)下搅拌3小时。分离有机层并且用EtOAc(5mLx3)萃取水层。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将40%-70%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(11mg, 0.028mmol, 28.5%收率)。

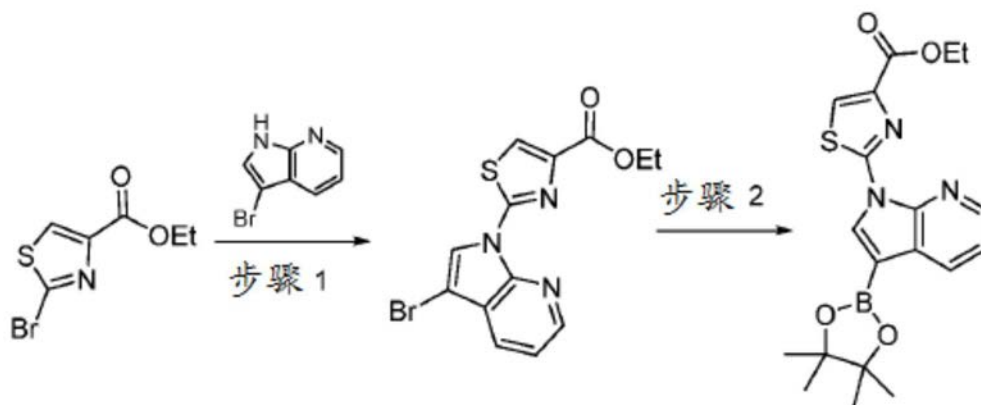
[0464] 步骤3:2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸(25)的合成

[0465] 向2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(10mg, 0.026mmol)的THF(1mL)溶液加入 $LiOH$ _(水溶液)(在 H_2O 中 1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入1N HCl _(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且水层的pH为约4。然后,加入己烷(5mL)并且过滤所得固体,使用己烷(2mLx2)研磨并干燥以得到2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸25(6mg, 0.017mmol, 64.7%收率)。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.16(s, 1H), 8.88-8.78(m, 2H), 8.33(s, 1H), 8.15(ddd, $J=11.7, 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.05-7.97(m, 1H), 7.68(dt, $J=10.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.60(dd, $J=8.1, 4.6$ Hz, 1H); MS ($M+H$) $^+$ =359。

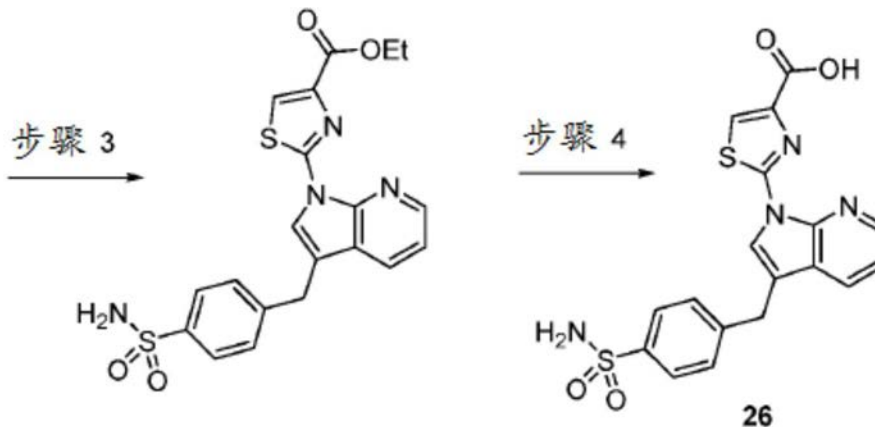
[0466] 实施例35

[0467] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸26的合成。

[0468] 方案11



[0469]



[0470] 步骤1:2-(3-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0471] 将2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯(944mg,4mmol)、3-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(867mg,4.40mmol)和 K_2CO_3 (663mg,4.80mmol)置于微波管中。将管密封并且加入DMSO(7.5ml)。将混合物在150℃下加热3小时。将混合物倾入EtOAc/H₂O(30mL/30mL)。干燥(Na_2SO_4)有机物并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化(两次),将10%-20% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(3-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(587mg,1.667mmol,41.7%收率)。

[0472] 步骤2:2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0473] 将2-(3-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(352 mg,1mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)(330mg,1.300mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (73.2mg,0.100mmol)以及AcOK(294mg,3.00mmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用 N_2 再次填充(2-3次)。然后,加入1,4-二噁烷(3ml)并且在95℃(预热)下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,并且通过硅藻土TM过滤并且使用EtOAc洗脱。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将10%-25%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到产物,将所述产物使用少量己烷研磨以得到呈固体的2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(293 mg,0.734mmol,73.4%收率)。

[0474] 步骤3:2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0475] 将2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(39.9mg,0.1mmol)、4-(溴代甲基)苯磺酰胺(25.01mg,0.100mmol)和Pd(Ph₃P)₄(11.56mg,10.00μmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用N₂再次填充(2-3次)。加入甲苯(0.75ml,比例:2.500)/EtOH(0.3ml,比例:1.000)的混合物,并且然后,加入2N Na₂CO₃(水溶液)(0.3mL,0.6mmol,6当量)。将混合物在80℃(预热)下搅拌2小时。分离有机层并且用EtOAc(2mLx3)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将30%-80%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到呈白色固体的2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(28mg,0.063mmol,63.3%收率)。

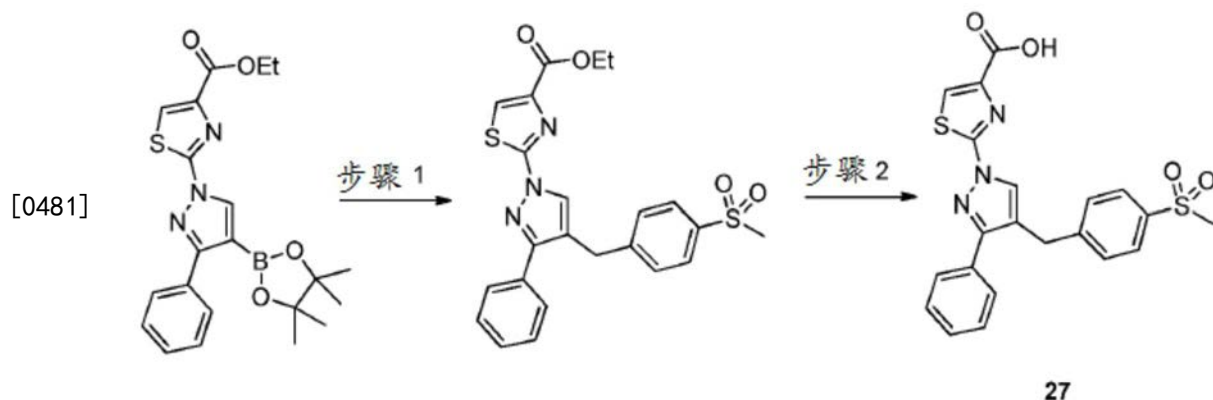
[0476] 步骤4:2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸(26)的合成

[0477] 向2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(28mg,0.063mmol)的THF(1ml)溶液加入LiOH(水溶液)(在H₂O中1.5N,0.4mL,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入1N HCl(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且水层的pH为约4。然后,加入己烷(5mL)并且过滤所得固体,用H₂O(1mLx2)并且然后己烷(2mLx2)研磨并干燥以得到2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸26(21mg,0.051mmol,80%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.04(s,1H),8.46(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.19(s,1H),8.09(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),8.07(s,1H),7.80-7.72(m,2H),7.58(d,J=8.2Hz,2H),7.32(dd,J=7.9,4.8Hz,1H),7.27(s,2H),4.23(s,2H);MS(M+H)⁺=415。

[0478] 实施例36

[0479] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(4-(4-(甲磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸27的合成。

[0480] 方案12



[0482] 步骤1:2-(4-(4-(甲磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0483] 将2-(3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(70.9mg,0.1mmol)、1-(溴代甲基)-4-(甲磺酰基)苯(24.91mg,0.100mmol)和Pd(Ph₃P)₄(11.56mg,10.00μmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用N₂再次填充(2-3次)。加入甲苯(0.75ml,比例:2.500)/EtOH(0.3ml,比例:1.000)的混合物,并且然后,加入2N Na₂CO₃(水溶液)(0.3mL,0.6mmol,6当量)。将混合物在80℃(预热)下搅拌2小时。分离有机层并且用EtOAc(2mLx3)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过

滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将25%-50% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到呈白色固体的2-(4-(4-(甲磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(35mg,0.075mmol,74.9%收率)。

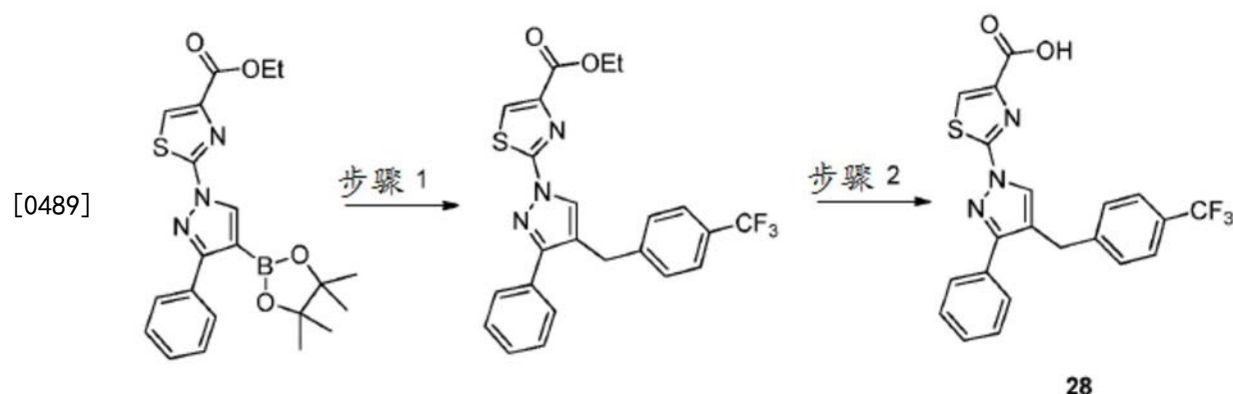
[0484] 步骤2:2-(4-(4-(甲磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(27)的合成

[0485] 向2-(4-(4-(甲磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(35mg,0.075mmol)的THF(1ml)溶液加入LiOH_(水溶液)(在H₂O中1.5N,0.4mL,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入1N HCl_(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且水层的pH为约4。然后,加入己烷(5mL)并且过滤所得固体,用H₂O(1mLx2)并且然后己烷(2mLx2)研磨并干燥以得到2-(4-(4-(甲磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸27(30mg,0.068mmol,91%收率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ13.17(s,1H),8.34(s,1H),8.23(d,J=1.7Hz,1H),7.86-7.79(m,2H),7.70-7.62(m,2H),7.53-7.37(m,5H),4.19(s,2H),3.17(s,3H);MS(M+H)⁺=440。

[0486] 实施例37

[0487] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-苯基-4-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 28的合成。

[0488] 方案13



[0490] 步骤1:2-(3-苯基-4-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0491] 将2-(3-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(70.9mg,0.1mmol)、1-(溴代甲基)-4-(三氟甲基)苯(23.90mg,0.100mmol)和Pd(Ph₃P)₄(11.56mg,10.00 μmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用N₂再次填充(2-3次)。加入甲苯(0.75mL,比例:2.500)/EtOH(0.3mL,比例:1.000)的混合物,并且然后,加入2N Na₂CO₃_(水溶液)(0.3mL,0.6 mmol,6当量)。将混合物在80℃(预热)下搅拌2小时。分离有机层并且用EtOAc(2mLx3)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将10%-25% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到呈白色固体的2-(3-苯基-4-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(58mg,0.070mmol,69.7%收率)。将此材料与还原产物混合,并且直接用于水解并在下一步骤纯化。

[0492] 步骤2:2-(3-苯基-4-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA(28)

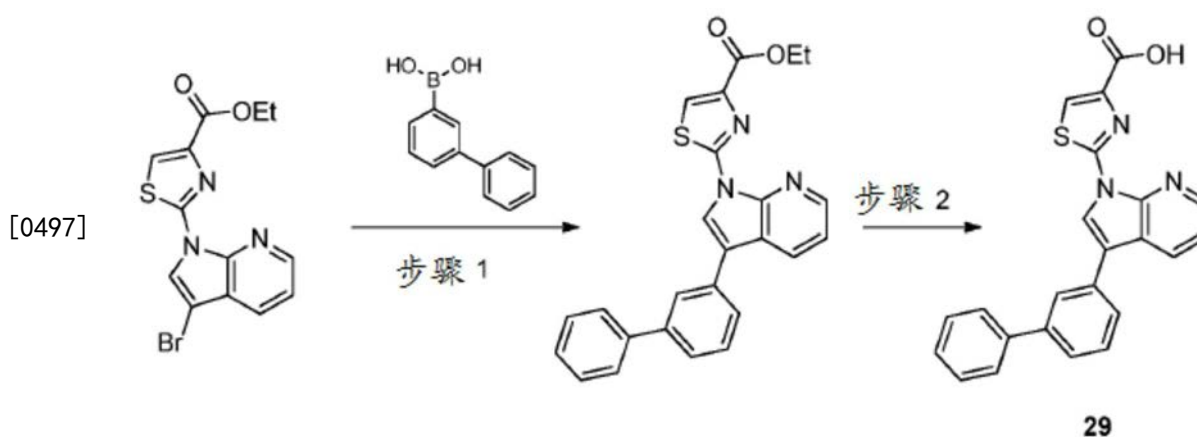
的合成

[0493] 向2-(3-苯基-4-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(58mg, 0.070mmol)的THF(1ml)溶液加入LiOH_(水溶液)(在H₂O中 1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后, 加入1N HCl_(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且水层的pH为约4。然后, 浓缩混合物并且将残余物溶解在DMF中, 通过过滤器过滤并且提交以纯化以得到2-(3-苯基-4-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 28(13mg, 0.024mmol, 34.3%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.17(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.69-7.59(m, 4H), 7.50-7.36(m, 5H), 4.18(s, 2H); MS (M+H)⁺=430。

[0494] 实施例38

[0495] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 29的合成。

[0496] 方案14



[0498] 步骤1: 2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0499] 将2-(3-溴代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(35.2 mg, 0.1mmol)、[1,1'-联苯基]-3-基硼酸(39.6mg, 0.200mmol)、PdCl₂(dppf)(7.32mg, 10.00μmol)以及K₂CO₃(69.1mg, 0.500mmol)置于2颈烧瓶中。除去空气, 并且用N₂再次填充(2-3次)。然后, 加入1,4-二噁烷(1mL, 比例:2.000)和水(0.5mL, 比例:1.000)的混合物并且在95℃(预热)下搅拌3小时。分离有机层并且用EtOAc(5mLx 3)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后, 将产物通过硅胶色谱法纯化, 将40%-70%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(30mg, 0.053mmol, 52.9%收率)。此产物包含一些杂质并且不经过进一步纯化即用于下一步骤。

[0500] 步骤2: 2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA (29)的合成

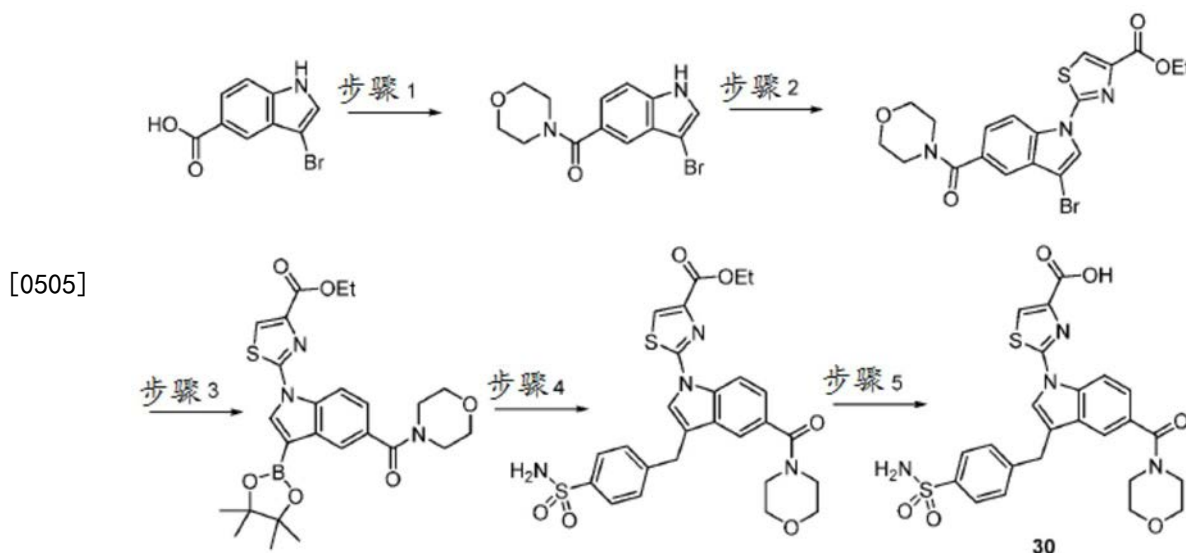
[0501] 向2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(30mg, 0.071mmol)的THF(1ml)溶液加入LiOH_(水溶液)(在H₂O中1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。然后, 加入1N HCl_(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且水层的pH为约4。浓缩混合物并且将残余物溶解在DMF中, 通过过滤器过滤并且提交以纯化以给2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 29(2.1mg, 4.11

μmol , 5.82% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.68 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 1H); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 398。

[0502] 实施例39

[0503] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸30的合成。

[0504] 方案15



[0506] 步骤1: (3-溴代-1H-吡啶-5-基)(吗啉代)甲酮的合成

[0507] 向3-溴代-1H-吡啶-5-羧酸(960mg, 4mmol)和HATU(2281 mg, 6.00mmol)的混合物加入DMF(5ml)并且然后吗啉(697mg, 8.00mmol)以及Hünig碱(1.048ml, 6.00mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时。将混合物倾入EtOAc/ H_2O (60mL/60mL)。干燥(Na_2SO_4)有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将50%-100%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到(3-溴代-1H-吡啶-5-基)(吗啉代)甲酮(1204mg, 3.89mmol, 97%收率)。

[0508] 步骤2: 2-(3-溴代-5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0509] 将2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯(425mg, 1.800mmol)、(3-溴代-1H-吡啶-5-基)(吗啉代)甲酮(464mg, 1.5mmol)和 K_2CO_3 (415mg, 3.00 mmol)置于微波管中。将管密封并且加入DMSO(3ml)。将混合物在125℃加热过夜。将混合物倾入剧烈搅拌的 H_2O (100mL)中,并且过滤固体,用 H_2O 研磨并干燥。向固体加入己烷(30mL)并且对混合物进行超声处理并且过滤。将固体干燥以得到2-(3-溴代-5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(485mg, 1.045mmol, 69.6%收率)。

[0510] 步骤3: 2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0511] 将2-(3-溴代-5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(464 mg, 1mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)(381mg, 1.500mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (73.2mg, 0.100mmol)以及乙酸钾(294mg, 3.00mmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用 N_2 再次填充(2-3次)。然后,加入1,4-二噁烷(3ml)并

且在 95℃ (预热) 下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,并且通过硅藻土TM过滤并且使用EtOAc洗脱。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将40%-100%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到产物,将所述产物使用少量己烷研磨以得到呈固体的2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(360 mg, 0.669mmol, 66.9%收率)。此材料包含非常少量的还原(de-Br)产物,~5%,并且不经过进一步纯化即使用。

[0512] 步骤4:2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0513] 将2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(77mg, 0.15mmol)、4-(溴代甲基)苯磺酰胺(49.9mg, 0.200mmol)和Pd(Ph₃P)₄(17.33mg, 0.015mmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用N₂再次填充(2-3次)。加入甲苯(0.75ml, 比例:2.500)/EtOH(0.3ml, 比例:1.000)的混合物,并且然后,加入2N Na₂CO₃(水溶液)(0.3mL, 0.6mmol, 4当量)。将混合物在80℃(预热)下搅拌2小时。分离有机层并且用EtOAc(2mLx3)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将90%-100%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到呈白色固体的2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(70mg, 0.126mmol, 84%收率)。

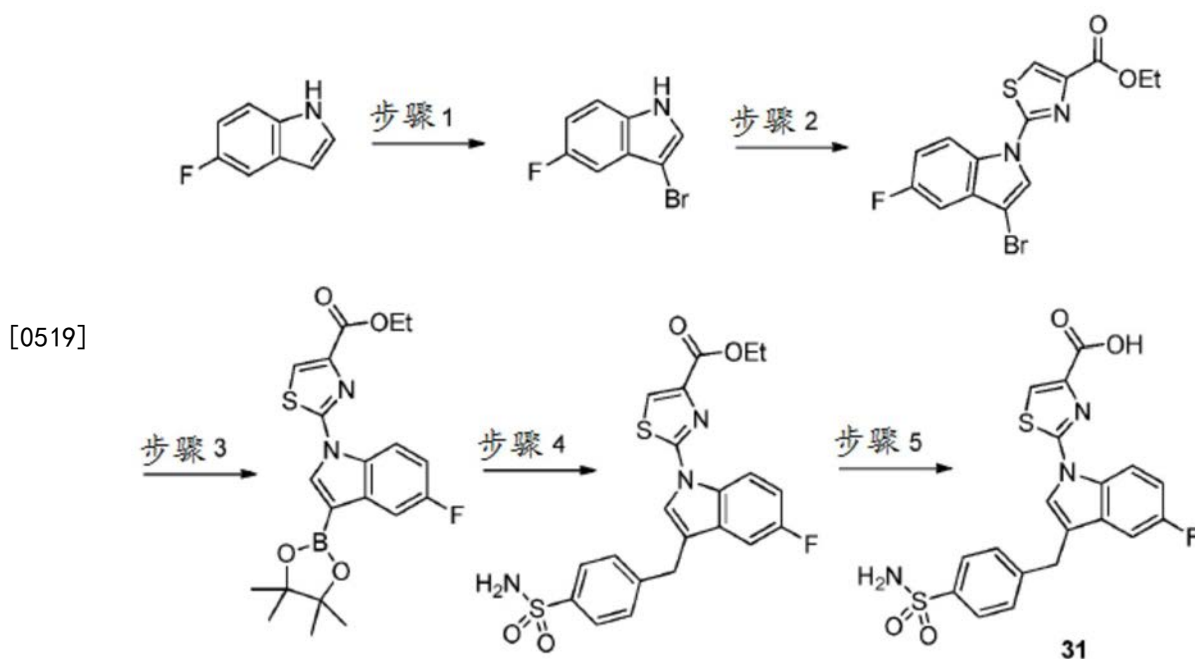
[0514] 步骤5:2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸(30)的合成

[0515] 向2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(65mg, 0.117mmol)的THF(1ml)溶液加入LiOH(水溶液)(在H₂O中1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入1N HCl(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且水层的pH为约4。然后,加入己烷(5mL),并且过滤所得固体,用H₂O(1mLx2)并且然后己烷(2mLx2)研磨并干燥。收集固体并且加入10%CH₂Cl₂/己烷(15mL),并且对混合物进行超声处理并且过滤。将固体干燥以得到2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸30(19mg, 0.036mmol, 30.8%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.20(s, 1H), 8.40(d, J=8.5Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.55(d, J=8.0Hz, 2H), 7.43(d, J=8.6Hz, 1H), 7.25(s, 2H), 4.21(s, 2H), 3.76-3.34(m, 8H); MS (M+H)⁺=527。

[0516] 实施例40

[0517] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-氟代-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸31的合成。

[0518] 方案16



[0520] 步骤1:3-溴代-5-氟代-1H-吲哚的合成

[0521] 向0℃的5-氟代-1H-吲哚(1351mg,10mmol)的CHCl₃(10ml)和吡啶(1.779ml,22.00mmol)溶液加入NBS(1958mg,11.00mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。浓缩混合物以除去大部分溶剂。将残余物溶解在EtOAc(50mL)并且洗涤有机层0.5N HCl_(水溶液)(50mL),H₂O(50mL),2N Na₂CO₃_(水溶液)(50mL),H₂O(50mL),干燥(Na₂SO₄)并且过滤。通过LCMS检查产物并干燥以得到3-溴代-5-氟代-1H-吲哚(1945mg,9.09mmol,91%收率)。将此材料用于下一个步骤而不用进行进一步纯化。

[0522] 步骤2:2-(3-溴代-5-氟代-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0523] 将2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯(708mg,3mmol)、3-溴代-5-氟代-1H-吲哚(642mg,3.00mmol)和K₂CO₃(829mg,6.00mmol)置于微波管中。将管密封并且加入DMSO(4ml)。将混合物在125℃下加热5小时。将混合物倾入剧烈搅拌的H₂O(100mL)中,并且过滤固体,用H₂O并且然后己烷研磨,并干燥以得到2-(3-溴代-5-氟代-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(800mg,2.167mmol,72.2%收率)。

[0524] 步骤3:2-(5-氟代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0525] 将2-(3-溴代-5-氟代-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(554mg,1.5mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷)(571mg,2.250mmol)、PdCl₂(dppf)(110mg,0.150mmol)以及乙酸钾(442mg,4.50mmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用N₂再次填充(2-3次)。然后,加入1,4-二噁烷(4ml)并且在95℃(预热)下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,并且通过硅藻土TM过滤并且使用EtOAc洗脱。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将5%-20%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到产物,将所述产物使用少量己烷研磨以得到呈固体的2-(5-氟代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(730mg,大约55%纯度,0.965mmol,64.3%收率)。此材料包含还原(de-Br)产物,~45%。

[0526] 步骤4:2-(5-氟代-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0527] 将2-(5-氟代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(114mg, 0.15mmol, ~55%纯度)、4-(溴代甲基)苯磺酰胺(49.9mg, 0.200mmol)和Pd(Ph₃P)₄(17.33mg, 0.015mmol)置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用N₂再次填充(2-3次)。加入甲苯(0.75mL, 比例:2.500)/EtOH(0.3mL, 比例:1.000)的混合物,并且然后,加入2N Na₂CO₃(水溶液)(0.3mL, 0.6 mmol, 4当量)。将混合物在80℃(预热)下搅拌2小时。分离有机层并且用EtOAc(2mLx3)萃取水层。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将20%-50% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到呈白色固体的2-(5-氟代-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(47mg, 0.102mmol, 68.2%收率)。

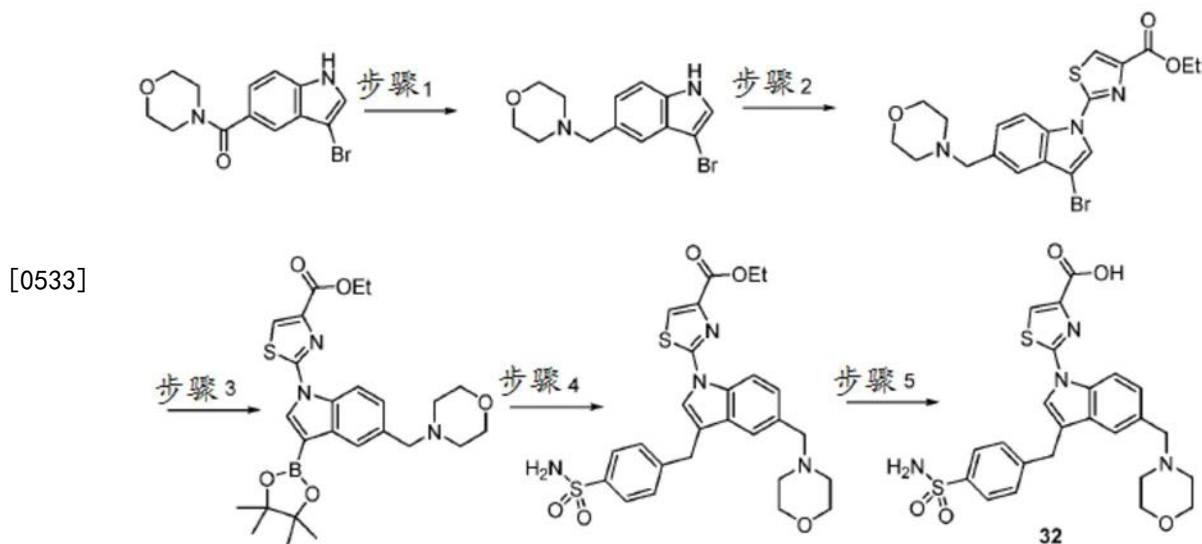
[0528] 步骤5:2-(5-氟代-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸(31)的合成

[0529] 向2-(5-氟代-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(47 mg, 0.102mmol)的THF(1mL)溶液加入LiOH(水溶液)(在H₂O中1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,加入1N HCl(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且水层的pH为约4。然后,加入己烷(5mL)并且过滤所得固体,用H₂O(1mLx2)并且然后己烷(2mLx 2)研磨并干燥以得到2-(5-氟代-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸31(37mg, 0.086mmol, 84%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.17(s, 1H), 8.40(dd, J=9.2, 4.5Hz, 1H), 8.19(d, J=1.0 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 2H), 7.56(d, J=8.0Hz, 2H), 7.37(dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.27-7.18(m, 3H), 4.16(s, 2H); MS (M+H)⁺=432。

[0530] 实施例41

[0531] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸32的合成。

[0532] 方案17



[0534] 步骤1:4-((3-溴代-1H-吡啶-5-基)甲基)吗啉的合成

[0535] 在N₂下在0℃,向(3-溴代-1H-吡啶-5-基)(吗啉代)甲酮(711mg, 2.3mmol)的CH₂Cl₂(5mL)溶液加入DIBAL-H(1636mg, 11.50mmol)(在THF中1M, 11.5mL)。在加入DIBAL-H后,使混合物温热到室温,持续2小时。将混合物缓慢倾入所加入的剧烈搅拌的饱和Rochelle盐溶液(水溶液)(15mL),并且将混合物搅拌30分钟。使用CH₂Cl₂(10mLx2)萃取水

层。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将 50%-100%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到4-((3-溴代-1H-吡啶-5-基)甲基)吗啉 (477mg, 1.616mmol, 70.3%收率)。

[0536] 步骤2:2-(3-溴代-5-(吗啉代甲基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0537] 将2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯 (443mg, 1.875mmol)、4-((3-溴代-1H-吡啶-5-基)甲基)吗啉 (443mg, 1.5mmol) 和 K_2CO_3 (311mg, 2.250mmol) 置于微波管中。将管密封并且加入 DMSO (2mL)。将混合物在 125℃ 下加热 3 小时。将混合物倾入 EtOAc/ H_2O (50mL/50 mL)。用 EtOAc (50mLx2) 萃取水层。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将 40%-100% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(3-溴代-5-(吗啉代甲基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (426mg, 0.946mmol, 63.1%收率)。

[0538] 步骤3:2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0539] 将2-(3-溴代-5-(吗啉代甲基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (426 mg, 0.946mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂戊烷) (480mg, 1.892mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (69.2mg, 0.095mmol) 以及乙酸钾 (371mg, 3.78mmol) 置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用 N_2 再次填充 (2-3 次)。然后,加入 1,4-二噁烷 (2mL) 并且在 95℃ (预热) 下搅拌 5 小时。将混合物用 EtOAc 稀释,并且通过硅藻土过滤并且使用 EtOAc 洗脱。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将 50%-100%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到呈固体的2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯。

[0540] 步骤4:2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0541] 将2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (99mg, 0.2mmol)、4-(溴代甲基)苯磺酰胺 (50.0mg, 0.2mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (23.11mg, 0.020mmol) 置于微波管中。将管密封,并且除去空气,并且用 N_2 再次填充 (2-3 次)。加入甲苯 (0.75mL, 比例:2.500)/EtOH (0.3mL, 比例:1.000) 的混合物,并且然后,加入 2N Na_2CO_3 (水溶液) (0.3mL, 0.6mmol, 6 当量)。将混合物在 80℃ (预热) 下搅拌 2 小时。分离有机层并且用 EtOAc (2mLx3) 萃取水层。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将 60%-100%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (37mg, 0.068mmol, 34.2%收率)。

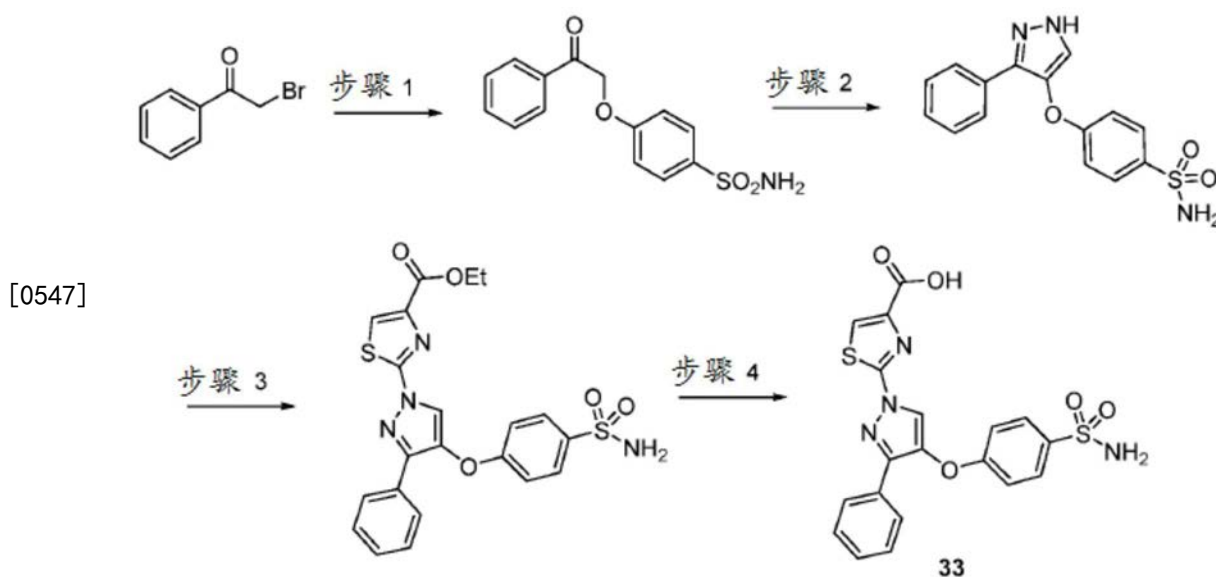
[0542] 步骤5:2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸 (32) 的合成

[0543] 向2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (37mg, 0.068mmol) 的 THF (1mL) 溶液加入 LiOH (水溶液) (在 H_2O 中 1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后,加入 1N HCl (水溶液) (大约 0.6mL) 并且水层的 pH 为约 6。然后,加入己烷 (5mL) 并且过滤固体,用 H_2O (1mLx2) 并且然后己烷 (2mLx2) 研磨并干燥以得到2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸 32 (23mg, 0.045mmol, 65.6%收率)。MS (M+H)⁺ = 513。

[0544] 实施例42

[0545] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸33的合成。

[0546] 方案18



[0548] 步骤1:4-(2-氧代-2-苯基乙氧基)苯磺酰胺的合成

[0549] 向4-羟基苯磺酰胺(520mg, 3.00mmol)和 K_2CO_3 (551mg, 3.99 mmol)的混合物加入丙酮(10mL)并且在室温下搅拌30分钟。然后, 加入2-溴代-1-苯乙酮(597mg, 3mmol)的丙酮(5mL)溶液。将混合物在室温下搅拌20小时。然后, 将 H_2O (15mL)和己烷(20mL)加入到反应混合物。过滤固体并且使用 H_2O (2mLx2), 然后用5% EtOAc/己烷(5mLx3)洗涤。干燥固体以得到呈白色固体的4-(2-氧代-2-苯基乙氧基)苯磺酰胺(804mg, 2.76mmol, 92%收率)。

[0550] 步骤2:4-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)氧基)苯磺酰胺的合成

[0551] 将4-(2-氧代-2-苯基乙氧基)苯磺酰胺(291mg, 1mmol)和1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(1.5mL, 11.29mmol)(纯)置于微波管中。将管密封并且在90℃下加热过夜。通过吹入空气浓缩混合物并且在真空中将残余物干燥数小时以得到粗混合物4-((1-(二甲氨基)-3-氧代-3-苯基丙-1-烯-2-基)氧基)苯磺酰胺(可能是一些异构体或醛)。向粗中间体加入EtOH(4mL)和 N_2H_4 一水合物(MW=50, d=1.032, 0.145 mL, 3mmol)。将混合物密封并在60℃下加热4小时。在冷却至室温后, 通过吹入空气除去溶剂, 并且通过硅胶色谱法纯化残余物, 将40%-80%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到4-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)氧基)苯磺酰胺(85mg, 0.270mmol, 27.0%收率)(2步)。此材料包含一些杂质并且不经过进一步纯化即用于下一步骤。

[0552] 步骤3:2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0553] 将2-溴代噻唑-4-羧酸乙酯(70.0mg, 0.296mmol)、4-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)氧基)苯磺酰胺(85mg, 0.270mmol)和碳酸钾(55.9 mg, 0.404mmol)置于微波管中。将管密封并且加入DMSO(1.5 mL)。将混合物在120℃下加热3小时。将混合物倾入EtOAc/ H_2O (30 mL/30mL)。将水层用EtOAc(30mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后, 将产物通过硅胶色谱法纯化, 将30%-50%-60%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(35mg, 0.074mmol, 27.6%收率)。

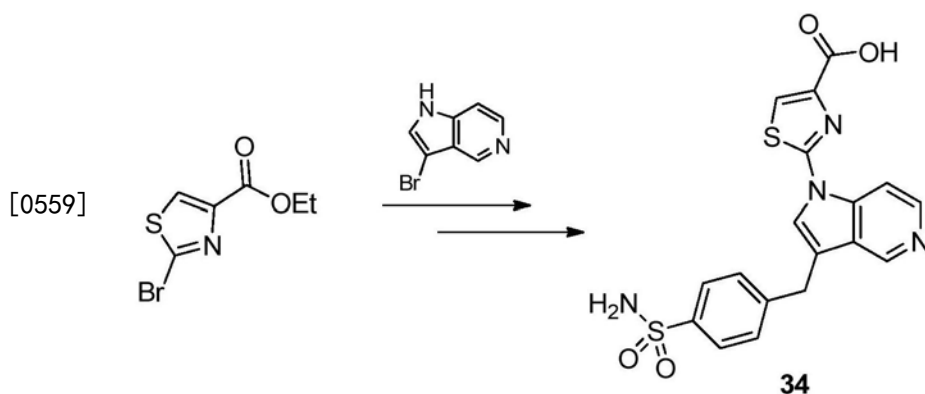
[0554] 步骤4: 2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(33)的合成

[0555] 向2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(32mg, 0.068mmol)的THF(1mL)溶液加入LiOH_(水溶液)(在H₂O中1.5 N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后, 加入 1N HCl_(水溶液)(大约0.6mL-0.65mL)并且水层的pH为约4。然后, 加入己烷(5mL)并且过滤所得固体, 用H₂O(1mLx2)并且然后己烷(2 mLx2)研磨并干燥以得到2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸33(21mg, 0.047mmol, 69.8%收率)。

[0556] 实施例43

[0557] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, NH₃34的合成。

[0558] 方案19

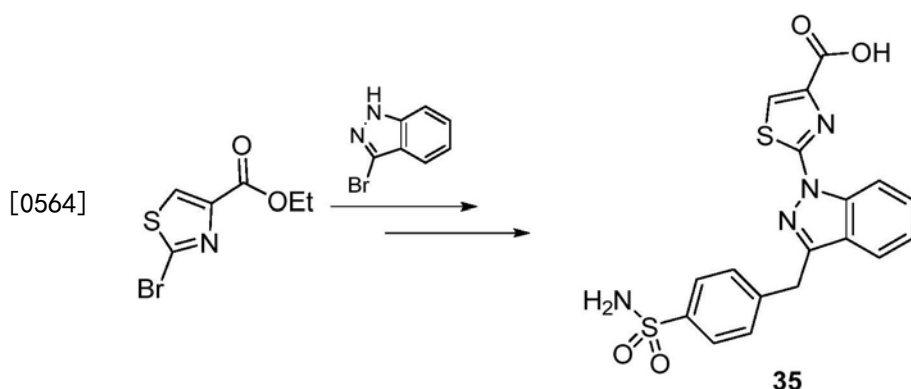


[0560] 根据针对26的以上描述的类似的程序, 从3-溴代-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶开始制备标题化合物, 并且在碱性条件下, 通过反相 HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, NH₃34(NH₃盐)。MS (M+H)⁺=415。

[0561] 实施例44

[0562] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(35)的合成。

[0563] 方案20



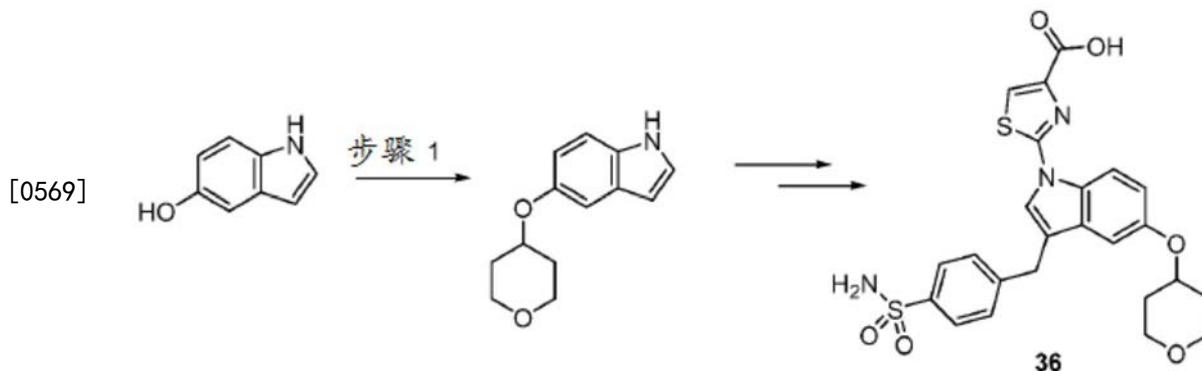
[0565] 根据针对26的以上描述的类似的程序, 从3-溴代吡唑基开始制备标题化合物以得到2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 35。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.15(s, 1H), 8.51(d, J=8.4Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.80(dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.67(ddd, J=8.3, 7.0, 1.1Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 2H), 7.35(ddd, J= 8.1,

7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.49 (s, 2H); MS (M+H)⁺ = 415。

[0566] 实施例45

[0567] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(4-氨磺酰苄基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸, NH₃36的合成。

[0568] 方案21



[0570] 步骤1: 5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-1H-吲哚的合成

[0571] 在N₂下,向1H-吲哚-5-醇(0.799g, 6mmol)、四氢-2H-吡喃-4-醇(0.919g, 9.00mmol)和PPh₃(2.361g, 9.00mmol)在THF(10mL)中的混合物加入偶氮苯-1,2-二羧酸(E)-二叔丁酯(2.072g, 9.00mmol)的THF(6mL)溶液。然后将混合物在50℃下搅拌3小时。加入四氢吡喃-4-醇(3mmol),然后,加入PPh₃(3mmol)和偶氮苯-1,2-二羧酸(E)-二叔丁酯(3mmol)的THF(5mL)溶液。将混合物在50℃下再搅拌3小时。浓缩混合物并且将残余物通过硅胶色谱法纯化,将20%-40%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-1H-吲哚(1.18g, 5.43mmol, 91%收率)。

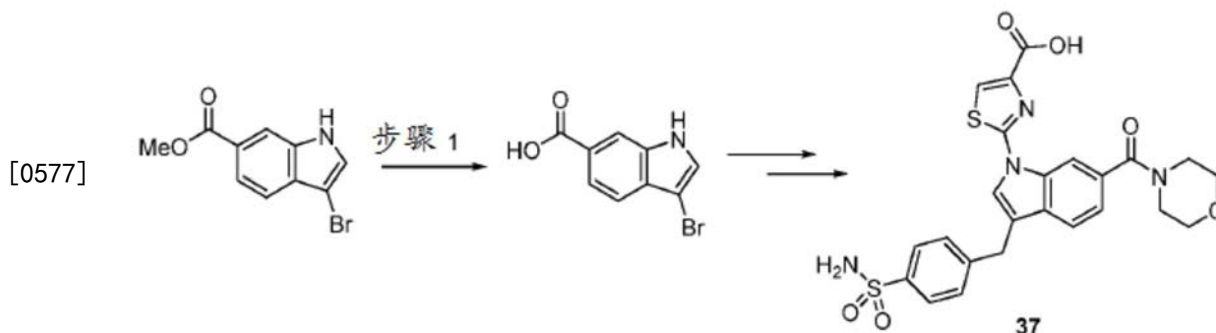
[0572] 步骤2: 2-(3-(4-氨磺酰苄基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸, NH₃ (36) 的合成

[0573] 根据针对31的以上描述的类似的程序,从5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-1H-吲哚开始制备标题化合物,并且在碱性条件下,通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, NH₃36 (NH₃盐)。MS (M+H)⁺ = 514。

[0574] 实施例46

[0575] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(6-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸, NH₃37的合成。

[0576] 方案22



[0578] 步骤1:3-溴代-1H-吡啶-6-羧酸的合成

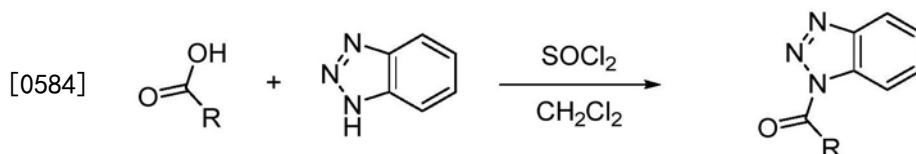
[0579] 向3-溴代-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(1.270g, 5mmol)的THF(10mL, 比例:10.00)溶液加入LiOH(水溶液)(在H₂O中1.5N, 12mL, 18 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后, 加入1N HCl(水溶液) 并且水层的pH为约4。然后, 加入己烷(30mL) 并且过滤所得固体, 用H₂O(3mLx2) 并且然后己烷(5mLx2) 研磨并干燥以得到3-溴代-1H-吡啶-6-羧酸(1.136g, 4.73mmol, 95%收率)。

[0580] 步骤2:2-(6-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, NH₃37的合成

[0581] 根据针对30的以上描述的类似的程序, 从3-溴代-1H-吡啶-6-羧酸开始制备标题化合物, 并且在碱性条件下, 通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(6-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, NH₃37(NH₃盐)。MS (M+H)⁺=527。

[0582] 实施例47

[0583] 此实施例描述了本发明的实施方案的1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-酮的合成。



[0585] 向1H-苯并[d][1,2,3]三唑(4000mmol)的CH₂Cl₂溶液加入亚硫酸氯(SOCl₂, 1000mmol)并且在室温下搅拌0.5小时。然后, 加入烷基羧酸(1000mmol) 并且将反应混合物搅拌2小时。在通过LCMS检测完成后, 将反应混合物过滤并且将滤饼用CH₂Cl₂洗涤。将滤液用碳酸氢盐溶液缓慢中和, 并且搅拌30分钟, 然后转移至分液漏斗。有机层用碳酸氢盐溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 经过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。使用有机梯度(在己烷中的0%-20%乙酸乙酯, 经过10 CV)直接在硅胶上纯化残余物。收集第一个峰并干燥以得到油或固体。

[0586] 实施例48

[0587] 此实施例描述了本发明的实施方案的4-(溴代甲基)苯磺酰胺的合成。



[0589] 步骤1:4-甲基苯磺酰胺衍生物的合成

[0590] 使用氨将4-甲基苯-1-磺酰氯(95g, 455mmol)的CH₂Cl₂搅拌溶液鼓泡45分钟。然后过滤反应混合物。减压浓缩滤液并干燥。将得到的灰白色粉末进行下一步骤, 无需进一步纯化或表征; (M+H)⁺=190

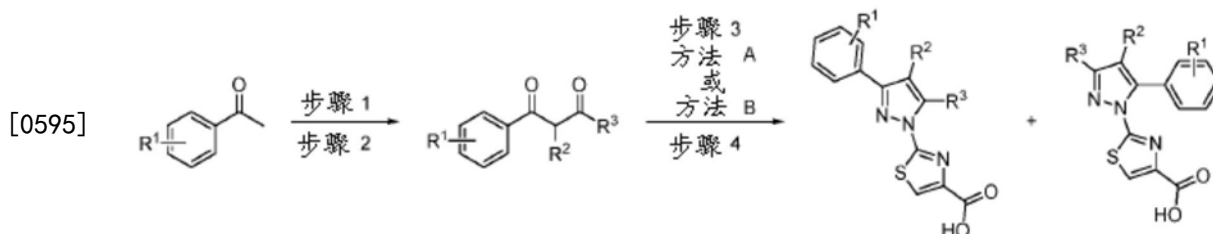
[0591] 步骤2:4-(溴代甲基)苯磺酰胺衍生物的合成

[0592] 将4-甲基-2或3-氟代苯磺酰胺(7.3mmol)、N-溴琥珀亚酰亚胺(NBS 9.5mmol)和AIBN(0.73mmol)的CCl₄(体积:20mL)搅拌溶液回流24小时。将溶剂蒸发并且使残余物悬浮在乙酸乙酯中并且过滤。将滤液用Na₂S₂O₃、NaHCO₃和盐水溶液洗涤, 经过Na₂SO₄干燥并且

过滤。加入硅胶且在减压下除去溶剂。在硅胶上纯化干燥的装 载产物,使用梯度洗脱(在己烷中的5%-100%乙酸乙酯,经过 16CV,在120g硅胶柱中)。所产生的淡白无色物不经进一步纯化或 表征即用于下一步骤中;

[0593] 实施例49

[0594] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(烷基)-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸和2-(3-(烷基)-5-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。



[0596] 步骤1:1-苯基-3-烷基-1,3-二酮的合成

[0597] 向1-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-烷基酮(200mmol)和溴化镁 二乙醚合物(413mmol)在 CH_2Cl_2 中的搅拌溶液中加入1-苯乙酮衍生物(165mmol)。在数分钟内,滴加二异丙基乙基胺(500mmol)并且将 反应混合物在室温下搅拌2小时。通过LCMS检测完成后,将反应 物用1.0M HCl缓慢淬灭并用1.0M HCl和盐水洗涤。残余物经过 Na_2SO_4 干燥,过滤并且减压浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化,使 用梯度洗脱(在己烷中的0%-30%乙酸乙酯,经过20CV)。将所得油 在下一步骤中使用,无需进一步纯化或表征。

[0598] 步骤2:4-(2-苯甲酰基-3-氧代)-3-烷基-苯磺酰胺的合成

[0599] 将1-苯基-3-烷基-1,3-二酮(150mmol)和碳酸铯(Cs_2CO_3 , 226 mmol)溶解在DMSO(50ml)中。将反应混合物在室温下搅拌10分 钟,同时加入碘化钾(KI, 150mmol)和4-(溴代甲基)-苯磺酰胺(165 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在通过LCMS检测完成 后,将反应混合物使用大量过量的乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土过 滤。将滤液用1M HCl、饱和 NH_4Cl 水溶液和盐水洗涤,经过 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物直接在硅胶 上纯 化,使用梯度洗脱(在己烷中的20%-40%乙酸乙酯,经过16CV)。

[0600] 步骤3:2-(5-(烷基)-3-苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯

[0601] 方法A-将4-(2-苯甲酰基-3-氧代)-3-烷基-苯磺酰胺(6.7mmol)、2-胍基噻唑-4-羧酸乙酯, 2HBr(7.3mmol)和对-甲苯磺酸(pTsOH, 20 mmol)的二噁烷溶液在密封容器中在微波下在160℃下加热15分钟。在通过LCMS检测完成后,将反应混合物使用乙酸乙酯稀释 并且通 过硅藻土过滤。在减压下除去溶剂并且将粗产物直接在硅胶上纯 化,使用梯度洗脱(在己烷中的0%-100%乙酸乙酯,经过15CV)。

[0602] 方法B-将4-(2-(苯甲酰基)-3-氧代-3-烷基-苯磺酰胺(113 mmol)、对-甲苯磺酸(pTsOH, 57mmol)和吡咯烷(57mmol)的乙醇溶 液在100℃下搅拌1小时,之后加入2-胍基噻唑-4-羧酸乙酯, 2HBr (136mmol)。将所得反应混合物回流过夜。在如通过LCMS检测完 成后,在减压下除去溶剂并且将残余物无需处理直接在硅胶上纯 化,使用梯度洗脱(在己烷中的20%-40%乙酸乙酯,经过20CV)。收 集区域异构体的混合物作为单峰。在除去溶剂后, 区域异构体通过 反相制备柱分离,使用梯度洗脱((在使用0.1%TFA改性的水中的使 用

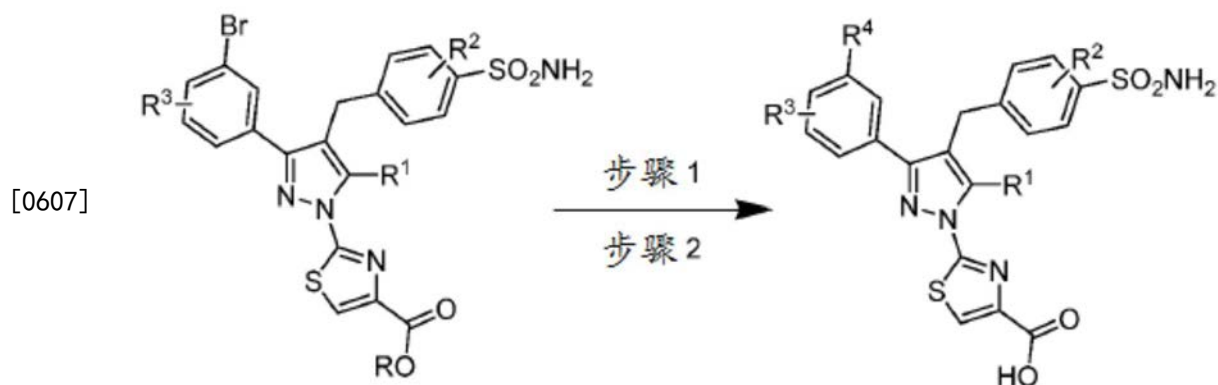
0.1%TFA改性的50%-100%乙腈,经过25CV)。合并第二洗脱峰并浓缩,并且将所得固体与澄清的 NaHCO_3 溶液一起搅拌。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤并依次干燥,首先在空气下过夜,然后在 P_2O_5 下通过高真空,得到无色粉末。

[0603] 步骤4:2-(5-(烷基)-3-苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成

[0604] 向2-(5-(烷基)-3-苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.07mmol)的THF/MeOH溶液加入1.5M LiOH(0.27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。在如通过LCMS检测完成后,通过加压空气除去溶剂。使残余物吸收在DMSO中并且经过制备性反相直接纯化,使用梯度洗脱(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。将产物级分直接冷冻并冻干过夜,得到灰白色粉末。

[0605] 实施例50

[0606] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-3-(间取代-苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。



[0608] 步骤1:2-(5-(烷基)-3-(3-(烷-1-炔-1-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0609] 使用氬气将2-(3-(3-溴代苯基)-5-(烷基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.161mmol,根据实施例49,步骤1-3中概述的程序,使用步骤3中的方法B制备)、三(叔丁基膦)四氟代硼酸酯(0.016mmol)、烯丙基氯化钯二聚体(0.008mmol)以及DABCO(0.323 mmol)的二噁烷溶液鼓泡5分钟。然后,加入烷基乙炔并且在室温下搅拌反应混合物过夜。在如通过LCMS检测完成后,将反应混合物使用乙酸乙酯稀释并且加入钯清除硅胶(DMT)。在室温下搅拌2小时后,通过硅胶塞过滤浆液。将滤液浓缩并且将残余物直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的20%-40%乙酸乙酯,经过20CV)。

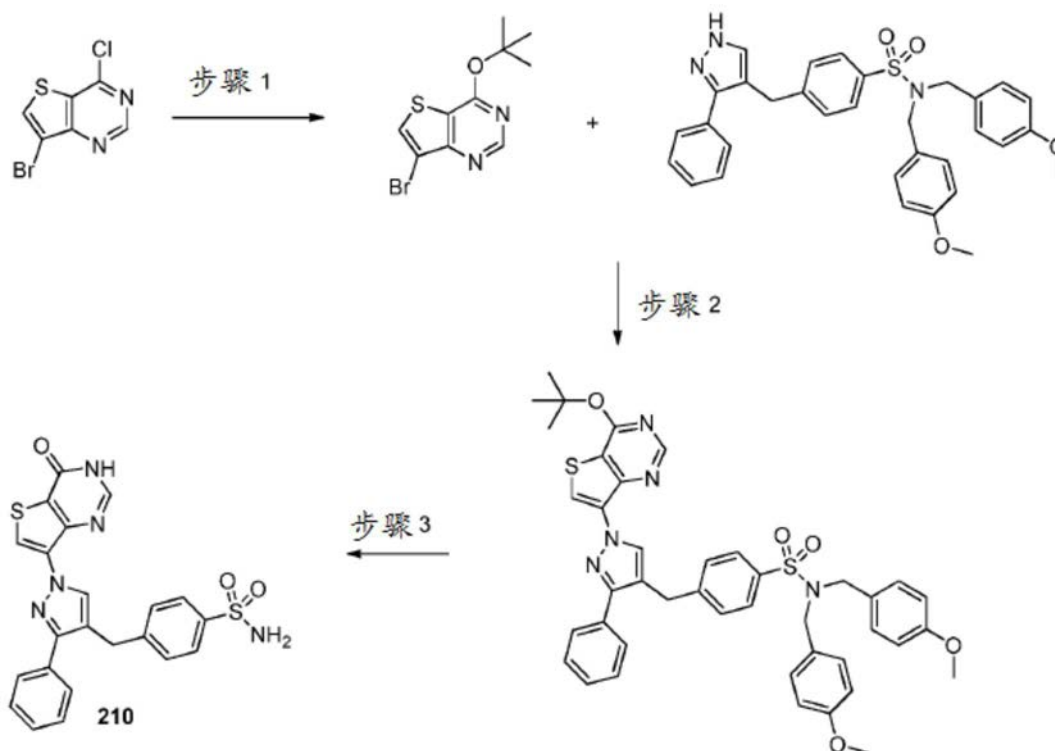
[0610] 步骤2:2-(5-(烷基)-3-(3-(烷-1-炔-1-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成

[0611] 根据实施例49的步骤4中概述的程序合成所需的化合物,从而提供呈灰白色固体的2-(5-(烷基)-3-(3-(烷-1-炔-1-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸。

[0612] 实施例51

[0613] 此实施例描述了本发明的实施方案的4-((1-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺210的合成。

[0614] 方案23



[0615]

[0616] 步骤1: 7-溴代-4-(叔丁氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的合成

[0617] 向0℃的7-溴代-4-氯代噻吩并[3,2-d]嘧啶(998mg, 4mmol)的 THF (12ml) 部分悬浮液加入KOtBu (4.40ml, 4.40mmol) (在THF中的1M溶液)。将混合物在0℃下搅拌1.5小时。将混合物倾入 H₂O/NH₄Cl (水溶液) (25mL/25mL) 并且使用EtOAc (50mLx2) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机层并过滤。在除去溶剂后, 将产物通过硅胶 色谱法纯化, 将5%-10%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到7-溴代-4-(叔丁氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶 (350mg, 1.219mmol, 30.5% 收率)。

[0618] 步骤2: 4-((1-(4-(叔丁氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺的合成

[0619] 将N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺 (138mg, 0.25mmol)、7-溴代-4-(叔丁氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶 (71.8 mg, 0.250mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (7.11mg, 0.050mmol)、CuI (4.76mg, 0.025mmol) 以及磷酸、钾盐 (159mg, 0.750mmol) 置于微波管中。除去空气, 并且用N₂再次填充 (3次)。接着加入甲苯 (体积: 2ml) 并且在110℃下搅拌混合物过夜。在冷却至室温后, 将混合物用EtOAc (3mL) 稀释, 并且通过硅藻土过滤并且使用EtOAc洗脱。将滤液浓缩并且使混合物通过硅胶色谱法纯化, 将10%-25%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到4-((1-(4-(叔丁氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (64mg, 0.084mmol, 33.7% 收率)。MS (M+H)⁺ = 760。

[0620] 步骤3: 4-((1-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺 (210) 的合成

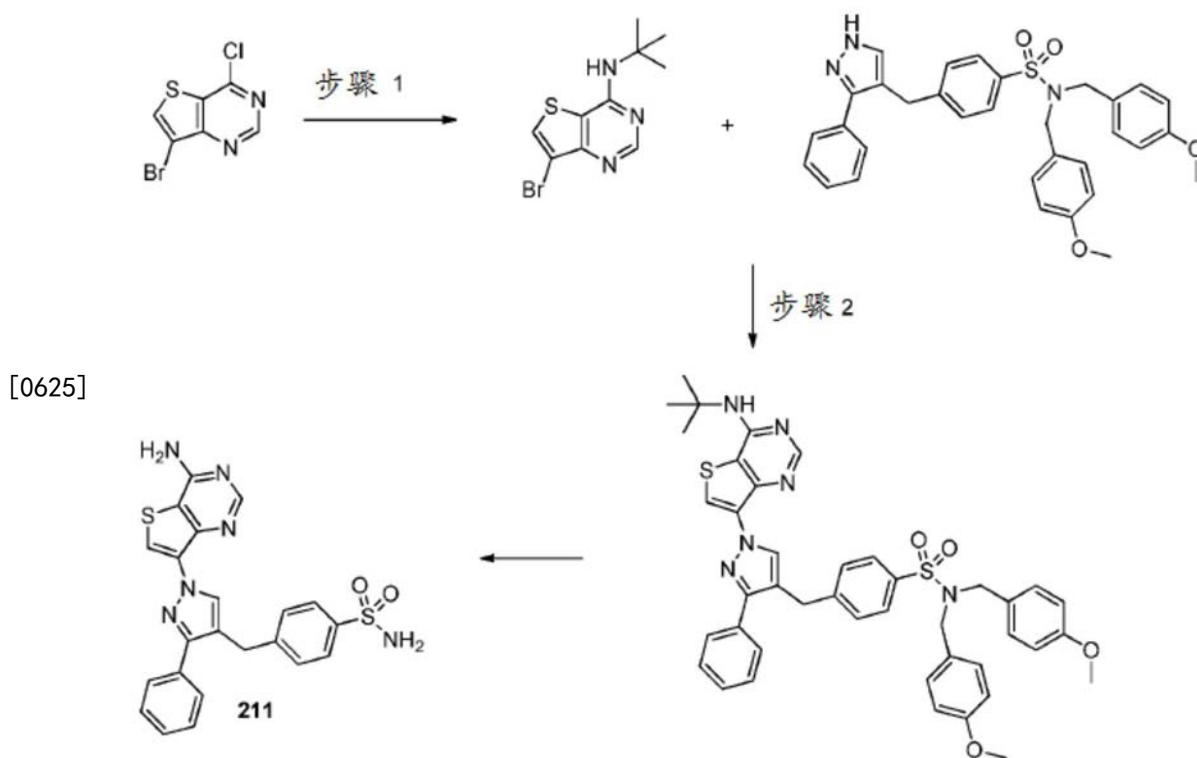
[0621] 向4-((1-(4-(叔丁氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (64mg, 0.084mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (1ml) 溶液加入

TFA (1ml, 12.98mmol)。将管密封并在 100℃微波照射下加热30分钟。将混合物倾入EtOAc/H₂O (30mL/30 mL) 并且加入Na₂CO₃ (水溶液) 直到水层的pH为大约7.5-8。使用H₂O (20 mLx3) 洗涤具有一些悬浮液的有机层, 并且然后浓缩以除去所有溶剂和痕量的H₂O。将产物在真空下干燥10分钟。然后, 向产物加入 EtOAc (5mL) 并且然后己烷 (50mL)。过滤固体并且使用5% EtOAc/ 己烷 (3mLx3) 洗涤, 并且然后干燥以得到呈灰白色固体的4-((1-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺210 (36.5mg, 0.079mmol, 93%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74- 7.68 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 4.16 (s, 2H); MS (M+H)⁺=464。

[0622] 实施例52

[0623] 此实施例描述了本发明的实施方案的4-((1-(4-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺, TFA 211的合成。

[0624] 方案24



[0626] 步骤1: 7-溴代-N-(叔丁基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺的合成

[0627] 向80℃的7-溴代-4-氯代噻吩并[3,2-d]嘧啶 (0.998g, 4mmol) 的 EtOH (6ml) 部分悬浮液加入2-甲基丙烷-2-胺 (0.585g, 8.0mmol) 并且 然后Hunig碱 (0.699ml, 4.0mmol)。在80℃下将混合物烧结并且搅拌过夜。使用CH₂Cl₂稀释混合物并且浓缩以除去所有溶剂。将产物溶解在EtOAc (50mL) 中并且使用H₂O (50mL) 洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 有机层并过滤。在除去溶剂后, 将产物通过硅胶色谱法纯化, 将 2% -5% -10% EtOAc/CH₂Cl₂ 用作洗脱液以得到7-溴代-N-(叔丁基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺 (1.09g, 3.81mmol, 95%收率)。

[0628] 步骤2: 4-((1-(4-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺, TFA (211) 的合成

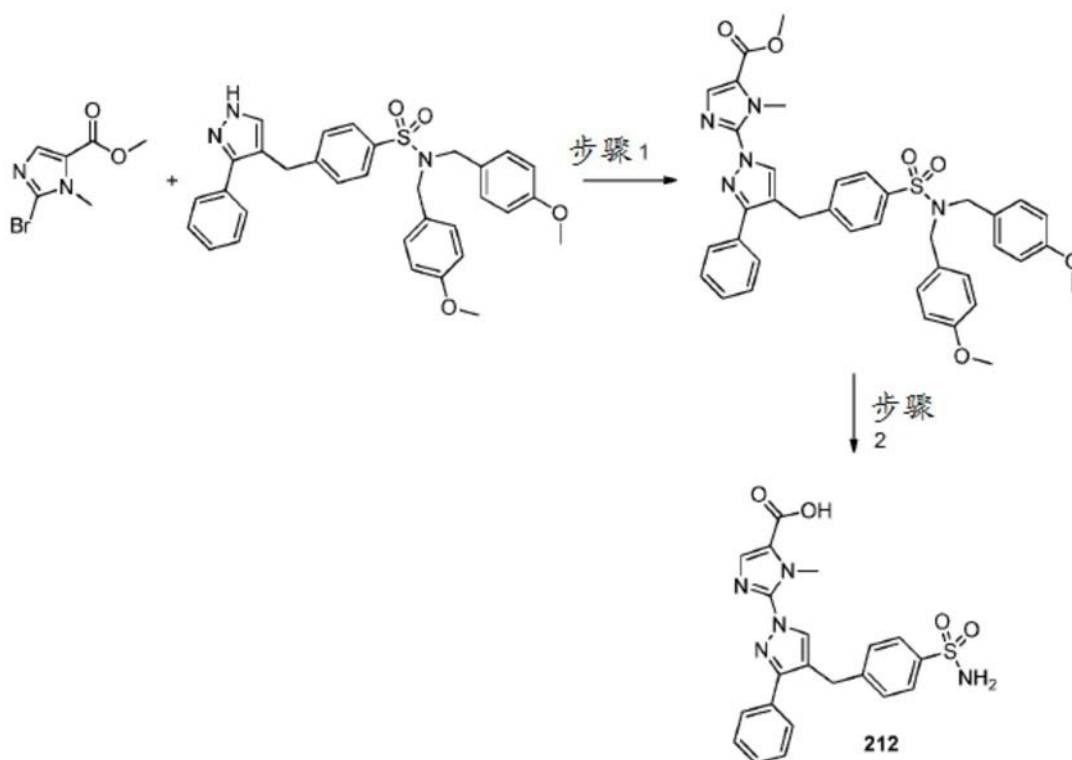
[0629] 将N,N'-双(4-甲氧基苄基)-4-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺 (138mg,

0.25mmol)、7-溴代-N-(叔丁基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺 (71.5mg, 0.250mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (7.11 mg, 0.050mmol)、CuI (4.76mg, 0.025mmol) 以及磷酸、钾盐 (159 mg, 0.750mmol) 置于微波管中。除去空气, 并且用N₂再次填充 (3 次)。接着加入甲苯 (2ml) 并且在110℃下搅拌混合物过夜。在冷却至 室温后, 将混合物用EtOAc (3mL) 稀释, 并且通过硅藻土过滤并且 使用EtOAc洗脱。将滤液浓缩并且使混合物通过硅胶色谱法纯化, 将10%-25%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到4-((1-(4-(叔丁基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺。产物包含一些杂质, 并且直接经受除去保护基团。将 产物溶解在TFA/二氯乙烷 (2mL/1mL) 中, 并且在微波辐射下在 100℃下加热1小时。然后, 在微波辐射下, 将混合物在120℃下另 外加热1.5小时。将混合物浓缩并且提交以纯化以得到4-((1-(4-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺, TFA 211 (5.7mg, 9.89μmol, 3.95% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.92 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.49-7.30 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 4.17 (s, 2H); MS (M+H)⁺=463。

[0630] 实施例53

[0631] 此实施例描述了本发明的实施方案的1-甲基-2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-1H-咪唑-5-羧酸, TFA 212的合成。

[0632] 方案25



[0634] 步骤1: 2-(4-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯的合成

[0635] 将N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺 (138mg, 0.25mmol)、2-溴代-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯 (54.8 mg, 0.25mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (14.22mg, 0.100mmol)、CuI (9.52mg, 0.050mmol) 以及磷酸、钾盐

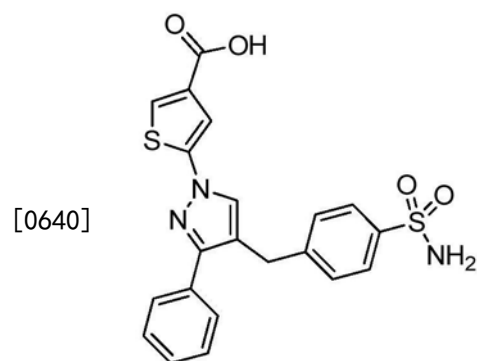
(159mg, 0.750mmol) 置于微波管中。除去空气,并且用N₂再次填充(3次)。接着加入甲苯(2ml)并且在110℃下搅拌混合物过夜。在冷却至室温后,将混合物用EtOAc(3mL)稀释,并且通过硅藻土过滤并且使用EtOAc洗脱。将滤液浓缩并且使混合物通过硅胶色谱法纯化,将10%-25%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(4-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(57mg,0.082mmol,33.0%收率)。MS (M+H)⁺=692。

[0636] 步骤2:1-甲基-2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-1H-咪唑-5-羧酸, TFA (212)的合成

[0637] 向2-(4-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(57mg,0.082mmol)的THF(1 mL)溶液加入LiOH(水溶液)(1.5N,0.4mL,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,缓慢加入1N HCl(水溶液)直到水层的pH为约4-5。使用EtOAc(2mLx10)萃取混合物直到通过UV从有机层检测不到产物。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物在真空中干燥以得到粗制酸性中间体。然后将中间体在微波管中溶解在1,2-二氯乙烷/TFA(0.6mL/0.6mL)中。将管密封,并且在100℃下在微波照射下加热20分钟。将混合物浓缩并且将残余物溶解在DMF中,过滤并且提交以纯化以得到1-甲基-2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-1H-咪唑-5-羧酸,TFA 212(2mg, 3.63μmol,4.40%收率)。MS (M+H)⁺=438。

[0638] 实施例54

[0639] 此实施例描述了本发明的实施方案的5-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻吩-3-羧酸,TFA 213的合成。



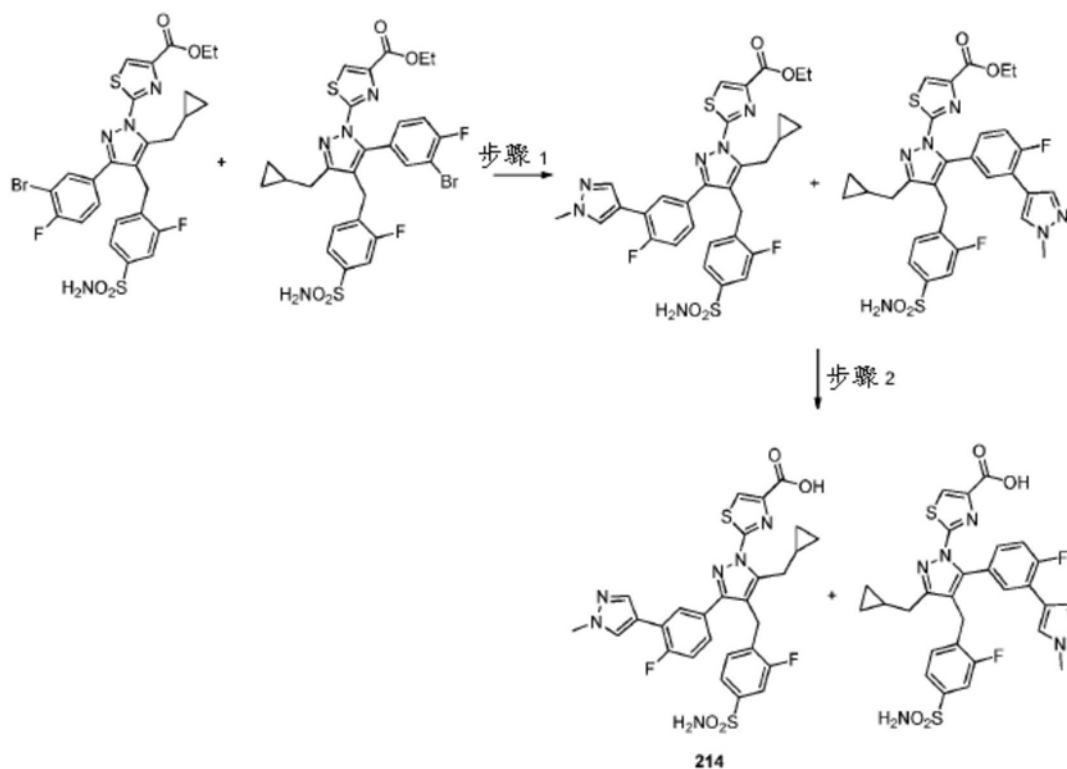
213

[0641] 根据针对212以上描述的类似程序,从N,N-双(4-甲氧基苄基)-4-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺和5-溴代噻吩-3-羧酸乙酯开始制备标题化合物并且然后水解。通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到5-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻吩-3-羧酸,TFA 213。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.88(s,1H),8.45(s,1H),7.96(d,J=1.6Hz,1H),7.73-7.66(m,2H),7.63-7.55(m,3H),7.44-7.32(m,5H),7.26(s,2H),4.08(s,2H);MS (M+H)⁺=440。

[0642] 实施例55

[0643] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 214的合成。

[0644] 方案26



[0646] 步骤1: 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成。

[0647] 将2-(3-(3-溴代-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(63.8mg, 0.1mmol) (2区域异构体)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑(41.6mg, 0.20mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(8.17mg, 10.0 μmol)以及K₂CO₃(69.1mg, 0.50mmol)置于微波管中。除去空气,并且用N₂再次填充(重复3次)。然后,加入1,4-二噁烷(1.5ml)/水(0.5ml)混合物。将混合物在95℃(预热)下搅拌1.5小时。在冷却至室温后,使用EtOAc(2mLx3)萃取混合物。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将40%-70% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(27mg, 0.042mmol, 42.3%收率)和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(27mg, 0.042mmol, 42.3%收率), 共计54mg。

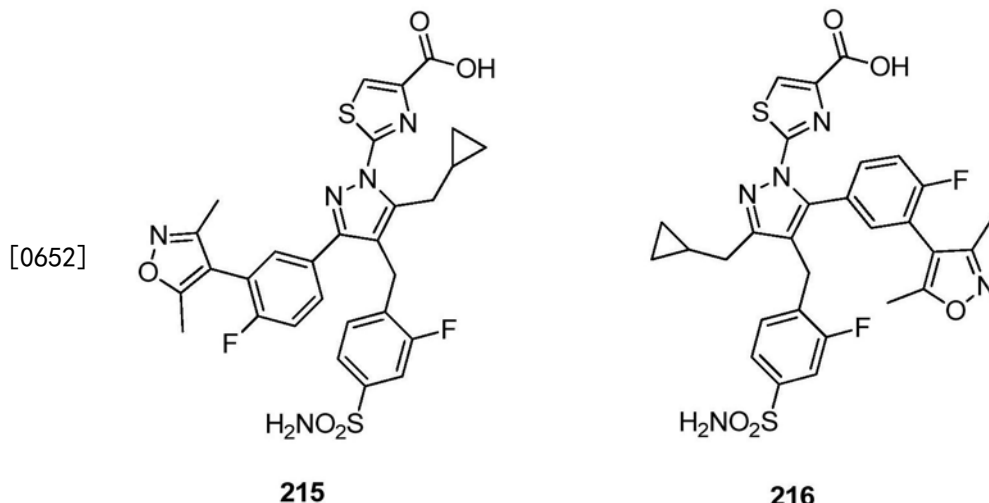
[0648] 步骤2: 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA (214) 的合成

[0649] 向2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(27mg, 0.042mmol)和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡

唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(27 mg, 0.042mmol)的THF(1ml)/MeOH(0.3ml)溶液加入LiOH(水溶液)(1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在50℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,加入1N HCl_(水溶液)直到水层的pH为大约4。浓缩混合物并且将残余物溶解在DMF中,通过过滤器过滤并且提交以纯化以给 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA(0.9mg, 1.242 μmol, 2.94%收率) 214(粉末重量: 0.9mg, tR=5.30分钟, 最终QC) 合2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA(未收集)(针对 214) ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.15(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.01(d, J=2.1Hz, 1H), 7.78-7.72(m, 2H), 7.52(dd, J=9.6, 1.8Hz, 1H), 7.46(dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 7.40(s, 2H), 7.34(ddd, J=8.5, 5.0, 2.2Hz, 1H), 7.26(dd, J=11.0, 8.5Hz, 1H), 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 4.10(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.15(d, J=7.0Hz, 2H), 1.14-1.01(m, 1H), 0.37-0.14(m, 4H); MS (M+H)⁺=611。

[0650] 实施例56

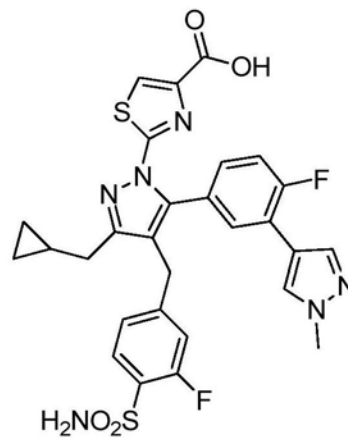
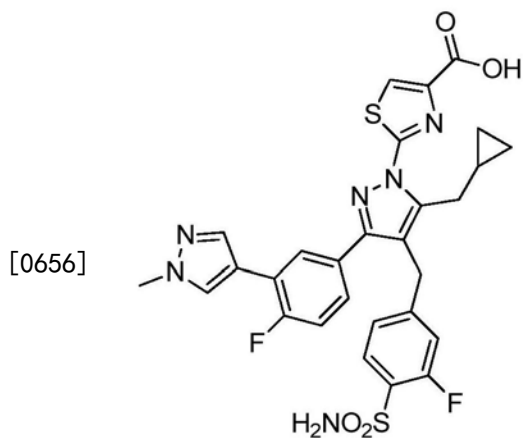
[0651] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 215和2-(3-(环丙基甲基)-5-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 216的合成。



[0653] 根据针对212的以上描述的类似的程序,制备标题化合物并且通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 215和2-(3-(环丙基甲基)-5-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 216。MS (M+H)⁺=626。

[0654] 实施例57

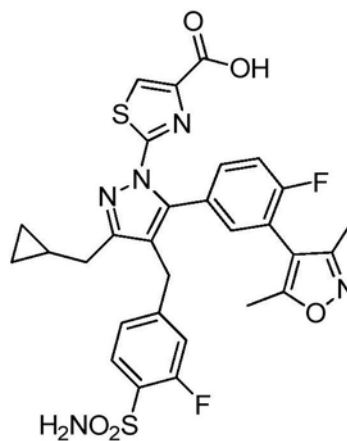
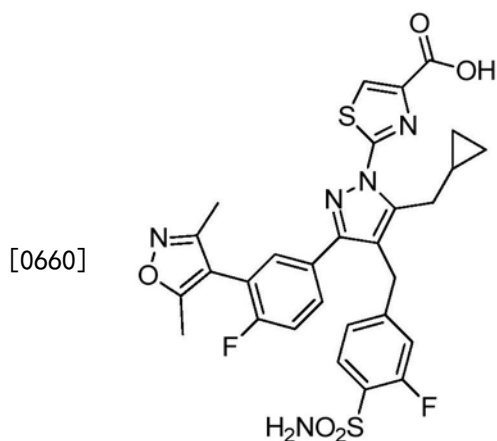
[0655] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 217和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 218的合成。



[0657] 根据针对212的以上描述的类似的程序,制备标题化合物并且 通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 217和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 218。 $MS (M+H)^+ = 611$ 。

[0658] 实施例58

[0659] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 219和2-(3-(环丙基甲基)-5-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 220的合成。

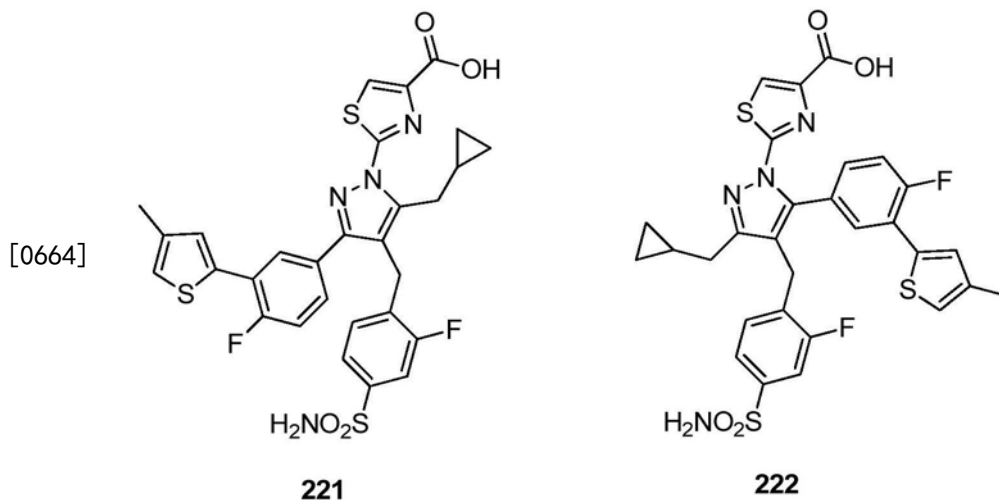


[0661] 根据针对212的以上描述的类似的程序,制备标题化合物并且 通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 219和2-(3-(环丙基甲基)-5-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 220。 $MS (M+H)^+ = 626$ 。

[0662] 实施例59

[0663] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-甲

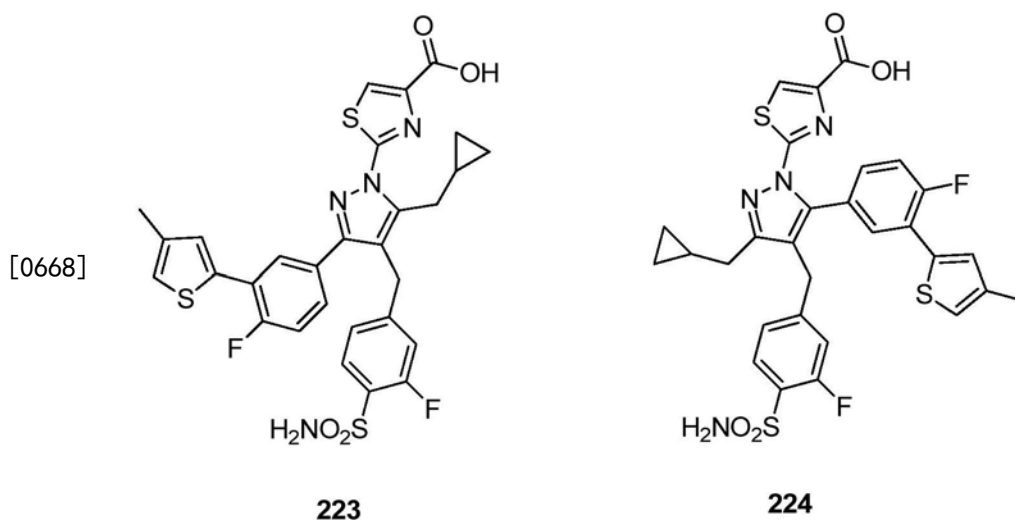
基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 221和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 222的合成。



[0665] 根据针对212的以上描述的类似的程序,制备标题化合物并且 通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 221和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 222。 $MS (M+H)^+ = 627$ 。

[0666] 实施例60

[0667] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 223和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 224的合成。

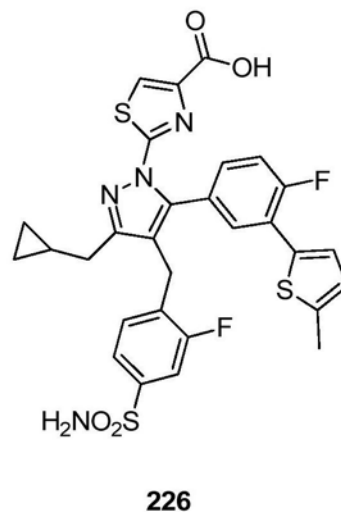
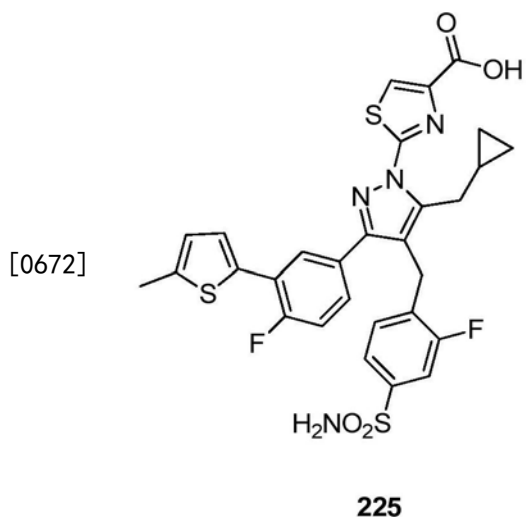


[0669] 根据针对212的以上描述的类似的程序,制备标题化合物并且 通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 223和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-

4-羧酸, TFA 224. MS (M+H)⁺ = 627。

[0670] 实施例61

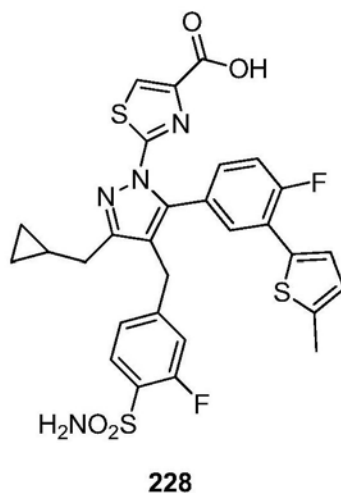
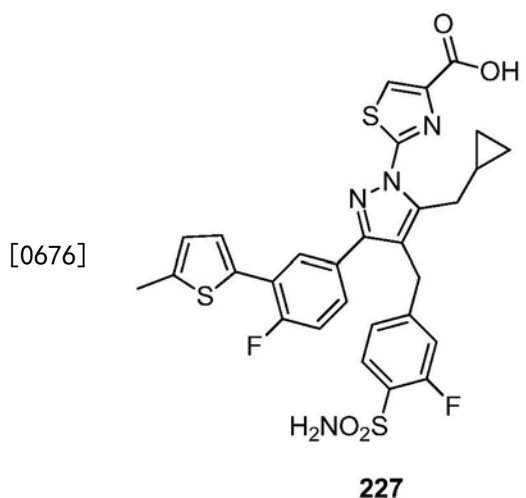
[0671] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 225和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 226的合成。



[0673] 根据针对212的以上描述的类似的程序, 制备标题化合物并且 通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 225和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 226. MS (M+H)⁺ = 627。

[0674] 实施例62

[0675] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 227和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 228的合成。

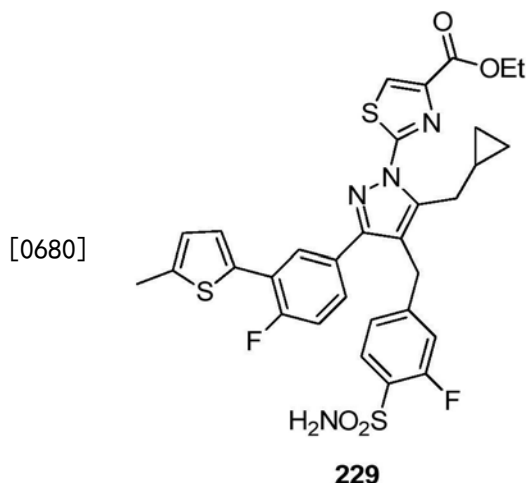


[0677] 根据针对212的以上描述的类似的程序, 制备标题化合物并且 通过反相HPLC色谱

法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 227和2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 228。MS (M+H)⁺=627; (针对227, HCl盐)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.6, 2.2Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (ddd, J=8.5, 4.8, 2.2Hz, 1H), 7.34 (dd, J=11.3, 8.6Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.3, 1.6Hz, 1H), 7.13 (dd, J=3.6, 0.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 6.81 (dt, J=3.6, 1.1Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.44 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.19-1.03 (m, 1H), 0.39-0.28 (m, 2H), 0.24-0.14 (m, 2H)。

[0678] 实施例63

[0679] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯229的合成。

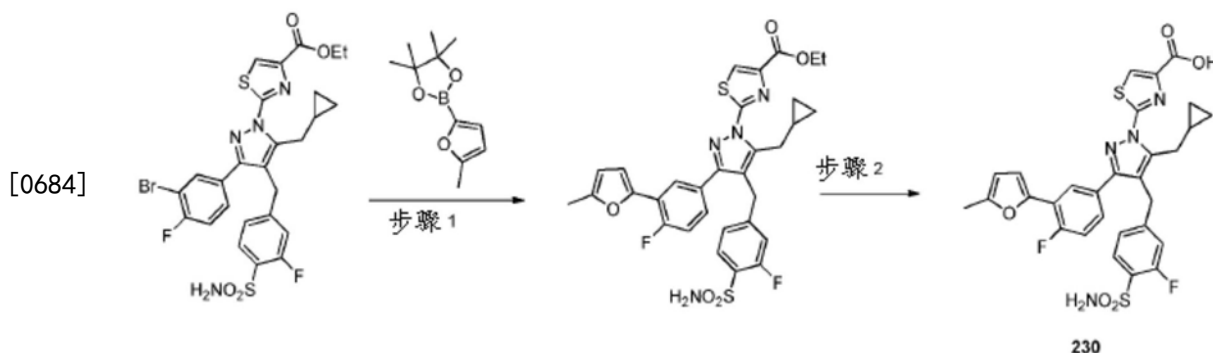


[0681] 将2-(3-(3-溴代-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(287mg, 0.45mmol) (2区域异构体)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(55.1mg, 0.068mmol)以及K₂CO₃ (466mg, 3.38mmol)置于微波管中。除去空气,并且用N₂再次填充(重复3次)。然后,将加入4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷(252mg, 1.125mmol)的1,4-二噁烷(4.5ml)和水(1.5 ml)溶液。将混合物在90℃(预热)下搅拌1.5小时。在冷却至室温后,使用EtOAc(5mLx3)萃取混合物。干燥(Na₂SO₄)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将25%-35% EtOAc/己烷用作洗脱液以得到所需的产物。产物呈浅棕色并且可从CH₂Cl₂/己烷系统重结晶。将产物溶解在CH₂Cl₂(5mL)并且然后,加入己烷(大约10mL)。然后通过吹气慢慢地除去溶剂至溶剂的大约1/4量,并且然后,加入己烷(15mL)。过滤固体并且使用己烷(3mL x3)研磨,并且然后干燥以得到呈灰白色固体的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯229(276mg, 0.422mmol, 94%收率)。241mg+35mg, 共计276mg (2批)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.4, 2.2Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.5, 4.7, 2.2Hz, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 7.00 (dd, J=11.1, 1.6Hz, 1H), 6.73 (dt, J=3.7, 1.0Hz, 1H), 4.93 (s, 2H),

4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.21 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.49 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.19-1.06 (m, 1H), 0.49-0.38 (m, 2H), 0.28 (dt, $J=6.1, 4.7$ Hz, 2H); MS $(M+H)^+ = 655$ 。

[0682] 实施例64

[0683] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸230的合成。



[0685] 步骤1:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0686] 将2-(3-(3-溴代-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(31.9mg, 0.05mmol) (2区域异构体)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(8.17mg, 10.0 μ mol)以及 K_2CO_3 (51.8mg, 0.375mmol)置于微波管中。除去空气,并且用 N_2 再次填充(重复3次)。然后,将加入4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷(26.0mg, 0.125mmol)的1,4-二噁烷(1ml)和水(0.5ml)溶液。将混合物在90 $^{\circ}C$ (预热)下搅拌1.5小时。在冷却至室温后,使用EtOAc (3mLx3)萃取混合物。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化,将20%-40%EtOAc/己烷用作洗脱液以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(30mg, 0.047mmol, 94%收率)。MS $(M+H)^+ = 639$ 。

[0687] 步骤2:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(230)的合成

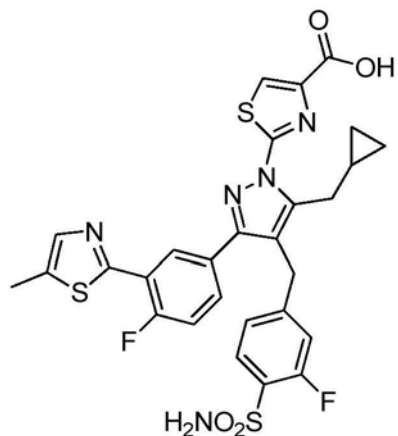
[0688] 向2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(30mg, 0.047 mmol)的THF(1ml)/MeOH(0.3ml)溶液加入LiOH(水溶液)(1.5N, 0.4mL, 0.6mmol)。将混合物在50 $^{\circ}C$ 下搅拌1小时。在冷却至室温后,加入1N HCl_(水溶液)直到水层的pH为大约3-4。将混合物倾入EtOAc/H₂O(5mL/5mL)。用EtOAc(5mLx3)萃取水层。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层并过滤。在除去溶剂后,将产物溶解在 CH_2Cl_2 (2mL)中并且然后,加入己烷(40mL)。过滤所得固体并且使用己烷(3mLx3)研磨,并且然后在房真空下在50 $^{\circ}C$ 下干燥过夜以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸230(22mg, 0.036mmol, 77%收率)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 13.10(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.76(dd, $J=7.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.67(t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.57(s, 2H), 7.54(ddd, $J=8.6, 4.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.33(dd, $J=11.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.20(dd, $J=11.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.07(dd, $J=$

8.1, 1.6Hz, 1H), 6.70 (t, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.22 (dt, $J=3.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.17-1.06 (m, 1H), 0.38-0.28 (m, 2H), 0.24-0.14 (m, 2H); MS (M+H)⁺=611。

[0689] 实施例65

[0690] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 231的合成。

[0691]



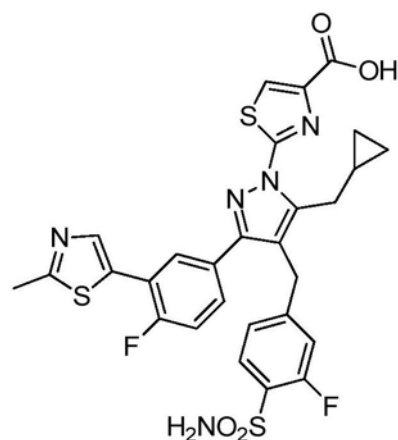
231

[0692] 根据针对230的以上描述的类似的程序,制备标题化合物并且通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA 231。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.13 (s, 1H), 8.30 (dd, $J=7.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.43 (dd, $J=11.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=11.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.49 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 2H), 0.24-0.15 (m, 2H); MS (M+H)⁺=628。

[0693] 实施例66

[0694] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸232的合成。

[0695]

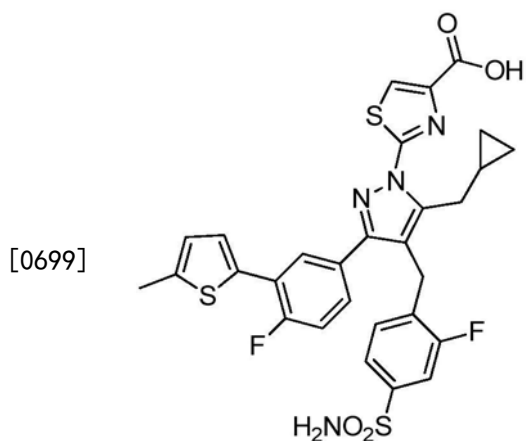


232

[0696] 根据针对230的以上描述的类似的程序,制备标题化合物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸232。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.39 (dd, J=10.8, 8.7Hz, 1H), 7.17 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.16 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.18-1.01 (m, 1H), 0.37-0.27 (m, 2H), 0.21 (d, J=4.9Hz, 2H); MS (M+H)⁺=628。

[0697] 实施例67

[0698] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸233的合成。



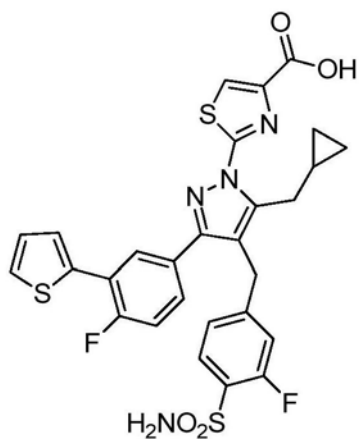
233

[0700] 根据针对230的以上描述的类似的程序,制备标题化合物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸233。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (dd, J=7.5, 2.2Hz, 1H), 7.56 (dd, J=9.6, 1.8Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (dd, J=11.3, 8.6Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.81 (dt, J=3.6, 1.1Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.16 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.44 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.17-1.02 (m, 1H), 0.35-0.27 (m, 2H), 0.22-0.14 (m, 2H); MS (M+H)⁺=627。

[0701] 实施例68

[0702] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 234的合成。

[0703]

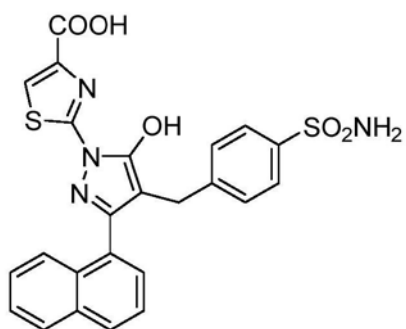
**234**

[0704] 根据针对230的以上描述的类似的程序,制备标题化合物并且 通过反相HPLC色谱法纯化最终产物以得到2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 234。MS (M+H)⁺=613。

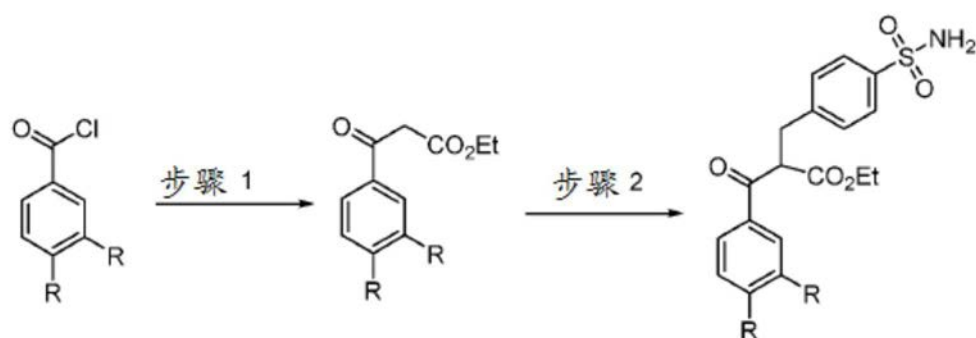
[0705] 实施例69

[0706] 2-(5-羟基-3-(萘-2-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸451:

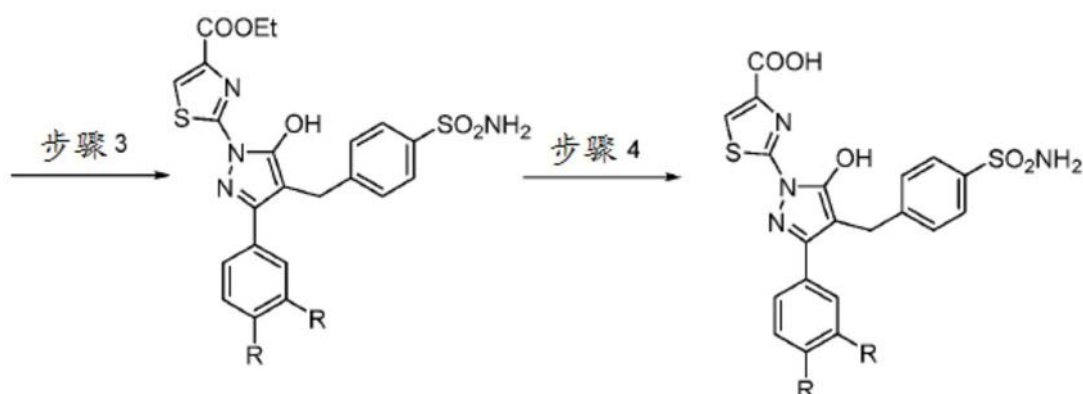
[0707]



路径 A



[0708]

[0709] 步骤1.3-(萘-1-基)-3-氧代丙酸乙酯的合成。

[0710] 将六甲基二硅基氨基锂 (LHMDS) (在己烷中1M, 7.8mL, 7.8 mmol) 溶解在干燥THF (5mL) 中并且在-78℃下冷却。滴加乙酸乙酯 (760μL, 7.8mmol) 并且将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。将1-萘甲酰氯 (1mL, 5.2mmol) 溶解在干燥THF (5mL) 中并且在-78℃下冷却。向此溶液, 滴加乙酸乙酯/LHMDS溶液并且在2小时内将反应混合物温热到环境温度。使用氯化铵淬灭反应, 并且用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释。分离有机层, 用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。使残余物通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯=5%等度) 纯化以得到3-(萘-1-基)-3-氧代丙酸乙酯 (300 mg, 24%)。

[0711] 步骤2.3-(萘-1-基)-3-氧代-2-(4-氨磺酰苄基)丙酸乙酯的合成。

[0712] 将3-(萘-1-基)-3-氧代丙酸乙酯 (300mg, 1.24mmol) 溶解在干燥 1,4-二噁烷 (2mL) 中并且加入氢化钠 (70mg, 1.74mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟并且加入4-(溴代甲基)苯磺酰胺 (372mg, 1.48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。使残余物通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/甲醇, 0%-60%梯度) 纯化以得到3-(萘-1-基)-3-氧代-2-(4-氨磺酰苄基)丙酸乙酯 (380mg, 75%)。

[0713] 步骤3.2-(5-羟基-3-(萘-2-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成。

[0714] 将3-(萘-1-基)-3-氧代-2-(4-氨磺酰苄基)丙酸乙酯 (260mg, 0.63 mmol)、2-胍基噻唑-4-羧酸叔丁酯 (137mg, 0.63mmol)、对-甲苯磺酸 (120mg, 0.63mmol) 以及乙醇 (6mL) 置于微波小瓶中并且在110℃下照射3小时。将反应混合物使用乙酸乙酯 (50mL) 稀释并且用饱和碳酸氢钠 (20mL)、盐水 (50mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。使残余物通过快速色

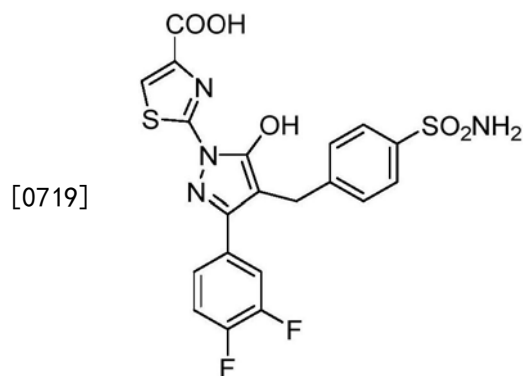
谱法 (Combi-flash Rf, DCM/甲醇, 0%-10% 梯度) 纯化以得到 2-(5-羟基-3-(萘-2-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸乙酯 (210mg, 60%)。

[0715] 步骤4.2- (5-羟基-3-(萘-2-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 451

[0716] 将 2-(5-羟基-3-(萘-2-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸乙酯 (50mg, 0.096mmol) 溶解在 THF/MeOH (1mL:1mL) 中并且加入 LiOH (5M, 500μL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过加入盐酸 (1.2M) 中和反应混合物, 使用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 使用水 (10mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。将有机层用旋转蒸发仪浓缩, 并且溶解在 DMSO 和 MeOH 的混合物中, 并且通过 HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 梯度从 20% 至 85% CH₃CN, 持续 4 分钟, 0.1% TFA) 纯化以得到标题化合物 451 (76%)。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J=1.6Hz), 8.00 (d, 1H, J=8Hz), 7.86 (d, 1H, J=8Hz), 7.63-7.51 (m, 6H), 7.12 (d, 1H, J=8Hz), 3.69 (s, 2H); MS (ES) 506.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.88 分钟。

[0717] 实施例70

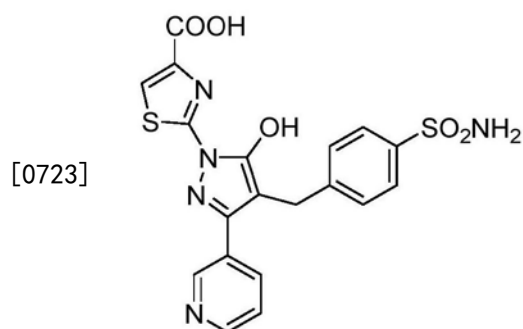
[0718] 2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 452



[0720] 使用类似于制备 451 中所述程序的程序, 制备标题化合物并且通过 HPLC 纯化: 2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 452 ¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.56 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 3.99 (s, 2H); MS (ES) 492.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.88 分钟。

[0721] 实施例71

[0722] 2-(5-羟基-3-(吡啶-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 453

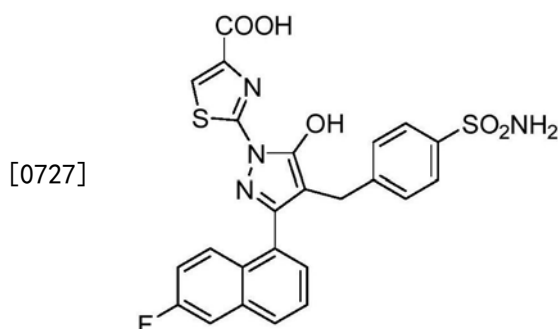


[0724] 使用类似于制备 451 中所述程序的程序, 制备标题化合物并且通过 HPLC 纯化: 2-(5-羟基-3-(吡啶-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 453。MS (ES)

457.9 (M+H)⁺LCMS RT=0.30分 钟。

[0725] 实施例72

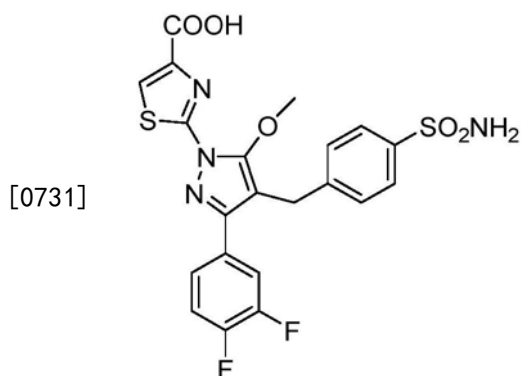
[0726] 2-(3-(6-氟代萘-1-基)-5-羟基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸454



[0728] 使用类似于制备451中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(6-氟代萘-1-基)-5-羟基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸454。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ8.20 (m, 2H), 7.88 (d, 2H, J=8Hz), 7.70-7.55 (m, 5H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J=8Hz), 3.69 (s, 2H); MS (ES) 524.9 (M+H)⁺LCMS RT=0.94分钟。

[0729] 实施例73

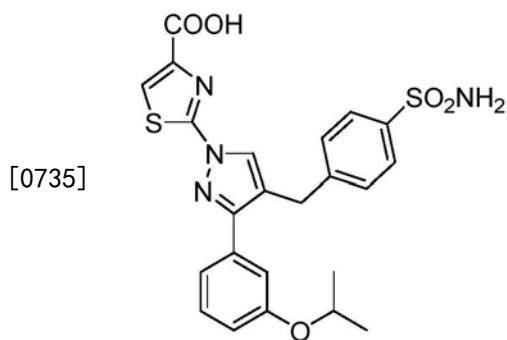
[0730] 2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-甲氧基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸455



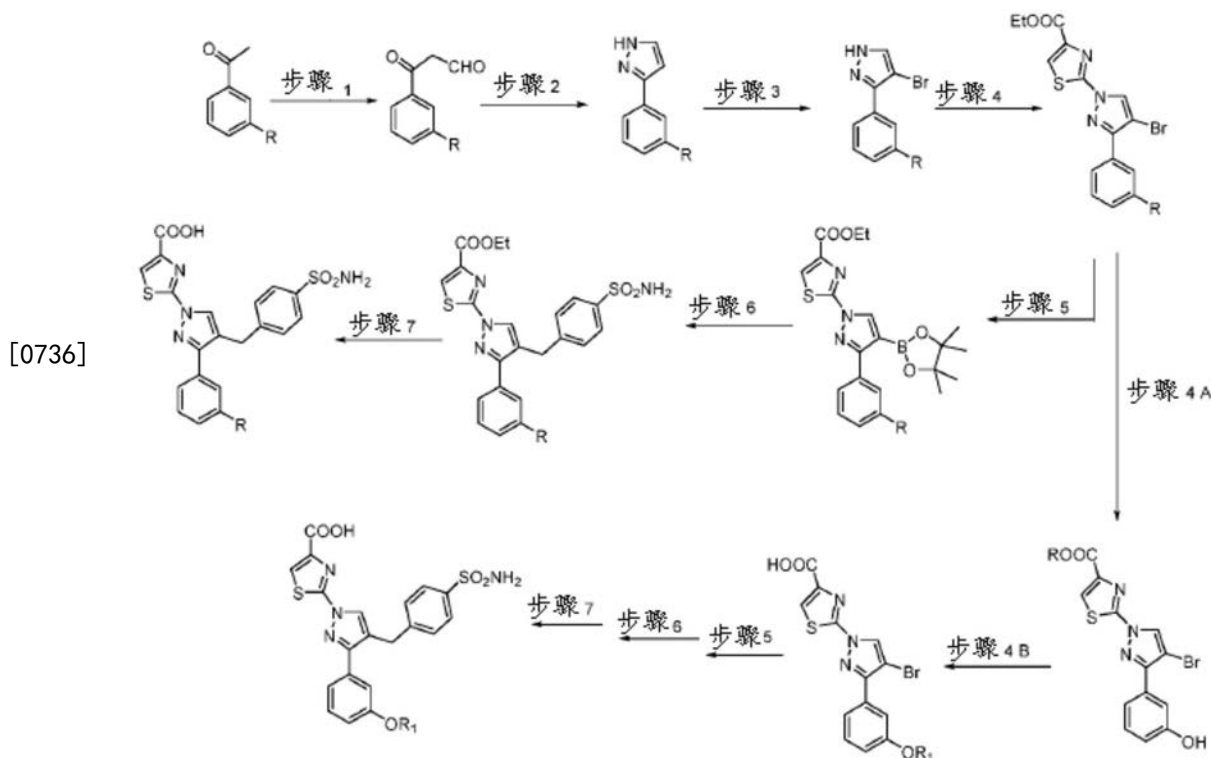
[0732] 将2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸452 (20mg, 0.038mmol) 溶解在无水DMF (300μL) 中。加入无水碳酸钾 (16mg, 0.114mmol) 和碘甲烷 (3μL, 0.05mmol)。将 反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯 (5mL) 稀 释并用水 (3x1mL) 洗涤。通过旋转蒸发仪浓缩有机层并且加入THF (500μL) 和氢氧化钠 (5N, 200μL)。在1小时后,使用盐酸 (0.1M) 中 和反应混合物并且通过HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 梯度从20%至95%CH₃CN, 持续4分钟, 0.1%TFA) 纯化以得到标题化合物455 (85%)。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ8.20 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J= 8Hz), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); MS (ES) 506.9 (M+H)⁺LCMS RT=0.89分钟。

[0733] 实施例74

[0734] 2-(3-(3-异丙氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸459



路径 B



[0737] 步骤1.3- (3-甲氧基苯基)-3-氧代丙醛的合成。

[0738] 将3-甲氧基苯基苯乙酮 (3g, 0.17mol) 溶解于无水THF (25mL) 中并冷却至0℃。加入氢化钠 (930mg, 0.23mol) 和甲酸乙酯 (4.3 mL, 0.53mol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 使用氢氧化钠 (2 N) 淬灭并且使用二乙醚洗涤。将水层用盐酸 (2N) 酸化并且使用二乙醚 (3x50mL) 萃取。使用无水硫酸镁干燥有机层并且使用旋转蒸发仪浓缩以得到3- (3-甲氧基苯基)-3-氧代丙醛 (定量收率), 其纯度足以用于后续反应中。

[0739] 步骤2.3- (3-甲氧基苯基)-1H-吡唑的合成

[0740] 向3- (3-甲氧基苯基)-3-氧代丙醛的乙醇的搅拌溶液加入肼 (1 mL, 0.3mmol) 加入并且将反应混合物回流3小时。将反应混合物浓缩至其初始体积的一半, 加入水 (50mL) 和氢氧化钠 (1M, 100 mL)。将混合物用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取并且使用无水硫酸镁干燥。过滤有机层并且通过旋转蒸发仪浓缩以得到黄色液体 (3g, 92%)。产物的纯度足以用于后续反应。

[0741] 步骤3.4-溴代-3- (3-甲氧基苯基)-1H-吡唑的合成。

[0742] 将3- (3-甲氧基苯基)-1H-吡唑 (3g, 0.017mol) 溶解于无水DMF (30mL) 中并冷却至

0℃。分三份加入NBS (3.20g, 0.018mol) 并且将 反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾入乙酸乙酯和饱和 碳酸氢钠 (1:1, 300mL) 的混合物中, 并且分离有机层, 使用盐水 (2x 100mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。通过旋转蒸发仪除去溶剂并 且通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-50%梯度) 纯化以得到4-溴代-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑 (3g, 70%)。

[0743] 步骤4.2-(4-溴代-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成。

[0744] 将4-溴代-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑 (3g, 0.012mol) 溶解在无水 DMSO (15mL) 中并且加入无水碳酸钾 (2.46g, 0.018mol) 和2-溴代噻 唑-4-羧酸乙酯 (2.8g, 0.012)。将反应混合物在120℃下加热6小时。在冷却后, 将反应混合物倾入水中并且过滤沉淀物以得到2-(4-溴代 -3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (3.54g, 73%)。

[0745] 步骤4A.乙基2-(4-溴代-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。

[0746] 将2-(4-溴代-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (3 g, 0.008mol) 溶解在无水DCM (20mL) 中。滴加三溴化硼 (在DCM 中1M, 9.5mL, 0.0096mol) 。将反应混合物在室温下搅拌30分 钟。过滤沉淀物并且使用DCM洗涤以得到乙基2-(4-溴代-3-(3-羟基 苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (2g, 60%)。

[0747] 步骤4B.2-(4-溴代-3-(3-异丙氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸异丙酯的合成。

[0748] 将乙基2-(4-溴代-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (500 mg, 0.1mmol) 溶解在无水DMF中。加入碳酸钾 (2.1g, 15mmol) 和 异丙基溴 (1.4mL, 10mmol) 并且将反应物在微波反应器中在130℃ 下照射40分钟。将反应混合物倾入水中且用乙酸乙酯 (3x40mL) 萃 取。将有机层用盐水 (2x50mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。通 过旋转蒸发仪除去溶剂并且通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/ 乙酸乙酯, 0%-20%梯度) 纯化以得到2-(4-溴代-3-(3-异丙氧基苯 基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸异丙酯 (520mg, 84%)。

[0749] 步骤5.2-(3-(3-异丙氧基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸异丙酯的合成。

[0750] 将2-(4-溴代-3-(3-异丙氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸异丙 酯 (520mg, 1.15mmol) 溶解在无水THF (5mL) 中, 并且加入乙酸钾 (340mg, 3.46mmol)、PdCl₂ (dppf) (0.9mg, 0.0011mmol) 和双 (频哪 醇基) 乙硼烷 (408mg, 1.61mmol) 。将小瓶用氩气吹扫5分 钟。将反 应物在100℃下加热2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且通过 硅藻土塞过 滤。通过旋转蒸发仪除去溶剂, 并且通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-40%梯度) 纯化以得到2-(3-(3- 异丙氧基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂 硼杂戊烷-2-基)-1H-吡 唑-1-基)噻唑-4-羧酸异丙酯和2-(3-(3-异丙氧基苯基)-1H-吡 唑-1-基)噻 唑-4-羧酸异丙酯的混合物。

[0751] 步骤6.2-(3-(3-异丙氧基苯基)-4-(4-氮磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸异丙酯的合成。

[0752] 将2-(3-(3-异丙氧基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊 烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸异丙酯和2-(3-(3-异丙氧基苯 基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸酯 (500mg, 1mmol)、碳酸钾 (414 mg, 3mmol)、Pd (PPh₃)₄ (1.2mg, 0.001mmol) 以及4-(溴

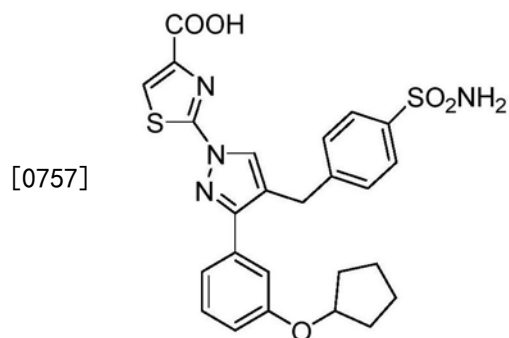
代甲基) 苯磺 酰胺 (275mg, 1.1mmol) 的混合物加入到微波小瓶中, 然后, 加入 THF (8mL) 和水 (3mL)。将小瓶密封并且在100℃下加热1小时。将 反应混合物冷却, 倾入水中且用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将有机 层用盐水 (2x20mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。通过旋转蒸发仪除去溶剂并且通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-70%梯度) 纯化以得到标题化合物 (150mg, 27%)。

[0753] 步骤7.2- (3- (3-异丙氧基苯基) -4- (4-氨磺酰苄基) -1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 459的合成

[0754] 将2- (3- (3-异丙氧基苯基) -4- (4-氨磺酰苄基) -1H-吡唑-1-基) 噻唑 -4-羧酸异丙酯 (50mg, 0.09mmol) 溶解在THF/MeOH (1mL:1mL) 中并且加入LiOH (5M, 500μL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过加入盐酸 (1.2M) 中和反应混合物, 使用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 使用水 (10mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。使用旋转蒸发仪 浓缩有机层, 溶解在DMSO和MEOH的混合物中, 并且通过 HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度从45%至85% CH₃CN, 持续7分钟, 0.1% TFA) 纯化以得到标题化合物459 (34 mg, 76%)。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ8.24 (m, 2H), 7.78 (d, 2H, J=8Hz), 7.44 (d, 2H, J=8Hz), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, J=8Hz), 7.09 (d, 1H, J=4Hz), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.27 (d, 6H, J=8Hz); MS (ES) 499.0 (M+H)⁺ LCMS RT=1.07分钟。

[0755] 实施例75

[0756] 2- (3- (3- (环戊基氧基) 苯基) -4- (4-氨磺酰苄基) -1H-吡唑-1-基) 噻唑 -4-羧酸 460

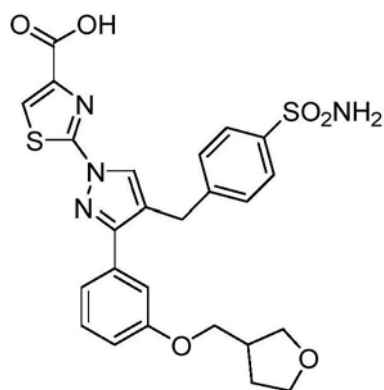


[0758] 使用类似于制备459中所述程序的程序, 制备标题化合物并且 通过HPLC纯化: 2- (3- (3- (环戊基氧基) 苯基) -4- (4-氨磺酰苄基) -1H-吡 唑-1-基) 噻唑-4-羧酸460¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ8.55 (m, 2H), 8.25 (d, 2H, J=4Hz), 7.77 (d, 2H, J=4Hz), 7.55-7.26 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, J= 8Hz), 7.09 (d, 1H, J=8Hz), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 4H), 1.23 (m, 2H); MS (ES) 525.0 (M+H)⁺ LCMS RT=1.15分钟。

[0759] 实施例76

[0760] 2- (4- (4-氨磺酰苄基) -3- (3- ((四氢呋喃-3-基) 甲氧基) 苯基) -1H-吡唑 -1-基) 噻唑-4-羧酸461

[0761]

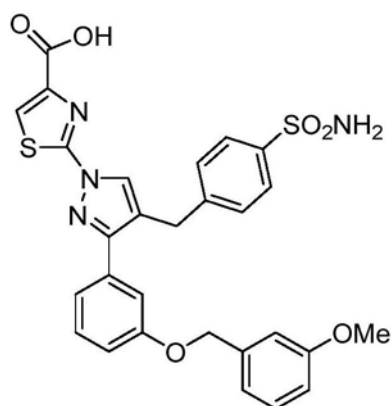


[0762] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(4-(4-氨基磺酰苄基)-3-(3-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸461MS (ES) 540.7 (M+H)⁺LCMS RT=1.13分钟。

[0763] 实施例77

[0764] 2-(3-(3-((3-甲氧基苄基)氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸462

[0765]

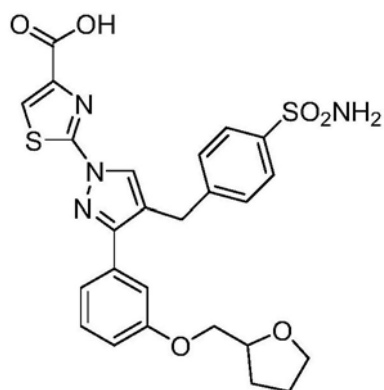


[0766] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3-((3-甲氧基苄基)氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸462MS (ES) 576.9 (M+H)⁺LCMS RT= 1.02分钟。

[0767] 实施例78

[0768] 2-(4-(4-氨基磺酰苄基)-3-(3-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸463。

[0769]

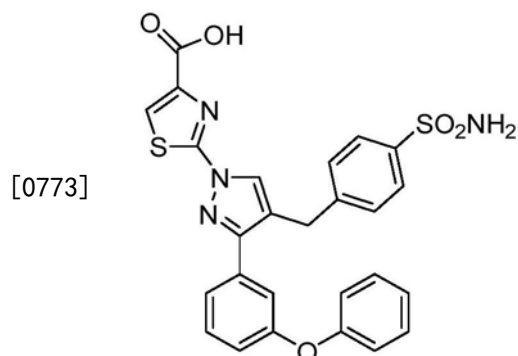


[0770] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-

(4-(4-氨基磺酰苄基)-3-(3-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸
463。MS (ES) 540.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.76分钟。

[0771] 实施例79

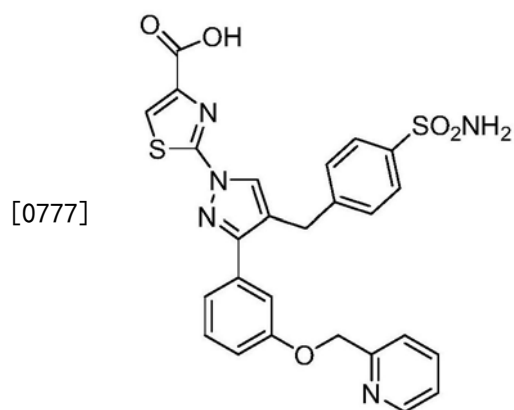
[0772] 2-(3-(3-苯氧基苄基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸464



[0774] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3-苯氧基苄基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸464MS (ES) 532.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.98分钟。

[0775] 实施例80

[0776] 2-(3-(3-(吡啶-3-基甲氧基)苄基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 465

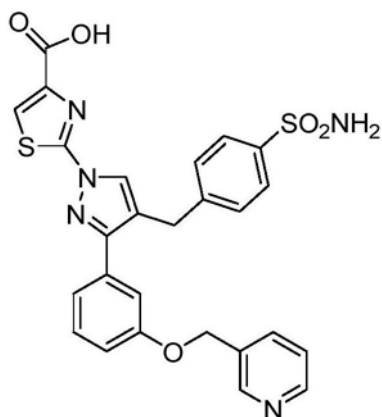


[0778] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3-(吡啶-3-基甲氧基)苄基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 465MS (ES) 548.0 (M+H)⁺ LCMS RT=0.68分钟。

[0779] 实施例81

[0780] 2-(3-(3-(吡啶-2-基甲氧基)苄基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 466

[0781]

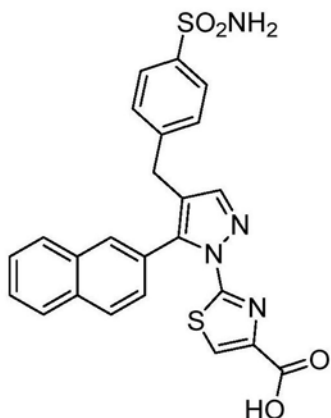


[0782] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,TFA 466MS (ES) 547.9 (M+H)⁺ LCMS RT=0.68分钟。

[0783] 实施例82

[0784] 2-(5-(萘-2-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸474

[0785]

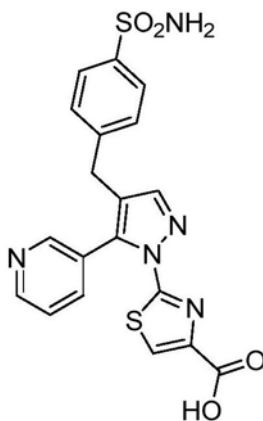


[0786] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(萘-2-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸474 ¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91-8.03 (m, 4H), 7.80 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.32 (s, 2H), 4.25 (s, 2H); MS (ES) 491 (M+H)⁺ LCMS RT 1.04分钟。

[0787] 实施例83

[0788] 2-(5-(吡啶-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸475

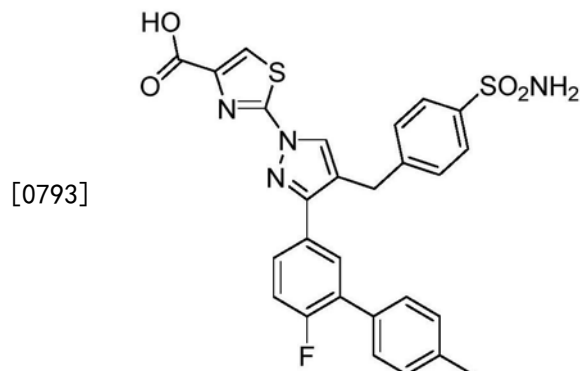
[0789]



[0790] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(吡啶-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸475MS (ES) 442 (M+H)⁺ LCMS RT 0.64分钟。

[0791] 实施例84

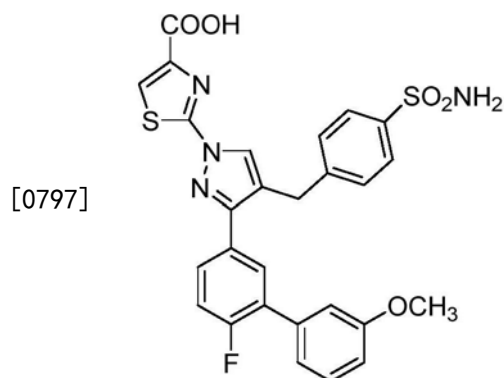
[0792] 2-(3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸476。

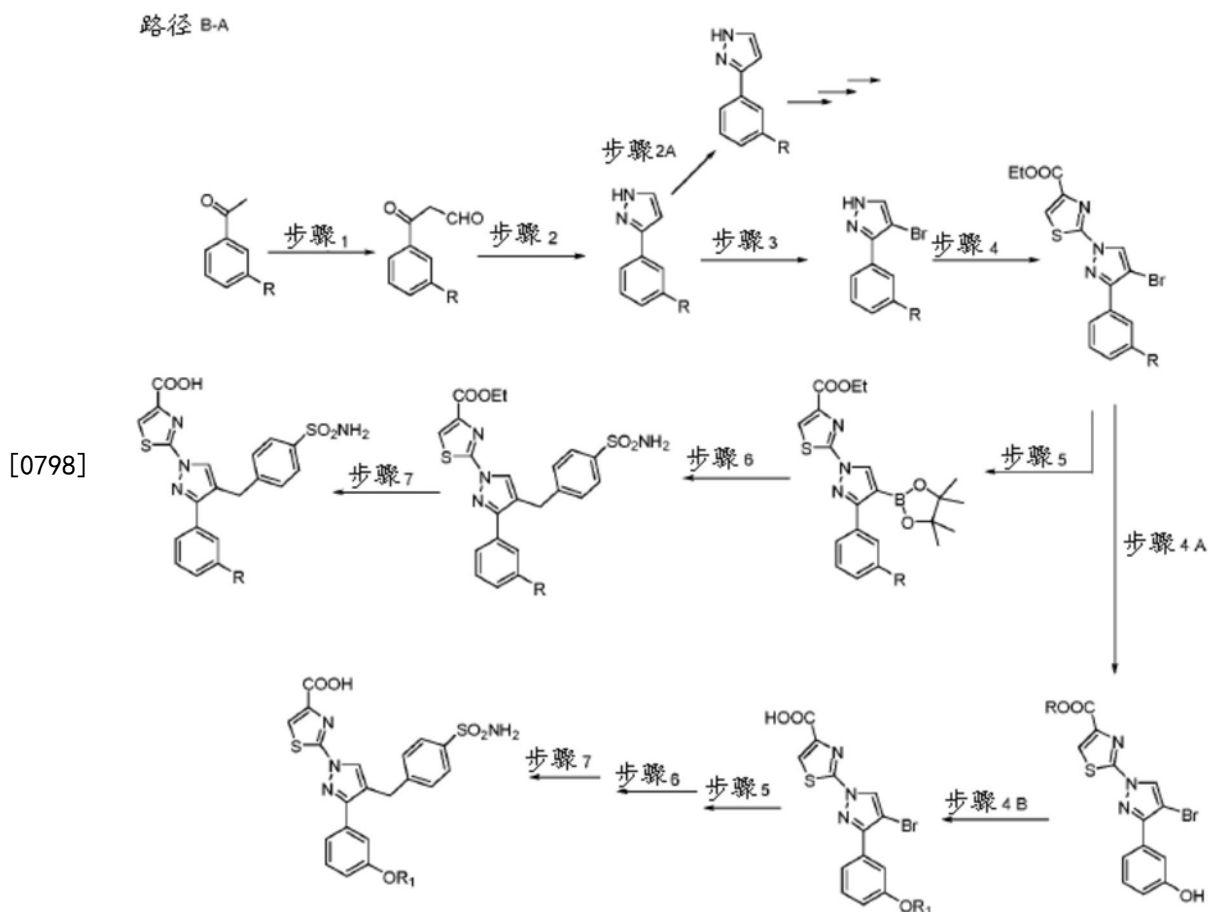


[0794] 使用类似于制备459中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸476。¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ8.27 (d, J=9.24Hz, 2H), 7.76-7.78 (m, 4H), 7.29-7.46 (m, 8H), 4.2 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ES) 549 (M+H)⁺LCMS RT 1.27分钟。

[0795] 实施例85

[0796] 2-(3-(6-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸456





[0799] 使用类似于制备459中所述程序的程序,步骤1-2,制备3-(3-溴代-4-氟苯基)-1H-吡唑。

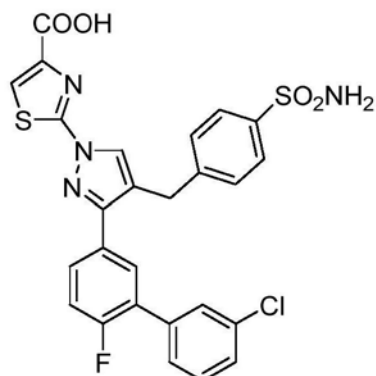
[0800] 步骤2A:将3-(3-溴代-4-氟苯基)-1H-吡唑(100mg, 0.415mmol)、3-甲氧基苯基硼酸(95mg, 0.622mmol)、 K_2CO_3 (678 mg, 4.977mmol)和二噁烷/ H_2O (8.0mL)的2:1的混合物在微波小瓶中合并并且然后脱气,并且用氩气吹扫(3x)。加入Pd(dppf) Cl_2 并且将反应混合物加热到120℃,持续1小时。将反应混合物冷却到室温,加入NaOH(8mL, 1M)并且使用EtOAc(3x50mL)萃取混合物。然后使用盐水洗涤合并的有机层,经过 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且通过旋转蒸发仪浓缩。使粗产物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, 二氯甲烷/甲醇, 0-10%梯度)纯化以得到3-[4-氟代-3-(3-甲氧基苯基)苯基]-1H-吡唑(419mg, 94%)。 1H -NMR($CDCl_3$) δ 7.69(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.71(1H, m), 7.63(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.37(1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.21-7.09(3H, m), 6.78(1H, dd, $J=8.2, 2.3$ Hz), 6.61(1H, d, $J=2.3$ Hz), 3.84(3H, s)。MS ($M+H$) $^+=270.1$ 。

[0801] 使用类似于制备459中所述程序的程序,步骤3-7,制备标题化合物并且通过HPLC纯化:2-(3-(6-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸456MS (ES) 565.0 ($M+H$) $^+$ LCMS RT=1.08分钟。

[0802] 实施例86

[0803] 2-(3-(3'-氯代-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸457

[0804]

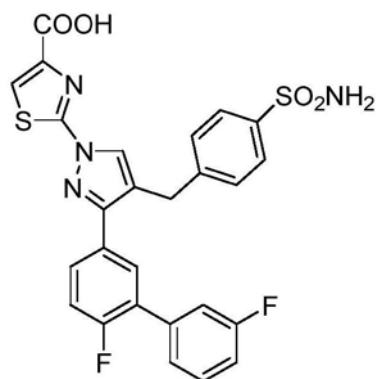


[0805] 使用类似于制备456中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-氯代-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸457MS (ES) 568.9 (M+H)⁺LCMS RT=1.16分钟。

[0806] 实施例87

[0807] 2-(3-(3',6-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸458

[0808]

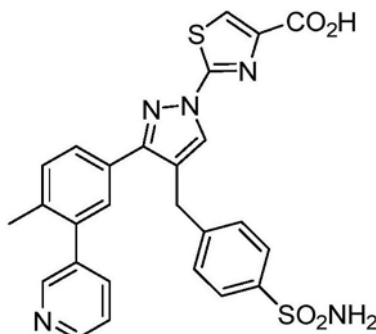


[0809] 使用类似于制备456中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3',6-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸458MS (ES) 552.9 (M+H)⁺LCMS RT= 1.12分钟。

[0810] 实施例88

[0811] 2-(3-(4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸486。

[0812]



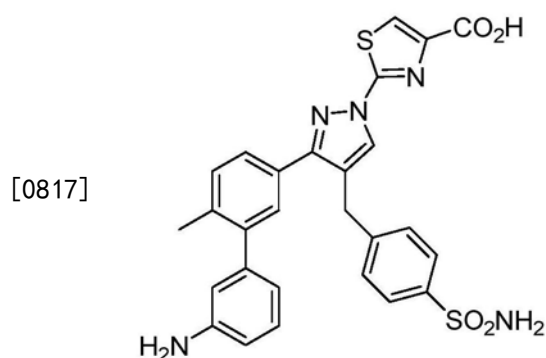
[0813] 使用类似于制备459中所述程序的程序,步骤1-6,制备2-(3-(3-氯代-4-甲基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸。

[0814] 变更步骤7:向火焰干燥的烧瓶装入双(三-叔丁基膦)钯(5.1 mg,10mol%)、碳酸

铯 (1mL, 1M溶液)、吡啶-3-基硼酸 (25mg, 0.2mmol)、2-(3-(3-氯代-4-甲基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 (51mg, 0.1mmol) 以及 THF (2mL)。将反应混合物在 120℃ 下微波照射 20 分钟并且通过旋转蒸发仪除去溶剂。使残余物通过具有 MeOH 的硅藻土垫过滤, 并且然后通过旋转蒸发仪除去溶剂。使残余物通过 HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN 梯度从 25% 至 85% CH₃CN, 持续 4 分钟, 0.1% TFA) 纯化以得到标题化合物 486 (32mg, 60%)。¹H-NMR (MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ES) 532.7 (M+H)⁺; LCMS RT = 0.82 分钟。

[0815] 实施例 89

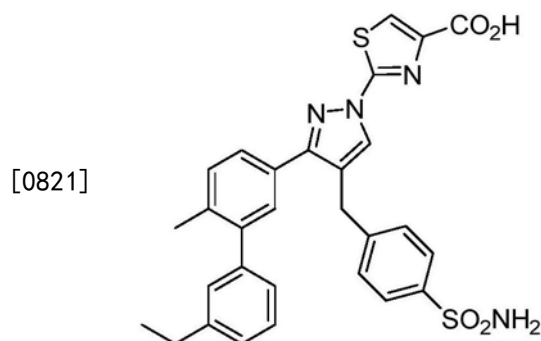
[0816] 2-(3-(3'-氨基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 487



[0818] 使用类似于制备 486 中所述程序的程序, 制备标题化合物并且通过 HPLC 纯化: 2-(3-(3'-氨基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 487 ¹H-NMR (MeOD) δ 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 6.6Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ES) 546.7 (M+H)⁺; LCMS RT = 0.87 分钟。

[0819] 实施例 90

[0820] 2-(3-(3'-乙基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸 488



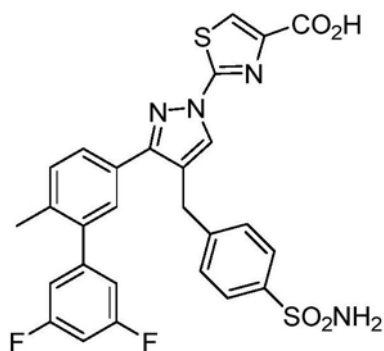
[0822] 使用类似于制备 486 中所述程序的程序, 制备标题化合物并且通过 HPLC 纯化: 2-(3-(3'-乙基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-

羧酸488 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.59 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.73 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H); MS (ES) 559.4 (M+H) $^+$; LCMS RT=1.28分钟。

[0823] 实施例91

[0824] 2-(3-(3',5'-二氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸489

[0825]

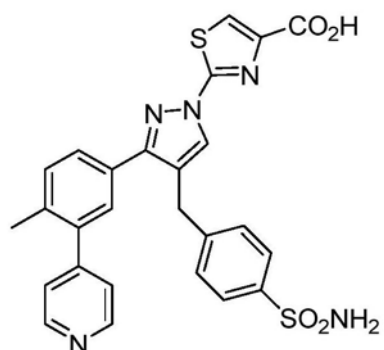


[0826] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3',5'-二氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸489;MS (ES) 569.6 (M+H) $^+$; LCMS RT=1.24分钟。

[0827] 实施例92

[0828] 2-(3-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸490

[0829]

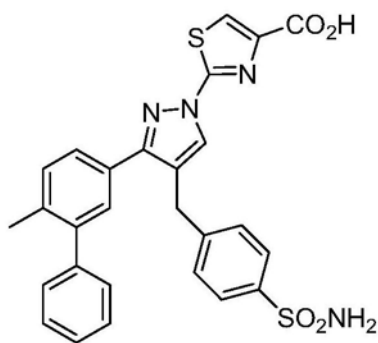


[0830] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸490; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.80 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 5H), 7.49 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); MS (ES) 533.6 (M+H) $^+$; LCMS RT=0.83分钟。

[0831] 实施例93

[0832] 2-(3-(6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸491

[0833]

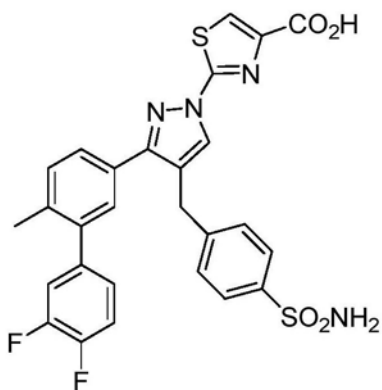


[0834] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸491
¹H-NMR (MeOD) δ8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (dd, J= 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.29 (d, J= 8.0Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.30 (s, H); MS (ES) 531.6 (M+H)⁺; LCMS RT =1.18分钟。

[0835] 实施例94

[0836] 2-(3-(3',4'-二氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸492

[0837]

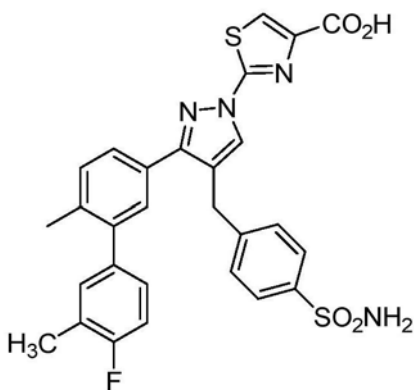


[0838] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3',4'-二氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸492
 MS (ES) 567.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.20分钟。

[0839] 实施例95

[0840] 2-(3-(4'-氟代-3',6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸493

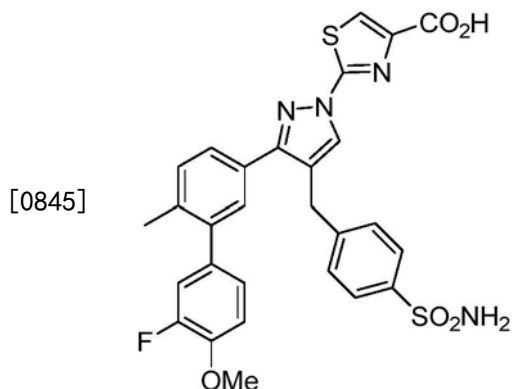
[0841]



[0842] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(4'-氟代-3',6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸493MS (ES) 563.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.25分钟。

[0843] 实施例96

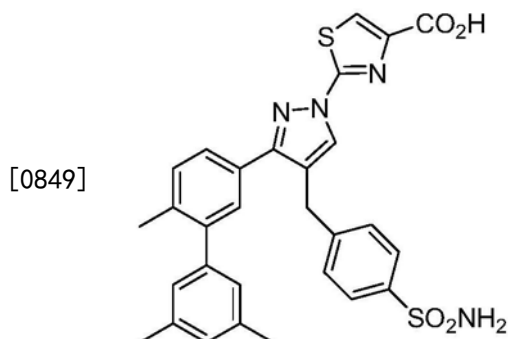
[0844] 2-(3-(3'-氟代-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸494



[0846] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-氟代-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸494MS (ES) 579.6 (M+H)⁺; LCMS RT=1.18分钟。

[0847] 实施例97

[0848] 2-(4-(4-氨磺酰苄基)-3-(3',5',6-三甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸495

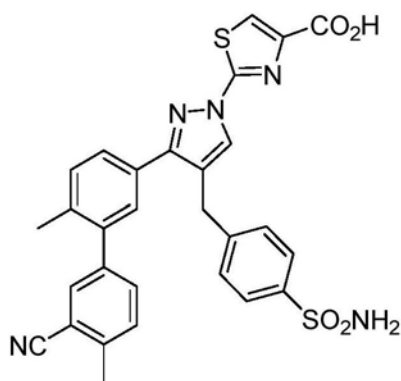


[0850] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(4-(4-氨磺酰苄基)-3-(3',5',6-三甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸495MS (ES) 559.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.29分钟。

[0851] 实施例98

[0852] 2-(3-(3'-氰基-4',6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸496

[0853]

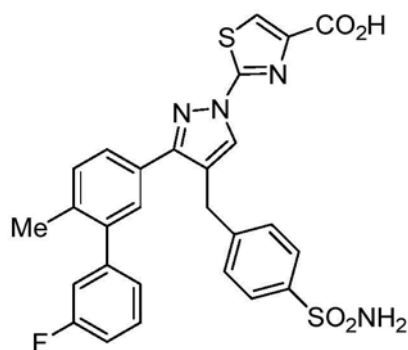


[0854] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸496MS (ES) 549.6 (M+H)⁺;LCMS RT=1.18分钟。

[0855] 实施例99

[0856] 2-(3-(3'-氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸497

[0857]

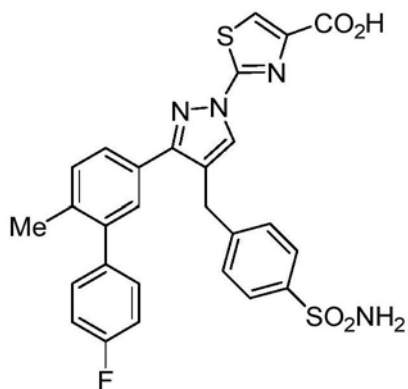


[0858] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸497MS (ES) 549.6 (M+H)⁺;LCMS RT=1.18分钟。

[0859] 实施例100

[0860] 2-(3-(4'-氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸498 (化合物VV)

[0861]

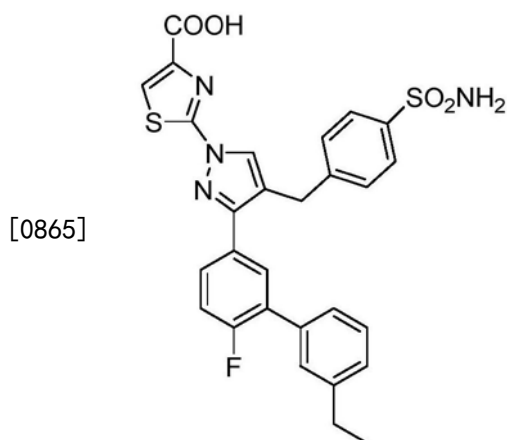


[0862] 使用类似于制备486中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(4'-氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-

羧酸498MS (ES) 549.6 (M+H)⁺; LCMS RT=1.16分钟。

[0863] 实施例101

[0864] 2-(3-(3'-乙基-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸513



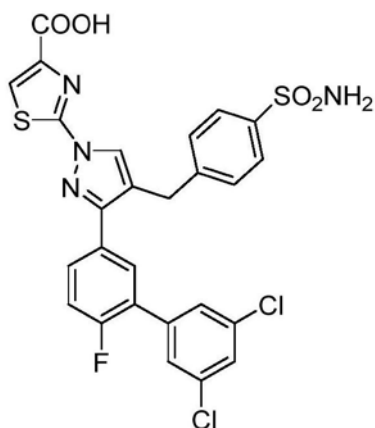
[0866] 使用类似于制备459中所述程序的程序,步骤1-6,制备2-(3-(3-氯代-4-氟苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸。

[0867] 变更步骤7:向2-(3-(3-氯代-4-氟苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(50mg, 0.10mmol)的二噁烷/水(2.5mL, 4:1)溶液加入3-乙基苯基硼酸(23mg, 0.15mmol),接着Cs₂CO₃(68mg, 0.20mmol)、Pd₂(dba)₃(10.0mg, 0.01mmol)以及t-Bu₃P(5μL, 0.03 mmol)。将此溶液封端并且用氩气吹扫。将反应混合物在95℃下加热24小时。冷却反应混合物并且使用HCl(10mL, 1M)稀释,并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。然后使用MgSO₄干燥合并的有机层并且通过旋转蒸发仪浓缩。然后将粗产物通过HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度从25%至85%CH₃CN,持续4分钟, 0.1%TFA)纯化以得到2-(3-(3'-乙基-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸513(12mg, 21%)。¹H-NMR (MeOD) δ8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.77 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.33 (t, J=9.62Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.79Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.63 (q, J=7.1, 14.2Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ES) 562.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.24 分钟。

[0868] 实施例102

[0869] 2-(3-(3'-乙基-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸514

[0870]

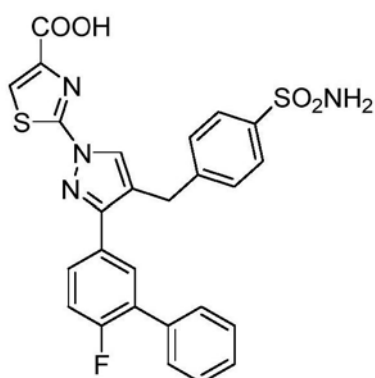


[0871] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-乙基-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸514 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.24 (s, 2H); MS (ES) 602.9 $(\text{M}+\text{H})^+$; LCMS RT=1.30分钟。

[0872] 实施例103

[0873] 2-(3-(6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸515

[0874]

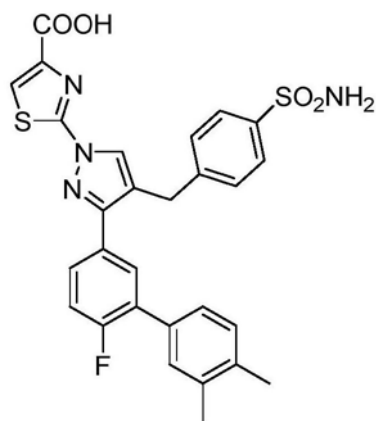


[0875] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸515MS (ES) 544.0 $(\text{M}+\text{H})^+$; LCMS RT =1.18分钟。

[0876] 实施例104

[0877] 2-(3-(6-氟代-3',4'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸516

[0878]

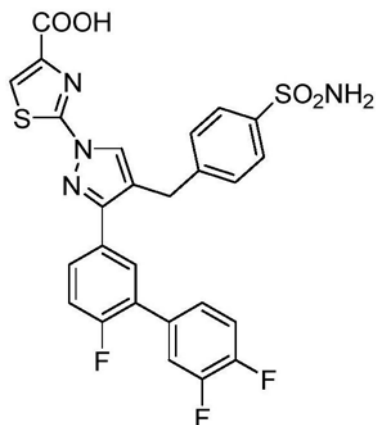


[0879] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(6-氟代-3',4'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4- 氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸516MS (ES) 562.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.23分钟。

[0880] 实施例105

[0881] 2-(4-(4-氨磺酰苄基)-3-(3',4',6-三氟-[1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸517

[0882]

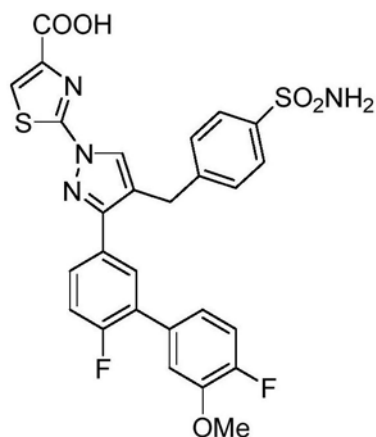


[0883] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(4-(4-氨磺酰苄基)-3-(3',4',6-三氟-[1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸517MS (ES) 571.0 (M+H)⁺; LCMS RT =1.18分钟。

[0884] 实施例106

[0885] 2-(3-(4',6-二氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸518

[0886]

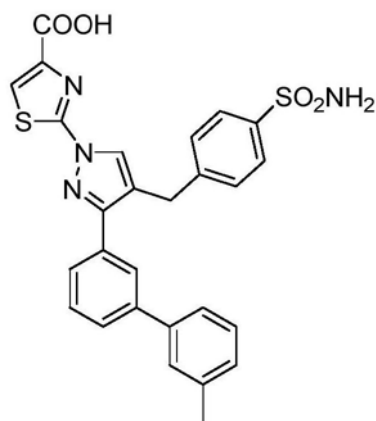


[0887] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(4',6-二氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸518MS (ES) 582.9 (M+H)⁺;LCMS RT=1.14分钟。

[0888] 实施例107

[0889] 2-(3-(3'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸519

[0890]

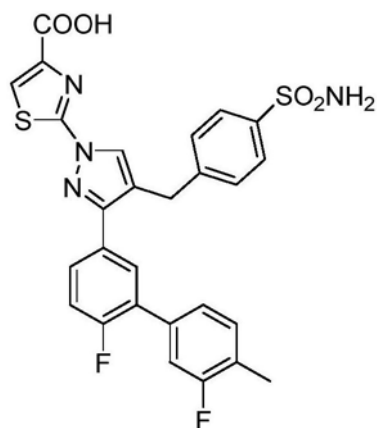


[0891] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸519MS (ES) 530.9 (M+H)⁺;LCMS RT =1.00分钟。

[0892] 实施例108

[0893] 2-(3-(3',6-二氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸520

[0894]

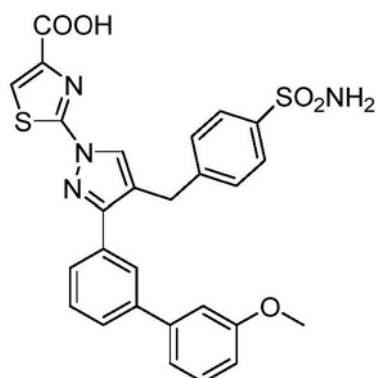


[0895] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3',6-二氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸520MS (ES) 566.9 (M+H)⁺; LCMS RT=1.22分钟。

[0896] 实施例109

[0897] 2-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸521

[0898]

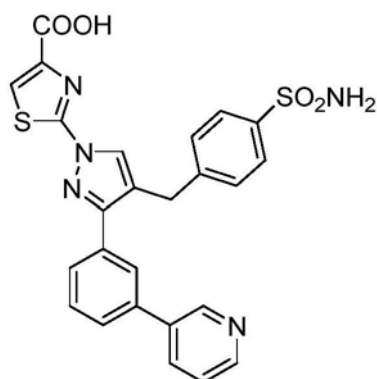


[0899] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸521MS (ES) 546.9 (M+H)⁺; LCMS RT =0.89分钟。

[0900] 实施例110

[0901] 2-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸522

[0902]

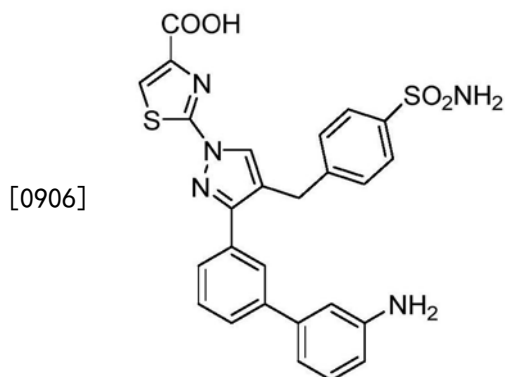


[0903] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-

(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸522MS (ES) 517.9 (M+H)⁺; LCMS RT=0.82分 钟。

[0904] 实施例111

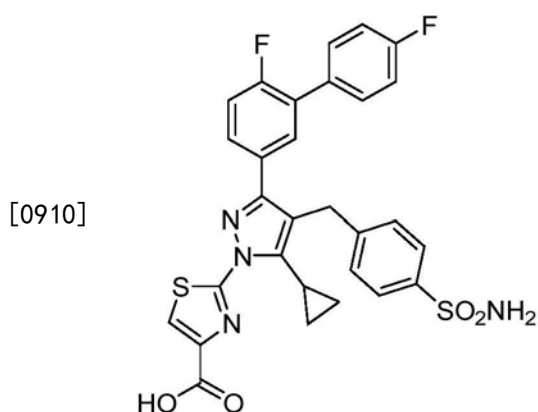
[0905] 2-(3-(3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸523



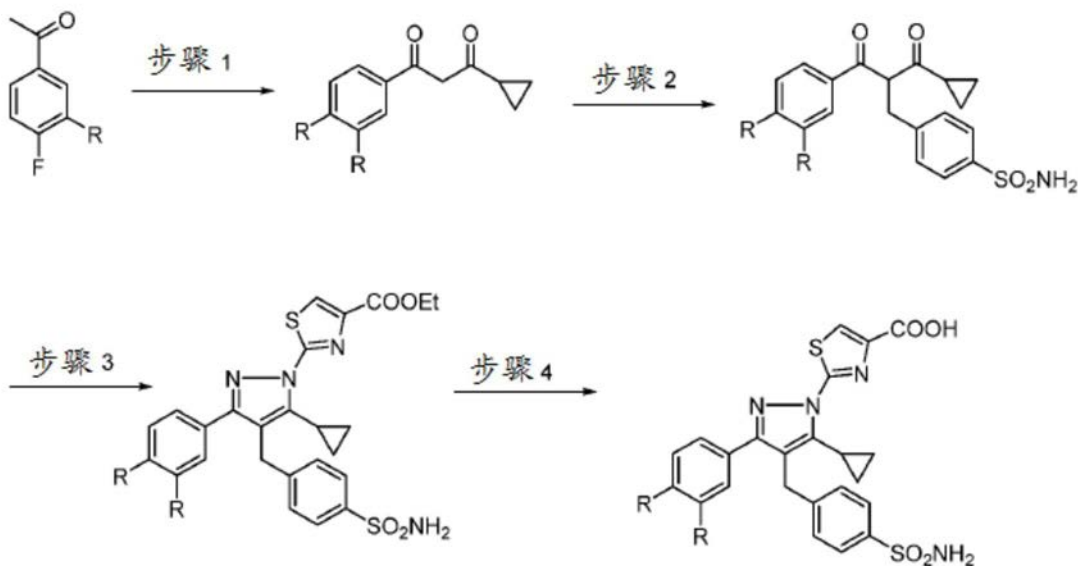
[0907] 使用类似于制备513中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸524MS (ES) 532.0 (M+H)⁺; LCMS RT =0.70分钟。

[0908] 实施例112

[0909] 2-(5-环丙基-3-(4',6-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸482



路径 c



[0911]

[0912] 步骤1.1- (3-氯代-4-氟苯基)-3-环丙基丙烷-1,3-二酮的合成。

[0913] 将1- (3-氯代-4-氟苯基) 乙-1-酮 (1.5g, 8.72mmol, 1当量) 溶解在 THF中并且冷却至-78℃。在搅拌10分钟后, 在20分钟内滴加 LHMDS (在己烷中1M, 12.2mL, 1.4当量)。使其再搅拌20分钟, 然后滴加环丙烷碳酰氯 (1.1mL, 12.2mmol, 1.4当量)。使反应物搅拌3小时, 同时使其升至室温。使用1M HCl淬灭反应并且使用乙酸乙酯萃取。将水层再使用乙酸乙酯萃取三次。将有机层用盐水洗涤 并且经过MgSO₄干燥。使反应混合物通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-20%梯度) 纯化以得到1- (3-氯代-4-氟苯基) -3-环丙基丙烷-1,3-二酮 (1g, 50%)。MS (ES) 241 (M+H)⁺; LCMS RT 1.357分钟。

[0914] 步骤2.4- (2- (3-氯代-4-氟代苯甲酰基) -3-环丙基-3-氧代丙基) 苯磺酰胺的合成

[0915] 使1- (3-氯代-4-氟苯基) -3-环丙基丙烷-1,3-二酮 (1g, 4.16mmol, 1当量) 溶解在 DMSO (10mL) 中并且搅拌。加入4- (溴代甲基) 苯磺酰胺 (1.34g, 5.4mmol, 1.3当量)、Cs₂CO₃ (1.75g, 5.4mmol, 1.3当量) 和碘化钠 (624mg, 4.16mmol, 1当量)。将反应物在50℃下搅拌 1小时。在这之后, 将反应物倾入1M HCl中并且使用乙酸乙酯萃取。将水层再使用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机物使用盐水洗涤并且经过MgSO₄干燥。使反应物通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-80%梯度) 纯化以得到4- (2- (3-氯代-4-氟代苯甲酰基) -3-环丙基-3-氧代丙基) 苯磺酰胺 (750mg, 45%)。MS: (ES) 410 (M+H)⁺; LCMS RT 1.14分钟。

[0916] 步骤3.2- (3- (3-氯代-4-氟苯基) -5-环丙基-4- (4-氨磺酰苄基) -1H-吡唑-1-基) 噻唑-4-羧酸乙酯的合成。

[0917] 将4- (2- (3-氯代-4-氟代苯甲酰基) -3-环丙基-3-氧代丙基) 苯磺酰胺 (700mg, 1.7mmol, 1当量) 加入到具有2-胍基噻唑-4-羧酸乙酯 (300 mg, 1.7mmol, 1当量) 和对-甲苯磺酸 (650mg, 3.4mmol, 2当量) 的微波小瓶中。使用氩气吹扫反应物, 然后使用乙醇 (4mL) 溶解。将反应在微波反应器中在100℃下运行15分钟。使反应物通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯=0%-80%梯度) 纯化以得到 2- (3- (3-氯代-4-氟苯基) -5-环丙

基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(300mg)。

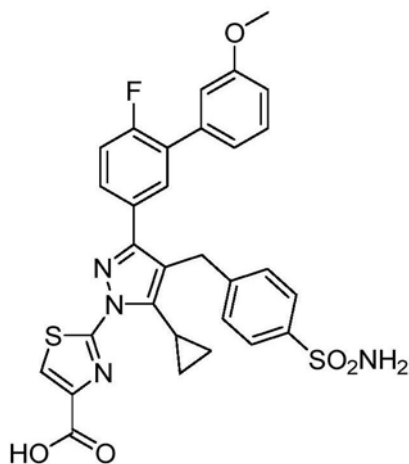
[0918] 步骤4.2-(5-环丙基-3-(4',6'-二氟代-[1,1'-联苯基])-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸482

[0919] 将2-(3-(3-氯代-4-氟苯基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(15mg,0.03mmol,)连同(4-氟苯基)硼酸(8 mg,0.06mmol,2当量)和Pd(P(t-Bu)₃)₂(5mg)置于微波小瓶中。使用真空和氩气吹扫反应混合物。在此之后,加入Cs₂CO₃(1M,1mL)和THF(2mL)。将反应在微波下在100℃下加热15分钟。在LC/MS显示完全转化为产物以及酯的水解后,通过旋转蒸发除去溶剂,并且使反应物通过HPLC(Phenomenex Gemini C18,H₂O/CH₃CN梯度从45%至85%CH₃CN,持续7分钟,0.1%TFA)纯化以得到标题化合物482(5mg)。¹H-NMR(MeOD):δ8.27(s,1H)7.85(d,J=12Hz,2H),;7.57-7.63(m,1H),7.5(d,J=16Hz,1H),7.29-7.42(m,4H),7.12-7.25(m,4H),4.25(s,2H),2.32-2.41(m,1H),1.15(d,J=12Hz,2H),0.7(d,J=9Hz,2H);(ES)593(M+H)⁺LCMS RT=1.28分钟。

[0920] 实施例113

[0921] 2-(5-环丙基-3-(6-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基])-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸483

[0922]

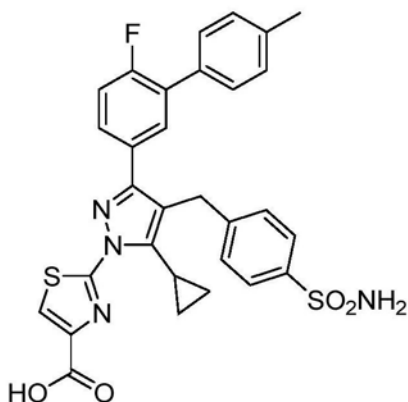


[0923] 使用类似于制备482中所述程序的程序,制备标题化合物并且通过HPLC纯化:2-(5-环丙基-3-(6-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基])-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸483 ¹H-NMR(CDCl₃) δ8.13(s,1H),7.85(d,J=8Hz,2H),7.55-7.59(m,1H),7.35-7.39(m,2H),7.25-7.31(m,4H),7.17(t,J=18.84Hz,1H),7.04(d,J=7.56Hz,1H),6.91-6.94(dd,J=2,2Hz,1H),6.73(s,1H),5.04(s,Broad,2H),4.17(s,2H),3.87(s,3H),2.23-2.27(m,1H),1.12(d,J=7Hz,2H),0.73(d,J=5Hz,2H),MS(ES)605(M+H)⁺LCMS RT=1.25分钟。

[0924] 实施例114

[0925] 2-(5-环丙基-3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基])-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸484

[0926]

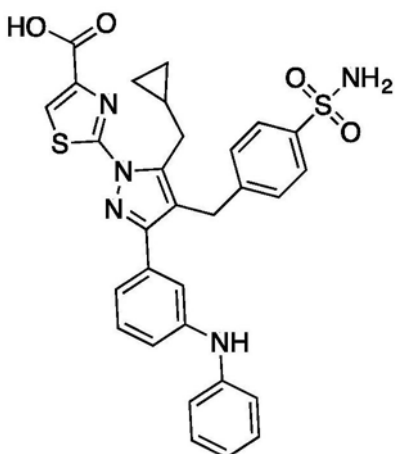


[0927] 使用类似于制备482中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-环丙基-3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸484 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.5 (dd, $J_1=2$; $J_2=2\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 7H), 7.13 (t, $J=19\text{Hz}$, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17-2.23 (m, 1H), 1.07 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 0.68 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), MS (ES) 589 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ LCMS RT=1.31分钟。

[0928] 实施例115

[0929] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(苯基氨基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸485.

[0930]



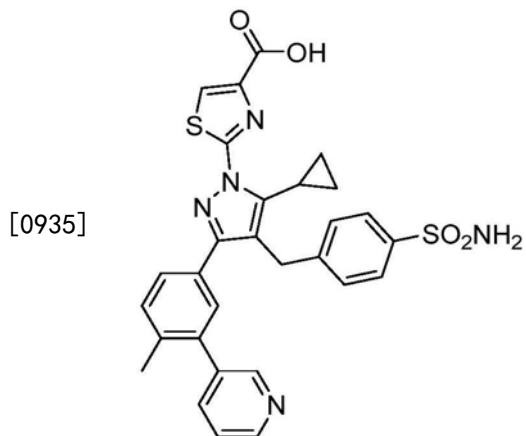
[0931] 使用类似于制备482中描述的程序,步骤1-3,制备2-[3-(3-溴代苯基)-5-(环丙基甲基)-4-[(4-氨磺酰苄基)甲基]-1H-吡唑-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯。

[0932] 变更步骤4:将2-[3-(3-溴代苯基)-5-(环丙基甲基)-4-[(4-氨磺酰苄基)甲基]-1H-吡唑-1-基]-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(80mg, 0.139mmol)、粉末 K_3PO_4 (56.6mg, 0.267mmol)、苯胺(18 μL , 0.199mmol)以及二甲基乙酰胺(1.3mL)在小瓶中合并。然后将混合物脱气并且用氩气(x3)吹扫,然后,加入 $\text{Pd}(\text{P}(\text{tBu})_3)_2$ 。然后密封小瓶,并且将混合物在100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌16小时。在完成,将反应混合物冷却到室温,使用EtOAc(40mL)稀释,用 H_2O (2x10mL)洗涤,然后使用盐水(2x10mL)洗涤。然后使有机层经过 MgSO_4 干燥,过滤并且通过旋转蒸发仪浓缩。使反应物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-80%梯度)纯化以得到标题化合物485(43mg, 53%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.96 (1H, s), 7.72 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23-7.18 (6H, m), 7.02-6.99 (4H, m), 6.88 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.02 (2H, s), 3.10

(2H,d,J=6.8Hz), 1.01 (1H, m), 0.33 (2H,dd,J=13.8,5.8Hz), 0.14 (2H,dd,J=10.2,5.0Hz); MS (ES) 585.7 (M+H)⁺。

[0933] 实施例116

[0934] 2-(5-环丙基-3-(4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸499

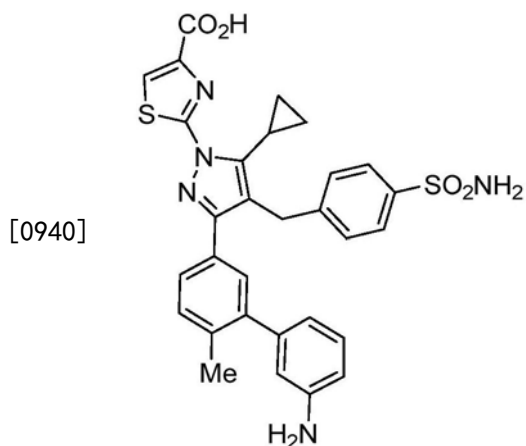


[0936] 使用类似于制备482中所述程序的程序,步骤1-3,制备2-(3-(3-氯代-4-甲基苯基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸酯。

[0937] 变更步骤4:向火焰干燥的烧瓶装入双(三-叔丁基膦)钯(5.1 mg,10mol%)、碳酸铯(1mL,1M溶液)、吡啶-3-基硼酸(22mg, 0.2mmol)、2-(3-(3-氯代-4-甲基苯基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(50mg,0.1mmol)以及THF(2mL)。将反应混合物在120℃下微波照射20分钟并且通过旋转蒸发仪除去溶剂。使残余物通过具有MeOH的硅藻土垫过滤,并且然后通过旋转蒸发仪除去溶剂。使残余物通过HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度从35%至85%CH₃CN,持续4分钟,0.1%TFA)纯化以得到标题化合物499(15mg,30%)。¹H-NMR (MeOD) δ8.86 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.27 (s, 1H.), 4.25 (s, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.10 (dt, J=8.4, 4.6Hz, 2H), 0.69 (dt, J=5.6, 4.6Hz, 2H); MS (ES) 572.9 (M+H)⁺; LCMS RT=0.87分钟。

[0938] 实施例117

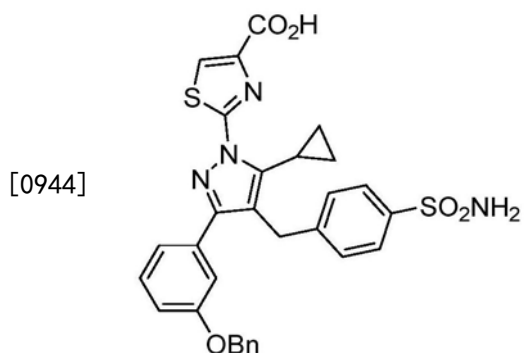
[0939] 2-(3-(3'-氨基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸500



[0941] 使用类似于制备499中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3'-氨基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸500:¹H-NMR (MeOD) δ8.26 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.08 (dt, J=8.4, 6.4Hz, 2H), 0.67 (dt, J=5.6, 4.6Hz, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H)⁺; LCMS RT=0.92分钟。

[0942] 实施例118

[0943] 2-(3-(3-(苄基氧基)苯基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸501

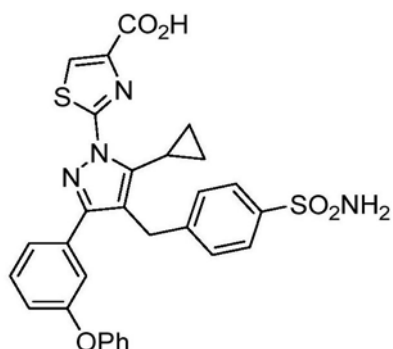


[0945] 使用类似于制备482中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3-(苄基氧基)苯基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸501: MS (ES) 549.6 (M+H)⁺; LCMS RT=1.16分钟。

[0946] 实施例119

[0947] 2-(5-环丙基-3-(3-苯氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸502

[0948]

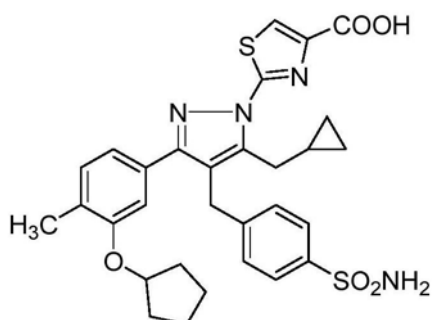


[0949] 使用类似于制备482中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-环丙基-3-(3-苯氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸502:¹H-NMR (MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.03 (dt, J=8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.62 (dt, J=5.6, 4.8Hz, 2H); MS (ES) 573.6 (M+H)⁺; LCMS RT=0.94分钟。

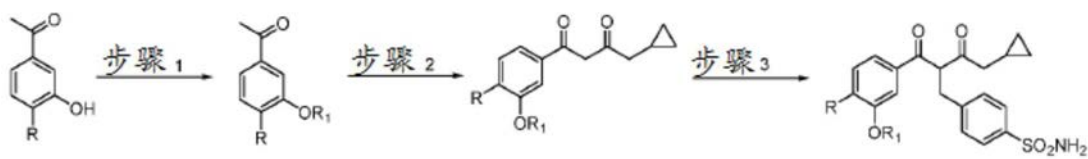
[0950] 实施例120

[0951] 2-(3-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸467

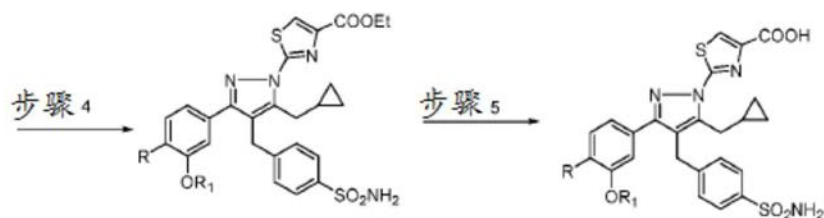
[0952]



路径 D



[0953]



[0954] 步骤1.1-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)乙-1-酮的合成

[0955] 使3-羟基-4-甲基苯乙酮(1g, 0.0066mol)溶解在无水DMF中, 并且加入碳酸钾(7.35g, 0.053mol)和环戊基溴(2.8mL, 0.026mol) 并且将反应物在140℃下照射40分钟。将反应混合物倾入水中且用 乙酸乙酯(3x40mL)萃取。将有机层用盐水(2x50mL)洗涤并且使

用无水硫酸镁干燥。通过旋转蒸发仪除去溶剂并且通过快速色谱法 (Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-50% 梯度) 纯化以得到1-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)乙-1-酮 (1.20g, 83%)。

[0956] 步骤2.1-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-4-环丙基丁烷-1,3-二酮的合成

[0957] 向(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)衍生物(1.20g, 0.0055mol)的DCM(30mL)溶液加入溴化镁二乙醚合物(3.55g, 0.013mol), 然后加入1-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)乙-1-酮(1.44g, 0.007mol)和DIPEA(2.88mL, 0.016mol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在冰浴中冷却, 用HCl(1M)淬灭并且使用DCM萃取。使用HCl(1M)、水和盐水洗涤DCM层。使粗产物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-20% 梯度)纯化以得到1-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-4-环丙基丁烷-1,3-二酮(0.7g, 42%)。

[0958] 步骤3.4-(2-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯甲酰基)-4-环丙基-3-氧代丁基)-苯磺酰胺的合成。

[0959] 将1-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-4-环丙基丁烷-1,3-二酮(0.7g, 0.0023mol)和碳酸铯(0.9g, 0.0028mol)的DMSO(10mL)溶液在室温下搅拌5分钟, 然后, 加入KI(0.42g, 0.0025mol)和4-(溴代甲基)苯磺酰胺(0.63g, 0.0025mol)。将反应混合物在50℃下搅拌5分钟。在反应完成后, 将混合物倾入HCl(1M)中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵和盐水洗涤。使粗产物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯=0%-50% 梯度)纯化以得到4-(2-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯甲酰基)-4-环丙基-3-氧代丁基)-苯磺酰胺(0.82g, 76%)。

[0960] 步骤4.2-(3-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯。

[0961] 将包含4-(2-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯甲酰基)-4-环丙基-3-氧代丁基)苯-磺酰胺(0.82g, 0.0017mol)、对-甲苯磺酸(0.16g, 0.0009mol)、吡咯烷(71μL, 0.0009mol)以及乙醇(7mL)的混合物在90℃下加热1小时。加入2-胍基噻唑-4-羧酸乙酯(0.41g, 0.0022mol)并且加热反应直到完成。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层并浓缩。使粗产物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯=0%-80% 梯度)纯化以得到呈区域异构体的混合物的2-(3-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.99g, 93%)。

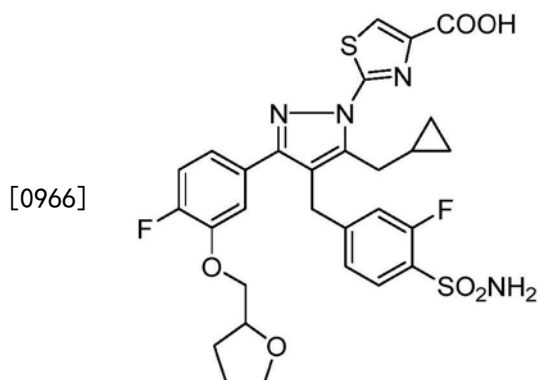
[0962] 步骤5.2-(3-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸467。

[0963] 将2-(3-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(110mg, 0.18mmol)溶解在THF/MeOH(2mL:2mL)中, 并且加入LiOH(5M, 500μL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过加入盐酸(1.2M)中和反应混合物, 使用乙酸乙酯(15mL)稀释, 使用水(10mL)洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。使用旋转蒸发仪浓缩有机层, 溶解在DMSO和MeOH的混合物中, 并且通过HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度从55%至90%CH₃CN, 持续4分钟, 0.1%TFA)纯化以得到标题化合物467(35mg, 33%)。¹H-NMR(d⁶-DMSO) δ8.07(s, 1H), 7.53(d, 2H, J=8Hz), 7.12-7.07(m, 5H),

6.95 (d, 1H, J=8Hz) , 6.87 (d, 1H, J= 8Hz) , 6.63 (s, 1H) , 4.16 (m, 1H) , 3.90 (s, 2H) , 2.93 (m, 2H) , 1.87 (s, 3H) , 1.40-1.29 (m, 8H) , 0.91 (m, 1H) , 0.11 (m, 2H) , 0.014 (m, 2H) ; MS (ES) 593.4 (M+H)⁺ LCMS RT=0.81分钟。

[0964] 实施例121

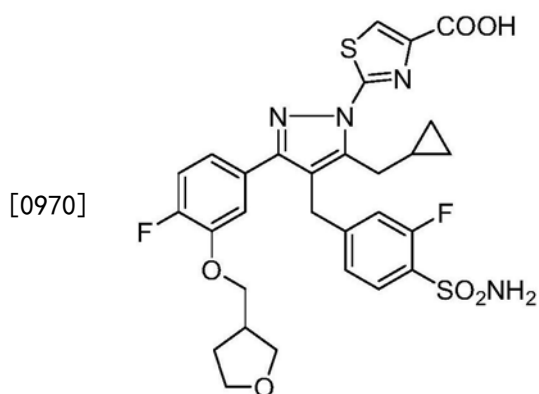
[0965] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸469



[0967] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸469; ¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ8.07 (s, 1H) , 7.44 (m, 1H) , 7.35 (s, 2H) , 7.05-6.82 (m, 5H) , 3.93 (s, 2H) , 3.87-3.43 (m, 6H) , 2.93 (m, 2H) , 1.75-1.59 (m, 3H) , 1.38 (m, 1H) , 0.90 (m, 1H) , 0.013 (m, 2H) 0.010 (m, 2H) ; MS (ES) 630.9 (M+H)⁺ LCMS RT=1.10分钟。

[0968] 实施例122

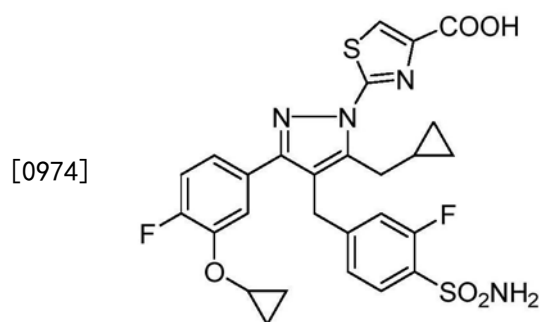
[0969] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸470



[0971] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸470 ¹H-NMR (d⁶-DMSO) δ8.07 (s, 1H) , 7.44 (m, 1H) , 7.35 (s, 2H) , 7.04-7.01 (m, 1H) , 6.95-6.91 (m, 3H) , 6.84-6.82 (m, 1H) , 3.92 (s, 2H) , 3.52-3.50 (m, 4H) , 3.40-3.35 (m, 2H) , 3.20 (m, 1H) , 2.93 (m, 2H) , 2.4 (m, 1H) , 1.77 (m, 1H) , 1.39 (m, 1H) , 0.91 (m, 1H) , 0.013 (m, 2H) 0.010 (m, 2H) ; MS (ES) 552.9 (M+H)⁺ LCMS RT=1.12分钟。

[0972] 实施例123

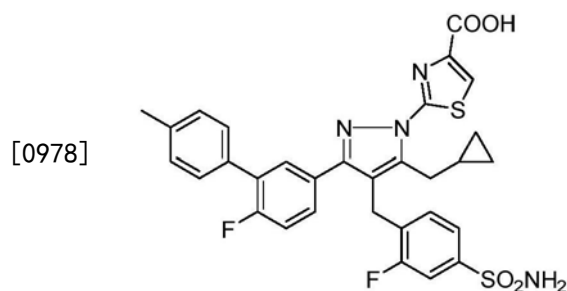
[0973] 2-(3-(3-环丙氧基-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸471



[0975] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3-环丙氧基-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸471 $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.05-6.85 (m, 5H), 3.92 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H), 0.010 (m, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H) $^+$ LCMS RT=1.12 分钟。

[0976] 实施例124

[0977] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸472



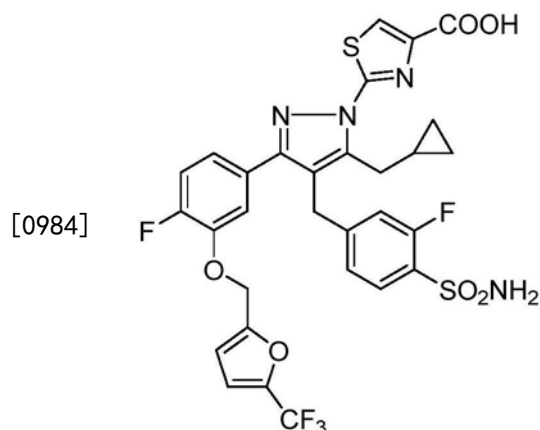
[0979] 步骤1:1-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙-1-酮。

[0980] 在20mL微波小瓶中,加入3-溴代-4-氟代-苯乙酮(1g,0.0046 mol)、4-甲基苯基硼酸(0.75g,0.0055mol)、碳酸钾(1.27g,0.009 mol)、双-(二-叔丁基膦基二茂铁)二氯代钯(II)(150mg,5%mol)、DMSO(12mL)以及水(4mL)并且将小瓶用氩气吹扫5分钟。将小瓶在150℃下照射15分钟。在反应完成后,将反应混合物倾入水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并且使用硫酸镁干燥。使粗产物通过快速色谱法(Combi-flash Rf,己烷/乙酸乙酯,0%-20%梯度)纯化以得到1-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙-1-酮(1g,90%)。

[0981] 使用类似于描述制备467的程序的程序,步骤2-5,标题化合物从1-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)乙-1-酮制备:2-(5-(环丙基甲基)-3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸472; $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.59-7.35 (m, 11H), 7.17 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.033 (m, 2H), 0.021 (m, 2H); MS (ES) 621.4 (M+H) $^+$ LCMS RT=0.79分钟。

[0982] 实施例125

[0983] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸473



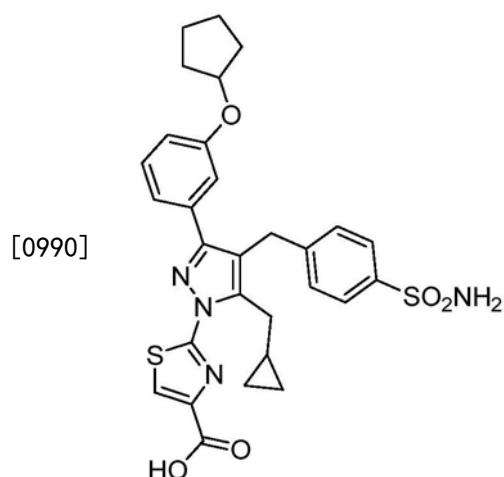
[0985] 步骤1:1-(4-氟代-3-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮。

[0986] 使二叔丁基重氮羧酸酯(480mg, 2mmol)的THF(11mL)溶液冷却到0℃并且加入三苯基膦(553mg, 2mmol)。依次加入(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲醇(350mg, 2mmol)和3-羟基-4-氟代苯乙酮(250 mg, 1.6mmol)并且除去冷却。将反应混合物搅拌30分钟,通过旋转蒸发仪浓缩并且通过快速色谱法(Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-30%梯度)纯化以得到1-(4-氟代-3-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮(0.66g, 95%)。

[0987] 使用类似于描述制备467的程序的程序,步骤2-5,标题化合物 473从1-(4-氟代-3-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮制备;MS(ES) 694.9 (M+H)⁺LCMS RT=1.20分钟。

[0988] 实施例126

[0989] 2-(3-(3-(环戊基氧基)苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸477

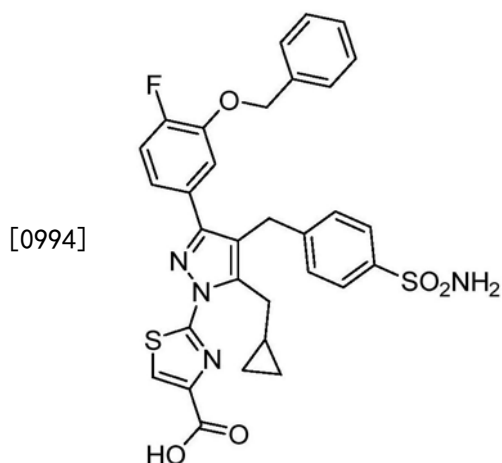


[0991] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且通过HPLC纯化:2-(3-(3-(环戊基氧基)苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸477¹H-NMR(CDCl₃) δ8.10(s, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 2H), 7.23-7.31(m, 4H), 7.02-7.07(m, 2H), 6.88(dd, J=1.76, 1.8Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 4.11(s, 2H), 3.15(d, J=6.64Hz, 2H), 1.58-1.79(m, 9H), 1.12-1.16(m, 1H), 0.43(d, J=8Hz, 2H), 0.21(d, J=5.4 Hz, 2H), MS(ES)

579 (M+H)⁺LCMS RT 1.15分钟。

[0992] 实施例127

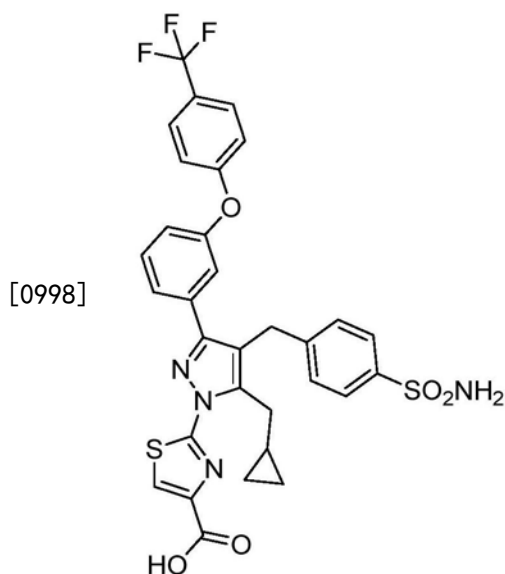
[0993] 2-(3-(3-(苄基氧基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸480



[0995] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(3-(3-(苄基氧基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸480¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J=8Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 8H), 7.15 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.95 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.16 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.11-1.15 (m, 1H), 0.42 (d, J=7Hz, 2H), 0.21 (d, J=5.24Hz, 2H); MS (ES) 619 (M+H)⁺LCMS RT=1.28分钟。

[0996] 实施例128

[0997] 2-(5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-3-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸481

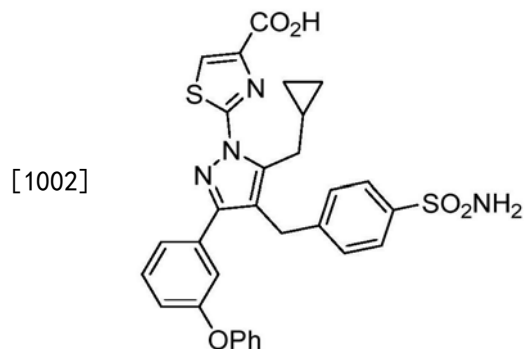


[0999] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-3-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸481:¹NMR (CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.8 (d, J=8Hz, 2H), 7.6 (d, J=8Hz, 2H),

7.21-7.40 (m, 5H), 7.01-7.06 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.16 (d, J=6Hz, 2H), 1.09-1.15 (m, 1H), 0.42 (d, J=8. Hz, 2H), 0.21 (d, J=5Hz, 2H), MS (ES) 655 (M+H)⁺ LCMS RT=1.38分钟。

[1000] 实施例129

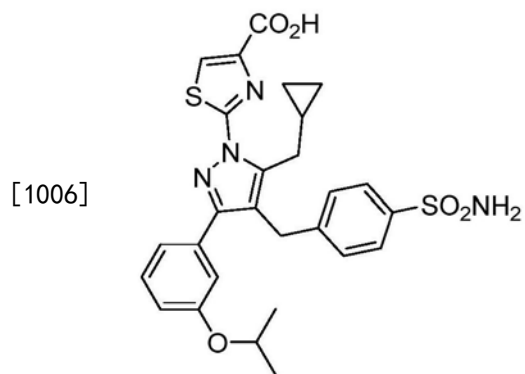
[1001] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-苯氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸503



[1003] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-苯氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸503;¹H-NMR (MeOD) δ8.19 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 7.00 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.22 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.39-0.33 (m, 2H), 0.21 (dt, J=6.0, 5.2Hz, 2H); MS (ES) 587.7 (M+H)⁺; LCMS RT=1.00 分钟。

[1004] 实施例130

[1005] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-异丙氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸504

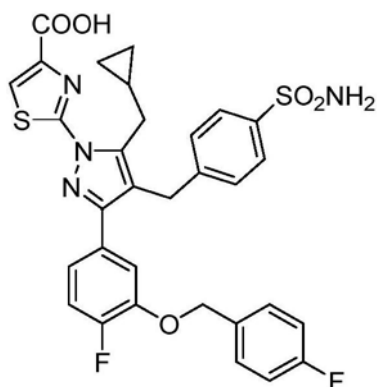


[1007] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-异丙氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸504; MS (ES) 552.6 (M+H)⁺; LCMS RT=0.98分钟。

[1008] 实施例131

[1009] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((4-氟代苄基)氧基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸527

[1010]

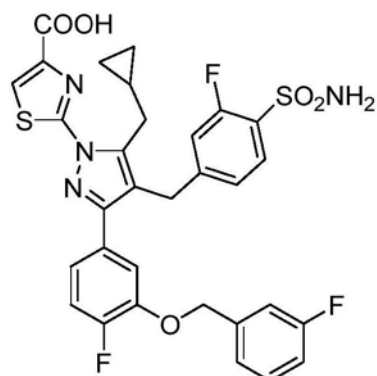


[1011] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((4-氟代苄基)氧基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸527; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.107 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, $J=6.83\text{Hz}$, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.38 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 0.23 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H); MS (ES) 636.9 (M+H) $^+$; LCMS RT=1.12 分钟。

[1012] 实施例132

[1013] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((3-氟代苄基)氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸528

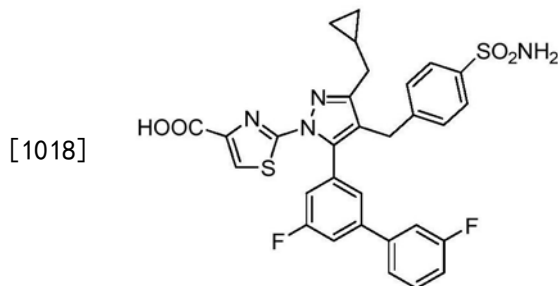
[1014]



[1015] 使用类似于制备467中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((3-氟代苄基)氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸528; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.77 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.25 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.11 (m, 1H), 0.39 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.23 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H); MS (ES) 655.0 (M+H) $^+$; LCMS RT=1.19分钟。

[1016] 实施例133

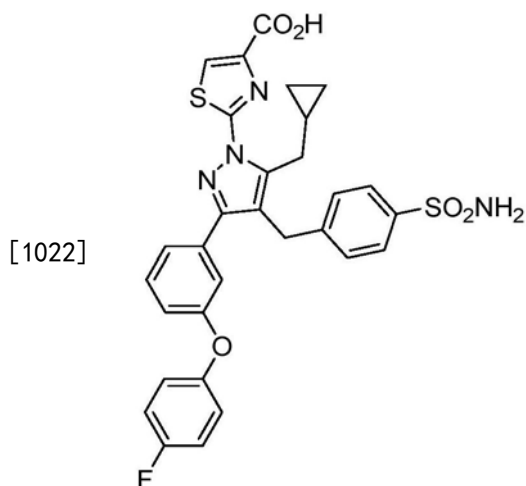
[1017] 4-((3-(环丙基甲基)-5-(3',5-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-(4-((氧代-13-甲基)-13-氧自由基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺525



[1019] 使用类似于制备482中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:4-((3-(环丙基甲基)-5-(3',5-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-(4-((氧代-13-甲基)-13-氧自由基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺525: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 4H) 7.06 (m, 4H), 3.93 (s, 2H) 2.53 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.22 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H); MS (ES) 607.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; LCMS RT=0.95分钟。

[1020] 实施例134

[1021] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸507



[1023] 步骤1:1-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)乙-1-酮:

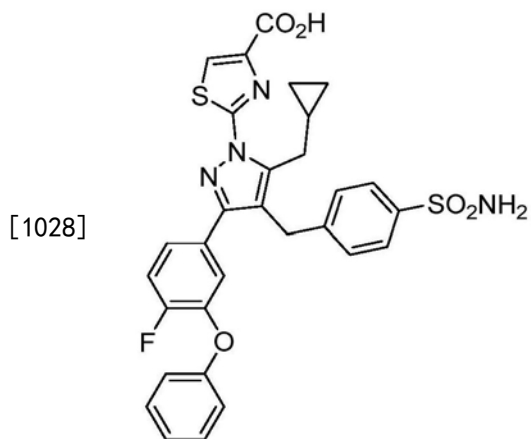
[1024] 将1-(3-羟基苯基)乙-1-酮(1.0g, 7.34mmol)、(4-氟苯基)硼酸(2.06g, 14.7mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.67g, 14.7mmol)以及吡啶(1.18 mL, 14.7mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在室温下搅拌48小时,然后使用水(25mL)淬灭,使用二氯甲烷萃取并且经过 MgSO_4 干燥。使残余物通过快速色谱法(Combi-flash Rf, 己烷/乙酸乙酯, 0%-40%梯度)纯化以得到标题化合物(0.56g, 30%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.67 (dt, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dq, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.08-6.97 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)。

[1025] 步骤2:使用类似于制备467中所述程序的程序,步骤2-5,从1-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)乙-1-酮制备标题化合物并且通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸507 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.40 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 4H), 6.84 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.46 (d, $J=$

7.2Hz, 2H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.44 (ddd, $J = 8.4, 6.0, 4.4$ Hz, 2H), 0.13 (dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz, 2H); MS (ES) 605.2 ($M+H$)⁺; LCMS RT=1.20分钟。

[1026] 实施例135

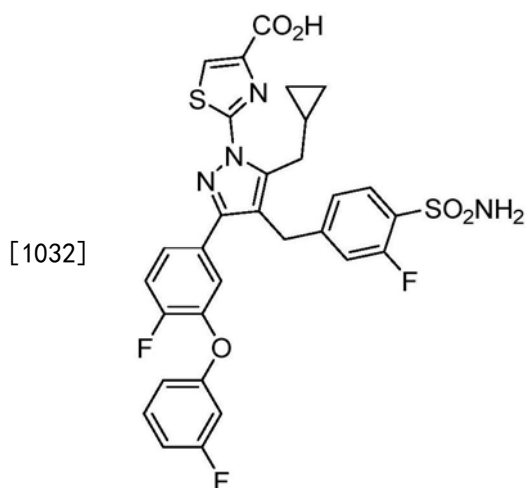
[1027] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-苯氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸508



[1029] 使用类似于制备507中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-苯氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸508; ¹H-NMR (d^6 -DMSO) δ 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.23 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.87-0.80 (m, 1H), 0.30 (ddd, $J = 10.0, 6.0, 4.4$ Hz, 2H), 0.13 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 2H); MS (ES) 605.2 ($M+H$)⁺; LCMS RT=1.18分钟。

[1030] 实施例136

[1031] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(3-氟代苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸509

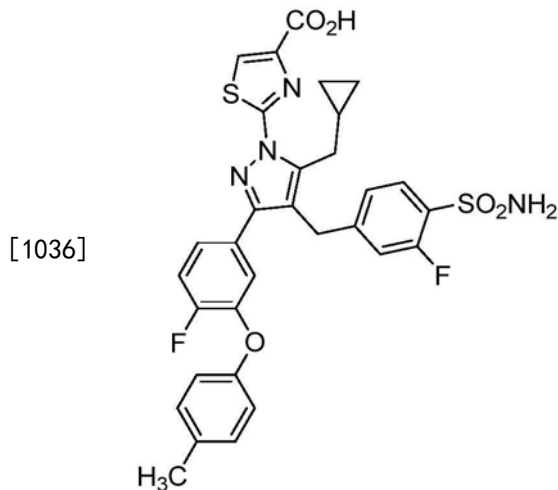


[1033] 使用类似于制备507中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(3-氟代苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸509; ¹H-NMR (MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.73 (dt, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.24

(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.13-1.05 (m, 1H), 0.44 (ddd, $J=8.0, 5.6, 4.0\text{Hz}$, 2H), 0.22 (dd, $J=10.4, 5.2\text{Hz}$, 2H); MS (ES) $640.9 (\text{M}+\text{H})^+$; LCMS RT=1.19分钟。

[1034] 实施例137

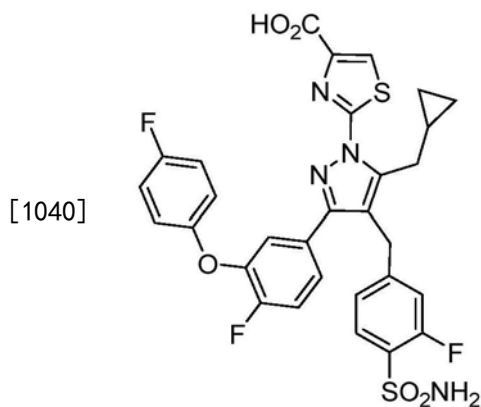
[1035] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(对-甲苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸510



[1037] 使用类似于制备507中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(对-甲苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸510; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.70 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.25 (dd, $J=10.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.22 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.37 (ddd, $J=8.0, 6.0, 4.8\text{Hz}$, 2H), 0.21 (dd, $J=10.4, 5.2\text{Hz}$, 2H); MS (ES) $636.9 (\text{M}+\text{H})^+$; LCMS RT= 1.12分钟。

[1038] 实施例138

[1039] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-氟代苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸511

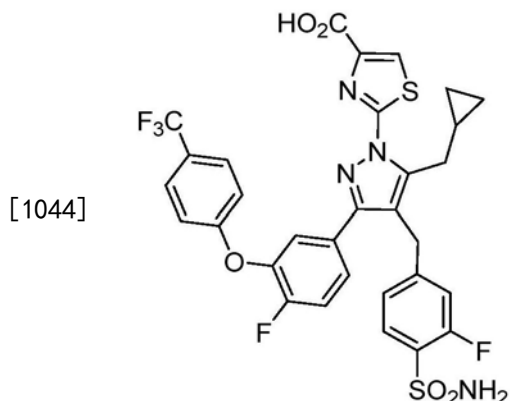


[1041] 使用类似于制备507中所述程序的程序,制备标题化合物并且 通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-氟代苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸511; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.71 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.26 (dd, $J=8.8, 11.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=2.2, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=$

8.5, 9.0Hz, 2H), 6.98-6.89 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.23 (d, $J=7.05\text{Hz}$, 2H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.40-0.35 (m, 2H), 0.23-0.19 (m, 2H); MS (ES) 641.0 (M+H)⁺; LCMS RT=1.18分钟。

[1042] 实施例139

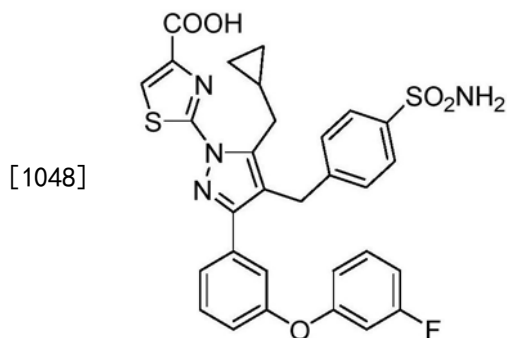
[1043] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸512



[1045] 使用类似于制备507中所述程序的程序,制备标题化合物并且通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸512; ¹H-NMR (MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=2.1, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.5, 10.5\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.96 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.27 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.18-1.08 (m, 1H), 0.42-0.38 (m, 2H), 0.26-0.23 (m, 2H); MS (ES) 691.0 (M+H)⁺; LCMS RT=1.24分钟。

[1046] 实施例140

[1047] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3-氟代苯氧基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸526

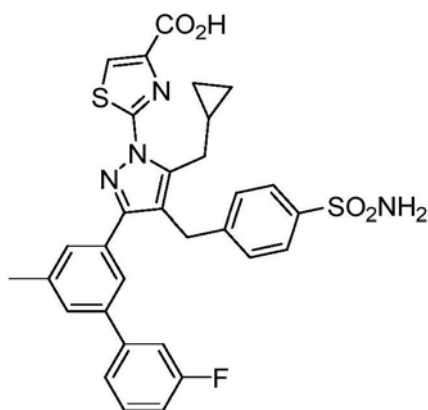


[1049] 使用类似于制备507中所述程序的程序,制备标题化合物并且通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3-氟代苯氧基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸526; ¹H-NMR (MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.12 (m, 1H), 8.87 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 0.32 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.12 (d, $J=4.39\text{Hz}$, 2H); MS (ES) 605.2 (M+H)⁺; LCMS RT=1.21分钟。

[1050] 实施例141

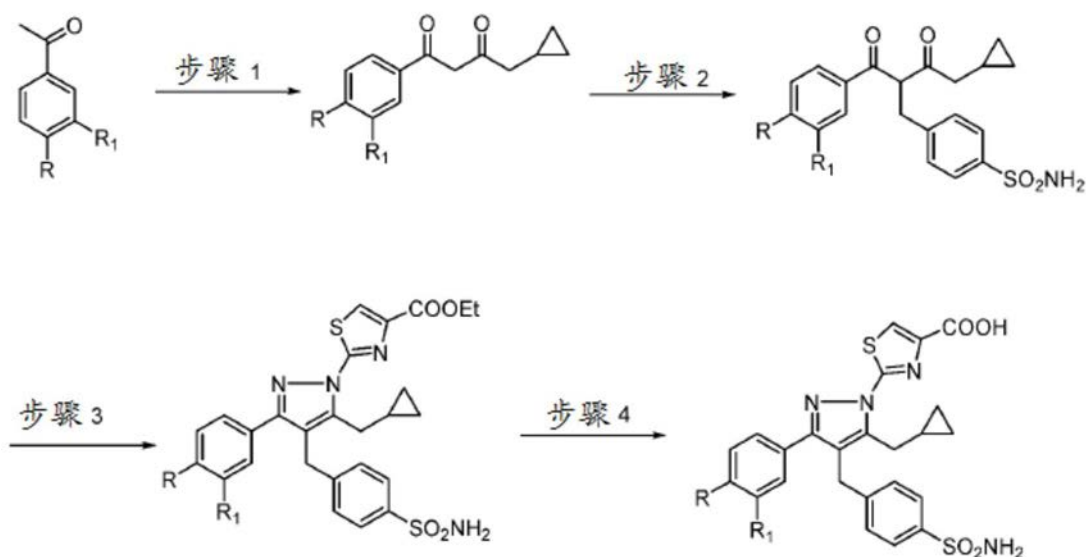
[1051] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(3'-氟代-5-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸505

[1052]



路径 E

[1053]



[1054] 使用类似于制备467所述程序的程序,步骤1-3,制备2-(3-(3-溴代-5-甲基苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯。

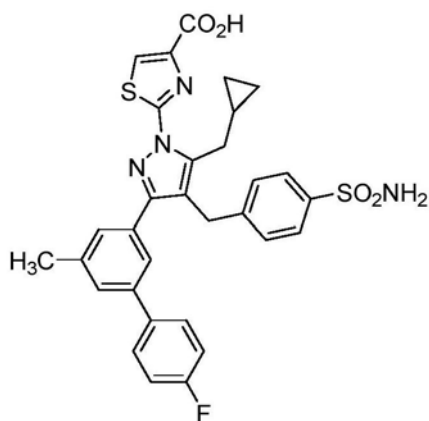
[1055] 步骤4.2-(5-(环丙基甲基)-3-(3'-氟代-5-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸

[1056] 向火焰干燥的烧瓶装入双(三-叔丁基膦)钯(4.0mg,10mol%)、碳酸铯(0.5mL,1M溶液)、(3-氟苯基)硼酸(23mg,0.162mmol)、吡唑区域异构体(50mg,0.081mmol)以及THF(2mL)。将反应混合物在120℃下微波照射20分钟并且通过旋转蒸发仪除去溶剂。在皂化和中和后,使残余物通过HPLC(Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度从40%至90% CH₃CN,持续4分钟,0.1%TFA)纯化以得到标题化合物505(10mg,21%)。MS(ES) 603.7(M+H)⁺; LCMS RT=1.26分钟。

[1057] 实施例142

[1058] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4'-氟代-5-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸506

[1059]

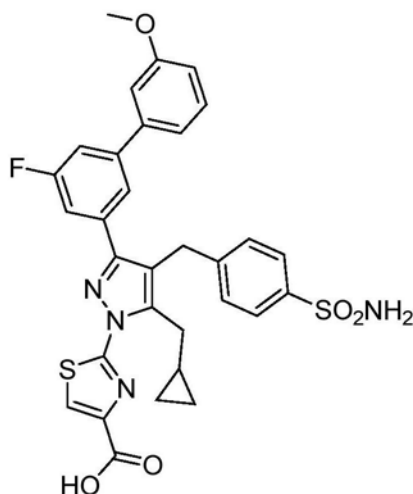


[1060] 使用类似于制备505所述程序的程序,制备标题化合物并且通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(4'-氟代-5-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸506;MS (ES) 603.4 (M+H)⁺;LCMS RT=1.26分钟。

[1061] 实施例143

[1062] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(5-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸478

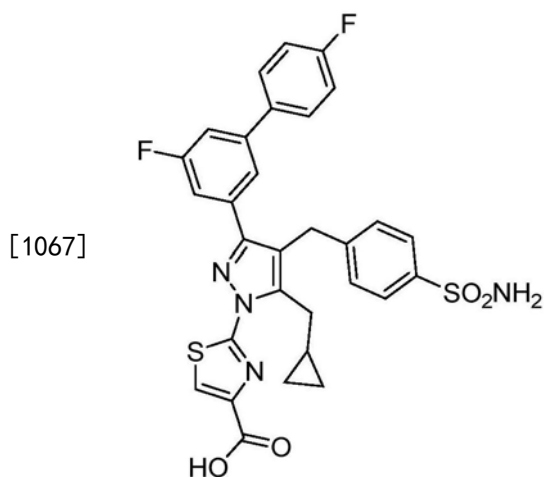
[1063]



[1064] 使用类似于制备505所述程序的程序,制备标题化合物478并且通过HPLC纯化;¹NMR (CDCl₃) δ8.10 (s, 1H) 7.86 (d, J=8.32Hz, 2H,) 7.23-7.29 (m, 7H) ,7.00 (d, J=7.12Hz, 1H) ,6.91 (dd, J=1.881.88Hz, 1H) ,6.60 (t, J=3.92Hz, 1H) ,4.96 (s, 2H) ,4.11 (s, 2H) ,) , 3.87 (s, 3H) , 3.21 (d, J=6.64Hz, 2H) 1.17-1.25 (m, 1H) 0.47 (d, J=7.28Hz, 2H) ,0.24 (d, J=5.2Hz, 2H) ,MS: (ES) 619 (M+H)⁺LCMS RT 1.32分钟。

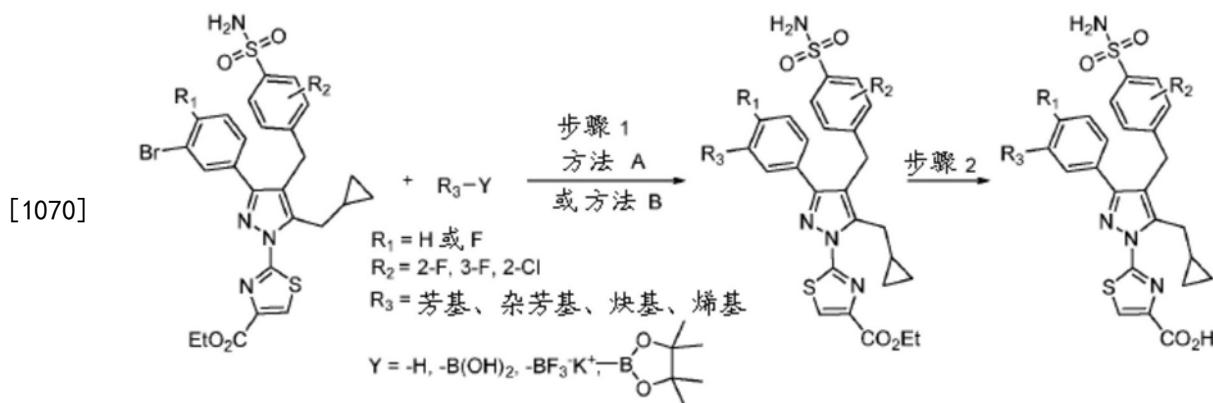
[1065] 实施例144

[1066] 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4',5-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸479



[1068] 使用类似于制备505所述程序的程序,制备标题化合物并且通过HPLC纯化:2-(5-(环丙基甲基)-3-(5-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸479;MS (ES) 607 (M+H)⁺LCMS RT 1.35分钟。

[1069] 实施例145



[1071] 步骤1:2-(3-(3-取代-4-取代苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-取代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的一般合成

[1072] 方法A-将二噁烷(2mL)和水(0.5mL)加入到密封微波小瓶中的 2-(3-(3-溴代-4-取代苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-取代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.2mmol,1当量)、磷酸钾(0.4 mmol,2当量)、S-PHOS(5mol%)、SPhos钯环G3(2.5mol%)以及适当的硼酸/酯或三氟硼酸钾的混合物。使用氩气将反应混合物鼓泡数分钟,然后在100℃下在预热的加热块中搅拌1-6小时。在如通过 LCMS检测反应完成后,冷却反应混合物并且与金属清除剂一起搅拌1小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩并且直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的 20%-40%乙酸乙酯)。

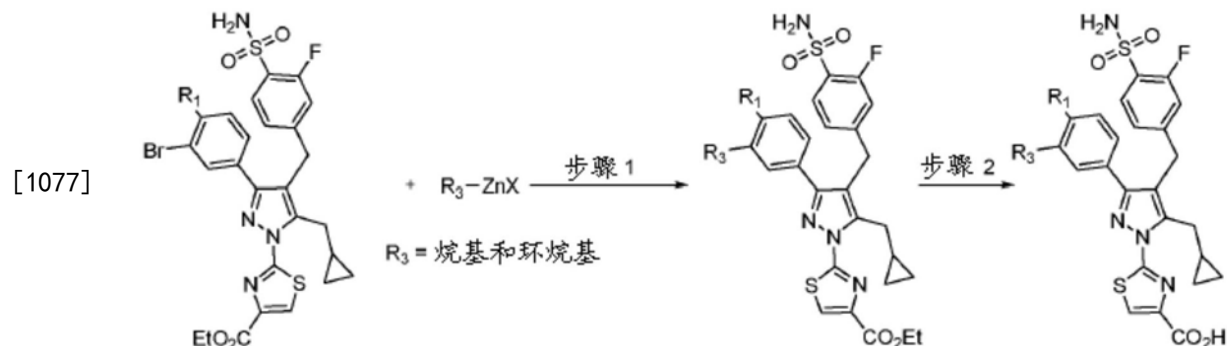
[1073] 方法B-使用氩气将2-(3-(3-溴代-4-取代苯基)-5-(取代)-4-(3/4-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(1mmol)、三(叔丁基磷)四氟硼酸盐(10mol%)、烯丙基氯化钯二聚体(5mol%)以及DABCO(2mmol,2当量)在二噁烷(0.5摩尔浓度)中的混合物鼓泡5分钟。加入适当的炔烃(1.5mmol,1.5当量)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。在反应完成后,加入硅胶结合的钯清除剂,并且将浆液在室温下搅拌1小时,随后用乙酸乙酯稀释,并且通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩,并且将残余物在硅胶上直

接纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的20%-40%乙酸乙酯),得到所需的化合物,将其转入下一步骤。

[1074] 步骤2:2-(3-(3-取代-4-取代苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-取代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸

[1075] 以类似于实施例18中所述的方式合成和纯化标题化合物。

[1076] 实施例146



[1078] 步骤1:使用Negishi偶联2-(3-(3-取代-4-取代苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-取代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧基乙酯的一般合成

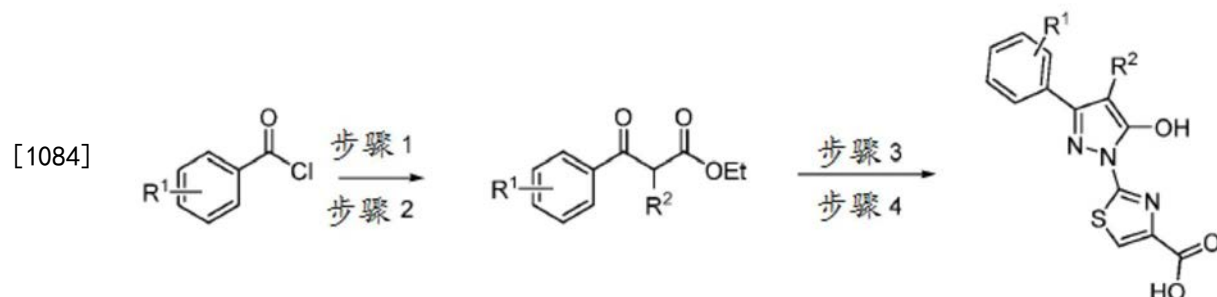
[1079] 将Biotage微波小瓶中的2-(3-(3-溴代-4-取代苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-取代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(1当量)(0.1g, 0.157mmol)、CPhos(5mol%)、CPhos Pdcycle G3(Sigma目录号763004, 2.5mol%)的混合物用氩气回填,然后在氩气下加入适当的烷基/环烷基卤化锌(3-5当量)的THF溶液。将反应混合物在室温或在60℃下搅拌0.5-3小时。在完成,使用1M HCl淬灭反应混合物并且使用乙酸乙酯萃取。将有机层用碳酸氢盐和盐水洗涤,随后在硫酸镁下干燥。将粗制材料直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(经过20柱体积的在己烷中的10%-40%EA)。

[1080] 步骤2:乙基2-(3-(3-取代-4-取代苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-取代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的一般合成

[1081] 以类似于实施例18中所述的方式合成和纯化标题化合物。

[1082] 实施例147

[1083] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(羟基)-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。



[1085] 步骤1:3-氧代-3-苯基丙酸乙酯的合成

[1086] 将乙酸乙酯(102mmol)滴加到搅拌30分钟的锂的冷却溶液中,同时加入适当的苯甲酰氯(56.6mmol),然后使反应物保持在室温。在如通过LCMS检测完成后,用饱和 NH_4Cl 水

溶液淬灭反应。使用 乙酸乙酯萃取产物,并且用水和盐水洗涤有机层,经过 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的5%-50%乙酸乙酯,经过12CV)。将所得黄色油 在下一步骤中使用,无需进一步纯化或表征。

[1087] 步骤2:3-氧代-3-苯基-2-(4-氨磺酰苄基)丙酸乙酯的合成

[1088] 将3-氧代-3-苯基丙酸乙酯(150mmol)和碳酸铯(Cs_2CO_3 , 226 mmol)溶解在DMSO(50ml)中。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,同时加入碘化钾(KI, 150mmol)和4-(溴代甲基)-苯磺酰胺(165mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。在通过LCMS检测完成后,将反应混合物使用大量过量的乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土过滤。将滤液用1M HCl、饱和 NH_4Cl 水溶液和盐水洗涤,经过 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的20%-40%乙酸乙酯,经过16CV)。

[1089] 步骤3:2-(5-羟基-3-苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯

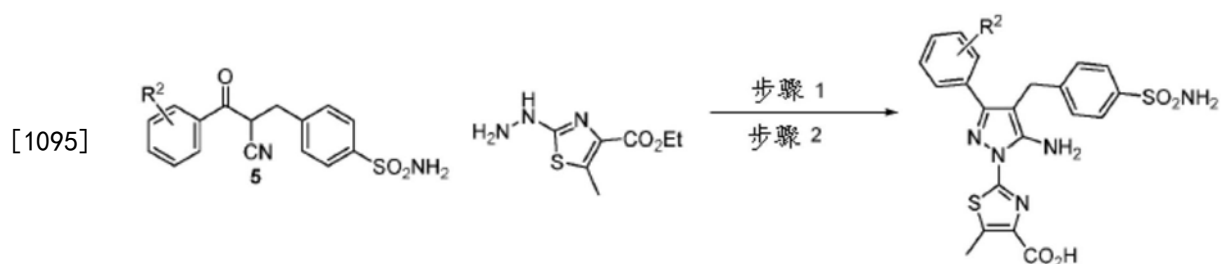
[1090] 将3-氧代-3-苯基-2-(4-氨磺酰苄基)丙酸乙酯(6.7mmol)、2-胍基噻唑-4-羧酸乙酯、2HBr(7.3mmol)以及对-甲苯磺酸(pTsOH, 20mmol)的二噁烷溶液在密封容器中在微波下在160℃下加热15分钟。在通过LCMS检测完成后,将反应混合物使用乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土过滤。在减压下除去溶剂并且将粗产物直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的0%-100%乙酸乙酯,经过15CV)。

[1091] 步骤4:2-(5-羟基-3-苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成

[1092] 向2-(5-羟基-3-苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.07mmol)的THF/MeOH溶液加入1.5M LiOH(0.27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。在如通过LCMS检测完成后,通过加压空气除去溶剂。使残余物吸收在DMSO中并且经过制备性反相直接纯化,使用梯度洗脱(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。将产物级分直接冷冻并冻干过夜,得到灰白色粉末。

[1093] 实施例148

[1094] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(羟基)-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。



[1096] 步骤1:4-((5-氨基-1-取代-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺的合成

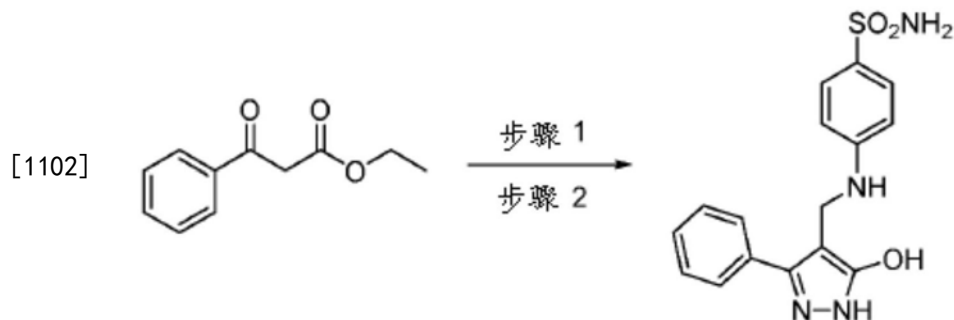
[1097] 将2-胍基-5-甲基噻唑-4-羧酸乙酯(0.267mmol)、4-(2-氰基-3-氧代-3-苯基丙基)苯磺酰胺(0.267mmol)和对甲苯磺酸(0.534mmol)的MeOH溶液在微波下加热15分钟。通过过滤收集冷却后的晶体并且使用乙醇洗涤,并在下一步骤中干燥原样使用。

[1098] 步骤2:2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基噻唑-4-羧酸

[1099] 以类似于实施例18中所述的方式合成和纯化标题化合物。

[1100] 实施例149

[1101] 此实施例描述了本发明的实施方案的4-(((5-羟基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺的合成。



[1103] 步骤1:3-苯基-1H-吡唑-5-醇的合成

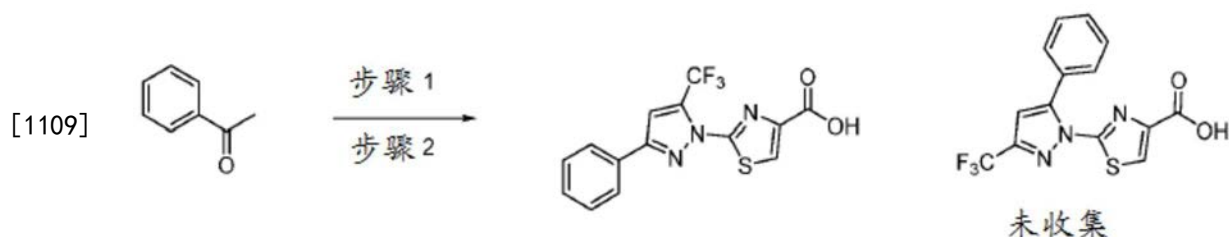
[1104] 在0℃下,向3-氧代-3-苯基丙酸乙酯(24.7mmol)的乙醇(15ml)溶液加入水合肼(49mmol),然后在室温下搅拌1小时。在完成,使用乙酸乙酯萃取产物,并且用水、碳酸氢盐和盐水洗涤,经过Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。在蒸发溶剂后获得的粗产物在下一步骤中原样使用。

[1105] 步骤2:4-(((5-羟基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-苯磺酰胺

[1106] 将3-苯基-1H-吡唑-5-醇(0.5g, 3.12mmol)和4-氨基苯磺酰胺(0.538g, 3.12mmol)的EtOH(体积:6.24ml)溶液在密封管中在100℃下搅拌1小时。产物在冷却后沉淀,并且将浆液超声处理5分钟并且过滤。将沉淀物用乙醇洗涤,悬浮在DMSO中并且通过反相直接纯化,使用梯度洗脱(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。

[1107] 实施例150

[1108] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(4-氯代苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。



[1110] 步骤1:1-(3,4-二氟苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮的合成

[1111] 将1-(3,4-二氟苯基)乙酮(3.20mmol)的DMF(6ml)搅拌溶液冷却到0℃,然后分批加入NaH(3.8mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,此时加入2,2,2-三氟乙酸酯(3.84mmol)并且使反应混合物保持室温。在完成,用水淬灭反应,并且用1N HCl调节pH,并且用乙酸乙酯萃取产物。将有机层用水和盐水洗涤,经过Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的5%-50%乙酸乙酯,经过12CV)以提供黄色油状物。

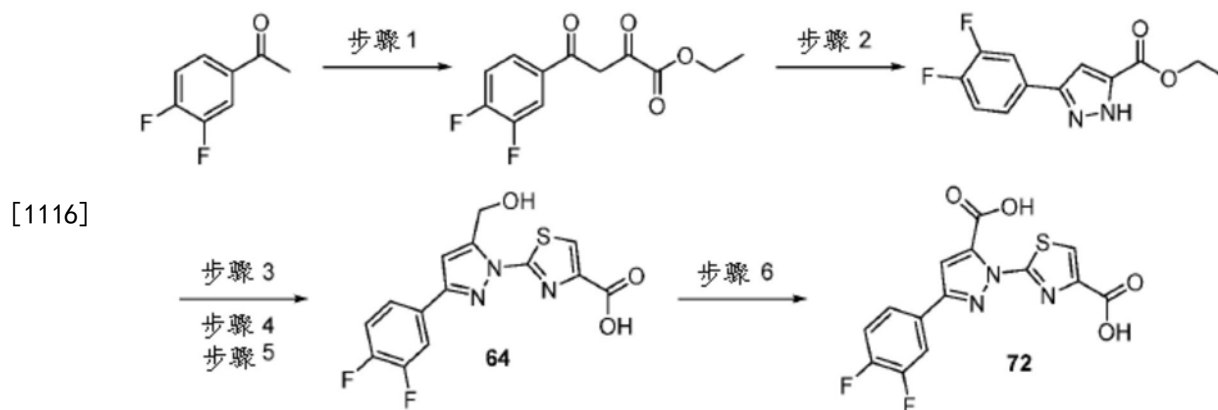
[1112] 步骤2:2-(3-(4-氯代苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成

[1113] 将1-(4-氯代苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮(3.99mmol)和肼硫代甲酰胺

(3.99mmol)的EtOH溶液回流12小时。在减压下除去溶剂并 且在氯仿中煮沸残余物并且过滤。浓缩滤液并且吸收EtOH,然后, 加入3-溴代-2-氧代丙酸乙酯(3.99mmol)并且回流1小时。加入浓硫酸并且回流过夜。浓缩溶剂并且使用乙酸乙酯萃取产物。将有机层 用碳酸氢盐和盐水洗涤,经过 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓 缩。将包含产物的混合物的粗产物在反相制备柱上纯化。收集第二 峰并且使用 HCl/AcOH 在 120°C 下在密封管中水解1小时。在使用加 压空气除去溶剂后,将粗产物在反相制备柱上直接纯化(在使用0.1% TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。

[1114] 实施例151

[1115] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸和3-(3,4-二氟苯基)-1-(4-(甲氧基 羰基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸的合成



[1117] 步骤1:4-(3,4-二氟苯基)-2,4-二氧代丁酸乙酯的合成

[1118] 加入 NaOEt (144mmol)的乙醇溶液,并且将1-(3,4-二氟苯基)乙 酮(96mmol)搅拌5分钟,此时加入草酸二乙酯(106mmol)。将反应 混合物搅拌10分钟并且形成厚的ppt。将反应混合物倾入包含7mL 浓盐酸的冰水中。沉淀物形成并且通过过滤收集并且使用水洗涤, 并且在空气下干燥。使粗产物原样用于下一步骤中。

[1119] 步骤2:3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的合成

[1120] 向4-(3,4-二氟苯基)-2,4-二氧代丁酸乙酯(90mmol)的乙醇溶液加 入肼一水合物(99mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌12小时。反 应物变成澄清溶液并且最终产物沉淀。除去溶剂,并且通过在乙醇 中重结晶纯化所需的化合物。

[1121] 步骤3:(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲醇的合成

[1122] 向3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(5.67mmol)的THF(20 ml)溶液缓慢滴 加 0°C 的氢化铝锂(11.34mmol,在THF中1.0M)。在 室温下搅拌反应混合物1小时,接着用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭。使 用乙酸乙酯萃取产物,并且用水和盐水洗涤有机层,经过 Na_2SO_4 干 燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化,使用梯 度洗脱(在己烷中的50%-100%EA)。

[1123] 步骤4:2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯的合成

[1124] 将(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(0.952mmol)、2-溴代噻 唑-4-羧酸叔丁酯(1.047mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二 胺(0.190mmol)、 CuI

(0.095mmol) 以及 K_3PO_4 (2.093mmol) 的二噁烷溶液在110℃在密封管中搅拌12小时。在完成 后,将反应混合物与硫醇树脂一起搅拌并且通过硅藻土过滤,并且用乙酸乙酯洗涤硅藻土垫。在浓缩后,将粗产物直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的10%-50%乙酸乙酯),从而提供白色固体。

[1125] 步骤5:2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成

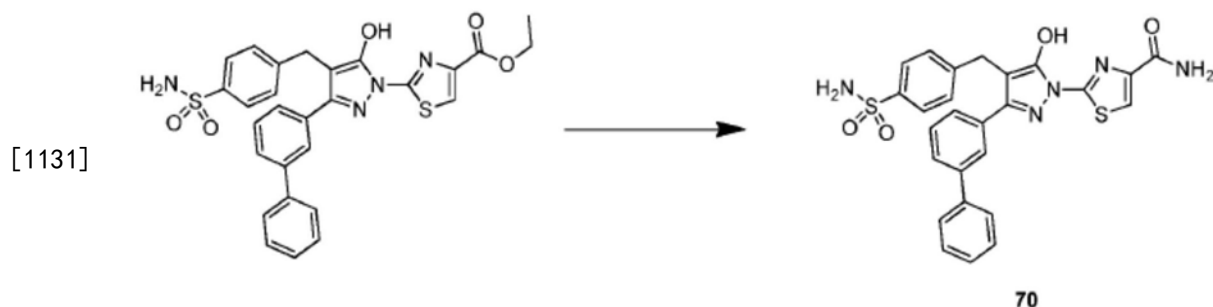
[1126] 使用TFA/DCM使2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯去保护。将产物在反相制备柱上直接纯化(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。

[1127] 步骤6:3-(3,4-二氟苯基)-1-(4-(甲氧基羰基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-羧酸的合成

[1128] 向5打兰的小瓶加入2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-甲酰基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸甲酯(.014g,0.04mmol)和过硫酸氢钾(0.025g,0.04 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过LCMS完成反应。将反应混合物用水稀释并且并且将产物用EtOAc萃取。使用盐水和 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在反相制备柱上直接纯化(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。

[1129] 实施例152

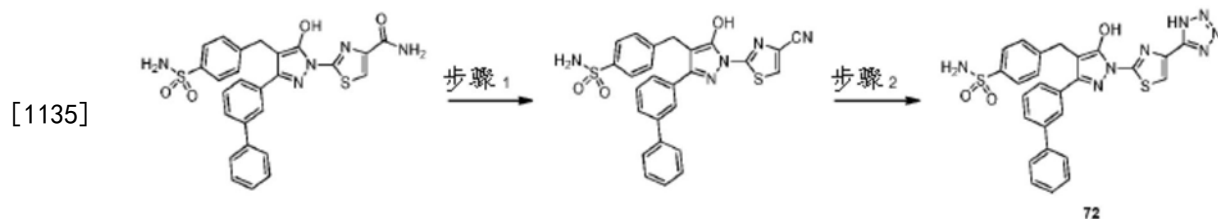
[1130] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-甲酰胺70的合成。



[1132] 使用氨气将2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.019mmol)和MeOH(0.5ml)的搅拌溶液在0℃下鼓泡1分钟。在60℃下将反应混合物加热30分钟。在完成 后,将反应混合物在反相制备柱上直接纯化(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。

[1133] 实施例153

[1134] 此实施例描述了本发明的实施方案的4-((1-(4-(1H-四唑-5-基)噻唑-2-基)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺 72的合成。



[1136] 步骤1:4-((3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1-(4-氰基噻唑-2-基)-5-羟基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺的合成

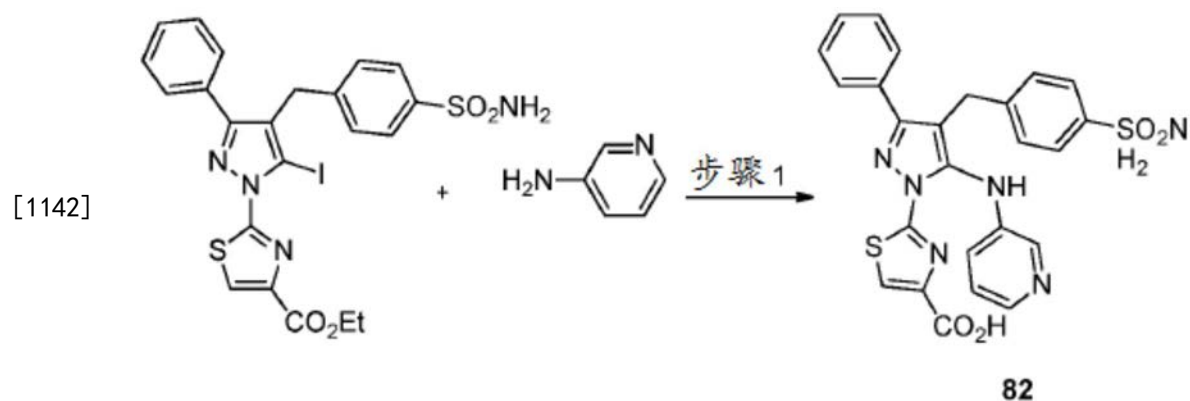
[1137] 在0℃下,向2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-甲酰胺(0.344mmol)和二异丙基乙胺(1.030 mmol)的CH₂Cl₂(3.4mL)搅拌溶液滴加TFAA(0.687mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。加入另外2当量的TFAA(0.687mmol)和3当量的二异丙基乙胺(1.030mmol)并且将反应混合物搅拌过夜。在完成后,将反应物使用CH₂Cl₂稀释,使用水、NaHCO₃和盐水洗涤。使有机层经过MgSO₄干燥并且在减压下浓缩,并且使残余物在反相制备柱上直接纯化(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。

[1138] 步骤2:4-((1-(4-(1H-四唑-5-基)噻唑-2-基)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[1139] 将N-((4-((3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1-(4-氰基噻唑-2-基)-5-羟基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯基)磺酰基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.036mmol)、叠氮化钠(0.108mmol)和NH₄Cl(0.072mmol)的溶液在DMF(0.4ml)中加热至125℃,持续2小时。在完成后,将反应混合物在反相制备柱上直接纯化(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。

[1140] 实施例154

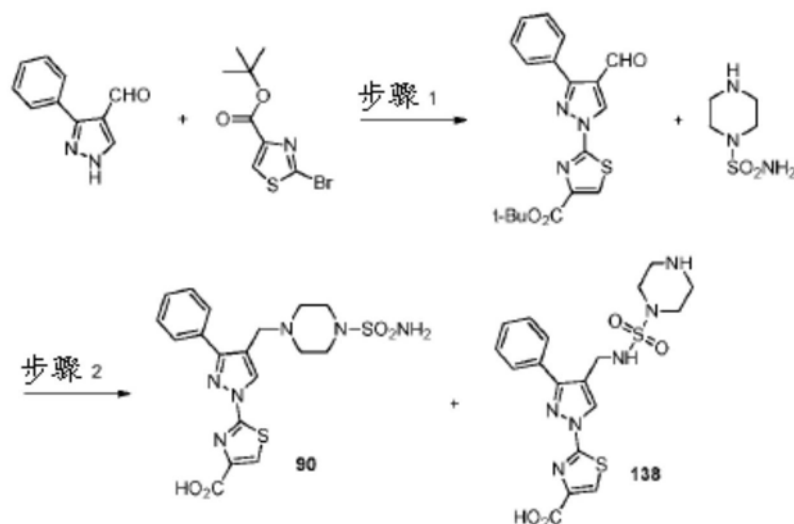
[1141] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-苯基-5-(吡啶-3-基氨基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸80的合成。



[1143] 将2-(5-碘代-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.168mmol)、吡啶-3-胺(0.252mmol)、XantPhos(0.168 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.168mmol)以及叔丁醇钠(0.370mmol)在微波小瓶中的混合物使用氩气脱气。加入2mL的二噁烷并且在100℃下搅拌过夜。通过加压空气除去溶剂。将内容物悬浮在DMSO中并且与硅胶钯清除剂一起在70℃下搅拌1小时,然后通过注射过滤器过滤。根据实施例18水解粗产物并且在反相制备柱上直接纯化(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。

[1144] 实施例155

[1145] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-苯基-4-((4-氨磺酰哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸90和2-(3-苯基-4-((哌嗪-1-磺酰氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸138的合成。



[1146]

[1147] 步骤1: 2-(4-甲酰基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯的合成

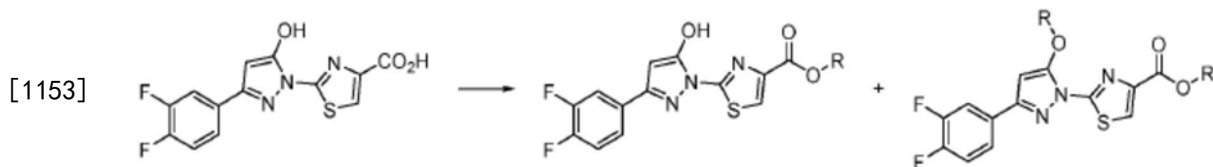
[1148] 将3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛 (2.323mmol)、 K_2CO_3 (3.48mmol) 和2-溴代噻唑-4-羧酸叔丁酯 (2.439mmol) 的DMSO溶液搅拌3小时。在完成后,使用乙酸乙酯萃取产物,并且用饱和 NH_4Cl 水溶液、水和盐水洗涤,经过 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的50%-100%EA),从而提供黄色固体。

[1149] 步骤2: 2-(3-苯基-4-((4-氨磺酰哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸90和2-(3-苯基-4-((哌嗪-1-磺酰氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸138的合成

[1150] 在密封管中,将2-(4-甲酰基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯 (0.422mmol) 和哌嗪-1-磺酰胺 (0.633mmol) 在甲醇 (2mL) 中的混合物在90℃下搅拌15分钟。将反应混合物冷却至室温,然后使用氰基硼氢化钠 (0.844mmol) 处理并且在室温下再搅拌1小时。将产物混合物用乙酸乙酯萃取。随后将有机层用水和盐水洗涤。在除去溶剂后,将产物吸收在二氯甲烷 (1mL) 中并且使用TFA (0.5mL) 处理,然后在室温下搅拌1小时。通过加压空气除去溶剂并且随后在制备性HPLC上纯化粗产物。

[1151] 实施例156

[1152] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸烷基酯和2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-烷氧基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸烷基酯的合成。



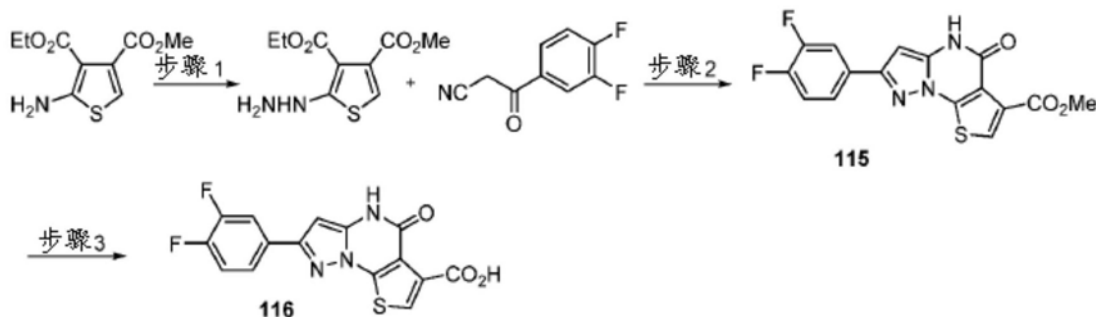
[1153]

[1154] 向2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (0.155 mmol) 的DMA (0.8mL) 搅拌溶液加入1-氯代乙基碳酸乙酯 (0.155 mmol) 和 K_2CO_3 (0.309mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在完成后,过滤反应混合物并且随后在制备性HPLC上纯化滤液。

[1155] 实施例157

[1156] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢吡唑

并[1,5-a]噻吩并[3,2-e]嘧啶-6-羧酸116的合成。



[1158] 步骤1:2-肼基噻吩-3,4-二羧酸3-乙基4-甲基酯的合成

[1159] 在0℃下,向2-氨基噻吩-3,4-二羧酸3-乙基4-甲基酯(4.86g, 21.20mmol, 1当量)的浓HCl(30ml)溶液滴加亚硝酸钠(1.609g, 23.32mmol, 1.1当量)的15mL水溶液。将反应混合物搅拌30分钟,然后,加入氯化锡(II)(16.08g, 85mmol, 4当量)的15mL的浓HCl溶液并且搅拌15分钟。在冰浴中冷却后,使用40%NaOH溶液小心地中和反应混合物。通过过滤除去固体锡盐,并用乙酸乙酯萃取滤液。用盐水洗涤有机层,并且经过硫酸钠干燥。将粗产物在快速系统上纯化,使用220G金硅胶柱,使用在己烷中的20%-100%乙酸乙酯洗脱。合并具有质量M+H=245的第一峰并且浓缩以得到浅黄色固体(1.36g, 26%收率)。

[1160] 步骤2:2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-e]嘧啶-6-羧酸甲酯115的合成

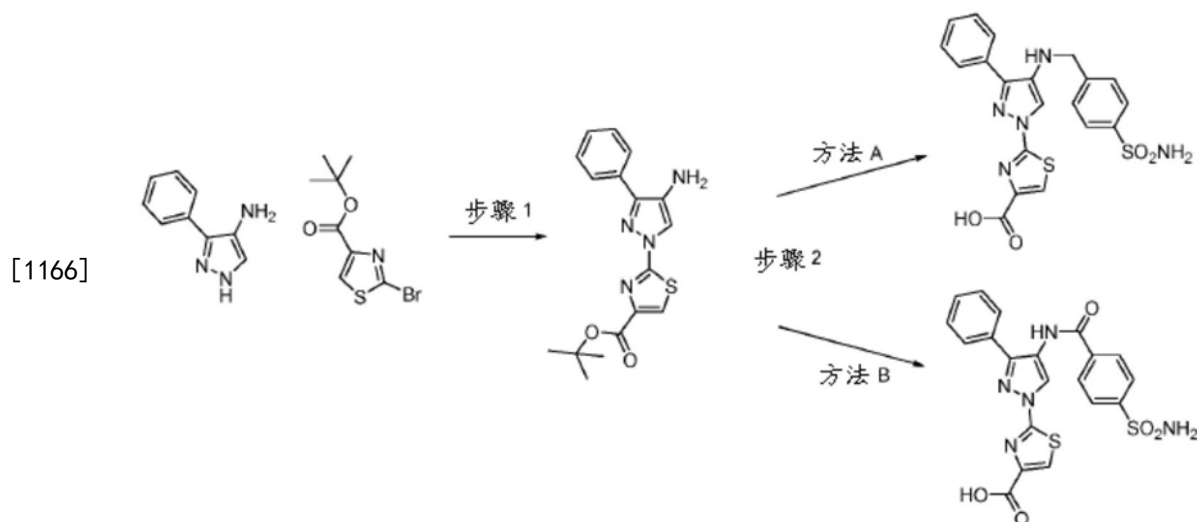
[1161] 将2-肼基噻吩-3,4-二羧酸3-乙基4-甲基酯(0.3g, 1.228mmol, 1当量)和3-(3,4-二氟苯基)-3-氧代丙腈(0.222g, 1.228mmol, 1当量)在开放小瓶中的彻底混合的混合物在130℃下纯搅拌1.5小时。熔化的液体变成厚的固体,将所述固体在DCM/MeOH中研磨。将粗产物在快速系统上纯化,使用24g硅胶柱,使用12柱体积的在DCM中的1%-10%甲醇洗脱。合并纯级分并且浓缩以得到0.49g(收率=84%)的白色固体。

[1162] 步骤3:2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-e]嘧啶-6-羧酸116的合成

[1163] 将2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-e]嘧啶-6-羧酸甲酯(0.1g, 0.277mmol, 1当量)在THF/MeOH(3/1)混合物中的溶液使用1.5摩尔溶液的LiOH的水(4-5当量)溶液处理,然后在室温下搅拌1小时。通过加压空气除去过量溶剂并且使用1摩尔HCl酸化残余物。将粗产物吸收在DMSO中并且在制备性HPLC上纯化。

[1164] 实施例158

[1165] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-苯基-4-((4-氨基磺酰苄基)氨基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸和2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成



[1167] 步骤1:2-(4-氨基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯的合成

[1168] 将3-苯基-1H-吡唑-4-胺(0.25g, 1.57mmol)、 K_2CO_3 (0.33g, 2.36mmol)和2-溴代噻唑-4-羧酸叔丁酯(0.47g, 1.73mmol)的DMSO溶液在120℃下搅拌24小时。在完成, 冷却反应混合物, 用乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土过滤。将有机层用氯化铵和盐水洗涤, 经过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化, 使用梯度洗脱(在己烷中的包含1%TEA的5%-80%乙酸乙酯, 经过15CV)以提供呈黄色固体的所需化合物。

[1169] 步骤2-方法A-2-(3-苯基-4-((4-氨基苄基)氨基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成

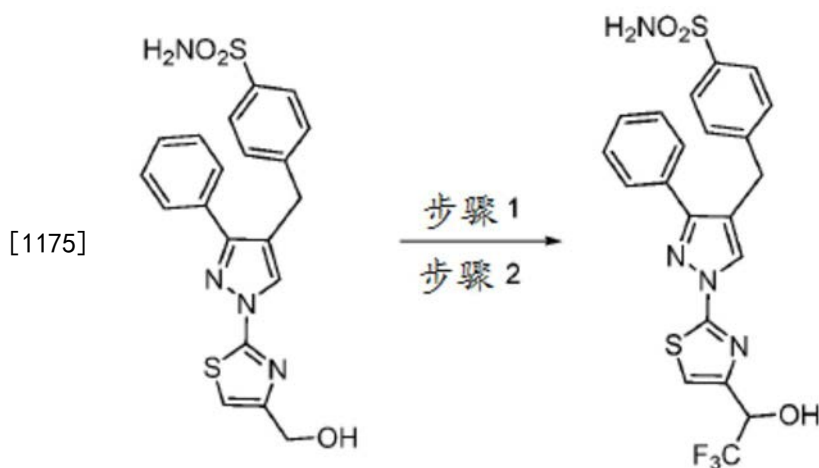
[1170] 向2-(4-氨基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯(0.13g, 0.38mmol)和4-甲酰基苯磺酰胺(0.09g, 0.49mmol)的MeOH(3ml)搅拌溶液加入数滴乙酸。在密封管中, 将反应混合物在80℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至室温, 然后, 加入氰基硼氢化钠(0.048g, 0.759mmol)并且在室温下再搅拌15分钟。将粗制反应混合物在反相制备性色谱法上直接纯化而无需检查, 使用梯度洗脱(在使用0.1%TFA改性的水中的使用0.1%TFA改性的4%-100%乙腈)。使用TFA/DCM将纯产物去保护, 最终在HPLC上纯化。

[1171] 步骤2-方法B-2-(3-苯基-4-(4-氨基苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成

[1172] 将4-氨基苄基甲酸(0.09g, 0.44mmol)和HATU(0.22g, 0.58mmol)的DMF溶液在室温下搅拌15分钟, 此时加入2-(4-氨基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯(0.1g, 0.29mmol)和Hunig碱(0.10ml, 0.58mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌4小时。在完成, 冷却反应混合物并且使用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、碳酸氢盐和盐水洗涤, 经过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化, 使用梯度洗脱(在己烷中的20%-100%乙酸乙酯, 经过15CV)。收集第一级分并干燥。使用TFA/DCM将纯产物去保护, 使用加压空气干燥, 然后吸收在DMSO中并且最终在HPLC上纯化。

[1173] 实施例159

[1174] 此实施例描述了本发明的实施方案的4-((3-苯基-1-(4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺的合成。



[1176] 步骤1:4-((1-(4-甲酰基噻唑-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺的合成

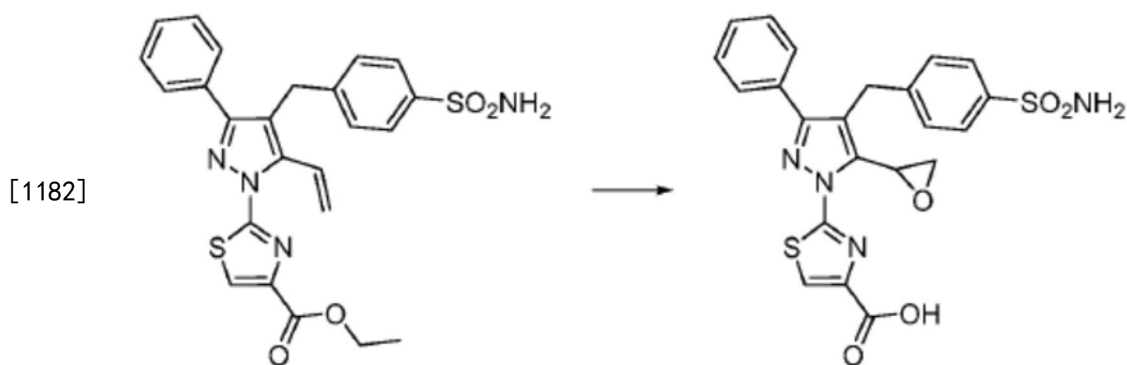
[1177] 向4-((1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺(0.36g, 0.84mmol)的CHCl₃(10mL)搅拌溶液加入二氧化锰(0.37g, 4.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。在完成 后,使溶液通过硅藻土过滤并且在减压下浓缩以提供标题化合物。将粗产物不经纯化移至下一步骤。

[1178] 步骤2:4-((3-苯基-1-(4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺的合成

[1179] 在0℃下,向4-((1-(4-甲酰基噻唑-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺(0.15g, 0.35mmol)的THF(2mL)搅拌溶液加入(三氟甲基)三甲基硅烷(0.16mL, 1.060mmol),然后,加入TBAF(0.18mL, 0.18mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。在完成 后,使用乙酸乙酯萃取产物,并且用1摩尔HCl和盐水洗涤,经过Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在反相HPLC上直接纯化。

[1180] 实施例160

[1181] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环氧乙烷-2-基)-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成

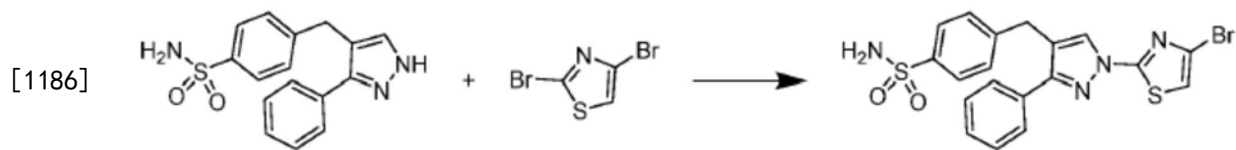


[1183] 向2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-5-乙烯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.1g, 0.2mmol)的乙酸乙酯/丙酮混合物搅拌溶液加入碳酸氢钠(0.09g, 1.0mmol)的2mL水溶液,然后,加入过硫酸氢钾的(0.373g, 0.607mmol)的1mL水溶液。将反应混合物在室温下剧烈 搅拌3天。在完成 后,使用乙酸乙酯萃取产物,并且用水和盐水洗涤,经过Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用在THF/MeOH/ 水中的LiOH水解粗产物,然后在HPLC中纯

化,无需使用任何酸改 性剂。

[1184] 实施例161

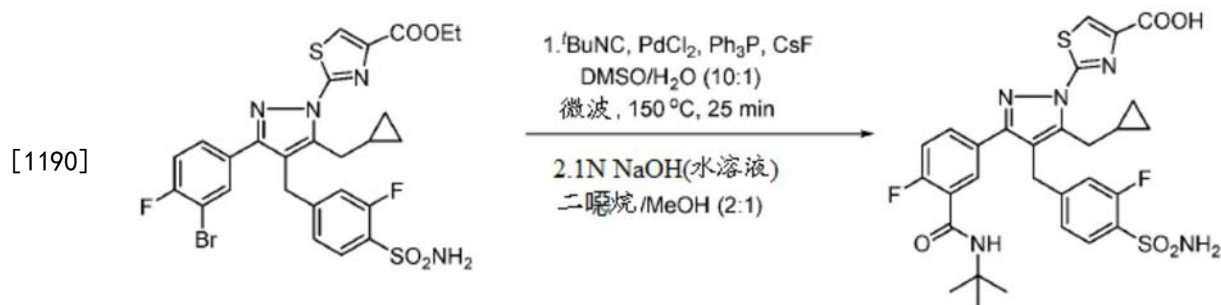
[1185] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环氧乙烷-2-基)-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成



[1187] 向圆底烧瓶加入4-((3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺(.03g, 0.09mmol)和DMF(0.5ml),然后,加入NaH(3.6mg,0.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟,此时加入2,4-二溴代噻唑(0.02 g,0.09mmol)。将反应混合物加热到100℃,持续1小时。反应基本完成,这次没有可见的原料。用水淬灭反应,并且用EtOAc萃取,并且用水和盐水洗涤,经过Na₂SO₄干燥,过滤,在真空中浓缩。将残余物直接在硅胶上纯化,使用梯度洗脱(在己烷中的20%-80%乙酸乙酯,经过12CV)以提供标题化合物。

[1188] 实施例162

[1189] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(3-(3-(叔丁基氨基甲酰基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。



[1191] 步骤1:2-(3-(3-(叔丁基氨基甲酰基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[1192] 向2-(3-(3-溴代-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(100.0mg,0.156mmol)、PdCl₂(1.38mg,0.0078mmol)和PPh₃(4.0mg,0.0156mmol)在DMSO(1.8 mL)中的混合物先后加入CsF(26.0mg,0.171mmol)和水(0.2mL)。使反应混合物在室温下搅拌5分钟,并且加入叔丁基异氰化物(26.4 μL,0.234mmol)。在微波反应器中,将反应混合物在150℃下照射 25分钟。将反应混合物倾入水中且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将有机层用盐水(1x20mL)洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。在旋转蒸发仪中浓缩合并的有机层并且将粗制物(43.0mg)用于下一步骤中。

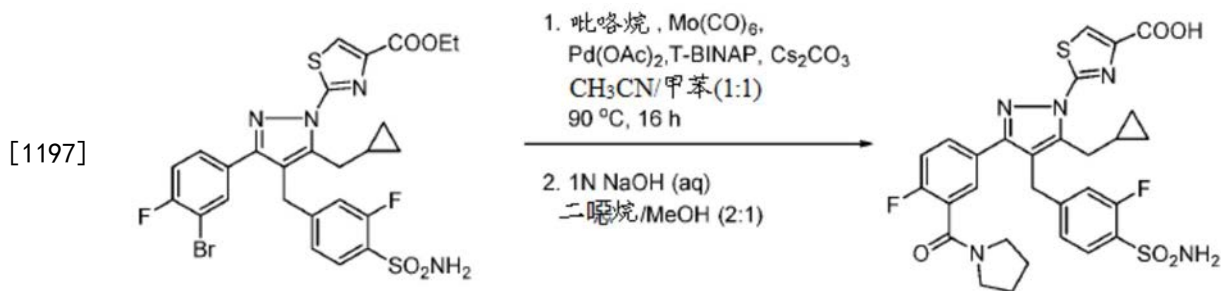
[1193] 步骤2:2-(3-(3-(叔丁基氨基甲酰基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。

[1194] 来自步骤1的2-(3-(3-(叔丁基氨基甲酰基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯(43.0 mg,0.065mmol)溶解在二噁烷和MeOH(1.0mL/0.5mL)的混合物中,并且加入1.0mL的1N NaOH水溶液。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过加入1.0M盐酸中和反应混合物,使用乙酸乙酯(15 mL)稀释,使用水(10mL)洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。使用旋转蒸发仪浓缩有机层,并且使残余物溶解在

DMSO中,并且通过 HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度从40%至100% CH₃CN,持续4分钟,0.1% TFA) 纯化以得到标题化合物 (11.0mg, 26%)。¹H-NMR (MeOD) δ : 8.21 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 8.6, 10.0 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18-1.10 (m, 1H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.28-0.24 (m, 2H); MS (ES) 630.1 [M+H]⁺, LCMS RT = 1.048 分钟。

[1195] 实施例163

[1196] 此实施例描述了本发明的实施方案的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(化合物C)的合成。



[1198] 步骤1: 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯的合成。

[1199] 向2-(3-(3-溴代-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (100.0mg, 0.156mmol) 的CH₃CN (1.0mL) 和甲苯 (1.0mL) 溶液加入Mo(CO)₆ (61.7mg, 0.234mmol)、Pd(OAc)₂ (3.5mg, 0.0156mmol)、T-BINAP (10.5mg, 0.0156 mmol)、Cs₂CO₃ (76.2mg, 0.234mmol) 以及吡咯烷 (20.0μL, 0.234 mmol)。将反应混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物倾入水中且用乙酸乙酯 (3x15mL) 萃取。将有机层用盐水 (1x20mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。在旋转蒸发仪中浓缩合并的有机层并且将粗制物 (31.0mg) 用于下一步骤中。

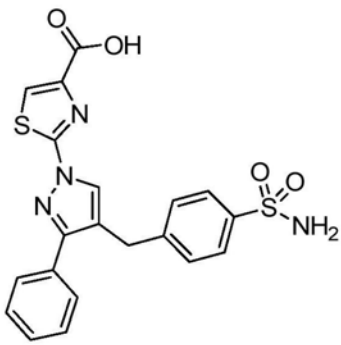
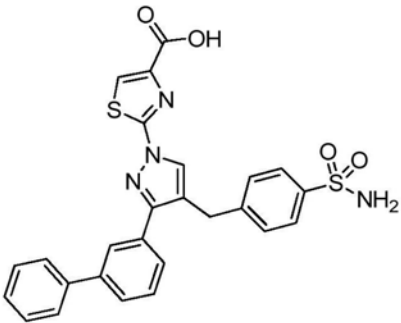
[1200] 步骤2: 2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸的合成。

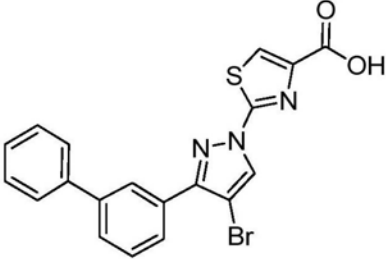
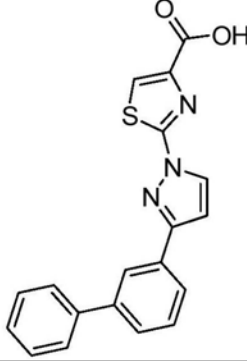
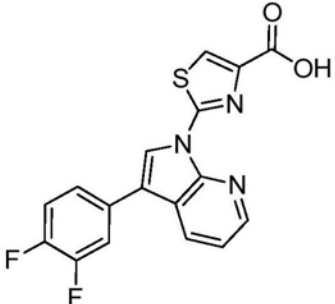
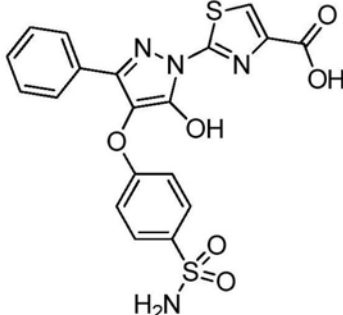
[1201] 来自步骤1的2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (31.0mg, 0.047mmol) 溶解在二噁烷和MeOH (1.0mL/0.5mL) 的混合物中, 并且加入1.0mL的1N NaOH水溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过加入1.0M盐酸中和反应混合物, 使用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 使用水 (10mL) 洗涤并且使用无水硫酸镁干燥。使用旋转蒸发仪浓缩有机层, 并且使残余物溶解在DMSO中, 并且通过 HPLC (Phenomenex Gemini C18, H₂O/CH₃CN梯度从40%至100% CH₃CN, 持续4分钟, 0.1% TFA) 纯化以得到标题化合物 (10.0mg, 24%)。¹H-NMR (MeOD) δ : 8.22 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 2.2, 6.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 2H), 2.03-1.91 (m, 4H), 0.95-0.86 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.29-0.25 (m, 2H); MS (ES) 628.0 [M+H]⁺, LCMS RT = 0.968 分钟。

[1202] 实施例164

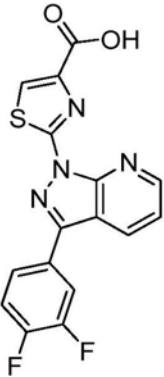
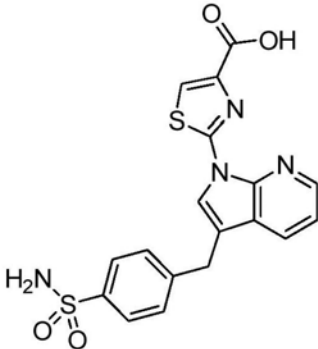
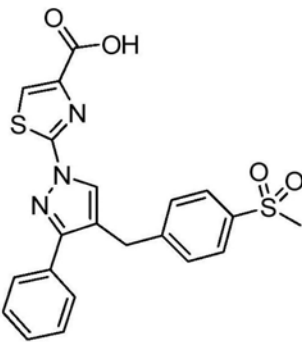
[1203] 此实施例描述了实施方案的示例性式 (I) 的化合物的LDHA抑制 活性,如通过实施例1中所述测定所测量。参见表7。基于 IC_{50} , 分配化合物和活性水平:+++<100nM; ++100nM-1000nM; +>1000 nM-57000nM; 以及->57000nM。

[1204] 表7

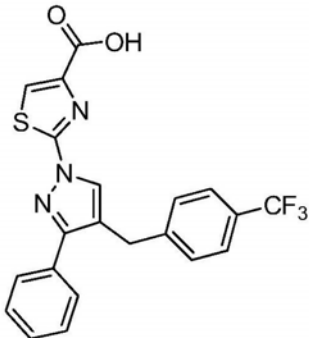
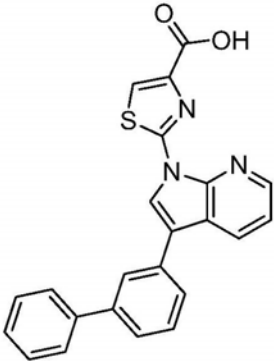
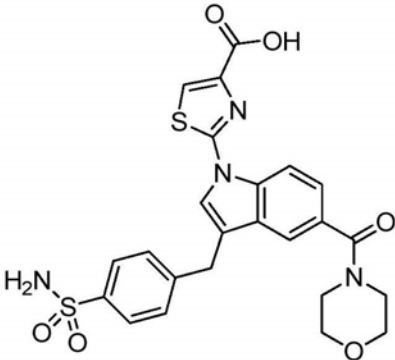
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC_{50} (μ M)	示例性方法
19		2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 5H), 7.28 (s, 2H), 4.15 (s, 2H); MS (M+H) $^+$ = 441	+++	28
20		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.37 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 4.21 (s, 2H); MS (M+H) $^+$ = 517	+++	29

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
21		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-溴代-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H); MS (M+H) ⁺ = 427	+	30
22		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 348	+	31
23		2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 358	-	32
24		2-(5-羟基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 459	++	33

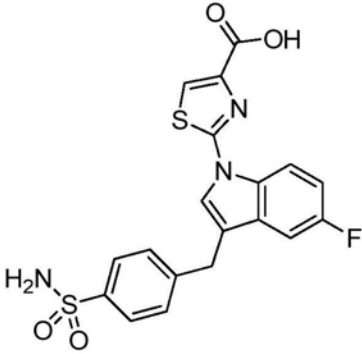
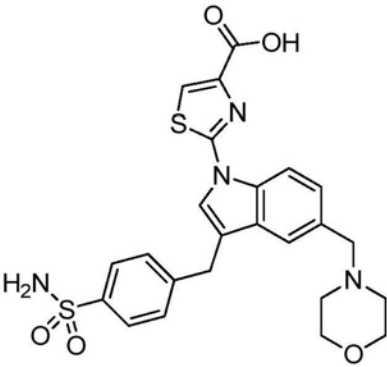
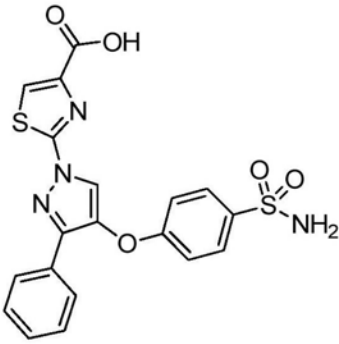
[1206]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
25		2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.88 – 8.78 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (ddd, <i>J</i> = 11.7, 7.7, 2.2 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.68 (dt, <i>J</i> = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.6 Hz, 1H); MS (M+H) ⁺ = 359	-	34
26		2-(3-(4-氯磺酰苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.23 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 415	++	35
27		2-(4-(4-(甲磺酰基)苄基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 5H), 4.19 (s, 2H), 3.17 (s, 3H); MS (M+H) ⁺ = 440	-	36

[1207]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
28		2-(3-苯基-4-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 5H), 4.18 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 430	-	37
29		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.55 – 8.50 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 1H); MS (M+H) ⁺ = 398	-	38
30		2-(5-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.76 – 3.34 (m, 8H); MS (M+H) ⁺ = 527	+	39

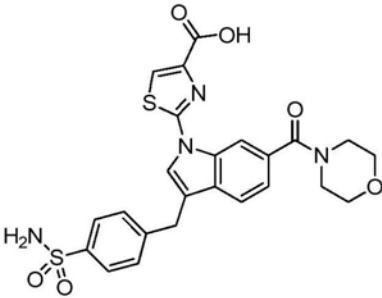
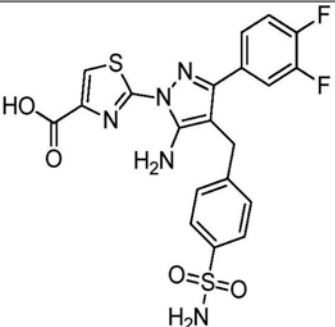
[1208]

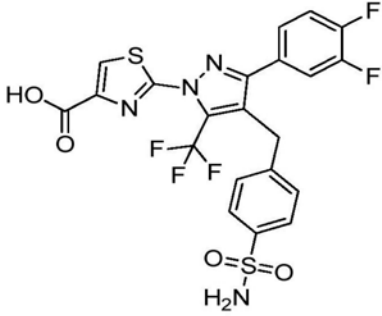
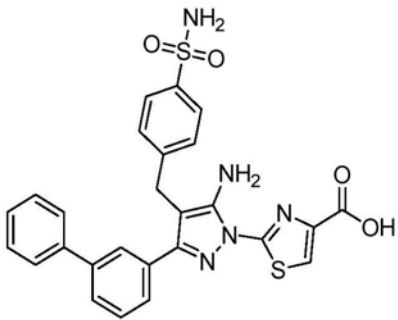
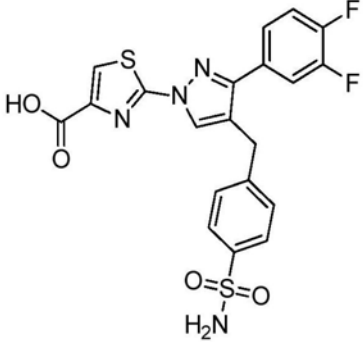
化合物 ID	结构	化合物名称 和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例 性方法
31		2-(5-(4-氨基磺酰苄基)-3-(4-氟磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 4.16 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 432	++	40
32		2-(5-(吗啉代甲基)-3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 6H), 2.35 – 2.23 (m, 4H); MS (M+H) ⁺ = 513	+	41
33		2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.27 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 443	+++	42

[1209]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
34		2-(3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, NH ₃ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 4.25 (s, 2H) (酸 OH 未示出); MS (M+H) ⁺ = 415	++	43
35		2-(3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吲唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.49 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 415	+	44
36		2-(3-(4-氨基磺酰苄基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-1H-吲唑-1-基)噻唑-4-羧酸, NH ₃ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 9.0,	++	

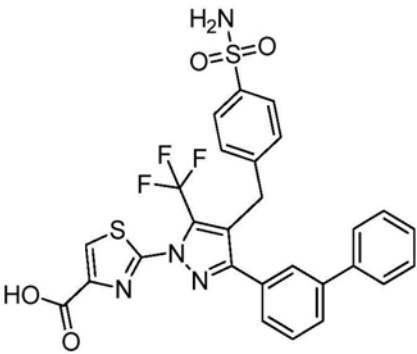
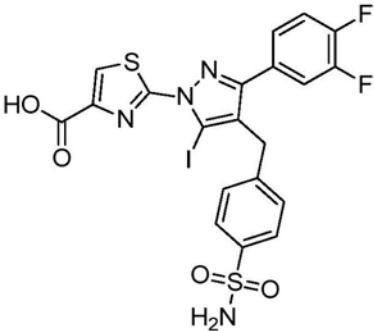
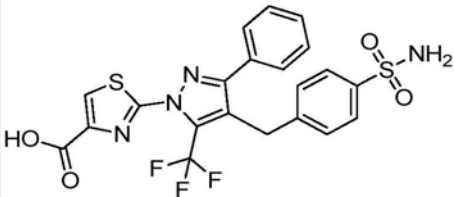
[1211]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		2.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.83 (dt, <i>J</i> = 11.7, 4.4 Hz, 2H), 3.44 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 9.5, 2.8 Hz, 2H), 1.90 (dd, <i>J</i> = 13.1, 3.5 Hz, 2H), 1.54 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 8.8, 4.0 Hz, 2H) (酸 OH 未示出); MS (M+H) ⁺ = 514		
37		2-(6-(吗啉-4-羰基)-3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸, NH ₃ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (dd, <i>J</i> = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.54 (d, <i>J</i> = 41.1 Hz, 8H) (酸 OH 未示出); MS (M+H) ⁺ = 527	+	46
38		2-(5-氨基-3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 MS (M+H) ⁺ = 492	+++	12、18

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
39		2-(3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.29 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.66 (m, 2H), 7.69 – 7.46 (m, 2H), 7.48 – 7.19 (m, 5H), 4.24 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 545	+++	14、18
40		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-氨基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 7H), 7.29 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.05 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 532	+++	12、18
41		2-(3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.86 – 7.62 (m, 2H), 7.55 (q, J = 5.7, 4.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.18 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 477	+++	28

[1212]

[1213]

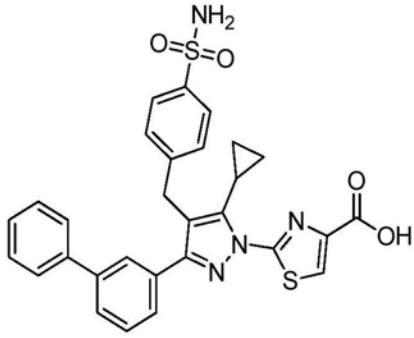
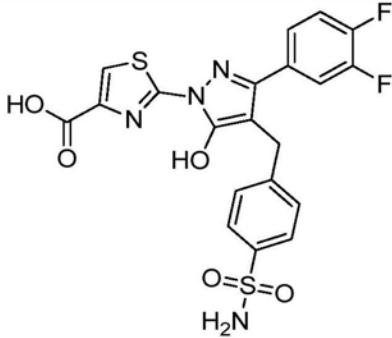
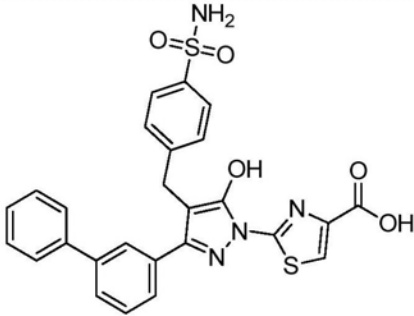
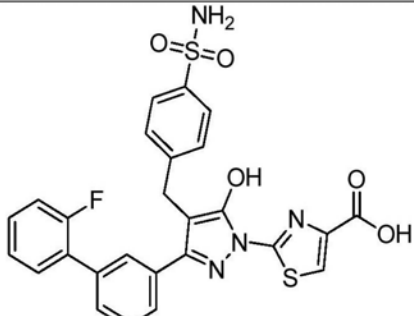
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
42		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (tt, J = 6.6, 1.5 Hz, 3H), 7.67 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.28 (m, 13H), 4.27 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+++	14、18
43		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-碘代-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.23 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 4H), 4.15 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+++	13、18
44		2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 5H), 7.30 (s, 3H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 4.23 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 509	+++	14、18

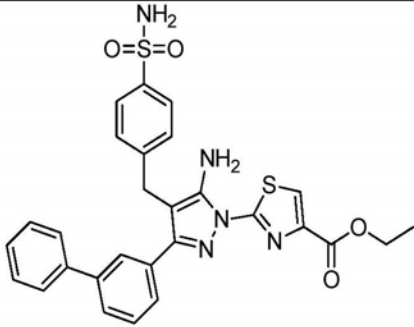
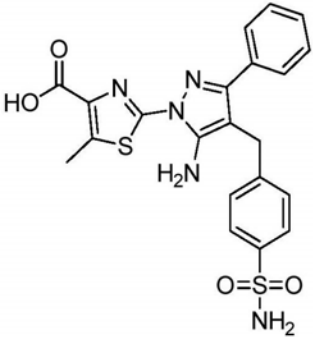
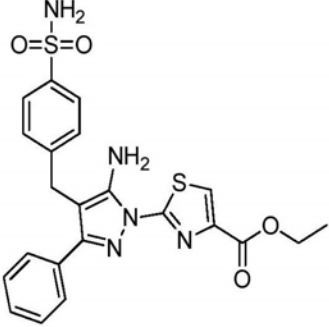
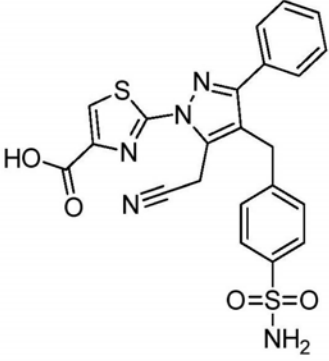
[1214]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
45		2-(5-碘代-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 4H), 4.12 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 567	+++	13、18
46		2-(5-环丙基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.31 – 7.26 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 2.25 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.71 – 0.62 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 481	+++	112
47		2-(5-甲基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 – 8.19 (m, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.53 (dq, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 2.67 (d, J = 1.1 Hz, 3H); (M+H) ⁺ = 455	+++	49

[1215]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
48		2-(3-苯基-4-((4-氨基磺酰苯基)氨基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.82 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 3H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 3H), 7.48 – 7.33 (m, 4H), 6.98 (s, 2H), 6.85 – 6.76 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 442	+++	27
49		4-(((5-羟基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺 (M+H) ⁺ = 345	-	149
50		2-(5-氨基甲酰-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 466	+++	17、18
51		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-((4-氨基磺酰苯基)氨基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸。 (M+H) ⁺ = 518	+++	27

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
52		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-环丙基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.04 – 0.95 (m, 2H), 0.73 – 0.64 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 557	+++	112
[1216] 53		2-(3-(3,4-二氟苄基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 493	++	147
54		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 533	++	147
55		2-(3-(2'-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 551	++	147

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
56		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-氨基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 560	+	12、18
57		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基噻唑-4-羧酸. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (s, 1H), 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.48 (dq, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 5H), 7.24 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H); (M+H) ⁺ = 470	++	148
58		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 484	+	12
59		2-(5-(氰基甲基)-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.22 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 480	++	19、20

[1217]

[1218]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
60		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-甲氧基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 507	++	73
61		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-乙氧基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	++	73
62		2-(3-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 340	+	150
63		2-(3-(2'-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 382	-	147
64		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸。 (M+H) ⁺ = 338	-	151
65		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147

[1219]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
66		2-(5-羟基-3-甲基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
67		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基甲酰苄基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
68		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-羧基苄基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
69		2-(3-(3-溴代苯基)-5-羟基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	+	147
70		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-甲酰胺	-	152

[1220]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
71		2-(5-(羧基-3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	151
72		4-((1-(4-(1H-四唑-5-基)噻唑-2-基)-3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	+	153
73		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯	+	147
74		2-(5-(氰基甲基)-3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	+	19、20
75		2-(5-((1H-四唑-5-基)甲基)-3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	+	21、20

[1221]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
76		2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 427	+	69
77		2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 537	+	14
78		2-(5-碘代-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-甲酰胺	+	152
79		2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-甲酰胺	+	152

[1222]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
80		2-(3-苯基-5-(吡啶-3-基氨基)-4-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 533	+	154
81		2-(5-羟基-3-(萘-1-基)-4-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	+	69
82		2-(5-羟基-3-(吡啶-3-基)-4-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	+	147
83		4-((5-氨基-1-(6-氯吡嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	+	148
84		4-((5-氨基-1-(3-甲基苯甲酰基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	+	148

[1223]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
85		4-((5-氨基-1-(3-氟代苯甲酰基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	+	148
86		4-((5-氨基-1-(4-甲基噻唑-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	+	148
87		2-(5-((1H-四唑-5-基)甲基)-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 523	+	21、18
88		4-((1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-3-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	+	22
89		2-(3-(6-氟代萘-1-基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	69

[1224]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
90		2-(3-苯基-4-((4-氨基磺酰苯基)-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 449	+	155
91		2-(5-羟基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
92		2-(5-羟基-3-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
93		2-(5-羟基-3-(3-吗啉代苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
94		2-(3-(4-氟代-3-(甲磺酰基)苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
95		2-(3-(3,5-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
96		2-(3-(2,3-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147

[1225]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
97		2-(3-(2,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
98		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-(1-((乙氧基羰基)氧基)乙氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1-((乙氧基羰基)氧基)乙基酯	-	156
99		2-(3-(4-氟苯基)-5-((新戊酰氧基)甲氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (新戊酰氧基)甲基酯	-	156
100		2-(3-(2,6-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
101		3-(3-氟代-4-(甲磺酰基)苯基)-1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-5-醇	-	147
102		2-(3-(2,5-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
103		2-(3-(4-氟代-3-(甲基磺酰氧基)苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147

[1226]

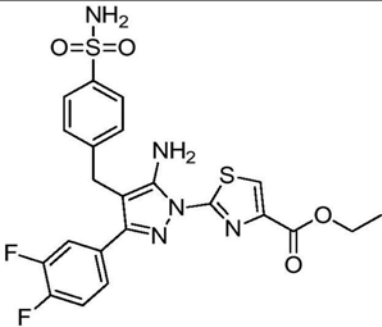
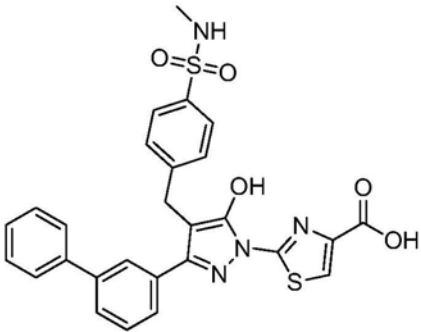
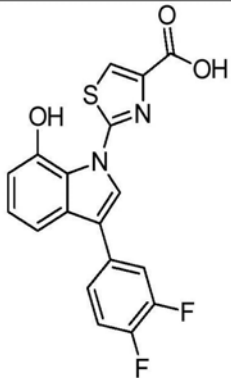
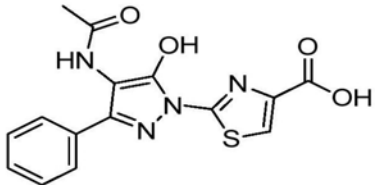
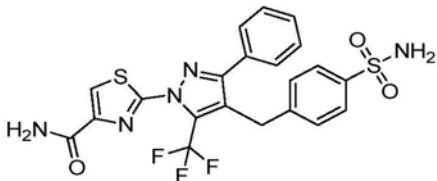
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
104		2-(3-(3-苄基-4-氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
105		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1-((乙氧基羰基)氧基)乙基酯	-	156
106		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 2-吗啉代乙基酯	-	156
107		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-((二甲氨基甲酰基)氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 2,3-二氢-1H-茚-5-基酯	-	156
108		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 2,3-二氢-1H-茚-5-基酯	-	156
109		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(异丁酰氧基)甲基酯	-	156
110		2-(3-(3-(N-苄基氨磺酰基)-4-氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147

[1227]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
111		2-(3-(4-(环丙烷磺酰氨基)-3-氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
112		2-(3-(4-(2-(环丙烷磺酰氨基)乙基)-3-氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
113		2-(4-苄基-3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
114		2-(3-(4-氟代-3-(N-甲基磺酰基)苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸	-	147
115		2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]嘧啶-6-羧酸甲酯 (M+H) ⁺ = 362	-	157
116		2-(3,4-二氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]噻吩并[3,2-c]嘧啶-6-羧酸 (M+H) ⁺ = 348	-	157

[1228]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
117		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-4-(3-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯	-	69
118		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-4-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸叔丁酯	-	69
119		2-(3-(3,4-二氟苯基)-7-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 374	-	69
120		2-(3-(3,4-二氟苯基)-7-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 352	-	34
121		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 352	-	147
122		2-(3-(4-氟代-3-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)苯基)-5-羟基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 427	-	147

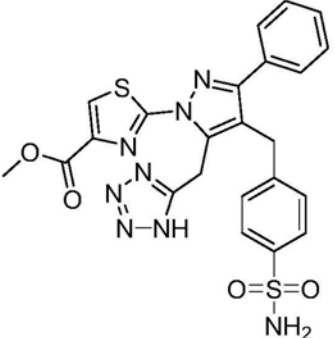
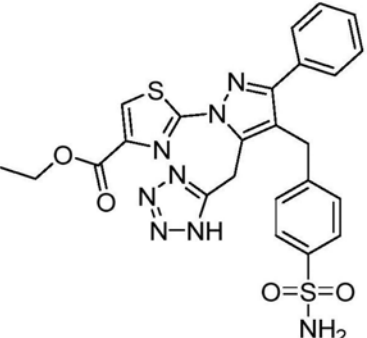
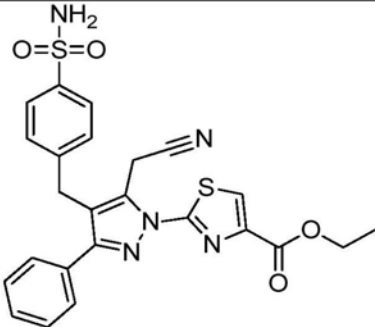
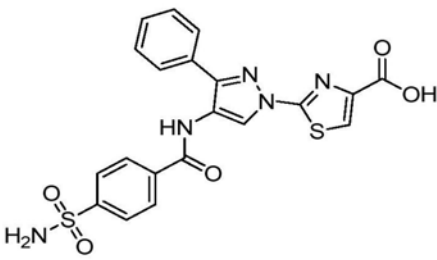
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
123		2-(5-氨基-3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 520	+	12
124		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-羟基-4-(4-(N-甲基氨磺酰基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 547	-	69
125		2-(3-(3,4-二氟苯基)-7-羟基-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 373	-	32
126		2-(4-乙酰氨基-5-羟基-3-苯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 345	-	33
127		2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-甲酰胺 (M+H) ⁺ = 452	-	152

[1229]

[1230]

化合物ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
128		4-((5-氨基-1-(6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	-	148
129		3-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸乙酯	-	148
130		3-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸	-	148
131		4-((5-氨基-1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	-	148
132		4-((5-((1H-四唑-5-基)甲基)-1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺 (M+H) ⁺ = 509	-	22

[1231]

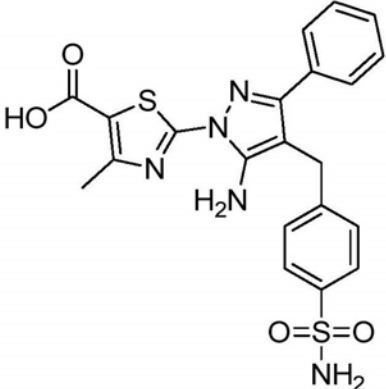
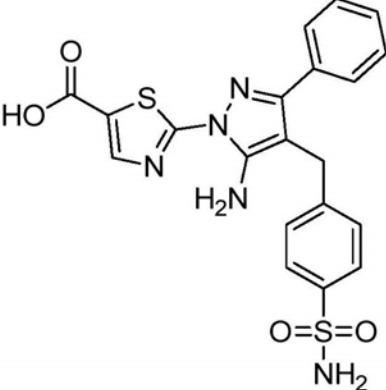
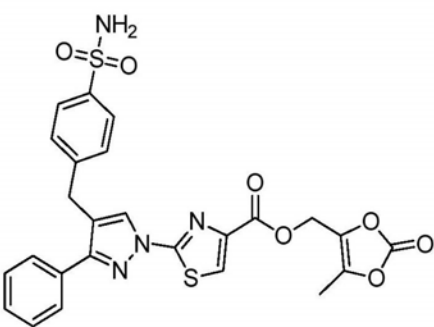
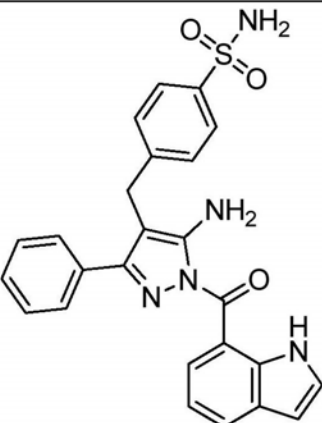
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
133		甲基)-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸酯 (M+H) ⁺ = 537	-	21
134		2-(5-((1H-四唑-5-基)甲基)-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 551	-	21
135		2-(5-(氰基甲基)-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 508	-	19
136		2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 449	-	158

[1232]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
137		4-((5-氨基-3-苯基-1-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	-	148
138		2-(3-苯基-4-((哌嗪-1-磺酰氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 449	-	155
139		2-(3-苯基-4-(((4-氨基磺酰苯基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 456	-	155
140		6-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-羧酸乙酯	-	148
141		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 585	-	14

[1233]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
142		2-(3-苯基-4-((4-氨基磺酰苄基)氨基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 456	-	158
143		4-((5-氨基-1-(5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	-	148
144		6-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)吡啶甲酸	+	148
145		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)异烟酸	-	148
146		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 498	-	148

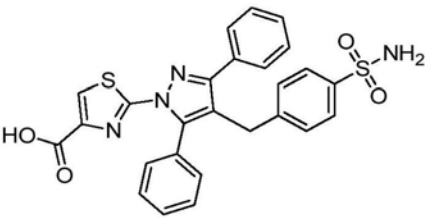
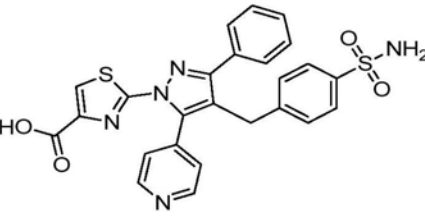
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
147		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 470	+	148
148		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 456	+	148
149		2-(3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯	++	156
150		4-((5-氨基-1-(1H-吡咯-7-羰基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	-	148

[1234]

[1235]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
151		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 468	+	148
152		4-((5-氨基-1-(4-羟基嘧啶-2-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺	-	148
153		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噁唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 440	++	148
154		4-((3-苯基-1-(4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)噁唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 4H), 7.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 6.99 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.27 – 5.15 (m, 1H), 4.14 (s, 2H);	++	159

[1236]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(M+H) ⁺ = 495		
155		2-(3,5-联苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 0H), 7.66 – 7.55 (m, 4H), 7.40 (s, 4H), 7.47 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.15 (m, 5H), 3.98 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 517	+++	15
156		2-(3-苯基-5-(吡啶-4-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.64 – 8.57 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 4H), 7.47 – 7.34 (m, 5H), 7.25 – 7.16 (m, 4H), 4.05 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 518	+	15

[1237]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
157		2-(3-苯基-5-(吡啶-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 – 8.61 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 4H), 7.52 (ddd, J = 7.9, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 4.01 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 518	++	15
158		2-(3-异丙基-5-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 483	+	49
159		2-(5-异丙基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 7.31 – 7.25 (m, 4H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.28 – 1.24 (m, 6H); (M+H) ⁺ = 483	++	49

[1238]

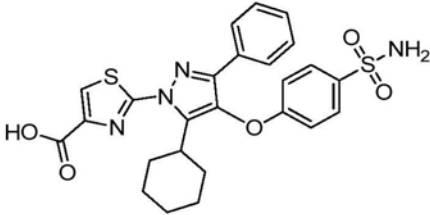
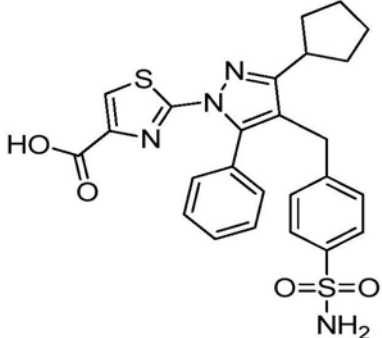
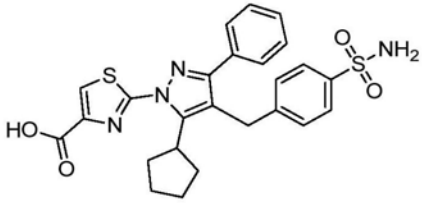
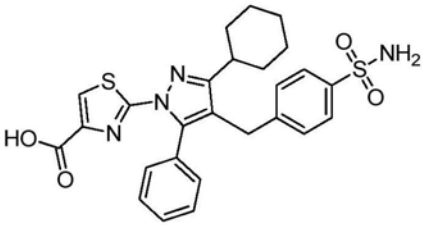
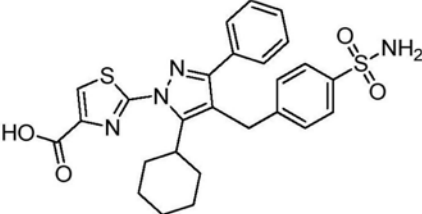
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
160		2-(5-(环丙基乙炔基)-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.21 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 1.60 (tt, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 1.00 – 0.86 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 505	+++	16
161		4-((3-([1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)苯磺酰胺 (M+H) ⁺ = 391	-	25
162		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-((4-氨基磺酰苄基)氨基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 546	+	26
163		2-(3-环丙基-5-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 511	-	33

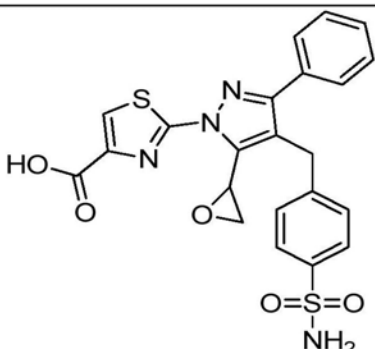
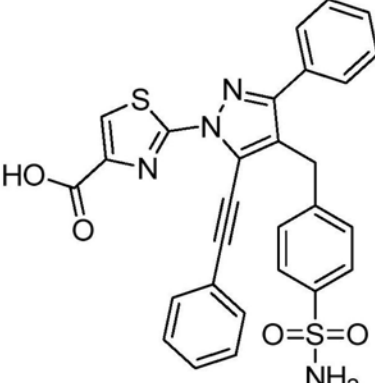
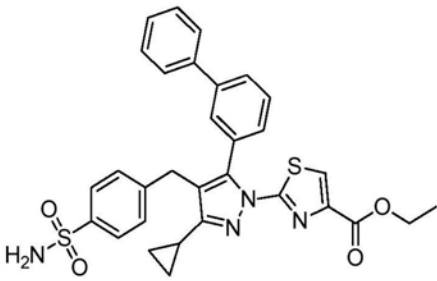
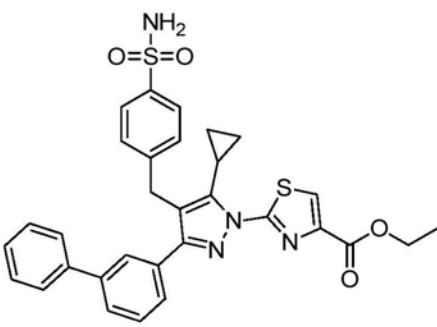
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
164		2-(5-环丙基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 511	+	33
165		环丙基-5-苯基-4-(4-氨磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 483	+	33
[1239] 166		2-(5-环丙基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 4H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 7.15 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.63 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 0.99 – 0.80 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 483	+++	33
167		2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苯氧基)-5-乙烯基-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 18.1, 11.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.55 – 7.26 (m, 8H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 18.1, 1.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 467	+++	15

[1240]

化合物 ID	结构	化合物名称 和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例 性方法
168		2-(3-环戊基-5-苯基 -4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑 -4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 539	-	33
169		2-(5-环戊基-3-苯基 -4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑 -4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 539	-	33
170		2-(3-环戊基-5-苯基 -4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑 -4-羧酸 (M+H) ⁺ = 511	+	33
171		2-(5-环戊基-3-苯基 -4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑 -4-羧酸 (M+H) ⁺ = 511	++	33
172		2-(3-环己基-5-苯基 -4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑 -4-羧酸 (M+H) ⁺ = 525	+	33

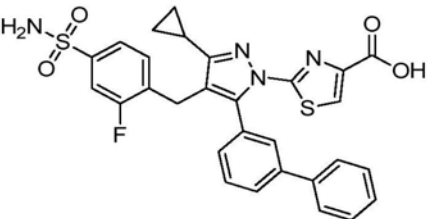
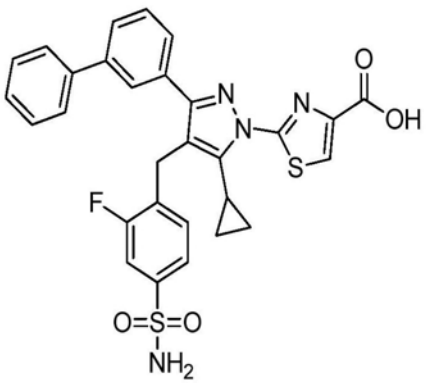
[1241]

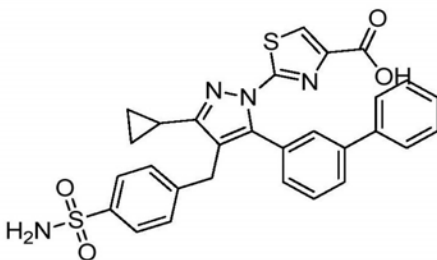
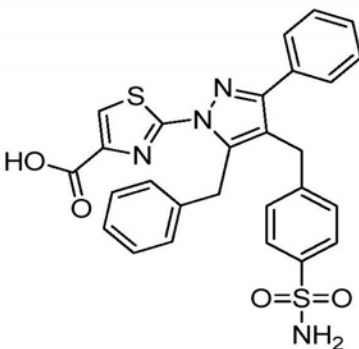
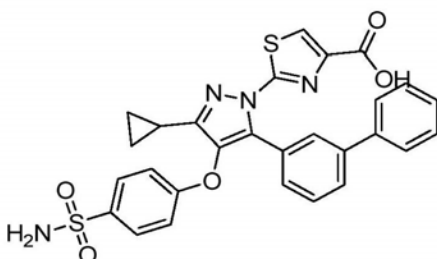
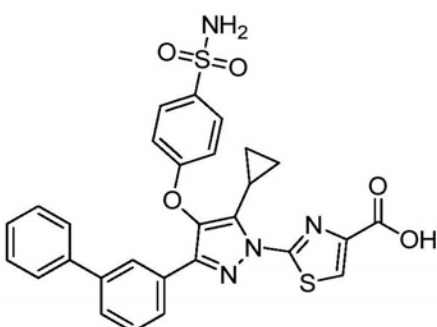
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
173		2-(5-环己基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 525	+	33
174		2-(3-环戊基-5-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 508	+	49
175		2-(5-环戊基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 508	++	49
176		2-(3-环己基-5-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 523	+	49
177		2-(5-环己基-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 523	+	49

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
178		2-(5-(环氧乙烷-2-基)-3-苯基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 483	+	160
179		2-(3-苯基-5-(苯基乙炔基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 541	+	16
180		2-(5-([1,1'-联苯基]-3-基)-3-环丙基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 (M+H) ⁺ = 585	-	49
181		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-环丙基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.47 (m, 4H), 7.47 – 7.28 (m, 9H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 1H), 2.25 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 – 0.96 (m, 2H),	-	49

[1242]

[1243]

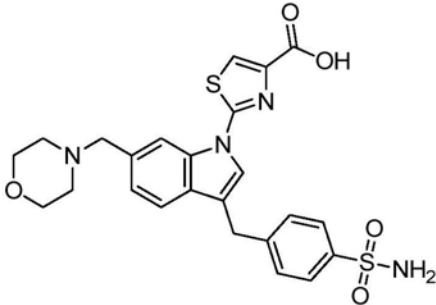
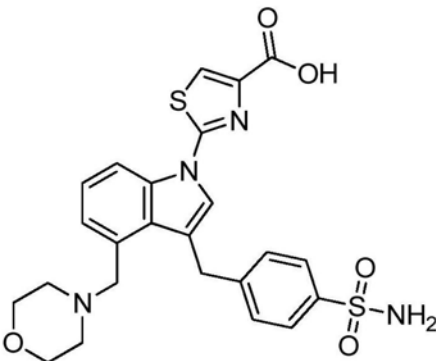
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		0.75 – 0.65 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 585		
182		环丙基-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 575	+	49
183		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-环丙基-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.70 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 2.7, 1.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 4H), 7.49 – 7.40 (m, 6H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.24 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.13 – 0.90 (m, 2H), 0.78 – 0.60 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 575	+++	49

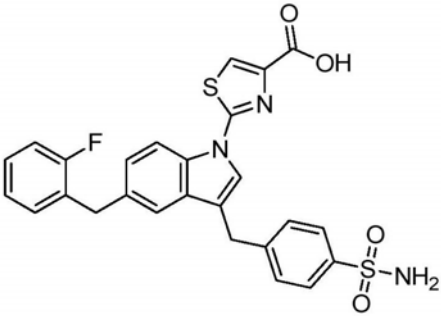
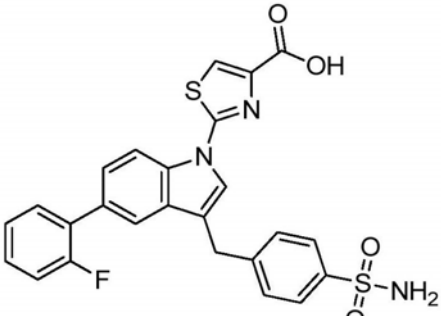
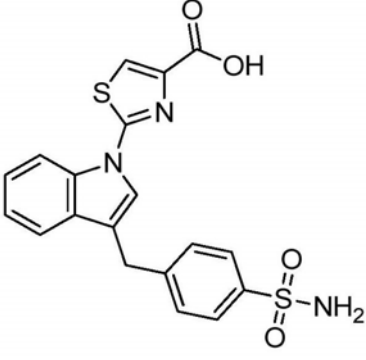
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
184		2-(5-([1,1'-联苯基]-3-基)-3-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 557	+	49
185		2-(5-苄基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 4H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.28 – 7.06 (m, 10H), 4.69 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.17 (d, J = 4.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 531	++	49
[1244] 186		2-(5-([1,1'-联苯基]-3-基)-3-环丙基-4-(4-氨磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 559	+	33
187		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苯氧基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (td, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 3H), 7.66 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.32 (m, 6H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 1.02 – 0.90 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 559	+++	33

[1245]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
188		2-(3-(环丙基甲基)-5-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 495	++	141
189		2-(5-(环丙基甲基)-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 495	+++	141
190		2-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸甲酯	-	148
191		6-(5-氨基-3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-羧酸	-	148

[1246]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
192		2-(6-(吗啉代甲基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸, NH ₃ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.4 Hz, 6H), 2.34 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H) (酸 OH 未示出); MS (M+H) ⁺ = 513	++	41
193		2-(4-(吗啉代甲基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸, NH ₃ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.9 Hz, 6H), 2.35 – 2.21 (m, 4H) (酸 OH 未示出); MS (M+H) ⁺ = 513	++	41

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
194		2-(5-(2-氟代苄基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸, NH ₃ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 – 8.17 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (s, 2H) (酸 OH 未示出); MS (M+H) ⁺ = 522	++	40
195		2-(5-(2-氟苯基)-3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 3H), 7.59 – 7.54 (m, 3H), 7.52 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (tdd, <i>J</i> = 7.8, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 4.22 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 508	+++	40
196		2-(3-(4-氨磺酰苄基)-1H-吲哚-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.34 (dt, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 4.18 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 414	++	40

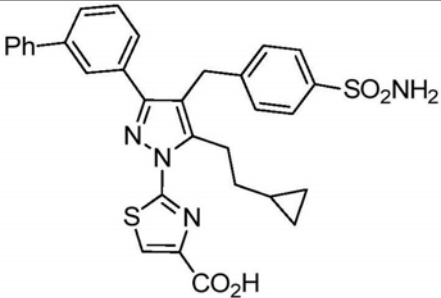
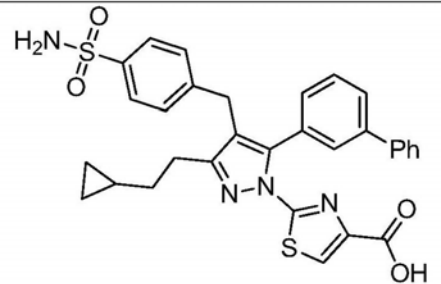
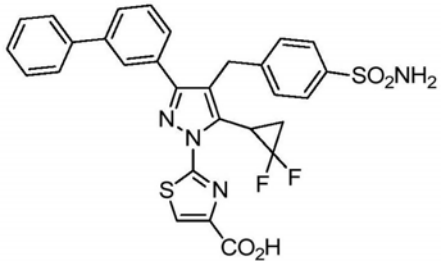
[1247]

[1248]

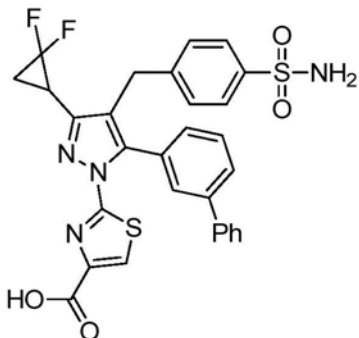
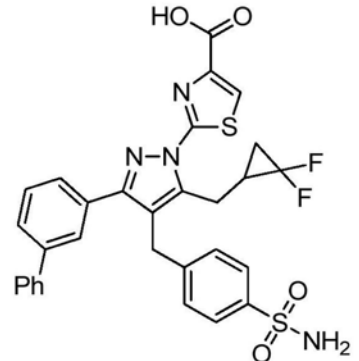
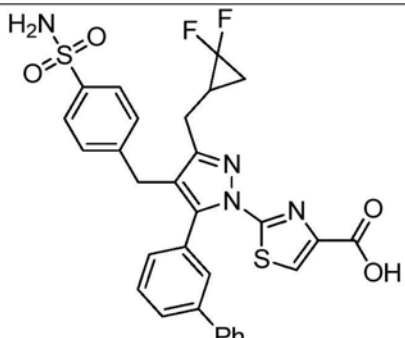
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
197		2-(3-(4-氨基磺酰苄基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.79 (dd, <i>J</i> = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 4.23 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 482	++	40
198		2-(4-(2-氟代苄基)-3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.35 – 7.21 (m, 6H), 7.17 (ddd, <i>J</i> = 9.6, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.78 – 6.71 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.14 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 522	++	40
199		2-(4-(4-(羟基甲基)苄基)-3-苯基-1H-吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 4H), 5.07 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 392	-	28

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
200		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-(羟基甲基)苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 7.83 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (ddt, <i>J</i> = 7.7, 6.0, 1.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 4H), 5.09 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 468	+	29
[1249] 201		2-(6-(羟基甲基)-3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.27 – 8.23 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 444	++	40
202		2-(7-氟代-3-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 4.17 (s, 2H); MS	++	40

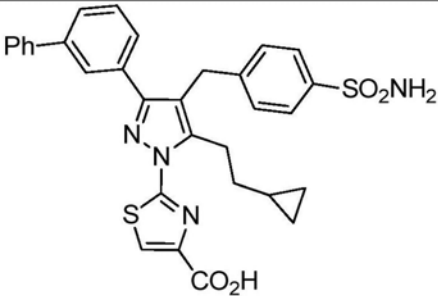
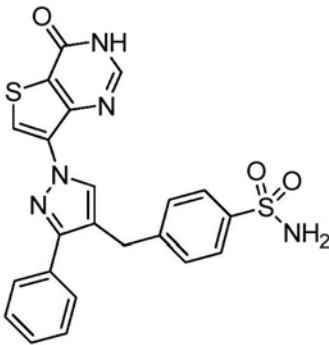
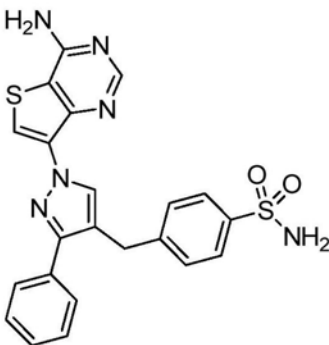
[1250]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(M+H) ⁺ = 432		
203		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-(2-环丙基乙基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 585	+++	49
204		2-(5-([1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-环丙基乙基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 585	+	49
205		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-(2,2-二氟代环丙基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.29 – 12.98 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.24 – 1.98 (m, 1H), 1.81 – 1.60 (m, 1H); (M+H) ⁺ = 593	+++	49

[1251]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
206		2-(5-([1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2,2-二氟代环丙基)-4-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 593	+	49
207		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-((2,2-二氟代环丙基)甲基)-4-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 4H), 7.61 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.40 (td, J = 19.2, 17.2, 7.3 Hz, 2H), 2.28 – 2.11 (m, 1H), 1.55 – 1.32 (m, 1H); (M+H) ⁺ = 607	+++	49
208		2-(5-([1,1'-联苯基]-3-基)-3-((2,2-二氟代环丙基)甲基)-4-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 607	+	49

[1252]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
209		2-(3-([1,1'-联苯基]-3-基)-5-(2-环丙基乙基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 585	+++	49
210		4-((1-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 4.16 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 464	-	51
211		4-((1-(4-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺, TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 4.17 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 463	+	52

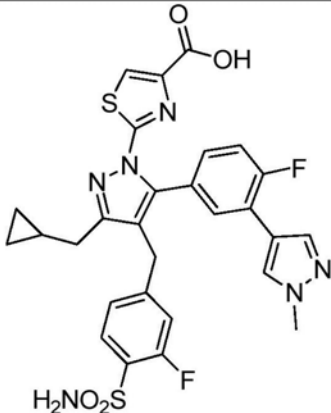
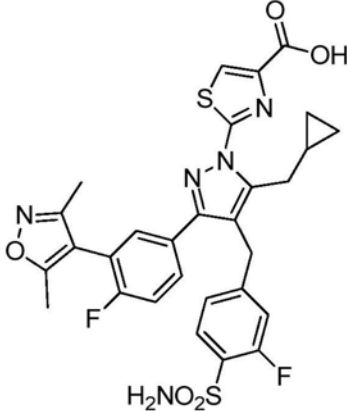
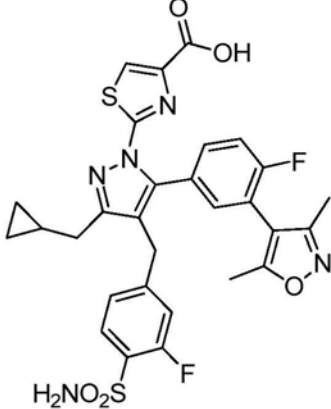
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
212		1-甲基-2-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)-1H-咪唑-5-羧酸, TFA ; MS (M+H) ⁺ = 438	-	53
213		5-(3-苯基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻吩-3-羧酸, TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 3H), 7.44 – 7.32 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 4.08 (s, 2H); MS (M+H) ⁺ = 440	+	54
214		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻吩-4-羧酸, TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.34 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.14 – 1.01 (m, 1H), 0.37 – 0.14	+++	55

[1253]

[1254]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(m, 4H); MS (M+H) ⁺ = 611		
215		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(2-氟代-4-硝磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 626	+++	56
216		2-(3-(环丙基甲基)-5-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(2-氟代-4-硝磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 626	-	56
217		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(3-氟代-4-硝磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 611	+++	57

[1255]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
218		2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 611	-	57
219		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 626	+++	58
220		2-(3-(环丙基甲基)-5-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-氟苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 626	-	58

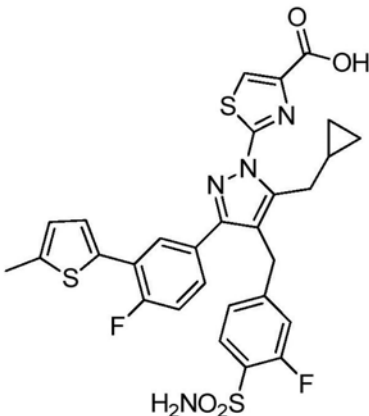
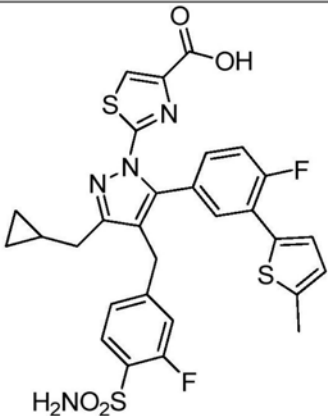
[1256]

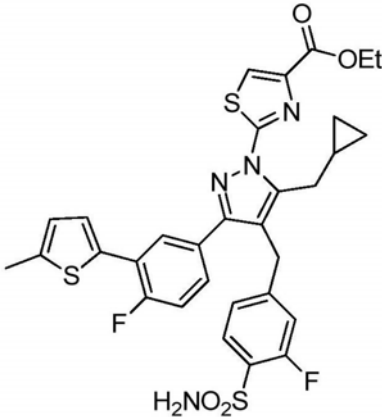
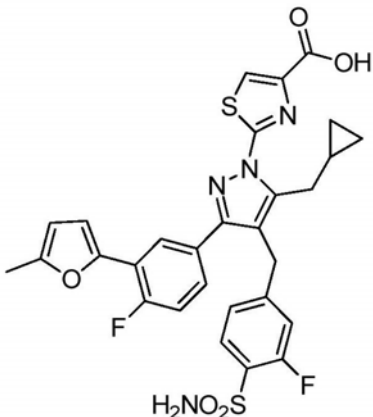
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
221		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 627	+++	59
222		2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 627	-	59
223		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 627	+++	60

[1257]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
224		2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 627	-	60
225		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 627	NA	61
226		2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 627	-	61

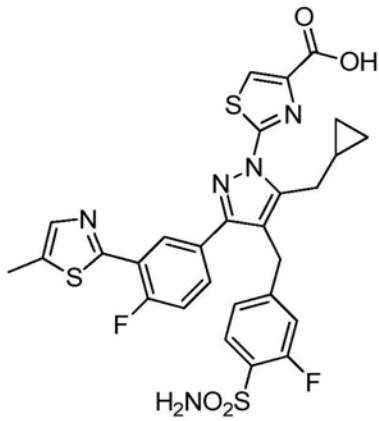
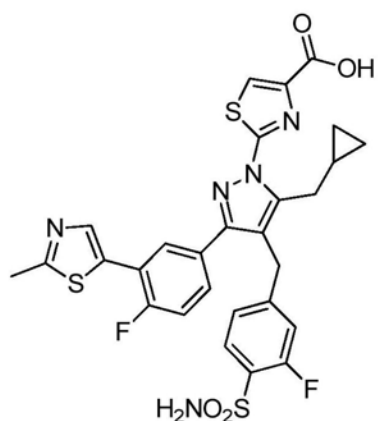
[1258]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
227		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 627 NMR (HCl 盐), 来自 YSM14-67 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.19 – 1.03 (m, 1H), 0.39 – 0.28 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H)	+++	62
228		2-(3-(环丙基甲基)-5-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (M+H) ⁺ = 627	-	62

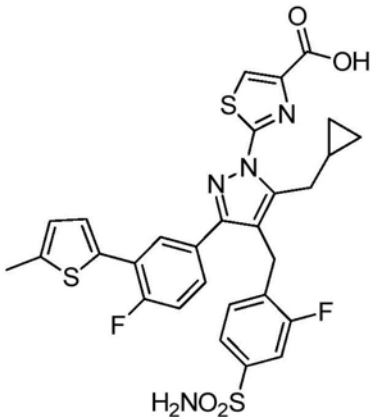
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
229		<p>2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯</p> <p>¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.96 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dt, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 – 1.06 (m, 1H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.28 (dt, J = 6.1, 4.7 Hz, 2H); MS (M+H)⁺ = 655</p>	-	63
230		<p>2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.6, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 11.2, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (t, J =</p>	+++	64

[1259]

[1260]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		3.5 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.17 – 1.06 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 611		
231		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-硝磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 2.49 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.18 – 1.05 (m, 1H), 0.39 – 0.29 (m, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 628	+++	65
232		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯基)-4-(3-氟代-4-硝磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.39 (dd, J =	+++	66

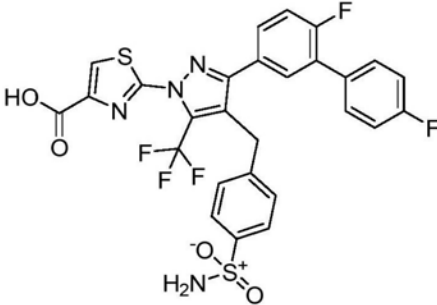
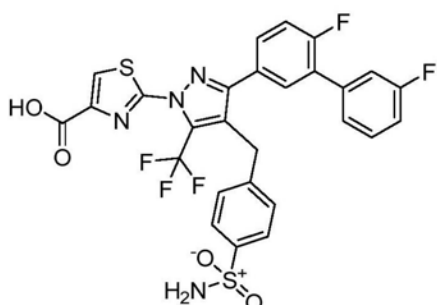
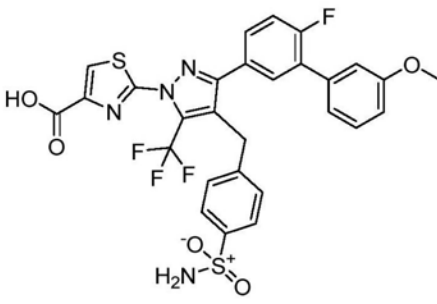
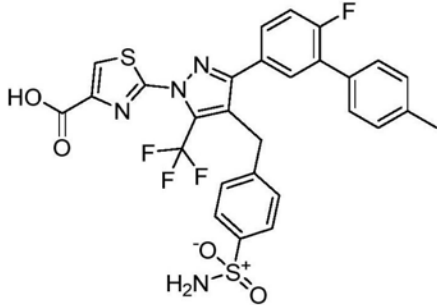
[1261]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		10.8, 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.18 – 1.01 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.21 (d, J = 4.9 Hz, 2H); MS (M+H) ⁺ = 628		
233		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基)-4-(2-氟代-4-硝基苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.81 (dt, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.17 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.27 (m, 2H), 0.22 – 0.14 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 627	+++	67

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
234		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(噻吩-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA ; MS (M+H) ⁺ = 613	+++	68
235		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 4.13 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 476.4	+	161
236		(M+H) ⁺ = 619.7	-	141
237		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 6H), 6.99 (dt, J = 2.9, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (dtd, J = 7.6, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.17 – 1.04 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.22 – 0.15 (m,	+++	141

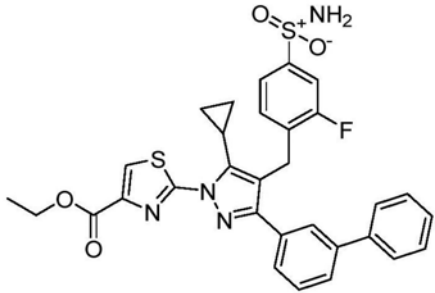
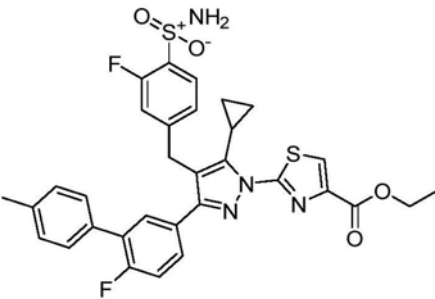
[1263]

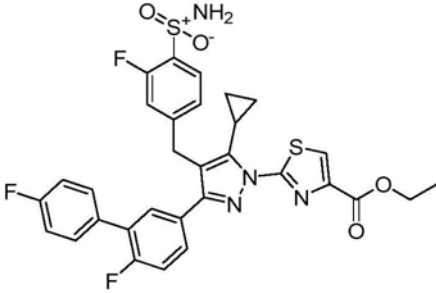
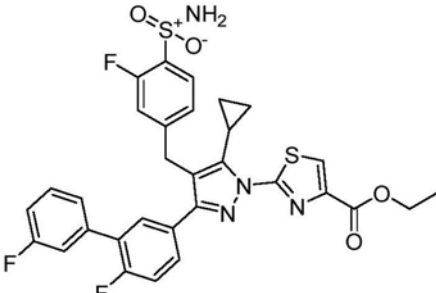
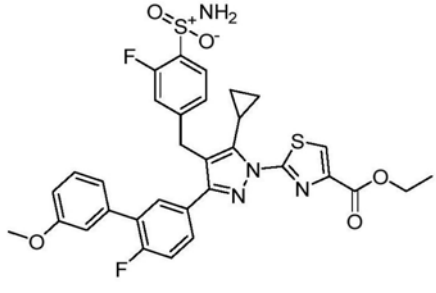
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		2H); (M+H) ⁺ = 619.7		
238		(M+H) ⁺ = 607.7	+	141
239		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 10.8, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 0H), 7.34 – 7.27 (m, 5H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.18 (dq, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 (ddd, J = 12.8, 7.7, 4.9 Hz, 0H), 0.45 – 0.27 (m, 2H), 0.28 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607.7	+++	141

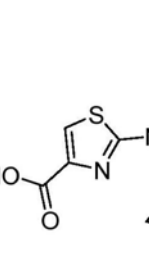
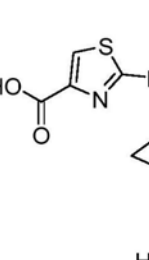
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
240		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.29 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.59 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.36 – 7.25 (m, 6H), 4.27 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 621.6	+++	14
241		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 4.25 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 621.6	+++	14
242		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.30 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 6H), 7.04 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); (M+H) ⁺ = 633.6	+++	14
243		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 10.7, 9.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 6H), 7.23 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); (M+H) ⁺ =	+++	14

[1264]

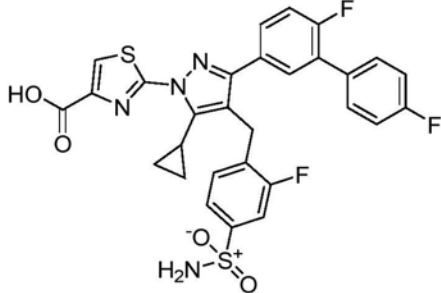
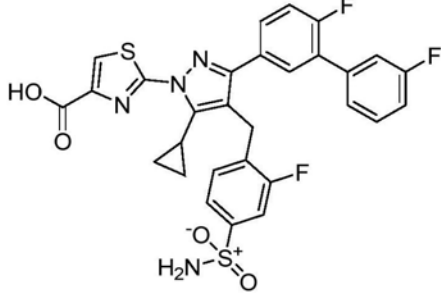
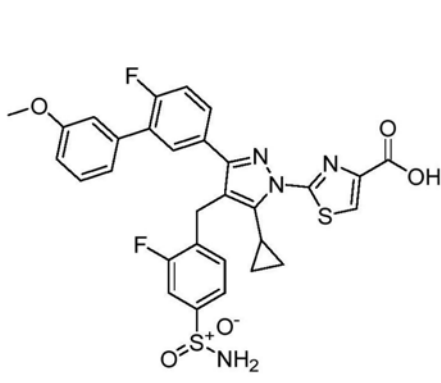
[1265]

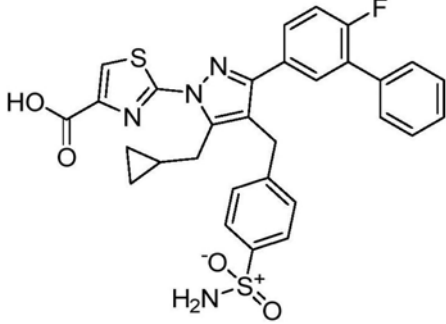
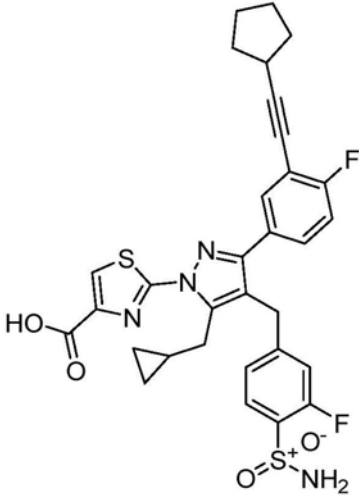
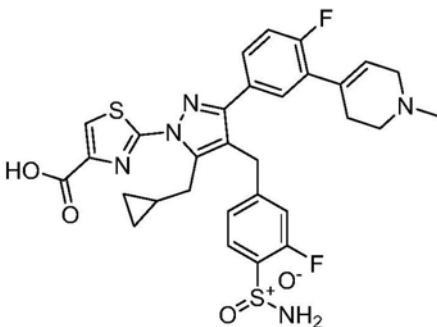
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		617.6		
244		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 1.6 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 7.33 (ddd, J = 6.7, 4.9, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.17 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (dt, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 0.73 – 0.58 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603.7	-	112
245		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 0.7 Hz, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.70 – 0.60 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 635.7	+	112

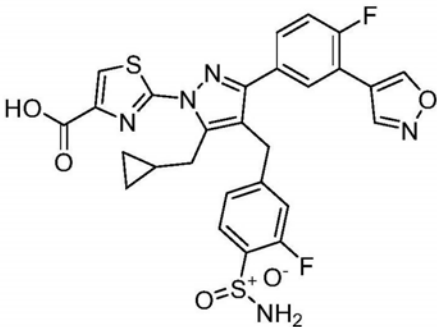
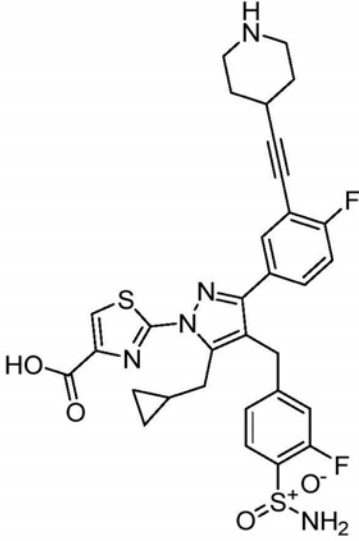
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
246		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 5H), 7.38 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 1H), 1.35 – 1.22 (m, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.65 (td, J = 6.1, 4.4 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 639.7	+	112
[1266] 247		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.28 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.22 (tt, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 – 0.92 (m, 2H), 0.73 – 0.64 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 639.7	+	112
248		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.92 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 5.2, 0.5 Hz, 1H), 2.21	-	112

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 3H), 1.06 – 0.95 (m, 2H), 0.67 (td, J = 6.2, 4.4 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 651.7		
249		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.53 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.20 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.01 – 0.89 (m, 2H), 0.68 – 0.59 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607.7	+++	112
250		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 (s, 0H), 7.05 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.23 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.68 – 0.52 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 611.6	+++	112

[1269]

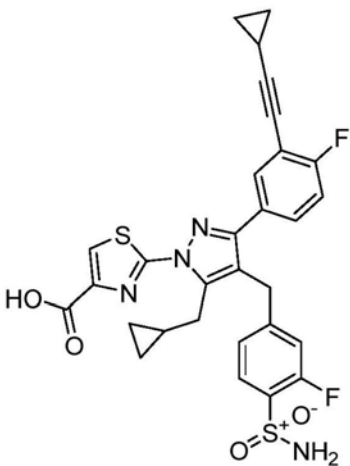
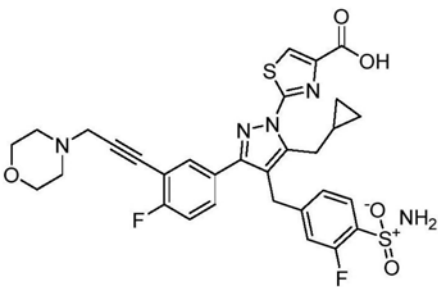
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(M+H) ⁺ = 607.7		
254		(M+H) ⁺ = 611.6	+++	112
255		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.27 (m, 3H), 7.28 – 7.11 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.18 (s, 0H), 0.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 611.6	+++	112
256		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 – 6.83 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.03 – 0.89 (m, 2H), 0.68 – 0.55 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 623.7	+++	112

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
257		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 (h, J = 5.9, 5.3 Hz, 1H), 0.33 (dt, J = 8.3, 2.8 Hz, 2H), 0.28 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589.7	+++	112
[1270] 258		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 4H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.86 (m, 2H), 1.69 (tdd, J = 9.3, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 1.58 (dddd, J = 11.9, 10.4, 6.0, 2.9 Hz, 3H), 1.11 (pd, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 0.39 – 0.29 (m, 2H), 0.21 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 623.7	+++	145
259		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.73 – 7.53 (m, 3H), 7.49 (ddd, J = 8.5, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.09 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.93 – 5.74 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 4H), 2.62 (t, J = 5.7	+++	145

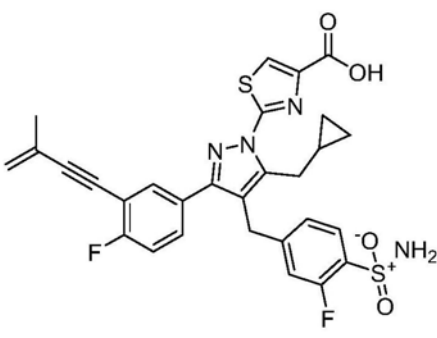
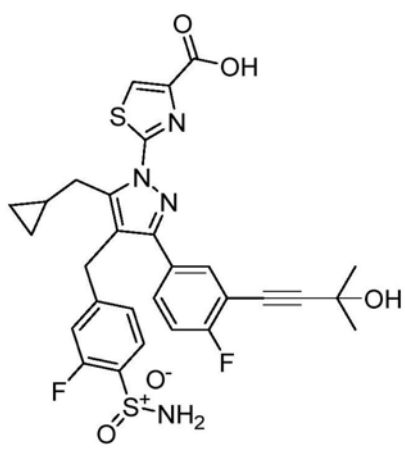
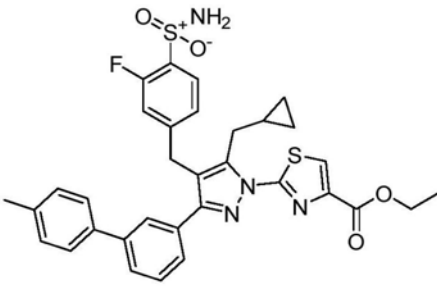
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		Hz, 2H), 2.31 (d, J = 13.8 Hz, 5H), 1.11 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 0.31 (dt, J = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 0.27 – 0.12 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 626.7		
260		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (td, J = 7.1, 0.8 Hz, 3H), 1.18 – 1.05 (m, 1H), 0.33 (dt, J = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 0.27 – 0.19 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 599	+	145
261		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (td, J = 7.9, 3.0 Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 5H), 7.50 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.6, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 9.0, 3.6 Hz, 2H), 7.16 – 6.98 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 6H), 3.02 (qd, J = 8.8, 3.4 Hz, 6H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 4H), 1.75 (ddq, J = 13.6, 9.1, 4.3 Hz, 4H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 1.00 – 0.85 (m, 1H), 0.43 – 0.37	+++	145

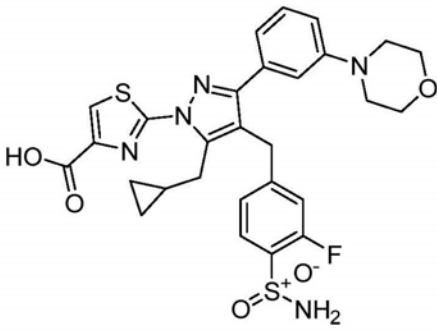
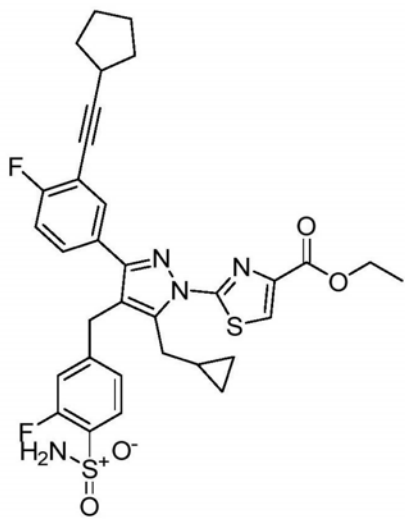
[1271]

[1272]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(m, 2H), 0.36 – 0.30 (m, 2H), 0.24 – 0.18 (m, 2H), 0.14 – 0.08 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 639		
262		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.27 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.2, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.57 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.11 (ddd, J = 13.1, 9.1, 5.9 Hz, 1H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), 0.78 – 0.70 (m, 2H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597	+++	145
263		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.63 (s, 8H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.45 – 0.35 (m, 2H), 0.16 – 0.05 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 654.7	+++	145

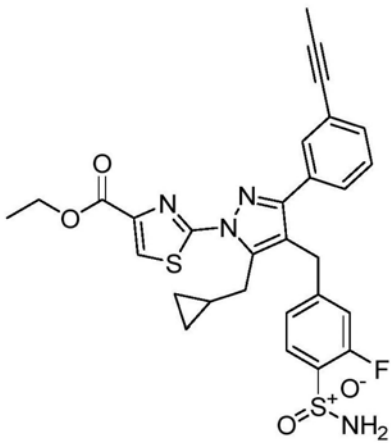
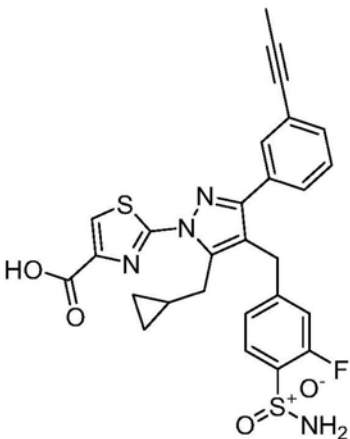
[1273]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
264		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.27 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.57 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.11 (ddd, J = 12.8, 7.9, 5.4 Hz, 1H), 0.98 – 0.84 (m, 2H), 0.79 – 0.67 (m, 2H), 0.32 (dt, J = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 0.23 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 595.6	+++	145
265		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 4H), 7.30 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.26 – 0.12 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 613.7	+++	145
266		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.52 (m, 6H), 7.47 (td, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (qd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.30 (d, J = 2.1 Hz,	+	145

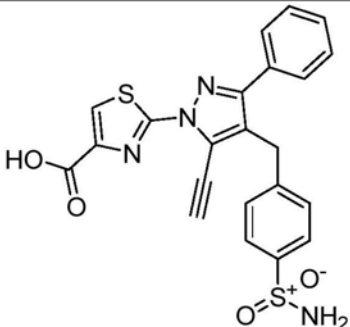
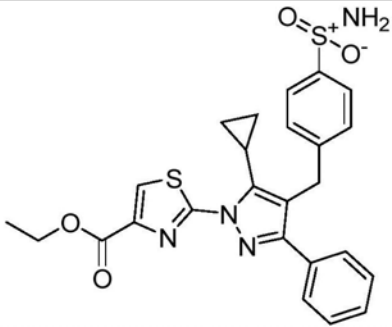
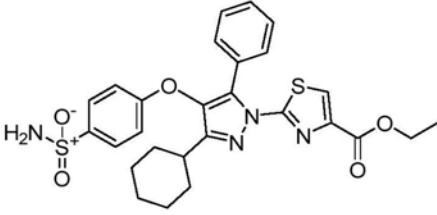
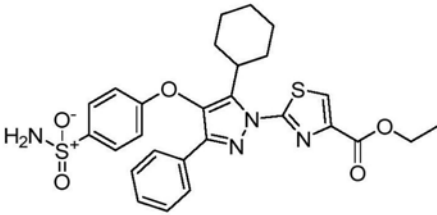
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		3H), 1.30 (td, J = 7.1, 2.3 Hz, 3H), 1.15 (ddd, J = 9.8, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 0.32 (td, J = 5.8, 5.4, 2.7 Hz, 2H), 0.24 (d, J = 4.9 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 631.8		
267		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 14.9, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 4H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 4H), 1.12 (dtt, J = 14.8, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 598.7	+++	145
268		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 4H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (qd, J = 7.1, 0.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 4H), 1.31 (td, J = 7.1, 0.7 Hz, 3H), 1.18 – 1.02 (m, 2H), 0.33 (dt, J = 8.1, 2.8 Hz, 2H), 0.28	-	145

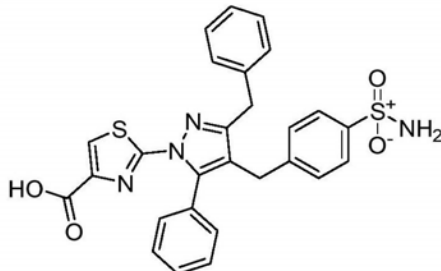
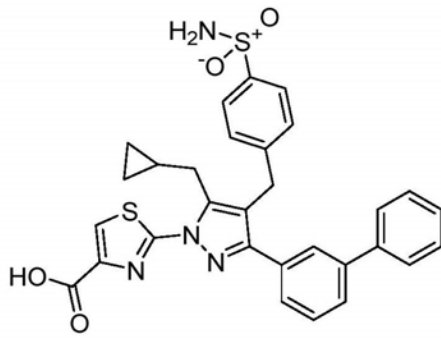
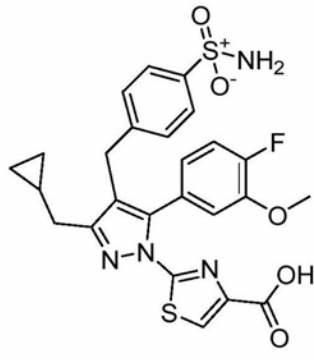
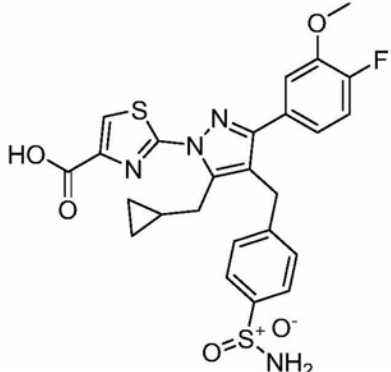
[1274]

[1275]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		– 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 651.8		
269		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 7.51 – 7.44 (m, 0H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.41 – 1.22 (m, 3H), 1.12 (s, 2H), 0.43 – 0.29 (m, 2H), 0.23 (q, J = 4.9 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 579.7	+	145
270		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.19 – 0.97 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.10 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 551.6	+++	145

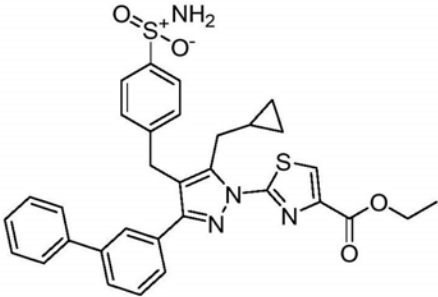
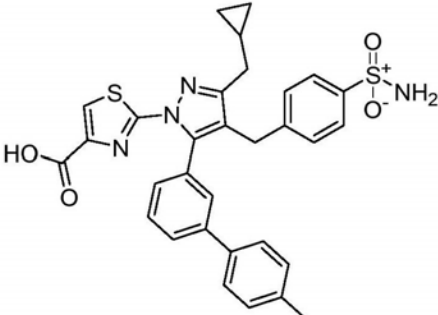
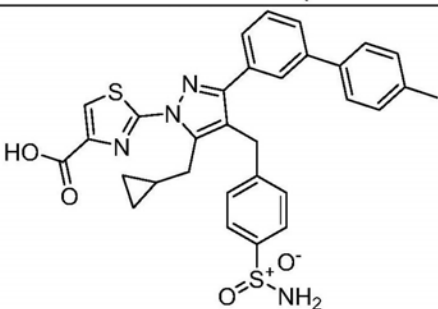
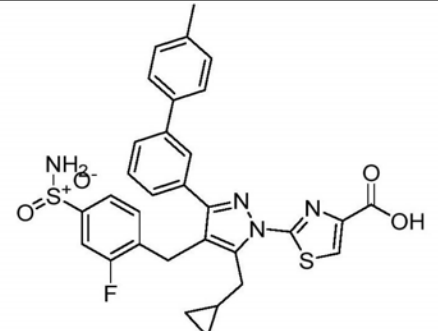
[1276]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
271		(M+H) ⁺ = 465	+	16
272		(M+H) ⁺ = 509	-	112
273		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 1.94 – 1.39 (m, 7H), 1.26 – 1.11 (m, 6H); (M+H) ⁺ = 553	-	33
274		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 4H), 7.42 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (tt, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 1.96 – 1.44 (m, 7H), 1.39 – 0.98 (m, 6H); (M+H) ⁺ = 553	-	33

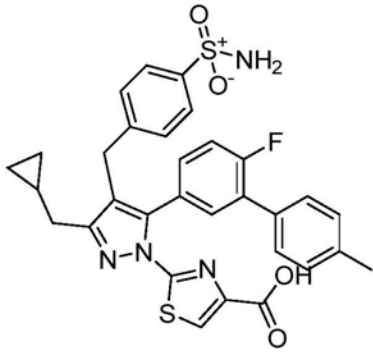
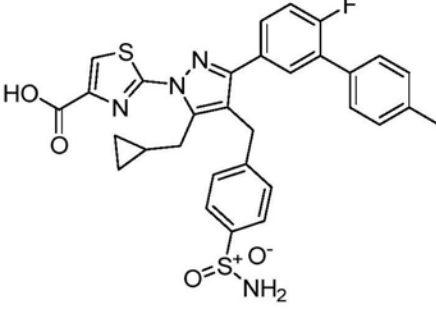
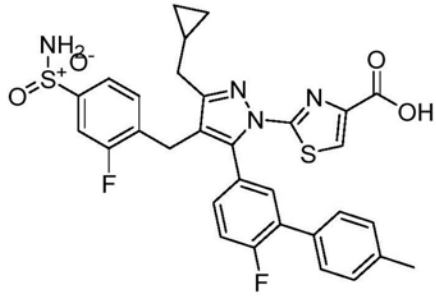
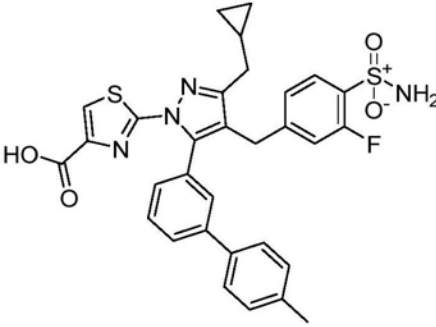
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
275		(M+H) ⁺ = 531	+	112
276		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.59 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.28 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.13 (ddtd, J = 13.0, 8.0, 6.9, 4.9 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 571	+++	141
277		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.37 – 7.09 (m, 6H), 6.89 (ddd, J = 8.3, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 – 0.82 (m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.13 – 0.05 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 543	+	141
278		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.37 – 7.09 (m, 6H), 6.89 (ddd, J = 8.3, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.99 – 0.82 (m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 1H), 0.13 – 0.05 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 543	+++	141

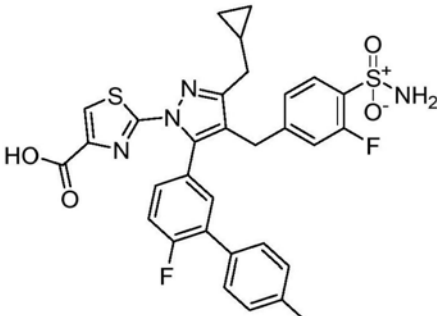
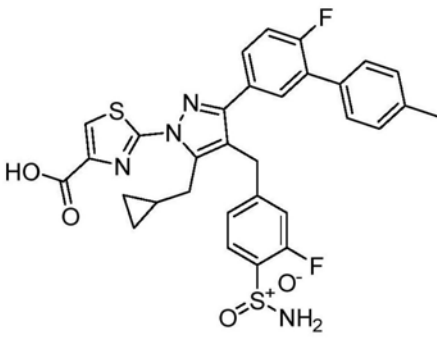
[1277]

[1278]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(m, 2H);(M+H) ⁺ = 543		
279		(M+H) ⁺ = 599	+	141
280		(M+H) ⁺ = 585	+	141
281		(M+H) ⁺ = 585	+++	141
282		(M+H) ⁺ = 603	+++	141

[1279]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
283		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.15 (m, 11H), 3.85 (s, 2H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.91 (dddd, J = 11.6, 8.1, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 0.42 – 0.33 (m, 2H), 0.13 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+	141
284		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 10H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.17 – 1.05 (m, 1H), 0.33 – 0.26 (m, 2H), 0.22 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+++	141
285		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.39 – 7.13 (m, 8H), 3.83 (s, 2H), 2.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.98 – 0.86 (m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 621	+	145
286		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.30 (ddd, J = 7.6, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6	+	145

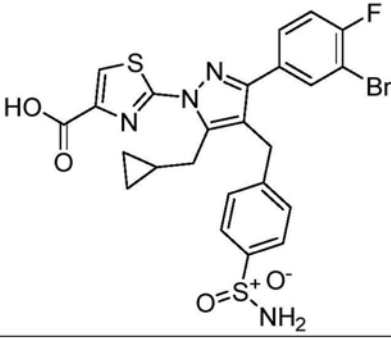
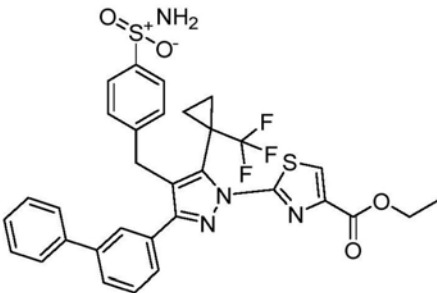
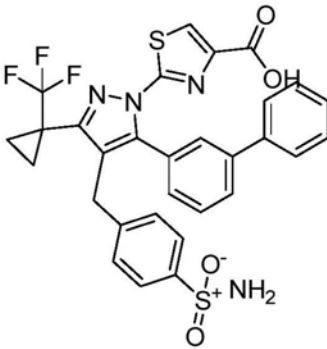
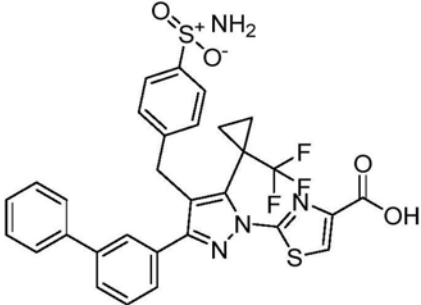
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		H _z , 1H), 3.86 (s, 2H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.00 – 0.87 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603		
287		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 7.09 – 6.97 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.92 (dddd, J = 11.6, 8.1, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.14 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 621	+	145
288		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 – 7.53 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.18 – 1.00 (m, 1H), 0.36 – 0.25 (m, 2H), 0.23 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 621	+++	145

[1280]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
289		(M+H) ⁺ = 589	+	145
290		(M+H) ⁺ = 589	+++	145
[1281] 291		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.46 (td, J = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.13 – 6.99 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.02 – 0.86 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.07 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+	145
292		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.68 – 7.43 (m, 3H), 7.42 – 7.27 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.92 (dddd, J = 13.3, 8.1, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 0.42 – 0.33 (m, 2H), 0.13 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607	+	145

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
293		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 4H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90 (tt, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 0.98 – 0.88 (m, 3H), 0.73 – 0.62 (m, 2H), 0.42 – 0.31 (m, 2H), 0.15 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 629	+	145
[1282] 294		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 8.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 1.94 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.21 – 1.07 (m, 1H), 1.05 – 0.92 (m, 2H), 0.79 – 0.65 (m, 2H), 0.38 – 0.30 (m, 2H), 0.25 – 0.18 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 629	+++	145
295		(M+H) ⁺ = 592	+	141

[1283]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
296		(M+H) ⁺ = 592	+++	141
297		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.48 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 8H), 7.30 (s, 2H), 4.40 – 4.35 (m, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 7H); (M+H) ⁺ = 653	-	49
298		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.95 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 1.37 – 1.24 (m, 2H), 1.04 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 653	+	49
299		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.70 – 7.57 (m, 3H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 10H), 4.33 (s, 2H), 1.81 – 0.93 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 625	+	49

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
300		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 – 7.48 (m, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 8H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.73 – 1.10 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 643	++	49
301		(M+H) ⁺ = 643	+	49
302		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 6H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 1.81 – 0.93 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 643	+	49
303		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.93 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 4H), 7.54 – 7.28 (m, 7H), 7.32 – 7.16 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.70 (q, J = 11.2 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 599	+	49

[1284]

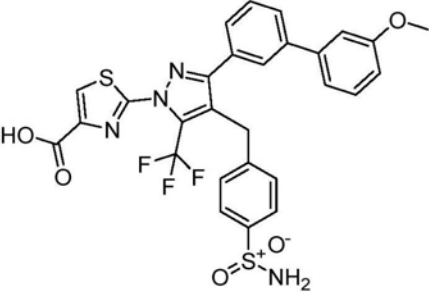
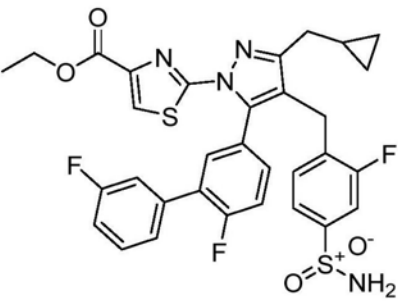
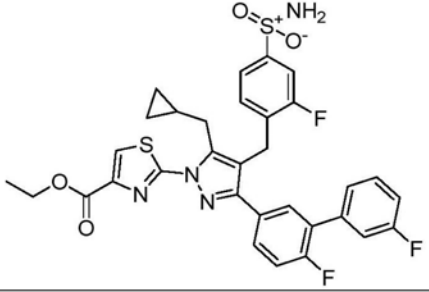
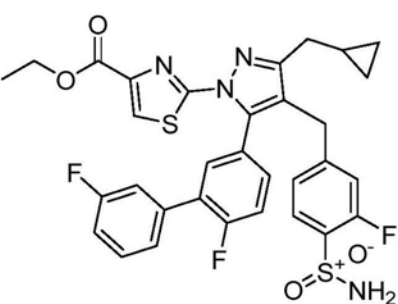
[1285]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
304		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 5H), 7.47 (td, J = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.23 (m, 9H), 4.66 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H); (M+H) ⁺ = 599	++	49
305		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.88 (s, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 6H), 3.85 (s, 2H), 2.88 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.19 (s, sH), 1.18 (s, 3H), 0.92 (dddd, J = 11.8, 6.8, 5.6, 2.9 Hz, 1H), 0.44 – 0.31 (m, 2H), 0.15 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 631	+	145
306		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 10H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 – 1.04 (m, 1H), 0.35 – 0.26 (m, 2H), 0.23 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 631	+++	145

[1286]

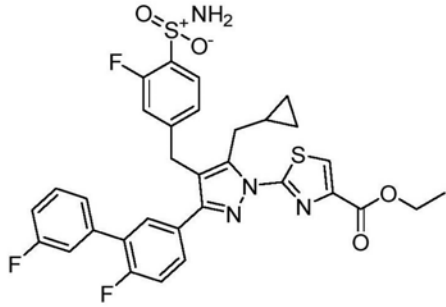
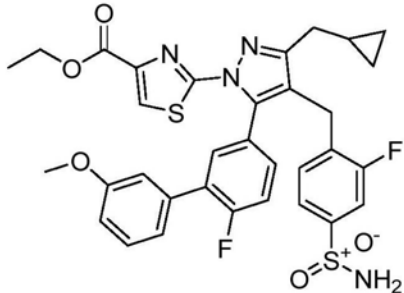
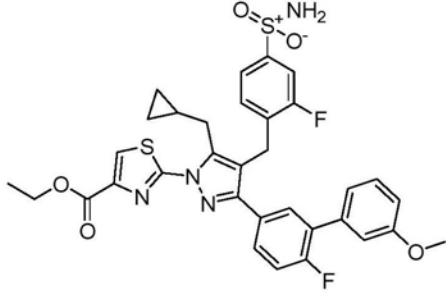
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
307		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 7.42 (s, 2H), 7.32 (dd, J = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.15 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.14 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 621	+++	145
308		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 – 7.41 (m, 5H), 7.44 – 7.14 (m, 7H), 3.84 (s, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 0.99 – 0.84 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+	145
309		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.4, 6.3, 2.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.39 (ddd, J = 8.9, 5.4, 1.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.26 (m, 2H), 0.29 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+++	145

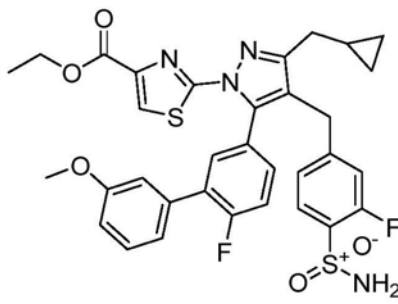
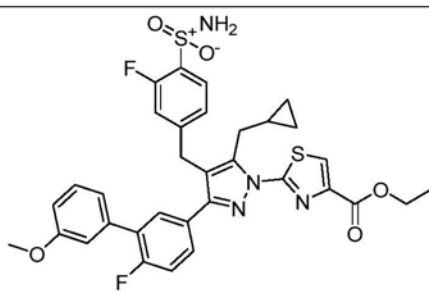
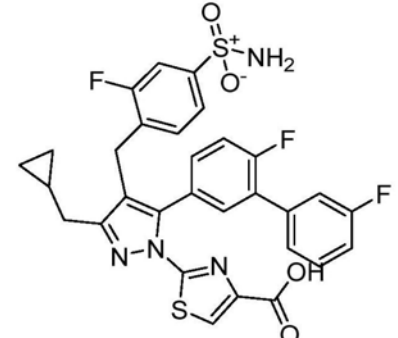
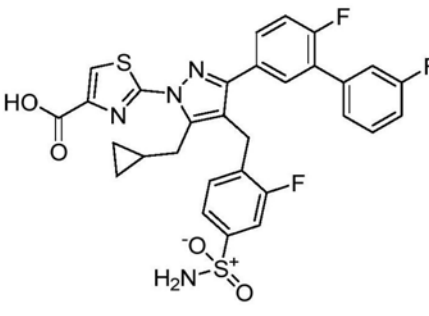
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
310		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 7.32 – 7.19 (m, 6H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.19 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.24 (m, 2H), 0.27 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607	+++	145
[1287] 311		(M+H) ⁺ = 599	+++	14、18
312		(M+H) ⁺ = 603	+++	14、18
313		(M+H) ⁺ = 603	+++	14、18

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
314		(M+H) ⁺ = 615	+++	14、18
315		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 5H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.16 – 0.07 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 653	-	141
316		(M+H) ⁺ = 653	+	141
317		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.21 (dddd, J = 9.0, 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1	-	141

[1288]

[1289]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		Hz, 3H), 0.99 – 0.87 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 653		
318		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (ddd, J = 8.4, 7.7, 6.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 – 0.96 (m, 1H), 0.37 – 0.19 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 653	-	141
319		(M+H) ⁺ = 665	-	141
320		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 – 0.95 (m, 0H), 0.36 – 0.17 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 665	-	141

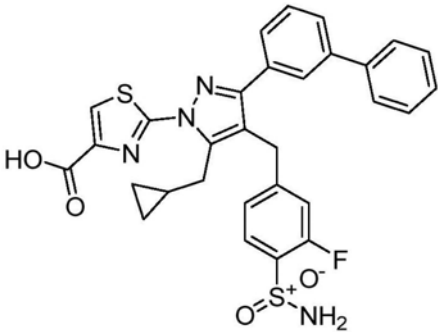
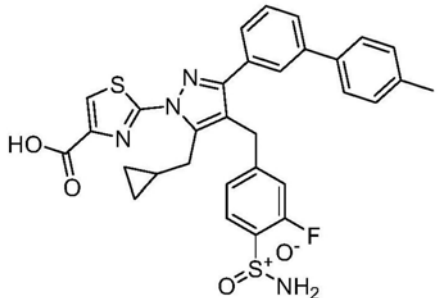
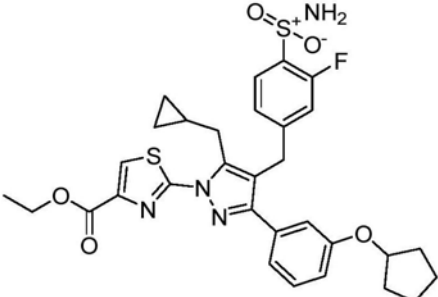
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
321		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 3H), 7.15 – 6.89 (m, 6H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 – 0.78 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 665	-	141
322		(M+H) ⁺ = 665	+	141
323		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.25 (m, 7H), 7.39 (s, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.00 – 0.85 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.07 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+	141
324		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.09 (m, 7H), 4.11 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.21 – 0.95 (m, 1H), 0.36 – 0.25 (m, 2H), 0.28 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+++	141

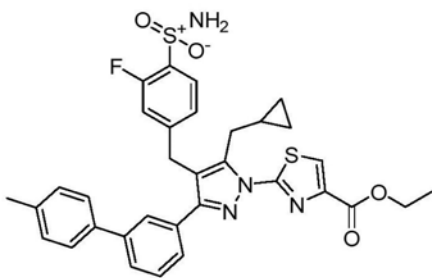
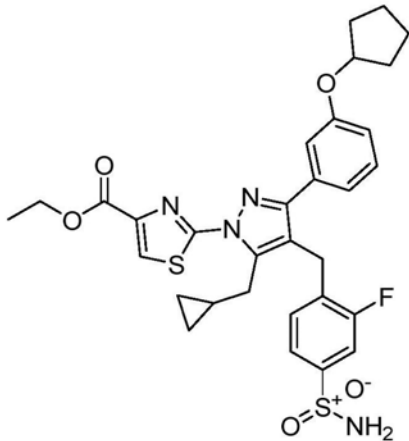
[1290]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
325		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.21 (dddd, J = 9.1, 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.00 – 0.85 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 2H), 0.15 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+	141
[1291] 326		(M+H) ⁺ = 625	+++	141
327		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.23 (m, 5H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.92 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.06 – 0.78 (m, 1H), 0.43 – 0.32 (m, 2H), 0.17 – 0.04 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637	+	141

[1292]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
328		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.20 – 0.98 (m, 1H), 0.35 – 0.26 (m, 2H), 0.29 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637	+++	141
329		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.43 – 7.26 (m, 3H), 7.15 – 6.97 (m, 4H), 6.92 (ddd, J = 8.3, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.92 (dddd, J = 14.8, 8.0, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.14 – 0.06 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637	+	141
330		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.86 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637	+++	141

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
331		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.56 – 7.29 (m, 6H), 7.19 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.23 – 1.07 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.31 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+++	141
[1293] 332		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 4H), 7.58 (s, 2H), 7.57 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.23 – 1.01 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+++	141
333		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 4.58 (dq, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 – 1.04 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 1H)	+	120

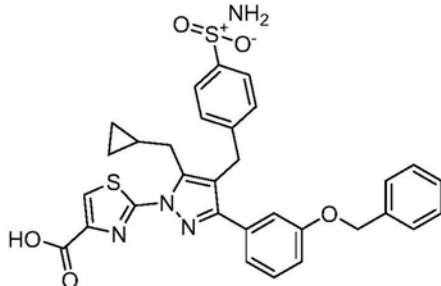
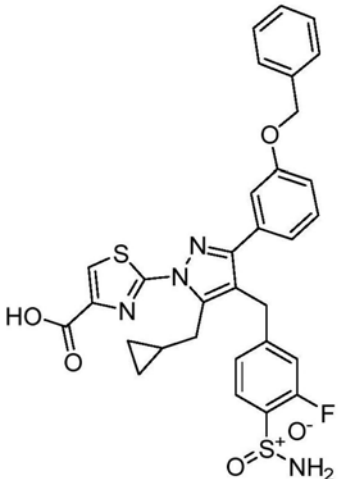
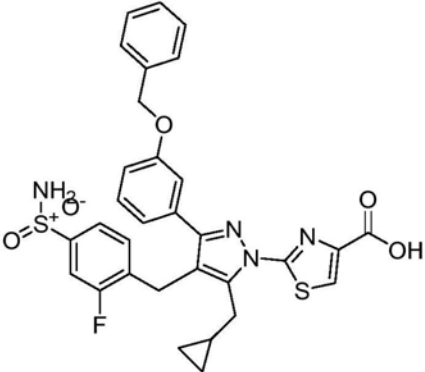
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		2H), 0.27 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625		
334		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 5H), 7.09 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 2H), 4.54 (dq, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.78 – 1.41 (m, 8H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14-1.10 m, 1H), 0.35 – 0.25 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607	-	141
335		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 – 8.24 (m, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (ddd, J = 8.2, 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 6.96 – 6.83 (m, 2H), 4.57 (dq, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.40 (m, 8H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 – 0.93 (m, 1H), 0.39 – 0.26 (m, 2H), 0.24 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+	120

[1294]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
336		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 0H), 8.27 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.94 – 6.83 (m, 2H), 4.58 (tt, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.78 – 1.46 (m, 8H), 1.23 – 0.93 (m, 1H), 0.35 – 0.14 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 597	+++	120
337		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 6H), 7.09 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 3H), 4.54 (dq, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.46 (m, 4H), 1.21 – 0.93 (m, 1H), 0.34 – 0.25 (m, 2H), 0.22 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 579	+++	120
338		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 4.56 (tt, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80 – 1.46 (m, 8H), 1.20 – 0.82 (m, 1H), 0.34 – 0.26 (m, 2H), 0.26 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597	+++	120

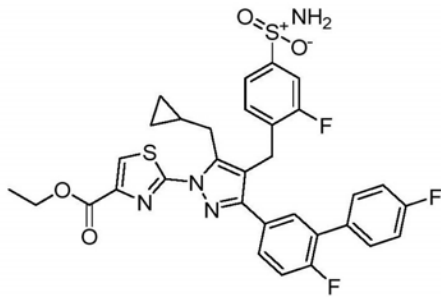
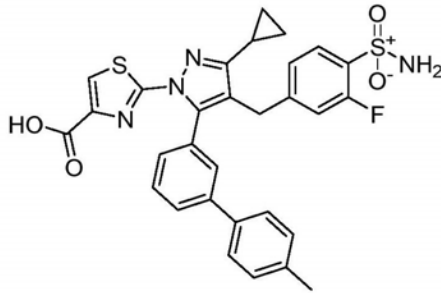
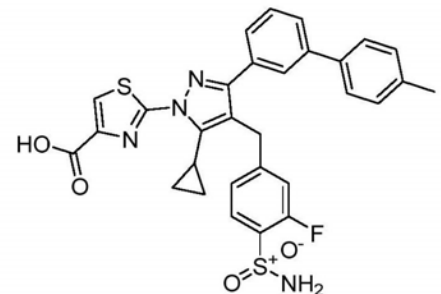
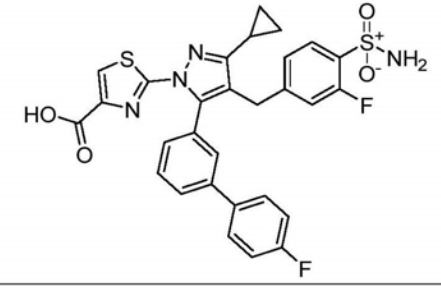
[1295]

[1296]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
339		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.42 – 7.20 (m, 10H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 7.00 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.09 (ddtd, J = 13.0, 7.9, 6.9, 5.0 Hz, 1H), 0.35 – 0.25 (m, 2H), 0.22 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601	+++	120
340		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.42 – 7.24 (m, 6H), 7.16 – 7.05 (m, 3H), 7.00 (ddt, J = 8.3, 2.6, 1.2 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 – 0.98 (m, 1H), 0.35 – 0.24 (m, 2H), 0.25 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 619	+++	120
341		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.24 (m, 8H), 7.16 – 6.96 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.18 – 0.96 (m, 1H), 0.34 – 0.25 (m, 2H), 0.22 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 619	+++	120

[1297]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
342		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.50 – 7.05 (m, 12H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.98 – 0.83 (m, 1H), 0.43 – 0.31 (m, 2H), 0.12 – 0.03 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601	+	120
343		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 – 1.00 (m, 1H), 0.37 – 0.26 (m, 2H), 0.23 (dt, J = 5.1, 2.6 Hz, 2H); (M+H) ⁺ = 649	+	141
344		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.67 – 7.41 (m, 9H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 – 0.96 (m, 0H), 0.37 – 0.19 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 631	-	145

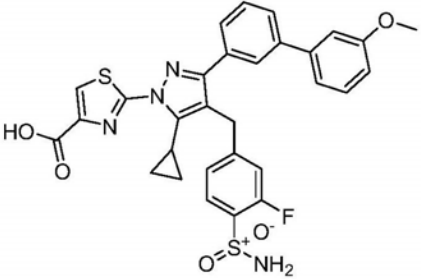
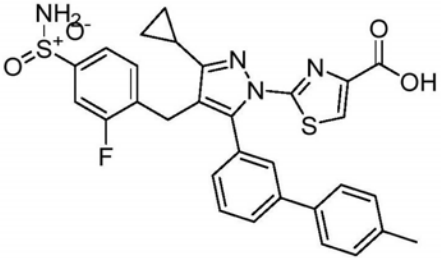
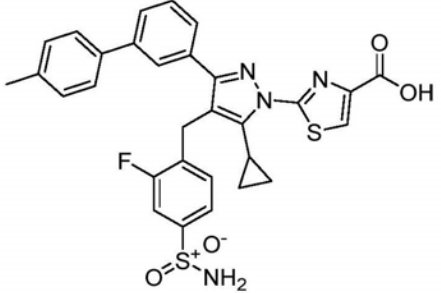
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
345		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 3H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 – 0.91 (m, 0H), 0.37 – 0.18 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 653	+	145
346		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 5H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.30 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 3H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (tt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 0.85 (ddd, J = 6.9, 3.5, 1.6 Hz, 4H); (M+H) ⁺ = 589	+	112
347		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 – 7.41 (m, 7H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.70 – 0.61 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+++	112
348		(M+H) ⁺ = 593	+	112

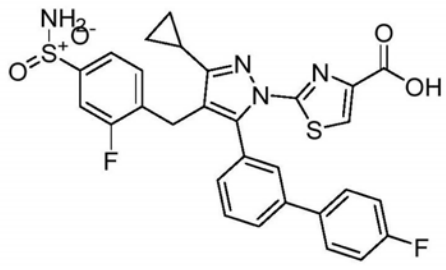
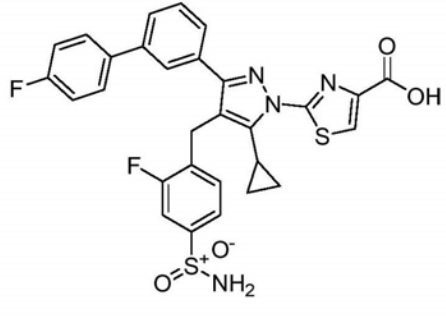
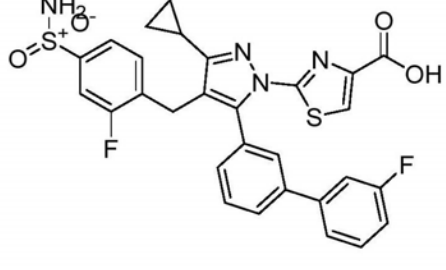
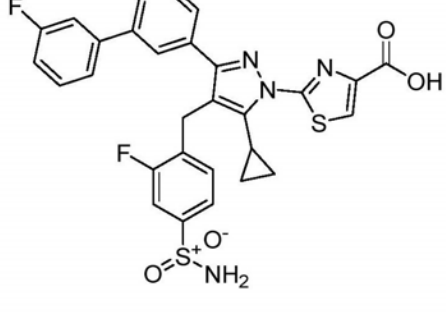
[1298]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
349		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.59 – 7.39 (m, 5H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.25 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 1.04 – 0.93 (m, 2H), 0.73 – 0.62 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 593	+++	112
350		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.20 – 7.02 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 1.76 (tt, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 593	+	112
351		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 3H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 7.26 – 7.04 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 2.24 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.04 – 0.91 (m, 2H), 0.72 – 0.61 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 593	+++	112
352		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.48 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.03 (m, 4H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.29 (s, 9H), 1.75 (tt, J = 7.5,	+	112

[1299]

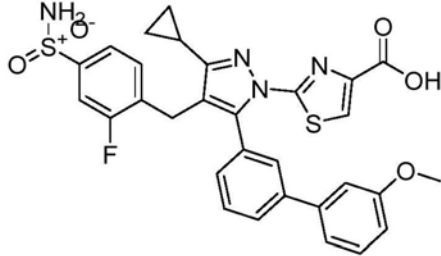
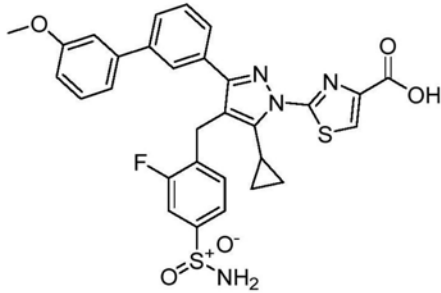
[1300]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		5.6 Hz, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 605		
353		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 7.59 – 7.40 (m, 4H), 7.36 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.93 (dddd, J = 21.2, 8.3, 2.2, 0.9 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.24 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 2H), 0.71 – 0.58 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 605	+++	112
354		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 3H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 5H), 7.33 – 7.15 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.76 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 0.87 – 0.80 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 589	+	112
355		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 4H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.69 – 0.60 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 589	+++	112

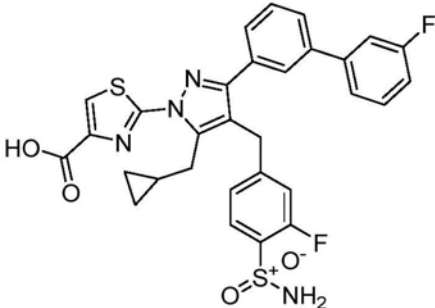
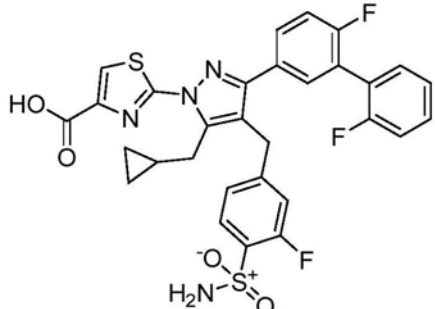
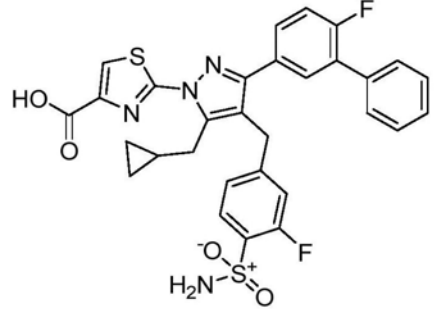
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
356		(M+H) ⁺ = 593	+	112
357		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.21 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.02 – 0.91 (m, 2H), 0.71 – 0.60 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 593	+++	112
358		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 9.7, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.36 – 7.10 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 0.89 – 0.78 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 593	+	112
359		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.21 (tt, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 1.02 – 0.91 (m, 2H), 0.71 – 0.60 (m, 2H);	+++	112

[1301]

[1302]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(M+H) ⁺ = 593		
360		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 0.89 – 0.79 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 605	+	112
361		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (dddd, J = 24.5, 8.3, 2.1, 0.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 2H), 0.70 – 0.57 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 605	+++	112

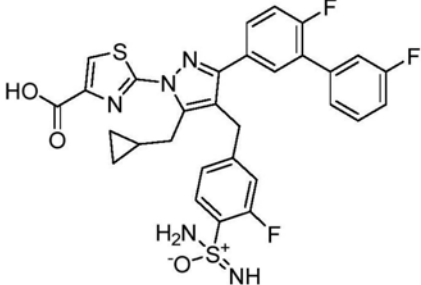
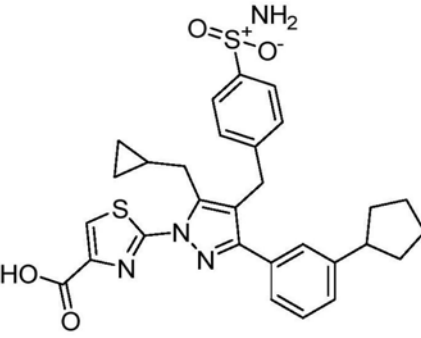
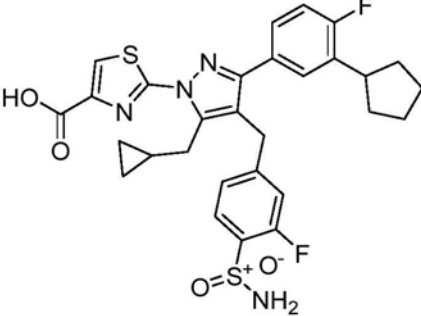
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
362		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.20 – 0.96 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.28 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 621	+++	145
[1303] 363		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.61 – 7.42 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.12 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.18 – 1.01 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 603	+++	145
364		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.44 – 7.21 (m, 5H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 0H), 0.36 – 0.15 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 625	+++	145

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
365		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 2H), 1.23 – 1.06 (m, 1H), 0.37 – 0.17 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 607	+++	145
366		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.23 (m, 4H), 7.17 – 6.99 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz, 2H), 1.21 – 1.00 (m, 1H), 0.37 – 0.25 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+++	145
367		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 – 7.30 (m, 11H), 7.17 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 1.19 – 1.05 (m, 1H), 0.37 – 0.26 (m, 2H), 0.26 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607	+++	145

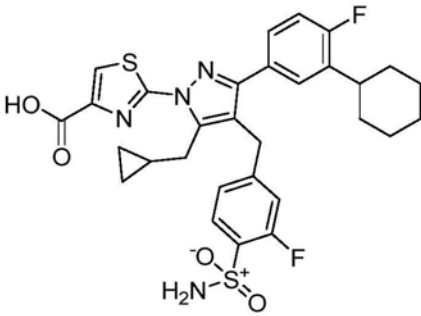
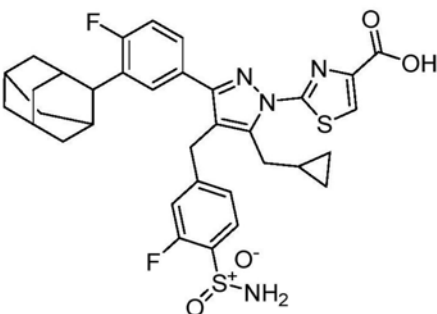
[1304]

[1305]

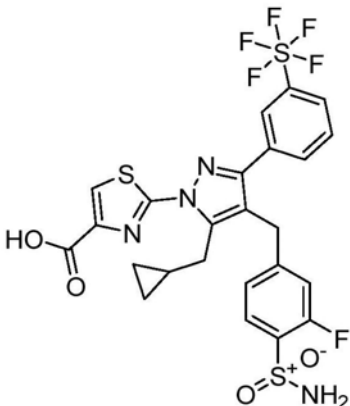
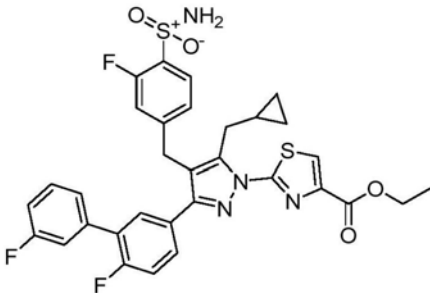
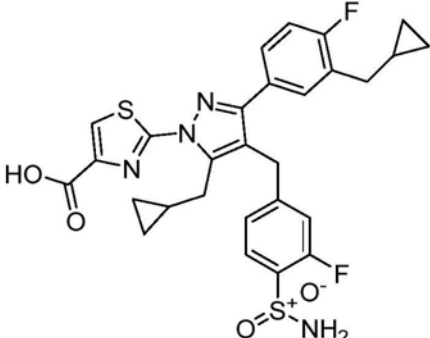
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
368		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 – 7.17 (m, 11H), 7.27 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 3H), 1.18 – 0.96 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.23 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 607	+	145
369		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.93 – 5.87 (m, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 3H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 7.2, 5.8 Hz, 4H), 1.12 (dddd, J = 15.0, 10.0, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 612	+++	145
370		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 4H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 3H), 7.36 – 7.13 (m, 6H), 4.18 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.23 – 0.98 (m, 1H), 0.38 – 0.17 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 589	+++	141

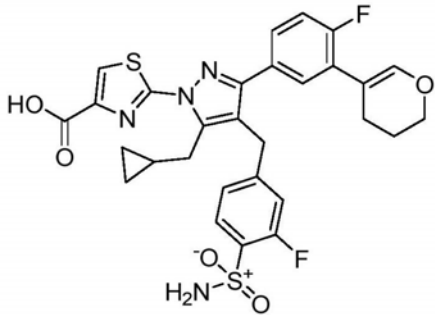
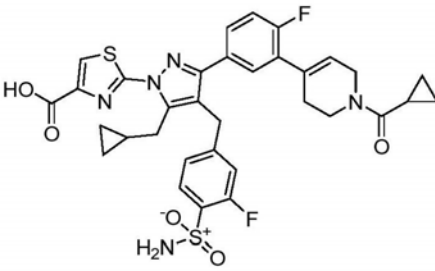
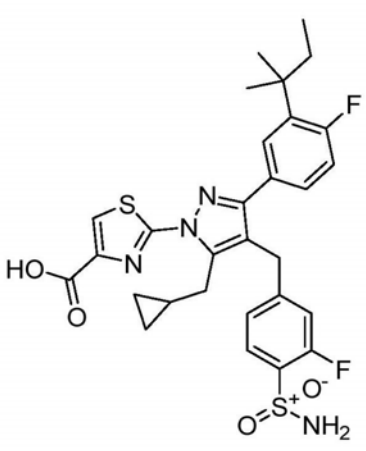
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
371		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (ddq, J = 7.3, 3.5, 2.3, 1.8 Hz, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.12 (m, 3H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 1.23 – 0.93 (m, 0H), 0.38 – 0.25 (m, 2H), 0.29 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 624	+++	141
[1306] 372		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.36 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 7H), 4.09 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (tt, J = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.48 (m, 3H), 1.42 – 1.25 (m, 1H), 1.16 – 1.03 (m, 1H), 0.36 – 0.15 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 563	+++	146
373		(M+H) ⁺ = 599	+++	146

[1307]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
374		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.37 – 1.23 (m, 2H), 1.15 (s, 2H), 1.20 – 1.03 (m, 2H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.26 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 613	+++	146
375		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 3H), 2.07 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.69 – 1.64 (m, 3H), 1.52 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.18 – 1.02 (m, 1H), 0.35 – 0.24 (m, 2H), 0.25 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 665	++	146

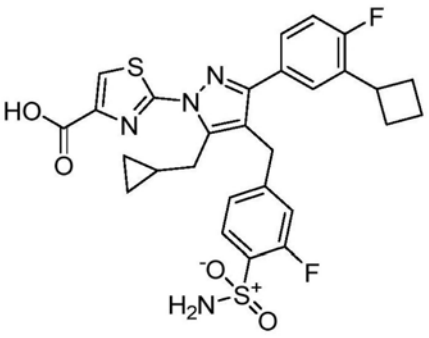
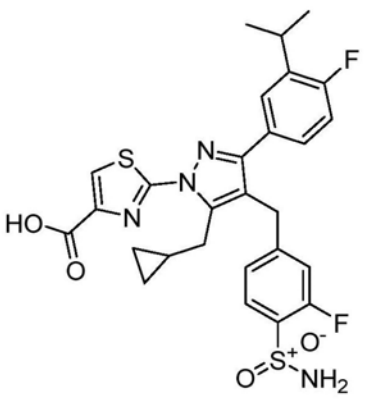
[1308]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
376		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 3H), 7.64 (td, J = 7.9, 5.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.18 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 – 1.00 (m, 1H), 0.39 – 0.25 (m, 2H), 0.29 – 0.18 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 639	+++	141
377		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.4, 7.7, 6.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.13 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (td, J = 7.4, 5.6 Hz, 1H), 0.38 – 0.20 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 653	-	141
378		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.81 – 5.66 (m, 1H), 5.00 – 4.87 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.24 – 1.05 (m, 1H), 0.38 – 0.26 (m, 2H), 0.29 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 585	+++	146

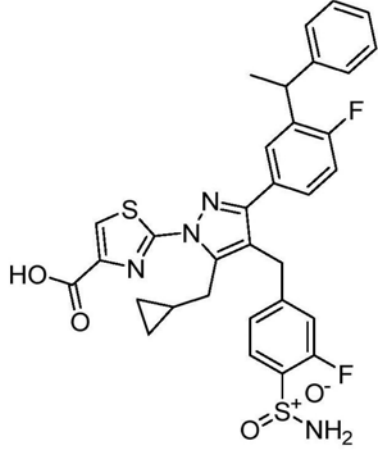
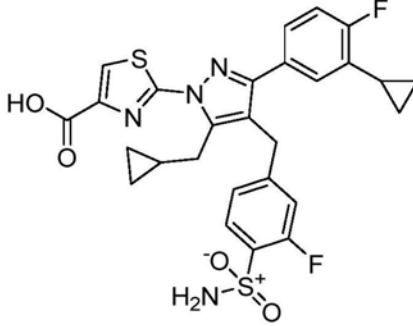
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
379		(M+H) ⁺ = 613	+++	145
380		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 2.11 – 1.75 (m, 1H), 1.22 – 1.05 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.72 (s, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.26 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 680	+++	145
381		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 1.48 (dp, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.37 – 1.18 (m, 1H), 1.17 – 1.00 (m, 1H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H),	+++	146

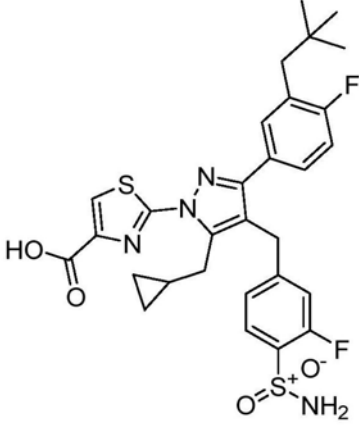
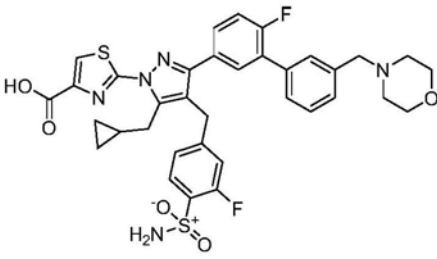
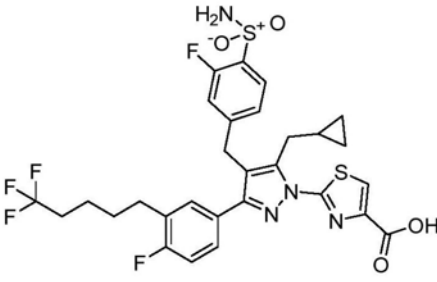
[1309]

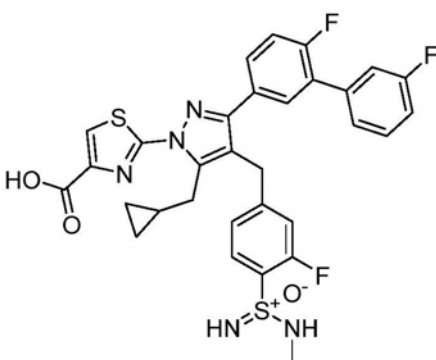
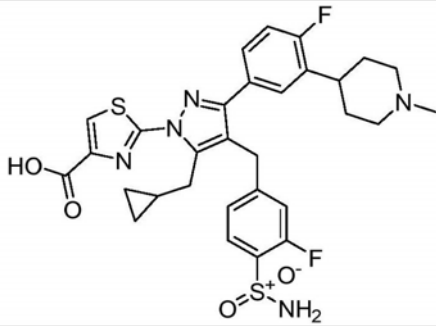
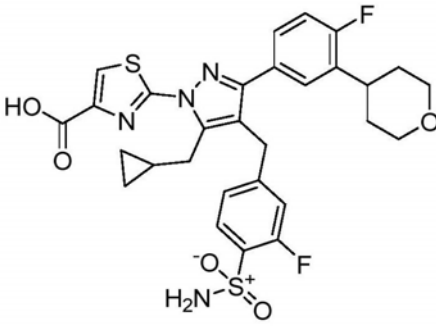
[1310]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601		
382		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 1.48 (dp, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.37 – 1.18 (m, 1H), 1.17 – 1.00 (m, 1H), 0.89 – 0.77 (m, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 585	+++	146
383		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.06 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.19 – 3.02 (m, 3H), 1.09-1.02 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 573	+++	146

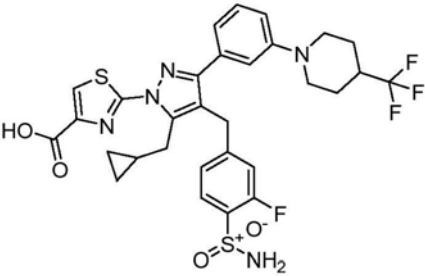
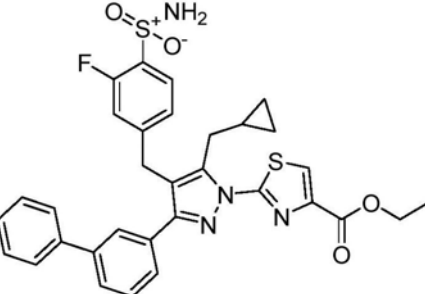
[1311]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
384		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.16 – 7.01 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.13 (dd, J = 7.0, 4.0 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 – 0.96 (m, 1H), 0.31 (dt, J = 9.1, 2.9 Hz, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 635	+++	146
385		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.38 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.97 (tt, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 1H), 0.94 – 0.83 (m, 2H), 0.54 – 0.40 (m, 2H), 0.36 – 0.25 (m, 2H), 0.26 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 571	+++	146

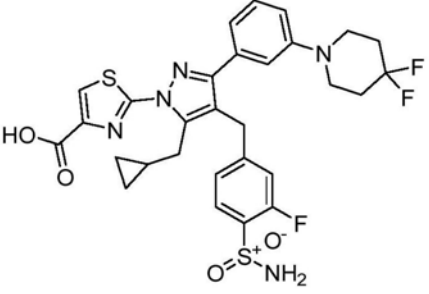
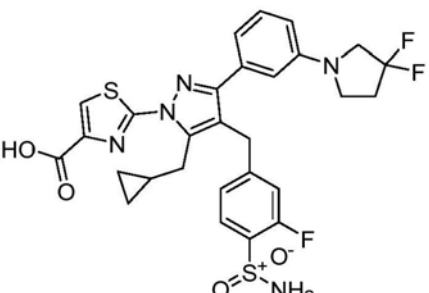
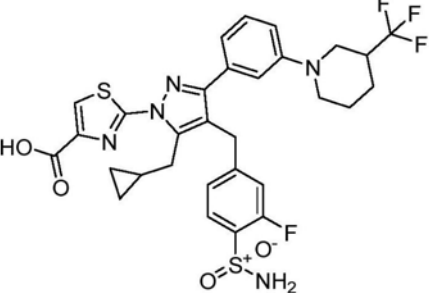
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
386		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.14 (m, 2H), 7.12 – 6.98 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.11 (ddt, J = 10.3, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 0.80 – 0.75 (m, 9H), 0.36 – 0.25 (m, 2H), 0.27 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601	+++	146
387		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 1.22 – 1.04 (m, 1H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.26 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 706	+++	146
388		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.43 (ddd, J = 10.1, 5.8, 2.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 3H),	+++	146

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		2.36 – 2.17 (m, 2H), 1.65 – 1.39 (m, 5H), 1.25 – 1.05 (m, 1H), 0.40 – 0.30 (m, 2H), 0.26 – 0.18 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 655		
389		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (ddt, J = 10.3, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.21 – 1.06 (m, 1H), 0.38 – 0.26 (m, 2H), 0.28 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 638	++	141
390		(M+H) ⁺ = 628	+++	146
391		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.45 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (dt, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 3.39 (td, J = 11.2, 3.5 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz,	+++	146

[1313]

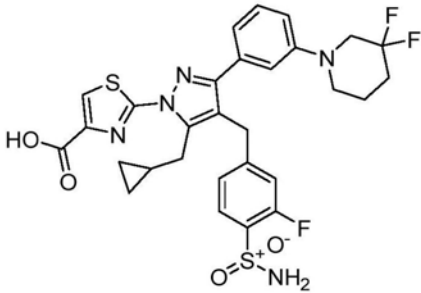
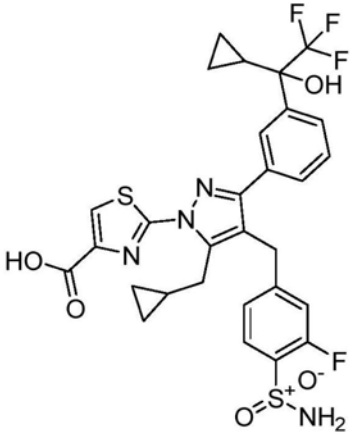
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		2H), 2.98 (tt, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 1.50 (td, J = 11.4, 10.3, 4.0 Hz, 4H), 1.25 – 1.00 (m, 1H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.30 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 615		
392		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.24 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 6.85 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.48-3.3 (m, 1H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.27 (m, 2H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.45 (qd, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.36 – 0.28 (m, 2H), 0.23 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 664	+++	145
393		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.68 – 7.54 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.55 – 7.30 (m, 6H), 7.21 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.18 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 – 1.08 (m, 1H), 0.39 – 0.28 (m, 2H), 0.32 – 0.21 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 617	-	141

[1314]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
394		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 6H), 1.95 (tt, J = 14.1, 5.7 Hz, 4H), 1.23 – 1.00 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 632	+++	141
395		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.70 – 6.50 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.59 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.4 – 3.29 (m, 2H), 2.31–2.29 (m, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.21 – 1.02 (m, 1H), 0.38 – 0.26 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 618	+	141
396		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.90 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 12.1, 11.0 Hz, 1H), 2.62 – 2.49	+++	141

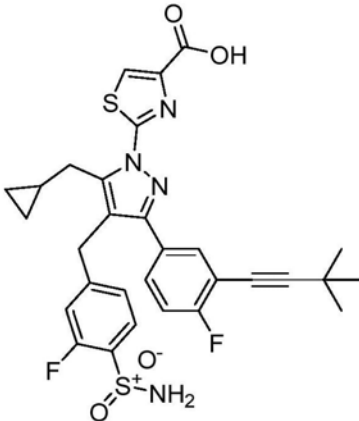
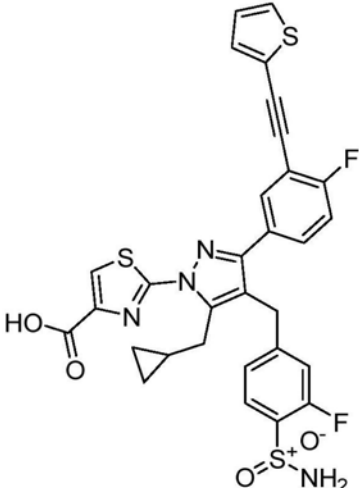
[1315]

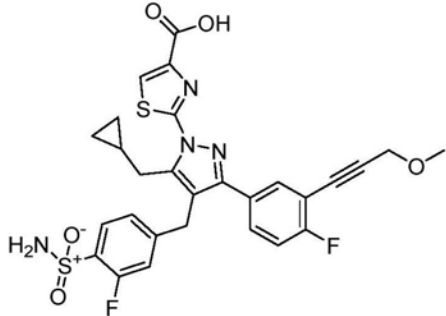
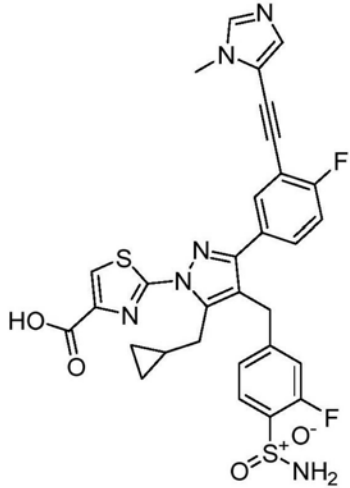
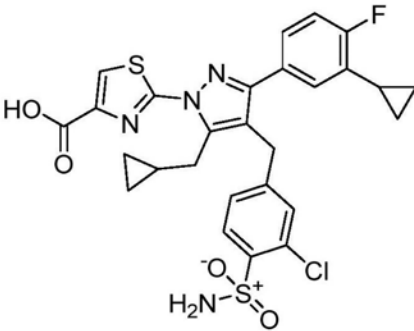
[1316]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(m, 3H), 2.01 – 1.75 (m, 0H), 1.69 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.57 – 1.32 (m, 3H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 664		
397		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.24 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.18 – 6.94 (m, 4H), 6.89 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.37 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 3.00 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.98 (tt, J = 13.8, 6.4 Hz, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 2H), 1.18 – 1.04 (m, 1H), 0.37 – 0.25 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 632	+++	141
398		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (tt, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 1H), 0.70 (dq, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 0.54 – 0.42 (m, 1H), 0.37 – 0.09 (m, 5H); (M+H) ⁺ = 651	+++	141

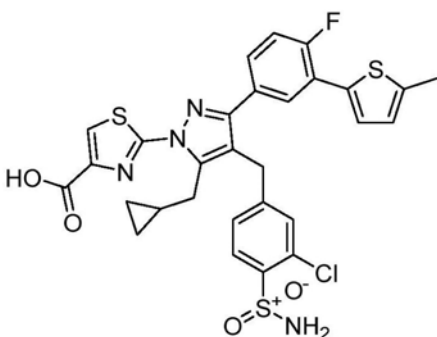
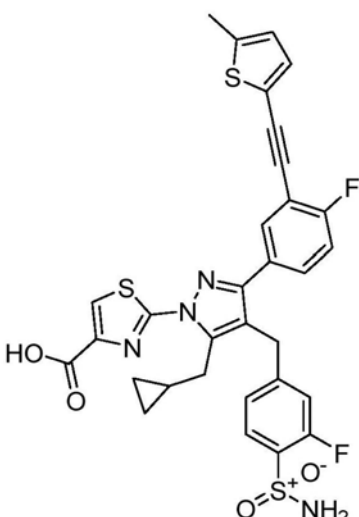
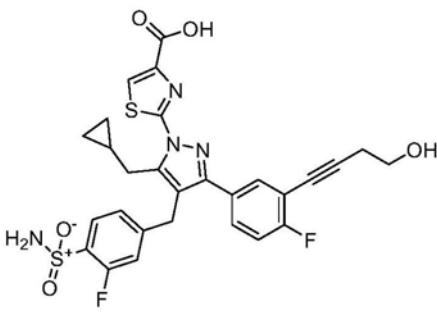
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
399		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.48 (tt, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 1.01 – 0.86 (m, 2H), 0.67 (dq, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 0.49 – 0.33 (m, 4H), 0.27 – 0.04 (m, 5H); (M+H) ⁺ = 651	+	141
400		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.31 – 7.09 (m, 4H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 3H), 3.85 (ddd, J = 10.6, 8.6, 1.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.29 – 1.99 (m, 0H), 1.70 (tdd, J = 12.0, 8.0, 4.9 Hz, 2H), 1.43 (dtd, J = 13.8, 7.8, 4.2 Hz, 1H), 1.26 – 0.93 (m, 1H), 0.37 – 0.16 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 637	+++	120
401		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 – 7.46 (m, 5H), 7.28 (dd, J = 9.5, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.11 (dddd, J = 12.5, 8.0, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m, 2H);	+++	145

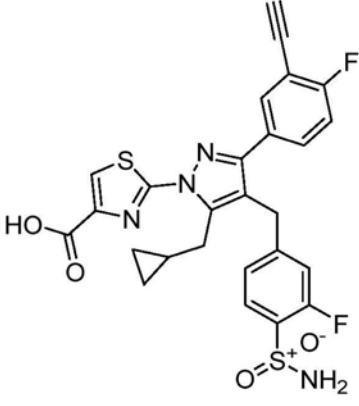
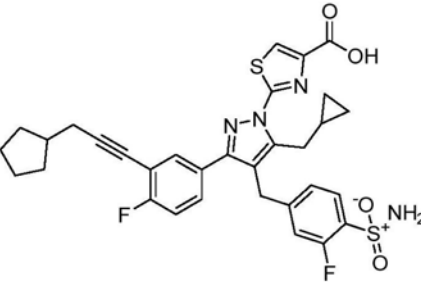
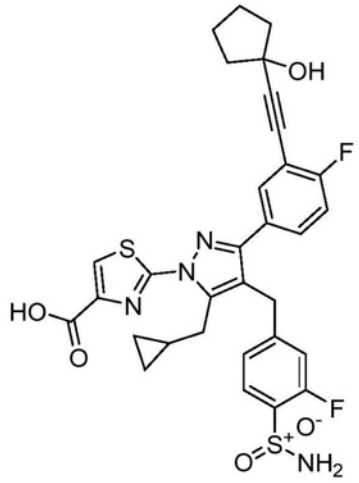
[1318]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(M+H) ⁺ = 569		
402		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 – 7.44 (m, 6H), 7.27 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.18 – 0.96 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 611	+++	145
403		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 637	+++	145

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
404		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.33 – 0.83 (m, 0H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 599	+++	145
405		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.67 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.26 – 0.96 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 635	+++	145
406		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.97 (tt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 2H), 0.96 – 0.83 (m, 2H), 0.54 – 0.40 (m, 2H), 0.37 – 0.26 (m, 2H), 0.26 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 588	+++	146

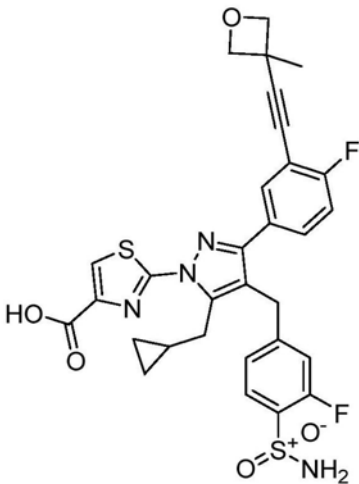
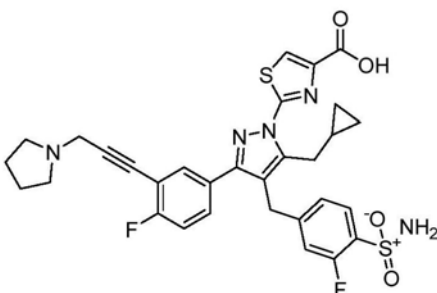
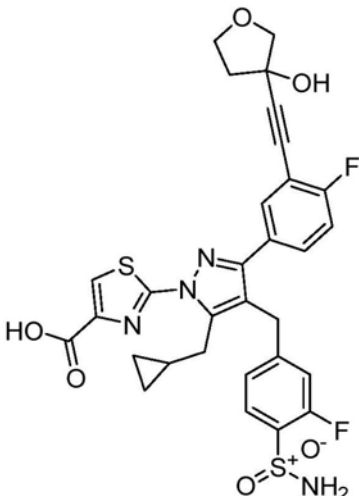
[1319]

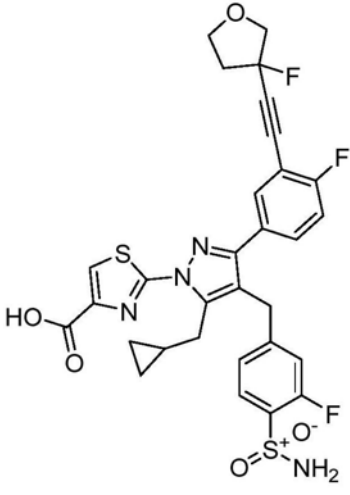
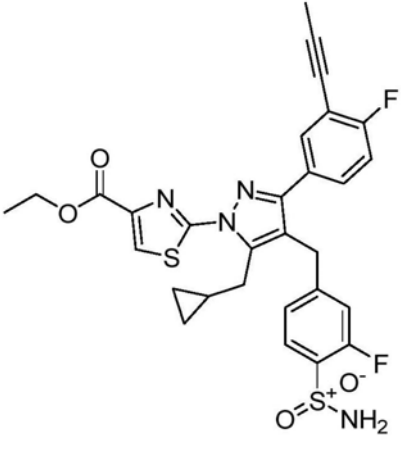
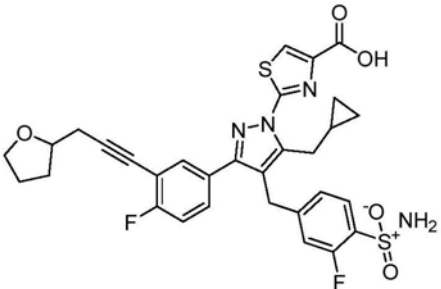
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
407		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 6H), 7.35 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.82 (dt, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.20 – 0.98 (m, 1H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.28 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 644	+++	145
408		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 651	+++	145
409		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.52 (ddd, J = 8.7, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.57 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.11 (dddd, J =	+++	145

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		15.0, 10.0, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 599		
410		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 3H), 7.55 (s, 2H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.18 – 1.04 (m, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 556	+++	145
411		(M+H) ⁺ = 637	+++	145
412		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.68 – 7.51 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 9.4, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 2H), 1.96 – 1.79 (m, 4H), 1.79 – 1.59 (m, 4H), 1.10 (s, 1H), 0.36 – 0.15 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 639	+++	145

[1321]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
413		(M+H) ⁺ = 641	+++	145
414		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.39 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.99 – 4.81 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.27 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 629	+++	145
415		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.74 – 7.53 (m, 4H), 7.39 – 7.26 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 2H), 4.62 – 4.55 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 1H), 0.37 – 0.25 (m, 2H), 0.25 – 0.13 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 627	+++	145

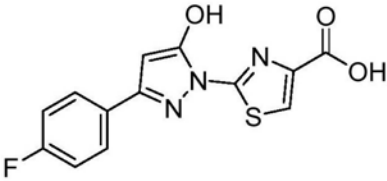

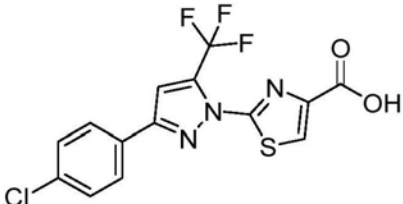
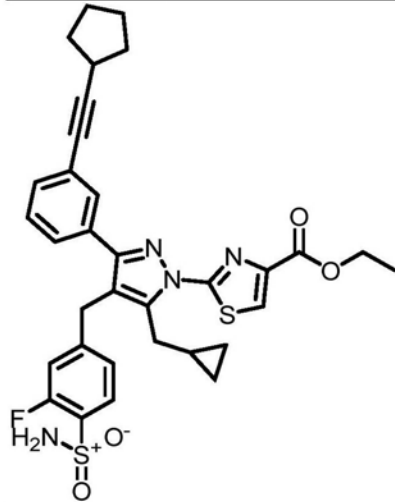
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
416		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 3H), 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+++	145
[1323] 417		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.20 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 – 7.55 (m, 5H), 7.40 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.96 (s, 4H), 1.23 – 1.00 (m, 0H), 0.39 – 0.29 (m, 2H), 0.26 – 0.18 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 638	+++	145
418		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.57 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.24 – 2.13 (m, 2H), 0.98 (s, 1H), 0.57 (s, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 –	+++	145

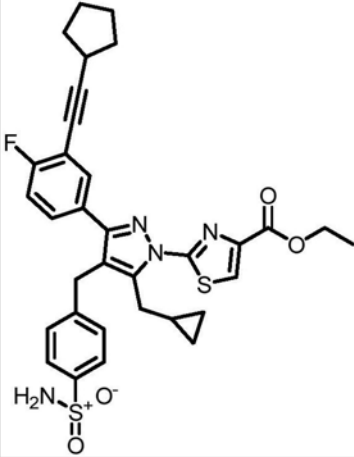
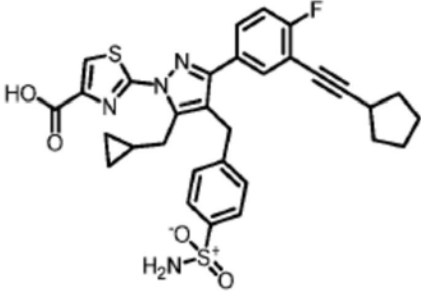
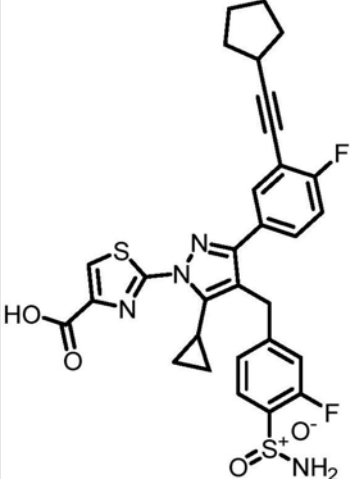
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 641		
419		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.37 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 3H), 4.00 – 3.85 (m, 3H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.61 – 2.33 (m, 13H), 1.12 (dddd, J = 13.0, 8.0, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 0.38 – 0.17 (m, 4H); (M+H) ⁺ = 643	+++	145
[1324]				
420		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 3H), 7.51 (ddd, J = 8.6, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 0.38 – 0.29 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597	+	145
421		(M+H) ⁺ = 639	+++	145

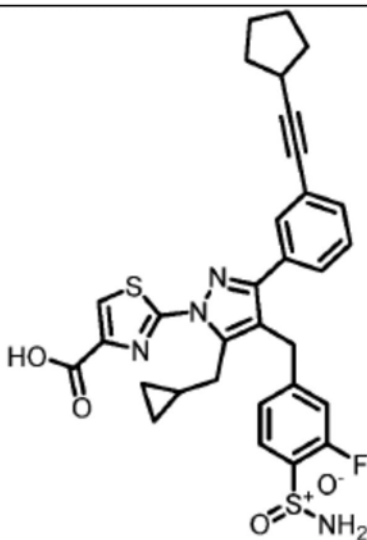
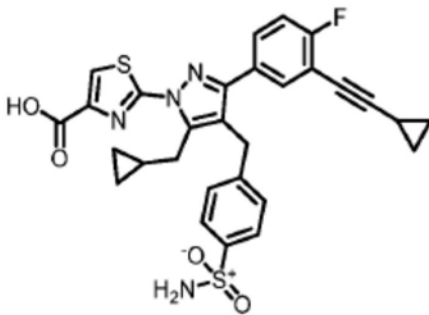
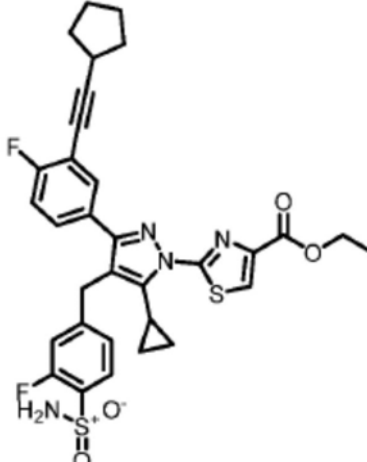
[1325]

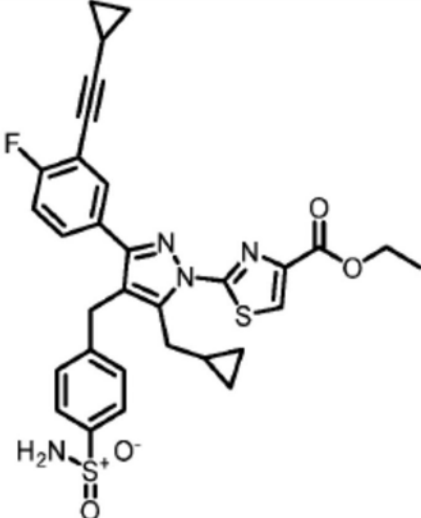
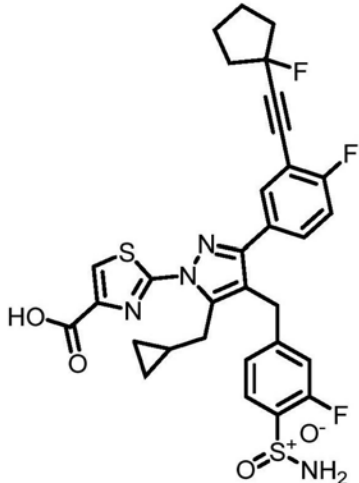
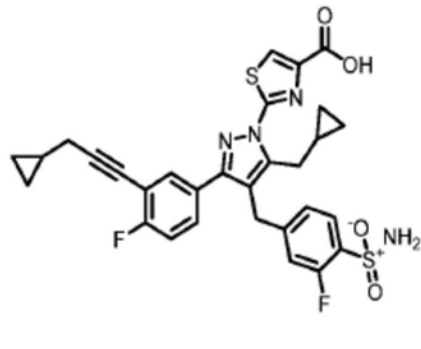
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
422		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 – 7.38 (m, 5H), 7.34 – 7.21 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.17 – 1.03 (m, 1H), 0.36 – 0.25 (m, 2H), 0.25 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 551	+++	145
423		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 4H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 6H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (dddd, J = 12.1, 8.5, 7.4, 6.0 Hz, 1H), 1.92 (ddt, J = 12.1, 7.8, 6.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 625	+++	145
424		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 3.81 (s, 3H); (M+H) ⁺ = 318	-	147

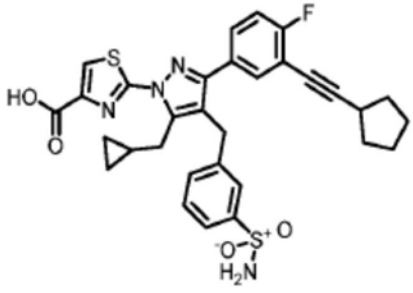
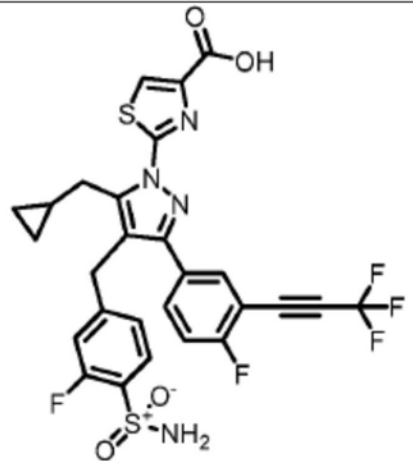
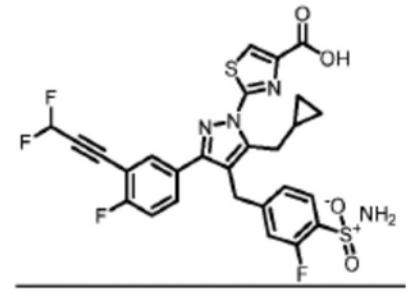
[1326]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
425		(M+H) ⁺ = 306	-	147
426		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 6.09 – 7.99 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 358	+	150
427		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 4H), 7.63 – 7.52 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 374	+	150
428		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 4H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.82 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.75 – 1.47 (m, 6H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.26 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.28 – 0.19 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 633	-	145

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
429		(M+H) ⁺ = 633	+	145
[1327] 430		(M+H) ⁺ = 605	+++	145
431		(M+H) ⁺ = 609	+++	145

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
432		(M+H) ⁺ = 605	+++	145
[1328] 433		(M+H) ⁺ = 577	+++	145
434		(M+H) ⁺ = 637	+	145

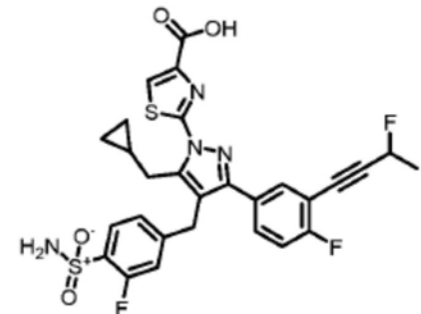
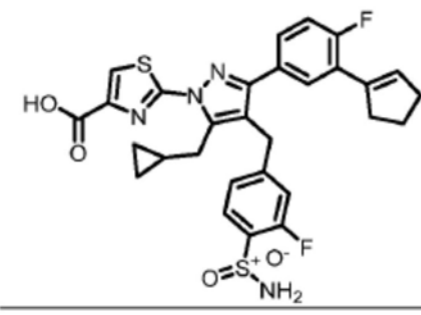
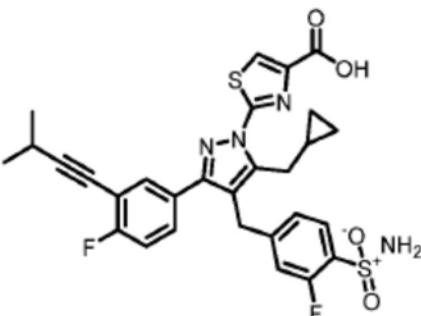
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
435		(M+H) ⁺ = 605	+	145
[1329] 436		(M+H) ⁺ = 641	+++	145
437		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 9.4, 8.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.11 (dddd, J = 15.0, 10.0, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 1.05 – 0.92 (m, 1H), 0.51 – 0.41 (m, 2H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.27 – 0.16 (m,	+++	145

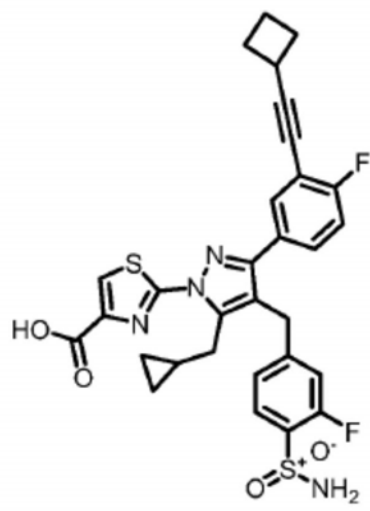
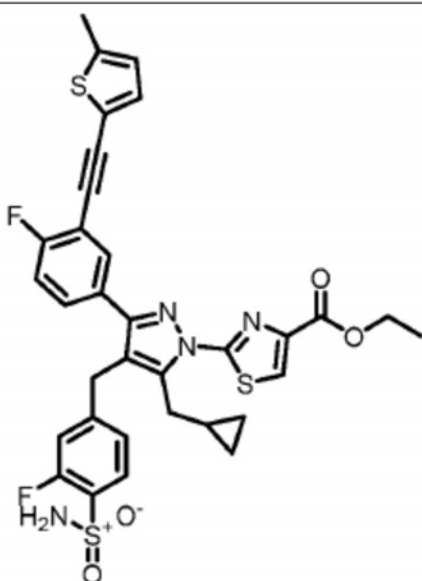
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		4H);(M+H) ⁺ = 609		
438		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 4H), 7.32 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.02 – 1.49 (m, 8H), 1.10 (tdd, J = 12.0, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.23 – 0.14 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 605	++	145
439		(M+H) ⁺ = 641	++	145
440		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.7, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.42 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.07	+++	145

[1330]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(m, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.18 – 1.02 (m, 1H), 0.36 – 0.28 (m, 2H), 0.24 – 0.17 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 606		
441		¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.6, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 7.08 – 6.90 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.54 (m, 7H), 1.17 – 1.02 (m, 1H), 0.47 – 0.39 (m, 2H), 0.28 – 0.22 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 735	-	145
442		(M+H) ⁺ = 580	+++	145

[1332]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
443		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.34 – 12.89 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.36 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 – 6.96 (m, 2H), 5.77 – 5.53 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.60 (dd, J = 23.0, 6.5 Hz, 3H), 1.12 (tq, J = 9.8, 3.4, 2.4 Hz, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 601	+++	145
444		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.01 (m, 3H), 6.25 (p, J = 2.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 4H), 1.85 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.12 (tdd, J = 11.3, 6.4, 2.0 Hz, 1H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 597	+++	145
445		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.82 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.12 (tq, J = 9.9, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H);	+++	145

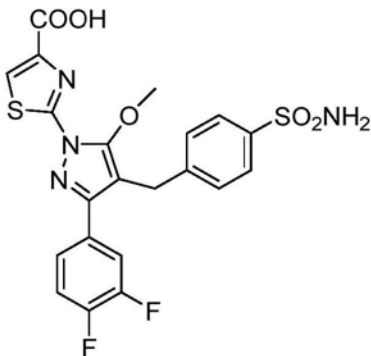
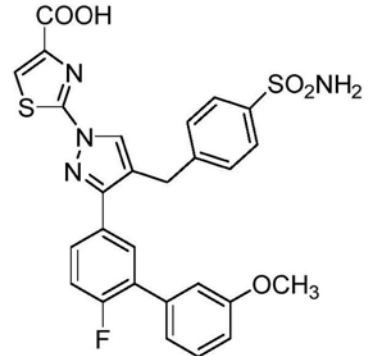
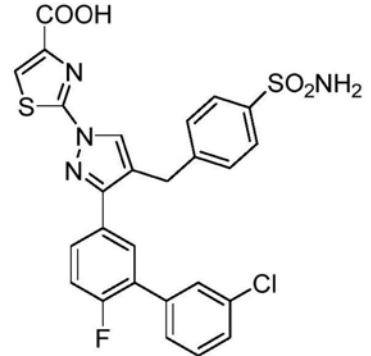
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(M+H) ⁺ = 597		
446		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.36 – 3.23 (m, 1H), 3.15 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 2H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 609	+++	145
447		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.51 (m, 4H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.40 – 0.29 (m, 2H), 0.27 – 0.19 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 679	-	145

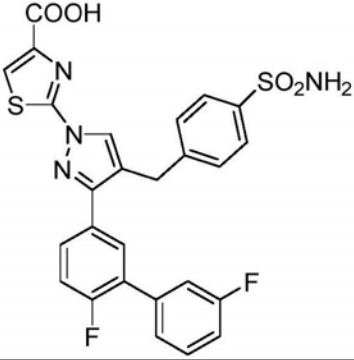
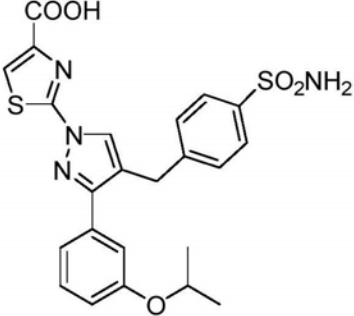
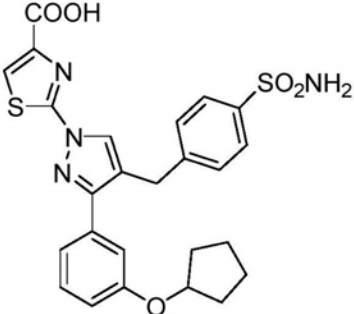
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
448		(M+H) ⁺ = 613	+++	145
[1334] 449		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 4H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3.6, 1.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 – 2.44 (m, 3H), 1.13 (dq, J = 14.8, 7.2, 5.0 Hz, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.26 – 0.15 (m, 2H); (M+H) ⁺ = 633	+++	145
450		(M+H) ⁺ = 585	+++	145

[1335]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
451		2-(5-羟基-3-(萘-2-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J = 1.6 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 8Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8Hz), 7.63-7.51 (m, 6H), 7.12 (d, 1H, J = 8Hz), 3.69 (s, 2H); MS (ES) 506.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 0.88 分钟。	+	实施例 69
452		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 3.99 (s, 2H); MS (ES) 492.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 0.88 分钟。	++	实施例 70
453		2-(5-羟基-3-(吡啶-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA: VU0657478 (PC-6-098); MS (ES) 457.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 0.30 分钟。	+	实施例 71
454		2-(3-(6-氟代萘-1-(57%)基)-5-羟基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.20 (m, 2H), 7.88 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.70-7.55 (m, 5H), 7.32 (m, 1H),	+	实施例 72

[1336]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		7.12 (d, 1H, J = 8Hz), 3.69 (s, 2H); MS (ES) 524.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 0.94 分钟。		
455		2-(3-(3,4-二氟苯基)-5-甲氧基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); MS (ES) 506.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 0.89 分钟。	++	实施例 73
456		2-(3-(6-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 565.0 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.08 分钟。	+++	实施例 85
457		2-(3-(3'-氯代-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 568.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.16 分钟。	+++	实施例 86

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
458		2-(3-(3',6-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 552.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.12 分钟。	+++	实施例 87
459		2-(3-(3-异丙氧基苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.24 (m, 2H), 7.78 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8Hz), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, J = 8Hz), 7.09 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.27 (d, 6H, J= 8 Hz); MS (ES) 499.0 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.07 分钟。	+++	实施例 74
460		2-(3-(3-(环戊基氧基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.55 (m, 2H), 8.25 (d, 2H, J = 4 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 4 Hz), 7.55-7.26 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, J = 8Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 4H), 1.23 (m, 2H); MS (ES) 525.0 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.15 分钟。	+++	实施例 75

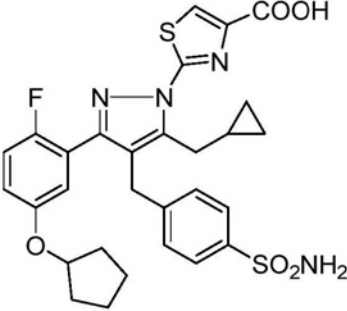
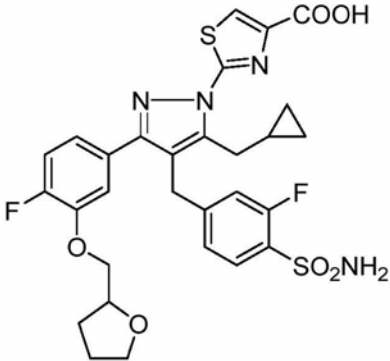
[1337]

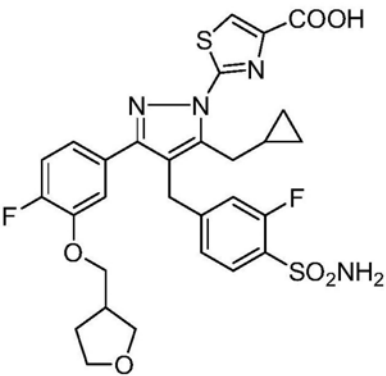
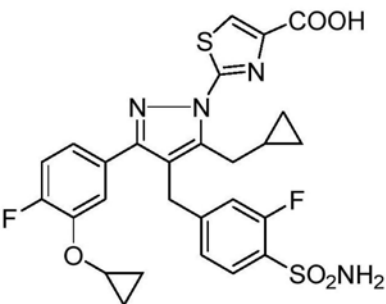
[1338]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
461		2-(4-(4-氨基苯酰基)-3-(3-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 540.7 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.13 分钟。	+++	实施例 76
462		2-(3-(3-((3-甲氧基苄基)氧基)苯基)-4-(4-氨基苯酰基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 576.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.02 分钟。	+++	实施例 77
463		2-(4-(4-氨基苯酰基)-3-(3-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 540.9 (M+H) ⁺ LCMS RT = 0.76 分钟。	+++	实施例 78

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
464		2-(3-(3-苯氧基苄基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 532.9(M+H) ⁺ LCMS RT = 0.98 分钟。	+++	实施例 79
465		2-(3-(3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, TFA MS (ES) 548.0 (M+H) ⁺ LCMS RT = 0.68 分钟。	+++	实施例 80
466		2-(3-(3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 TFA; MS (ES) 547.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 0.68 分钟。	+++	实施例 81
467		合成 2-(3-(3-(环戊基氧基)-4-甲基苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.12-7.07 (m, 5H), 6.95 (d, 1H, J = 8Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.63 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.87 (s, 3H),	+++	实施例 120

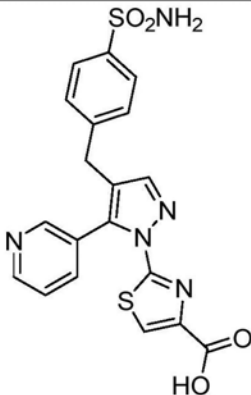
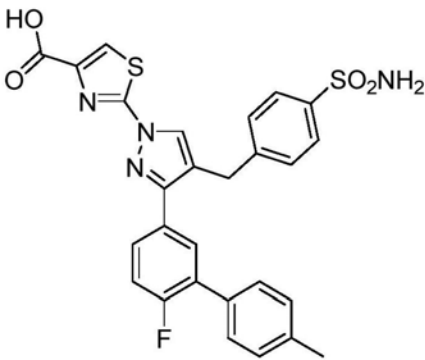
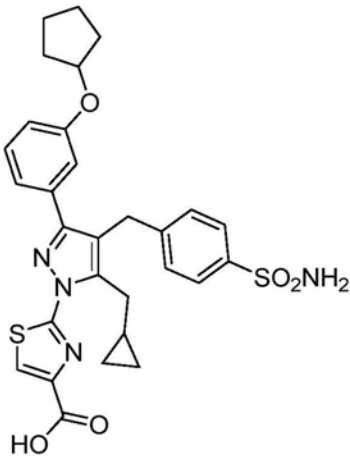
[1339]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		1.40-1.29 (m, 8H), 0.91 (m, 1H), 0.11 (m, 2H), 0.014 (m, 2H); MS (ES) 593.4 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 0.81 分钟。		
468		2-(3-(5-(环戊基氧基)-2-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.02-6.93 (m, 5H), 6.73 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.52-1.32 (m, 6H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H), 0.010 (m, 2H); MS (ES) 597.4 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 067 分钟。	++	类似于实施例 120
469		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.05-6.82 (m, 5H), 3.93 (s, 2H), 3.87-3.43 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.013 (m, 2H), 0.010 (m, 2H); MS (ES) 630.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 1.10 分钟。	+++	实施例 121

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
470		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 3H), 6.84-6.82 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.20(m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 1.77(m, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H) 0.010 (m, 2H); MS (ES) 552.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 1.12 分钟。	+++	实施例 122
471		2-(3-(3-环丙氧基-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.05-6.85 (m, 5H), 3.92 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.013 (m, 2H) 0.010 (m, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 1.12 分钟。	+++	实施例 123

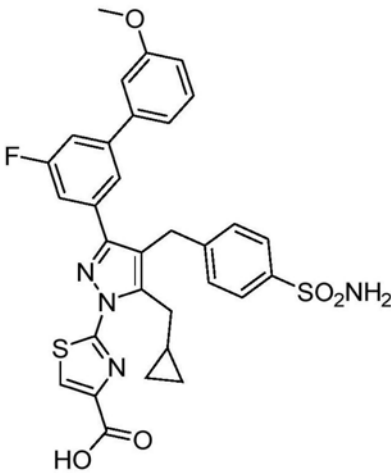
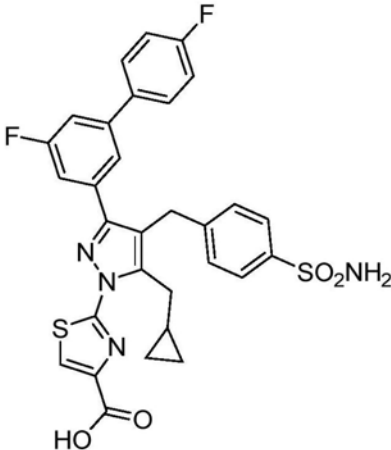
[1341]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
472		2-(5-(环丙基甲基)-3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(2-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.59-7.35 (m, 11H), 7.17 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.033 (m, 2H) 0.021 (m, 2H); MS (ES) 621.4 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 0.79 分钟。		实施例 124
473		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 694.9 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 1.20 分钟。	+++	实施例 125
474		2-(5-(萘-2-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.24(s, 1H).8.13(s, 1H), 7.91-8.03(m, 4H), 7.80(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52-7.58(m, 3H), 7.32(s, 2H), 4.25(s, 2H); MS (ES) 491 (M+H) ⁺ LCMS RT 1.04 分钟。	+++	实施例 82

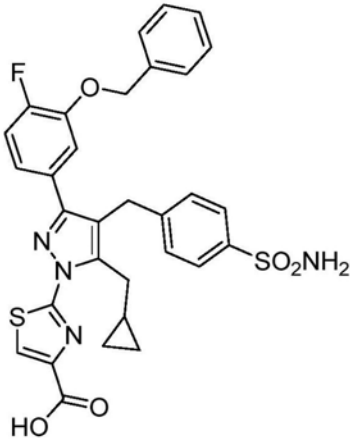
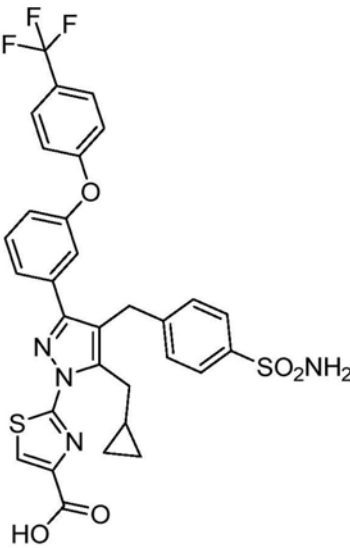
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
475		2-(5-(吡啶-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 442 (M+H) ⁺ LCMS RT 0.64 分钟。	++	实施例 83
476		2-(3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 8.27 (d, J= 9.24 Hz, 2H), 7.76-7.78 (m, 4H), 7.29-7.46 (m, 8H), 4.2 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ES) 549 (M+H) ⁺ LCMS RT 1.27 分钟。	+++	实施例 84
477		2-(3-(3-(环戊基氧基)苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.84(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.23-7.31(m, 4H), 7.02-7.07(m, 2H), 6.88(dd, J=1.76, 1.8 Hz, 1H) 4.97(s, 2H), 4.11(s, 2H), 3.15(d, J=6.64 Hz, 2H), 1.58-1.79(m, 9H), 1.12-1.16(m, 1H), 0.43 (d, J=8Hz, 2H), 0.21 (d, J= 5.4 Hz, 2H), MS (ES) 579 (M+H) ⁺ LCMS RT 1.15 分钟。		实施例 126

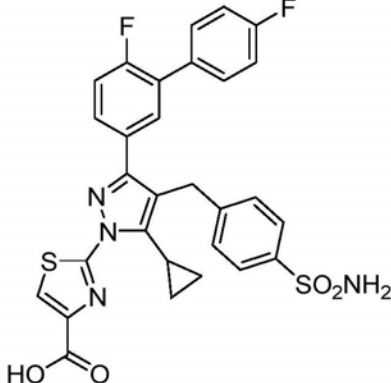
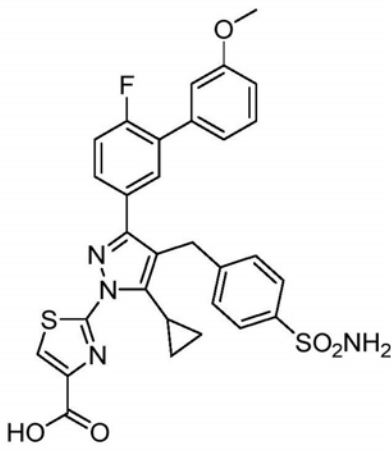
[1343]

[1344]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
478		2-(5-(环丙基甲基)-3-(5-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基苯酰基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.10(s, 1H) 7.86(d, J=8.32 Hz, 2H,) 7.23-7.29(m, 7H), 7.00 (d, J=7.12 Hz, 1H), 6.91(dd, J= 1.88 1.88 Hz, 1H), 6.60(t, J=3.92 Hz, 1H), 4.96(s, 2H), 4.11(s, 2H),), 3.87(s, 3H), 3.21(d, J=6.64 Hz, 2H) 1.17-1.25(m, 1H) 0.47(d, J=7.28 Hz, 2H), 0.24 (d, J=5.2 Hz, 2H), MS: (ES) 619 (M+H) ⁺ LCMS RT 1.32 分钟。	+++	实施例 143
479		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4',5-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基苯酰基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 607 (M+H) ⁺ LCMS RT 1.35 分钟。	+++	实施例 144

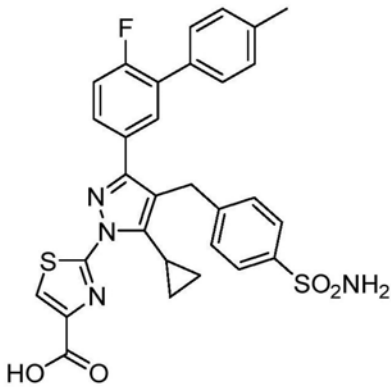
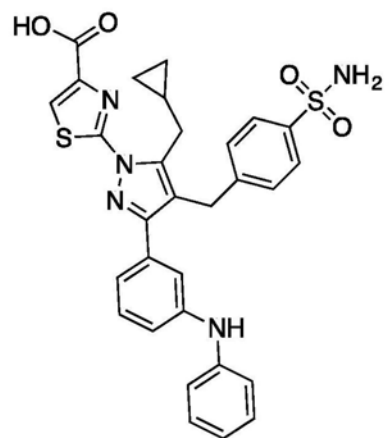
[1345]

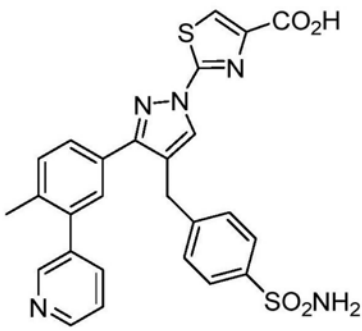
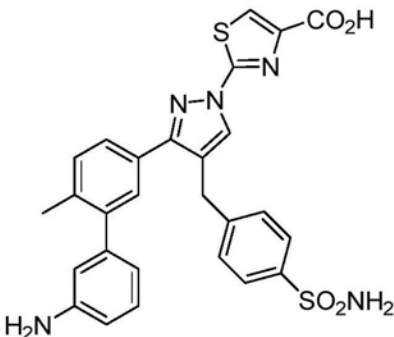
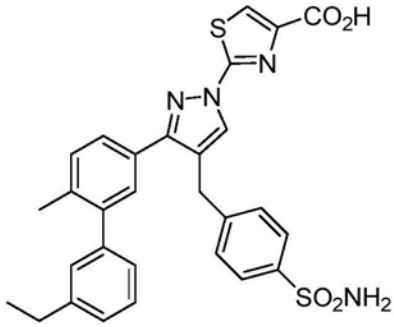
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
480		2-(3-(3-(苄基氧基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.11(s, 1H), 7.84(d, J= 8 Hz, 2H), 7.24-7.38(m, 8H), 7.15(d, J= 7.4 Hz, 1H) 7.08(d, J=8 Hz, 2H), 5.01(s, 2H), 4.95(s, 3H), 4.02(s, 2H), 3.16(d, J=6.7 Hz, 2H), 1.11-1.15(m, 1H), 0.42(d, J=7 Hz, 2H), 0.21(d, J=5.24 Hz, 2H); MS (ES) 619 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.28 分钟。	+++	实施例 127
481		2-(5-(环丙基甲基)-4-(4-氨磺酰苄基)-3-(3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.11(s, 1H), 7.8(d, J= 8Hz, 2H), 7.6(d, J=8 Hz, 2H), 7.21-7.40(m, 5H), 7.01-7.06(m, 3H), 5.04(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.16(d, J= 6 Hz, 2H), 1.09-1.15(m, 1H) 0.42(d, J= 8.Hz, 2H), 0.21 (d, J=5 Hz, 2H), MS (ES) 655 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.38 分钟, 在 2 分钟方法中。	+++	实施例 128

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
482		2-(5-环丙基-3-(4',6-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD): δ 8.27(s, 1H) 7.85(d, J= 12 Hz, 2H);, 7.57-7.63(m, 1H), 7.5(d, J= 16 Hz, 1H), 7.29-7.42(m, 4H), 7.12-7.25(m, 4H), 4.25(s, 2H), 2.32-2.41(m, 1H), 1.15 (d, J=12 Hz, 2H), 0.7(d, J= 9 Hz, 2H); (ES) 593 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.28 分钟, 在 2 分钟方法中。	+++	实施例 112
483		2-(5-环丙基-3-(6-氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.13(s, 1H) , 7.85 (d, J=8 Hz, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.35-7.39(m, 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.17(t, J=18.84 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.56 Hz, 1H), 6.91-6.94 (dd, J=2, 2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.04 (s, Broad, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.87(s, 3H), 2.23-2.27(m, 1H), 1.12 (d, J=7 Hz, 2H), 0.73 (d, J=5 Hz, 2H), MS (ES) 605 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.25 分钟, 在 2 分钟方法中。	+++	实施例 113

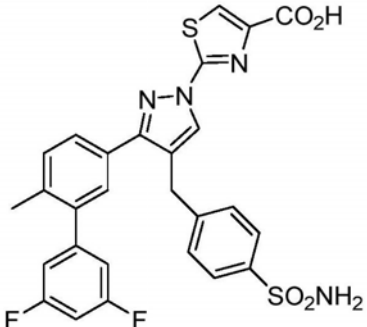
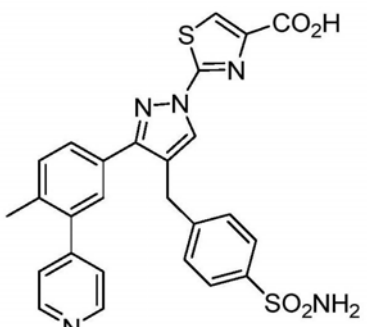
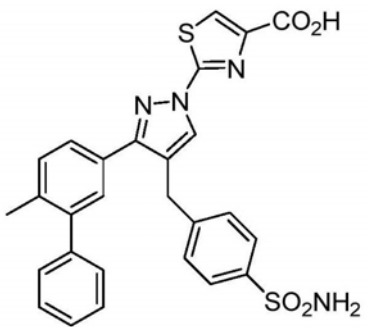
[1346]

[1347]

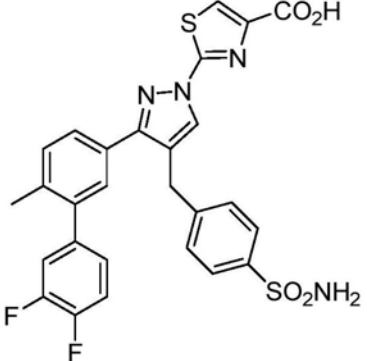
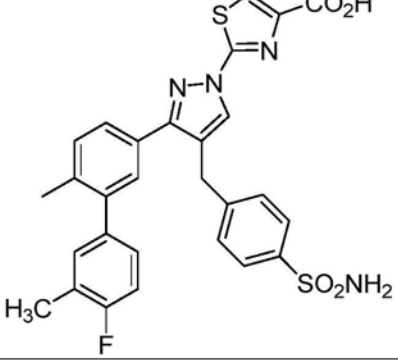
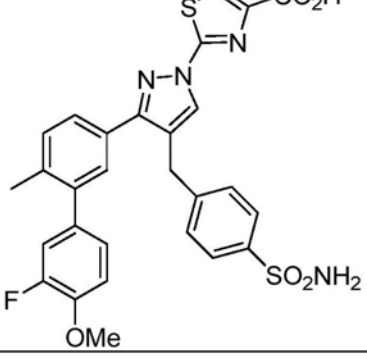
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
484		2-(5-(环丙基-3-(6-氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 8.10(s, 1H), 7.82(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.5(dd, J ₁ =2; J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.22-7.32(m, 7H), 7.13(t, J=19 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.14(s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17-2.23(m, 1H), 1.07(d, J=8 Hz, 2H), 0.68(d, J=5.4 Hz, 2H), MS (ES) 589 (M+H) ⁺ LCMS RT = 1.31 分钟, 在 2 分钟方法中。	+++	实施例 114
485		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(苯基氨基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 7.96 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.23-7.18 (6H, m), 7.02-6.99 (4H, m), 6.88 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.02 (2H, s), 3.10 (2H, d, J = 6.8 Hz), 1.01 (1H, m), 0.33 (2H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 0.14 (2H, dd, J = 10.2, 5.0 Hz); MS(ES) 587.7 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.06 分钟。	+++	实施例 115

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
486		2-(3-(4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ES) 532.7 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 0.82 分钟。	+++	实施例 88
[1348] 487		2-(3-(3'-氨基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ES) 546.7 (M+H) ⁺ , LCMS RT = 0.87 分钟。	+++	实施例 89
488		2-(3-(3'-乙基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸;; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H),	++	实施例 90

[1349]

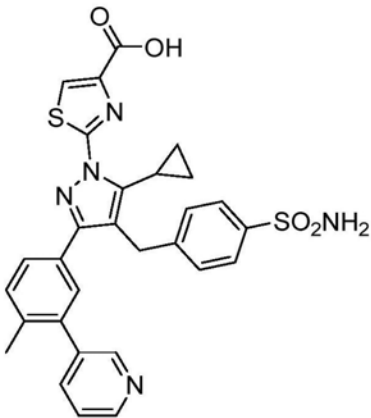
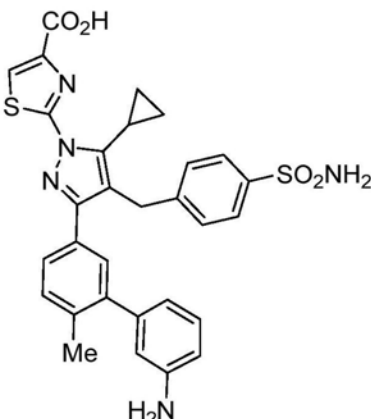
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.73 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ES) 559.4 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.28 分钟。		
489		2-(3-(3',5'-二氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 569.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.24 分钟。	++	实施例 91
490		2-(3-(4-甲基-3-(吡啶-4-基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸;; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.80 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 5H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); MS (ES) 533.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.83 分钟。	++	实施例 92
491		2-(3-(6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸;; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H),	++	实施例 93

[1350]

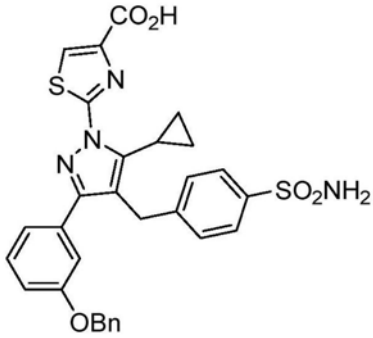
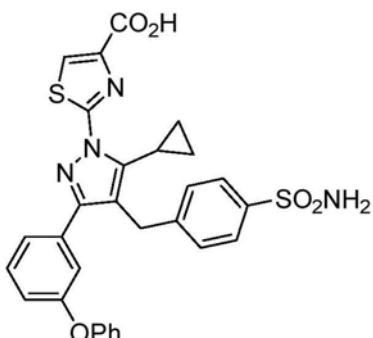
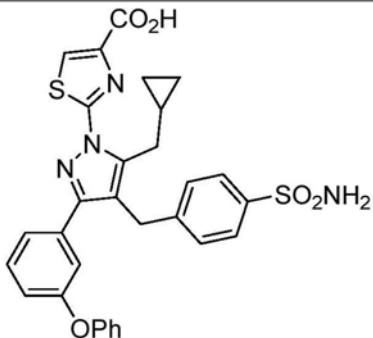
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		7.49-7.35 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.30 (s, H); MS (ES) 531.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.18 分钟。		
492		2-(3-(3',4'-二氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 567.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.20 分钟。	++	实施例 94
493		2-(3-(4'-氟代-3',6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 563.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.25 分钟。	++	实施例 95
494		2-(3-(3'-氟代-4'-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 579.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.18 分钟。	++	实施例 96

[1351]

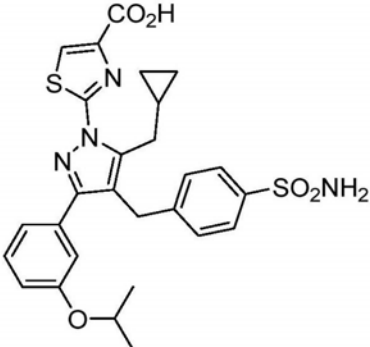
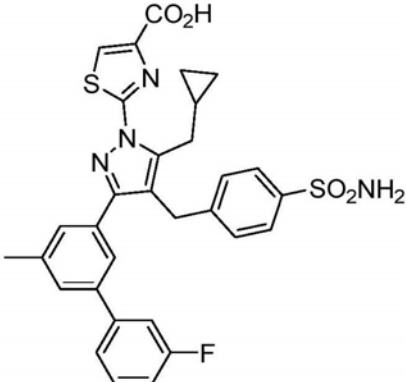
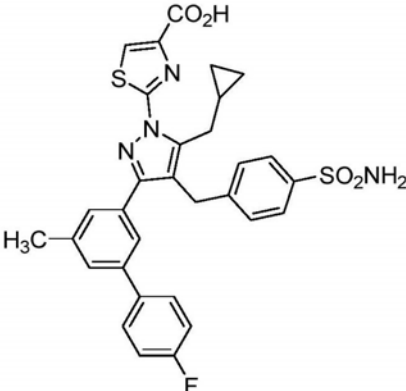
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
495		2-(4-(4-氨基磺酰苄基)-3-(3',5',6-三甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 559.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.29 分钟。	++	实施例 97
496		2-(3-(3'-氰基-4',6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 570.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.16 分钟。	++	实施例 98
497		2-(3-(3'-氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 549.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.18 分钟。	++	实施例 99
498		2-(3-(4'-氟代-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 549.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.16 分钟。	++	实施例 100

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
499		2-(5-环丙基-3-(4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.10 (dt, J = 8.4, 4.6 Hz, 2H), 0.69 (dt, J = 5.6, 4.6 Hz, 2H); MS (ES) 572.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.87 分钟。	+++	实施例 116
500		2-(3-(3'-氨基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-5-环丙基-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸;; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.08 (dt, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.67 (dt, J = 5.6, 4.6 Hz, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.92 分钟。	+++	实施例 117

[1352]

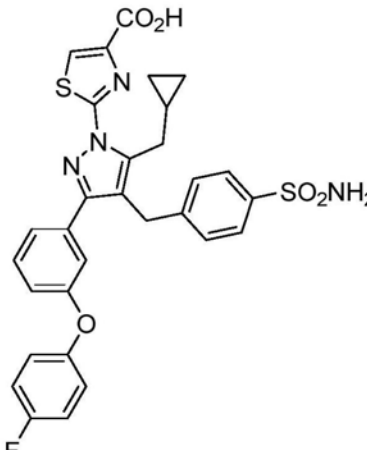
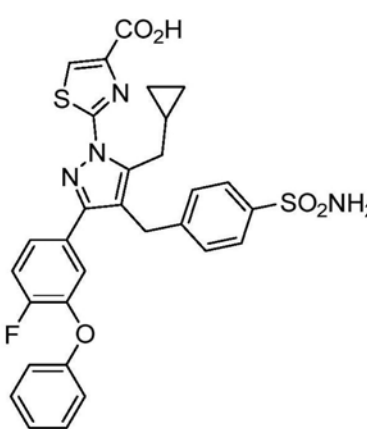
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
501		2-(3-(3-(苄基氧基)苯基)-5-环丙基-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.04 (dt, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.63 (dt, J = 5.6, 4.8 Hz, 2H); MS (ES) 586.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.92 分钟。	+++	实施例 118
502		2-(5-环丙基-3-(3-苯氧基苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.03 (dt, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 0.62 (dt, J = 5.6, 4.8 Hz, 2H); MS (ES) 573.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.94 分钟。	+++	实施例 119
503		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-苯氧基苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H),	+++	实施例 129

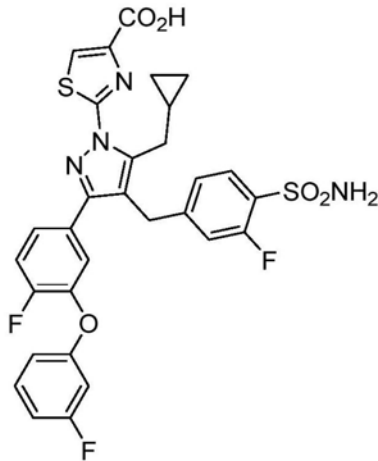
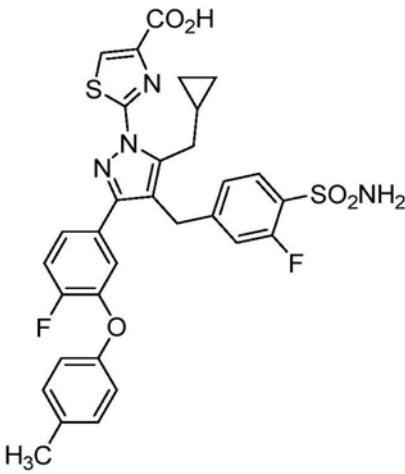
[1353]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		7.15-7.10 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.39-0.33 (m, 2H), 0.21 (dt, J = 6.0, 5.2 Hz, 2H); MS (ES) 587.7 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.00 分钟。		
504		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-异丙氧基苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 552.6 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.98 分钟。	+++	实施例 130
505		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3'-氟代-5-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 603.7 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.26 分钟。	+++	实施例 141
506		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4'-氟代-5-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 603.4 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.26 分钟。	+++	实施例 142

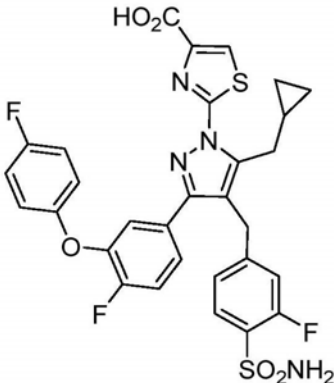
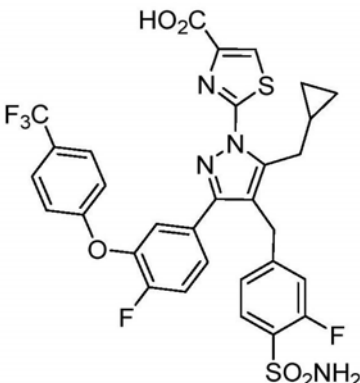
[1354]

[1355]

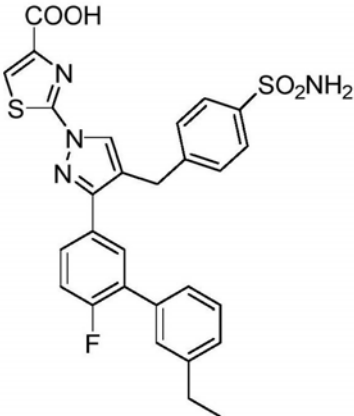
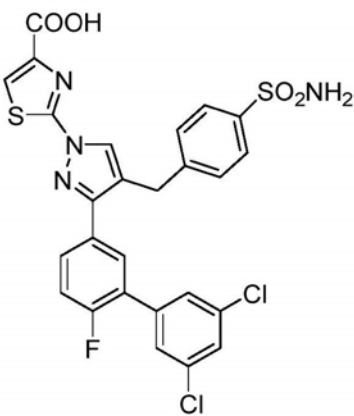
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
507		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 4H), 6.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.44 (ddd, J = 8.4, 6.0, 4.4 Hz, 2H), 0.13 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 2H); MS (ES) 605.2 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.20 分钟。	+++	实施例 134
508		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-苯氧基苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (d6-DMSO) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.23 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.87-0.80 (m, 1H), 0.30 (ddd, J = 10.0, 6.0, 4.4 Hz, 2H), 0.13 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 2H); MS (ES) 605.2 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.18 分钟。	+++	实施例 135

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
509		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(3-氟代苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (dt, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13-1.05 (m, 1H), 0.44 (ddd, J = 8.0, 5.6, 4.0 Hz, 2H), 0.22 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H); MS (ES) 640.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.19 分钟。	+++	实施例 136
510		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(对-甲氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.37 (ddd, J = 8.0, 6.0, 4.8 Hz, 2H), 0.21 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H); MS (ES) 636.9(M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.12 分钟。	+++	实施例 137

[1356]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
511		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-氟代苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD): δ 8.19 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 11.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 9.0 Hz, 2H), 6.98-6.89 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.23 (d, J = 7.05 Hz, 2H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.40-0.35 (m, 2H), 0.23-0.19 (m, 2H); MS (ES) 641.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.18 分钟。	+++	实施例 138
512		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 10.5 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.18-1.08 (m, 1H), 0.42-0.38 (m, 2H), 0.26-0.23 (m, 2H); MS	+++	实施例 139

[1357]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(ES) 691.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.24 分钟。		
513		2-(3-(3'-乙基-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 9.62 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.79 Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.63 (q, J = 7.1, 14.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) 562.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.24 分钟。	++	实施例 101
514		2-(3-(3',5'-二氯代-6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.24 (s, 2H); MS (ES) 602.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.30 分钟。	+	实施例 102

[1358]

[1359]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
515		2-(3-(6-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 544.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.18 分钟。	+++	实施例 103
516		2-(3-(6-氟代-3',4'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 562.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.23 分钟。	++	实施例 104
517		2-(4-(4-氨磺酰苄基)-3-(3',4',6-三氟-[1,1'-联苯基]-3-基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 571.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.18 分钟。	++	实施例 105
518		2-(3-(4',6-二氟代-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 582.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.14 分钟。	+++	实施例 106

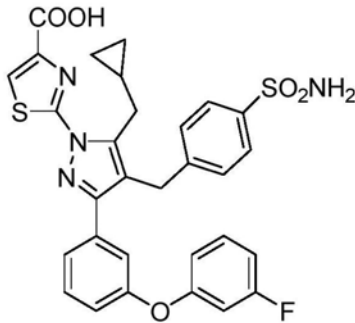
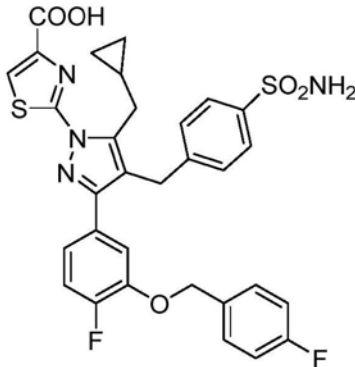
[1360]

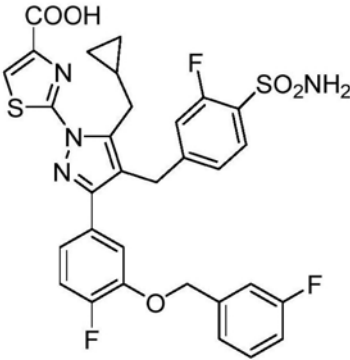
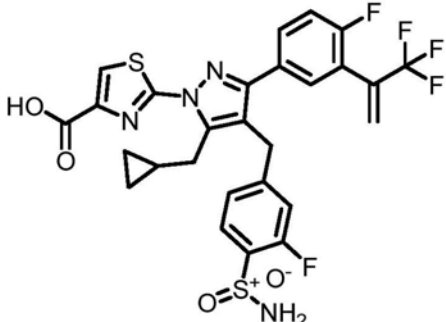
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
519		2-(3-(3'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 530.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.00 分钟。	+++	实施例 107
520		2-(3-(3',6-二氟代-4'-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 566.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.22 分钟。	++	实施例 108
521		2-(3-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 546.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.89 分钟。	+++	实施例 109
522		2-(3-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4-(4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 517.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.82 分钟。	++	实施例 110

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
523		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3',5-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 607.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.10 分钟。	++	
524		2-(3-(3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; MS (ES) 532.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.70 分钟。	++	实施例 111
525		4-((3-(环丙基甲基)-5-(3',5-二氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-(4-(氧代-13-甲基)-13-氧自由基)噻唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 4H) 7.06 (m, 4H), 3.93 (s, 2H) 2.53 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.22 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS (ES) 607.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 0.95 分钟。	+	实施例 133

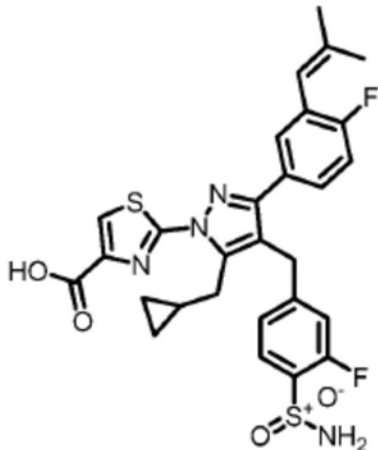
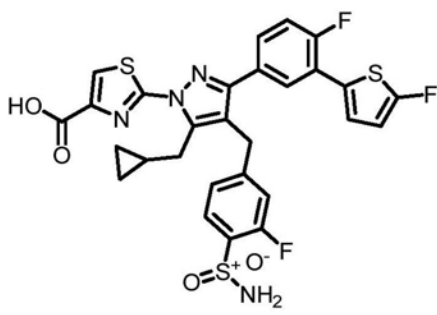
[1361]

[1362]

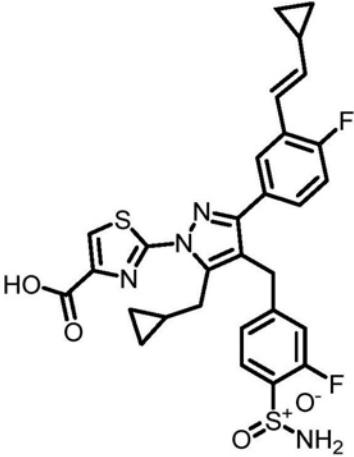
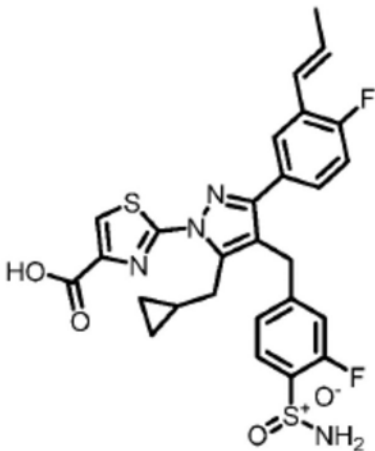
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
526		2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(3-氟代苯氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H) 8.87 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.12 (d, J = 4.39 Hz, 2H); MS (ES) 605.2 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.21 分钟。	++	实施例 140
527		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((4-氟代苄基)氧基)苯基)-4-(4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.107 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.83 Hz, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.23 (d, J = 5.1 Hz, 2H); MS (ES) 636.9 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.12 分钟。	+++	实施例 131

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
528		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((3-氟代苄基)氧基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H-NMR (MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.5 Hz), 1.11 (m, 1H), 0.39 (d, J = 7.8 Hz), 0.23 (d, J = 4.6 Hz); MS (ES) 655.0 (M+H) ⁺ ; LCMS RT = 1.19 分钟。	+++	实施例 132
529		2-(3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)噻唑-4-羧酸, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.0, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.18 – 0.99 (m, 0H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.25 – 0.15 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 625	+++	145

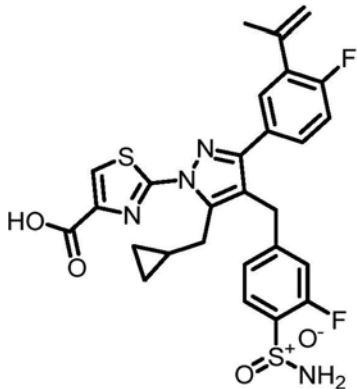
[1363]

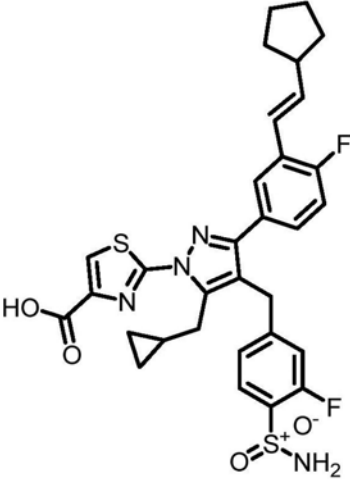
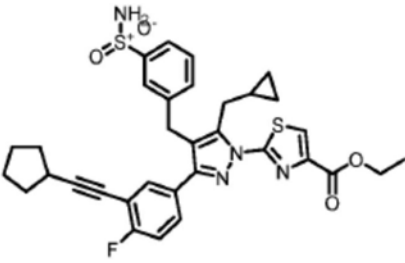
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
530		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.45 (ddd, J = 8.4, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.0, 8.5 Hz, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 6.23 – 6.09 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.54 (t, J = 1.1 Hz, 3H), 1.18 – 1.04 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ =585	+++	145
531		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(丙-1-烯-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.79 (ddd, J = 4.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.24 – 1.06 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.32 – 0.17 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 632	+++	145

[1364]

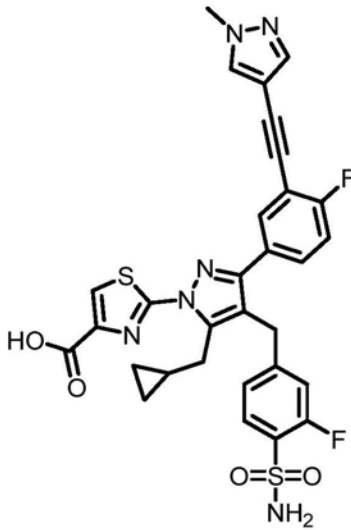
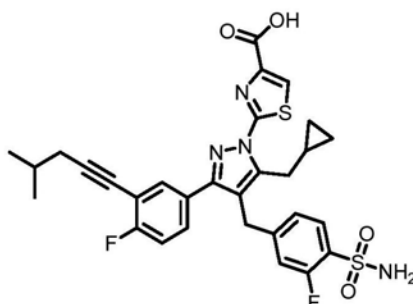
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
532		<p>(E)-2-(5-(环丙基甲基)-3-(3-(2-环丙基乙烯基)-4-氟苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.51 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.6, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 15.9, 9.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.59 (dddd, J = 12.8, 9.4, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.24 – 0.96 (m, 1H), 0.84 – 0.74 (m, 2H), 0.55 – 0.46 (m, 2H), 0.37 – 0.16 (m, 4H); MS (M+H)⁺ = 597</p>	+++	145
533		<p>(E)-2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(丙-1-烯-1-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.43 (ddd, J = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (dq, J = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 6.11 (dq, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 6.6,</p>	+++	145

[1365]

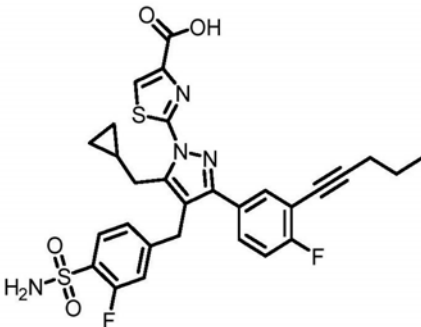
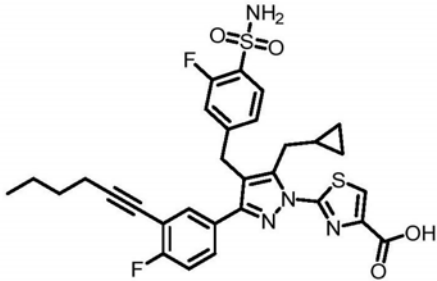
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		1.7 Hz, 3H), 1.20 – 1.06 (m, 1H), 0.38 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 571		
534		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(丙-1-烯-2-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.6, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (dp, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (dq, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.96 (q, J = 1.0 Hz, 3H), 1.24 – 0.93 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 571	+++	145

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
535		<p>(E)-2-(3-(3-(2-环戊基乙烯基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸,</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 4H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 16.0, 1.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 – 2.49 (m, 1H), 1.83 – 1.62 (m, 2H), 1.66 – 1.48 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 1H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 2H), 0.29 – 0.16 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 625</p>	+++	145
536		<p>2-(3-(3-(环戊基乙炔基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸乙酯, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.72 – 1.50 (m, 7H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 1H), 0.37</p>	-	145

[1367]

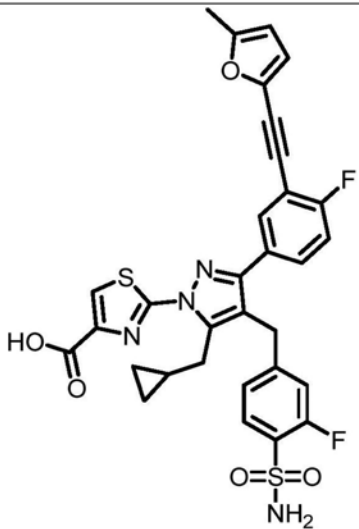
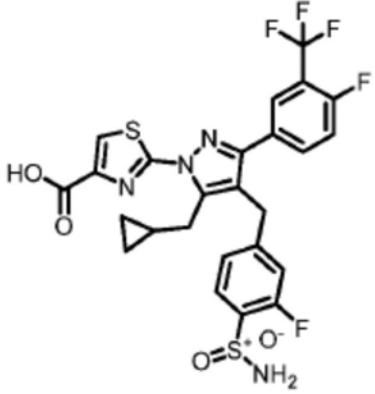
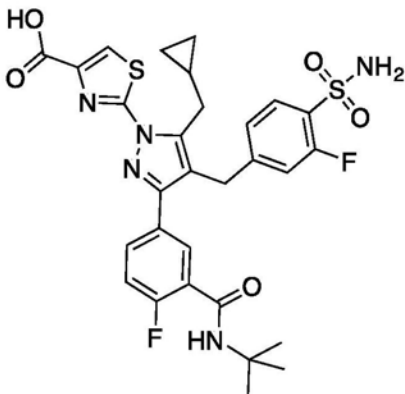
化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		- 0.17 (m, 4H); MS (M+H) ⁺ = 633		
537		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, MS (M+H) ⁺ = 635		145
538		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(4-甲基戊-1-炔-1-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 4H), 7.29 (ddd, J = 9.2, 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 (dp, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.11	+++	145

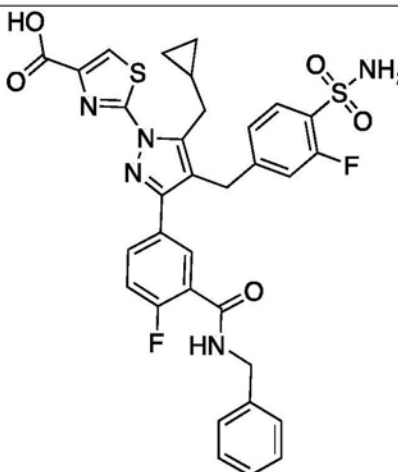
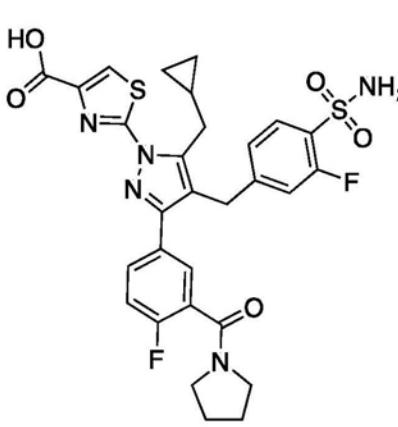
[1368]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		(dddd, J = 14.9, 8.0, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.37 – 0.25 (m, 2H), 0.26 – 0.15 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 611		
539		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(戊-1-炔-1-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.17 – 3.11 (m, 3H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.54 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.15 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ = 597	+++	145
540		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(己-1-炔-1-基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.69 – 7.48 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 9.4, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 3H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.57 – 1.34 (m, 4H),	+++	145

[1369]

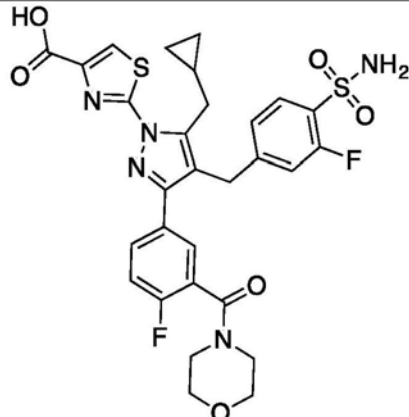
[1370]

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		1.18 – 1.03 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.37 – 0.27 (m, 2H), 0.24 – 0.16 (m, 2H); MS (M+H) ⁺ =611		
541		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-((5-甲基咪唑-2-基)乙炔基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸, MS (M+H) ⁺ = 635		145
542		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(三氟甲基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸 (M+H) ⁺ = 599	+++	49
543		2-(3-(3-(叔丁基氨基甲酰基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸: ¹ H-NMR (MeOD) δ: 8.21 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 8.6, 10.0 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.28 (d, J = 6.8	+++	162

化合物 ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
		Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18-1.10 (m, 1H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.28-0.24 (m, 2H); MS (ES) 630.1 (M + H) ⁺ , LCMS RT = 1.048 分钟。		
544		2-(3-(3-(苄基氨基甲酰基)-4-氟苯基)-5-(环丙基甲基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸: MS (ES) 664.0 (M + H) ⁺ , LCMS RT = 1.052 分钟。	+++	162
545		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸: ¹ H-NMR (MeOD) δ: 8.22 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 2.2, 6.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 2H), 2.03-1.91 (m, 4H), 0.95-0.86 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.29-0.25 (m, 2H); MS (ES) 628.0 (M + H) ⁺ , LCMS RT = 0.968 分钟。	+++	163

[1371]

[1372]

化合物ID	结构	化合物名称和物理数据	抑制活性 IC ₅₀ (μM)	示例性方法
546		2-(5-(环丙基甲基)-3-(4-氟代-3-(吗啉-4-羰基)苯基)-4-(3-氟代-4-氨基磺酰苄基)-1H-吡唑-1-基)噻唑-4-羧酸: MS (ES) 644.0 [M + H] ⁺ , LCMS RT = 0.977 分钟。		163

[1373] 实施例165

[1374] 本实施例描述了通过本发明的实施方案中的实施例1中所述的 测定法测量的式(I)的化合物对乳酸产生的抑制。参见表8。表8中的 乳酸活性由0至3个加号表示,如下:+++ <1μM; ++1-00μM; +10-57μM; 以及->57μM。

[1375] 表8

[1376]

化合物ID	乳酸活性
42	++
43	+
47	-
52	++
53	-
54	-
160	++
183	+++
189	++
203	+++

化合物ID	乳酸活性
206	++
207	++
212	-
213	-
214	++
215	+
217	++
219	++
221	+++
223	+++

化合物ID	乳酸活性
227	+++
229	-
230	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
237	++
239	+++
251	++

[1377]

化合物 ID	乳酸活性
252	++
257	+++
258	+++
259	+
260	++
261	++
262	+++
263	+
264	+++
265	++
266	-
267	+
268	-
269	+++
276	+++
281	+++
284	+++
288	+++
290	+++
294	+++
296	++
304	+
306	+++
307	+++
309	+++
310	+++
324	+++
326	+++
327	+
330	+++
331	+++
332	+++
336	+++
337	+++
338	+++
364	+++
365	+++
366	+++
367	+++
368	+
369	+
370	++

化合物 ID	乳酸活性
371	+++
372	++
373	+++
374	+++
375	++
376	+++
377	-
378	+++
379	+++
380	++
381	+++
382	+++
383	+++
384	+++
385	+++
386	+++
387	++
388	++
389	++
390	-
391	+++
393	-
394	+
395	+
396	++
397	++
398	+
399	-
400	+++
401	+++
402	+++
403	+++
404	+++
405	+++
406	++
407	+++
408	+++
409	++
410	+++
411	+++
412	++
413	+++

化合物 ID	乳酸活性
414	++
415	++
416	++
417	++
418	++
419	+++
420	-
421	++
422	+
423	+++
428	-
429	-
430	+++
431	+++
432	+++
433	+++
434	-
435	-
436	+++
437	+++
438	++
439	-
440	++
442	++
443	+++
444	+++
445	+++
446	+++
458	++
467	+++
468	++
469	++
470	++
471	++
472	+++
473	+++
477	+++
478	++
479	+++
480	+++
481	++
485	++

[1378]

化合物 ID	乳酸活性
501	++
502	++
503	++
504	++
505	++
506	++
507	++
508	++
509	+++
510	+++
511	++
512	+++
523	++
526	+
527	++
528	+++
542	++
543	++
544	++
545	+

[1379] 实施例167

[1380] 此实施例评估化合物42当在本发明的实施方案中作为乙酯前药（化合物141）口服施用时的药代动力学（PK）。

[1381] 化合物141是化合物42的乙酯前药。新鲜制备剂量制剂，其将 化合物42或化合物141包含在10%N-甲基-2-吡咯烷酮（NMP）、40% PEG400和50%的SOLUTOL™（30%）的水溶液中以提供1mg/mL的 浓度的化合物42或141。将剂量制剂在室温下搅拌并在制备后30分钟内使用。

[1382] 在给药前，喂养获自Si Bei Fu Laboratory Animal Technology有限公司的雄性CD1小鼠。在给药的第二天，小鼠的年龄为约7周-9 周并且体重约20g-30g。小鼠口服施用10mL/kg (10mg/kg) 的包含 化合物42或141的制剂。

[1383] 在给药后5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时以及24小时进行PK测量。对于样品收集，在每个 时间点由背侧跖静脉收集约0.03mL的血液。将所有血液样品转移到 包含2微升（ μ L）的1,000IU肝素作为抗凝剂的塑料微量离心管中。将 包含血液样品和抗凝血剂的收集管反转数次以适当混合管内容物，并且然后置于湿冰上，然后离心血浆。将血液样品在4℃下以4,000 g离心5分钟以获得血浆。将血浆样品储存在聚丙烯管中，在冰箱中 迅速冷冻，并保持在-75±15℃。使用LC/MS/MS方法分析血浆样 品。化合物42和142的峰值浓度（ $C_{\text{最大}}$ ）、曲线下面积（ $AUC_{\text{最终}}$ ）以及进入全身循环（F）的剂量分数在下表9中列出。

[1384] 表9

[1385]	化合物	C _{最大} (ng/mL)	AUC _{最终} (h•ng/mL)	F (%)
	42	159	1214	34
	141	851	2409	69

[1386] 本文所引用的所有参考文件,包括出版物、专利申请和专利,据此按照相同的程度以引用方式并入本文中,如同每个参考文件都 单个地和特别地表示为并入到本文中并且其全部内容都进行了陈 述。

[1387] 本文中描述了本发明的优选实施方案,其包括为发明者所知用 来执行本发明的最佳模式。阅读上述说明书后那些优选实施方案的 变型对于本领域普通技术人员可以变得明显。发明者希望技术人员 适当地采用此类变体,并且发明者意图以其它方式而不是如本文所 特别描述的来实施本发明。因此,本发明包括在随附的适用法律允 许的权利要求中叙述的主题的所有修改和等效物。此外,除非本文 另有指示或与上下文明显矛盾,否则在所有可能变体中的上述元素 的任何组合都涵盖在本发明内。