(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115068468 B
(45)授权公告日 2025.02.25

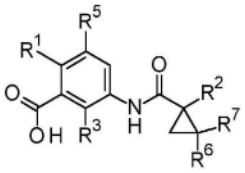
(21)申请号 202210783168.9
(22)申请日 2017.12.18
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115068468 A
(43)申请公布日 2022.09.20
(30)优先权数据
16206750.8 2016.12.23 EP
(62)分案原申请数据
201780087290.X 2017.12.18
(73)专利权人 拜耳制药股份公司
地址 德国柏林
(72)发明人 S·博伊尔勒 A·J·达文波特
C·施蒂森 J·纳格尔
N·施密特 A·罗特格里
I·格雷蒂克 A·劳施
J·克拉尔 T·迪尔克斯
(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 苏萌 钟守期
(51)Int.Cl.
C07D 333/60(2006.01)
A61K 31/4418(2006.01)
A61K 31/415(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/4164(2006.01)
A61K 31/426(2006.01)
A61K 31/416(2006.01)
A61K 31/4965(2006.01)
C07D 213/26(2006.01)
C07D 231/12(2006.01)
C07D 213/55(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
C07D 333/28(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 13/10(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
(56)对比文件
CN 103201276 A,2013.07.10
CN 104350053 A,2015.02.11
审查员 韩文
权利要求书3页 说明书497页 附图13页

(54)发明名称

作为缓激肽B1受体拮抗剂的羧酸芳族酰胺

(57)摘要

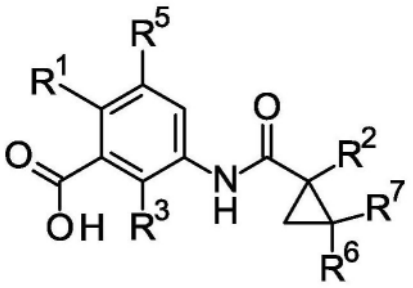
本发明涉及如本文所述和定义的通式(I)的羧酸芳族酰胺化合物,包含所述化合物的药物组合物和组合,以及所述化合物作为单一药剂或与其他活性成分组合用于制备治疗或预防疾病的药物组合物的用途。



(I)

CN 115068468 B

1.通式(I)的化合物：



(I)

或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、水合物或药学上可接受的盐，或它们的混合物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防疾病或疾病综合征或症状，其中所述疾病或疾病综合征或症状与疼痛和/或炎症相关并选自子宫内膜异位症或子宫内膜异位症相关的疼痛或子宫内膜异位症相关的症状，糖尿病性神经病变或糖尿病性神经病变疼痛或神经性疼痛的症状，和糖尿病性视网膜病变，其中所述的子宫内膜异位症相关的症状为痛经、性交困难、排尿困难或排便困难；所述的神经性疼痛的症状为自发发生的疼痛或响应于触摸发生的疼痛，其中

R^1代表：

• 苯基，

• 5-或6-元杂芳基，其中所述5-元杂芳基含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团，并且其中所述6-元杂芳基含有1或2个氮原子，或

• 含有1、2或3个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的双环8至10元杂芳基，

其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1至3个相同或不同的取代基R^{1a}取代，其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、NHR^4、$N(R^4)_2$、NH(C_3-C_7-环烷基)、卤素、CN、$NHSO_2R^4$、SO_2R^4、5至7元内酰胺、或含有1或2个选自NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的4-至7-元杂环烷基，和

其中，独立地，如果R^1代表5-元杂芳基或双环8至10元杂芳基，则所述R^1的每个环氮原子在存在时任选被取代基R^{1b}取代，其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、C_3-C_7-环烷基、SO_2R^4或含有1或2个选自NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的4-至7-元杂环烷基，和

如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基，

则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F，和

如果R^{1a}和/或R^{1b}代表4-至7-元杂环烷基，则所述4-至7-元杂环烷基的每个碳原子任选地被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代；

R^2代表：

• -$(CH_2)_p$-(C_5-C_7-环烷基),

• -$(CH_2)_p$-苯基,

• 6-元杂芳基,其中所述6-元杂芳基含有1或2个氮原子,

其中所述R^2任选在一个或多个碳原子处被1至3个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素、OH或CN,和

如果R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基,

则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、OR^4和F;

p代表0;

R^3代表H或F;

R^4代表任选被1-5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基;

R^5代表H、卤素、CN、C_1-C_5-烷基或-OC_1-C_5-烷基,其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基任选被1至5个氟原子取代;和

R^6和R^7独立地代表H或C_1-C_3-烷基,其中所述C_1-C_3-烷基任选被1-5个氟原子取代。

2.根据权利要求1所述的用途,其中

R^1代表含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团的5-元杂芳基,

其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

其中所述R^1的每个环氮原子在存在时独立地任选被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F。

3.根据权利要求1所述的用途,其中

R^1代表未取代的或在1位的氮原子处被取代基R^{1b}取代的吡唑-4-基,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,其中所述R^{1b}任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F。

4.根据权利要求1所述的用途,其中

R^6和R^7代表H。

5.根据权利要求1所述的用途,其中,

R^1代表吡唑基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

其中所述R^1的每个氮原子独立地任选被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-

C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代;

R^5代表H、F、Cl或甲基;和

R^6和R^7代表H。

6.根据权利要求1所述的用途,其中

R^3代表H;和

R^5代表H。

7.根据权利要求1所述的用途,其中

R^3代表H;和

R^5代表F。

作为缓激肽B1受体拮抗剂的羧酸芳族酰胺

[0001] 本申请是题为“作为缓激肽B1受体拮抗剂的羧酸芳族酰胺”的第201780087290.X号发明专利申请的分案申请。原申请对应国际申请PCT/EP2017/083290,申请日为2017年12月18日,优先权日为2016年12月23日。

技术领域

[0002] 本发明涉及如本文所述和定义的通式(I)的羧酸芳族酰胺,包含所述化合物的药理学组合物和组合,以及所述化合物作为唯一药剂或与其他活性成分组合用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗或预防疾病或病症和用于治疗与这些疾病相关的疼痛,特别是与炎症相关或至少部分由神经源性事件驱动的缓激肽B1受体相关的病症,例如与慢性疼痛或频繁疼痛病况相关的疾病(例如但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、痛风、炎性肠病和子宫内膜异位症),以及与缓激肽B1受体在受影响组织中的激活和/或上调相关的疾病(例如但不限于哮喘、各种组织中的纤维化或糖尿病)。

背景技术

[0003] 本发明涉及拮抗人缓激肽B1受体(基因名称BDKRB1,基因ID623)的作用的化合物。

[0004] 缓激肽B1受体是膜结合的G蛋白偶联受体,其与引发细胞内钙浓度增加的第二信使系统相关。主要信号传导通路与Gq蛋白和磷脂酶C相关(Leeb-Lundberg,L.M.等人,(2005),Pharmacol Rev 57(1):27-77)。缓激肽B1受体的激活已经显示出促疼痛(pro-algesic),促纤维化和促炎,而缓激肽B1受体拮抗剂在各种动物模型中具有明显的抗炎和镇痛作用(Gougat,J.B.等人,(2004),J Pharmacol Exp Ther 309(2):661-669;Dias,J.P.等人,(2007),Br J Pharmacol 152(2):280-287;Schuelert,N.等人,(2015),Eur J Pain 19(1):132-142)。由于缓激肽B1受体活性增加吸引和激活炎性白细胞的促炎细胞因子如IL-6和IL-8的基因表达和蛋白质水平,观察到增加PGE2(前列腺素2)水平并因此激活炎症相关的前列腺素途径、磷酸化和上调TRPV1(瞬时受体电位香草素1)受体,所述受体是疼痛转导和诱导神经源性炎症(发炎组织中的神经肽释放)的重要介质(Phagoo,S.B.等人,(1999).Mol Pharmacol 56(2):325-333;Westermann,D.等人,(2009),Diabetes 58(6):1373-1381;Walsh,D.A.等人,(2006),Curr Drug Targets 7(8):1031-1042;Farkas S.等人,(2011),Drugs of the Future 36(4):301-319)。缓激肽B1受体激动剂由活化的激肽释放酶-激肽系统内源性产生。该系统由循环激肽原、由组织损伤激活的普遍表达的蛋白水解酶激肽释放酶和由激肽原激活的激肽释放酶形成的激肽组成(Review Fincham,C.I.等人,(2009),Expert Opin Ther Pat 19(7):919-941)。这些激肽(例如缓激肽,胰激肽(kalidin),des-Arg9-缓激肽,des-Arg10-胰激肽)是介导血管和疼痛对组织损伤的反应的促炎肽,具有心血管稳态、收缩或松弛平滑肌、炎症和伤害感受的功能。它们通过与称为缓激肽受体1和2的两类G蛋白偶联受体相互作用而发挥其大部分作用。激肽受体的分类最初是通过最初在20世纪70年代末进行的药理学研究实现的。在20世纪90年代,通过克隆和遗传缺失研究进一步证实了缓激肽B1受体和B2受体的存在(Menke,J.G.等人(1994),J Biol

Chem 269(34):21583-21586)。过去30年对激肽系统的研究表明,缓激肽B1受体和B2受体都参与疼痛和炎症(Leeb-Lundberg,L.M.等人,(2005),Pharmacol Rev 57(1):27-77;Marceau,F.(2005),Trends Pharmacol Sci 26(3):116-118;Marceau,F.(2004),Nat Rev Drug Discov 3(10):845-852;Chen,J.J.等人,(2007),Expert Opin Ther Targets 11(1):21-35)。

[0005] 已经证明B2受体在大多数哺乳动物组织中以组成型方式广泛表达。相反,缓激肽B1受体在正常条件下不能在很大程度上组成型表达,但在各种炎性条件下(如哮喘、关节炎和骨关节炎、败血症和1型糖尿病)以及被一些神经病理学疾病(如癫痫、中风和多发性硬化)上调。缓激肽B1受体上调可以例如由IL-1β(Phagoo,S.B.等人,(1999),Mol Pharmacol 56(2):325-333)和缓激肽B2受体激活(NF-kB激活导致成纤维细胞中IL1b表达)诱导(Leeb-Lundberg,L.M.等人,(2005),Pharmacol Rev 57(1):27-77)。

[0006] 一旦上调,缓激肽B1受体在神经元、巨噬细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞和血管内皮上表达(Fincham,C.I.等人,(2009),Expert Opin Ther Pat 19(7):919-941)。最近的研究结果表明,在外周和中枢神经系统中表达的缓激肽B1受体参与炎性疼痛的进程(Schuelert,N.等人(2015).Eur J Pain 19(1):132-142)。

[0007] 与缓激肽B2受体和许多其他GPCR(G蛋白偶联受体)相反,缓激肽B1受体不显示激动剂诱导的内化或相关的脱敏(Prado,G.N.等人,(2002),J Cell Physiol 193(3):275-286;Eisenbarth,H.等人,(2004),Pain 110(1-2):197-204)。缓激肽B1受体的激活触发受体的自动诱导。这可能导致炎性或疼痛诱导过程的增强。

[0008] 因此,已经提出缓激肽B1受体具有关键作用,包括但不限于涉及糖尿病、纤维化、炎症、神经炎症、神经变性、炎性疼痛和神经性疼痛的几种慢性疾病(Campos,M.M.等人(2006),Trends Pharmacol Sci27(12):646-651;Wang,P.H.等人(2009),Int Immunopharmacol 9(6):653-657;Passos,G.F.等人(2013),Am J Pathol 182(5):1740-1749;Gobeil,F.等人(2014),Peptides 52:82-89;Huart,A.(2015),Front Pharmacol 6:8)。缓激肽B1受体激活对炎症和疼痛过程的贡献得到了缓激肽B1受体敲除小鼠对伤害性和促炎性刺激的反应大大降低的证据支持(Ferreira,J.等人(2001),Neuropharmacology 41(8):1006-1012;Ferreira,J.等人(2005),J Neurosci 25(9):2405-2412)。缓激肽B1受体阻断对炎症相关疾病的治疗影响进一步得到许多炎性和神经性疼痛模型中显示的缓激肽B1受体拮抗剂的药理学性质的支持(Gougat,J.B.等人 (2004),J Pharmacol Exp Ther 309(2):661-669;Fox,A.等人(2005),Br JPharmacol 144(7):889-899)。

[0009] 在疾病状态下诱导缓激肽B1受体表达的事实明显提高了缓激肽B1受体拮抗剂的治疗用途应该没有不希望的副作用的可能性。因为预期的正风险效益比,所以该性质支持缓激肽B1受体拮抗剂适用于治疗良性疾病如子宫内膜异位症。伤害性疼痛和神经性疼痛的患者群体很大,并且由需要缓解疼痛的单独疾病趋势驱动。19%的成年欧洲人出现中度至重度强度的慢性疼痛,严重影响其社交和工作生活质量(Breivik等人,Eur J Pain.2006May;10(4):287-333)。不幸的是,目前对疼痛的治疗仅部分有效,并且许多导致改变生活方式,使人衰弱和/或产生危险的副作用。例如,非甾体类抗炎药(NSAIDS)如阿司匹林、布洛芬和吲哚美辛对炎性疼痛有中等效果,但它们也具有肾毒性,高剂量往往会引起胃肠道刺激、溃疡、出血、混乱和增加心血管风险。值得注意的是,由于存在心肌梗塞和中风

的风险,Vioxx于2004年退出市场。阿片类药物治疗的患者经常出现意识模糊和便秘,长期服用阿片类药物与耐受性和成瘾有关。局部麻醉剂如利多卡因和美西律同时抑制疼痛并导致正常感觉丧失。此外,当全身使用时,局部麻醉剂与不良心血管效应相关。因此,目前对慢性疼痛的治疗普遍存在未满足的需求。

[0010] 特别是在妇科治疗领域,子宫内膜异位症是与严重影响患者生活质量的慢性盆腔疼痛相关的疾病。在全球范围内,大约11%的15-49岁女性受到子宫内膜异位症的影响,另外6%的女性患有提示子宫内膜异位症的症状。子宫内膜异位症的主要症状是慢性或频繁的盆腔疼痛、性交困难、排便困难、排尿困难和生育力低或不孕。这些症状严重影响患者的生活质量。该疾病的诊断涉及完整的病史、体格检查和腹腔镜检查。由于子宫内膜异位症的最终证实只能是侵入性的,并且症状通常是非特异性的,从初始症状到诊断子宫内膜异位症的平均时间约为7-10年。因此,子宫内膜异位症的诊断不足,受影响的妇女人数可能比预期的要高得多。最近公布的EndoCost研究表明,每名妇女生产力损失6,298欧元的费用是每名妇女3,113欧元的医疗保健费用的两倍,主要是由于手术和监测访问(Gao,X.等人(2006),Fertil Steril 86(6):1561-1572;Simoens S等人,Hum Reprod(2012),27(5):1292-9;De Graaff A等人,(2013),Hum Reprod;28(10):2677-85)。

[0011] 子宫内膜异位症的特征在于子宫腔外的子宫内膜组织的生长,在身体的受影响部位形成良性肿瘤(病变)。根据病变部位,观察疼痛症状的神经支配严重程度。在受影响的组织和腹膜组织中观察到的各种炎症标志物的上调强调了该疾病的炎性特征(Stratton,P.等人(2011),Hum Reprod Update 17(3):327-346;Gao,X.等人(2006),Fertil Steril 86(6):1561-1572;Laux-Biehlmann等人(2015),Trends Pharmacol Sci 36(5):270-276)。

[0012] 通过免疫组织化学(IHC)染色在子宫内膜异位症病变中鉴定出缓激肽B1受体(Yoshino等人,Journal of Reproductive Immunology 112(2015)121-140;www.proteinatlas.org)和受影响组织中缓激肽B1受体mRNA表达的分析显示与子宫内膜异位症患者报告的疼痛严重程度呈正相关。描述缓激肽B1受体在影响子宫内膜异位症小鼠模型结果中的作用的数据(Jingwei,C.等人(2015),J Tradit Chin Med 35(2):184-191)进一步支持用缓激肽B1受体拮抗剂治疗子宫内膜异位症的概念。

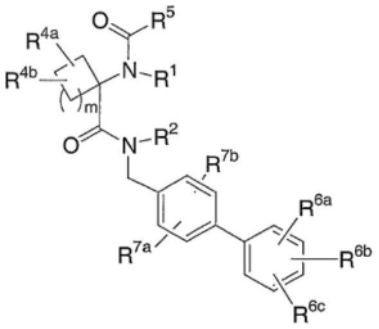
[0013] 疑似子宫内膜异位症最初用非甾体类抗炎药(NSAID)或复方口服避孕药(COC)治疗,这些药物的使用超出了标签的范围。该程序延迟了子宫内膜异位症的诊断。腹腔镜检查是子宫内膜异位症诊断的金标准,当初始治疗方案失败时进行。在腹腔镜检查期间,子宫内膜异位病变被消融。然而,该程序伴随着高复发率。大约70%的接受治疗的患者具有不受控制的持续症状。目前,在COC和孕激素失败的COC/P(复方口服避孕药/孕激素,Combined Oral Contraceptives/Progestin)无应答子宫内膜异位症患者中没有可用的长期药物。使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂进行治疗仅被批准用于短期治疗(6个月),该激动剂用作二线治疗(没有优于一线的证据)。施用GnRH激动剂后,全身雌二醇水平被抑制高达90%,导致化学去势,和更年期副作用如骨量减少和潮热。因此,迫切需要对COC/P无应答子宫内膜异位症患者具有降低的副作用和高功效的新的和长期的治疗方案。

[0014] 在此背景下,缓激肽B1受体拮抗剂对于治疗与炎症相关或至少部分由神经源性事件驱动的病症具有价值,例如与慢性疼痛或频繁疼痛病况相关的疾病,例如但不限于骨关节炎(Kaufman,G.N.等人,(2011),Arthritis Res Ther 13(3):R76),类风湿性关节炎

(Cassim,B.等人,(2009),Rheumatology 48(5):490-496),痛风(Silva,C.R.等人,(2016),Ann Rheum Dis 75(1):260-268),烧伤和晒伤(Eisenbarth,H.等人,(2004),Pain 110(1-2):197-204),炎性肠病,子宫内膜异位症(Yoshino等人,Journal of Reproductive Immunology 112(2015)121-140;Laux-Biehlmann等人,(2015),Trends Pharmacol Sci 36(5):270-276;Jingwei,C.等人,(2015),J Tradit Chin Med 35(2):184-191),先兆子痫(Moyes,A.J.等人,(2014),Hypertens Pregnancy 33(2):177-190),糖尿病性神经病变(Dias,J.P.等人,(2007),Br J Pharmacol 152(2):280-287),包括与1型糖尿病和2型糖尿病相关的神经病,心脏炎症(Westermann,D.等人,(2009),Diabetes 58(6):1373-1381),肾脏炎症(Bascands,J.等人,(2009),Biochem Biophys Res Commun 386(2):407-412),胰腺炎,以及与缓激肽B1受体在受影响组织中激活和/或上调相关的疾病,例如但不限于哮喘和咳嗽(Bertram,C.M.等人,(2009),J Leukoc Biol 85(3):544-552),动脉粥样硬化,糖尿病(Dias,J.P.等人,(2012),J Cardiovasc Pharmacol 60(1):61-69),脂肪过多,包括代谢综合征(Dias,J.P.等人,(2012),Diabetes Obes Metab 14(3):244-253),与肌肉萎缩有关的疾病,包括恶病质(Parreiras,E.S.L.T等人,(2014),Clin Sci 127(3):185-194),不限于癌症恶病质,神经性疼痛(Luiz,A.P.等人,(2015),Neuroscience 300:189-200),瘙痒或发痒(Hosogi,M.等人,(2006),Pain 126(1-3):16-23),癌症(da Costa,P.L.等人,(2014),Cancer Lett 345(1):27-38),神经退行性疾病,如肌萎缩侧索硬化症(ALS)或阿尔茨海默病(Lacoste等人,(2013)J Neuroinflammation 10:57),心脏纤维化(Westermann,D.等人,(2009),Diabetes 58(6):1373-1381),肾纤维化(Huart,A.等人,(2015),Front Pharmacol 6:8)和肺组织纤维化,膀胱过度活动综合征和膀胱炎(Forner,S.等人,(2012),Br J Pharmacol 167(8):1737-1752和Belichard,P.等人,(1999),Br J Pharmacol 128(1):213-219),伤口愈合受损或疼痛(Schremmer-Danninger,E.等人,(2004),Biol Chem 385(11):1069-1076)和败血症(Murugesan,P等人,(2016),J Infect Dis 213(4):532-540)。

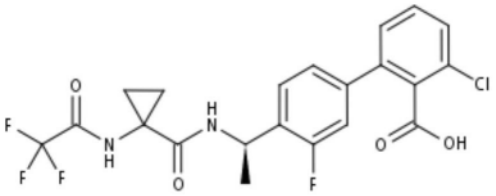
[0015] 现有技术中已知几种新的缓激肽B1受体拮抗剂(Expert Opinion on Therapeutic Patents(2012),22:12,1443-1452)。描述了用于发现新的缓激肽B1受体拮抗剂的各种方法,特别是肽结构和小分子。特别是,在过去的十年中,研究了作为两种主要类型的小分子的芳基磺酰胺类和所谓的环丙基-甲酰胺类。

[0016] WO2003/065789(Merck)公开了以下通式的缓激肽B1受体拮抗剂或反向激动剂

[0017] 

[0018] 它们可用于治疗或预防与缓激肽B1途径相关的症状如疼痛和炎症。

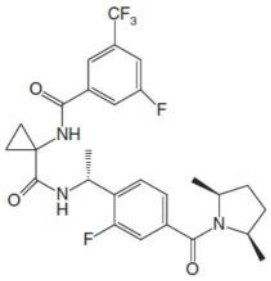
[0019] Merck正在开发缓激肽B1受体拮抗剂MK-0686(结构如下所示)

[0020] 

MK-0686

[0021] 用于潜在治疗疼痛和炎症。启动了在患有骨关节炎和患有带状疱疹后神经痛的对象中的几项II期试验。Merck认为,由于代谢不稳定,该化合物具有次优的药代动力学特征。

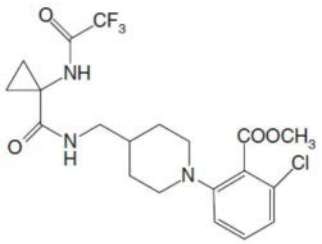
[0022] Jerini AG(现在为Shire Group)研究了活性缓激肽B1受体拮抗剂,例如(参见WO2009/036996)

[0023] 

,

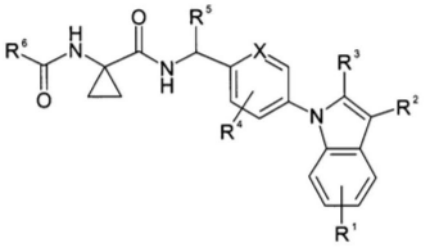
[0024] 据报道,除了其活性和可接受的渗透特征外,其在大鼠中具有合理的水溶性和药代动力学特征,而其人体代谢稳定性仍然很差(Schaudt M,Locardi E,Zischinsky G等人,Bioorg Med Chem Lett 2010;20:1225-8)。Jerini将环丙基-甲酰胺部分替换为氨基脲或五元二氨基-杂环或甚至羟基脲,而没有任何解释。

[0025] 以芳基磺酰胺类化合物作为缓激肽B1受体拮抗剂开始,Boehringer Ingelheim报告了几种环丙基-甲酰胺类化合物,这些化合物来自其进一步开发的化合物,如具有下列结构

[0026] 

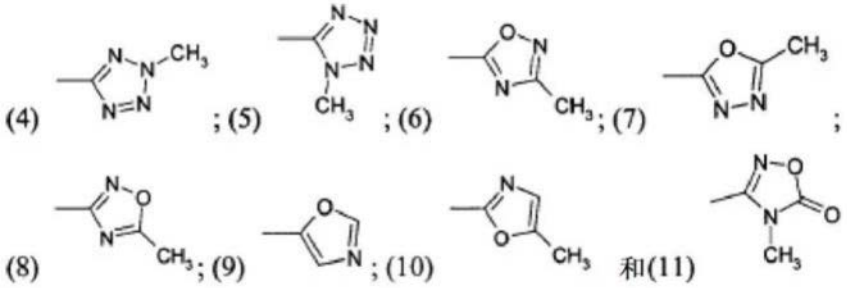
[0027] 或者与在表达人B1R的CHO细胞上测量的具有最高结合亲和力的那些相关(Expert Opinion on Therapeutic Patents(2012),22:12,1443-1452)。

[0028] 在WO2012/059776中,Gedeon Richter报道了下式的环丙基-甲酰胺类化合物

[0029] 

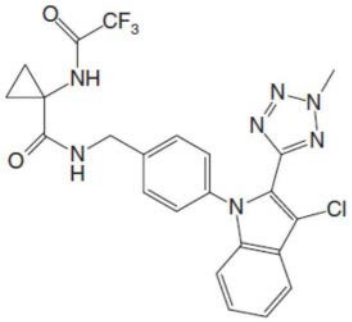
,

[0030] 其中R^3选自(1)-COOR;(2)-CN;(3)-$CONR^aR^b$;

[0031] 

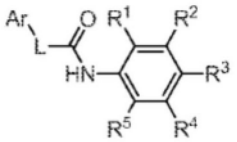
。

[0032] 大多数化合物对人重组缓激肽受体(在CHO细胞中表达)具有低于20nM的K_i值。公开了几种吲哚基化合物,并由以下化合物代表:

[0033] 

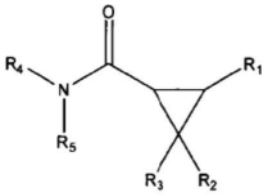
。

[0034] 在WO2012/112567(Georgetown University)中公开了下式的ATP/GTP结合蛋白样2(AGBL2)的小分子抑制剂

[0035] 

[0036] 其中Ar是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;L不存在或是-(CHR^6)-,其中R^6是取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;和R^1、R^2、R^3、R^4和R^5各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的羰基,或取代或未取代的羧基。描述了可用于治疗或预防癌症和神经病症的方法的化合物。没有具体公开具有羧酸基团和环丙基部分的芳族酰胺。

[0037] WO2012/103583(Bionomics)公开了式(I)的1,2-环丙基-甲酰胺化合物

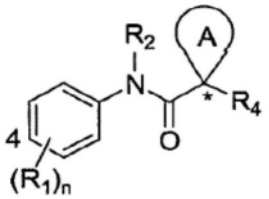
[0038] 

(I)

[0039] 其中R^4选自任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基或任选取代的芳基,R^5选自氢或任选取代的烷基。这些化合物可用于α7烟碱型乙酰胆碱受体(α7nAChR)的正调节。WO2012103583的公开内容还涉及这些化合物在治疗或预防广泛的其中α7nAChR的正调节是有利的疾病中的用途,所述疾病包括神经变性和神经精神疾病和炎性疾病。没有公开1,1-

环丙基-甲酰胺化合物。

[0040] WO2007/087066(Vertex)公开了新化合物及其药学上可接受的组合物,其可用作ATP-结合盒("ABC")转运蛋白或其片段(包括囊性纤维化跨膜传导调节因子("CFTR"))的调节剂,所述化合物具有苯甲酰胺核心结构(I)

[0041] 

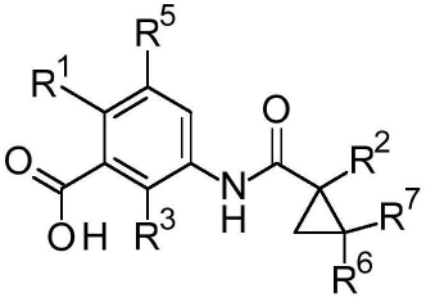
I

[0042] 其中环A是任选取代的脂环族基或任选取代的杂脂环族基,其中与C*相邻的环A的原子是碳原子。R_4是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。R^1独立地是任选取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{10}元脂环族基或任选取代的4至10元杂脂环族基、羧基、酰氨基、氨基、卤素或羟基,条件是至少一个R^1是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,并且所述R^1连接在苯环的3-或4-位。未公开本发明的化合物。

[0043] 因此,上述现有技术没有描述如本文所述和定义的并且如下文中称为"本发明化合物"的如本文所定义的本发明的通式(I)的化合物或其异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐,或它们的混合物,或其药理活性。

发明内容

[0044] 本发明涵盖通式(I)的化合物:

[0045] 

(I)

[0046] 或其异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐,或它们的混合物,

[0047] 其中

[0048] R^1代表:

[0049] • 苯基,

[0050] • 5-或6-元杂芳基,其中所述5-元杂芳基含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团,并且其中所述6-元杂芳基含有1或2个氮原子,或

[0051] • 含有1、2或3个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的双环8至10元杂芳基,

[0052] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1至3个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-

C_7-环烷基、NHR^4、$N(R^4)_2$、$NH(C_3-C_7$-环烷基)、卤素、CN、$NHSO_2R^4$、SO_2R^4、5至7元内酰胺、或含有1或2个选自NH、$-NR^4$、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的4-至7-元杂环烷基,和

[0053] 其中,独立地,如果R^1代表5-元杂芳基或双环8-10元杂芳基,则所述R^1的每个环氮原子在存在时任选被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、C_3-C_7-环烷基、SO_2R^4或含有1或2个选自NH、$-NR^4$、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的4-至7-元杂环烷基,和

[0054] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、$-OC_1-C_5$-烷基或$-OC_3-C_7$-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0055] 则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、$-OC_1-C_5$-烷基或$-OC_3-C_7$-环烷基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F,和

[0056] 如果R^{1a}和/或R^{1b}代表4-至7-元杂环烷基,则所述4-至7-元杂环烷基的每个碳原子任选地被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代;

[0057] R^2代表:

[0058] • -$(CH_2)_p$-(C_5-C_7-环烷基),

[0059] • -$(CH_2)_p$-苯基,

[0060] • 5-或6-元杂芳基,其中所述5-元杂芳基含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团,并且其中所述6-元杂芳基含有1或2个N,或

[0061] • 含有1、2或3个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的双环8至10元杂芳基,

[0062] 其中所述R^2任选在一个或多个碳原子处被1至3个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、$-OC_1-C_5$-烷基、$-OC_3-C_7$-环烷基、卤素、OH或CN,和

[0063] 其中,独立地,如果R^2代表5-元杂芳基或双环8-至10-元杂芳基,则所述R^2的每个环氮原子在存在时任选地被取代基R^{2b}取代,其中R^{2b}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基或-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基),和

[0064] 如果R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、$-OC_1-C_5$-烷基或$-OC_3-C_7$-环烷基和/或如果R^{2b}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基或-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基),

[0065] 则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、$-OC_1-C_5$-烷基和$-OC_3-C_7$-环烷基独立地任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自OH、OR^4和1至5个氟原子;

[0066] p 0或1;

[0067] R^3代表H或F;

[0068] R^4代表任选被1-5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基;

[0069] R^5代表H、卤素、CN、C_1-C_5-烷基或$-OC_1-C_5$-烷基,其中所述C_1-C_5-烷基和$-OC_1-C_5$-烷基任选被1至5个氟原子取代;和

[0070] R^6和R^7代表H或C_1-C_3-烷基,其中所述C_1-C_3-烷基任选被1-5个氟原子取代。

[0071] 本发明进一步涉及包含所述化合物的药物组合物和组合,涉及所述化合物用于制备用于治疗或预防疾病或病症和治疗与这些疾病相关的疼痛以及治疗与这些疾病相关的炎症的药物的用途。此外,本发明涉及包含所述化合物的药物组合物和组合,涉及所述化合物用于治疗或预防疾病或病症和治疗与这些疾病相关的疼痛以及治疗与这些疾病相关的炎症的用途。

[0072] 现已发现所述本发明的化合物具有令人惊讶且有利的性质,这构成了本发明的基础。

[0073] 特别地,已经令人惊讶地发现所述本发明的化合物有效抑制缓激肽B1受体。因此,本发明特别涉及用于治疗或预防以下疾病或病症的所述化合物:

[0074] 疼痛和炎症,特别是以下的任何一种

[0075] • 内脏疼痛,例如与胰腺炎,间质性膀胱炎,膀胱疼痛综合征,肾绞痛或前列腺炎有关,慢性盆腔疼痛或与浸润性子宫内膜异位症有关的疼痛;

[0076] • 神经性疼痛,例如带状疱疹后神经痛,急性带状疱疹疼痛,与神经损伤有关的疼痛,痛包括外阴痛,幻肢痛,与根性撕脱有关的疼痛,与神经根病有关的疼痛,疼痛性创伤性单神经病,疼痛性嵌压性神经病,与腕管综合征有关的疼痛,尺骨神经病,与跗管综合征有关的疼痛,疼痛性糖尿病性神经病变,疼痛性多发性神经病,三叉神经痛或与家族性淀粉样多发性神经病有关的疼痛;

[0077] • 在任何水平的神经系统下可能由几乎任何病变引起的中枢性疼痛综合征,包括但不限于与中风,多发性硬化和脊髓损伤有关的疼痛;和

[0078] • 术后疼痛综合征(包括乳房切除术后疼痛综合征,开胸术后疼痛综合征,残端疼痛),骨关节疼痛(骨关节炎),脊柱疼痛(包括急性和慢性下腰痛,颈痛,与椎管狭窄有关的疼痛),肩痛,重复运动疼痛,牙痛,与喉咙痛有关的疼痛,癌痛,烧伤疼痛包括晒伤,肌筋膜疼痛(与肌肉损伤有关的疼痛,纤维肌痛),术后和围手术期疼痛(包括但不限于普通外科,整形外科和妇科手术);和

[0079] • 急性和慢性疼痛,慢性盆腔疼痛,子宫内膜异位症相关疼痛,痛经相关疼痛(原发性和继发性),与子宫肌瘤相关的疼痛,外阴痛相关疼痛,以及与心绞痛相关的疼痛,或不同来源的炎性疼痛(包括但不限于与骨关节炎,类风湿性关节炎,风湿性疾病,腱鞘炎,痛风,强直性脊柱炎和滑囊炎相关的疼痛);

[0080] 和选自以下任何一种或与其相关的疾病:

[0081] • 妇科病症和/或疾病,或负面影响女性健康的效应和/或症状,包括子宫内膜异位症,子宫肌瘤,先兆子痫,激素缺乏,子宫痉挛或月经量大;

[0082] • 呼吸系统或排泄系统,包括任何炎性高反应性气道,与气道疾病相关的炎性事件,如慢性阻塞性肺病,哮喘,包括过敏性哮喘(特应性或非特应性)以及运动诱发的支气管收缩,职业性哮喘,病毒或细菌恶化哮喘,其他非过敏性哮喘和婴儿喘息综合征,慢性阻塞性肺病,包括肺气肿,成人呼吸窘迫综合征,支气管炎,肺炎,咳嗽,肺损伤,肺纤维化,过敏性鼻炎(季节性和常年性),血管运动性鼻炎,血管性水肿(包括遗传性血管性水肿和药物引起的血管性水肿,包括由血管紧张素转换酶(ACE)或ACE/中性内肽酶抑制剂如奥马曲拉引起的血管性水肿),尘肺病,包括铝尘肺,炭肺,石棉沉滞症,石末肺,鸵鸟毛尘肺,铁尘肺,矽肺病,烟尘肺和棉尘肺,肠疾病包括克罗恩病和溃疡结肠炎,肠易激综合征,胰腺炎,肾炎,

膀胱炎(间质性膀胱炎),膀胱疼痛综合征,肾纤维化,肾功能衰竭,膀胱活动过度和膀胱过度活动症;

[0083] • 皮肤病,包括瘙痒,发痒,炎性皮肤病症,包括牛皮癣,湿疹和特应性皮炎;

[0084] • 关节或骨骼的疾病,包括类风湿性关节炎,痛风,骨质疏松症,骨关节炎和强直性脊柱炎;

[0085] • 中枢和周围神经系统的疾病,包括神经退行性疾病,包括帕金森氏症和阿尔茨海默病,肌萎缩侧索硬化症(ALS),癫痫,痴呆,头痛包括丛集性头痛,偏头痛包括预防和急性用途,中风,闭合性头部创伤和多发性硬化;

[0086] • 感染,包括HIV感染和结核病;

[0087] • 与以下相关的创伤:水肿包括脑水肿,烧伤,晒伤和扭伤或骨折;

[0088] • 中毒,包括铝尘肺,炭肺,石棉沉滞症,石末肺,鸵鸟毛尘肺,铁尘肺,矽肺病,烟尘肺和棉尘肺葡萄膜炎;

[0089] • 糖尿病集群或代谢如1型糖尿病,2型糖尿病,糖尿病性血管病变,糖尿病性神经病变,糖尿病性视网膜病变,毛细血管后阻力或与胰岛炎相关的糖尿病症状(如高血糖,利尿,蛋白尿和增加的亚硝酸盐和激肽释放酶尿排泄),糖尿病性黄斑水肿,代谢综合征,胰岛素抵抗,肥胖,脂肪或肌肉代谢;

[0090] • 与以下任一种相关或由其引起的恶病质:癌症,AIDS,乳糜泻,慢性阻塞性肺病,多发性硬化,类风湿性关节炎,充血性心力衰竭,肺结核,家族性淀粉样多发性神经病,汞中毒(肢端痛)和激素缺乏;

[0091] • 心血管系统包括充血性心力衰竭,动脉粥样硬化,充血性心力衰竭,心肌梗塞和心脏纤维化;和

[0092] • 其他病况,包括原发性腹膜炎,继发性腹膜炎,感染性休克,败血症,肌肉萎缩,胃肠道痉挛,良性前列腺增生和肝脏疾病,如非酒精性和酒精性脂肪性肝病,非酒精性和酒精性脂肪性肝炎,肝纤维化,或肝硬化。

[0093] 另外,本发明化合物减少炎症相关细胞因子如IL-6和IL-8的释放。因此,本发明还涉及减少炎症相关细胞因子产生的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的本发明化合物的步骤。本发明还涉及如本文所定义的本发明化合物,其用于治疗与炎症相关细胞因子释放增加相关的疾病,优选与IL-6和/或IL-8的释放增加相关的疾病。

附图说明

[0094] 图1:化合物实施例3对大鼠4天子宫内膜异位症模型中病变中的PCNA表达的影响

[0095] 图2:化合物实施例3对大鼠4天子宫内膜异位症模型中病变中的肿瘤坏死因子(TNF)α的影响

[0096] 图3:化合物实施例3对大鼠4天子宫内膜异位症模型中病变中的白细胞介素1(IL-1)β的影响

[0097] 图4:化合物实施例3对大鼠4天子宫内膜异位症模型中病变中的白细胞介素6(IL-6)的影响

[0098] 图5:化合物实施例3对大鼠15天子宫内膜异位症模型中病变中的白细胞介素1(IL-1)α的影响

[0099] 图6:化合物实施例3对大鼠15天子宫内膜异位症模型中病变中的白细胞介素1(IL-1)β的影响

[0100] 图7:化合物实施例3对反映小鼠腹膜炎模型中中性粒细胞流入的过氧化物酶信号的影响

[0101] 图8:化合物实施例3对STZ模型(温板)中的热刺激的影响

[0102] 图9:化合物实施例3对膀胱过度活动症的功效(测量为排尿次数/小时)

[0103] 图10:转移至代谢笼后4至10小时排尿的平台期的AUC

[0104] 图11:标准化的膀胱重量

[0105] 图12:收缩间的间隔

[0106] 图13:膀胱收缩的最大压力

[0107] 图14:化合物实施例3处理对大鼠AIA模型中关节炎严重性的影响。在CFA注射当天(第0天)和之后每日(A)或在显示第一症状后(>第8天)每周三次(B)评估疾病活动性评分(A)和关节厚度(B)。与诱导关节炎一起开始用化合物实施例3(60、15或3mg/kg QD)的处理。健康对照组(对照)和AIA组(AIA)仅用媒介物处理。数据显示为每组n＝8只大鼠的平均值±SD。ANOVA和Dunett检验,*p<0.05;**p<0.01;***p<0.005;****p<0.001,与AIA组相比。

[0108] 图15:化合物实施例3处理对大鼠AIA模型中痛觉过敏的影响。在CFA注射当天(第0天)和显示第一症状后(>第8天)每周3次测定握力。与诱导关节炎一起开始用化合物实施例3(60、15或3mg/kg QD)的处理。健康对照组(对照)和AIA组(AIA)仅用媒介物处理。数据显示为每组n＝8只大鼠的平均值±SD。ANOVA和Dunett检验,*p<0.05;**p<0.01;***p<0.005;****p<0.001,与AIA组相比。

[0109] 图16:CCI模型的操作和处理的示意性描述。

具体实施方式

[0110] 术语“取代的”是指指定原子或基团上的一个或多个氢原子被来自所示群组的选择替代,条件是不超过现有环境下指定原子的正常价。取代基和/或变量的组合是允许的。

[0111] 术语“任选取代的”是指取代基的数目可以等于或不等于零。除非另有说明,否则任选取代的基团可以被与能够适应在任何可用的碳或氮或硫原子上用非氢取代基替代氢原子的一样多的任选的取代基取代。通常,当存在时,任选的取代基的数量可以是1、2、3、4或5,特别是1、2或3。

[0112] 如本文所用,术语“一个或多个”,例如在本发明的通式(I)化合物的取代基的定义中,是指“一个或多个直至最大可能的量”,例如,如果术语是指“C_7-环烷基”的碳原子,其是指“1、2、3、4、5、6或7”。特别是,“一个或多个”表示“1、2、3、4或5个,特别是1、2、3或4个,更特别是1、2或3个,甚至更特别是1或2个”。

[0113] 当根据本发明的化合物中的基团被取代时,除非另有说明,否则所述基团可以是被一个或多个取代基单取代的或多取代的。在本发明的范围内,重复出现的所有基团的含义彼此独立。根据本发明的化合物中的基团可以被一个、两个或三个相同或不同的取代基取代,特别是被一个取代基取代。

[0114] 当在说明书中使用时,术语“包括”包括但不限于“由.....组成”。

[0115] 本文本中提及的术语优选具有如下含义:

[0116] 术语“卤素原子”、“卤素”、“卤代-”或“卤-”应理解为是指氟、氯、溴或碘原子,优选氟或氯原子。

[0117] 术语“C_1-C_5-烷基”是指具有1、2、3、4或5个碳原子的直链或支链饱和单价烃基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基或1,1-二甲基丙基或其异构体。

[0118] 术语“C_1-C_3-烷基”是指具有1、2或3个碳原子的直链或支链饱和单价烃基(“C_1-C_3-烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0119] 术语“-OC_1-C_5-烷基”是指通过氧原子连接的直链或支链饱和单价基团,其中术语“C_1-C_5-烷基”如上述定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或异戊氧基,或其异构体。基团开头的连字符表示所述OC_1-C_5-烷基与分子的其余部分的连接点。

[0120] “C_3-C_7-环烷基”应理解为是指饱和单价单环或双环烃环,其含有3、4、5、6或7个碳原子。所述C_3-C_7-环烷基是例如单环烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,或双环烃环,例如双环[2.2.1]庚基或双环[3.2.0]庚基。特别是,所述环含有3、4或5个碳原子(“C_3-C_5-环烷基”)或5、6或7个碳原子(“C_5-C_7-环烷基”)。

[0121] 根据定义,术语“双环环烷基”包括螺环烷基、桥连和稠合双环烷基。

[0122] 术语“螺环烷基”是指饱和的单价双环烃基,其中两个环共享一个共同的环碳原子,并且其中所述双环烃基含有5、6或7个碳原子,所述螺环烷基可以通过除螺碳原子之外的任何一个碳原子连接到分子的其余部分上。所述螺环烷基是,例如,螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基或螺[2.4]庚基。

[0123] 术语“稠合双环烷基”是指总共具有6或7个环原子的双环饱和烃环,其中两个环共享两个相邻的环原子。

[0124] 所述稠合环烷基是,例如,双环[3.1.0]己基或双环[3.2.0]庚基。

[0125] 术语“桥连双环烷基”是指总共具有6或7个环原子的双环饱和烃环,其中两个环共有两个不相邻的共同环原子。

[0126] 所述桥连环烷基是,例如,双环[2.1.1]己基或双环[2.2.1]庚基。

[0127] 术语“-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)”应理解为如上定义的C_3-C_7-环烷基,其通过所述C_3-C_7-环烷基的任何碳原子连接至如上定义的C_1-C_3-烷基的任何原子。该基团开头的连字符表示所述(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)基团与分子其余部分的连接点。所述(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)基团是,例如,环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、2-环丙基乙基、1-环丙基乙基、2-环丁基乙基、1-环丁基乙基、2-环戊基乙基、1-环戊基乙基、2-环丁基丙基或1-环丁基丙基。

[0128] 术语“-OC_3-C_7-环烷基”是指饱和的单价单环基团,其含有3、4、5、6或7个碳原子,其中术语“C_3-C_7-环烷基”如上所定义,例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基或环庚氧基。

[0129] 术语“杂环烷基”应理解为是指具有指定的环原子数的饱和的单价单环或双环烃环,其中烃环的一个或两个环原子被一个或两个独立地选自NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团替代,其中R^4代表任选被1-5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基。

[0130] 在本发明的上下文中,4-至7-元杂环烷基是指总共具有4、5、6或7个环原子的单环

或双环饱和杂环,其含有一个或两个相同或不同的来自系列NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的环杂原子或含杂原子的基团,其中R^4代表任选被1-5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基。所述4-至7-元杂环烷基可以通过环碳或氮原子与分子的其余部分结合。

[0131] 如果存在所述氮原子,则所述杂环烷基可通过碳或氮原子与分子的其余部分连接。

[0132] 单环杂环烷基的实例是氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、1,1-二氧化硫杂环戊烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,3-噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,2-氧氮杂环己烷基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基和1,4-氧氮杂环庚烷基。

[0133] 特别地,不限于此,所述杂环烷基可以是4-元环,例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷基,或5-元环,如四氢呋喃基、二氧杂环戊烷基、硫杂环戊烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,1-二氧化硫杂环戊烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基,或6-元环,如四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基或1,2-氧氮杂环己烷基,或7-元环,如氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基。

[0134] 根据定义,术语“双环杂环烷基”包括杂螺环烷基、稠合和桥连的杂双环烷基。

[0135] 术语“杂螺环烷基”是指具有总共6或7个环原子的双环饱和杂环,其中两个环共有一个共同的环碳原子,其中“杂螺环烷基”含有一个或两个相同或不同的来自系列NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的环杂原子或含杂原子的基团,其中R^4代表任选被1-5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基;所述杂螺环烷基可以通过除了螺碳原子之外的任何一个碳原子或在存在时氮原子与分子的其余部分连接。

[0136] 所述杂螺环烷基是,例如,氮杂螺[2.3]己基、氮杂螺[2.4]庚基、氮杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[3.3]庚基、氧杂螺[3.3]庚基、二氮杂螺[3.3]庚基或硫氮杂螺[3.3]庚基,或其他类似骨架之一,如螺[2.3]-、螺[2.4]-、螺[3.3]-。

[0137] 术语“稠合杂环烷基”是指具有总共6或7个环原子的双环饱和杂环,其中两个环共有两个相邻的环原子,“稠合杂环烷基”含有一个或两个相同或不同的来自系列NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的环杂原子或含杂原子的基团,其中R^4代表任选被1-5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基;所述稠合杂环烷基可以通过任何一个碳原子或在存在时氮原子与分子的其余部分连接。

[0138] 所述稠合杂环烷基是,例如,3-氮杂双环[3.1.0]己基或3-氮杂双环[3.2.0]庚基。

[0139] 术语“桥连杂环烷基”是指具有总共6或7个环原子的双环饱和杂环,其中两个环共有两个不相邻的共同环原子,“桥连杂环烷基”含有一个或两个相同或不同的来自系列NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的环杂原子或含杂原子的基团,其中R^4代表任选被1-5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基;所述桥连杂环烷基可以通过任何一个除桥头碳原子外的碳原子或在存在时氮原子与分子的其余部分连接。

[0140] 所述桥连杂环烷基是,例如,氮杂双环[2.2.1]庚基、氧氮杂双环[2.2.1]庚基、硫氮杂双环[2.2.1]庚基或二氮杂双环[2.2.1]庚基。

[0141] 术语“5-至7-元内酰胺”是指具有5、6或7个环系统原子的环大小的具有1-氮杂环

烷-2-酮结构的氨基羧酸的环酰胺,或具有不饱和度或杂原子的类似物,其中所述杂原子替代环的一个或多个碳原子。特别地,所述“5-至7-元内酰胺”是指γ-内酰胺(γ-内酰胺),δ-内酰胺(δ-内酰胺)和ε-内酰胺(ε-内酰胺)。

[0142] 术语“杂芳基”应理解为是指具有至少一个芳族环的单价的单环或双环烃环系统,并且其中所述单价的单环或双环烃环系统的至少一个环原子可被至少一个如NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团替代。环系统原子的数目如所指定的,例如5-或6-元杂芳基。

[0143] “5-或6-元杂芳基”应理解为是指具有5或6个环原子的单价的单环杂芳基,并且其中单价5元烃环系统的一个、两个或三个环原子被一个、两个或三个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团替代;且其中单价6元烃环系统的一个或两个环原子被一个或两个氮原子替代。

[0144] 如果存在所述氮原子,则所述5元杂芳基可以通过碳或氮原子连接。

[0145] 所述5-或6-元杂芳基可以是5-元杂芳基,例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基或噻二唑基;或6-元杂芳基,例如吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

[0146] 通常,除非另外提出,否则术语“杂芳基”包括其所有可能的异构形式,例如互变异构体和位置异构体(涉及与分子其余部分的连接点)。因此,为了给出一些说明性的非限制性实例,术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或术语嘧啶基包括嘧啶-2-基、嘧啶-4-基和嘧啶-5-基;或术语吡唑基包括1H-吡唑基;或术语咪唑基包括1H-咪唑基和4H-咪唑基;术语噻吩基包括2-噻吩基和3-噻吩基;或术语噻唑基包括1,3-噻唑-5-基、1,3-噻唑-4-基和1,3-噻唑-2-基。

[0147] “双环8至10元杂芳基”应理解为是指具有8、9或10个环原子且具有至少一个芳族环的双环单价稠合杂芳基,并且其中单价8至10-元双环烃环系统的一个、两个或三个环原子被一个、两个或三个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团替代。

[0148] 如果存在所述氮原子,则所述双环8至10元杂芳基可以通过碳或氮原子连接。

[0149] 根据定义,术语“双环8至10元杂芳基”包括稠合和桥连的杂双环烷基。

[0150] 特别地,双环杂芳基选自例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噻二唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等,或例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等;吲哚嗪基、或噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基等。

[0151] 本文中通篇使用的术语“C_1-C_3”应理解为是指具有1至3个有限数目的碳原子,即1、2或3个碳原子的基团,例如在“C_1-C_3-烷基”的定义的上下文中应理解为是指具有1至3个有限数目的碳原子,即1、2或3个碳原子的烷基。应进一步理解,所述术语“C_1-C_3”应解释为其中包含的任何子范围,例如C_1-C_2或C_2-C_3。

[0152] 本文中通篇使用的术语“C_1-C_5”应理解为是指具有1至5个有限数目的碳原子,即1、2、3、4或5个碳原子的基团,例如在“C_1-C_5-烷基”的定义的上下文中应理解为是指具有1至5个有限数目的碳原子,即1、2、3、4或5个碳原子的烷基。应进一步理解,所述术语“C_1-C_5”应解释为其中包含的任何子范围,例如C_1-C_5、C_2-C_5、C_3-C_4、C_2-C_3、C_2-C_4或C_1-C_4。

[0153] 在定义“-OC_1-C_3-烷基”的上下文中使用的术语“C_1-C_3”应理解为是指具有1至3个

有限数目的碳原子,即1、2或3个碳原子的烷基。

[0154] 类似地,上述适用于“C_1-C_4-烷基”、“C_1-C_3-烷基”、“C_1-C_3-烷氧基”、“C_1-C_2-烷基”或“C_1-C_2-烷氧基“。

[0155] 此外,如本文所用,在本文中通篇使用的术语“C_3-C_7”应理解为是指具有3至7个有限数目的碳原子,即3、4、5、6或7个碳原子的基团,例如在“C_3-C_7-环烷基”的定义的上下文中,应理解为是指具有3至7个有限数目的碳原子,即3、4、5、6或7个碳原子的环烷基。应进一步理解,所述术语“C_3-C_7”应解释为其中包括的任何子范围,例如C_3-C_6、C_4-C_5、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6或C_5-C_7;特别是C_3-C_6。

[0156] 此外,如本文所用,术语“C_3-C_5”,如本文本中所使用的,例如在“C_3-C_5-环烷基”的定义的上下文中,是指具有3至5个有限数目的碳原子,即3、4或5个碳原子的环烷基。

[0157] 当给出一个范围的值时,所述范围包括所述范围内的每个值和子范围。

[0158] 例如:

[0159] “C_1-C_6”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0160] “C_2-C_6”包括C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0161] “C_3-C_{10}”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_3-C_{10}、C_3-C_9、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_{10}、C_4-C_9、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10};

[0162] “C_3-C_8”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7和C_7-C_8;

[0163] “C_3-C_6”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0164] “C_4-C_8”包括C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7和C_7-C_8;

[0165] “C_4-C_7”包括C_4、C_5、C_6、C_7、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_7、C_5-C_6和C_6-C_7;

[0166] “C_4-C_6”包括C_4、C_5、C_6、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0167] “C_5-C_{10}”包括C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10};

[0168] “C_6-C_{10}”包括C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9和C_9-C_{10}。

[0169] 如本文所用,术语“离去基团”是指在化学反应中与键合电子一起被替换为稳定物类的原子或原子团。特别地,这种离去基团选自:卤素,特别是氟、氯、溴或碘、(甲基磺酰基)氧基、[(三氟甲基)磺酰基]氧基、[(九氟丁基)磺酰基]氧基、(苯基磺酰基)氧基、[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-溴苯基)磺酰基]氧基、[(4-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(2-硝基苯基)磺酰基]氧基、[(4-异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三异丙基苯基)磺酰基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺酰基]氧基、[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺酰基]氧基。

[0170] 通式(I)的化合物可以作为同位素变体存在。本发明因此包括通式(I)的化合物的一种或多种同位素变体,特别是含氘的通式(I)的化合物。

[0171] 化合物或试剂的术语“同位素变体”定义为这样的化合物,其表现出非天然比例的构成该化合物的一或多种同位素。

[0172] 术语“通式(I)的化合物的同位素变体”定义为这样的通式(I)的化合物,其表现出非天然比例的构成该化合物的一或多种同位素。

[0173] 表述“非天然比例”是指这种同位素的比例,其高于其天然丰度。在该背景下应用的同位素的天然丰度描述于“Isotopic Compositions of the Elements 1997”,Pure Appl.Chem.,70(1),217-235,1998,其通过引用并入本文。

[0174] 这样的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的稳定和放射性同位素,分别例如^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I和^{131}I。

[0175] 关于治疗和/或预防本文指定的病症,通式(I)的化合物的一种或多种同位素变体优选含有氘(“含氘的通式(I)的化合物”)。其中并入一或多种放射性同位素例如^{3}H或^{14}C的通式(I)的化合物的同位素变体可用于例如药物和/或底物组织分布研究。这些同位素由于其易于并入和可检测性而特别优选。正电子发射同位素例如^{18}F或^{11}C可并入通式(I)的化合物。这些通式(I)的化合物的同位素变体可用于体内成像应用。含氘和含^{13}C的通式(I)化合物可用于临床前或临床研究背景中的质谱分析。

[0176] 通式(I)的化合物的同位素变体通常可通过本领域技术人员已知的方法(例如在本文的方案和/或实施例中所述的那些)用试剂的同位素变体(优选含氘的试剂)代替所述试剂来制备。取决于所需的氘化位点,在某些情况下,来自D_2O的氘可以直接掺入化合物中或掺入可用于合成这些化合物的试剂中。氘气也是将氘掺入分子中的有用试剂。烯键和炔键的催化氘化是掺入氘的快速途径。在氘气存在下的金属催化剂(即Pd、Pt和Rh)可用于在含有官能团的烃中直接用氘交换氢。各种氘代试剂和合成结构单元可从公司商购获得,例如C/D/N Isotopes,Quebec,Canada;Cambridge Isotope Laboratories Inc.,Andover,MA,USA;和CombiPhos Catalysts,Inc.,Princeton,NJ,USA。

[0177] 术语“含氘的通式(I)化合物”定义为通式(I)的化合物,其中一个或多个氢原子被一个或多个氘原子替代,其中通式(I)化合物的每个氘代位置的氘丰度高于氘的天然丰度,约为0.015%。特别地,在含氘的通式(I)化合物中,通式(I)化合物的每个氘代位置的氘的丰度在所述位置(一个或多个)高于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%,优选高于90%、95%、96%或97%,甚至更优选高于98%或99%。可以理解,每个氘代位置的氘丰度与其他一个或多个氘代位置的氘丰度无关。

[0178] 将一个或多个氘原子选择性地掺入通式(I)化合物中可改变物理化学性质(例如酸度[C.L.Perrin等人,J.Am.Chem.Soc.,2007,129,4490],碱度[C.L.Perrin等人,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,9641],亲脂性[B.Testa等人,Int.J.Pharm.,1984,19(3),271]和/或分子的代谢特征并且可导致母体化合物与代谢物的比例或形成的代谢物的量的变化。这些变化可能导致某些治疗优势,因此在某些情况下可能是优选的。已经报道了代谢物比例改变的代谢率和代谢转换降低(A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。母体药物和代谢物暴露的这些变化对于含氘的通式(I)化合物的药效学、耐受性和功效可能具有重要影响。在一些情况下,氘取代减少或消除了不期望的或有毒的代谢物的形成并且增强了所需代谢物的形成(例如奈韦拉平:A.M.Sharma等人,

Chem.Res.Toxicol.,2013,26,410;依法韦仑:A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102;两者都通过引用并入本文)。在其他情况下,氘代的主要作用是降低全身清除率。结果,化合物的生物半衰期增加。潜在的临床益处包括能够维持类似的全身暴露,峰值降低和谷值增加。这可能导致较低的副作用和增强的功效,这取决于特定化合物的药代动力学/药效学关系。ML-337(C.J.Wenthur等人,J.Med.Chem.,2013,56,5208;通过引用并入本文)和奥当卡替(K.Kassahun等人,WO2012/112363;通过引用并入本文)是该氘效应的实例。还报道了其他情况,其中降低的代谢率导致药物暴露增加而不改变全身清除率(例如罗非考昔:F.Schneider等人,Arzneim.Forsch./Drug Res.,2006,56,295;特拉匹韦:F.Maltais等人,J.Med.Chem.,2009,52,7993;通过引用并入本文)。显示该效应的氘代药物可能具有降低的给药要求(例如为实现所需效果的较低的剂量数或较低的剂量)和/或可产生较低的代谢物负载。

[0179] 通式(I)的化合物可具有代谢攻击的多个潜在位点。为了优化上述对理化性质和代谢特征的作用,可选择具有某种模式的一或多个氘-氢交换的含氘的通式(I)的化合物。特别是,一种或多种含氘的通式(I)的化合物的一个或多个氘原子可与碳原子连接和/或位于通式(I)的化合物的那些为代谢酶例如细胞色素P_{450}的攻击位点的位置。

[0180] 根据常规方法通过拆分外消旋混合物可获得光学异构体,例如通过使用光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,或者通过形成共价非对映异构体。适当的酸的实例为酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可基于它们的物理和/或化学差异,通过本领域已知的方法例如通过色谱法或分级结晶而分离成它们的单一的非对映异构体。然后,从分离的非对映异构体盐中释放光学活性碱或酸。一种不同的分离光学异构体的方法涉及在进行或不进行常规衍生化的情况下使用手性色谱法(例如手性HPLC柱),其可经过最佳选择以将对映异构体的分离最大化。适合的手性HPLC柱是由Daicel生产的,例如Chiracel OD和Chiracel OJ等,所有的均可常规性选用。在进行或不进行衍生化的情况下,也可使用酶分离。同样地,可通过使用光学活性原料的手性合成来获得本发明的光学活性化合物。

[0181] 为了将不同类型的异构体相互界定,参考了IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45,1130,1976),其由此并入本文。

[0182] 另外,本发明化合物可以互变异构体的形式存在。

[0183] 本发明包括本发明化合物的所有可能的互变异构体,其作为单一互变异构体或所述互变异构体的任意比例的任意混合物。

[0184] 本发明还涉及如本文公开的化合物的有用形式,例如水合物、溶剂化物和盐,特别是药学上可接受的盐。

[0185] 当本文中使用化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂化物等词的复数形式时,应理解为还表示单一化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂化物等。

[0186] “稳定的化合物”或“稳定的结构”是指一个化合物是足够稳固的,可以经受从反应混合物中分离至有用纯度和配制成为有效的治疗剂。

[0187] 本发明的化合物可以水合物或溶剂化物的形式存在,其中本发明的化合物含有作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量的溶剂化物(例如,水合物)的情况

下,可以分别是半、(半-)、一、倍半、二、三、四、五等溶剂化物或水合物。本发明包括所有此类水合物或溶剂化物。

[0188] 另外,本发明的化合物可以游离形式存在,例如以游离碱或游离酸或两性离子的形式,或者以盐的形式存在。所述盐可为任意盐,其可为有机或无机加成盐,特别是药学中常用的任意药学上可接受的有机或无机加成盐。

[0189] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒、无机或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19,其通过引用并入本文。本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐可以是例如在链或环中带有氮原子的例如足够碱性的本发明化合物的酸加成盐,例如与无机酸或与有机酸的酸加成盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、bisulfuric acid、磷酸或硝酸,所述有机酸例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡糖酸(digluconic acid)、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸(hemisulfuric acid)或硫氰酸。

[0190] 另外,足够酸性的本发明化合物的另一种合适的药学上可接受的盐是碱金属盐例如钠盐或钾盐,碱土金属盐例如钙盐或镁盐,铵盐,或与提供生理学可接受的阳离子的有机碱的盐,例如与如下物质的盐:N-甲基葡糖胺、二甲基葡糖胺、乙基葡糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、氨基葡萄糖、肌氨酸、丝氨醇、三羟基甲基氨基甲烷、氨基丙二醇、sovak碱、1-氨基-2,3,4-丁三醇。此外,含碱性氮的基团可以用如下试剂季铵化:低基烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物);硫酸二烷基酯(如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯);长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基溴化物和苯乙基溴化物)等。

[0191] 本领域技术人员还会认识到,所要求保护的化合物的酸加成盐可通过经由多种已知方法中的任意一种使所述化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备。或者,本发明的酸性化合物的碱金属和碱土金属盐可以经由各种已知方法使本发明化合物与适当的碱反应来制备。

[0192] 本发明包括本发明化合物的所有可能的盐,其作为单一盐或所述盐的任意比例的任意混合物。

[0193] 除非另有说明,否则本发明化合物还指其异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物、盐或它们的混合物。

[0194] 如本文所用,术语“体内可水解的酯”应理解为是指含有羧基或羟基的本发明化合物的体内可水解的酯,例如可在人体或动物体内被水解从而产生母体酸或醇的药学上可接受的酯。适用于羧基的药学上可接受的酯包括例如烷基、环烷基和任选取代的苯基烷基,特别是苄基酯,C_1-C_6烷氧基甲酯,例如甲氧基甲酯,C_1-C_6烷酰氧基甲酯,例如新戊酰氧基甲酯,邻苯二甲酰基酯,C_3-C_8环烷氧基-羰氧基-C_1-C_6烷基酯,例如1-环己基羰氧基乙酯,1,3-

二氧杂环戊烯-2-酮基甲酯,例如5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲酯,和C_1-C_6-烷氧基羰氧基乙酯,例如1-甲氧基羰氧基乙酯,并且可以在本发明化合物的任何羧基上形成。包含羟基的本发明化合物的体内可水解的酯包括无机酸酯(例如磷酸酯)、[α]酰氧基烷基醚和由于所述酯的体内水解而断裂形成母体羟基的相关化合物。[α]酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲基醚(acetoxymethoxy)和2,2-二甲基丙酰氧基甲基醚(2,2-dimethylpropionyloxymethoxy)。与羟基形成体内可水解的酯的基团的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧羰基(以形成烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(以形成氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。本发明包括所有此类酯。

[0195] 此外,本发明包括本发明化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,其作为单一多晶型物或多于一种的多晶型物的任意比例的混合物。

[0196] 根据第一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物

[0197] 其中,

[0198] R^1代表:

[0199] • 苯基,

[0200] • 5-或6-元杂芳基,其中所述5-元杂芳基含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团,并且其中所述6-元杂芳基含有1或2个氮原子,或

[0201] • 含有1、2或3个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的双环9至10元杂芳基,

[0202] 其中R^1如式(I)中所定义的任选被取代。

[0203] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0204] R^1代表:

[0205] • 苯基,

[0206] • 5-或6-元杂芳基,其中所述5-元杂芳基含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团,并且其中所述6-元杂芳基含有1或2个氮原子,或

[0207] • 含有1、2或3个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的双环9至10元杂芳基,

[0208] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0209] 其中,独立地,如果R^1代表5-元杂芳基或双环9-或10-元杂芳基,则所述R^1的每个环氮原子在存在时任选被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

[0210] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0211] 则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基独立地任选地被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代;和

[0212] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0213] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0214] R^1代表:

[0215] •6元杂芳基,特别是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,

[0216] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0217] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0218] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0219] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0220] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0221] 其中取代基或至少一个所述取代基R^{1a}优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0222] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0223] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0224] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0225] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表甲基、乙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、1,1-二氟丙基或2,2,2-三氟乙基,和

[0226] 其中取代基或至少一个所述取代基R^{1a}优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位。

[0227] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0228] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0229] 其中取代基或至少一个所述取代基R^{1a}优选位于将吡啶基,特别是吡啶-2-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0230] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0231] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0232] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0233] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同

的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表甲基、乙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、1,1-二氟丙基或2,2,2-三氟乙基,和

[0234] 其中取代基或至少一个所述取代基R^{1a}优选位于将吡啶基,特别是吡啶-2-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位。

[0235] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0236] R^1代表:

[0237] • 5-元杂芳基,其中所述5-元杂芳基含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团,特别是吡唑基、噻唑基、咪唑基或噻吩基,

[0238] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0239] 其中所述R^1的每个环氮原子在存在时独立地任选被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

[0240] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基,和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0241] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0242] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0243] R^1代表吡唑基,特别是吡唑-4-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0244] 其中所述R^1的每个环氮原子独立地任选被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

[0245] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基,和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0246] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0247] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0248] R^1代表在1位的氮原子处被取代基R^{1b}取代的吡唑-4-基,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0249] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0250] 另外优选的是通式(I)的化合物,其中

[0251] R^1代表吡唑基,特别是吡唑-4-基,其中所述R^1任选地被1或2个相同或不同的R^{1b}取

代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基),和

[0252] 其中所述取代基R^{1b}中的一个与吡唑基1位氮原子连接,优选与吡唑-4-基1位氮原子连接,并且其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0253] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0254] 另外优选的是通式(I)的化合物,其中

[0255] R^1代表在1位的氮原子处被C_3-C_7-环烷基取代的吡唑-4-基,其中所述C_3-C_7-环烷基任选地被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0256] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0257] 另外优选的是通式(I)的化合物,其中

[0258] R^1表示在1位的氮原子处被C_3-C_7-环烷基取代的吡唑-4-基,其中所述C_3-C_7-环烷基任选地被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0259] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0260] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0261] R^1代表在1位的氮原子处被取代基取代的吡唑-4-基,所述取代基选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基。

[0262] 特别优选的是通式(I)的化合物,其中

[0263] R^1代表在1位的氮原子处被环丁基取代的吡唑-4-基。

[0264] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0265] R^1代表噻唑基,特别是噻唑-5-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0266] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0267] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0268] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0269] R^1代表噻唑基,特别是噻唑-5-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0270] 其中所述取代基R^{1a}中的一个优选位于将噻唑基,特别是噻唑-5-基与分子的其余部分连接的碳原子的间位,和

[0271] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0272] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0273] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0274] R^1代表噻唑-5-基,其任选在碳原子处被取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0275] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基或-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)任选地被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0276] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0277] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0278] R^1代表噻唑-5-基,其任选在碳原子处被取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0279] 其中所述取代基R^{1a}优选与噻唑-5-基的2位碳原子连接,和

[0280] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基或-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)任选地被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0281] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0282] 另外优选的是通式(I)的化合物,其中

[0283] R^1代表在2位的碳原子处被C_3-C_7-环烷基取代的噻唑-5-基,其中所述C_3-C_7-环烷基任选地被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代,并且其中

[0284] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0285] 另外优选的是通式(I)的化合物,其中

[0286] R^1代表在2位的碳原子处被C_3-C_7-环烷基取代的噻唑-5-基,其中所述C_3-C_7-环烷基任选地被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,并且其中

[0287] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0288] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0289] R^1代表噻唑-5-基,其在2位的碳原子处被选自以下的取代基取代:甲基、乙基、丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丙基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基。

[0290] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0291] R^1代表噻唑基,特别是噻唑-2-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0292] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;和

[0293] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0294] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0295] R^1代表任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代的噻唑-2-基,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0296] 其中所述取代基R^{1a}中的一个优选与噻唑-2-基的5位碳原子连接,和

[0297] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0298] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0299] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0300] R^1代表噻唑-2-基,其任选在碳原子处被取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0301] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基或-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)任选地被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0302] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0303] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0304] R^1代表噻唑-2-基,其任选在碳原子处被取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0305] 其中所述取代基R^{1a}优选与噻唑-2-基的5位碳原子连接,

[0306] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基或-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)任选地被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;和

[0307] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0308] 另外优选的是通式(I)的化合物,其中

[0309] R^1代表噻唑-2-基,其在5位碳原子处被C_3-C_7-环烷基取代,其中所述C_3-C_7-环烷基任选地被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0310] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0311] 另外优选的是通式(I)的化合物,其中

[0312] R^1代表噻唑-2-基,其在5位碳原子处被C_3-C_7-环烷基取代,其中所述C_3-C_7-环烷基任选地被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0313] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0314] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0315] R^1代表噻唑-2-基,其在5位碳原子处被选自以下的取代基取代:甲基、乙基、丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丙基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基。

[0316] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0317] R^1代表:

[0318] • 含有1、2或3个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的双环9元杂芳基,特别是苯并噻吩基,

[0319] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0320] 其中所述R^1的每个环氮原子独立地任选被1个取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

[0321] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基,和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0322] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0323] 另外优选的是通式(I)的化合物,其中

[0324] R^1代表苯基、吡啶基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、噻吩基或苯并噻吩基,特别是吡啶基、吡唑基、噻唑基或咪唑基,

[0325] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,并且其中独立地,如果R^1代表吡唑基、噻唑基或咪唑基,则所述R^1的每个环氮原子任选地被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

[0326] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基,和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0327] R^4具有与上述通式(I)中的定义相同的含义。

[0328] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0329] R^4代表C_1-C_5-烷基,特别是任选被1-3个氟原子取代的甲基、乙基、丙基或丁基。

[0330] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0331] R^4代表甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0332] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0333] R^3代表H。

[0334] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0335] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F。

[0336] 特别优选的是通式(I)的化合物,其中

[0337] R^5代表H。

[0338] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0339] R^5代表F。

[0340] 特别优选的是通式(I)的化合物,其中

[0341] R^3代表H;和

[0342] R^5代表H。

[0343] 特别优选的是通式(I)的化合物,其中

[0344] R^3代表H;和

[0345] R^5代表F。

[0346] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0347] R^2代表:

[0348] • -$(CH_2)_p$-(C_5-C_7-环烷基),

[0349] • -$(CH_2)_p$-苯基,

[0350] • 含有1或2个N的6元杂芳基,或

[0351] • 含有1、2或3个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的双环9至10元杂芳基,

[0352] 其中所述R^2任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素、OH或CN,和

[0353] 其中所述R^2的每个氮原子在存在时独立地任选被取代基R^{2b}取代,其中R^{2b}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基或-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基),和

[0354] 如果R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基,和/或如果R^{2b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代;并且其中

[0355] p和R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0356] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0357] R^2代表:

[0358] • -$(CH_2)_p$-(C_5-C_7-环烷基),

[0359] • -$(CH_2)_p$-苯基,或

[0360] • 含有1或2个N的6元杂芳基,

[0361] 其中所述R^2任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、OC_1-C_5-烷基、卤素或CN,

[0362] 其中所述C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基和C_3-C_7-环烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代,并且其中

[0363] p和R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0364] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0365] R^2代表-$(CH_2)_p$-(C_5-C_7-环烷基),其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、OC_1-C_5-烷基、卤素或CN,

[0366] 其中所述C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基和C_3-C_7-环烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代,并且其中

[0367] p和R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0368] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0369] R^2代表C_5-C_7-环烷基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、OC_1-C_5-烷基、卤素或CN,

[0370] 其中所述C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基和C_3-C_7-环烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代,并且其中

[0371] R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0372] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0373] R^2代表-$(CH_2)_p$-苯基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、OC_1-C_5-烷基、卤素或CN,

[0374] 其中所述C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基和C_3-C_7-环烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代,并且

[0375] p和R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0376] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0377] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、OC_1-C_5-烷基、卤素或CN,

[0378] 其中所述C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基和C_3-C_7-环烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代,并且

[0379] R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0380] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0381] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0382] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代,并且

[0383] R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0384] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0385] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0386] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0387] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代。

[0388] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0389] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0390] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0391] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代。

[0392] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0393] R^2代表被相同或不同的2个取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0394] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0395] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位;和

[0396] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代。

[0397] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0398] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,

[0399] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0400] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位。

[0401] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0402] R^2代表:

[0403] • 含有1或2个N的6元杂芳基,特别是吡啶基,

[0404] 其中所述R^2任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0405] 其中所述C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基和C_3-C_7-环烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代,和

[0406] R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0407] 还优选的是通式(I)的化合物,其中

[0408] R^2代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0409] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代,并且

[0410] R^4具有与通式(I)中的定义相同的含义。

[0411] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0412] p代表0。

[0413] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0414] R^6和R^7代表H。

[0415] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0416] R^1代表:

[0417] • 苯基,

[0418] • 5-或6-元杂芳基,其中所述5-元杂芳基含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团,并且其中所述6-元杂芳基含有1或2个氮原子,或

[0419] • 含有1、2或3个独立地选自NH、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的双环9至10元杂芳基,

[0420] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1至3个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、NHR^4、$N(R^4)_2$、NH(C_3-C_7-环烷基)、卤素、CN、$NHSO_2R^4$、SO_2R^4、5-至7-元内酰胺或含有1或2个选自NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的基团的4-至7-元杂环烷基,和

[0421] 其中,独立地,如果R^1代表5-元杂芳基或双环8-10元杂芳基,则所述R^1的每个环氮原子在存在时任选被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、C_3-C_7-环烷基、SO_2R^4或含有1或2个选自NH、-NR^4、N、O、S、SO和SO_2的杂原子或含杂原子的

基团的4-至7元杂环烷基,和

[0422] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0423] 则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代,和

[0424] 如果R^{1a}和/或R^{1b}代表4-至7-元杂环烷基,则所述4-至7-元杂环烷基的每个碳原子任选地被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0425] R^3代表H或F,特别是H,

[0426] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0427] R^6和R^7代表H。

[0428] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0429] R^1代表:

[0430] • 苯基,

[0431] • 含有1或2个N原子的6元杂芳基,

[0432] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0433] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0434] R^3代表H或F,特别是H,

[0435] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0436] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0437] R^6和R^7代表H。

[0438] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0439] R^1代表:

[0440] • 5-元杂芳基,其中所述5-元杂芳基含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团,特别是吡唑基、噻唑基、咪唑基或噻吩基,

[0441] 其中所述R^1任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0442] 其中所述R^1的每个环氮原子在存在时独立地任选被相同或不同的取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)和C_3-C_7-环烷基,

[0443] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0444] R^3代表H或F,特别是H,

[0445] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0446] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0447] R^6和R^7代表H。

[0448] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0449] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0450] 其中所述取代基之一优选位于,其中所述取代基R^{1a}中的一个优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0451] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0452] R^3代表H或F,特别是H,

[0453] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0454] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0455] R^6和R^7代表H。

[0456] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0457] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丁基、三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、1,1-二氟丙基或2,2,2-三氟乙基,和

[0458] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0459] R^3代表H或F,特别是H,

[0460] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0461] R^6和R^7代表H。

[0462] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0463] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0464] 其中所述取代基R^{1a}中的一个优选位于将吡啶基,特别是吡啶-2-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0465] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、乙基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0466] R^3代表H或F,特别是H,

[0467] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0468] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0469] R^6和R^7代表H。

[0470] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0471] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丁基、三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、1,1-二氟丙基或2,2,2-三氟乙基,和

[0472] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将吡啶基,特别是吡啶-2-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0473] R^3代表H或F,特别是H,

[0474] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0475] R^6和R^7代表H。

[0476] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0477] R^1代表吡唑基,特别是吡唑-4-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0478] 其中所述R^1的每个氮原子独立地任选被取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)和C_3-C_7-环烷基,和

[0479] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0480] R^3代表H或F,特别是H,

[0481] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0482] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0483] R^6和R^7代表H。

[0484] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0485] R^1代表吡唑基,特别是吡唑-4-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0486] 其中所述R^1的每个氮原子独立地任选被相同或不同的取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

[0487] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0488] R^3代表H或F,特别是H,

[0489] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0490] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0491] R^6和R^7代表H。

[0492] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0493] R^1代表吡唑-4-基,其在氮原子处任选被1个取代基R^{1b}取代,所述R^{1b}选自C_1-C_5-烷

基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)和C_3-C_7-环烷基,其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0494] R^3代表H或F,特别是H,

[0495] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0496] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0497] R^6和R^7代表H。

[0498] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0499] R^1代表在氮原子处被取代基R^{1b}取代的吡唑-4-基,所述R^{1b}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、环丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基,

[0500] R^3代表H或F,特别是H,

[0501] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0502] R^6和R^7代表H。

[0503] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0504] R^1代表噻唑基,特别是噻唑-5-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0505] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0506] R^3代表H或F,特别是H,

[0507] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0508] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0509] R^6和R^7代表H。

[0510] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0511] R^1代表噻唑基,特别是噻唑-5-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0512] 其中所述取代基R^{1a}中的一个优选位于将噻唑基,特别是噻唑-5-基与分子的其余部分连接的碳原子的间位,和

[0513] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0514] R^3代表H或F,特别是H,

[0515] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0516] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0517] R^6和R^7代表H。

[0518] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0519] R^1代表噻唑-5-基,其任选在碳原子处被取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0520] 其中所述取代基R^{1a}优选与噻唑-5-基的2位碳原子连接,

[0521] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0522] R^3代表H或F,特别是H,

[0523] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0524] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0525] R^6和R^7代表H。

[0526] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0527] R^1代表在2位的碳原子处被C_3-C_7-环烷基取代的噻唑-5-基,

[0528] 其中所述C_3-C_7-环烷基任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0529] R^3代表H或F,特别是H,

[0530] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0531] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0532] R^6和R^7代表H。

[0533] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0534] R^1代表噻唑-5-基,其在2位的碳原子处被选自下列的取代基取代:甲基、乙基、丙基、丙-2-基、2-甲基丙基、环丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基,

[0535] R^3代表H或F,特别是H,

[0536] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0537] R^6和R^7代表H。

[0538] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0539] R^1代表噻唑-2-基,其任选在碳原子处被取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0540] 其中所述取代基R^{1a}优选与噻唑-2-基的5位碳原子连接,和

[0541] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0542] R^3代表H或F,特别是H,

[0543] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0544] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0545] R^6和R^7代表H。

[0546] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0547] R^1代表在5位的碳原子处被C_3-C_7-环烷基取代的噻唑-2-基,和

[0548] 其中所述C_3-C_7-环烷基任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取

代，

[0549] R^3代表H或F，特别是H，

[0550] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基，

[0551] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0552] R^6和R^7代表H。

[0553] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物，其中

[0554] R^1代表在5位的碳原子处被选自下列的取代基取代的噻唑-2-基：甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基，特别是乙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基，

[0555] R^3代表H或F，特别是H，

[0556] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0557] R^6和R^7代表H。

[0558] 根据另一方面，本发明涵盖通式(I)的化合物，其中

[0559] R^2代表：

[0560] • C_5-C_7-环烷基，

[0561] • 苯基，或

[0562] • 含有1或2个N的6元杂芳基，特别是吡啶-2-基，

[0563] 其中所述R^2任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、OC_1-C_5-烷基、卤素或CN，

[0564] 其中所述C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基和C_3-C_7-环烷基独立地任选被OH、OR^4或1至5个氟原子取代，

[0565] R^3代表H或F，特别是H，

[0566] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基，

[0567] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0568] R^6和R^7代表H。

[0569] 本发明的一个优选实施方案涉及通式(I)的化合物，其中

[0570] R^2代表任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、OC_1-C_5-烷基、F和Cl，其中所述C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或C_3-C_7-环烷基任选被1-5个氟原子取代，

[0571] R^3代表H或F，特别是H，

[0572] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0573] R^6和R^7代表H。

[0574] 本发明的一个优选实施方案涉及通式(I)的化合物，其中

[0575] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl，和

[0576] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位，和

[0577] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代，

[0578] R^3代表H或F，特别是H，

[0579] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0580] R^6和R^7代表H。

[0581] 本发明的一个优选实施方案涉及通式(I)的化合物，其中

[0582] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl，和

[0583] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位，和

[0584] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代，

[0585] R^3代表H或F，特别是H，

[0586] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0587] R^6和R^7代表H。

[0588] 本发明的一个优选实施方案涉及通式(I)的化合物，其中

[0589] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl，和

[0590] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位，和

[0591] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位，和

[0592] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代，

[0593] R^3代表H或F，特别是H，

[0594] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0595] R^6和R^7代表H。

[0596] 本发明的一个优选实施方案涉及通式(I)的化合物，其中

[0597] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl，和

[0598] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位，和

[0599] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基，三氟甲氧基或Cl，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位，和

[0600] R^3代表H或F，特别是H，

[0601] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0602] R^6和R^7代表H。

[0603] 根据另一方面，本发明涵盖通式(I)的化合物，其中

[0604] R^1代表吡啶基，特别是吡啶-3-基，其如通式(I)中所定义的任选被取代，和

[0605] R^2代表苯基或吡啶-2-基，特别是苯基，

[0606] 其中R^2如通式(I)中所定义的任选被取代，

[0607] R^3代表H或F，特别是H，

[0608] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0609] R^6和R^7代表H。

[0610] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0611] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0612] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0613] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0614] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0615] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0616] R^3代表H或F,特别是H,

[0617] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0618] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0619] R^6和R^7代表H。

[0620] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0621] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0622] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0623] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0624] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0625] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0626] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0627] R^3代表H或F,特别是H,

[0628] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0629] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0630] R^6和R^7代表H。

[0631] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0632] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0633] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子

的其余部分连接的碳原子的对位;和

[0634] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0635] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0636] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0637] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0638] R^3代表H或F,特别是H,

[0639] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0640] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0641] R^6和R^7代表H。

[0642] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0643] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0644] 其中所述取代基中的一个优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0645] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0646] R^2代表被2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F和Cl,和

[0647] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0648] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0649] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0650] R^3代表H或F,特别是H,

[0651] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0652] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0653] R^6和R^7代表H。

[0654] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0655] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-3-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丁基、三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、1,1-二氟丙基或2,2,2-三氟乙基,和

[0656] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将吡啶基,特别是吡啶-3-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0657] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代的苯基,其中R^{1a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0658] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0659] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0660] R^3代表H或F,特别是H,

[0661] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0662] R^6和R^7代表H。

[0663] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0664] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其如通式(I)中所定义的任选被取代,

[0665] R^2代表苯基或吡啶-2-基,特别是苯基,其如通式(I)中所定义的任选被取代,

[0666] R^3代表H或F,特别是H,

[0667] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0668] R^6和R^7代表H。

[0669] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0670] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0671] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将吡啶基,特别是吡啶-2-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0672] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0673] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0674] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0675] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0676] R^3代表H或F,特别是H,

[0677] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0678] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0679] R^6和R^7代表H。

[0680] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0681] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0682] 其中所述取代基中的一个优选位于将吡啶基,特别是吡啶-2-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0683] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0684] R^2代表被2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-

烷基、F和Cl,和

[0685] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0686] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0687] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0688] R^3代表H或F,特别是H,

[0689] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0690] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0691] R^6和R^7代表H。

[0692] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0693] R^1代表吡啶基,特别是吡啶-2-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丁基、三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、1,1-二氟丙基或2,2,2-三氟乙基,和

[0694] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将吡啶基,特别是吡啶-2-基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0695] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代的苯基,其中R^{1a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0696] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0697] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0698] R^3代表H或F,特别是H,

[0699] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0700] R^6和R^7代表H。

[0701] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0702] R^1代表含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团的5-元杂芳基,特别是吡唑基、噻唑基、咪唑基或噻吩基,

[0703] 其中R^1如通式(I)中所定义的任选被取代,和

[0704] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0705] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基任选被1至5个氟原子取代,

[0706] R^3代表H或F,特别是H,

[0707] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0708] R^6和R^7代表H。

[0709] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0710] R^1代表含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团的5-元杂芳基,特别是吡唑基、噻唑基、咪唑基或噻吩基,

[0711] 其中R^1如通式(I)中所定义的任选被取代,和

[0712] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0713] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0714] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0715] R^3代表H或F,特别是H,

[0716] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0717] R^6和R^7代表H。

[0718] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0719] R^1代表含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团的5-元杂芳基,特别是吡唑基、噻唑基、咪唑基或噻吩基,

[0720] 其中R^1如通式(I)中所定义的任选被取代,和

[0721] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0722] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0723] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0724] R^3代表H或F,特别是H,

[0725] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0726] R^6和R^7代表H。

[0727] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0728] R^1代表含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团的5-元杂芳基,特别是吡唑基、噻唑基、咪唑基或噻吩基,

[0729] 其中R^1如通式(I)中所定义的任选被取代,和

[0730] R^2代表被2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0731] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0732] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0733] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0734] R^3代表H或F,特别是H,

[0735] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0736] R^6和R^7代表H。

[0737] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0738] R^1代表含有1、2或3个独立地选自S、N、NH和O的杂原子或含杂原子的基团的5-元杂芳基,特别是吡唑基、噻唑基、咪唑基或噻吩基,

[0739] 其中R^1如通式(I)中所定义的任选被取代,和

[0740] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、

三氟甲氧基、F或Cl,和

[0741] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0742] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0743] R^3代表H或F,特别是H,

[0744] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0745] R^6和R^7代表H。

[0746] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0747] R^1代表吡唑基,特别是吡唑-4-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0748] 其中所述R^1的每个氮原子独立地任选被相同或不同的取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

[0749] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基,-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,和

[0750] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0751] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0752] R^3代表H或F,特别是H,

[0753] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0754] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0755] R^6和R^7代表H。

[0756] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0757] R^1代表吡唑基,特别是吡唑-4-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0758] 其中所述R^1的每个氮原子独立地任选被相同或不同的取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,和

[0759] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,和

[0760] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0761] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0762] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代，

[0763] R^3代表H或F，特别是H，

[0764] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基，

[0765] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0766] R^6和R^7代表H。

[0767] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物，其中

[0768] R^1代表吡唑基，特别是吡唑-4-基，其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代，其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN，和

[0769] 其中所述R^1的每个氮原子独立地任选被相同或不同的取代基R^{1b}取代，其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基，

[0770] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基，则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代，和

[0771] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl，

[0772] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位，和

[0773] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代，

[0774] R^3代表H或F，特别是H，

[0775] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基，

[0776] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0777] R^6和R^7代表H。

[0778] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物，其中

[0779] R^1代表吡唑基，特别是吡唑-4-基，其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代，其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN，和

[0780] 其中所述R^1的每个氮原子独立地任选被相同或不同的取代基R^{1b}取代，其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基，

[0781] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基，则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代，和

[0782] R^2代表被2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl，和

[0783] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位，和

[0784] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl，则

其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0785] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0786] R^3代表H或F,特别是H,

[0787] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0788] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0789] R^6和R^7代表H。

[0790] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0791] R^1代表吡唑基,特别是吡唑-4-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,和

[0792] 其中所述R^1的每个氮原子独立地任选被相同或不同的取代基R^{1b}取代,其中R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,

[0793] 如果R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基或-OC_3-C_7-环烷基和/或如果R^{1b}代表C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)或C_3-C_7-环烷基,则所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,和

[0794] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0795] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0796] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,

[0797] R^3代表H或F,特别是H,

[0798] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0799] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0800] R^6和R^7代表H。

[0801] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0802] R^1代表在氮原子处任选被取代基R^{1b}取代的吡唑-4-基,R^{1b}选自C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)和C_3-C_7-环烷基,

[0803] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0804] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0805] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0806] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0807] R^3代表H或F,特别是H,

[0808] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0809] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0810] R^6和R^7代表H。

[0811] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0812] R^1代表在氮原子处被取代基R^{1b}取代的吡唑-4-基,R^{1b}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基或1-环丁基甲基,

[0813] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0814] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0815] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0816] R^3代表H或F,特别是H,

[0817] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0818] R^6和R^7代表H。

[0819] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0820] R^1代表在1位的氮原子处被取代基R^{1b}取代的吡唑-4-基,R^{1b}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基或1-环丁基甲基。

[0821] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0822] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0823] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0824] R^3代表H,

[0825] R^5代表H,和

[0826] R^6和R^7代表H。

[0827] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0828] R^1代表在1位的氮原子处被取代基R^{1b}取代的吡唑-4-基,R^{1b}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、环戊基、2,2-二甲基丙基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基或1-环丁基甲基,

[0829] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、

三氟甲氧基、F或Cl,和

[0830] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0831] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0832] R^3代表H,

[0833] R^5代表F,和

[0834] R^6和R^7代表H。

[0835] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0836] R^1代表在氮原子处被取代基R^{1b}取代的吡唑-4-基,R^{1b}选自C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)和C_3-C_7-环烷基,

[0837] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)独立地任选被一个或多个独立地选自OH、OR^4和F的取代基取代,

[0838] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的C_5-C_7-环烷基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0839] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0840] R^3代表H或F,特别是H,

[0841] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0842] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0843] R^6和R^7代表H。

[0844] 根据另一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,其中

[0845] R^1代表噻唑基,特别是噻唑-5-基,其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0846] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0847] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0848] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0849] R^3代表H或F,特别是H,

[0850] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0851] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0852] R^6和R^7代表H。

[0853] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0854] R^1代表噻唑基,特别是噻唑-5-基,其在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代,其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN,

[0855] 其中取代基或至少一个所述取代基优选位于将噻唑基,特别是噻唑-5-基与分子的其余部分连接的碳原子的间位;和

[0856] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,和

[0857] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,和

[0858] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0859] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0860] R^3代表H或F,特别是H,

[0861] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0862] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0863] R^6和R^7代表H。

[0864] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0865] R^1代表噻唑-5-基,其中所述R^1在碳原子处被取代基R^{1a}取代,R^{1a}选自C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)和C_3-C_7-环烷基,

[0866] 其中所述取代基R^{1a}优选与噻唑-5-基的2位碳原子连接;和

[0867] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0868] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl,

[0869] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0870] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代,

[0871] R^3代表H或F,特别是H,

[0872] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0873] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0874] R^6和R^7代表H。

[0875] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0876] R^1代表在2位的碳原子处被C_3-C_7-环烷基取代的噻唑-5-基,其中所述C_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0877] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0878] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0879] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0880] R^3代表H或F,特别是H,

[0881] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0882] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0883] R^6和R^7代表H。

[0884] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0885] R^1代表噻唑-5-基,其任选在2位的碳原子处被取代基R^{1a}取代,所述R^{1a}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、环戊基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基,

[0886] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0887] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0888] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,

[0889] R^3代表H或F,特别是H,

[0890] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0891] R^6和R^7代表H。

[0892] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0893] R^1代表噻唑-5-基,其在2位的碳原子处任选被取代基R^{1a}取代,所述R^{1a}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、环戊基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基,

[0894] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0895] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0896] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,

[0897] R^3代表H,

[0898] R^5代表H,和

[0899] R^6和R^7代表H。

[0900] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0901] R^1代表噻唑-5-基,其任选在2位的碳原子处被取代基R^{1a}取代,所述R^{1a}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、环戊基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲

基，

[0902] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl，和

[0903] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位，和

[0904] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位，

[0905] R^3代表H，

[0906] R^5代表F，和

[0907] R^6和R^7代表H。

[0908] 根据另一方面，本发明涵盖通式(I)的化合物，其中

[0909] R^1代表噻唑基，特别是噻唑-2-基，其任选在一个或多个碳原子处被1或2个相同或不同的取代基R^{1a}取代，其中R^{1a}代表C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基、-OC_3-C_7-环烷基、卤素或CN，

[0910] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)、-OC_1-C_5-烷基和-OC_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代，

[0911] R^2代表任选被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl，和

[0912] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代，

[0913] R^3代表H或F，特别是H，

[0914] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基，

[0915] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0916] R^6和R^7代表H。

[0917] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物，其中

[0918] R^1代表在碳原子处被取代基R^{1a}取代的噻唑-2-基，所述R^{1a}选自C_1-C_5-烷基、-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-)环烷基和C_3-C_7-环烷基，

[0919] 其中所述取代基R^{1a}优选连接在噻唑-2-基的5位碳原子处；和

[0920] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_3-C_7-环烷基和-(C_1-C_3-烷基)-(C_3-C_7-环烷基)独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代，

[0921] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表C_1-C_5-烷基、OC_1-C_5-烷基、F或Cl，

[0922] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是C_1-C_5-烷基、-OC_1-C_5-烷基或Cl，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位，和

[0923] 其中所述C_1-C_5-烷基和-OC_1-C_5-烷基独立地任选被1至5个氟原子取代，

[0924] R^3代表H或F，特别是H，

[0925] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基，

[0926] R^5代表H、F、Cl或甲基，特别是H或F，和

[0927] R^6和R^7代表H。

[0928] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物，其中

[0929] R^1代表在5位的碳原子处被C_3-C_7-环烷基取代的噻唑-2-基,其中所述C_3-C_7-环烷基独立地任选被一个或多个独立地选自甲基、OH、OR^4和F的取代基取代,

[0930] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0931] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0932] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,和

[0933] R^3代表H或F,特别是H,

[0934] R^4代表任选被1至5个氟原子取代的C_1-C_5-烷基,

[0935] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0936] R^6和R^7代表H。

[0937] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0938] R^1代表噻唑-2-基,其任选在5位的碳原子处被取代基R^{1a}取代,所述取代基R^{1a}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、环戊基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基,

[0939] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0940] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0941] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位,

[0942] R^3代表H或F,特别是H,

[0943] R^5代表H、F、Cl或甲基,特别是H或F,和

[0944] R^6和R^7代表H。

[0945] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物,其中

[0946] R^1代表噻唑-2-基,其任选在5位的碳原子处被取代基R^{1a}取代,所述R^{1a}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基,特别是乙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、环戊基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基,

[0947] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基,其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl,和

[0948] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F,则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位,和

[0949] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位，

[0950] R^3代表H，

[0951] R^5代表H，和

[0952] R^6和R^7代表H。

[0953] 本发明的一个优选实施方案涵盖通式(I)的化合物，其中

[0954] R^1代表噻唑-2-基，其任选在5位的碳原子处被取代基R^{1a}取代，所述R^{1a}选自甲基、乙基、丙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、叔丁基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁-2-基、环戊基、环己基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-环丁基甲基、1-(1-甲基环丙基)甲基和2,2,2-三氟乙基，特别是乙基、丙-2-基、环丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、环丁基、2,2-二甲基丙基、环戊基、1-环丙基甲基、1-环丙基乙基、1-(1-甲基环丙基)甲基和1-环丁基甲基，

[0955] R^2代表被1或2个相同或不同的取代基R^{2a}取代的苯基，其中R^{2a}代表甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F或Cl，和

[0956] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是F，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的邻位，和

[0957] 其中如果所述取代基或至少一个所述取代基是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或Cl，则其优选位于将苯基与分子的其余部分连接的碳原子的对位，

[0958] R^3代表H，

[0959] R^5代表F，和

[0960] R^6和R^7代表H。

[0961] 优选的化合物即

[0962] 2-(1-苯并噻吩-2-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0963] 2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0964] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0965] 2-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0966] 2-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0967] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸

[0968] 2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0969] 3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸

[0970] 5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙

基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[0971] 5-({[1-(4-氯苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸

[0972] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0973] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0974] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(3,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸

[0975] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0976] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸

[0977] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸

[0978] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0979] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0980] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(5-氟吡啶-2-基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸

[0981] 2-(1-环丁基-3-氟-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0982] 5-({[1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[0983] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0984] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[0985] 5-({[1-(5-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[0986] 2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0987] 2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0988] 5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[0989] 5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[0990] 2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0991] 2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0992] 5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[0993] 5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[0994] 2-[1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0995] 2-[1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[0996] 3-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[0997] 3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[0998] 3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[0999] 2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1000] 2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1001] 3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[1002] 2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1003] 2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1004] 2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1005] 2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1006] 3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1007] 3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1008] 3-氯-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1009] 3-氯-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环

丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1010] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸

[1011] 2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸

[1012] 2-[1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1013] 2-[1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1014] 2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1015] 2-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1016] 2-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1017] 2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1018] 2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1019] 3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酸

[1020] 2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1021] 2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1022] 2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1023] 2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1024] 2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1025] 2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1026] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-3-氟-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[1027] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)苯甲酸

[1028] 2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸

[1029] 2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1030] 2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1031] 5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸

[1032] 5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸

[1033] 2-{1-[(1S)-1-环丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1034] 2-(6-乙基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1035] 2-(6-乙基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1036] 2-(6-乙基吡啶-3-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1037] 3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸

[1038] 2-(2-环戊基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1039] 2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1040] 3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸

[1041] 或其异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、水合物、溶剂化物或盐,或它们的混合物。

[1042] 应当理解的是,本发明还涉及上述优选实施方案的任何组合。

[1043] 如上所述,本发明化合物有效抑制缓激肽B1受体,因此可用于治疗或预防与疼痛和炎症有关的疾病。

[1044] 另外,本发明化合物减少炎症相关细胞因子如IL-6和IL-8的释放。

[1045] 本发明的化合物的药物组合物

[1046] 根据本发明的化合物可能具有全身和/或局部活性。为此目的,它们可以以合适的方式,例如通过口服、肠胃外、肺部、鼻部、舌下、舌、含服、直肠、阴道、皮肤、透皮、结膜、耳道途径或作为植入物或支架施用。

[1047] 对于这些施用途径,根据本发明的化合物可以以合适的施用形式施用。

[1048] 对于口服施用,可以将根据本发明的化合物配制成本领域已知的快速和/或以改良方式递送本发明化合物的剂型,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如,具有延迟溶解或不溶解的肠溶或控释包衣)、口腔崩解片剂、薄膜/薄片、薄膜/冻干物(lyophylisate)、胶囊(例如硬或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒、小丸、粉末、乳液、混悬液、气溶胶或溶液。可以将

根据本发明的化合物以结晶和/或无定形和/或溶解形式掺入所述剂型中。

[1049] 肠胃外施用可以避开吸收步骤(例如,静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰内)或包括吸收(例如,肌肉内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)而起效。适于肠胃外施用的施用形式尤其是溶液、混悬液、乳液、冻干物或无菌粉末形式的注射或输注用制剂。

[1050] 适用于其他施用途径的实例是用于吸入的药物形式[尤其是粉末吸入器、雾化器],滴鼻剂,鼻用溶液,鼻喷雾剂;用于舌、舌下或含服施用的片剂/薄膜/薄片/胶囊;栓剂;滴眼剂,眼药膏,眼部浴液,眼部插入物,滴耳剂,耳朵喷雾剂,耳粉,耳洗液,耳塞;阴道胶囊,水性混悬液(乳液,mixturae agitandae),亲脂性混悬液,乳液,软膏,乳膏,透皮治疗系统(例如贴剂),乳状物,糊剂,泡沫,粉剂,植入物或支架。

[1051] 根据本发明的化合物可以掺入所述的施用形式中。这可以本身已知的方式通过与药学上合适的赋形剂混合来实现。药学上合适的赋形剂尤其包括

[1052] • 填充剂和载体(例如纤维素、微晶纤维素(如,例如,Avicel®)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(如,例如,Di-Cafos®)),

[1053] • 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇),

[1054] • 栓剂基质(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂肪),

[1055] • 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中等链长甘油三酯脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡),

[1056] • 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(如,例如,Lanette®)、脱水山梨醇脂肪酸酯(如,例如,Span®)、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(如,例如,Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(如,例如,Cremophoe®)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(如,例如,Pluronic®),

[1057] • 缓冲剂,酸和碱(例如磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺),

[1058] • 等渗剂(例如葡萄糖、氯化钠),

[1059] • 吸附剂(例如高度分散的二氧化硅),

[1060] • 增粘剂,凝胶形成剂,增稠剂和/或粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆、聚丙烯酸(如,例如,Carbopol®);藻酸盐、明胶),

[1061] • 崩解剂(例如改性淀粉、羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠(如,例如,Explotab®)、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(如,例如,AcDiSol®)),

[1062] • 流动调节剂,润滑剂,助流剂和脱模剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高度分散的二氧化硅(如,例如,Aerosil®)),

[1063] • 包衣材料(例如糖,虫胶)和用于快速溶解或以改进方式溶解的膜或扩散膜的成膜剂(例如聚乙烯吡咯烷酮(如,例如,Kollidon®)、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维

素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯如,例如,Eudragit®)),

[1064] • 胶囊材料(例如明胶、羟丙基甲基纤维素),

[1065] • 合成聚合物(例如聚交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(如,例如,Eudragit®)、聚乙烯吡咯烷酮(如,例如,Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚环氧乙烷、聚乙二醇和它们的共聚物和嵌段共聚物),

[1066] • 增塑剂(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酰酯(triacetyl citrate)、邻苯二甲酸二丁酯),

[1067] • 渗透促进剂,

[1068] • 稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯),

[1069] • 防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、醋酸氯己定、苯甲酸钠),

[1070] • 着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛),

[1071] • 调味剂,甜味剂,风味-和/或气味-掩蔽剂。

[1072] 本发明还涉及药物组合物,其包含通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起的至少一种根据本发明的化合物,以及它们根据本发明的用途。

[1073] 组合疗法

[1074] 本发明中的术语“组合”以本领域技术人员已知的方式使用,并且可以作为固定组合、非固定组合或成套药盒(kit-of-parts)存在。

[1075] 本发明中的“固定组合”以本领域技术人员已知的方式使用,并且被定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分共同存在于一个单位剂量或单一实体中的组合。“固定组合”的一个实例是药物组合物,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于用于同时施用的混合物中,例如在制剂中。“固定组合”的另一个实例是药物组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于一个单位中,但不是以混合物的形式。

[1076] 本发明中的非固定组合或“成套药盒”以本领域技术人员已知的方式使用,并且被定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于多于一个单位中的组合。非固定组合或成套药盒的一个实例是其中所述第一活性成分和所述第二活性成分单独地存在的组合。非固定组合或成套药盒的组分可以分开、依序、同时(simultaneously)、同时(concurrently)或按时间顺序交错施用。

[1077] 可以将本发明的化合物作为单一药剂施用或者与一种或多种其它药剂组合施用,其中所述组合不会引起不可接受的不良反应。本发明还涉及这样的组合。

[1078] 例如,本发明化合物可与已知的激素治疗剂组合。

[1079] 特别地,本发明化合物可以与激素避孕药组合施用或作为与激素避孕药的联合用药施用。激素避孕药例如是联合口服避孕药(COC)或纯孕激素药丸(POP)或含激素的装置。

[1080] COC包括但不限于包括雌激素(雌二醇)和孕激素(孕酮)的组合的避孕药或避孕方法。雌激素部分在大多数COC中是乙炔雌二醇。一些COC含有雌二醇或戊酸雌二醇。

[1081] 所述COC含有孕酮异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、醋酸炔诺醇、甲基炔诺酮、左炔诺孕酮、诺孕酯、去氧孕烯、孕二烯酮、屈螺酮、地诺孕素或醋酸诺美孕酮。

[1082] 避孕药包括例如但不限于优思明(Yasmin)、悦姿(Yaz),二者均含有乙炔雌二醇和屈螺酮;含有左炔诺孕酮和乙炔雌二醇的敏高乐(Microgynon)或Miranova;含有乙炔雌二醇和去氧孕烯的妈富隆(Marvelon);含有乙炔雌二醇和地诺孕素的Valette;含有乙炔雌二醇和醋酸氯地孕酮的Belara和Enriqa;含有戊酸雌二醇和地诺孕素作为活性成分的Qlaira;和含有雌二醇和诺美孕酮的Zoely。

[1083] POP是避孕药,仅含有合成孕激素(孕酮),不含雌激素。它们通俗地称为迷你药丸。

[1084] POP包括但不限于含有去氧孕烯的Cerazette;和含有炔诺酮的Micronor.

[1085] 其他纯孕酮形式是子宫内装置(IUD),例如含有左炔诺孕酮的曼月乐(Mirena),或注射剂,例如含有醋酸甲羟孕酮的Depo-Provera,或植入物,例如含有依托孕烯的Implanon。

[1086] 其它适合与本发明化合物组合的具有避孕作用的含激素的装置是阴道环,如含有乙炔雌二醇和依托孕烯的Nuvaring,或透皮系统如避孕贴剂,例如含有乙炔雌二醇和甲基孕酮的Ortho-Evra或含有乙炔雌二醇和孕二烯酮的Apleek(Lisvy)。

[1087] 本发明的一个优选实施方案是施用通式(I)化合物与COC或POP或其他纯孕酮形式的组合,以及与如上所述的阴道环或避孕贴剂的组合。

[1088] 此外,本发明化合物可与治疗剂或活性成分组合,对于治疗和/或预防与缓激肽B1受体相关或由其介导的疾病,所述治疗剂或活性成分已获批准或仍处于开发中。

[1089] 为了治疗和/或预防泌尿道疾病,本发明化合物可以与任何可以作为治疗剂用于下列适应症的物质组合施用或作为联合用药施用:

[1090] 与膀胱出口梗阻有关的泌尿道疾病状态;尿失禁病况,如膀胱容量减少、排尿频率增加、急迫性尿失禁、压力性尿失禁或膀胱过度反应;良性前列腺肥大;前列腺增生;前列腺炎;逼尿肌反射亢进;膀胱过度活动症和与膀胱过度活动症有关的症状,其中所述症状尤其是增加的尿频、夜尿、尿急或急迫性尿失禁;盆腔超敏反应;尿道炎;前列腺炎;前列腺痛;膀胱炎,特别是间质性膀胱炎;膀胱疼痛综合征;特发性膀胱过敏症。

[1091] 对于膀胱过度活动症和与膀胱过度活动症有关的症状的治疗和/或预防,除行为疗法诸如饮食、生活方式或膀胱训练之外,本发明化合物可以与抗胆碱能药物如奥昔布宁、托特罗定、丙哌维林、索利那新、达非纳新、曲司氯胺、非索罗定;β-3激动剂如米拉贝隆;神经毒素如onabutolinumtoxin A;或抗抑郁药如丙咪嗪、度洛西汀组合施用或作为联合用药施用。

[1092] 对于间质性膀胱炎和/或膀胱疼痛综合征的治疗和/或预防,除行为疗法诸如饮食、生活方式或膀胱训练之外,本发明化合物可以与戊聚糖如elmiron;抗抑郁药如阿米替林、丙咪嗪;或抗组胺药如氯雷他定组合施用或作为联合用药施用。

[1093] 对于妇科疾病的治疗和/或预防,本发明化合物可以与任何可以作为治疗剂用于下列适应症的物质组合施用或作为联合用药施用:

[1094] 痛经,包括原发性和继发性;性交痛;子宫内膜异位症;子宫内膜异位症相关疼痛;子宫内膜异位症相关症状,例如特别是痛经,性交困难,排尿困难或排便困难。

[1095] 对于痛经,包括原发性和继发性;性交痛;子宫内膜异位症和子宫内膜异位症相关疼痛的治疗和/或预防,本发明化合物可以与排卵抑制治疗,特别是如上所述的COC或避孕贴剂如Ortho-Evra或Apleek(Lisvy);或与孕激素如地诺孕素(Visanne);或与GnRH类似物,

特别是GnRH激动剂和拮抗剂,例如亮丙瑞林、那法瑞林、戈舍瑞林、西曲瑞克、阿巴瑞克、加尼瑞克、地加瑞克;或与雄激素:达那唑组合施用。

[1096] 对于与疼痛或疼痛综合征相关的疾病的治疗和/或预防,本发明化合物可以与任何可以作为治疗剂用于下列适应症的物质组合施用或作为联合用药施用:

[1097] 疼痛相关疾病或病症,如痛觉过敏、异常性疼痛、功能性肠病(如肠易激综合征)和关节炎(如骨关节炎、类风湿性关节炎和强直性脊柱炎)、灼口综合征、烧伤、偏头痛或丛集性头痛、神经损伤、创伤神经损伤、创伤后损伤(包括骨折和运动损伤)、神经炎、神经痛、中毒、缺血性损伤、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征、病毒性、三叉神经痛、小纤维神经病、糖尿病性神经病变、慢性关节炎和相关神经痛、HIV和HIV治疗引起的神经病变。

[1098] 本发明化合物可以与旨在治疗炎性疾病、炎性疼痛或一般疼痛病况的其他药理学试剂和化合物组合。

[1099] 除了已经批准并上市的公知药物外,本发明化合物可以与P2X嘌呤受体家族(P2X3,P2X4)的抑制剂、IRAK4抑制剂和前列腺素类EP4受体拮抗剂组合施用。

[1100] 特别地,本发明化合物可以与旨在治疗炎性疾病、炎性疼痛或一般疼痛病状和/或干扰子宫内膜异位增生和子宫内膜异位症相关症状的药理学子宫内膜异位症药物,即与醛-酮-还原酶1C3(AKR1C3)抑制剂和与催乳素受体的功能性阻断抗体组合施用。

[1101] 本发明化合物可以与旨在治疗、预防或控制癌症的其他药理学试剂和化合物组合。

[1102] 特别是,本发明化合物可以与以下物质组合:131I-chTNT、阿倍瑞克(abarelix)、阿比特龙、阿柔比星、曲妥珠单抗-美坦新缀合物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼、阿柏西普、阿地白介素、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿仑膦酸、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺、氨磷汀、氨鲁米特、氨基乙酰丙酸已酯、氨柔比星、安吖啶、阿那曲唑、安西司亭、茴三硫、血管紧张素II、抗凝血酶III、阿瑞吡坦、阿西莫单抗、arglabin、三氧化二砷、门冬酰胺酶、阿西替尼、阿扎胞苷、巴利昔单抗(basiliximab)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀、贝利司他、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、博舒替尼、brentuximab vedotin、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡罗单抗、卡铂、卡非佐米、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗(catumaxomab)、塞来昔布、西莫白介素、色瑞替尼、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、西多福韦、西那卡塞、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨(clofarabine)、copanlisib、克立他酶(crisantaspase)、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、阿法达贝汀(darbepoetin alfa)、达拉非尼、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素(denileukin diftitox)、地诺塞麦(denosumab)、地普奥肽、地洛瑞林、右丙亚胺、二溴螺氯铵、二去水卫矛醇、双氯芬酸、多西他赛、多拉司琼、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、屈大麻酚、依库珠单抗(eculizumab)、依决洛单抗、依利醋铵、伊屈泼帕(eltrombopag)、内皮抑素、依诺他滨、恩扎鲁胺、表柔比星、环硫雄醇、依泊汀α、依泊汀β、依泊汀ζ、依铂、艾日布林(eribulin)、埃洛替尼、埃索美拉唑、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法屈唑、芬太尼、非格司亭、氟甲睾酮、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、福美坦、福沙吡坦、福莫司汀、氟维司群、钆布醇、钆特醇、钆特酸葡甲胺、钆弗塞胺、钆塞酸、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗

(gemtuzumab)、羧肽酶、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林、格拉司琼、粒细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、组氨瑞林(histrelin)、羟基脲、I-125粒子、兰索拉唑、依班膦酸、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、依鲁替尼、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司琼、英卡膦酸、巨大戟醇甲基丁烯酸酯、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、碘比醇、碘苄胍(123I)、碘美普尔、易普利姆玛(ipilimumab)、伊立替康、伊曲康唑、伊沙匹隆(ixabepilone)、兰瑞肽、拉帕替尼(lapatinib)、Iasocholine、来那度胺(lenalidomide)、来格司亭、蘑菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋四咪唑、左炔诺孕酮、左甲状腺素钠、麦角乙脲、乐铂、环己亚硝脲、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美拉肿醇、美法仑、美雄烷、巯基嘌呤、美司钠、美沙酮、氨甲喋呤、甲氧沙林、甲基氨基酮戊酸盐、甲基泼尼松龙、甲基睾酮、甲酪氨酸、米伐木肽(mifamurtide)、米特福辛、米铂(miriplatin)、二溴甘露醇、丙脒腙、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、mogamulizumab、莫拉司亭、莫哌达醇、盐酸吗啡、硫酸吗啡、大麻隆、nabiximols、那法瑞林、纳洛酮+戊唑辛、纳曲酮、那托司亭、奈达铂、奈拉滨(nelarabine)、奈立膦酸、nivolumabpentetreotide、尼洛替尼(nilotinib)、尼鲁米特、尼莫唑、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、嘧啶亚硝脲、二胺硝吖啶(nitraerine)、纳武单抗、阿托珠单抗(obinutuzumab)、奥曲肽、奥法木单抗(ofatumumab)、高三尖杉酯碱、奥美拉唑、奥坦西隆、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥古蛋白、orilotimod、奥沙利铂、羟考酮、羟甲烯龙、ozogamicine、p53基因治疗、紫杉醇、帕利夫明、钯-103粒子、帕洛诺司琼、帕米膦酸、帕尼单抗(panitumumab)、泮托拉唑、帕唑帕尼(pazopanib)、培加帕酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、派姆单抗、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素α-2b、培美曲唑、镇痛新、喷司他丁、培洛霉素、全氟丁烷、培磷酰胺、帕妥珠单抗、溶链菌制剂(picibanil)、毛果芸香碱、吡柔比星、匹克生琼、普乐沙福(plerixafor)、普卡霉素、聚氨葡糖(poliglusam)、磷酸聚雌二醇、聚乙烯吡咯烷酮+透明质酸钠、多糖-K、泊马度胺、帕纳替尼、卟吩姆钠、普拉曲沙(pralatrexate)、松龙苯芥、泼尼松、甲基苄肼、丙考达唑、普萘洛尔、喹高利特(quinagolide)、雷贝拉唑、racotumomab、氯化镭223、拉多替尼、雷诺昔酚、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司琼、雷莫芦单抗、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶、丙亚胺、refametinib、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞膦酸、铼-186依替膦酸盐、利妥昔单抗(rituximab)、罗米地辛(romidepsin)、罗米司亭(romiplostim)、罗莫肽、roniciclib、来昔决南钐(153Sm)、沙莫司亭、沙妥莫单抗、分泌素、sipuleucel-T、西佐喃、索布佐生、甘氨双唑钠(sodium glycididazole)、索拉非尼(sorafenib)、康力龙、链脲霉素、舒尼替尼、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴罗汀(tamibarotene)、他莫昔芬、他喷他多、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、锝[99mTc]巯诺莫单抗、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奥曲肽、替加氟、替加氟+吉美嘧啶(gimeracil)+奥替拉西(oteracil)、替莫卟吩、替莫唑胺、替西罗莫司(temsirolimus)、替尼泊苷、睾酮、替曲膦(tetrofosmin)、反应停、噻替派、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α、硫鸟嘌呤(tioguanine)、托珠单抗(tocilizumab)、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗(tositumomab)、曲贝替定(trabectedin)、曲马多、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-美坦新偶联物、曲奥舒凡(treosulfan)、维甲酸、曲氟尿苷+tipiracil、曲洛司坦、曲普瑞林、曲美替尼、曲磷胺、促血小板生成素、色氨酸、乌苯美司、瓦他拉尼、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽、维罗非尼(vemurafenib)、长春碱、长

春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、vismodegib、伏立诺他(vorinostat)、伏氯唑、钇-90玻璃微球、新制癌菌素、净司他丁斯酯、唑来膦酸或佐柔比星。

[1103] 此外,本发明化合物可与众所周知用于治疗癌症相关疼痛和慢性疼痛的活性成分组合。这些组合包括但不限于步骤II阿片类药物,如磷酸可待因、右旋丙氧吩、二氢可待因、曲马多;步骤III阿片类药物,如吗啡、芬太尼、丁丙诺啡、羟吗啡酮、羟考酮和氢吗啡酮;和其他用于治疗癌症疼痛的药物,例如类固醇,如地塞米松和甲基强的松龙;双膦酸盐,如依替膦酸盐、氯膦酸盐、阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐和唑来膦酸盐;三环类抗抑郁药,如阿米替林、氯米帕明、地昔帕明、丙咪嗪和多虑平;I类抗心律失常药,如美西律和利多卡因;抗惊厥药,如卡马西平、加巴喷丁、奥卡西平、苯妥英、普瑞巴林、托吡酯、阿普唑仑、地西泮、氟西泮、戊巴比妥和苯巴比妥。

[1104] 除了上述那些之外,本发明的缓激肽B1抑制剂还可以与任何以下活性成分组合:

[1105] 阿尔茨海默病治疗的活性成分,例如乙酰胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、他克林),NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体拮抗剂(如美金刚);用于治疗帕金森病的L-DOPA/卡比多巴(L-3,4-二羟基苯丙氨酸),COMT(儿茶酚-O-甲基转移酶)抑制剂(如恩他卡朋),多巴胺激动剂(如罗哌卡因、普拉克索、溴隐亭),MAO-B(单氨基氧化酶-B)抑制剂(如司来吉兰),抗胆碱能药(如苯海索)和NMDA拮抗剂(如金刚烷胺);用于治疗多发性硬化的β-干扰素(IFN-β)(如IFNβ-1b,IFNβ-1a Avonex®和Betaferon®),醋酸格拉替雷,免疫球蛋白,那他珠单抗,芬戈莫德和免疫抑制剂如米托蒽醌,硫唑嘌呤和环磷酰胺;用于治疗肺部病症的物质,例如β-2-拟交感神经药(如沙丁胺醇),抗胆碱能药(如格隆铵),甲基黄嘌呤(如茶碱),白三烯受体拮抗剂(如孟鲁司特),PDE-4(磷酸二酯酶4型)抑制剂(如罗氟司特),甲氨蝶呤,IgE抗体,硫唑嘌呤和环磷酰胺,含皮质醇的制剂;用于治疗骨关节炎的物质,例如非甾体类抗炎物质(NSAID)。除了提到的两种疗法之外,对于类风湿性病症,例如类风湿性关节炎和幼年特发性关节炎,应提及甲氨蝶呤和用于B细胞和T细胞疗法的生物制剂(如利妥昔单抗,阿巴西普)。神经营养物质,如乙酰胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐),MAO(单氨基氧化酶)抑制剂(如司来吉兰),干扰素和抗惊厥药(如加巴喷丁);用于治疗心血管病症的活性成分,如β-受体阻滞剂(如美托洛尔),ACE抑制剂(如苯那普利),利尿剂(如氢氯噻嗪),钙通道阻滞剂(如硝苯地平),他汀类药物(如辛伐他汀);用于治疗糖尿病和代谢综合征的抗糖尿病药物例如二甲双胍和格列本脲,磺脲类(如甲苯磺丁脲)和胰岛素疗法。用于治疗慢性炎性肠病的活性成分如美沙拉嗪,柳氮磺胺吡啶,硫唑嘌呤,6-巯基嘌呤或甲氨蝶呤,益生菌(Mutaflor,VSL#3®,乳酸杆菌GG,植物乳杆菌,嗜酸乳杆菌,干酪乳杆菌,婴儿双歧杆菌35624,肠球菌SF68,长双歧杆菌,大肠杆菌Nissle 1917),抗生素,例如环丙沙星和甲硝唑,抗腹泻药物,例如洛哌丁胺,或泻药(比沙可啶)。用于治疗红斑狼疮的免疫抑制剂如糖皮质激素和非甾体类抗炎物质(NSAIDs),可的松,氯喹,环孢菌素,硫唑嘌呤,贝利单抗,利妥昔单抗,环磷酰胺。例如但非排他地,用于器官移植的钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司和环孢菌素),细胞分裂抑制剂(如硫唑嘌呤,霉酚酸酯,霉酚酸,依维莫司或西罗莫司),雷帕霉素,巴利昔单抗,达克珠单抗,抗CD3抗体,抗T-淋巴细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白,用于皮肤病的维生素D3类似物,例如卡泊三醇,他卡西醇或骨化三醇,水杨酸,尿素,环孢菌素,甲氨蝶呤或依法丽利珠单抗。

[1106] 治疗方法

[1107] 本发明涉及使用本发明化合物及其组合物抑制缓激肽B1受体的方法。

[1108] 本发明涉及使用本发明化合物及其组合物治疗哺乳动物病症和疾病的方法,所述病症和疾病包括但不限于:

[1109] 与疼痛和炎症有关的疾病,特别是选自以下的疾病

[1110] • 内脏疼痛,例如与胰腺炎,间质性膀胱炎,膀胱疼痛综合征,肾绞痛或前列腺炎有关,慢性盆腔疼痛或与浸润性子宫内膜异位症有关的疼痛;

[1111] • 神经性疼痛,例如带状疱疹后神经痛,急性带状疱疹疼痛,与神经损伤有关的疼痛,痛包括外阴痛,幻肢痛,与根性撕脱有关的疼痛,与神经根病有关的疼痛,疼痛性创伤性单神经病,疼痛性嵌压性神经病,与腕管综合征有关的疼痛,尺骨神经病,与跗管综合征有关的疼痛,疼痛性糖尿病性神经病变,疼痛性多发性神经病,三叉神经痛或与家族性淀粉样多发性神经病有关的疼痛;

[1112] • 在任何水平的神经系统下可能由几乎任何病变引起的中枢性疼痛综合征,包括但不限于与中风,多发性硬化和脊髓损伤有关的疼痛;和

[1113] • 术后疼痛综合征(包括乳房切除术后疼痛综合征,开胸术后疼痛综合征,残端疼痛),骨关节疼痛(骨关节炎),脊柱疼痛(包括急性和慢性下腰痛,颈痛,与椎管狭窄有关的疼痛),肩痛,重复运动疼痛,牙痛,与喉咙痛有关的疼痛,癌痛,烧伤疼痛包括晒伤,肌筋膜疼痛(与肌肉损伤有关的疼痛,纤维肌痛),术后和围手术期疼痛(包括但不限于普通外科,整形外科和妇科手术);和

[1114] • 急性和慢性疼痛,慢性盆腔疼痛,子宫内膜异位症相关疼痛,痛经相关疼痛(原发性和继发性),与子宫肌瘤相关的疼痛,外阴痛相关疼痛,以及与心绞痛相关的疼痛,或不同来源的炎性疼痛(包括但不限于与骨关节炎,类风湿性关节炎,风湿性疾病,腱鞘炎,痛风,强直性脊柱炎和滑囊炎相关的疼痛);

[1115] 和疾病,例如选自以下的疾病,或者与选自以下的疾病有关:

[1116] • 妇科病症和/或疾病,或负面影响女性健康的效应和/或症状,包括子宫内膜异位症,子宫肌瘤,先兆子痫,激素缺乏,子宫痉挛或月经量大;

[1117] • 呼吸系统或排泄系统,包括任何炎性高反应性气道,与气道疾病相关的炎性事件,如慢性阻塞性肺病,哮喘,包括过敏性哮喘(特应性或非特应性)以及运动诱发的支气管收缩,职业性哮喘,病毒或细菌恶化哮喘,其他非过敏性哮喘和婴儿喘息综合征,慢性阻塞性肺病,包括肺气肿,成人呼吸窘迫综合征,支气管炎,肺炎,咳嗽,肺损伤,肺纤维化,过敏性鼻炎(季节性和常年性),血管运动性鼻炎,血管性水肿(包括遗传性血管性水肿和药物引起的血管性水肿,包括由血管紧张素转换酶(ACE)或ACE/中性内肽酶抑制剂如奥马曲拉引起的血管性水肿),尘肺病,包括铝尘肺,炭肺,石棉沉滞症,石末肺,鸵鸟毛尘肺,铁尘肺,矽肺病,烟尘肺和棉尘肺,肠疾病包括克罗恩病和溃疡结肠炎,肠易激综合征,胰腺炎,肾炎,膀胱炎(间质性膀胱炎),膀胱疼痛综合征,肾纤维化,肾功能衰竭,膀胱活动过度和膀胱过度活动症;

[1118] • 皮肤病,包括瘙痒,发痒,炎性皮肤病症,包括牛皮癣,湿疹和特应性皮炎;

[1119] • 关节或骨骼的疾病,包括类风湿性关节炎,痛风,骨质疏松症,骨关节炎和强直性脊柱炎;

[1120] • 中枢和周围神经系统的疾病,包括神经退行性疾病,包括帕金森氏症和阿尔茨

海默病,肌萎缩侧索硬化症(ALS),癫痫,痴呆,头痛包括丛集性头痛,偏头痛包括预防和急性用途,中风,闭合性头部创伤和多发性硬化;

[1121] • 感染,包括HIV感染和结核病;

[1122] • 与以下相关的创伤:水肿包括脑水肿,烧伤,晒伤和扭伤或骨折;

[1123] • 中毒,包括铝尘肺,炭肺,石棉沉滞症,石末肺,鸵鸟毛尘肺,铁尘肺,矽肺病,烟尘肺和棉尘肺葡萄膜炎;

[1124] • 糖尿病集群或代谢如1型糖尿病,2型糖尿病,糖尿病性血管病变,糖尿病性神经病变,糖尿病性视网膜病变,毛细血管后阻力或与胰岛炎相关的糖尿病症状(如高血糖,利尿,蛋白尿和增加的亚硝酸盐和激肽释放酶尿排泄),糖尿病性黄斑水肿,代谢综合征,胰岛素抵抗,肥胖,脂肪或肌肉代谢;

[1125] • 与以下任一种相关或由其引起的恶病质:癌症,AIDS,乳糜泻,慢性阻塞性肺病,多发性硬化,类风湿性关节炎,充血性心力衰竭,肺结核,家族性淀粉样多发性神经病,汞中毒(肢端痛)和激素缺乏;

[1126] • 心血管系统包括充血性心力衰竭,动脉粥样硬化,充血性心力衰竭,心肌梗塞和心脏纤维化;和

[1127] • 其他病况,包括原发性腹膜炎,继发性腹膜炎,感染性休克,败血症,肌肉萎缩,胃肠道痉挛,良性前列腺增生和肝脏疾病,如非酒精性和酒精性脂肪性肝病,非酒精性和酒精性脂肪性肝炎,肝纤维化,或肝硬化。

[1128] 本发明的优选实施方案涉及使用本发明化合物及其组合物治疗妇科疾病,优选痛经、性交困难或子宫内膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛或其他子宫内膜异位症相关症状的方法,其中所述症状包括痛经、性交困难、排尿困难或排便困难。另外,本发明涉及使用本发明化合物及其组合物治疗骨关节炎、类风湿性关节炎、痛风、神经性疼痛、哮喘、咳嗽、肺损伤、肺纤维化、肺炎、肾纤维化、肾功能衰竭、瘙痒、肠易激疾病,膀胱过度活动症、1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、代谢综合征、肥胖、心脏纤维化、恶病质、肌肉萎缩、阿尔茨海默病、膀胱疼痛综合征和间质性膀胱炎的方法。

[1129] 这些病症已在人类中得到良好表征,但还以相似的病因学存在于其它哺乳动物中,并且可通过施用本发明的药物组合物进行治疗。

[1130] 整个本文件中所述的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是常规使用的,例如以抵抗、减轻、减少、缓解、改善疾病或病症例如妇科疾病的病况等为目的来管理或护理对象。

[1131] 剂量和施用

[1132] 基于已知用以评价可用于治疗由缓激肽B1受体介导的病症和/或疾病的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验和通过标准药理学测定(用于确定上文指出的哺乳动物中的病况的治疗),并且通过将这些结果与用于治疗这些病况的已知药物的结果进行比较,可以容易地针对每一种期望适应症的治疗确定本发明的化合物的有效剂量。要在这些病况之一的治疗中施用的活性成分的量可根据例如下述的考量而发生很大变化:所使用的特定化合物和剂量单位、施用方式、疗程、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗的病况的性质和程度。

[1133] 待施用的活性成分的总量通常为约0.001mg/kg至约200mg/kg体重/天,优选约0.01mg/kg至约20mg/kg体重/天。优选的本发明化合物的施用包括但不限于0.1mg/kg至约10mg/kg体重/天。临床上有用的给药方案是每日给药一次至三次至每四周给药一次。此外,其中在某一段时间内不给予患者药物的"停药期"对于药理学效应和耐受性之间的整体平衡而言可能是有利的。单位剂量可以包含约0.5mg至约1500mg的活性成分,并且可每日一次或多次地施用,或者少于每日一次地施用。用于施用本发明化合物的优选口服单位剂量包括但不限于0.1mg/kg至约10mg/kg体重,每日一至三次至每周一次。对于通过注射(包括静脉内、肌肉内、皮下和肠胃外注射)以及使用输注技术来进行的施用而言,平均每日剂量优选为0.01至200mg/kg总体重。平均每日直肠给药方案优选为0.01至200mg/kg总体重。平均每日阴道给药方案优选为0.01至200mg/kg总体重。平均每日局部给药方案优选为每日一次至四次施用0.1至200mg。透皮浓度优选为维持0.01至200mg/kg总体重的每日剂量所需要的浓度。平均每日吸入给药方案优选为0.01至100mg/kg总体重。

[1134] 当然,对每个患者而言,具体的起始和持续给药方案将根据下述因素而变化:主治诊断医生所确定的病况的性质和严重程度、所使用的具体化合物的活性、患者的年龄和整体状况、施用时间、施用途径、药物的排泄速率、药物组合等。本发明的化合物或者其药学上可接受的盐或酯或组合物的期望的治疗方式和剂数可由本领域技术人员利用常规的治疗测试来确定。

[1135] 优选地,用所述方法治疗的疾病是妇科病症,更优选痛经、性交困难或子宫内膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛或其他子宫内膜异位症相关症状,其中所述症状包括痛经、性交困难、排尿困难或排便困难。可以用所述方法治疗的其他疾病是骨关节炎、类风湿性关节炎、痛风、神经性疼痛、哮喘、咳嗽、肺损伤、肺纤维化、肺炎、肾纤维化、肾功能衰竭、瘙痒、肠易激疾病、膀胱过度活动症、1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、代谢综合征、肥胖、心脏纤维化、恶病质、肌肉萎缩、阿尔茨海默病、膀胱疼痛综合征和间质性膀胱炎。

[1136] 优选地,治疗上述疾病的方法不限于治疗所述疾病,还包括治疗与所述疾病有关或相关的疼痛。

[1137] 本发明化合物尤其可用于治疗和预防,即预防泌尿生殖系统、胃肠道、呼吸或疼痛相关疾病、病况或病症。

[1138] 特定的药理学或药物特性的测试方法是本领域技术人员众所周知的。

[1139] 在本文中描述的实施例测试实验用于说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[1140] 本发明的通式(I)化合物的合成

[1141] 具有如通式(I)中所定义的R^1、R^2、R^3、R^5、R^6和R^7的含义的通式(I)化合物可根据各种通用程序合成。

[1142] 方案1描述了从式(II)的合成子开始的合成,其中Hal代表Cl、Br或I,优选Br;且其中ALK代表C_1-C_5-烷基,优选甲基、乙基和丙基。通式(II)的芳基卤化物可以与通式(III)的硼酸交叉偶联,或者与它们各自的频哪醇酯交叉偶联,以通过本领域技术人员已知的Pd介导的反应(Suzuki偶联)得到通式(IV)的化合物。使用合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷和任选的水),并在20℃-120℃的温度下,优选在

100℃下使用碱(例如三乙胺、碳酸钾、碳酸铯)和催化剂配体混合物(例如乙酸钯(II)/三苯基膦、四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)、双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II))。

[1143] 通式(IV)的芳族胺可通过本领域技术人员已知的方法与通式(V)的羧酸反应,得到通式(VI)的酰胺化合物。通过用诸如二环已基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)、N-羟基苯并三唑(HOBT)、N-[(二甲基氨基)-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐(HATU)或丙基膦酸酐(T3P)的试剂活化通式(V)的羧酸来介导反应。例如,与HATU的反应在惰性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷或二甲基亚砜中在适当的通式(IV)的苯胺和叔胺(例如三乙胺或二异丙基乙胺)存在下在-30℃至+60℃的温度下进行。

[1144] 也可以用无机酰氯(例如五氯化磷、三氯化磷或亚硫酰氯)将通式(V)的羧酸转化为相应的羧酰氯,然后在吡啶或溶剂(例如二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺)中在适当的式(IV)的胺和叔胺(例如三乙胺)存在下在-30℃至+60℃的温度下转化为通式(VI)的酰胺化合物。然后通过在溶剂(例如四氢呋喃、甲醇或N,N-二甲基甲酰胺)中使用适当的碱(例如,氢氧化锂水溶液或氢氧化钠水溶液)在0℃至+80℃的温度下进行酯基皂化,将通式(VI)化合物的酯部分转化为通式(I)的最终目标化合物。或者,可以通过使用适当的无机酸(例如盐酸或硫酸)在0℃至80℃(通常在大约+60℃)进行酯基皂化,将通式(VI)的酯化合物转化为通式(I)的最终目标化合物。

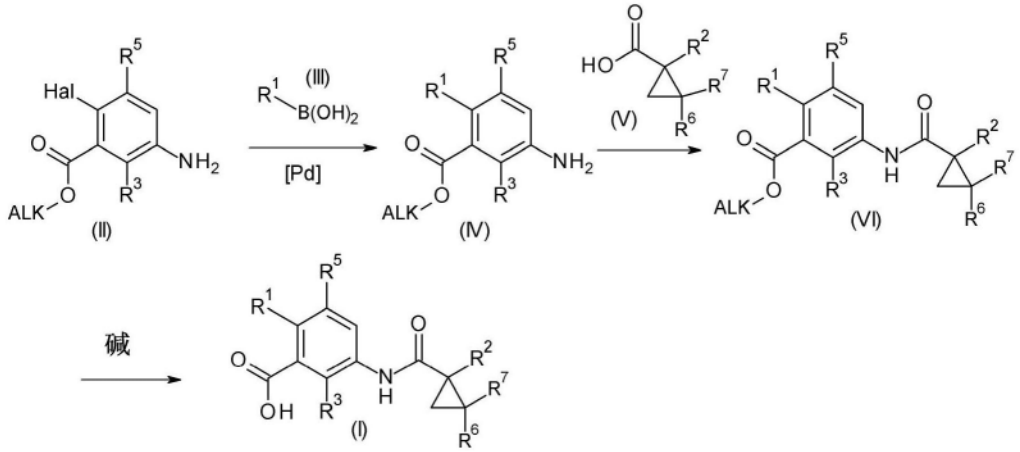
[1145] 通式(II)的芳基卤化物可商购获得,或者可由本领域技术人员从相应的羧酸化合物合成。例如,通过使相应的羧酸与醇(例如甲醇、乙醇或丙醇)在无机酸(例如盐酸或硫酸)中在0℃至100℃的温度下反应。

[1146] 通式(II)的原料可以商购获得,或者可以通过本领域技术人员已知的方法从合适的前体合成。例如,氨基可以通过在钯催化剂存在下在溶剂如乙醇、乙酸乙酯或其混合物中用氢还原相应的硝基来获得。或者,可以在酸(例如盐酸或乙酸)存在下,在溶剂如甲醇或乙醇中使用铁粉还原硝基。硝基可以通过经典方法引入,例如在0℃至25℃的温度下用硝酸/硫酸或硝酸钾/硫酸(具有适当的浓度和体积比)处理。反应步骤的顺序(硝基还原、Suzuki反应、酰胺形成、腈水解)可以适当地改变。

[1147] 通式(V)的羧酸可以商购获得,或者可以通过本领域技术人员已知的方法从适当的前体合成。例如,芳基环丙烷羧酸可以由相应的芳基乙腈通过在苄基三乙基氯化铵(0.02当量)存在下用1-溴-2-氯乙烷(1.5当量)在碱水溶液(例如氢氧化钠溶液)中环丙烷化并随后在20℃至100℃的温度下用例如氢氧化锂在水或浓盐酸中酸水解或碱水解腈来制备。

[1148] 方案1

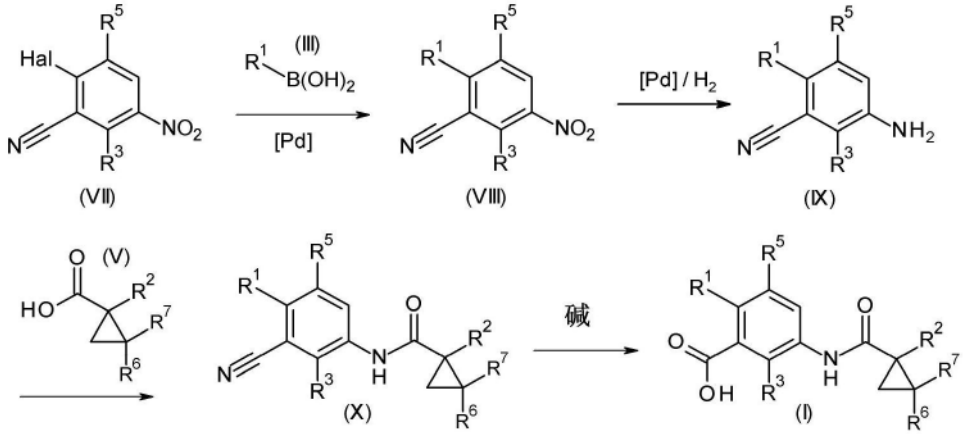
[1149]



[1150] 方案2描述了从式(VII)的合成子开始的合成,其中Hal代表Cl、Br或I,优选Br。通式(VII)的芳基卤化物可以与通式(III)的硼酸交叉偶联,或者与它们各自的频哪醇酯交叉偶联,以通过本领域技术人员已知的Pd介导的反应(Suzuki偶联)得到通式(VIII)的化合物。使用合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷和任选的水),并在20℃至120℃的温度下,优选在100℃下使用碱(例如碳酸钾或碳酸铯)和催化剂-配体混合物(例如乙酸钯(II)/三苯基膦、四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II))。然后通过在氢气氛下在钯催化剂(例如5-10%钯/碳)存在下在合适的溶剂(例如乙醇或乙酸乙酯)中在0℃至100℃的温度下反应,将通式(VIII)的化合物的硝基还原成相应的通式(IX)的苯胺。类似于对于方案1所述的程序,酰胺偶联得到通式(X)的化合物。通过与无机碱(例如氢氧化锂水溶液或氢氧化钠水溶液)或无机酸(例如盐酸或硫酸)任选在惰性溶剂(例如四氢呋喃、1,4-二噁烷或N,N-二甲基甲酰胺)中在10℃至100℃的温度下反应,将式(X)的腈部分水解成通式(I)的羧酸。

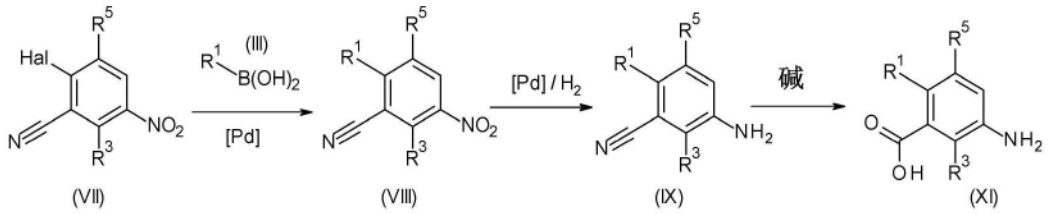
[1151] 方案2

[1152]

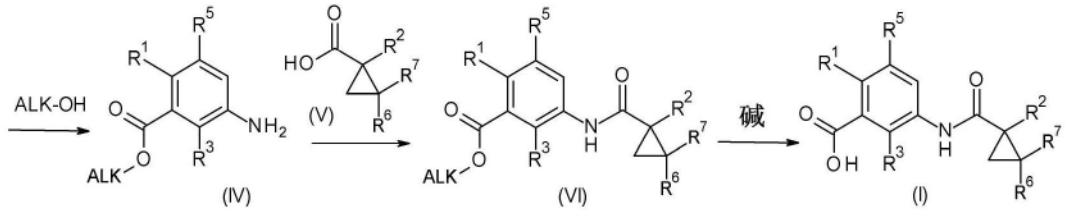


[1153] 方案3显示了可替换的方法,其中改变了反应步骤的顺序,并且通式(IX)的腈部分在两个步骤中转化为酯基(其中ALK代表甲基、乙基或丙基),随后显示为羧酸基团。从通式(IX)的合成子开始,首先将腈转化为通式(XI)的羧酸,然后与合适的醇(例如甲醇、乙醇或丙醇)在无机酸(例如盐酸或硫酸)中在0℃至100℃的温度下反应,以形成通式(IV)的酯化合物。类似于对于方案1所述的程序,酰胺偶联得到通式(VI)的化合物,然后进行酯基皂化,得到通式(I)的目标化合物。

[1154] 方案3

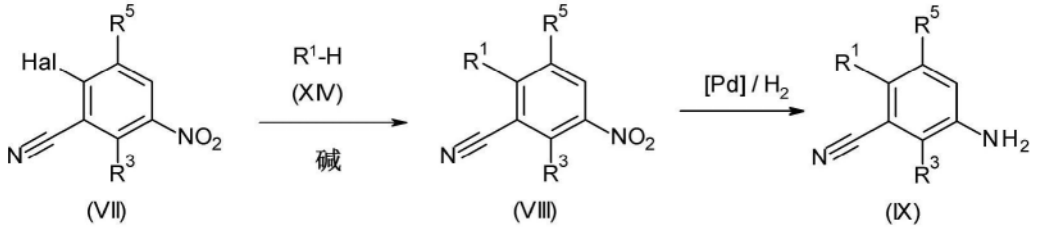


[1155]

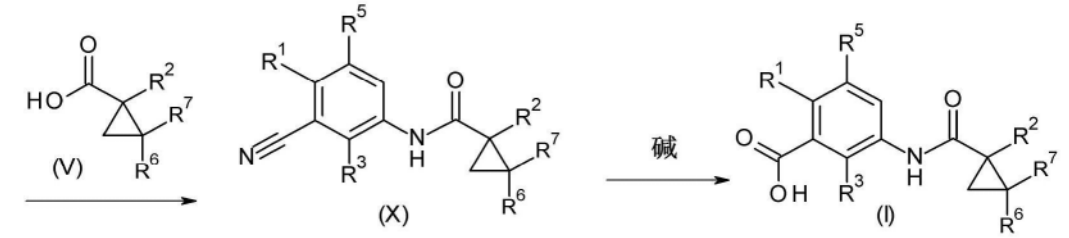


[1156] 方案4显示合成通式(I)化合物的可替换方法,其中R^1是N-连接的任选取代的5-元杂芳基,例如吡唑基或咪唑基,或者R^1是N-连接的任选取代的双环8至10元杂芳基,例如吲哚。从通式(VII)的合成子(其中Hal代表F、Cl或Br)开始,芳基卤化物可以首先被通式(XIV)的亲核试剂取代,得到通式(VIII)的化合物。取代在偶极非质子溶剂如乙腈、二甲基亚砜或N,N-二甲基甲酰胺中在适当的碱(例如碳酸钾或氢化钠)存在下在20℃至100℃的温度下,优选在60℃进行。类似于对于方案2所述的程序,硝基还原随后形成酰胺得到通式(X)的化合物,其随后通过腈基水解转化为通式(I)的最终目标。

[1157] 方案4



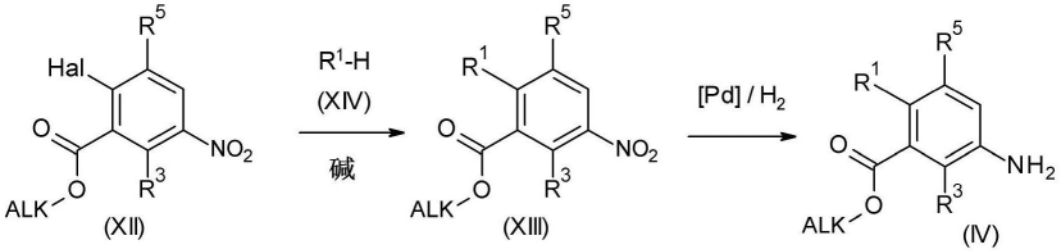
[1158]



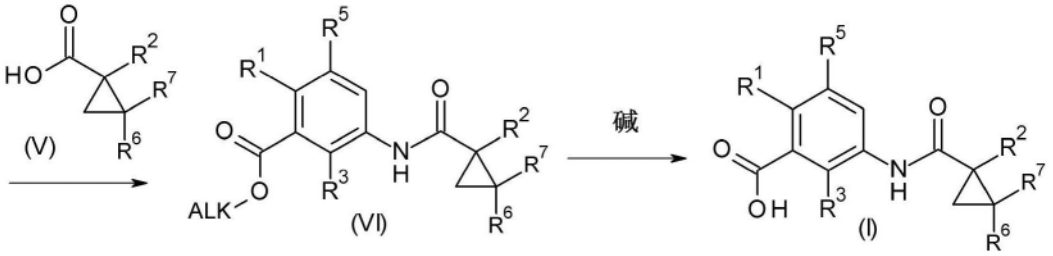
[1159] 在方案4中,通式(XIV)代表R^1-H,其中R^1是通过环氮原子与氢原子连接的任选取代的5-元杂芳基,或R^1是通过环氮原子与氢原子连接的任选取代的双环8至10元杂芳基。

[1160] 方案5显示合成通式(I)化合物的可替换方法,其中R^1是N-连接的任选取代的5-元杂芳基,例如吡唑基或咪唑基,或者R^1是N-连接的任选取代的双环8至10元杂芳基,例如吲哚。从通式(XII)的合成子(其中Hal代表F、Cl或Br;并且其中ALK代表甲基、乙基或丙基)开始,芳基卤化物可以首先被通式(XIV)的亲核试剂取代得到通式(XIII)化合物。取代在偶极非质子溶剂如乙腈、二甲基亚砜或N,N-二甲基甲酰胺中在适当的碱(例如碳酸钾或氢化钠)存在下在20℃至100℃的温度下,优选在60℃下进行。类似于对于方案2所述的程序,硝基还原得到通式(IV)化合物,然后酰胺偶联得到通式(VI)化合物,然后进行酯基皂化,得到通式(I)的目标化合物。

[1161] 方案5



[1162]

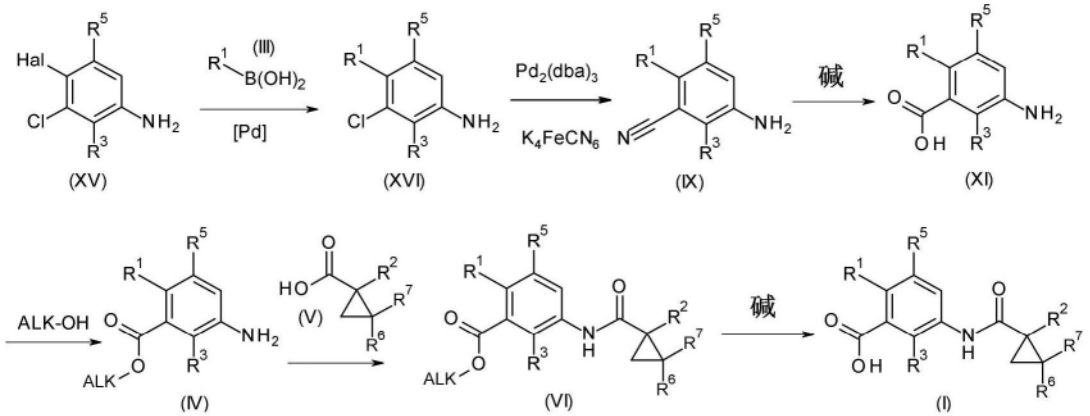


[1163] 在方案5中,通式(XIV)代表R^1-H,其中R^1是通过环氮原子与氢原子连接的任选取代的5-元杂芳基,或R^1是通过环氮原子与氢原子连接的任选取代的双环8至10元杂芳基。

[1164] 方案6描述了从式(XV)的合成子开始的合成,其中Hal代表Br或I,优选Br。通式(XV)的芳基卤化物可以与通式(III)的硼酸交叉偶联,或者与它们各自的频哪醇酯交叉偶联,以通过本领域技术人员已知的Pd介导的反应(Suzuki偶联)得到通式(XVI)的化合物。使用合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷和任选的水),并且在20℃至120℃的温度下,优选在100℃下使用碱(例如三乙胺、碳酸钾、碳酸铯)和催化剂-配体混合物(例如乙酸钯(II)/三苯基膦、四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II))。通过本领域技术人员已知的与亚铁氰化钾的Pd介导的氰化反应,将通式(XVI)化合物的氯基转化为腈基,得到通式(IX)化合物。使用合适的溶剂混合物(例如1,4-二噁烷或四氢呋喃和任选的水),并且在20℃至120℃,通常100℃的温度下使用碱(例如乙酸钾)和催化剂-配体混合物(例如三[二亚苄基丙酮]二钯/二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]膦)。类似于对于方案3所述的程序,将通式(IX)的腈部分转化为通式(XI)的羧酸,然后与合适的醇(例如甲醇、乙醇或丙醇;其中ALK代表甲基、乙基或丙基)在0℃-100℃的温度下在无机酸(例如盐酸或硫酸)中反应,形成通式(IV)的酯化合物。类似于对于方案1所述的程序,酰胺偶联得到通式(VI)的化合物,然后进行酯基皂化,得到通式(I)的目标化合物。反应步骤的顺序(腈水解、酰胺形成)可以适当改变。与方案2类似,通式(I)的最终化合物可以通过作为最终转化进行的腈基水解直接获得。

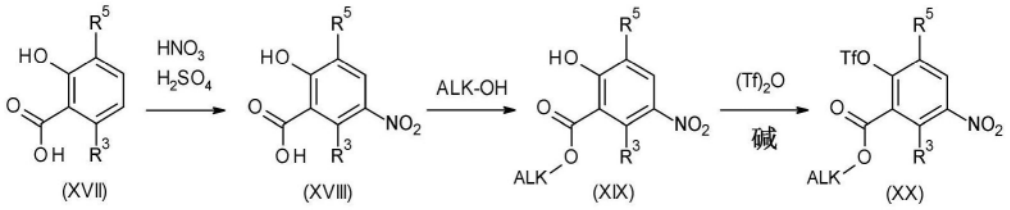
[1165] 方案6

[1166]

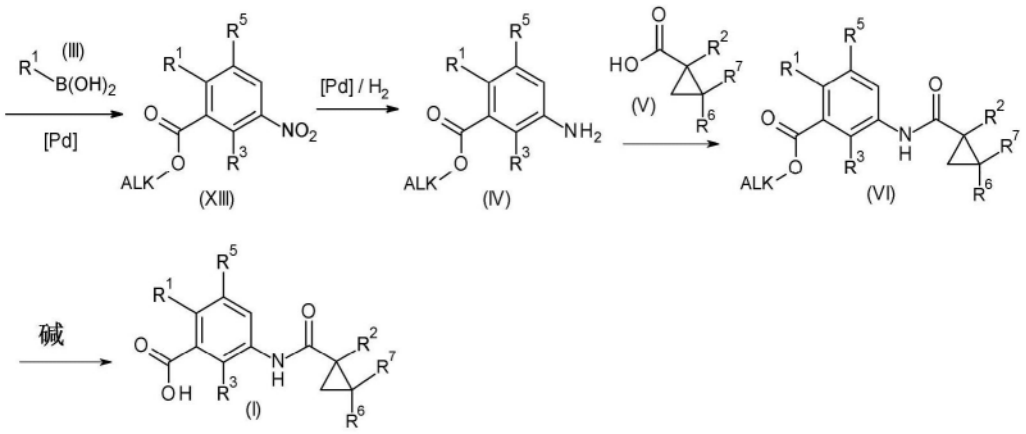


[1167] 方案7显示合成通式(I)化合物的可替换方法,其中R^1、R^2、X和R^3的含义如通式(I)中所定义。通式(XVII)的芳基可以通过与硝酸和硫酸的混合物在-20℃至+20℃的温度(优选低于+10℃)下反应来硝化。通式(XVIII)化合物的羧酸基团与合适的醇(例如甲醇、乙醇或丙醇;其中ALK代表甲基、乙基或丙基)在无机酸(例如盐酸或硫酸)中在0℃至100℃的温度下反应,形成通式(XIX)的酯化合物。通过与三氟甲磺酸酐在碱(例如三乙胺)和惰性溶剂(例如二氯甲烷)中在-20℃至+40℃(通常在0℃)的温度下反应,将通式(XIX)化合物的羟基转化为三氟甲磺酸酯基,得到通式(XX)化合物。通式(XX)的芳基三氟甲磺酸酯可以与通式(III)的硼酸交叉偶联,或者与它们各自的频哪醇酯交叉偶联,以通过本领域技术人员已知的Pd介导的反应(Suzuki偶联)得到通式(XIII)的化合物。使用合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷和任选的水),并且在20℃至120℃的温度下,优选在100℃下使用碱(例如三乙胺、碳酸钾、碳酸铯)和催化剂-配体混合物(例如乙酸钯(II)/三苯基膦、四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II))。类似于对于方案2所述的程序,硝基还原随后酰胺形成得到通式(VI)的化合物,其随后通过如方案1中详述的酯基水解转化为通式(I)的最终目标。

[1168] 方案7



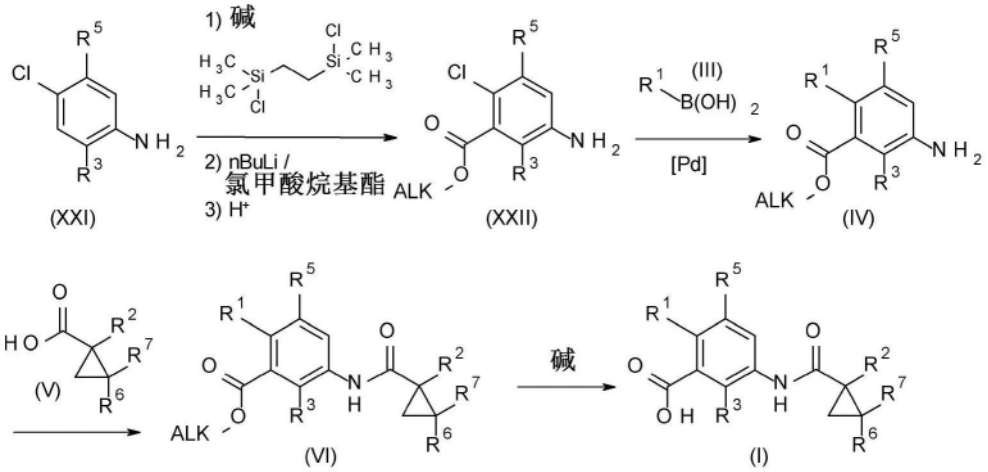
[1169]



[1170] 方案8显示合成通式(I)化合物的可替换方法。从通式(XXI)的合成子开始,可以首先使用两当量的强碱(例如nBuLi)和1,2-双(氯二甲基甲硅烷基)乙烷的组合来保护苯胺。然后可以使用nBuLi原位锂化获得的中间体,然后用氯甲酸烷基酯(例如氯甲酸乙酯)淬灭。随后用无机含水酸(例如盐酸)处理,得到通式(XXII)化合物,其中ALK代表甲基、乙基或丙基。类似于对于方案1所述的程序,Suzuki偶联然后酰胺偶联得到通式(VI)的化合物。随后的酯基皂化产生通式(I)的目标化合物。

[1171] 方案8

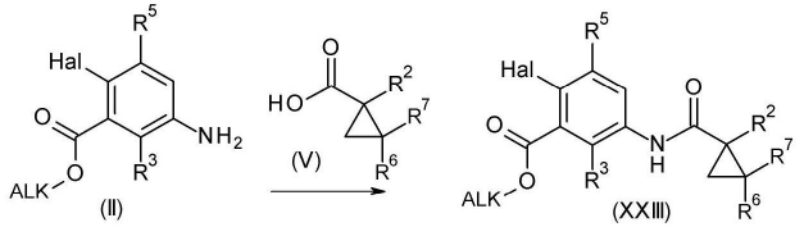
[1172]



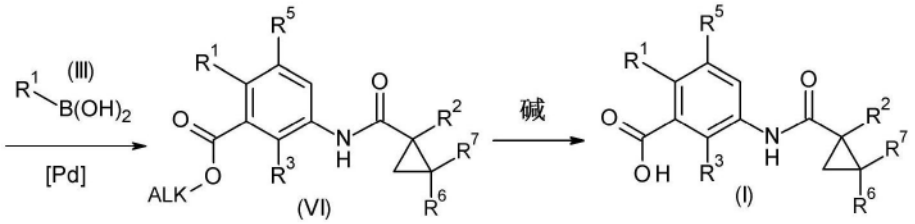
[1173] 方案9显示了合成通式(I)化合物的可替换方法,其中与方案1相比,改变了反应步骤的顺序,其中Hal代表Cl、Br或I,优选Br;且其中ALK代表甲基、乙基或丙基。从通式(II)的合成子开始,芳族胺可以通过本领域技术人员已知的方法与通式(V)的羧酸反应,得到通式(XXIII)的酰胺化合物。通过用诸如二环已基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)、N-羟基苯并三唑(HOBT)、N-[(二甲基氨基)-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐(HATU)或丙基膦酸酐(T3P)的试剂活化通式(V)的羧酸来介导反应。例如,与T3P的反应在惰性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷中在适当的通式(II)苯胺和叔胺(例如三乙胺或二异丙基乙胺)存在下在-30℃至+60℃的温度下进行。

[1174] 通式(XXIII)的芳基卤化物可以与通式(III)的硼酸交叉偶联,或者与它们各自的频哪醇酯交叉偶联,以通过本领域技术人员已知的Pd介导的反应(Suzuki偶联)得到通式(VI)的化合物。使用合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷和任选的水),并且在20℃至120℃的温度下,优选在100℃下使用碱(例如碳酸钾或碳酸铯)和催化剂-配体混合物(例如乙酸钯(II)/三苯基膦、四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II))。类似于对于方案1所述的程序,通式(VI)的中间体化合物的酯基皂化产生通式(I)的目标化合物。

[1175] 方案9

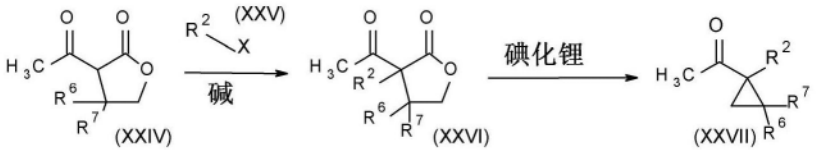


[1176]

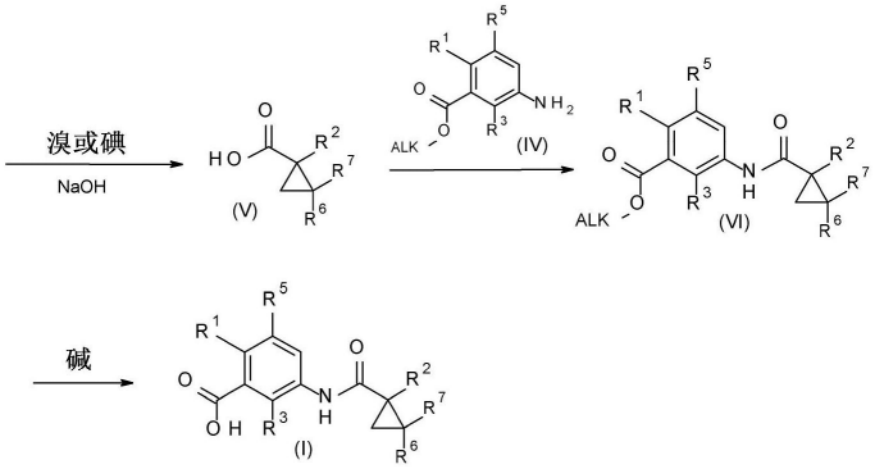


[1177] 方案10显示合成通式(I)化合物的可替换方法。通式(XXIV)的2-乙酰基丁内酯的烷基化可以用通式(XXV)的烷基化剂(其中X代表Cl、Br或I,优选Br)在碱(例如碳酸钾或碳酸钠)存在下在非极性溶剂(例如乙腈或四氢呋喃)中在20℃至60℃的温度下实现。随后通式(XXVI)化合物重排得到通式(XXVII)的环丙烷可以通过在极性溶剂(例如二甲基甲酰胺或1-甲基-2-吡咯烷酮)中在100℃至200℃的温度下与碘化锂反应来实现。然后通过通式(XXVII)化合物与溴或碘在氢氧化钠存在下在溶剂(例如四氢呋喃或1,4-二噁烷)中在0℃至20℃的温度下反应,形成通式(V)的羧酸。类似于对于方案1所述的程序,酰胺偶联得到通式(VI)的化合物。随后的酯基皂化产生通式(I)的目标化合物。

[1178] 方案10



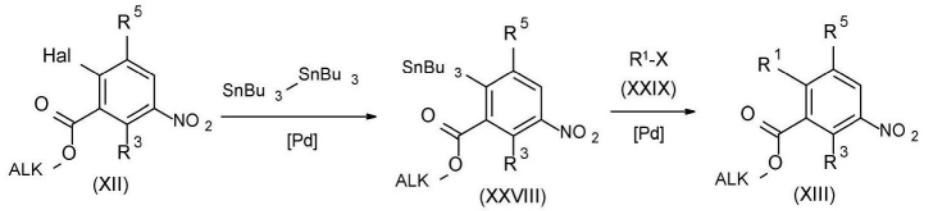
[1179]



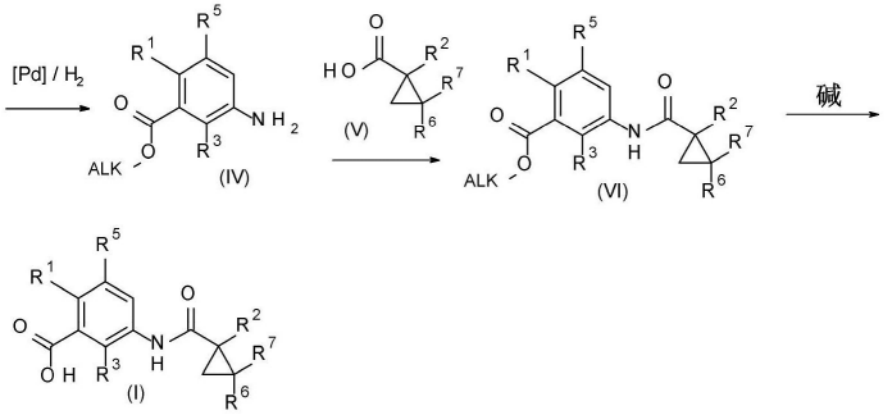
[1180] 方案11显示合成通式(I)化合物的可替换方法。从通式(XII)的合成子(其中Hal代表Cl、Br或I;并且其中ALK代表甲基、乙基或丙基)开始,芳基卤化物可以首先通过与六丁基二锡烷在钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II))存在下在合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷)中在20℃至120℃的温度下,优选在100℃下反应来转化为通式(XXVIII)的锡烷。然后通式(XXVIII)的

芳基锡烷可以通过本领域技术人员已知的Pd介导的反应(Stille偶联)与通式(XXIX)的芳基卤化物(R^1的含义如通式(I)中定义)交叉偶联。使用合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷),并且在20℃至120℃的温度下,优选在100℃下使用催化剂-配体混合物,例如乙酸钯(II)/三苯基膦、四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)。类似于对于方案1所述的程序,硝基还原得到通式(IV)化合物,然后酰胺偶联得到通式(VI)化合物,然后进行酯基皂化,得到通式(I)的目标化合物。

[1181] 方案11



[1182]



[1183] 实验部分

[1184] 在本文中描述的实施例测试实验用于说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[1185] 下表列出了本段落中以及实施例部分中所使用的缩略语。

[1186]

缩略语	含义
Cs_2CO_3	碳酸铯
Cu(I)Cl	氯化亚铜(I)
ca.	大约
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA	N-乙基-N-异丙基丙-2-胺
DMAP	N,N-二甲基吡啶-4-胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
DP	所需产物
EE	乙酸乙酯
h	小时
HATU	N-[(二甲基氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐
HBr	溴化氢
HCl	盐酸
hex	正己烷
HPLC	高效液相色谱法
HNO_3	硝酸
H_2SO_4	硫酸
Int	中间体
IPC	过程中检查
K_2CO_3	碳酸钾
LC-MS	液相色谱法-质谱法
LCMS	液相色谱法-质谱法
LiOH	氢氧化锂
M	摩尔
μW	微波

[1187]

MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
$MgSO_4$	硫酸镁
min	分钟
N	当量
Na_2CO_3	碳酸钠
NaH	氢化钠
$NaHCO_3$	碳酸氢钠
NaI	碘化钠
NaOH	氢氧化钠
Na_2SO_4	硫酸钠
NH_4Cl	氯化铵
NMR	核磁共振光谱学
$PdCl_2(PPh_3)_2$	双(三苯基膦)二氯化钯(II)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物
PPh_3	三苯基膦
ppm	百万分之一
Py	吡啶
RT	室温
rt	保留时间
Rt	保留时间
sat.	饱和的
SEM	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
SM	原料
STAB	三乙酰氧基硼氢化钠
$HSnBu_3$	三丁基氢化锡
TMS-azide	叠氮基三甲基硅烷
TMS-N_3	叠氮基三甲基硅烷
T3P	丙基膦酸酐

[1188]

TBAB	四正丁基溴化铵
TBAI	四正丁基碘化铵
TBME	叔丁基甲基醚
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
$(Tf)_2O$	三氟甲磺酸酐
TfO-	三氟甲磺酸酯
THF	四氢呋喃

[1189] 分析方法

[1190] 分析LCMS方法

[1191] 方法1:仪器:Waters Acquity Platform ZQ4000;柱:Waters BEHC18,50mm x 2.1mm,1.7μ;洗脱剂A:水/0.05%甲酸,洗脱剂B:乙腈/0.05%甲酸;梯度:0.0分钟98%A→0.2min:98%A→1.7min:10%A→1.9min:10%A→2min:98%A→2.5min:98%A;流速:1.3ml/min;柱温:60℃;紫外检测:200-400nm。

[1192] 方法2:仪器:Waters Acquity LCT;柱:Phenomenex Kinetex C18,50mm x 2.1mm,2.6μ;洗脱剂A:水/0.05%甲酸,洗脱剂B:乙腈/0.05%甲酸;梯度:0.0min 98%A→0.2min:98%A→1.7min:10%A→1.9min:10%A→2min:98%A→2.5min:98%A;流速:1.3ml/min;柱温:60℃;紫外检测:200-400nm。

[1193] 方法3:仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.1vol%甲酸(99%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[1194] 方法4:仪器:Waters Acquity UPLCMS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2vol%氨水(32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[1195] LC-MS,分析方法A:常规高通量分析

[1196] 柱:Kinetex Core-Shell C18,2.1x 50mm,5μm;洗脱剂A:水+0.1%甲酸,洗脱剂B:乙腈+0.1%甲酸;梯度0.00min 95%A→1.20min100%B→1.30min 100%B→1.31min 95%A;柱温:40℃;流速1.2ml/min;进样量:3μl;紫外检测范围:210-420nm。

[1197] LC-MS,分析方法B:常规高通量分析

[1198] 柱:Waters Atlantis dC18,2.1x 50mm,3μm;洗脱剂A:水+0.1%甲酸,洗脱剂B:乙腈+0.1%甲酸;梯度0.00min 95%A→2.5min 100%B→2.7min 100%B→2.71min 5%A→3.5min 5%A;柱温:40℃;流速1.0ml/min;进样量:3μl;紫外检测范围:210-420nm。

[1199] LC-MS,分析方法C:高pH下的常规高通量分析

[1200] 柱:Phenomenex Gemini-NX C18,2.0×50mm,3μm;洗脱剂A:2mM碳酸氢铵,缓冲至pH10,洗脱剂B:乙腈;梯度0.00min 99%A→1.80min 100%B→2.10min 100%B→2.30min 99%A→3.50min99%A;柱温:40℃;流速1.0ml/min;进样量:3μl;紫外检测范围:210-420nm。

[1201] LC-MS,分析方法D:

[1202] 柱:Waters Atlantis dC18,2.1x 100mm,3μm;洗脱剂A:水+0.1%甲酸,洗脱剂B:乙腈+0.1%甲酸;梯度0.00min 95%A→5.00min100%B→5.40min 100%B→5.42min 95%A→7.00min 95%A;柱温:40℃;流速0.6ml/min;进样量:3μl;紫外检测范围:210-420nm。

[1203] LC-MS,分析方法E:高pH

[1204] 柱:Phenomenex Gemini-NX C18,2.0x100 mm,3μm;洗脱剂A:2mM碳酸氢铵,缓冲至pH10,洗脱剂B:乙腈;梯度0.00min 95%A→5.50min 100%B→5.90min 100%B→5.92min 95%A→7.00min95%A;柱温:40℃;流速0.5ml/min;进样量:3μl;紫外检测范围:210-420nm。

[1205] LC-MS,分析方法F:

[1206] 柱:Phenomenex Kinetix-XB C18,2.1×100mm,1.7μm;洗脱剂A:水+0.1%甲酸,洗脱剂B:乙腈+0.1%甲酸;梯度0.00min 95%A→5.30min 100%B→5.80min 100%B→5.82min 95%A→7.00min 95%A;柱温:40℃;流速0.6ml/min;进样量:1μl;紫外检测范围:200-400nm。

[1207] 纯化方法:

[1208] Biotage Isolera™色谱系统,其使用预填充二氧化硅和预填充的改性二氧化硅筒。

[1209] 制备型HPLC,方法A:高pH

[1210] 柱:Waters Xbridge C18,30x 100mm,10μm;溶剂A:水+0.2%氢氧化铵,溶剂B:乙腈+0.2%氢氧化铵;梯度0.00min 90%A→0.55min90%A→14.44min 95%B→16.55min 95%B→16.75 90%A;柱温:室温;流速40ml/min;进样量:1500μl;检测:UV 215nm。

[1211] 制备型HPLC,方法B:低pH

[1212] 柱:Waters Sunfire C18,30x 100mm,10μm;溶剂A:水+0.1%甲酸,溶剂B:乙腈+0.1%甲酸;梯度0.00min 90%A→0.55min 90%A→14.44min 95%B→16.55min 95%B→16.75 90%A;柱温:室温;流速40ml/min;进样量:1500μl;检测:UV 215nm。

[1213] 制备型HPLC方法

[1214] 制备型HPLC,方法1:

[1215] 系统:Waters自动纯化系统:泵2545,样品管理器2767,CFO,DAD 2996,ELSD 2424,SQD;柱:XBrigde C18 5μm 100x30 mm;溶剂:A＝H2O+0.1%Vol.甲酸(99%),B＝乙腈;梯度:0-8min10-100%B,8-10min100%B;流速:50mL/min;温度:室温;溶液:最大250mg/最大2.5mL DMSO o.DMF;进样:1x 2.5mL;检测:DAD扫描范围210-400nm;MS ESI+,ESI-,扫描范围160-1000m/z。

[1216] 制备型HPLC,方法2:

[1217] 系统:Waters自动纯化系统:泵2545,样品管理器2767,CFO,DAD 2996,ELSD 2424,SQD;柱:XBrigde C18 5μm 100x30 mm;溶剂:A＝H2O+0.1%Vol.氨(99%),B＝乙腈;梯度:0-8min 10-100%B,8-10min 100%B;流速:50mL/min;温度:室温;溶液:最大250mg/最大2.5mL DMSO o.DMF;进样:1x 2.5mL;检测:DAD扫描范围210-400nm;MS ESI+,ESI-,扫描范围160-1000m/z。

[1218] 实施例

[1219] 使用ACD/LABS的ACD软件或ChemAxon的Marvin软件进行实施例(也称为化合物实施例)和中间体的化学命名。

[1220] 反应时间或者在实验部分的方案中明确指定,或者进行反应直到完成为止。监测化学反应并使用本领域技术人员熟知的方法判断它们的完成,如例如在涂有硅胶的板上的薄层色谱法,或通过LCMS方法。

[1221] 中间体1A:5-氨基-2-溴苯甲酸甲酯

[1222] 

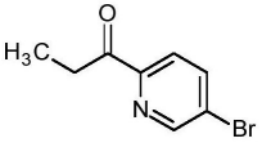
[1223] 在0℃下,向0℃的5-氨基-2-溴苯甲酸(9.85g,45.6mmol)的甲醇(100mL)溶液中滴加亚硫酰氯(1.1当量,3.7mL,50mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌16小时。将混合物蒸发至干。得到的灰色固体不经进一步纯化即可使用。

[1224] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]3.83(s,3H),6.92(dd,1H),7.22(d,1H),7.49(d,1H)。

[1225] LCMS(方法3):Rt=0.87min,MS(ESIpos)m/z=230/232$(M+H)^+$,Br

[1226] 同位素模式。

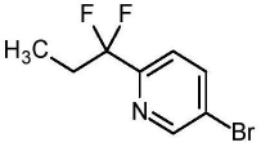
[1227] 中间体2A:1-(5-溴吡啶-2-基)丙-1-酮

[1228] 

[1229] 将5-溴吡啶-2-甲腈(5.0g,27.3mmol)溶液溶于干燥四氢呋喃(100mL)中并冷却至-20℃。在该温度下滴加乙基溴化镁(11.4mL的3M乙醚溶液,34.1mmol),使反应混合物经2小时温热至室温。将反应混合物冷却至-20℃并缓慢加入1M HCl水溶液,使混合物再次温热至室温。用乙酸乙酯稀释反应混合物,收集有机层,并用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并减压浓缩。金色油状物结晶,得到标题化合物(5.25g,85%收率)。

[1230] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.74(dd,J=2.0,0.9Hz,1H),8.04-7.89(m,2H),3.22(q,J=7.3Hz,2H),1.23(t,J=7.3Hz,3H)。

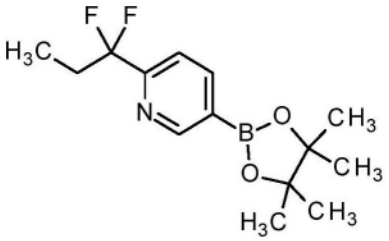
[1231] 中间体3A:5-溴-2-(1,1-二氟丙基)吡啶

[1232] 

[1233] 在氮气下,向溶解在1,2-二氯乙烷(61.5mL)中的1-(5-溴吡啶-2-基)丙-1-酮(Int 2A,5.25g,24.5mmol)溶液中滴加二乙氨基三氟化硫(12.96mL,98.1mmol),得到橙色溶液。将反应温热至60℃并搅拌16小时。将冷却的反应混合物用NaOH水溶液(2M)逐滴稀释(注意:剧烈反应)。除去有机层,用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩,并通过Biotage Isolera™色谱法纯化(硅胶,用TBME/庚烷洗脱;0-20%),得到标题化合物(3.25g,50%收率),为淡黄色油状物。

[1234] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.74(d,J＝2.1Hz,1H),7.95(dd,J＝8.4,2.3Hz,1H),7.55(d,J＝8.4Hz,1H),2.34(m,2H),1.02(t,J＝7.5Hz,3H)。

[1235] 中间体4A:2-(1,1-二氟丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶

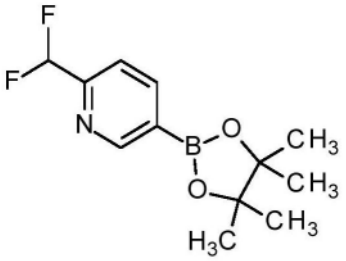
[1236] 

[1237] 将5-溴-2-(1,1-二氟丙基)吡啶(Int 3A,3.25g,12.39mmol)、双(频哪醇合)二硼(3.46g,13.63mmol)、乙酸钾(3.65g,37.17mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(453mg,0.62mmol)的1,4-二噁烷(70mL)溶液用氮气球脱气5分钟。将反应混合物在100℃下加热16小时,冷却至室温并用EtOAc稀释,通过硅藻土塞过滤并真空浓缩。收集滤液并在减压下浓缩,并通过Biotage Isolera™色谱法纯化(二氧化硅筒,用梯度的洗脱剂洗脱;0-30%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(3.25g,83%收率),为静置时结晶的金色油状物。

[1238] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]9.00(s,1H),8.19(dd,J＝7.8,1.5Hz,1H),7.62(dd,J＝7.8,0.8Hz,1H),2.35(m,2H),1.38(s,12H),1.00(t,J＝7.5Hz,3H)。

[1239] LCMS(分析方法A):Rt＝0.89min;MS(ESIpos)m/z＝201.95(硼酸质量+H)$^{+}$。

[1240] 中间体5A:2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶

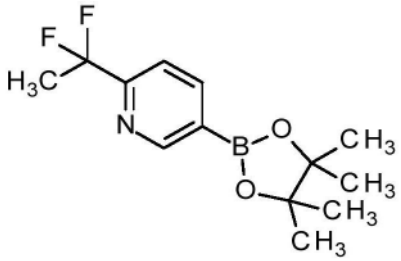
[1241] 

[1242] 在室温下,向5-溴-2-(二氟甲基)吡啶(1.0g,4.8mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.34g,5.3mmol)的二噁烷(5mL)溶液中加入乙酸钾(1.4g,14.4mmol)。将氮气鼓泡通过混合物5分钟,加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(264mg,0.36mmol),将混合物在100℃加热1小时。然后将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,经硅藻土过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并将残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50g;用0-100%EtOAc/庚烷洗脱),得到标题化合物(1.15g,89%收率),为淡黄色结晶固体。

[1243] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.97(s,1H),8.21(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.62(d,J＝7.7Hz,1H),6.64(t,J＝55.4Hz,1H),1.36(s,12H)。

[1244] LCMS(分析方法A):Rt＝0.78min,MS(ESIPos)m/z＝173.9(硼酸的质量+H)$^{+}$.

[1245] 中间体6A:2-(1,1-二氟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶

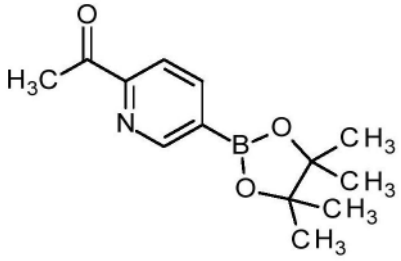
[1246] 

[1247] 向5-溴-2-(1,1-二氟乙基)吡啶(1.69g,6.70mmol)的二噁烷(30mL)溶液中加入双(频哪醇合)二硼(1.87g,7.37mmol)、乙酸钾(1.97g,20.09mmol)。将所得混合物用氮气脱气5分钟,然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(328mg,0.40mmol)。将混合物加热至100℃并在该温度下搅拌2.5小时。在此之后,根据LCMS分析,没有原料剩余。除去加热并使反应冷却至室温,此时将其在硅藻土垫上过滤,用MeOH(3×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用0-100%EtOAc/庚烷洗脱)。得到标题化合物,为灰白色粉末状固体(1.39g,66%收率)。

[1248] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]1.32(s,12H),1.99(t,J=19.1Hz,3H),7.71(dd,J=7.8,0.9Hz,1H),8.18(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),8.79-8.87(m,1H)。

[1249] LCMS(分析方法A):Rt=0.87min;未观察到质量离子。

[1250] 中间体7A:1-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]乙酮

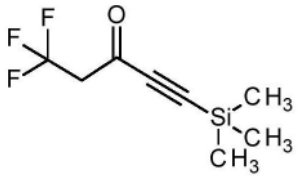
[1251] 

[1252] 在氮气氛下,向1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮(2.0g,9.98mmol)的二噁烷(50mL)溶液中加入双(频哪醇合)二硼(2.8g,11.0mmol)、乙酸钾(2.94g,30.0mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(244mg,0.30mmol)。将混合物回流加热4小时。然后将混合物冷却至室温,然后经硅藻土过滤(用EtOAc洗涤)并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法直接纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;0-50%EtOAc/庚烷),得到所需产物(2.22g,90%收率),为淡黄色固体。

[1253] 1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.89(s,1H),8.20(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.95(d,J=7.7Hz,1H),2.65(s,3H),1.33(s,12H)。

[1254] LCMS(分析方法A):Rt=0.74min,未观察到质量离子。

[1255] 中间体8A:5,5,5-三氟-1-(三甲基甲硅烷基)戊-1-炔-3-酮

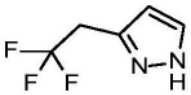
[1256] 

[1257] 在0℃下,向搅拌的乙炔-1,2-二基双(三甲基甲硅烷)(1.0g,5.868mmol)和3,3,3-

三氟丙酰氯(0.946g,6.455mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中加入三氯化铝(0.939g,7.042mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后倒入2M HCl(20mL)和碎冰(~20g)的混合物中。加入二氯甲烷(20mL),将混合物静置约2小时。分离有机层,并将水层用二氯甲烷(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并减压浓缩,得到标题化合物(1.18g,75%收率),为淡黄色油状物。

[1258] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]3.38(q,J=10.0Hz,2H),0.26(s,9H)。

[1259] 中间体9A:3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

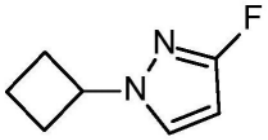
[1260] 

[1261] 在室温下,向5,5,5-三氟-1-(三甲基甲硅烷基)戊-1-炔-3-酮(Int 8A,1.18g,4.82mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入水合肼(0.469mL,9.63mmol)(观察到放热反应)。将混合物搅拌1小时,然后减压浓缩(~50毫巴)。将残余物溶于二氯甲烷(50mL)中,用2M K_2CO_3(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到标题化合物(630mg,73%收率),为黄色油状物。

[1262] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.57(d,J=2.2Hz,1H),6.35(d,J=1.8Hz,1H),3.51(q,J=10.7Hz,2H)。

[1263] LCMS(分析方法A):Rt=0.81min;MS(ESIPos)m/z=150.9$(M+H)^+$。

[1264] 中间体10A:1-环丁基-3-氟-1H-吡唑

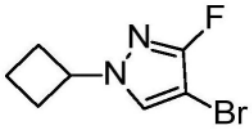
[1265] 

[1266] 在室温下将3-氟-1H-吡唑(150mg,2.91mmol)溶解在DMF(10mL)中。加入氢化钠(152mg,3.49mmol,1.2当量)并将混合物搅拌10分钟。然后加入环丁基溴(0.82mL,8.71mmol,3当量),并将混合物在50℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取4次。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并真空除去溶剂。不经进一步纯化得到粗产物:400mg(理论值的98%)淡黄色油状物。

[1267] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]1.68-1.79(m,2H),2.28-2.43(m,4H),4.88(quint,1H),5.91(dd,1H),7.71(t,1H)。

[1268] LCMS(方法1):Rt=0.84min;MS(ESIPos)m/z=141$(M+H)^+$。

[1269] 中间体11A:4-溴-1-环丁基-3-氟-1H-吡唑

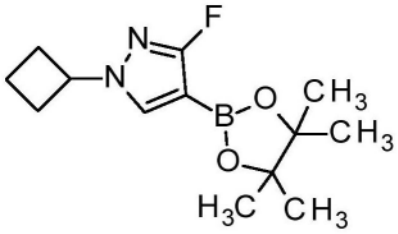
[1270] 

[1271] 将1-环丁基-3-氟-1H-吡唑(Int 10A,400mg,2.85mmol)溶解在17mL氯仿中并冷却至0℃持续10分钟。然后在0℃下滴加溶解在5mL氯仿中的溴(480mg,3.00mmol,1.05当量)。将混合物搅拌1小时,然后用二氯甲烷稀释。将混合物用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤,然后用盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥并蒸发溶剂。粗产物(400mg,理论值的63%,无色油状物)不经进一步纯化即可使用。

[1272] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]1.68-1.79(m,2H),2.27-2.42(m,4H),4.69(quint,1H),8.07(d,1H)。

[1273] LCMS(方法1):Rt=1.13min;MS(ESIPos)m/z=219/212(M+H)$^{+}$,Br同位素模式。

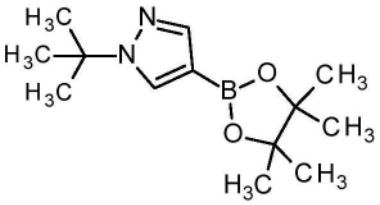
[1274] 中间体12A:1-环丁基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1275] 

[1276] 将4-溴-1-环丁基-3-氟-1H-吡唑(Int 11A,400mg,1.83mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(510mg,2.01mmol,1.1当量)溶解在1,4-二噁烷中并在氩气流中脱气。然后加入(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钯(II)(100mg,0.14mmol,0.075当量)和乙酸钾(538mg,5.48mmol,3当量)并将混合物在100℃下搅拌1小时,在室温下再搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土过滤,并将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶(已烷/EE 0-40%)过滤,得到标题化合物(420mg),为淡黄色油状物,其在静置时结晶。

[1277] LCMS(方法3):Rt=0.98min;MS(ESIPos)m/z=367(M+H)$^{+}$。

[1278] 中间体13A:1-叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

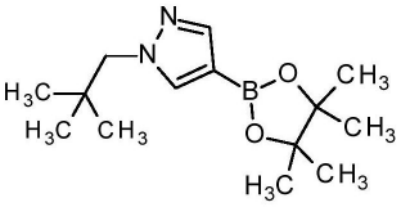
[1279] 

[1280] 在室温下向4-溴-1-叔丁基-1H-吡唑(2.40g,9.836mmol)和双(频哪醇合)二硼(1.64g,7.995mmol)的二噁烷(30mL)溶液中加入乙酸钾(2.54g,29.5mmol)。将氮气鼓泡通过混合物5分钟,然后加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(125mg,0.153mmol)。将混合物在100℃加热8小时。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,经硅藻土过滤并用EtOAc(50mL)洗涤。减压浓缩滤液,残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[SNAP Cartridge KP-Sil 100g;用梯度的洗脱剂洗脱;0-100%EtOAc/庚烷]得到标题产物(0.65g,29%收率),为白色固体。

[1281] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.78(d,J=0.6Hz,1H),7.76(s,1H),1.53(s,9H),1.26(s,12H)。

[1282] LCMS(分析方法A):Rt=1.18min;MS(ESIPos)m/z=251.05(M+H)$^{+}$。

[1283] 中间体14A:1-(2,2-二甲基丙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

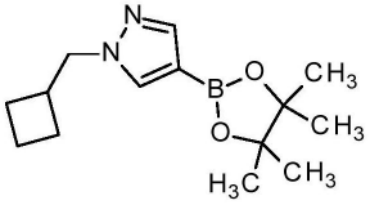
[1284] 

[1285] 将4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(2.0g,10.2mmol)、1-碘-2,2-二甲基丙烷(3.03g,15.3mmol)和碳酸钾(4.23g,30.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在100℃下加热20小时。然后将反应混合物用TBME(100mL)和水(50mL)稀释。分离有机层,用水(2×50mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。将庚烷(50mL)加入到残余物中,并将混合物在回流下短暂加热。冷却至室温后,通过过滤除去固体原料。减压浓缩滤液,通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25g;用梯度的洗脱剂洗脱;0-30%EtOAc/庚烷]。合并含有产物的级分并真空浓缩,得到标题产物(0.27g,9%收率),为白色固体。

[1286] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.75(s,1H),7.63(s,1H),3.90(s,2H),1.31(s,12H),0.94(s,9H)。

[1287] LCMS(分析方法A):Rt=1.32min;MS(ESIPos)m/z=264.8$(M+H)^+$。

[1288] 中间体15A:1-(环丁基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

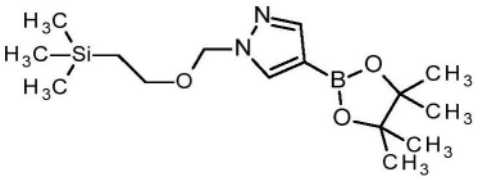
[1289] 

[1290] 将4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.58g,2.96mmol)、(溴甲基)环丁烷(0.50mL,4.44mmol)和碳酸钾(1.23g,8.88mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的混合物在100℃下加热20小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释。分离有机层,用水(50mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),减压浓缩并通过Biotage Isolera™色谱法纯化(25g二氧化硅柱,使用梯度的洗脱剂;0-30%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(330mg,41%收率),为无色油状物。

[1291] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.76(s,1H),7.64(s,1H),4.13(d,J=7.3Hz,2H),2.95-2.70(m,1H),2.20-1.64(m,6H),1.31(s,12H)。

[1292] LCMS(分析方法A):Rt=1.13min,MS(ESIpos):m/z=262.9$(M+H)^+$。

[1293] 中间体306A:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑

[1294] 

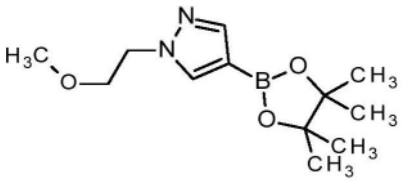
[1295] 在室温下,向4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.238g,6.316mmol)的DMF(20mL)溶液中加入碳酸钾(2.62g,18.95mmol)和[2-(氯甲氧基)乙基](三

甲基)甲硅烷(1.68mL,9.48mmol)。将混合物搅拌3小时,然后在TBME(100mL)和水(50mL)之间分配。分离有机层,用水(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50g;使用梯度的洗脱剂,0-50%EtOAc/庚烷]。合并含有产物的级分,真空浓缩,得到标题化合物(1.20g,56%收率),为无色油状物。

[1296] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.88(s,1H),7.84(s,1H),5.46(s,2H),3.61-3.55(m,2H),1.35(s,12H),0.96-0.90(m,2H),0.00(s,9H)。

[1297] LCMS(分析方法A):Rt=1.34min;MS(ESIPos)m/z=324.95$(M+H)^+$。

[1298] 中间体307A:1-(2-甲氧基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

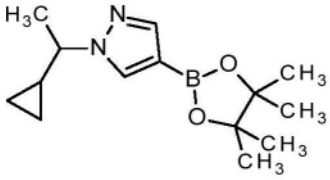
[1299] 

[1300] 在室温下,向4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.00g,5.1mmol)的DMF(5mL)溶液中加入氢化钠(245mg,60%在矿物油中的分散体,6.1mmol)。该混合物然后在室温下搅拌60分钟。将混合物冷却至0℃并通过注射器滴加2-溴乙基甲基醚(0.72mL,7.7mmol)。加完后,使混合物温热至室温并搅拌1小时,然后加入乙酸乙酯(70mL)和水(30mL)。分离有机层,用水(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50g;使用梯度的洗脱剂,0-50%EtOAc/庚烷],得到标题化合物(333mg,26%收率),为无色油状物。

[1301] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.88(s,1H),7.57(s,1H),4.32-4.20(m,2H),3.73-3.60(m,2H),3.21(s,3H),1.25(s,12H)。

[1302] LCMS(分析方法A):Rt=1.01min,MS(ESIPos):m/z=253$(M+H)^+$。

[1303] 中间体308A:1-(1-环丙基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑,为对映异构体的1:1混合物

[1304] 

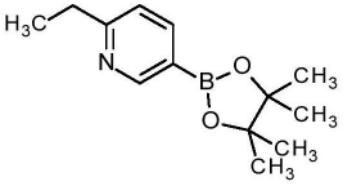
[1305] 向4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(600mg,3.09mmol)、外消旋1-环丙基乙醇(346mg,4.02mmol)和三苯基膦(1054mg,4.02mmol)于无水THF(40mL)中的冰冷却的溶液中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.79mL,4.02mmol),使反应温热至室温,搅拌过夜。第二天,加入另外的1-环丙基乙醇(133mg,1.55mmol)、三苯基膦(406mg,1.55mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.30mL,1.55mmol),继续搅拌反应另外6小时。然后将反应混合物减压浓缩并加入乙醚。将得到的混合物冷却至0℃,得到白色沉淀物。过滤并除去沉淀物,将得到的滤液减压浓缩,然后通过Biotage Isolera™色谱法纯化(50g SiO_2柱;用梯度的洗脱剂洗脱,0-35%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(260mg,32%收率),为淡黄色油状物。

[1306] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.83(s,1H),7.80(s,1H),3.70-3.51(m,1H),1.58

(d,J＝6.1Hz,3H),1.32(s,12H),1.28-1.15(m,1H),0.73-0.62(m,1H),0.61-0.48(m,1H),0.43-0.24(m,2H)。

[1307] LCMS(分析方法A):Rt＝1.36min,MS(ESIpos):m/z＝263.1$(M+H)^+$。

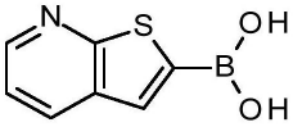
[1308] 中间体309A:2-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶

[1309] 

[1310] 在室温下,向5-溴-2-乙基吡啶(0.55g,2.956mmol)和双(频哪醇合)二硼(0.826g,9.8mmol)的1,4-二噁烷(8mL)溶液中加入乙酸钾(0.87g,8.87mmol)。将氮气鼓泡通过混合物5分钟,然后加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(65mg,0.089mmol)。将混合物在100℃下在密封管中加热5小时。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc(20mL)稀释,经硅藻土过滤并用EtOAc(30mL)洗涤。减压浓缩滤液,将残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25g;用梯度的洗脱剂洗脱,0-100%EtOAc/庚烷],得到标题化合物(213mg,29%收率),为橙色油状物。

[1311] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.89-8.82(m,1H),7.97(dd,J＝7.7,1.8Hz,1H),7.15(d,J＝7.7Hz,1H),2.83(q,J＝7.6Hz,2H),1.34(s,12H),1.30(t,J＝7.6Hz,3H)。

[1312] 中间体16A:噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基硼酸

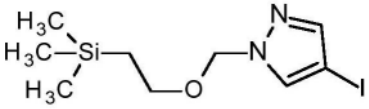
[1313] 

[1314] 将噻吩并[2,3-b]吡啶(950mg,7.09mmol)溶解在THF中,将溶液冷却至-45℃。滴加正丁基锂(1.1当量,7.73mmol,4.83mL,1.6M的己烷溶液)并将混合物在-45℃下再搅拌1小时。滴加硼酸三异丙酯(1.2当量,1.59g,8.43mmol,1.95mL)并将混合物在室温下再搅拌2小时。滴加正磷酸(85%,0.57mL,140mmol)并将混合物再搅拌15分钟。将得到的黄色悬浮液用乙醚(40mL)和水(40mL)稀释。过滤收集沉淀物,用乙醚洗涤并真空干燥,得到标题化合物(810mg,64%收率),为黄色固体。在室温下静置滤液后,形成第二沉淀物,以相同方式分离,得到另外的标题化合物(410mg,33%收率)。

[1315] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.41(dd,1H),7.94(s,1H),8.30(dd,1H),8.58(dd,1H),8.62(s,br,2H)。

[1316] LCMS(方法2):Rt＝0.50min;MS(ESIPos)m/z＝180$(M+H)^+$。

[1317] 中间体17A:4-碘-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑

[1318] 

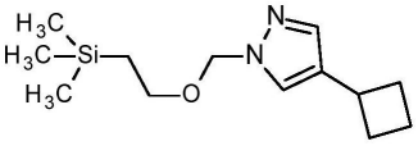
[1319] 在0℃下,向4-碘-1H-吡唑(2.0g,10.31mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入氢化钠(619mg,15.47mmol)。将得到的白色悬浮液在0℃下搅拌2小时。在0℃下滴加2-(氯甲氧基乙基)三甲基甲硅烷(SEM-Cl,90%纯度,2.101g,2.230mL,11.34mmol)。然后使悬浮液温热至室温并搅拌16小时。用水(0.5mL)淬灭反应,并在减压下浓缩至～5mL。然后将混合物在

EtOAc(50mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间分配。分离有机层,用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[SNAP Cartridge KP-Sil 50g;用梯度的洗脱剂洗脱;0-20%EtOAc/庚烷],得到标题化合物(3.27g,91%收率),为无色油状物。

[1320] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.62(s,1H),7.54(s,1H),5.40(s,2H),3.59-3.51(m,2H),0.94-0.85(m,2H),-0.02(s,9H)。

[1321] LCMS(分析方法A):Rt=1.36min;MS(ESIPos)m/z=324.9$(M+H)^+$。

[1322] 中间体18A:4-环丁基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑

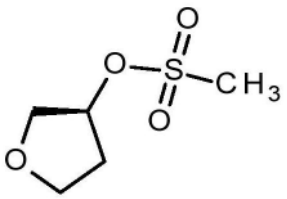
[1323] 

[1324] 向脱气的4-碘-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(Int17A,1.50g,4.626mmol)的THF(20mL)混合物中加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(50mg,0.068mmol)。将混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入0.5M的溴(环丁基)锌的THF溶液(11.5mL,5.75mmol)。将混合物在65℃加热2小时,然后冷却至室温,加入水(1mL)淬灭反应。将混合物在EtOAc(100mL)和水(30mL)之间分配,分离有机层,用盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[SNAP Cartridge KP-Sil 50g;用梯度的洗脱剂洗脱;0-20%EtOAc/庚烷],得到标题化合物(540mg,46%收率),为无色油状物。

[1325] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.40(s,1H),7.34(s,1H),5.36(s,2H),3.58-3.51(m,2H),3.44-3.35(m,1H),2.37-2.26(m,2H),2.08-1.84(m,4H),0.94-0.85(m,2H),-0.03(s,9H)。

[1326] LCMS(分析方法A):Rt=1.52min;MS(ESI)m/z=253.05$(M+H)^+$。

[1327] 中间体19A:甲磺酸(3S)-四氢呋喃-3-基酯

[1328] 

[1329] 在0℃下向(3S)-四氢呋喃-3-醇(1.00g,11.4mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.4mL,13.6mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中滴加甲磺酰氯(1.05mL,13.6mmol),使反应混合物温热至室温并搅拌2小时。将反应混合物用二氯甲烷(20mL)稀释,用饱和碳酸氢钠(30mL)洗涤,将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(1.58g),为橙色油状物。其不经纯化即用于下一步骤中。

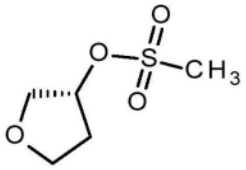
[1330] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]5.40-5.24(m,1H),4.09-3.82(m,4H),3.04(s,3H),2.30-2.17(m,2H)。

[1331] 类似于对于中间体19A所述的程序,使用甲磺酰氯和适当的醇制备以下中间体。

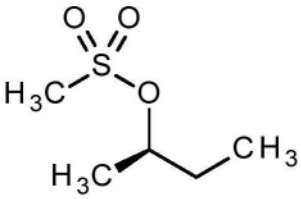
[1332]

Int.	结构	名称	分析数据

[1333]

Int.	结构	名称	分析数据
20A		甲磺酸(3R)-四氢呋喃-3-基酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 5.37 – 5.25 (m, 1H), 4.10 – 3.79 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.34 – 2.16 (m, 2H).

[1334] 中间体21A:甲磺酸(2R)-丁-2-基酯

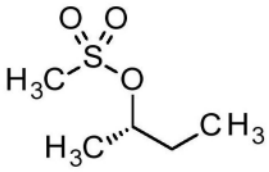
[1335] 

[1336] 在0℃下,向(2R)-丁-2-醇(0.90g,12.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.88mL,15.6mmol)的二氯甲烷(21mL)溶液中滴加甲磺酰氯(1.67mL,14.6mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并减压浓缩,得到为淡黄色油状物的标题化合物(1.60g)。其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

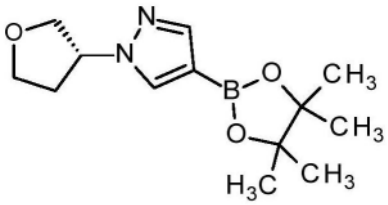
[1337] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]4.77(m,1H),3.02(s,3H),1.79-1.66(m,2H),1.44(d,J=6.3Hz,3H),1.01(t,J=7.4Hz,3H)。

[1338] 类似于对于中间体21A所述的程序,使用甲磺酰氯和适当的醇制备以下中间体。

[1339]

Int.	结构	名称	分析数据
22A		甲磺酸(2S)-丁-2-基酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1340] 中间体23A:1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1341] 

[1342] 向4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(674mg,3.47mmol)的无水DMF(14mL)溶液中加入NaH(60%在矿物油中的分散体,180mg,4.51mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。然后加入甲磺酸(3S)-四氢呋喃-3-基酯(750mg,4.51mmol),将反应加热至100℃保持2小时。将反应冷却至室温,减压浓缩并在EtOAc和水之间分配。将水层用EtOAc萃取一次,并将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,在减压下浓缩,并通过Biotage Isolera™色谱法纯化(50g二氧化硅筒,用梯度的洗脱剂洗脱;0-60%EtOAc/庚烷),得到标

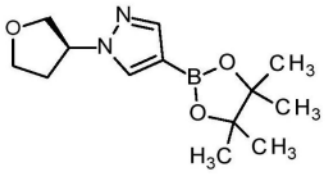
题化合物(380mg,40%收率),为无色油状物,其在静置时固化。

[1343] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.78(s,2H),5.05-4.91(m,1H),4.19-4.02(m,3H),4.00-3.86(m,1H),2.55-2.21(m,2H),1.31(s,12H)。

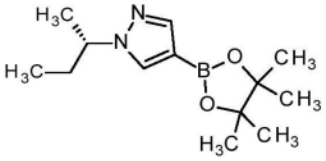
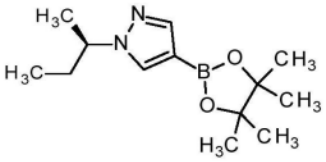
[1344] LCMS(分析方法A):Rt=1.10min,MS(ESIpos):m/z=264.8(M+H)$^{+}$。

[1345] 类似于对于中间体23A所述的程序,使用4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和适当的甲磺酸酯制备以下中间体。

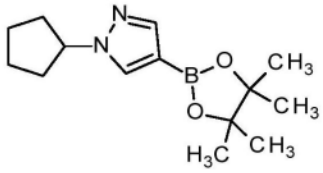
[1346]

Int.	结构	名称	分析数据
24A		1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.78 (s, 2H), 5.07 – 4.85 (m, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 3H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 2.55 – 2.16 (m, 2H), 1.31 (s, 12H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.12 min, MS (ESIpos): m/z = 264.9 (M+H)$^{+}$.

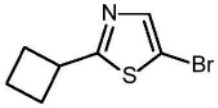
[1347]

Int.	结构	名称	分析数据
25A		1-[(2S)- 丁 -2-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 1H), 2.03 – 1.72 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 12H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.20 min, MS (ESIPos): m/z = 250.85 $(M+H)^+$.
26A		1-[(2R)- 丁 -2-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 1H), 2.02 – 1.72 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.34 min, MS (ESIPos): m/z = 251 $(M+H)^+$.

[1348]

Int.	结构	名称	分析数据
27A		1-环戊基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 2.28 – 1.50 (m, 8H), 1.32 (s, 12H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.34 min, MS (ESIpos): m/z = 262.9 (M+H)$^+$.

[1349] 中间体297A:5-溴-2-环丁基-1,3-噻唑

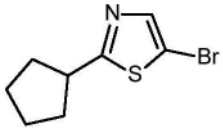
[1350] 

[1351] 在氮气氛下,将溴(环丁基)锌(9.1mL的0.5M THF溶液,4.5mmol)加入到2,5-二溴-1,3-噻唑(1.0g,4.1mmol)和干燥THF(10mL)中。向其中加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(60mg,82μmol),将得到的混合物在密封管中在70℃加热2小时。然后将该混合物冷却至室温。通过加入水(20mL)淬灭反应,然后将混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。然后将有机物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;0-40%乙酸乙酯/庚烷),得到标题化合物(800mg,89%收率),为淡黄色油状物。

[1352] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.54(s,1H),3.85-3.74(m,1H),2.49-2.40(m,2H),2.38-2.28(m,2H),2.13-2.00(m,1H),2.00-1.91(m,1H)。

[1353] LCMS(分析方法A):Rt=1.24min,MS(ESIPos):m/z=218和220$(M+H)^+$。

[1354] 中间体310A:5-溴-2-环戊基-1,3-噻唑

[1355] 

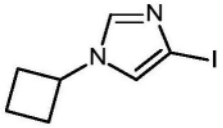
[1356] 在氮气氛下,将环戊基溴化锌(9.1mL的0.5M THF溶液,4.5mmol)加入到2,5-二溴-1,3-噻唑(1.0g,4.1mmol)和干燥THF(10mL)中。向其中加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(60mg,82μmol),将得到的混合物在密封管中在70℃加热2小时。然后将该混合物冷却至室温。通过加入水(20mL)淬灭反应,然后将混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。然后将有机物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱,0-40%乙酸乙酯/庚烷),得到标题化合物(780mg,78%收率),为淡黄色油状物。

[1357] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.52(s,1H),3.43-3.32(m,1H),2.23-2.09(m,

2H),1.87-1.63(m,6H)。

[1358] LCMS(分析方法A):Rt=1.30min,MS(ESIPos):m/z=233$(M+H)^+$。

[1359] 中间体311A:1-环丁基-4-碘-1H-咪唑

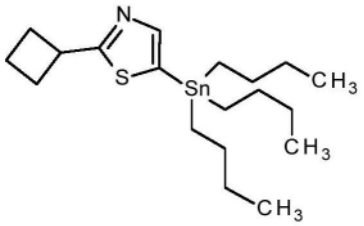
[1360] 

[1361] 在室温下,向4-碘-1H-咪唑(4.0g,20.62mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(30mL)溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中,907mg,22.68mmol)。将混合物搅拌15分钟直至停止产生气体。加入溴代环丁烷(3.88mL,41.24mmol),将混合物在80℃下搅拌16小时。冷却至室温后,将反应混合物用TBME(50mL)稀释,过滤除去固体。减压浓缩滤液,得到的残余物用Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil50g;使用梯度的洗脱剂,0-100% EtOAc/庚烷],得到的残余物用TBME/庚烷重结晶,得到标题化合物(2.06g,40%收率),为无色结晶固体。

[1362] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.40(s,1H),7.07(d,J=1.4Hz,1H),4.66-4.49(m,1H),2.54-2.44(m,2H),2.38-2.26(m,2H),1.96-1.80(m,2H)。

[1363] LCMS(分析方法A):Rt=0.67min;MS(ESIPos)m/z=248.85$(M+H)^+$。

[1364] 中间体312A:2-环丁基-5-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑

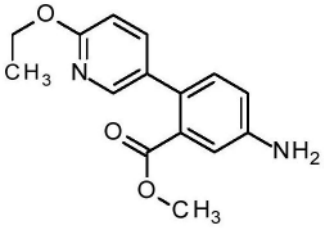
[1365] 

[1366] 将5-溴-2-环丁基-1,3-噻唑(410mg,1.88mmol)溶解在THF(5mL)中并冷却至-78℃。经5分钟滴加正丁基锂(1.41mL的1.6M已烷溶液,2.26mmol),得到棕色溶液。在-78℃下15分钟后,经5分钟滴加三正丁基氯化锡(0.61mL,2.26mmol),然后使混合物温热至室温。将反应用水(20mL)稀释,然后用乙酸乙酯(50mL)萃取。然后将有机物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50g;用梯度的洗脱剂洗脱,0-30%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(540mg,54%收率),为无色油状物。

[1367] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.59(s,1H),4.00-3.85(m,1H),2.54-2.31(m,4H),2.15-2.00(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.58-1.50(m,6H),1.37-1.26(m,6H),1.15-1.04(m,6H),0.89(t,J=7.3Hz,9H)。

[1368] LCMS(分析方法A):Rt=1.22min,产物不离子化。

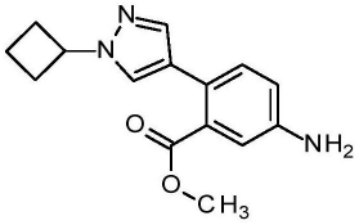
[1369] 中间体28A:5-氨基-2-(6-乙氧基吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

[1370] 

[1371] 在氮气氛下,将5-氨基-2-溴苯甲酸甲酯(Int 1A,1.0g,4.35mmol)、(6-乙氧基吡啶-3-基)硼酸(1.09mg,6.52mmol)和碳酸钾(1.98g,14.3mmol)溶于1,2-二甲氧基乙烷(15.8mL)和水(7.8mL)中。加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(36.7mg,0.052mmol)并将反应混合物在90℃下加热直至完成。将反应混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层用水(15mL)、盐水(15mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到标题化合物(1.37g,115%收率,约87%纯度),为黄色固体。该物质不经进一步纯化即用于下一步。

[1372] LCMS(方法4):Rt=1.03min,MS(ESIpos)m/z=273$(M+H)^+$。

[1373] 中间体29A:5-氨基-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

[1374] 

[1375] 在氮气氛下,将5-氨基-2-溴苯甲酸甲酯(Int 1A,4.21g,18.3mmol)、1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(5.00g,20.2mmol)和碳酸钾(8.36g,60.5mmol)溶解在1,2-二甲氧基乙烷(67mL)和水(33mL)中。加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(155mg,0.22mmol)并将反应混合物在90℃下加热直至完成。将反应冷却至室温,用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(75mL)萃取。将有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。通过Biotage Isolera™色谱法纯化粗产物,得到标题化合物(4.34g,87%收率),为黄色油状物。

[1376] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.73(d,J=0.7Hz,1H),7.37(d,J=0.6Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.80(d,J=2.5Hz,1H),6.70(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),5.31(s,2H),4.86-4.73(m,1H),3.69(s,3H),2.48-2.31(m,4H),1.83-1.71(m,2H)。

[1377] LCMS(方法4):R_t=0.94min,MS(ESIpos)m/z=272$(M+H)^+$。

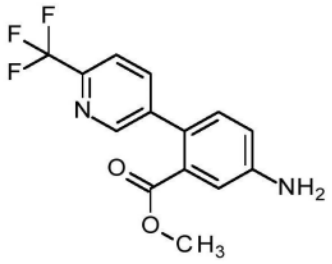
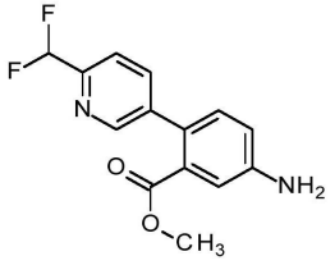
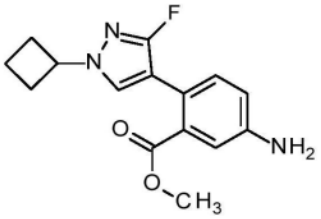
[1378] 1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(CAS 1002309-48-9)是可商购的。或者,它如下合成:

[1379] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(CAS269410-08-4,1.20g,6.18mmol)溶于DMF(23mL)中,在室温(rt)下加入氢化钠(0.81g,18.6mmol)。10分钟后,加入环丁基溴(2.51g,18.6mmol),将混合物在50℃下搅拌2g,再在室温下搅拌16小时。将混合物在水和乙酸乙酯之间分配,用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机层用水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。粗产物(1.14g,87%纯度,64%收率)不经进一步纯化即可使用。

[1380] 作为替代方案,使用碳酸铯代替氢化钠作为碱。将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑与1.5当量的环丁基溴和1.5当量的碳酸铯在DMF中在65℃下搅拌直至转化完成。如果需要,加入另外0.5当量的环丁基溴和0.5当量的碳酸铯。

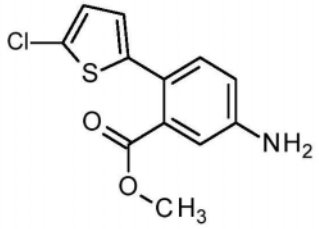
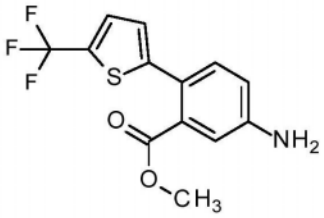
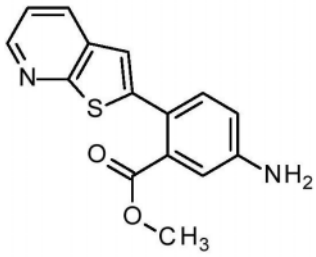
[1381] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]1.24(s,12H),1.71-1.80(m,2H),2.31-2.48(m,4H),4.83(quint,1H),7.60(s,1H),8.00(s,1H)。

[1382] 类似于对于中间体29A所述的程序,使用5-氨基-2-溴苯甲酸甲酯(Int 1A)和适当的硼酸或各自相应的频哪醇硼酸酯作为原料制备以下中间体。

Int.	结构	名称	分析数据
30A		5-氨基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	LCMS (方法 4): R_t = 1.12 min, MS (ESIpos) m/z = 297 $(M+H)^+$.
31A		5-氨基-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	LCMS (方法 3): R_t = 0.92 min, MS (ESIpos) m/z = 279 $(M+H)^+$.
32A		5-氨基-2-(1-环丁基-3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.71 – 1.78 (m, 2H), 2.30 – 2.45 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.68 (quint, 1H), 5.45 (s, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.75 (d, 1H). LCMS (方法1): Rt = 0.94 min; MS (ESIPos) m/z = 290 $(M+H)^+$.

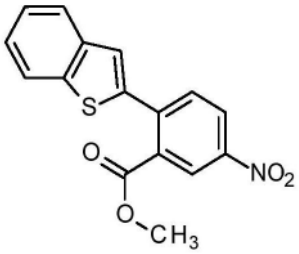
[1383]

[1384]

Int.	结构	名称	分析数据
33A		5-氨基-2-(5-氯-2-噻吩基)苯甲酸甲酯	LCMS (方法 3): R_t = 1.21 min, MS (ESIpos) m/z = 268 $(M+H)^+$.
34A		5-氨基-2-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]苯甲酸甲酯	LCMS (方法 3): R_t = 1.27 min, MS (ESIpos) m/z = 302 $(M+H)^+$.
35A		5-氨基-2-(噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.67 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H). LCMS (方法1): R_t = 0.87 min, MS (ESIpos) m/z = 285 $(M+H)^+$.

[1385] 中间体36A:2-(1-苯并噻吩-2-基)-5-硝基苯甲酸甲酯

[1386]



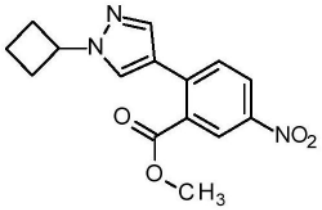
[1387] 向2-溴-5-硝基苯甲酸酯(591mg,2.273mmol)、(1-苯并噻吩-2-基)硼酸(425mg,2.387mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(16mg,0.023mmol)的1,2-二甲氧基乙烷(10mL)溶液中加入2M碳酸钾水溶液(3.8mL,7.6mmol),混合物用氮气流脱气5分钟。将反应混合物在100℃下加热16小时。将反应冷却至室温,用饱和Na_2CO_3(20mL)稀释,水层用EE(2×20mL)萃取。将合并的有机物干燥($MgSO_4$),过滤,在减压下浓缩,并通过Biotage Isolera™色谱法纯化(硅胶),得到

为黄色固体的标题化合物(497mg,70%收率)。

[1388] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.53(d,J=2.5Hz,1H),8.47(d,J=2.5Hz,1H),8.09-8.02(m,1H),7.96(d,J=8.6Hz,2H),7.63(s,1H),7.51-7.40(m,2H),3.79(s,3H)。

[1389] LCMS(分析方法D)Rt=4.83;MS(ESIpos)m/z=282(M-OMe)$^{+}$。

[1390] 中间体37A:2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯

[1391] 

[1392] 将在DME(30mL)和水(15mL)中的1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.5g,6.0mmol)和2-溴-5-硝基苯甲酸甲酯(1.66g,6.0mmol)用氮气脱气5分钟。加入双(三苯基膦)-二氯化钯(II)(127mg,0.18mmol)和碳酸钾(2.5g,18.1mmol),并将反应在搅拌下在100℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用盐水(2×30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(硅胶;使用梯度的洗脱剂;0-50% EtOAc/庚烷),得到标题化合物(1.72g,72%收率),为黄色油状物。

[1393] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.43(d,J=2.5Hz,1H),8.33(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),8.20(s,1H),7.83(d,J=8.7Hz,1H),7.72(s,1H),4.97-4.81(m,1H),3.85(s,3H),2.45-2.33(m,2H),1.87-1.76(m,2H)。

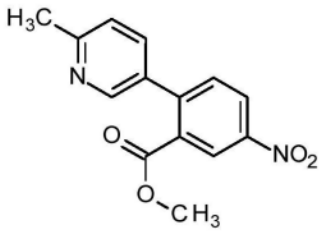
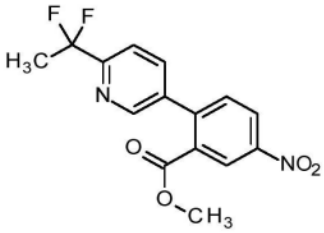
[1394] LCMS(分析方法A):R t=1.19min,MS(ESIPos):m/z=302(M+H)$^{+}$。

[1395] 类似于对于中间体37A所述的程序,使用2-溴-5-硝基苯甲酸甲酯和适当的硼酸或各自相应的频哪醇硼酸酯作为原料制备以下中间体。

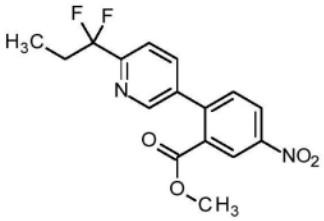
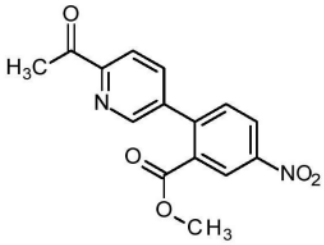
[1396]

Int.	结构	名称	分析数据

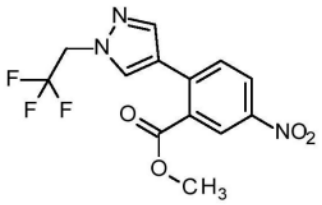
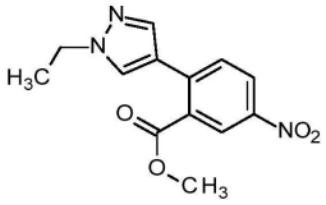
[1397]

Int.	结构	名称	分析数据
38A		2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 0.96 mins; m/z (ESIPos) = 273.0 $(M+H)^+$.
39A		2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.69 – 8.66 (m, 2H), 8.51 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.06 (t, J = 19.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.19 mins; m/z (ESIPos) = 323 $(M+H)^+$.

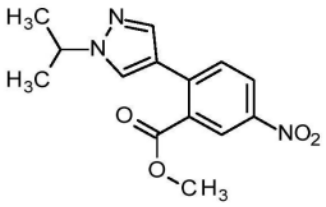
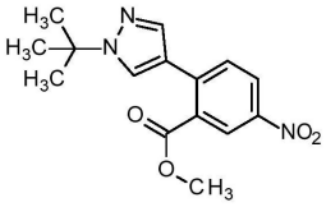
[1398]

Int.	结构	名称	分析数据
40A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.68-8.69 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.47-2.30 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): R_t = 1.24 min; MS (ESIPos), m/z = 337 $(M+H)^+$.
41A		2-(6-乙酰基吡啶-3-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.73 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LCMS (分析方法A): Rt=1.17 mins, MS (ESIPos): m/z=301 $(M+H)^+$.

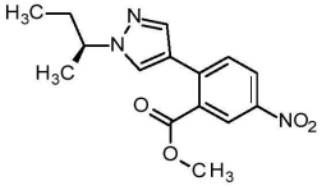
[1399]

Int.	结构	名称	分析数据
42A		5-硝基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). LCMS (分析方法A): Rt=1.19 mins; MS (ESIPos), m/z=330 (M+H)$^+$.
43A		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.09 mins; MS (ESIPos), m/z = 275.95 (M+H)$^+$.

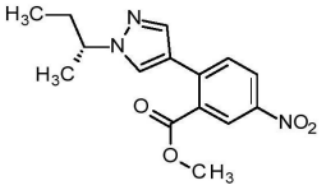
[1400]

Int.	结构	名称	分析数据
44A		2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.15 mins; MS (ESI) m/z = 290 $(M+H)^+$.
45A		2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.66 (s, 9H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.31 mins; MS (ESIPos), m/z = 304.05 $(M+H)^+$.

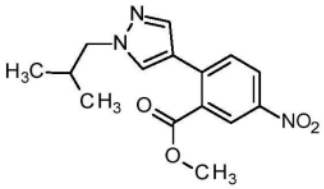
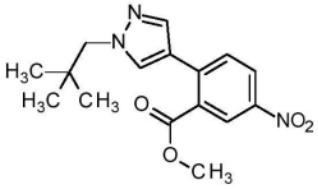
[1401]

Int.	结构	名称	分析数据
46A		2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt=1.25 mins, MS (ESIPos): m/z = 304.00 $(M+H)^+$.

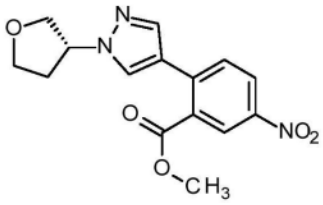
[1402]

Int.	结构	名称	分析数据
47A		2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.08 – 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt=1.38 mins, MS (ESIPos): m/z = 304.00 $(M+H)^+$.

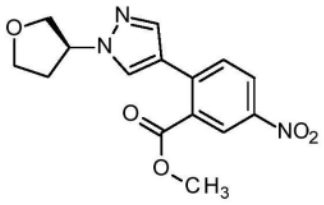
[1403]

Int.	结构	名称	分析数据
48A		2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.20 mins; MS (ESIPos), m/z = 304.05 $(M+H)^+$.
49A		2-[1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.03 (s, 9H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.33 mins; MS (ESIPos), m/z = 318.0 $(M+H)^+$.

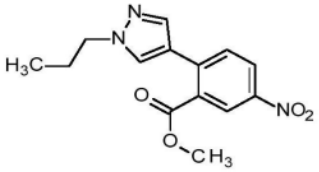
[1404]

Int.	结构	名称	分析数据
50A		5-硝基-2-{1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H). LCMS (分析方法A) Rt =1.14 min, MS (ESIpos): m/z = 318.0 $(M+H)^+$

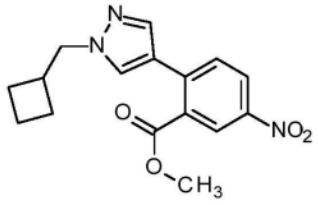
[1405]

Int.	结构	名称	分析数据
51A		5-硝基-2-{1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.38 (m, 1H). LCMS (分析方法A) Rt =1.17 min, MS (ESIPos): m/z= 318.0 $(M+H)^+$.

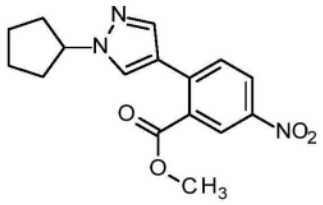
[1406]

Int.	结构	名称	分析数据
52A		5-硝基-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.20 min, MS (ESIpos): m/z = 290.0 $(M+H)^{+}$.

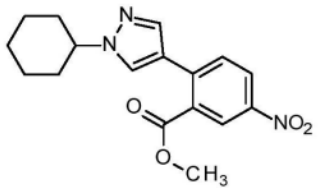
[1407]

Int.	结构	名称	分析数据
53A		2-[1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 4H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.26 min, MS (ESIpos): m/z = 316.0 $(M+H)^+$.

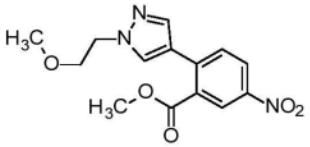
[1408]

Int.	结构	名称	分析数据
54A		2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.32 – 2.11 (m, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt =1.38 min, MS (ESIpos): m/z = 316.0 $(M+H)^+$.

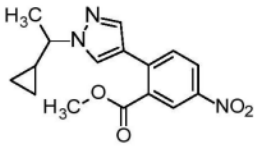
[1409]

Int.	结构	名称	分析数据
55A		2-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.60 (m, 5H), 1.50 – 1.34 (m, 2H), 1.30 – 1.16 (m, 1H). LCMS (分析方法A): Rt=1.33 mins, MS (ESIPos): m/z=330 $(M+H)^+$.

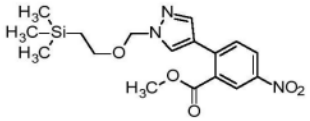
[1410]

Int.	结构	名称	分析数据
313A		2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.07 mins, MS (ESIPos): m/z = 306 $(M+H)^+$.

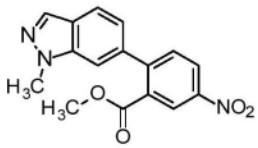
[1411]

Int.	结构	名称	分析数据
314A		2-[1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-硝基苯甲酸甲酯，为对映异构体的1:1混合物	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 – 1.16 (m, 1H), 0.70 – 0.62 (m, 1H), 0.59 – 0.52 (m, 1H), 0.39 – 0.27 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.20 mins, MS (ESIPos): m/z = 316.00 $(M+H)^+$.

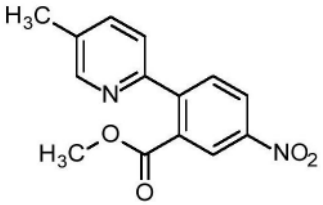
[1412]

Int.	结构	名称	分析数据
315A		5-硝基-2-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 0.99 – 0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.34 min; MS(ESIPos): m/z = 378 $(M+H)^+$.

[1413]

Int.	结构	名称	分析数据
316A		2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.11 – 7.98 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.16 min, MS (ESIpos): m/z = 312.0 $(M+H)^+$.

[1414] 中间体56A:2-(5-甲基吡啶-2-基)-5-硝基苯甲酸甲酯

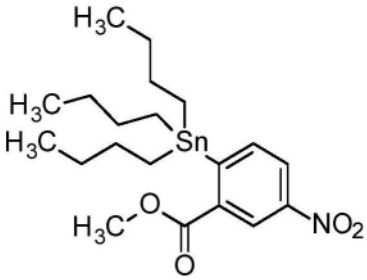
[1415] 

[1416] 将2-溴-5-硝基苯甲酸甲酯(0.20g,0.77mmol)、2-(5-甲基吡啶-2-基)-5-苯基-1,3,5,2-二氧氮杂硼杂环己烷(489mg,1.92mmol)、$Pd(PPh3)_2Cl_2$(67.5mg,0.10mmol)、CuI(73.2mg,0.39mmol)和碳酸钾(266mg,1.92mmol)于四氢呋喃(3.8mL)中的混合物用氮气脱气并密封Ace®压力管。将反应混合物在80℃下加热16小时,然后冷却至室温,用EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并通过Celite®垫过滤。将有机层分离,用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。残余物质通过Biotage Isolera™快速柱色谱法纯化(25g二氧化硅筒;用梯度的洗脱剂洗脱;0-50%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(180mg,75%收率),为橙色油状物。

[1417] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.51(m,1H),8.48-8.38(m,2H),8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.83-7.71(m,2H),3.68(s,3H),2.38(s,3H)。

[1418] LCMS(分析方法A)Rt=1.08min,MS(ESIpos)m/z=273.15$(M+H)^+$。

[1419] 中间体298A:5-硝基-2-(三丁基甲锡烷基)苯甲酸甲酯

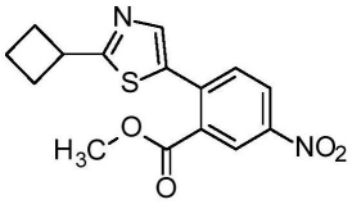
[1420] 

[1421] 向六丁基二锡烷(10.0mL,19.8mmol)和2-溴-5-硝基苯甲酸甲酯(5.1g,19.8mmol)的脱气甲苯(100mL)溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(457mg,0.40mmol)。所得混合物在120℃下加热20小时,然后使其冷却至室温。然后将氟化钾水溶液(5.7g,75mL)加入混合物中,搅拌30分钟后,通过硅藻土过滤除去所得固体。分离滤液的水层,有机相用盐水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;0-15%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(6.1g,46%收率),为淡黄色油状物。

[1422] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.87(d,J=2.3Hz,1H),8.28(dd,J=8.0,2.3Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),3.98(s,3H),1.52-1.43(m,6H),1.32-1.26(m,6H),1.13-1.08(m,6H),0.87(t,J=7.3Hz,9H)。

[1423] LCMS(分析方法A):Rt=1.34min,产物不离子化。

[1424] 中间体299A:2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-硝基苯甲酸甲酯

[1425] 

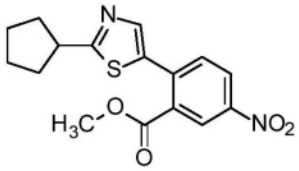
[1426] 通过将氮气鼓泡通过混合物5分钟来使5-溴-2-环丁基-1,3-噻唑(300mg,1.38mmol)和5-硝基-2-(三丁基甲锡烷基)苯甲酸甲酯(1.02g,1.51mmol)的无水1,4-二噁烷(8mL)溶液脱气。然后加入Pd(PPh$_3$)$_4$(50mg,0.043mmol)和CuI(9mg,0.047mmol)并将反应在密封管中在100℃下加热2小时。然后将反应冷却到室温。通过硅藻土过滤除去固体,并用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并将残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;0-50%EtOAc/DCM),得到标题化合物(390mg,87%收率),为黄色油状物。

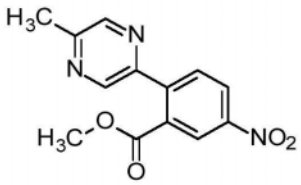
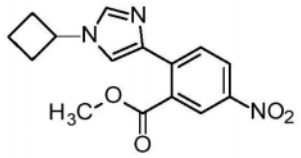
[1427] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.63(d,J=2.4Hz,1H),8.33(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),7.68(s,1H),7.63(d,J=8.5Hz,1H),3.94-3.87(m,1H),3.86(s,3H),2.57-2.46(m,2H),2.46-2.34(m,2H),2.17-2.05(m,1H),2.04-1.94(m,1H)。

[1428] LCMS(分析方法A):Rt=1.28min;MS(ESIPos):m/z=319(M+H)$^+$。

[1429] 类似于对于中间体299A所述的程序,使用5-硝基-2-(三丁基甲锡烷基)苯甲酸甲酯(中间体298A)和适当的杂芳族化合物输入物作为原料制备以下中间体。

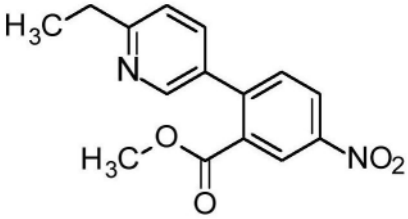
[1430]

Int.	结构	名称	分析数据
323A		2-(2-环戊基-1,3-噻唑-5-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 4H), 1.80 – 1.69 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.32 mins, MS (ESIPos): m/z = 333 (M+H)$^+$.

Int.	结构	名称	分析数据
324A		2-(5-甲基吡嗪-2-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 – 8.51 (m, 1H), 8.44 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.05 min, MS (ESIPos): m/z = 274.0 $(M+H)^+$.
325A		2-(1-环丁基-1H-咪唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.71 – 4.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.04 min; MS (ESIPos): m/z = 302 $(M+H)^+$.

[1431]

[1432] 中间体321A 2-(6-乙基吡啶-3-基)-5-硝基苯甲酸甲酯

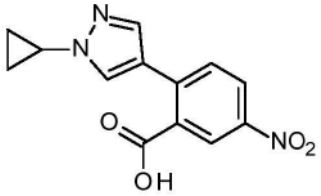
[1433] 

[1434] 通过将氮气鼓泡通过混合物5分钟来使5-溴-2-乙基吡啶(300mg,1.612mmol)和5-硝基-2-(三丁基甲锡烷基)苯甲酸甲酯(70%纯度,1.19g,1.77mmol)在无水1,4-二噁烷(8mL)中的溶液脱气。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(50mg,0.043mmol)和CuI(9mg,0.047mmol),并将反应在密封管中在100℃加热18小时。此后,加入另外的四(三苯基膦)钯(0)(50mg,0.043mmol)和CuI(307mg,1.61mmol,1当量),并将反应在100℃下再加热2小时。然后将混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤除去固体,并用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,并将残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50g;用梯度的洗脱剂洗脱,0-100%EtOAc/庚烷),然后再使用Biotage Isolera™色谱法纯化(Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25g;用梯度的洗脱剂洗脱,0-100%EtOAc/DCM),得到所需产物(173mg,36%收率),为黄色固体。

[1435] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.78(d,J=2.4Hz,1H),8.49-8.47(m,1H),8.40(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.59(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),7.55(d,J=8.5Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),3.78(s,3H),2.91(q,J=7.6Hz,2H),1.36(t,J=7.6Hz,3H)。

[1436] LCMS(分析方法A):Rt=1.00min;MS(ESIPos):m/z=287$(M+H)^+$。

[1437] 中间体57A:2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸

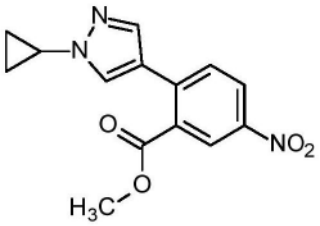
[1438] 

[1439] 将1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.00g,4.27mmol)、2-溴-5-硝基苯甲酸甲酯(1.01g,3.88mmol)、二氯双(三苯基膦)钯(II)(51mg,0.07mmol)和碳酸钾(1.77g,12.82mmol)的混合物溶于二甲氧基乙烷(13mL)和水(6.5mL)中,然后通过将氮气鼓泡通过溶液10分钟脱气。然后将混合物在100℃加热16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释并用2M氢氧化锂水溶液(20mL)、2M氯化氢水溶液(30mL)、饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并减压浓缩,得到标题化合物(0.9g,77%收率),为黄色固体。

[1440] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]13.67(s,1H),8.38(d,J=2.5Hz,1H),8.30(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),8.20(s,1H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.72(d,J=0.6Hz,1H),3.89-3.72(m,1H),1.13-0.96(m,4H)。

[1441] LCMS(分析方法A):Rt=1.03min;MS(ESIPos)m/z=273.95$(M+H)^+$。

[1442] 中间体58A:2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯

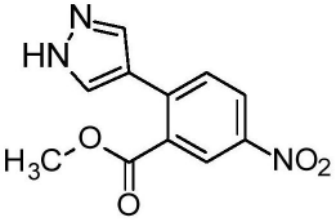
[1443] 

[1444] 向2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸(Int 57A,0.97g,3.55mmol)的甲醇(35mL)混合物中加入浓硫酸水溶液(0.02mL,0.36mmol)并将所得溶液在90℃下加热3天。冷却至室温后,将反应混合物减压浓缩,然后在EtOAc和1M氢氧化钠水溶液之间分配。将有机层分离,用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil50g;使用梯度的洗脱剂,0-30%EtOAc/庚烷],得到标题化合物(0.85g,83%),为黄色油状物,其在静置时固化。

[1445] 1H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.60(d,J=2.5Hz,1H),8.32(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.79(s,1H),7.64(s,1H),7.59(d,J=8.6Hz,1H),3.92(s,3H),3.73-3.64(m,1H),1.23-1.04(m,4H)。

[1446] LCMS(分析方法A):Rt=1.18min;MS(ESIPos)m/z=287.95$(M+H)^+$。

[1447] 中间体326A:5-硝基-2-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

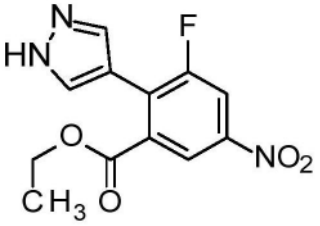
[1448] 

[1449] 在室温下向4M盐酸的1,4-二噁烷溶液(6.95mL,27.8mmol)中加入5-硝基-2-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(1.05g,2.78mmol),将所得混合物搅拌18小时。然后将反应混合物用水(20mL)和EtOAc(50mL)稀释并搅拌20分钟。此后加入2M的K_2CO_3水溶液(20mL,40mmol),分离有机层,用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50g;用梯度的洗脱剂洗脱,0-100%EtOAc/DCM]。合并含有产物的级分并真空浓缩,得到标题化合物(383mg,50%收率),为黄色固体。

[1450] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]13.23(s,1H),8.43(d,J=2.5Hz,1H),8.33(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),8.16-7.69(m,3H),3.84(s,3H)。

[1451] LCMS(分析方法A):Rt=1.01min;MS(ESIPos):m/z=248$(M+H)^+$。

[1452] 中间体327A:3-氟-5-硝基-2-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯

[1453] 

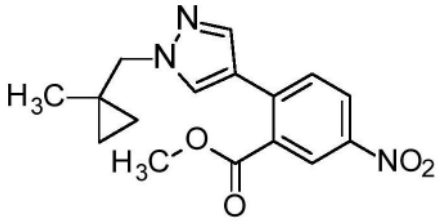
[1454] 向3-氟-5-硝基-2-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯(520mg,1.27mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入2M的HCl水溶液(1.0mL,2.0mmol)。将混

合物回流加热16小时,然后冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物在乙酸乙酯(30mL)和浓$NaHCO_3$水溶液(10mL)之间分配。分离有机层,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 25g;用梯度的洗脱剂洗脱,0-100%EtOAc/庚烷]。合并含有产物的级分并真空浓缩,得到标题化合物(0.27g,75%收率),为黄色固体。

[1455] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]11.14(s,1H),8.38(dd,J=2.2,1.1Hz,1H),8.11(dd,J=9.4,2.3Hz,1H),7.88-7.81(m,2H),4.33(q,J=7.1Hz,2H),1.29(t,J=7.2Hz,3H)。

[1456] LCMS(分析方法A):Rt=1.05min;MS(ESIPos):m/z=280$(M+H)^+$。

[1457] 中间体328A:2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-5-硝基苯甲酸甲酯

[1458] 

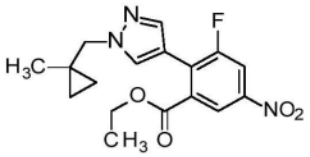
[1459] 在0℃下,向偶氮二甲酸二异丙酯(0.572ml,2.73mmol)的干燥THF(5mL)溶液中加入三苯基膦(716mg,2.73mmol)的THF(5mL)溶液。将反应混合物搅拌20分钟,在0℃下滴加5-硝基-2-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(90%纯度,375mg,1.365mmol)和(1-甲基环丙基)甲醇(0.20mL,2.05mmol)的THF(5mL)溶液。将反应混合物温热至室温并在该温度下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50g;使用梯度的洗脱剂,0-50%EtOAc/庚烷],然后通过制备型HPLC纯化(方法B),得到标题化合物(275mg,61%收率),为淡黄色油状物,其在静置时固化。

[1460] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.57(d,J=2.5Hz,1H),8.30(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.77-7.75(m,1H),7.66(d,J=0.6Hz,1H),7.61(d,J=8.6Hz,1H),4.01(s,2H),3.88(s,3H),1.07(s,3H),0.71-0.61(m,2H),0.55-0.44(m,2H)。

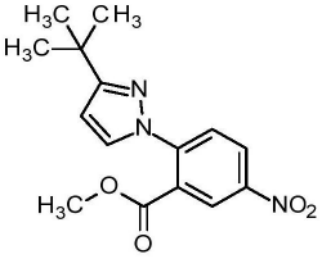
[1461] LCMS(分析方法A):Rt=1.21min;MS(ESIPos):m/z=316$(M+H)^+$。

[1462] 与中间体328A类似,使用相应的吡唑和适当的醇偶联配偶体制备以下中间体。

[1463]

Int.	结构	名称	分析数据
329A		3-氟-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.31 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.68 – 0.61 (m, 2H), 0.52 – 0.44 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.28 min; MS(ESIPos): m/z = 348 (M+H)$^+$.

[1464] 中间体59A:2-(3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯甲酸甲酯

[1465] 

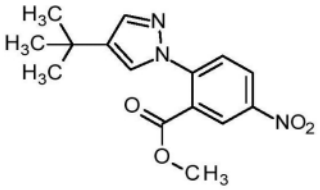
[1466] 在室温下,向压力管中加入3-叔丁基-1H-吡唑(500mg,4.026mmol)、2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(882mg,4.429mmol)、乙腈(20mL)和K_2CO_3(1.67g,12.08mmol)。将管密封,并将混合物在90℃下加热29小时。将反应混合物用EtOAc稀释,过滤,并将滤液减压浓缩。通过Biotage Isolera™色谱法纯化残余物质,得到标题化合物(1.219g,86%收率),为黄色油状物。

[1467] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.52(d,J=2.6Hz,1H),8.37(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),7.74(d,J=2.6Hz,1H),7.62(d,J=8.9Hz,1H),6.40(d,J=2.6Hz,1H),3.86(s,3H),1.34(s,9H)。

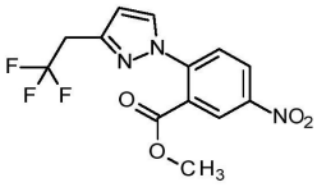
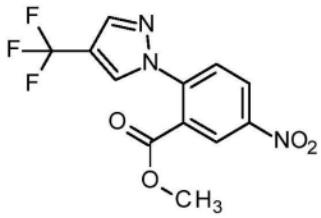
[1468] LCMS(分析方法D):Rt=4.61min,MS(ESIpos)m/z=304.05(M+H)$^+$。

[1469] 类似于对于中间体59A所述的程序,使用2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯和适当的杂芳族输入物作为原料制备以下中间体。

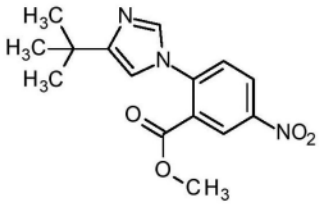
[1470]

Int.	结构	名称	分析数据
60A		2-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.57 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS (分析方法D): Rt = 4.55 min, MS (ESIpos) m/z = 304.05 $(M+H)^+$.

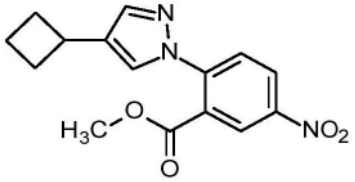
[1471]

Int.	结构	名称	分析数据
61A		5-硝基-2-[3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.54 (q, J = 10.6 Hz, 2H). LCMS (分析方法 D): Rt = 4.20 min, MS (ESIpos) m/z = 330 $(M+H)^+$.
62A		5-硝基-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.16 (s, 1H), 8.59 – 8.55 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 3.74 (s, 3H). LCMS (分析方法 A): Rt = 1.20 mins, MS (ESIpos): m/z = 316.0 $(M+H)^+$.

[1472]

Int.	结构	名称	分析数据
63A		2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.25 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 8.83 – 8.85 (m, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H). LCMS (方法1): Rt = 0.70 mins, MS (ESIpos): m/z = 304 $(M+H)^+$.

[1473] 中间体64A:2-(4-环丁基-1H-吡唑-1-基)-5-硝基苯甲酸甲酯

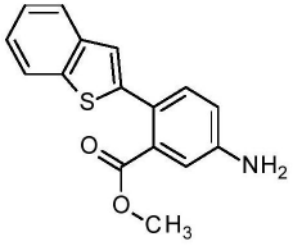
[1474] 

[1475] 在室温下向4-环丁基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(0.50g,1.98mmol)中加入4M盐酸/1,4-二噁烷(4.95mL)。将混合物在室温下搅拌18小时。然后减压除去挥发物,加入乙腈(10mL)和碳酸钾(1.37g,9.90mmol),将混合物在回流下搅拌6小时。冷却至室温后,过滤除去固体,用乙腈(30mL)洗涤。将滤液减压浓缩,将残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[SNAP Cartridge KP-Sil 25g;用梯度的洗脱剂洗脱;0-100%EtOAc/庚烷],得到标题化合物(401mg,62%收率),为橙色油状物。

[1476] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.52(d,J=2.6Hz,1H),8.36(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),7.63(d,J=8.9Hz,1H),7.62(s,1H),7.60(s,1H),3.83(s,3H),3.50-3.41(m,1H),2.42-2.31(m,2H),2.12-1.86(m,4H)。

[1477] LCMS(分析方法A):Rt=1.42min;MS(ESIPos)m/z=302.0$(M+H)^+$。

[1478] 中间体65A:5-氨基-2-(1-苯并噻吩-2-基)苯甲酸甲酯

[1479] 

[1480] 向2-(1-苯并噻吩-2-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(Int 36A,450mg,1.44mmol)在甲醇(10mL)中的脱气溶液中加入Pd/C(10%,76mg,0.072mmol)。将混合物在室温下在氢气氛下搅拌18小时。通过硅藻土过滤去除催化剂且用MeOH洗涤。减压浓缩滤液,得到标题化合物

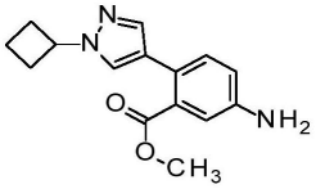
(287mg,71%收率)。

[1481] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.90(d,J=7.1Hz,1H),7.84-7.75(m,1H),7.41-7.24(m,3H),7.16(s,1H),6.87(d,J=2.4Hz,1H),6.76(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),5.69(s,2H),3.66(s,3H)。

[1482] LCMS(分析方法D)Rt=4.27min;MS(ESIpos)m/z=284$(M+H)^{+}$。

[1483] 或者,中间体29A通过下述程序合成。

[1484] 中间体29A:5-氨基-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

[1485] 

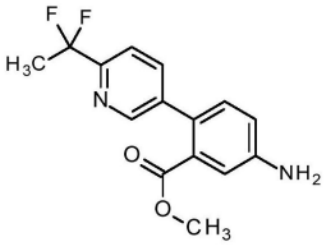
[1486] 将2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(1.32g,4.4mmol)溶解在甲醇(30mL)中,加入10%钯/碳(45mg)。将所得混合物在氢气氛下在室温下搅拌过夜,通过Celite®过滤,用甲醇(50mL)洗涤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(硅胶;使用梯度的洗脱剂;95:5至20:80庚烷/EtOAc),得到标题化合物(920mg,77%收率),为黄色油状物。

[1487] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.73(d,J=0.7Hz,1H),7.37(d,J=0.6Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.80(d,J=2.5Hz,1H),6.70(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),5.31(s,2H),4.86-4.73(m,1H),3.69(s,3H),2.48-2.31(m,4H),1.83-1.71(m,2H)。

[1488] LCMS(分析方法A):Rt=1.00min;MS(ESIPos)m/z=272$(M+H)^{+}$。

[1489] 类似于对于中间体65A所述的程序,使用Pd/C氢化从作为原料的相应硝基苯制备以下中间体。

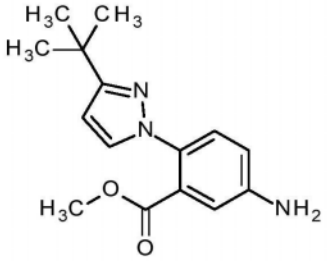
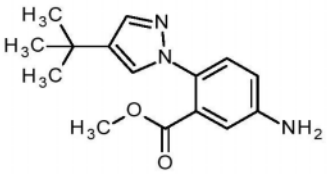
[1490]

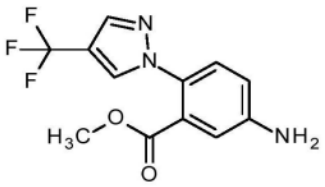
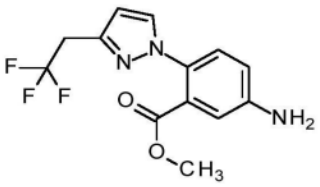
Int.	结构	名称	分析数据
66A		5-氨基-2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.58 – 8.47 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.06 (t, J = 18.6 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.06 mins; MS (ESIPos) m/z = 293 $(M+H)^{+}$.

[1491]

Int.	结构	名称	分析数据
67A		5-氨基-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.48 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.11 min, MS (ESIpos) m/z = 307.5 $(M+H)^+$.

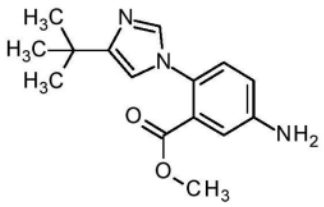
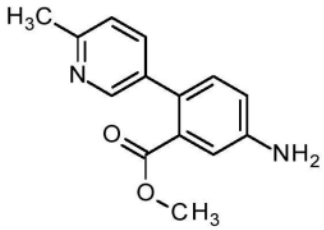
[1492]

Int.	结构	名称	分析数据
68A		5-氨基-2-(3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). LCMS (分析方法D): Rt = 3.85 min, MS (ESIpos) m/z = 274.1 $(M+H)^+$.
69A		5-氨基-2-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). LCMS (分析方法D) Rt = 3.87 min, MS (ESIpos) m/z = 274.0 $(M+H)^+$.

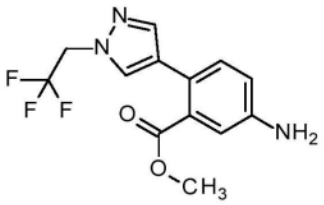
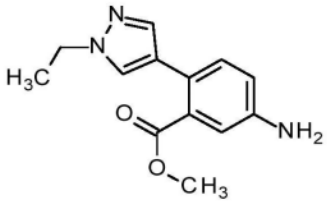
Int.	结构	名称	分析数据
70A		5-氨基-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.57 (s, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.08 min, MS (ESIpos): m/z = 285.90 $(M+H)^+$.
71A		5-氨基-2-[3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (q, J = 10.8 Hz, 2H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.05 min, MS (ESIpos) m/z = 300 $(M+H)^+$.

[1493]

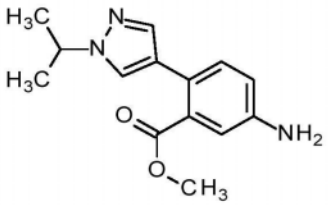
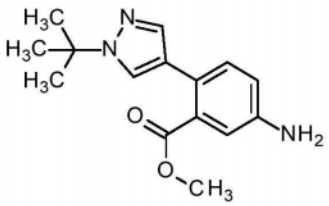
[1494]

Int.	结构	名称	分析数据
72A		5-氨基-2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.22 (s, 9H), 3.56 (s, 3H), 5.66 (s, 2H), 6.76 – 6.79 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.47 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 0.56 mins, MS (ESIpos): m/z = 274 $(M+H)^+$.
73A		2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 0.72 min, MS (ESIpos) m/z = 243 $(M+H)^+$.

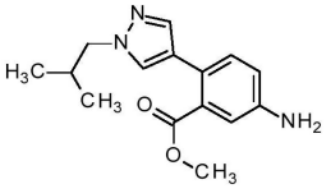
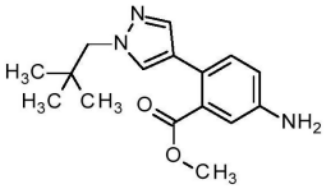
[1495]

Int.	结构	名称	分析数据
74A		5-氨基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.10 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H). LCMS (分析方法A): Rt=0.93 mins, MS (ESIPos): m/z = 300 $(M+H)^+$.
75A		5-氨基-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.91 – 3.60 (m, 5H), 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 0.82 mins; MS (ESIPos) m/z = 246 $(M+H)^+$.

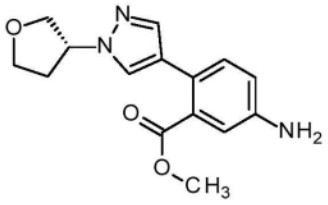
[1496]

Int.	结构	名称	分析数据
76A		5-氨基-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.50 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.85 – 3.63 (m, 5H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 0.89 mins; MS (ESIPos) m/z = 260.05 $(M+H)^+$.
77A		5-氨基-2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.73 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.07 mins; MS (ESIPos) m/z = 274.05 $(M+H)^+$.

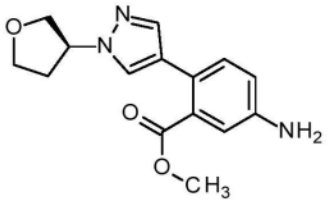
[1497]

Int.	结构	名称	分析数据
78A		5-氨基-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.83 – 3.67 (m, 5H), 2.30 – 2.14 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.02 mins; MS (ESIPos) m/z = 274.35 $(M+H)^+$.
79A		5-氨基-2-[1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 5H), 0.98 (s, 9H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.16 mins; MS (ESI) m/z = 288.05 $(M+H)^+$.

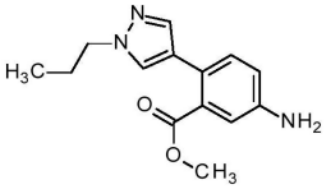
[1498]

Int.	结构	名称	分析数据
80A		5-氨基-2-{1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H). LCMS (分析方法A) Rt = 0.93 min, MS (ESIPos) m/z = 288.0 $(M+H)^+$.

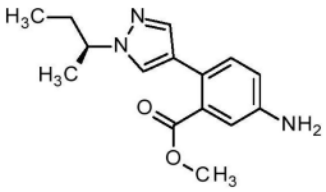
[1499]

Int.	结构	名称	分析数据
81A		5-氨基-2-{1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.70 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.06 – 4.92 (m, 1H), 4.04 – 3.76 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.42 – 2.17 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 0.95 min, MS (ESIpos): m/z = 288.0 $(M+H)^+$.

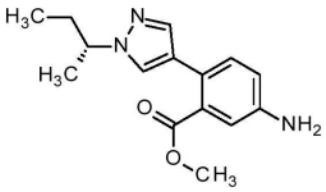
[1500]

Int.	结构	名称	分析数据
82A		5-氨基-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.90 – 1.65 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 0.96 min, MS (ESIpos): m/z = 260.0 $(M+H)^+$.

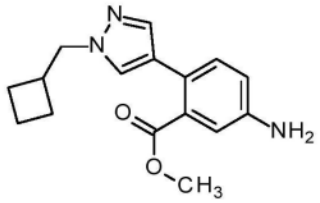
[1501]

Int.	结构	名称	分析数据
83A		5-氨基-2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.65 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.85 – 1.66 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.05 min, MS (ESIpos): m/z = 274.05 $(M+H)^+$.

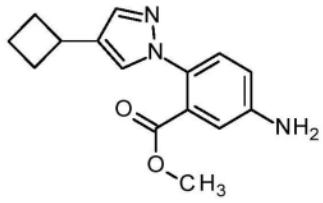
[1502]

Int.	结构	名称	分析数据
84A		5-氨基-2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.99 – 1.75 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 0.96 min, MS (ESIpos): m/z = 274.05 $(M+H)^+$.

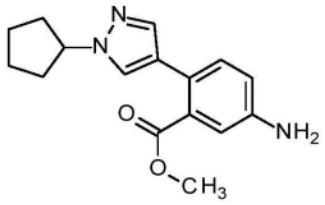
[1503]

Int.	结构	名称	分析数据
85A		5-氨基-2-[1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.60 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 – 2.63 (m, 1H), 2.07 – 1.62 (m, 6H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.07 min, MS (ESIpos): m/z = 286.1 $(M+H)^+$.

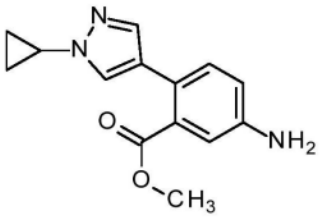
[1504]

Int.	结构	名称	分析数据
86A		5-氨基-2-(4-环丁基-1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.14 – 1.80 (m, 4H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.12 mins; MS (ESIPos): m/z = 272.0 $(M+H)^+$.

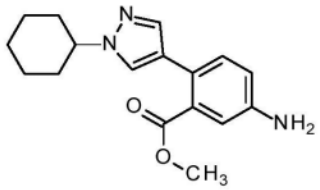
[1505]

Int.	结构	名称	分析数据
87A		5-氨基-2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.03 min, MS (ESIpos): m/z = 286.0 $(M+H)^+$.

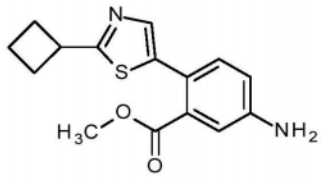
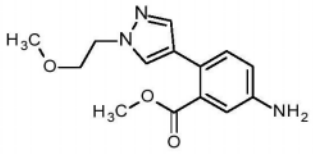
[1506]

Int.	结构	名称	分析数据
88A		5-氨基-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.71 (s, 1H), 7.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.77 – 3.62 (m, 4H), 1.11 – 0.87 (m, 4H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.00 min, MS (ESIpos): m/z = 257.95 $(M+H)^+$.

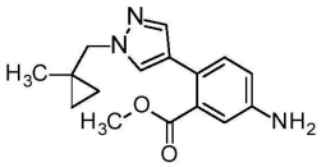
[1507]

Int.	结构	名称	分析数据
89A		5-氨基-2-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.67 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.09 – 1.92 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 3H), 1.51 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 1H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.20 min, MS (ESIpos): m/z = 300.05 $(M+H)^+$.

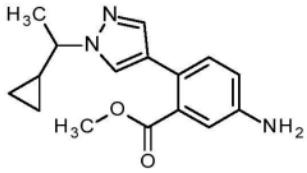
[1508]

Int.	结构	名称	分析数据
300A		5-氨基-2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.45 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.14 min; MS (ESIPos): m/z = 289 $(M+H)^+$.
330A		5-氨基-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.52 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 7H), 3.34 (s, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 0.78 mins, MS (ESIPos): m/z = 276 $(M+H)^+$.

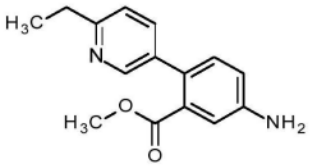
[1509]

Int.	结构	名称	分析数据
331A		5-氨基-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.68 – 0.56 (m, 2H), 0.51 – 0.39 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.02 min; MS (ESIPos): m/z = 286 $(M+H)^+$.

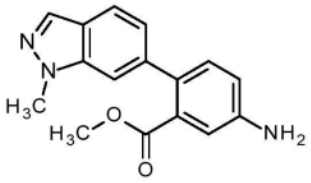
[1510]

Int.	结构	名称	分析数据
332A		5-氨基-2-[1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸甲酯，为对映异构体的1:1混合物	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 1H), 0.76 – 0.53 (m, 2H), 0.48 – 0.30 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 0.99 min, MS (ESIpos): m/z = 286.05 $(M+H)^+$.

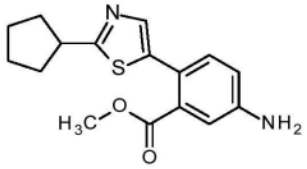
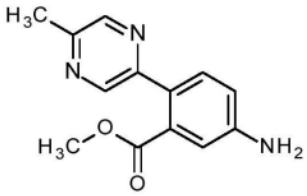
[1511]

Int.	结构	名称	分析数据
335A		5-氨基-2-(6-乙基吡啶-3-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.38 – 8.32 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 0.78 min; MS (ESIPos): m/z = 257 $(M+H)^{+}$.

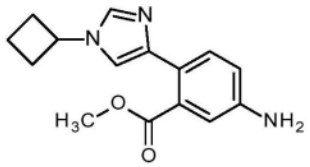
[1512]

Int.	结构	名称	分析数据
337A		5-氨基-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.53 (s, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.00 min, MS (ESIPos): m/z = 282.0 $(M+H)^{+}$.

[1513]

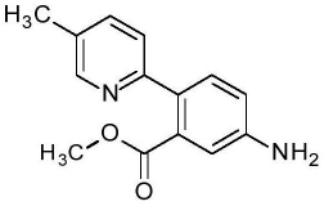
Int.	结构	名称	分析数据
339A		5-氨基-2-(2-环戊基-1,3-噻唑-5-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt=1.21 mins, MS (ESIPos): m/z=303 $(M+H)^+$.
340A		2-(5-甲基吡嗪-2-基)-5-硝基苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.43 – 8.40 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 0.84 min, MS (ESIpos): m/z = 244.0 $(M+H)^+$.

[1514]

Int.	结构	名称	分析数据
341A		5-氨基-2-(1-环丁基-1H-咪唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.54 – 2.45 (m, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 0.98 min; MS(ESIPos): m/z = 272 $(M+H)^+$.

[1515] 中间体90A:5-氨基-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

[1516]

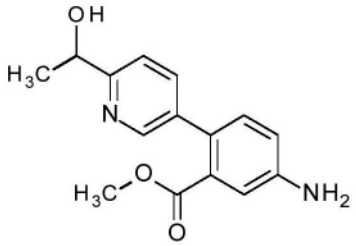


[1517] 将2-(5-甲基吡啶-2-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(Int 56A,180mg,0.66mmol)溶解在MeOH(3.5mL)中。加入铁粉(185mg,3.31mmol),然后加入浓氯化氢水溶液(0.2mL,0.20mmol),将反应混合物在80℃下搅拌3小时。此后,加入另外当量的铁粉(185mg,3.31mmol)并继续加热16小时。此后,使反应混合物冷却至室温,通过Celite®垫过滤并真空浓缩。残余物质通过Biotage Isolera™色谱法纯化(25g二氧化硅筒;用DCM/MeOH/AcOH/H2O[90:18:3:2mL v/v]/DCM,使用梯度的洗脱剂洗脱),得到标题化合物(25mg,8%收率),为淡黄色油状物。

[1518] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.36-8.33(m,1H),7.48-7.38(m,1H),7.34-7.27(m,1H),7.27-7.24(m,1H),6.97-6.95(m,1H),6.75-6.69(m,1H),3.61(s,3H),2.27(s,3H)。

[1519] LCMS(分析方法A)Rt=0.84min,MS(ESIpos)m/z=242.95$(M+H)^+$。

[1520] 中间体91A:5-氨基-2-[6-(1-羟乙基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯

[1521] 

[1522] 将2-(6-乙酰基吡啶-3-基)-5-硝基苯甲酸甲酯(Int 41A,706mg,2.35mmol)溶于甲醇(5mL)和乙酸乙酯(50ml)并加入10%钯/碳(125mg),将所得溶液在氢气氛下搅拌过夜。第二天,将混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(50ml)洗涤并减压浓缩。将混合物溶于甲醇(5mL)和乙酸乙酯(50ml),加入10%钯/碳(125mg),将所得溶液在氢气氛下搅拌过夜再持续2天。然后将混合物经硅藻土过滤(用EtOAc洗涤)并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂;10-100%EtOAc/庚烷),得到所需产物(268mg,42%收率),为淡黄色固体。分离产物,为对映异构体的混合物。

[1523] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ9.10(d,J=2.2Hz,1H),8.40(dd,J=8.1,2.3Hz,1H),8.29(d,J=8.1Hz,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.85(d,J=2.4Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),6.36(s,2H),6.16(d,J=4.7Hz,1H),5.63-5.52(m,1H),4.43(s,3H),2.21(d,J=6.5Hz,3H)。

[1524] LCMS(分析方法A):Rt=0.77min,MS(ESIPos):m/z=273$(M+H)^+$。

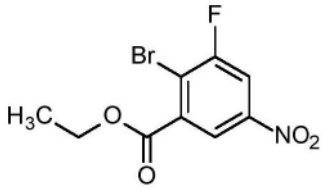
[1525] 中间体92A:2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸

[1526] 

[1527] 在0℃下,经5分钟向冷却的2-溴-3-氟-苯甲酸(5.00g,22.83mmol)的硫酸(45.5mL)溶液中分批加入硝酸钾(2.31g,22.83mmol)。所得溶液变黄并在环境温度下搅拌3小时。将反应混合物倒在冰上,过滤得到的灰白色沉淀物,用水洗涤,真空干燥过夜,得到标题化合物(1.50g,24%收率),为灰白色固体。

[1528] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.43(dd,J=8.2&2.1Hz,1H),8.38-8.36(m,1H)。

[1529] 中间体93A:2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯

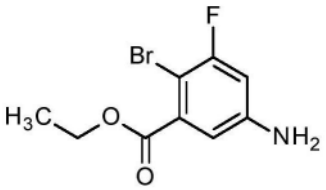
[1530] 

[1531] 将2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸(Int 92A,1.5g,5.68mmol)和硫酸(0.3mL)在EtOH(12.4mL)中的溶液在100℃下加热16小时。此后,将反应混合物冷却至室温,然后用EtOAc和2M氢氧化钠水溶液稀释。分离有机相,水层用另外的EtOAc反萃取。将有机层合并,用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,得到为橙色固体的标题化合物(1.45g,80%收率)。

[1532] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.49(dd,J=8.3,2.6Hz,1H),8.40(dd,J=2.6,

1.4Hz,1H),4.41(q,J=7.1Hz,2H),1.36(t,J=7.1Hz,3H)。

[1533] 中间体94A:5-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸乙酯

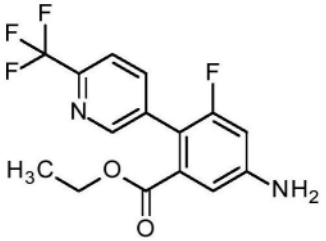
[1534] 

[1535] 将2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯(Int 93A,0.80g,2.74mmol)和10%钯/碳(146mg)在EtOAc/EtOH(27mL;8:2v:v)中的混合物在氢气氛下搅拌16小时。通过Celite®过滤反应混合物并在减压下浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100%庚烷至6:4庚烷/EtOAc),得到标题化合物(330mg,43%收率),为橙色油状物。

[1536] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]6.79(dd,J=2.6,1.0Hz,1H),6.62(dd,J=11.4,2.6Hz,1H),5.87(s,2H),4.30(q,J=7.1Hz,2H),1.31(t,J=7.1Hz,3H)。

[1537] LCMS(分析方法A)Rt=1.11min,MS(ESIpos)m/z=263.75$(M+H)^+$。

[1538] 中间体95A:5-氨基-3-氟-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯

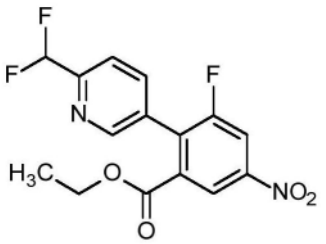
[1539] 

[1540] 向压力管中加入于四氢呋喃(6.3mL)中的[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]硼酸(361mg,1.89mmol)、5-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸乙酯(Int 94A,330mg,1.26mmol)、乙酸钯(II)(14mg,0.06mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(52mg,0.13mmol)和磷酸钾(802mg,3.78mmol)。将管用氮气脱气,密封并将反应混合物在60℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,然后在EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。除去水层,有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩。残余物质通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100%庚烷至1:1庚烷/EtOAc),得到标题化合物(475mg,77%收率),为淡黄色固体。

[1541] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.57(s,1H),7.92-7.91(m,2H),7.02(d,J=2.1Hz,1H),6.66(dd,J=12.4,2.3Hz,1H),6.02(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),0.92(t,J=7.1Hz,3H)。

[1542] LCMS(分析方法A)Rt=1.19min,MS(ESIpos)m/z=328.95$(M+H)^+$。

[1543] 中间体96A:2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯

[1544] 

[1545] 通过将氮气鼓泡通过混合物5分钟来使2-溴-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯(Int 93A,

0.58g,2.00mmol)、2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(Int 5A,0.765g,3.00mmol)、碳酸钾(0.829g,6.00mmol)和二氯双(三苯基膦)-钯(II)(28mg,0.040mmol)于二甲氧基乙烷/水(10mL;2:1v/v)中的混合物脱气。然后将混合物在100℃下加热16小时,此后使反应混合物冷却至室温,通过硅藻土塞过滤,用EtOAc洗涤。将有机层分离,用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。残余物质通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的0-20%EtOAc/庚烷洗脱),得到标题化合物(0.18g,26%收率),为无色结晶固体。

[1546] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.71(dd,J=2.3,1.3Hz,1H),8.58(m,1H),8.24(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.88-7.75(m,2H),6.74(t,J=55.3Hz,1H),4.21(q,J=7.1Hz,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H)。

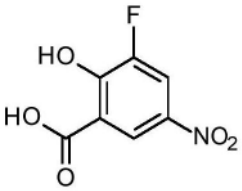
[1547] LCMS(分析方法A)Rt=1.26min,MS(ESIpos):m/z=340.95$(M+H)^+$。

[1548] 类似于中间体96A,使用相应的芳基卤化物和适当的硼酸或各自对应的频哪醇硼酸酯作为原料制备以下中间体。

[1549]

Int.	结构	名称	分析数据
97A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.69 (dd, J = 2.3, 1.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.57 – 2.26 (m, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 6H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.32 min, MS (ESIpos): m/z = 368.95 $(M+H)^+$.

[1550] 中间体98A:3-氟-2-羟基-5-硝基苯甲酸

[1551] 

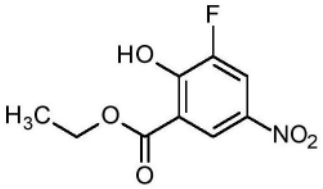
[1552] 将3-氟-2-羟基苯甲酸(24g,153mmol)溶解在浓硫酸(240mL)中并冷却至0℃。然后经30分钟滴加浓硝酸(11.5mL,181mmol,69%溶液),并将内部温度保持在低于10℃。在0℃下再搅拌60分钟后,将混合物倒在冰水上,沉淀出为灰白色固体的所需产物。将其过滤,用

水(500mL)洗涤并在真空烘箱中干燥,得到所需产物(26.0g,84%收率),为棕褐色固体。

[1553] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.39(dd,J=2.8,1.3Hz,1H),8.23(dd,J=10.8,2.9Hz,1H)。

[1554] LCMS(分析方法A):Rt=0.93min,MS(ESINeg):m/z=200(MH)$^-$。

[1555] 中间体99A:3-氟-2-羟基-5-硝基苯甲酸乙酯

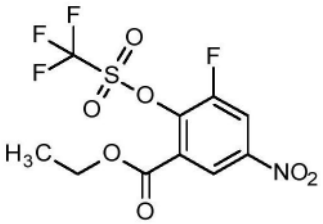
[1556] 

[1557] 将3-氟-2-羟基-5-硝基苯甲酸(Int 98A,26.0g,129mmol)溶解在乙醇(520mL)中,加入浓硫酸(7.0mL,129mmol),将得到的溶液回流加热4天。然后使混合物冷却至室温,沉淀出为白色固体的产物。将其过滤并用庚烷(150mL)洗涤,得到所需产物(9.0g,30%收率),为白色针状物。减压浓缩滤液,将得到的残余物溶于TBME(300mL)中,用水(100mL)和盐水(2×100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。获得的固体通过Biotage Isolera™色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂;95:5至7:3庚烷/TBME),得到另外的产物(12.0g,41%收率),为灰白色固体。合并级分,得到所需产物(21.0g,71%收率),为灰白色固体。

[1558] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.42-8.32(m,2H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),1.36(t,J=7.1Hz,3H)。

[1559] LCMS(分析方法A):Rt=1.25min,MS(ESINeg):m/z=228(MH)$^-$。

[1560] 中间体100A:3-氟-5-硝基-2-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯甲酸乙酯

[1561] 

[1562] 将3-氟-2-羟基-5-硝基苯甲酸乙酯(Int 99A,15.0g,65.4mmol)在二氯甲烷(300mL)中搅拌并冷却至0℃,加入三乙胺(11.0mL,78.5mmol),得到亮黄色溶液。然后滴加三氟甲磺酸酐(12.2mL,72.0mmol),并将内部温度保持在低于10℃,在完成添加后,观察到无色溶液。在0℃下加入另外的三乙胺(2.7mL,19.6mmol),然后加入三氟甲磺酸酐(2.2mL,13.0mmol),将所得混合物搅拌10分钟,完全转化为所需产物。使混合物温热至室温,然后用1M HCl水溶液(2×150mL)和盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂;98:2至8:2庚烷/TBME),得到所需产物(21.6g,91%收率),为淡黄色油状物。

[1563] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.88(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),8.56(dd,J=2.7,1.9Hz,1H),4.44(q,J=7.1Hz,2H),1.36(t,J=7.1Hz,3H)。

[1564] LCMS(分析方法A):Rt=1.33min,产物不离子化。

[1565] 中间体101A:2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯

[1566] 

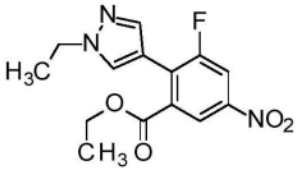
[1567] 将1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(7.56g,30.45mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(388mg,0.55mmol)、K_2CO_3(7.65g,55.37mmol)和3-氟-5-硝基-2-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯甲酸乙酯(Int100A,10.00g,27.68mmol)的混合物在8个压力管之间平均分配并溶解在DME/水(10:1,8×17.3mL)中,将所得溶液用氮气脱气5分钟。密封反应容器并加热至100℃保持1小时。然后将反应混合物冷却至室温,合并,用乙酸乙酯稀释,并用1M氢氧化钠水溶液、然后用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100%庚烷至85:15庚烷/EtOAc),得到所需产物(8.65g,94%收率),为淡黄色油状物。

[1568] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.34(dd,J=2.3,1.2Hz,1H),8.10(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),7.77(d,J=2.2Hz,1H),7.68(s,1H),4.84(m,1H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),2.71-2.47(m,4H),2.04-1.84(m,2H),1.30(t,J=7.1Hz,3H)。

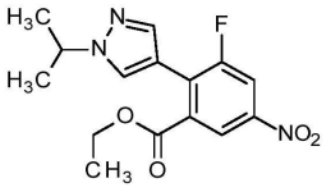
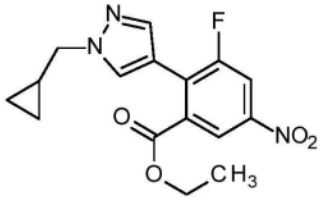
[1569] LCMS(分析方法A):Rt=1.30min;MS(ESIPos):m/z=334.0$(M+H)^+$。

[1570] 类似于中间体101A,使用相应的芳基三氟甲磺酸酯和适当的硼酸或各自对应的频哪醇硼酸酯作为原料制备以下中间体。

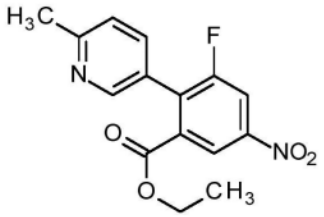
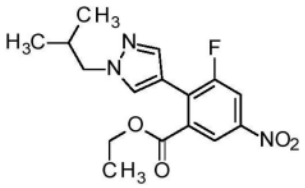
[1571]

Int.	结构	名称	分析数据
102A		3-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.35 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.21 min; MS (ESIPos): m/z= 294.0 $(M+H)^+$.
103A		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.33 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.26 min; MS (ESIPos): m/z= 308.0 $(M+H)^+$.

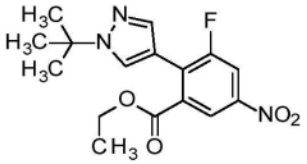
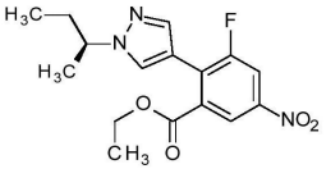
[1572]

Int.	结构	名称	分析数据
104A		3-氟-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.33 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.65 – 4.52 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.31mins, MS (ESIPos): m/z = 322.0 $(M+H)^+$.
105A		2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.29 – 8.19 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 4H), 0.70 – 0.58 (m, 2H), 0.39 – 0.30 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.36mins, MS (ESIpos): m/z = 334.0 $(M+H)^+$.

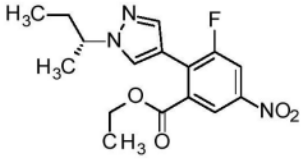
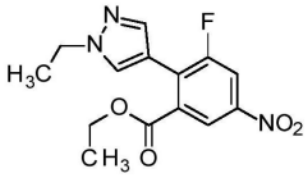
[1573]

Int.	结构	名称	分析数据
106A		3-氟-2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.52 – 8.45 (m, 2H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.07mins, MS (ESIpos): m/z = 305 $(M+H)^+$.
107A		3-氟-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.85 (d, 6H), 1.19 (t, 3H), 2.08 – 2.18 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.29 min; MS (ESIPos) m/z = 336 $(M+H)^+$.

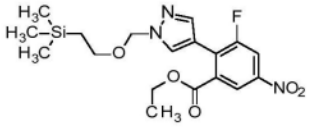
[1574]

Int.	结构	名称	分析数据
108A		2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.17 (t, 3H), 1.56(s, 9H), 4.25 (q, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.29 min; MS (ESIPos) m/z = 336 $(M+H)^+$.
109A		2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.33 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 3H), 2.11 – 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.45mins, MS (ESIPos): m/z = 336 $(M+H)^+$.

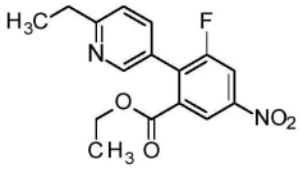
[1575]

Int.	结构	名称	分析数据
110A		2-{1-[(2R)- 丁-2- 基]-1H- 吡唑-4-基}-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.33 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 2.08 – 1.78 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.43mins, MS (ESIPos): m/z = 336 $(M+H)^+$.
317A		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.33 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.26 min, MS (ESIPos): m/z = 308.0 $(M+H)^+$.

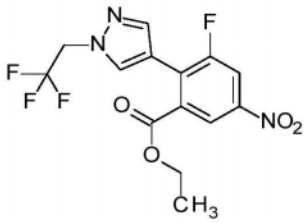
[1576]

Int.	结构	名称	分析数据
318A		3-氟-5-硝基-2-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.35 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), -0.01 (s, 9H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.39mins; m/z (ESIPos) = 410.1 $(M+H)^+$.

[1577]

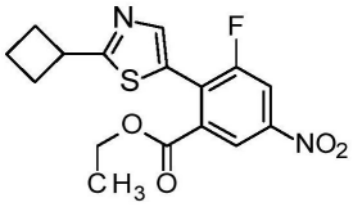
Int.	结构	名称	分析数据
319A		2-(6-乙基吡啶-3-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.60 – 8.58 (m, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.13 min; MS (ESIPos): m/z = 319 $(M+H)^+$.

[1578]

Int.	结构	名称	分析数据
320A		3-氟-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.55 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.27 min, MS (ESIPos): m/z= 344.0 (M+H)$^+$.
363A		3-氟-5-硝基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.16 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 5.26 (q, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.17 min; MS (ESIPos) m/z = 362 (M+H)$^+$.

[1579] 中间体322A-2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯

[1580]



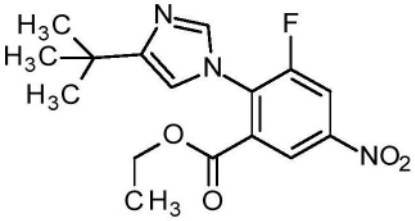
[1581] 通过将氮气鼓泡通过混合物5分钟来使2-环丁基-5-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑(540mg,80%纯度,1.01mmol)和3-氟-5-硝基-2-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯甲酸乙酯

(364mg,1.01mmol)的无水1,4-二噁烷(10mL)溶液脱气。然后加入四(三苯基膦)钯(0)(23mg,0.02mmol)和CuI(19mg,0.10mmol),并将反应在110℃下在密封管中加热8小时。然后将反应冷却到室温。通过硅藻土过滤除去固体,并用EtOAc(50mL)洗涤。然后将有机物用盐水(2×20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化[Biotage SNAP Cartridge KP-Sil 50g;使用梯度的洗脱剂,0-50%EtOAc/DCM],得到所需化合物(220mg,56%收率),为黄色油状物。

[1582] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.46(dd,J=2.3,1.2Hz,1H),8.13(dd,J=8.7,2.3Hz,1H),7.64(s,1H),4.26(q,J=7.1Hz,2H),3.96-3.86(m,1H),2.60-2.48(m,2H),2.48-2.33(m,2H),2.17-1.96(m,2H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)。

[1583] LCMS(分析方法A):Rt=1.32min,MS(ESIPos):m/z=351$(M+H)^+$。

[1584] 中间体111A:2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯

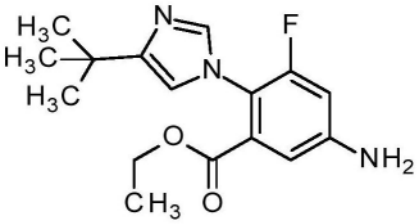
[1585] 

[1586] 在室温下,向2,3-二氟-5-硝基苯甲酸乙酯(1.14g,2.81mmol,57%纯度)和4-叔丁基-1H-咪唑(0.553g,4.453mmol)的乙腈(15mL)溶液中加入碳酸钾(1.166g,8.433mmol)。将混合物在回流下搅拌3小时。冷却至室温后,过滤除去固体,用乙腈(30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,并将残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂;0-50%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(1.01g,91%收率),为黄色固体。分析表明存在15mol%的不需要的副产物(3-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-2-氟-6-硝基苯甲酸乙酯)。

[1587] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.58(dd,J=2.4,1.6Hz,1H),8.28(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.54(s,1H),6.78(m,1H),4.24(q,J=7.2Hz,2H),1.36(s,9H),1.17(t,J=7.2Hz,3H)。

[1588] LCMS(分析方法A):Rt=1.06min;MS(ESIPos)m/z=336.1$(M+H)^+$。

[1589] 中间体112A:5-氨基-2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯甲酸乙酯

[1590] 

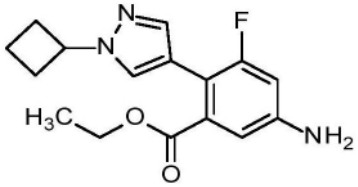
[1591] 向2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯(Int 111A,1.01g,2.56mmol,85%纯度)在乙醇(25mL)中的脱气溶液中加入10%钯/碳(100mg,0.094mmol)。将混合物在室温下在氢气氛下搅拌18小时。然后通过过滤(硅藻土)除去催化剂并用EtOH(50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,并将残余物通过二氧化硅快速柱色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂;0-100%EtOAc/庚烷),得到标题产物(0.85g),为黄色油状物。通过制备型HPLC(方法B)进一步纯化该物质,得到标题化合物(647mg,81%收率),为白色固体。

[1592] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.48-7.39(m,1H),6.88-6.84(m,1H),6.76(d,J

＝1.1Hz,1H),6.65(dd,J＝12.3,2.5Hz,1H),6.00(s,2H),3.98(q,J＝7.1Hz,2H),1.22(s,9H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1593] LCMS(分析方法A):Rt＝1.0min;MS(ESIPos)m/z＝306.0$(M+H)^+$。

[1594] 中间体113A:5-氨基-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯

[1595] 

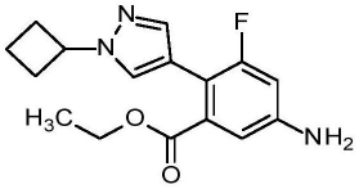
[1596] 将压力管中的1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(440mg,1.77mmol)、5-氨基-2-溴-3-氟苯甲酸乙酯(310mg,1.18mmol)、乙酸钯(II)(13mg,0.06mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(48mg,0.12mmol)和磷酸钾(752mg,3.55mmol)于四氢呋喃/水(7:1v/v;5.9mL)中的混合物用氮气脱气5分钟。此后,将管密封,将反应混合物温热至60℃,保持16小时。将反应混合物冷却至室温,并在EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。除去水层和有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100%庚烷至6:4庚烷/EtOAc),得到标题化合物(470mg,86%收率),为淡黄色固体。

[1597] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.70(s,1H),7.33(s,1H),6.66(d,J＝2.3Hz,1H),6.53(dd,J＝12.6,2.3Hz,1H),5.67(s,2H),4.83(m,1H),4.11(q,J＝7.1Hz,2H),2.45-2.28(m,4H),1.87-1.69(m,2H),1.07(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1598] LCMS(分析方法A)Rt＝1.11min,MS(ESIPos):m/z＝304.05$(M+H)^+$。

[1599] 或者,中间体113A通过下述程序合成。

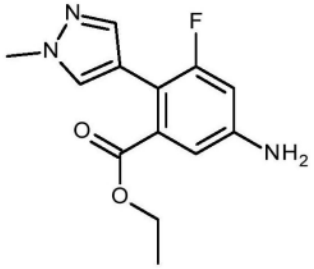
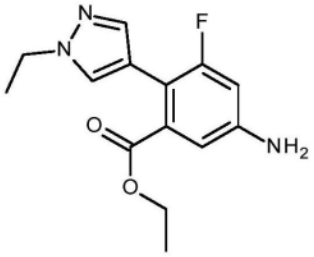
[1600] 中间体113A:5-氨基-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯

[1601] 

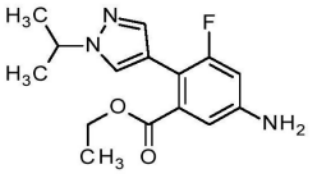
[1602] 将2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-硝基苯甲酸乙酯(Int 101A,8.65g,25.95mmol)和10%钯/碳(1.38g)于EtOAc/EtOH(230mL;8:2v:v)中的混合物在氢气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物通过Celite®过滤(用乙酸乙酯洗涤)并在减压下浓缩。使残留的淡黄色油状物结晶,将固体物质用乙醚研磨,过滤分离,得到标题化合物(5.85g,73%收率),为灰白色固体。将得到的滤液减压浓缩,残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100%庚烷至6:4庚烷/EtOAc),得到的淡黄色结晶固体用乙醚研磨以除去着色,得到更多的标题化合物(1.35g,17%收率),为灰白色固体。

[1603] 与中间体112A类似,通过还原硝基得到相应的苯胺来制备以下中间体:

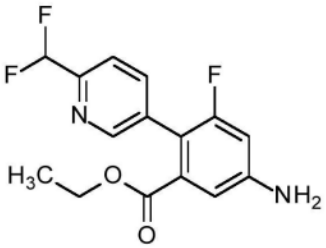
[1604]

Int.	结构	名称	分析数据
114A		5-氨基-3-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.53 – 7.39 (m, 2H), 6.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.06 min; MS (ESIPos): m/z= 264.0 $(M+H)^+$.
115A		5-氨基-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.10 min; MS (ESIPos): m/z= 278.0 $(M+H)^+$.

[1605]

Int.	结构	名称	分析数据
116A		5-氨基-3-氟-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.65 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.59 – 4.41 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.17mins; MS (ESIPos) m/z = 291.95 $(M+H)^+$.

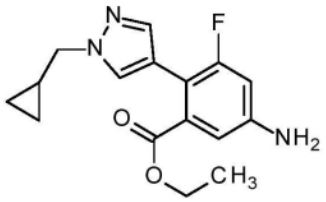
[1606]

Int.	结构	名称	分析数据
117A		5-氨基-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.47 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 – 6.75 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.23mins; MS (ESIPos) m/z = 310.95 $(M+H)^+$.

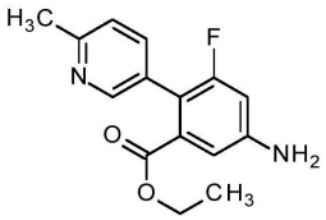
[1607]

Int.	结构	名称	分析数据
118A		5-氨基-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.46 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 – 2.24 (m, 2H), 1.01 – 0.86 (m, 6H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.21 min, MS (ESIpos): m/z = 339.05 $(M+H)^+$.

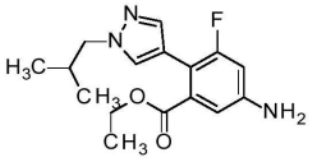
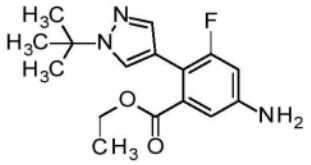
[1608]

Int.	结构	名称	分析数据
119A		5-氨基-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.67 (s, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.58 – 0.48 (m, 2H), 0.40 – 0.34 (m, 2H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.24 min, MS (ESIpos): m/z = 304.0 $(M+H)^+$.

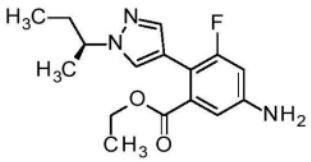
[1609]

Int.	结构	名称	分析数据
120A		5-氨基-3-氟-2-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.24 – 8.10 (m, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 0.89mins, MS (ESIpos): m/z = 275 $(M+H)^+$.

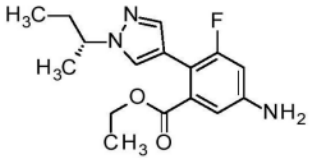
[1610]

Int.	结构	名称	分析数据
121A		5-氨基-3-氟-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.83 (d, 6H), 1.10 (t, 3H), 2.03 – 2.14 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 4.10 (q, 2H), 5.68 (s, br, 2H), 6.52 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.02 min; MS (ESIPos) m/z = 306 $(M+H)^+$.
122A		5-氨基-2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.06 (t, 3H), 1.51(s, 9H), 4.08 (q, 2H), 5.66 (s, br, 2H), 6.52 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.67 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.01 min; MS (ESIPos) m/z = 306 $(M+H)^+$.

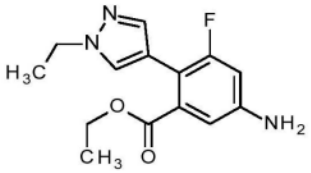
[1611]

Int.	结构	名称	分析数据
123A		5-氨基-2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.52 – 7.46 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.03 – 1.74 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.31 min, MS (ESIpos): m/z = 306.05 $(M+H)^+$.

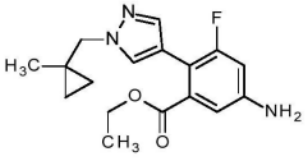
[1612]

Int.	结构	名称	分析数据
124A		5-氨基-2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.46 – 7.35 (m, 2H), 6.72 – 6.62 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.93 – 1.64 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.30 min, MS (ESIpos): m/z = 306.05 $(M+H)^+$.

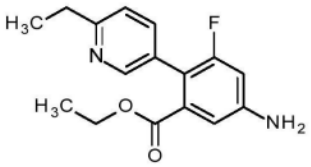
[1613]

Int.	结构	名称	分析数据
333A		5-氨基-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.49 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.10 min, MS (ESIPos): m/z = 278.0 $(M+H)^+$.

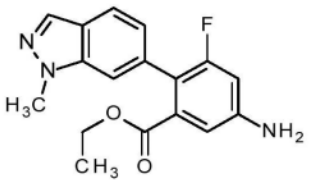
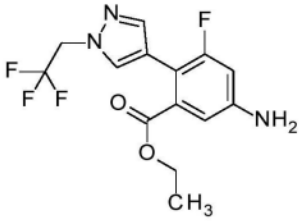
[1614]

Int.	结构	名称	分析数据
334A		5-氨基-3-氟-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.64 – 0.57 (m, 2H), 0.46 – 0.39 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 2.96 min; MS (ESIPos): m/z = 318.2 $(M+H)^+$.

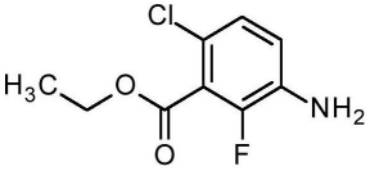
[1615]

Int.	结构	名称	分析数据
336A		5-氨基-2-(6-乙基吡啶-3-基)-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 0.85 min; MS (ESIPos): m/z = 289 $(M+H)^+$.

[1616]

Int.	结构	名称	分析数据
338A		5-氨基-3-氟-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.76 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.12 min, MS (ESIpos): m/z = 314.2 $(M+H)^+$.
364A		5-氨基-3-氟-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.07 (t, 3H), 4.09 (q, 2H), 5.14 (q, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 0.92 min; MS (ESIPos) m/z = 332 $(M+H)^+$.

[1617] 中间体125A:3-氨基-6-氯-2-氟苯甲酸乙酯

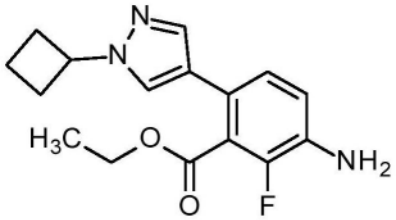
[1618] 

[1619] 在-78℃下向4-氯-2-氟苯胺(1.00g,6.87mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入n-BuLi(2.94mL的2.5M已烷溶液,7.35mmol)并将所得溶液在该温度下搅拌20分钟。此后,通过套管滴加1,2-双(氯二甲基甲硅烷基)乙烷(1.55g,7.21mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。在-78℃下1小时后,加入另外的n-BuLi(3.02mL的2.5M已烷溶液,7.56mmol)并将所得混合物搅拌20分钟,然后使其温热至室温并再搅拌1小时。然后将混合物冷却至-78℃,再加入n-BuLi(3.02mL的2.5M已烷溶液,7.56mmol),在此温度下搅拌所得混合物1小时。然后加入氯甲酸乙酯(0.90mL,8.28mmol),然后将反应温热至室温并搅拌16小时。此后,将反应混合物用EtOAc和2M氯化氢水溶液稀释。除去有机层,通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液碱化水层,用EtOAc萃取,将有机层分离,用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩。将合并的有机物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100庚烷至8:2庚烷/EtOAc),得到标题产物(1.30g,68%收率),为棕色油状物。

[1620] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.06(dd,J=8.7,1.1Hz,1H),6.92-6.79(m,1H),5.58(s,2H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),1.32(t,J=7.1Hz,3H)。

[1621] LCMS(分析方法A)Rt=1.15min,MS(ESIpos):m/z=217.85$(M+H)^+$。

[1622] 中间体126A:3-氨基-6-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯甲酸乙酯

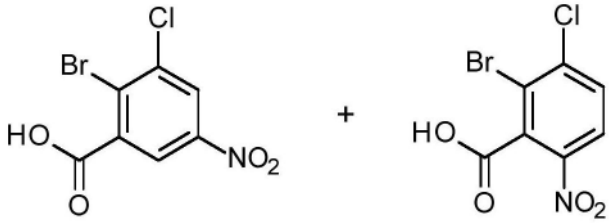
[1623] 

[1624] 将压力管中的1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(934mg,3.76mmol)、3-氨基-6-氯-2-氟苯甲酸乙酯(Int125A,700mg,2.51mmol)、乙酸钯(II)(28mg,0.13mmol)、2-二环已基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(103mg,0.25mmol)和磷酸钾(1.60g,3.55mmol)于四氢呋喃/水(7:1v/v;12.5mL)中的混合物用氮气脱气5分钟。此后,将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,然后在EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。除去水层和有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100%庚烷至6:4庚烷/EtOAc),得到标题化合物(733mg,94%收率),为深黄色油状物。

[1625] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.65(d,J=0.6Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),6.91(dd,J=8.3,0.7Hz,1H),6.73(dd,J=9.3,8.4Hz,1H),5.24(s,2H),4.71(m,1H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),2.36-2.19(m,4H),1.75-1.59(m,2H),1.08(t,J=7.1Hz,3H)。

[1626] LCMS(分析方法A)Rt=1.11min,MS(ESIpos):m/z=304.55$(M+H)^+$。

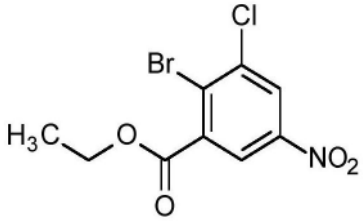
[1627] 中间体127A:2-溴-3-氯-5-硝基苯甲酸

[1628] 

[1629] 在0℃下经5分钟向冷却的2-溴-3-氯苯甲酸(4.00g,17.0mmol)的浓硫酸(34mL)溶液中分批加入硝酸钾(1.72g,17.0mmol),所得溶液变黄并在环境温度下搅拌4小时,在此期间形成灰白色沉淀物。然后将反应混合物倒在冰上,过滤得到的灰白色沉淀物,用水洗涤并在真空烘箱中干燥5小时,得到标题化合物,为与2-溴-3-氯-6-硝基苯甲酸的1:1混合物(4.71g),为灰白色固体。

[1630] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.55(d,J=2.6Hz,1H),8.37(d,J=2.6Hz,1H),8.26(d,J=8.9Hz,1H),7.99(d,J=8.9Hz,1H)。

[1631] 中间体128A:2-溴-3-氯-5-硝基苯甲酸乙酯

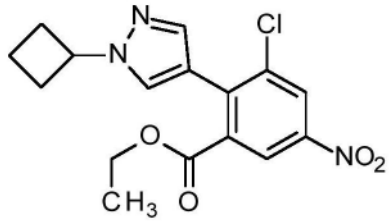
[1632] 

[1633] 将在EtOH(19mL)中的2-溴-3-氯-5-硝基苯甲酸和2-溴-3-氯-6-硝基苯甲酸的1:1混合物(Int 127A,4.7g)和硫酸(0.46mL)在100℃下加热16小时。此后,将反应混合物冷却至0℃,用EtOAc稀释,加入1M氢氧化钠水溶液进行碱化。将有机层分离并用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,在减压下浓缩。获得的残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂,0-20%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(2.32g,43%收率),为灰白色固体。

[1634] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.60(d,J=2.6Hz,1H),8.43(d,J=2.6Hz,1H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),1.36(t,J=7.1Hz,3H)。

[1635] LCMS(分析方法A)Rt=1.27min,产物不离子化。

[1636] 中间体129A:3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸乙酯

[1637] 

[1638] 在密封管中,将DME(8mL)和水(1.5mL)中的1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(500mg,2.02mmol)和2-溴-3-氯-5-硝基苯甲酸乙酯(Int 128A,478mg,1.55mmol)用氮气脱气5min。然后加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(22mg,0.03mmol)和碳酸钾(643mg,4.65mmol),将反应加热至100℃,保持2.5小时。然后将反应冷却至室温并用水和EtOAc稀释。分离各层,水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,过滤,在减压下浓缩,并将得到的残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂

洗脱,0-25%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(385mg,52%收率),为粘稠的淡黄色油状物。

[1639] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.40(d,J=2.4Hz,1H),7.65(m,1H),7.60(m,1H),4.84(m,1H),4.24(q,J=7.1Hz,2H),2.69-2.48(m,4H),2.06-1.81(m,2H),1.18(t,J=7.1Hz,3H)。

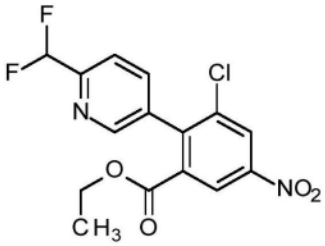
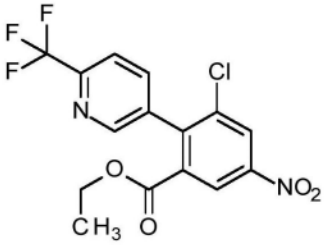
[1640] LCMS(分析方法A)Rt=1.29min,MS(ESIpos):m/z=350.0$(M+H)^{+}$。

[1641] 与中间体129A类似,使用相应的芳基卤化物和适当的硼酸或各自对应的频哪醇硼酸酯作为原料制备以下中间体:

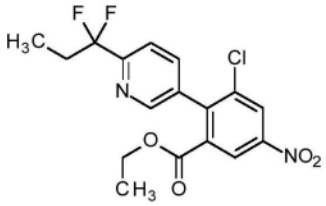
[1642]

Int.	结构	名称	分析数据

[1643]

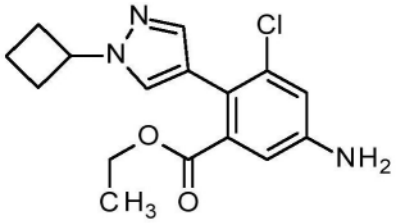
Int.	结构	名称	分析数据
130A		3-氯-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.35 min, MS (ESIpos): m/z = 356.9/ 358.7 $(M+H)^+$.
131A		3-氯-5-硝基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 – 8.58 (m, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.30 min, MS (ESIpos): m/z = 375.0 $(M+H)^+$.

[1644]

Int.	结构	名称	分析数据
132A		3-氯-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.43 min, MS (ESIPos): m/z = 385.0/ 386.7 $(M+H)^+$.

[1645] 中间体133A:5-氨基-3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯

[1646]



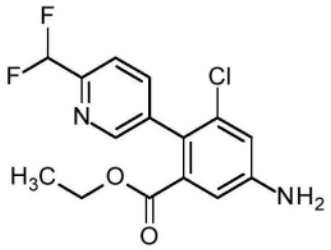
[1647] 在室温下将3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯甲酸乙酯(Int129A,380mg,1.09mmol)溶解在乙醇(10mL)中。加入10mol%Pd/C(23mg),然后将反应混合物在氢气氛下在室温下搅拌8小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤(用EtOAc洗涤),然后将滤液减压浓缩,将其溶于乙醇(10mL)中。加入10mol%Pd/C(23mg)并将混合物在氢气氛下再搅拌6小时,然后通过硅藻土垫过滤(用EtOAc洗涤)并在减压下浓缩,得到粗物质,将其通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱,0-35%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(260mg,74%收率),为淡黄色固体。

[1648] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.66(s,1H),7.29(s,1H),6.82(d,J=2.3Hz,1H),6.73(d,J=2.3Hz,1H),5.65(s,2H),4.82(m,1H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),2.46-2.26(m,4H),1.88-1.66(m,2H),0.96(t,J=7.1Hz,3H)。

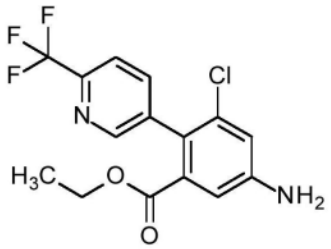
[1649] LCMS(分析方法A)Rt=1.15min,MS(ESIpos):m/z=320.0$(M+H)^+$。

[1650] 与中间体133A类似,通过还原硝基得到相应的苯胺来制备以下中间体:

[1651]

Int.	结构	名称	分析数据
134A		5-氨基-3-氯-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.24 min, MS (ESIPos): m/z = 327.0/329.0 $(M+H)^+$.

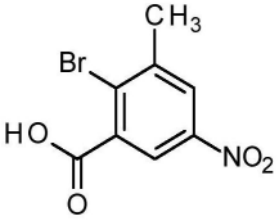
[1652]

Int.	结构	名称	分析数据
135A		5-氨基-3-氯-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.55 (s, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 7.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.21 min, MS (ESIPos): m/z = 344.9 $(M+H)^+$.

Int.	结构	名称	分析数据
136A		5-氨基-3-氯-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.33 min, MS (ESIPos): m/z = 355.0/356.8 $(M+H)^+$.

[1653]

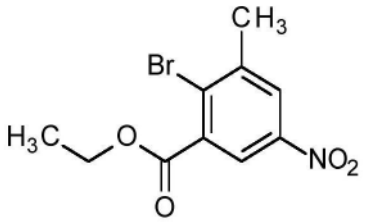
[1654] 中间体137A:2-溴-3-甲基-5-硝基苯甲酸

[1655] 

[1656] 在0℃下经5分钟向冷却的2-溴-3-甲基-苯甲酸(5.00g,23.25mmol)的硫酸(46.3mL)溶液中分批加入硝酸钾(2.35g,23.25mmol),所得溶液变为黄色并在环境温度下搅拌3小时。此后,将反应混合物倒在冰上,过滤得到的灰白色沉淀物,用水洗涤并真空干燥,得到标题化合物(5.95g,89%收率),为灰白色固体。2-溴-3-甲基-5-硝基苯甲酸含有10mol%的2-溴-3-甲基-6-硝基苯甲酸副产物。

[1657] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]8.36(d,J=2.3Hz,1H),8.24(d,J=2.8Hz,1H),2.54(s,3H)。

[1658] 中间体138A:2-溴-3-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯

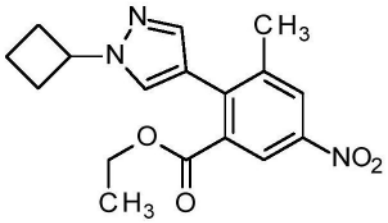
[1659] 

[1660] 将2-溴-3-甲基-5-硝基苯甲酸(Int 137A,5.95g,20.59mmol,含有10mol%的2-溴-3-甲基-6-硝基苯甲酸)和硫酸(1.1mL)的EtOH(45mL)溶液在100℃下加热8小时。此后,将反应混合物真空浓缩,并在EtOAc和2M氢氧化钠水溶液之间分配。分离有机相,水层用另外的EtOAc反萃取。将有机层合并,用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,得到标题产物(4.75g,80%收率),为淡橙色油状物,其在静置时结晶。

[1661] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.35-8.26(m,1H),8.23-8.14(m,1H),4.45(q,J=7.1Hz,2H),2.58(s,3H),1.43(t,J=7.1Hz,3H)。

[1662] LCMS(分析方法A):Rt=1.25min,MS(ESIpos):未观察到所需的质量离子。

[1663] 中间体139A:2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯

[1664] 

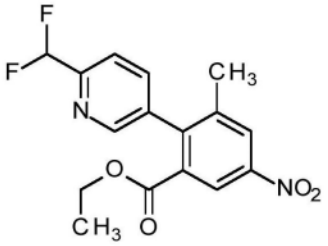
[1665] 通过将氮气鼓泡通过混合物5分钟来使2-溴-3-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯(Int 138A,0.576g,2.00mmol)、1-环丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.744g,3.00mmol)、碳酸钾(0.829g,6.00mmol)和二氯双(三苯基膦)钯(II)(28mg,0.04mmol)于二甲氧基乙烷/水(10mL;2:1v/v)中的混合物脱气,然后在100℃下加热16小时。然后将混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤(用EtOAc洗涤)。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,干燥($MgSO_4$),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100%庚烷至8:2庚烷/EtOAc),得到标题化合物(0.56g,84%收率),为淡黄色油状物。

[1666] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.35(d,J=2.2Hz,1H),8.22(d,J=1.9Hz,1H),7.49(m,1H),7.46(m,1H),4.83(m,1H),4.18(q,J=7.1Hz,2H),2.66-2.50(m,4H),2.39(s,3H),2.02-1.86(m,2H),1.14(t,J=7.1Hz,3H)。

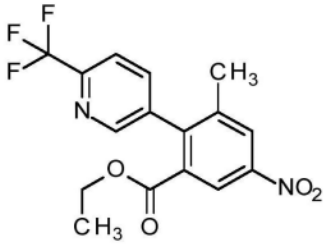
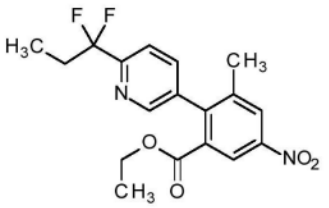
[1667] LCMS(分析方法A):Rt=1.35min,MS(ESIPos):m/z=330.05$(M+H)^+$。

[1668] 与中间体139A类似,使用相应的芳基卤化物和适当的硼酸或各自对应的频哪醇硼酸酯作为原料制备以下中间体:

[1669]

Int.	结构	名称	分析数据
140A		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 – 8.45 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.28 min, MS (ESIPos): m/z = 337.0 $(M+H)^+$.

[1670]

Int.	结构	名称	分析数据
141A		3-甲基-5-硝基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.28 min, MS (ESIPos): m/z = 354.95 $(M+H)^+$.
142A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 2.56 – 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.14 – 1.02 (m, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.34 min, MS (ESIPos): m/z = 365.35 $(M+H)^+$.

[1671] 中间体143A:5-氨基-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基苯甲酸乙酯

[1672] 

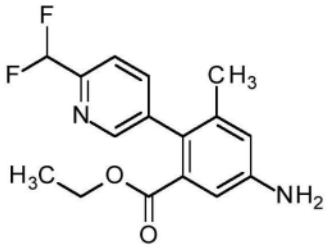
[1673] 将2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯(Int 139A,0.56g,1.68mmol)和10%钯/碳(90mg)在EtOAc/EtOH(10.7mL;8:2v/v)中的混合物在氢气氛下搅拌16小时。此后,将反应混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂;100%庚烷至1:1庚烷/EtOAc),得到标题化合物(470mg,92%收率),为灰白色固体。

[1674] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.60(s,1H),7.24(s,1H),6.65-6.55(m,2H),5.23(s,2H),4.81(m,1H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),2.48-2.31(m,4H),2.04(s,3H),1.87-1.69(m,2H),0.95(t,J=7.1Hz,3H)。

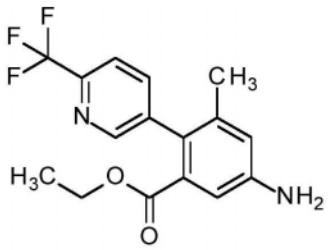
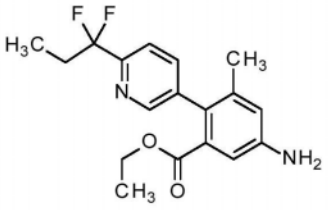
[1675] LCMS(分析方法A):Rt=1.16min;MS(ESI)m/z=300.05(M+H)$^+$。

[1676] 与中间体143A类似,通过还原硝基得到相应的苯胺来制备以下中间体:

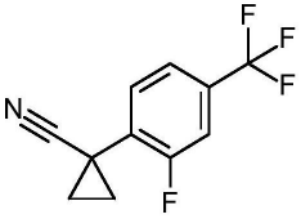
[1677]

Int.	结构	名称	分析数据
144A		5-氨基-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.37 (s, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.25 – 6.75 (m, 2H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.20mins; MS (ESI) m/z = 306.95 (M+H)$^+$.

[1678]

Int.	结构	名称	分析数据
145A		5-氨基-3-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.16 min, MS (ESIPos) m/z = 324.65 $(M+H)^+$.
146A		5-氨基-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.36 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 – 2.25 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.19mins; MS (ESIPos) m/z = 335.10 $(M+H)^+$.

[1679] 中间体147A:1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷甲腈

[1680] 

[1681] 将氢氧化钾(22.1g,0.39mol)溶解在水(32mL)中并经30min缓慢加入到四正丁基

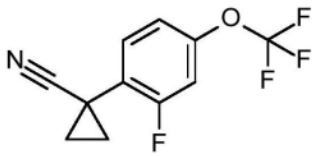
溴化铵(317mg,0.98mmol)、[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙腈(10.0g,49.2mmol)和1-溴-2-氯乙烷(21.2g,148mmol)的混合物中。加入时观察到放热,使用冰浴将内部温度保持低于80℃。完全加入时形成深红色溶液和白色沉淀物,将混合物冷却至室温。将反应搅拌2小时,然后将混合物用水(100mL)和EtOAc(300mL)稀释,倾析出有机层,然后用盐水(2×75mL)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂;98:2至85:15庚烷/EtOAc),得到标题化合物(11.1g,定量收率),为黄色油状物。

[1682] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]7.85-7.76(m,1H),7.76-7.66(m,1H),7.66-7.55(m,1H),1.80-1.71(m,2H),1.58-1.51(m,2H)。

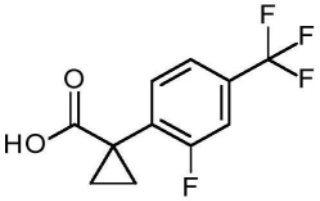
[1683] LCMS(分析方法A):Rt=0.62min,MS(ESIPos)m/z=210$(M+H)^+$。

[1684] 与中间体147A类似,使用1-溴-2-氯乙烷和相应的取代的苯基乙腈原料制备以下中间体:

[1685]

Int.	结构	名称	分析数据
148A		1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙烷甲腈	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 7.70 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H).

[1686] 中间体149A:1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷甲酸

[1687] 

[1688] 将1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷甲腈(Int 147A,11.1g,48mmol)溶解在浓HCl(50mL)中并在90℃下加热过夜。将混合物用水(150mL)稀释并用EtOAc(150mL)萃取。然后分离有机物并用盐水(2×50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物在庚烷中结晶,得到标题产物(8.4g,70%收率),为白色固体。

[1689] ^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d6)δ[ppm]12.61(s,1H),7.72-7.40(m,3H),1.64-1.46(m,2H),1.31-1.15(m,2H)。

[1690] LCMS(分析方法A);Rt=1.13min,MS(ESIPos)m/z=289$(M+MeCN)^+$。

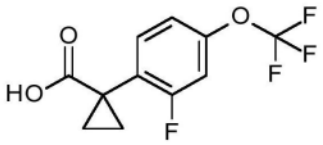
[1691] 或者,通过以下方法之一获得中间体149A:

[1692] a)将1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷甲腈(Int 147A,28.6g,125mmol)悬浮于水(450mL)中,加入29.9g(1.25mol)氢氧化锂。将该混合物在120℃下剧烈搅拌过夜。冷却后,将混合物用6M盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到纯标题产物(30.1g,97%收率)。

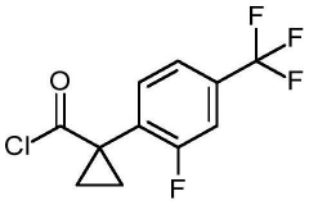
[1693] b)将1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷甲腈(Int 147A,1.17g,5.0mmol)溶于乙醇(22mL)中,加入氢氧化锂水合物(3.15g,75.0mmol)和过氧化氢溶液(21.9ml,35%水溶液)。将混合物在100℃下搅拌6小时。在冷却下,将混合物用6M盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸氢钠水溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到标题产物。

[1694] 与中间体149A类似,使用相应的取代的苯基环丙烷-1-甲腈原料制备以下中间体:

[1695]

Int.	结构	名称	分析数据
150A		1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙烷甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.51 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 2H).

[1696] 中间体151A:1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷碳酰氯

[1697] 

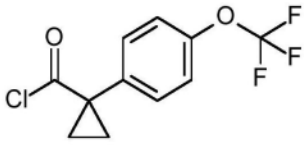
[1698] 将1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷甲酸(Int 149A,8.4g,33.8mmol)在亚硫酰氯(20mL)中搅拌并加入DMF(4滴)。混合物在室温搅拌1小时,然后加热至90℃保持1小时。然后将混合物减压浓缩。将残余物用庚烷(5mL)稀释并浓缩两次以除去过量的亚硫酰氯,得到所需产物(8.40g,93%收率),为橙色油状物。

[1699] 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

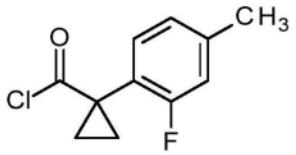
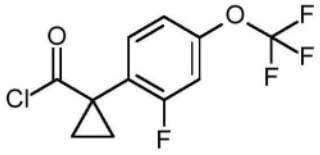
[1700] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.51-7.30(m,3H),2.11-1.99(m,2H),1.53-1.43(m,2H)。

[1701] 与中间体151A类似,使用亚硫酰氯和相应的羧酸作为原料制备以下中间体:

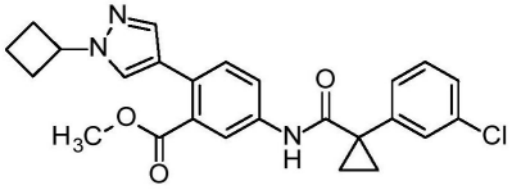
[1702]

Int.	结构	名称	分析数据
152A		1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙烷碳酰氯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H).

[1703]

Int.	结构	名称	分析数据
153A		1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙烷碳酰氯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 1.31 – 1.43 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.97 – 7.22 (m, 1H).
154A		1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙烷碳酰氯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.41 – 7.19 (m, 1H), 7.07 – 6.89 (m, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H).

[1704] 中间体155A:5-({[1-(3-氯苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

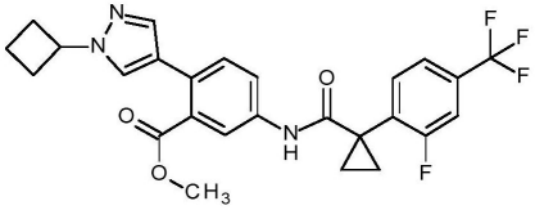
[1705] 

[1706] 将5-氨基-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(中间体29A,300mg,1.11mmol)和1-(3-氯苯基)环丙烷-1-甲酸(260mg,1.33mmol)溶于DMF(9mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(0.39mL,2.21mmol)和HATU(505mg,1.33mmol),得到浅棕色溶液。将其在80℃下搅拌3小时。将混合物在EtOAc和水之间分配。将水层用EtOAc(3×15mL)萃取。合并的有机层用2M的HCl水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。通过Biotage Isolera™色谱法纯化残余物,得到标题化合物(372mg,75%收率),为白色固体。

[1707] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]1.15-1.18(m,2H),1.46-1.49(m,2H),1.75-1.81(m,2H),2.34-2.42(m,2H),2.43-2 48(m,2H),3.74(s,3H),4.83(quint,1H),7.34-7.43(m,5H),7.49(d,1H),7.72(dd,1H),7.85(d,1H),7.92(d,1H),9.39(s,1H)。

[1708] LCMS(方法1):Rt=1.37min;MS(ESIPos)m/z=450$(M+H)^+$。

[1709] 中间体156A:2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯

[1710] 

[1711] 将5-氨基-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(中间体29A,300mg,

1.11mmol)和1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷甲酸(Int 149A,330mg,1.33mmol)溶于DMF(8.5mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(0.39mL,2.21mmol)和HATU(505mg,1.33mmol),得到浅棕色溶液。将混合物在80℃下搅拌3小时。将冷却的反应混合物在EtOAc(15mL)和水(10mL)之间分配,分离的水层用EtOAc(3×15mL)再萃取。合并的有机层用2M的HCl水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。通过Biotage Isolera™色谱法纯化残余物,得到标题化合物(365mg,66%收率),为固体。

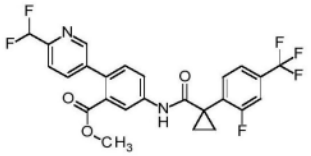
[1712] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]1.21-1.24(m,2H),1.61-1.64(m,2H),1.73-1.81(m,2H),2.32-2.50(m,4H),3.73(s,3H),4.83(quint,1H),7.40(d,1H),7.49(d,1H),7.60(dd,1H),7.66-7.72(m,3H),7.77(d,1H),7.93(d,1H),9.14(s,1H)。

[1713] LCMS(方法1):Rt=1.39min;MS(ESIPos)m/z=502$(M+H)^+$。

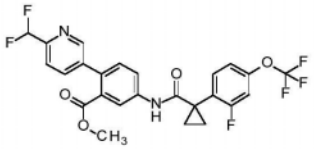
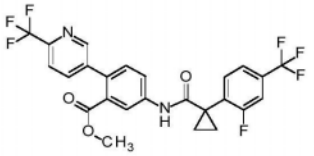
[1714] 或者,通过中间体29A与羧酰氯151A的反应,类似于中间体193A获得中间体156A.

[1715] 与中间体156A类似,使用相应的胺和羧酸作为原料,通过HATU偶联制备以下中间体:

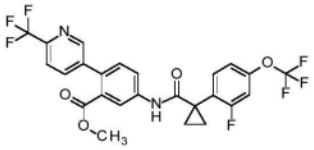
[1716]

Int.	结构	名称	分析数据
157A		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.25 – 1.28 (m, 2H), 1.65 – 1.67 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 7.01 (t, J = 55 Hz, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 3H), 7.87 - 7.92 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.34 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.39 min; MS (ESIPos) m/z = 509 $(M+H)^+$.

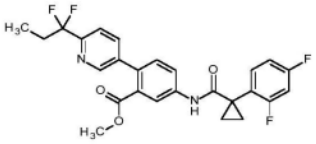
[1717]

Int.	结构	名称	分析数据
158A		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.62 – 1.64 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 7.01 (t, J = 55 Hz, 1H), 7.26 (d, br, 1H), 7.39 – 7.42 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.87 – 7.92 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.31 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.41 min; MS (ESIPos) m/z = 525 $(M+H)^+$.
159A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.25 – 1.28 (m, 2H), 1.65 – 1.68 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 7.91 - 7.99 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.36 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.47 min; MS (ESIPos) m/z = 527 $(M+H)^+$.

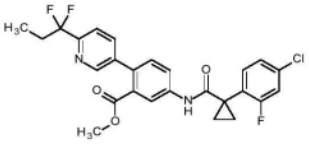
[1718]

Int.	结构	名称	分析数据
160A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.62 – 1.65 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 7.24 – 7.27 (m, 1H), 7.40 (dd, br, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.91 – 7.95 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.33 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.48 min; MS (ESIPos) m/z = 543 $(M+H)^+$.

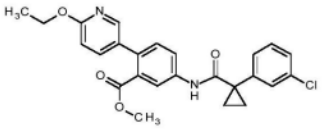
[1719]

Int.	结构	名称	分析数据
161A		5-({[1-(2,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 8.50 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.37mins; MS (ESIPos) m/z = 487.05 $(M+H)^+$.

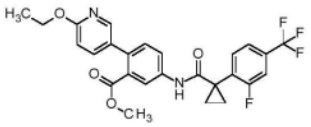
[1720]

Int.	结构	名称	分析数据
162A		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.42mins; MS (ESIPos) m/z = 503.0 $(M+H)^+$.

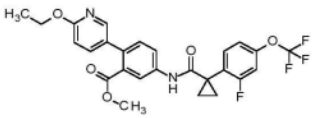
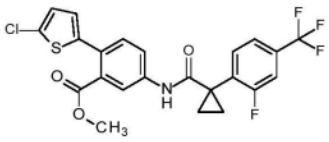
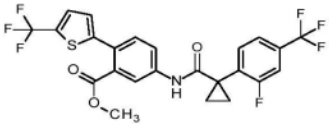
[1721]

Int.	结构	名称	分析数据
163A		5-({[1-(3-氯苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(6-乙氧基吡啶-3-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.47 – 1.50 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.33 – 7.40 (m, 4H), 7.43 – 7.44 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 9.53 (s, 1H). LCMS (方法 4): Rt = 1.42 min; MS (ESIPos) m/z = 451 $(M+H)^{+}$.

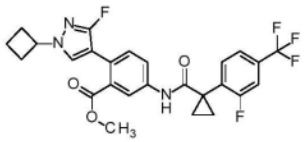
[1722]

Int.	结构	名称	分析数据
164A		2-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.60 – 7.62 (m, 1H), 7.67 – 7.73 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 9.26 (s, 1H). LCMS (方法4): Rt = 1.44 min; MS (ESIPos) m/z = 503 $(M+H)^{+}$.

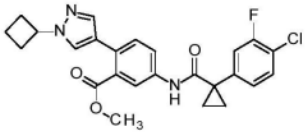
[1723]

Int.	结构	名称	分析数据
165A		2-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.19 – 1.22 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.23 – 7.27 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40 (dd, br, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 9.22 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.49 min; MS (ESIPos) m/z = 519 $(M+H)^{+}$.
166A		2-(5-氯-2-噻吩基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	LCMS (方法3): Rt = 1.59 min; MS (ESIPos) m/z = 498 $(M+H)^{+}$
167A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]苯甲酸甲酯	LCMS (方法3): Rt = 1.40 min; MS (ESIPos) m/z = 495 $(M+H)^{+}$

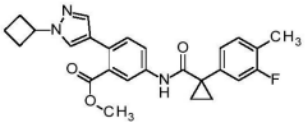
[1724]

Int.	结构	名称	分析数据
168A		2-(1-环丁基-3-氟-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.22 – 1.24 (m, 2H), 1.63 – 1.65 (m, 2H), 1.74 – 1.79 (m, 2H), 2.32 – 2.40 (m, 2H), 2.41 – 2.47 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.71 (quint, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 1H), 7.66 – 7.71 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.93 – 7.94 (m, 2H), 9.20 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.46 min; MS (ESIPos) m/z = 520 $(M+H)^+$.

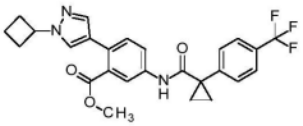
[1725]

Int.	结构	名称	分析数据
169A		5-({[1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.48 – 1.50 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.25 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.37 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.

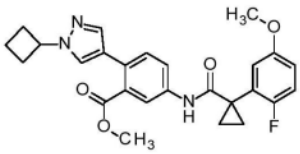
[1726]

Int.	结构	名称	分析数据
170A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(3-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.10 – 1.13 (m, 2H), 1.43 – 1.46 (m, 2H), 1.72 – 1.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.33 – 2.50 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.25 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1. 36 min; MS (ESIPos) m/z = 448 $(M+H)^+$.

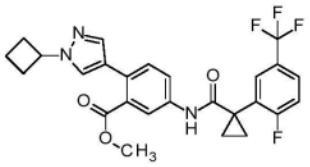
[1727]

Int.	结构	名称	分析数据
171A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.19 – 1.22 (m, 2H), 1.52 – 1.55 (m, 2H), 1.73 – 1.82 (m, 2H), 2.32 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.90 – 7.74 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.38 min; MS (ESIPos) m/z = 484 $(M+H)^{+}$.

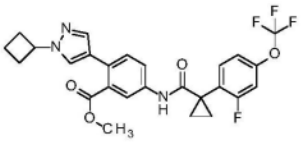
[1728]

Int.	结构	名称	分析数据
172A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.14 – 1.16 (m, 2H), 1.52 – 1.55 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.35 – 2.49 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 6.89 – 6.93 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.27 min; MS (ESIPos) m/z = 464 $(M+H)^+$.

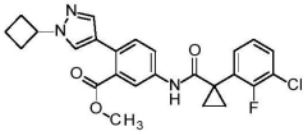
[1729]

Int.	结构	名称	分析数据
173A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.24 – 1.26 (m, 2H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.37 min; MS (ESIPos) m/z = 502 $(M+H)^+$.

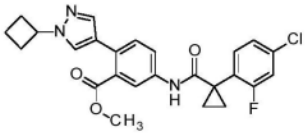
[1730]

Int.	结构	名称	分析数据
174A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.58 – 1.61 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.48 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.23 – 7.26 (m, 1H), 7.37 – 7.41 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.40 min; MS (ESIPos) m/z = 518 $(M+H)^+$.

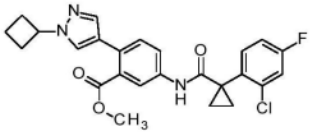
[1731]

Int.	结构	名称	分析数据
175A		5-({[1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.59 – 1.62 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (dt, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.56 (dt, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.32 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.

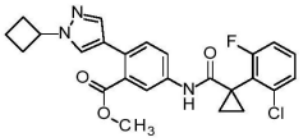
[1732]

Int.	结构	名称	分析数据
176A		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.13 – 1.16 (m, 2H), 1.56 – 1.59 (m, 2H), 1.72 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.06 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.35 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.

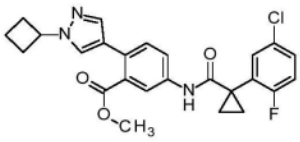
[1733]

Int.	结构	名称	分析数据
177A		5-({[1-(2-氯-4-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.12 – 1.15 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 1.72 – 1.83 (m, 2H), 2.33 – 2.48 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.25 (dt, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.86 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.34 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.

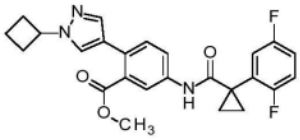
[1734]

Int.	结构	名称	分析数据
178A		5-({[1-(2-氯-6-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.15 – 1.21 (m, 2H), 1.72 – 1.83 (m, 4H), 2.32 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.36 - 7.47 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.32 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.

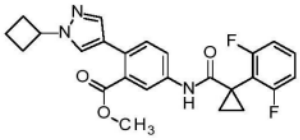
[1735]

Int.	结构	名称	分析数据
179A		5-({[1-(5-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.18 – 1.21 (m, 2H), 1.55 – 1.57 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.43 – 7.47 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.14 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.34 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.

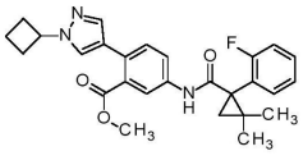
[1736]

Int.	结构	名称	分析数据
180A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2,5-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.55 – 1.57 (m, 2H), 1.72 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.19 – 7.28 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.26 min; MS (ESIPos) m/z = 452 $(M+H)^+$.

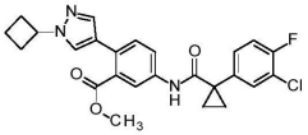
[1737]

Int.	结构	名称	分析数据
181A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2,6-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.69 – 1.72 (m, 2H), 1.75 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.47 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.43 – 7.48 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.27 min; MS (ESIPos) m/z = 452 $(M+H)^+$.

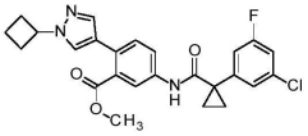
[1738]

Int.	结构	名称	分析数据
182A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟苯基)-2,2-二甲基环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.96 (s, 3H), 1.00 (d, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.66 (d, 1H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.82 (quint, 1H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.38 min; MS (ESIPos) m/z = 462 $(M+H)^+$.

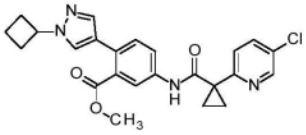
[1739]

Int.	结构	名称	分析数据
183A		5-({[1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.14 – 1.17 (m, 2H), 1.47 – 1.49 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.37 – 7.45 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 9.19 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.36 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$

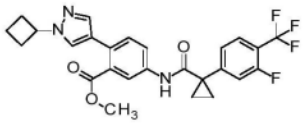
[1740]

Int.	结构	名称	分析数据
184A		5-({[1-(3-氯-5-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.20 – 1.22 (m, 2H), 1.48 – 1.50 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.42 (m, 2H), 2.43 – 2.49 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (quint, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.37 (dt, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.37 min; MS (ESIPos) m/z = 468 $(M+H)^+$.

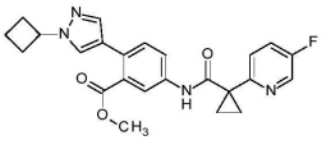
[1741]

Int.	结构	名称	分析数据
185A		5-({[1-(5-氯吡啶-2-基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.35 – 1.38 (m, 2H), 1.51 – 1.53 (m, 2H), 1.73 – 1.82 (m, 2H), 2.34 – 2.49 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.84 (quint, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.11 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.24 min; MS (ESIPos) m/z = 451 $(M+H)^+$.

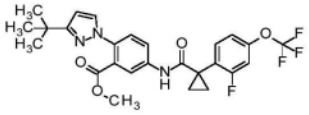
[1742]

Int.	结构	名称	分析数据
186A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.78 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.68 – 2.43 (m, 4H), 2.02 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.50 min, MS (ESIPos): m/z = 502.1 $(M+H)^+$.

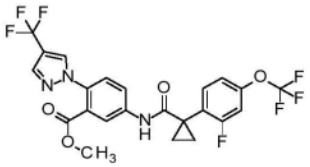
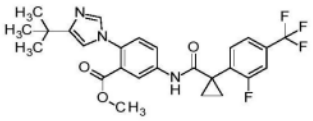
[1743]

Int.	结构	名称	分析数据
187A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(5-氟吡啶-2-基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 10.57 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 4.93 – 4.65 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.69 – 2.36 (m, 4H), 2.01 – 1.69 (m, 4H), 1.35 – 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.24mins, MS (ESIPos): m/z = 435 $(M+H)^+$.

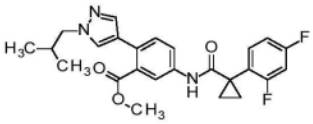
[1744]

Int.	结构	名称	分析数据
188A		2-(3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.19 – 1.21 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 7.24 – 7.26 (m, 1H), 7.38 – 7.41 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.79 – 7.82 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS (方法2) Rt = 1.51 min; MS (ESIpos) m/z = 519 $(M+H)^+$.

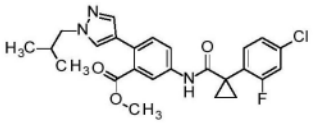
[1745]

Int.	结构	名称	分析数据
189A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.62 – 1.65 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 7.25 – 7.27 (m, 1H), 7.39 – 7.42 (m, 1H), 7.58 – 7.63 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). LCMS (方法1) Rt = 1.45 min; MS (ESIpos) m/z = 532 $(M+H)^+$.
190A		2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.28 – 1.31 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.66 – 1.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.51 – 7.74 (m, 6H), 8.06 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.51 (s, 1H). LCMS (方法1) Rt = 1.05 min; MS (ESIpos) m/z = 504 $(M+H)^+$.

[1746]

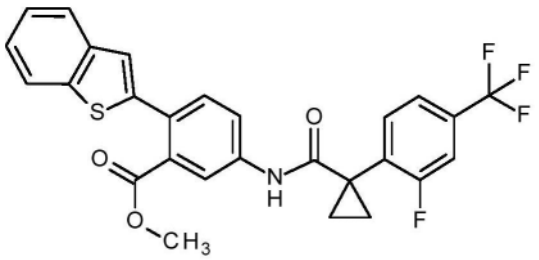
Int.	结构	名称	分析数据
191A		5-({[1-(2,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.62 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 3.91 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.37mins; MS (ESI) m/z = 454.1 $(M+H)^+$.

[1747]

Int.	结构	名称	分析数据
192A		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.63 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.91 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.20 – 1.09 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H) LCMS (分析方法A): Rt = 1.41mins; MS (ESIpos) m/z = 470.1 $(M+H)^+$.

[1748] 中间体193A:2-(1-苯并噻吩-2-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯

[1749]



[1750] 在室温下向于吡啶(2mL)中的5-氨基-2-(1-苯并噻吩-2-基)苯甲酸甲酯(Int 65A,152mg,0.536mmol)中加入于DCM(1.0mL)中的1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-碳酰氯(172mg,0.644mmol),将所得混合物搅拌1小时。然后将反应混合物真空浓缩,得到粗产物。通过Biotage Isolera™色谱法纯化产物,得到标题化合物,为黄色固体(289mg,定量收率)。

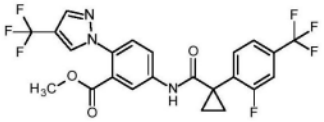
[1751] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]7.85-7.69(m,3H),7.67-7.58(m,2H),7.50(m,

3H),7.40-7.27(m,2H),7.19(m,1H),7.04(m,1H),3.69(s,3H),1.86(m,2H),1.21(m,2H)。

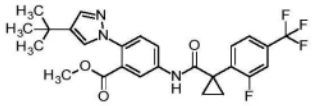
[1752] LCMS(分析方法D):Rt＝5.38min;MS(ESIPos)m/z＝536$(M+Na)^+$。

[1753] 与中间体193A类似,使用相应的胺和羧酰氯作为原料制备以下中间体:

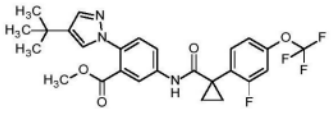
[1754]

Int.	结构	名称	分析数据
194A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.73 – 7.36 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.24 (m, 2H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.40 min, MS (ESIpos): m/z = 516.0 $(M+H)^+$.

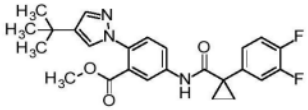
[1755]

Int.	结构	名称	分析数据
195A		2-(3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-{1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷酰氨基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.24 - 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.43 min; MS (ESIpos) m/z = 504.3 $(M+H)^+$.

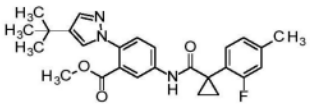
[1756]

Int.	结构	名称	分析数据
196A		2-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.23 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.44 min, MS (ESIpos): m/z = 520.5 $(M+H)^{+}$.

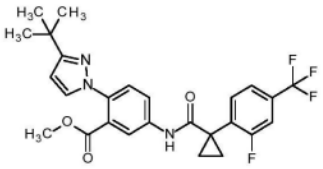
[1757]

Int.	结构	名称	分析数据
197A		2-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-({[1-(3,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.53 – 1.48 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.21 – 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.38 min, MS (ESIpos): m/z = 454.5 $(M+H)^+$.

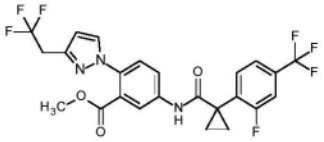
[1758]

Int.	结构	名称	分析数据
198A		2-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.14 – 1.06 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.40 min, MS (ESIpos): m/z = 450.5 $(M+H)^+$.

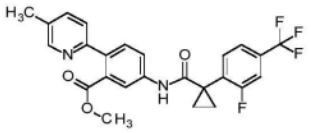
[1759]

Int.	结构	名称	分析数据
199A		2-(3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-{1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷酰氨基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.78 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.43 min; MS (ESIpos) m/z = 504.3 $(M+H)^{+}$.

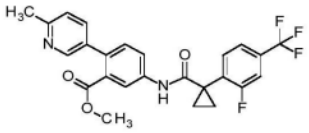
[1760]

Int.	结构	名称	分析数据
200A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.86 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.24 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 1.34 min; MS (ESI) m/z = 530.0 $(M+H)^+$.

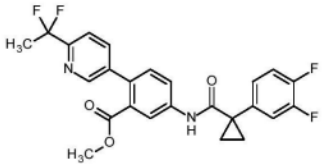
[1761]

Int.	结构	名称	分析数据
201A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.23 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.19 min, MS (ESIPos) m/z = 473.2 $(M+H)^{+}$.

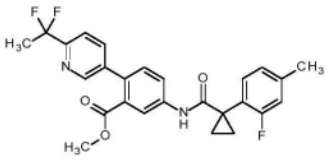
[1762]

Int.	结构	名称	分析数据
202A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.18mins; MS (ESIPos) m/z = 473.45 $(M+H)^+$.

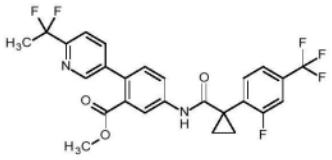
[1763]

Int.	结构	名称	分析数据
203A		2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]-5-({[1-(3,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.53 – 8.45 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.05 (t, J = 18.6 Hz, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.32mins; MS (ESIPos) m/z = 473 $(M+H)^+$.

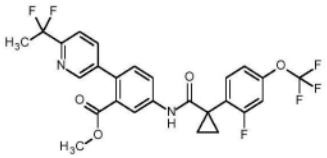
[1764]

Int.	结构	名称	分析数据
204A		2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.50 (s, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.08 – 6.93 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.34mins; MS (ESIPos) m/z = 469 $(M+H)^+$.

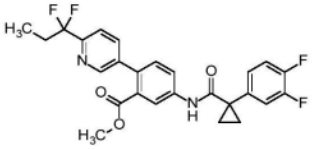
[1765]

Int.	结构	名称	分析数据
205A		2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.32 (s, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 3H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.38mins; MS (ESI) m/z = 523.4 $(M+H)^+$.

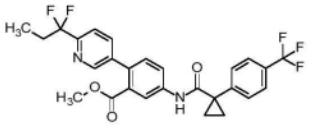
[1766]

Int.	结构	名称	分析数据
206A		2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.04 (t, J = 19.1 Hz, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.25 – 1.21 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.39mins; MS (ESI) m/z = 539.4 $(M+H)^+$.

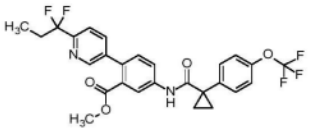
[1767]

Int.	结构	名称	分析数据
207A		5-({[1-(3,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 1.54 – 1.50 (m, 2H), 1.22 – 1.17 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.45 min, MS (ESIpos): m/z = 487.5 $(M+H)^{+}$.

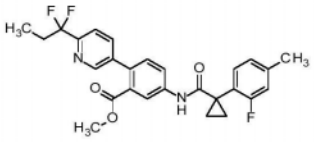
[1768]

Int.	结构	名称	分析数据
208A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.53 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 4H), 7.74 – 7.61 (m, 4H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (td, J = 16.7, 7.5 Hz, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.27 – 1.22 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.37mins; MS (ESIpos) m/z = 519.50 $(M+H)^{+}$.

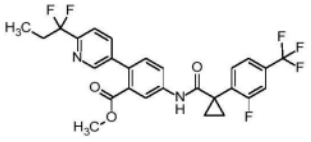
[1769]

Int.	结构	名称	分析数据
209A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.46 – 2.24 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.49 min; MS (ESIpos) m/z = 535.05 $(M+H)^+$.

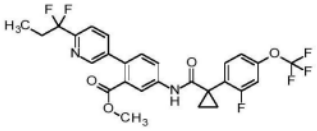
[1770]

Int.	结构	名称	分析数据
210A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.17 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 5H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.47 min, MS (ESIpos): m/z = 483.5 $(M+H)^+$.

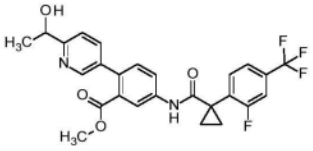
[1771]

Int.	结构	名称	分析数据
211A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.32 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法F): Rt = 4.42mins; MS (ESIPos) m/z = 537.1 $(M+H)^+$.

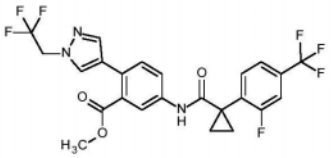
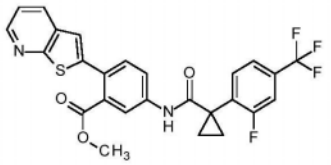
[1772]

Int.	结构	名称	分析数据
212A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 2H), 7.76 – 7.55 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.43 – 2.26 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.28 – 1.19 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.48 min, MS (ESIpos): m/z = 553.5 $(M+H)^+$.

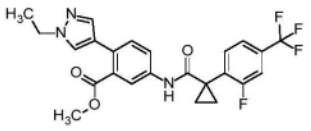
[1773]

Int.	结构	名称	分析数据
213A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.77 – 7.56 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.87 – 4.65 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt=1.13mins, MS (ESIPos): m/z = 503 $(M+H)^+$.

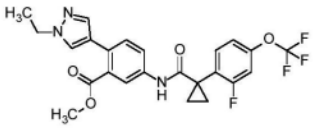
[1774]

Int.	结构	名称	分析数据
214A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.16 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.77 – 7.56 (m, 5H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt=1.31mins, MS (ESIPos): m/z = 530 $(M+H)^+$.
215A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.23 – 1.28 (m, 2H), 1.65 – 1.68 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 3H), 7.88 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.41 min; MS (ESIPos) m/z = 515 $(M+H)^+$.

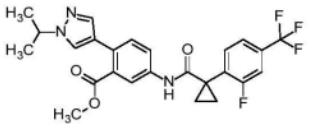
[1775]

Int.	结构	名称	分析数据
216A		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.64 – 7.56 (m, 3H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.27mins; MS (ESIPos) m/z = 476.45 $(M+H)^+$.

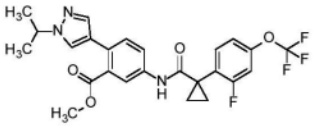
[1776]

Int.	结构	名称	分析数据
217A		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 – 1.09 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.30mins; MS (ESIpos) m/z = 492.4 $(M+H)^+$.

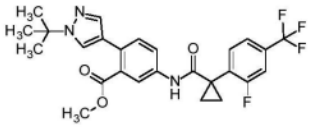
[1777]

Int.	结构	名称	分析数据
218A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.49 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.21 – 1.14 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.31mins; MS (ESIpos) m/z = 490.4 $(M+H)^+$.

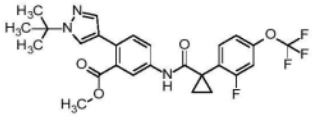
[1778]

Int.	结构	名称	分析数据
219A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.61 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.50 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.32mins; m/z (ESIPos) = 506.4 $(M+H)^+$.

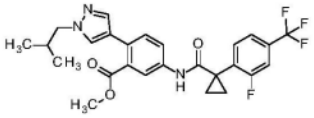
[1779]

Int.	结构	名称	分析数据
220A		2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.85 – 1.81 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.21 – 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.33mins; MS (ESIPos) m/z = 504.5 $(M+H)^{+}$.

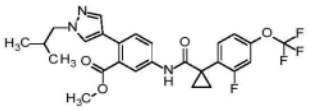
[1780]

Int.	结构	名称	分析数据
221A		2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.83 – 1.78 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.20 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.39mins; MS (ESIPos) m/z = 520.4 $(M+H)^{+}$.

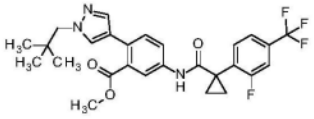
[1781]

Int.	结构	名称	分析数据
222A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.90 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.29 – 2.12 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.23 – 1.12 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.37mins; MS (ESIPos) m/z = 504.5 $(M+H)^+$.

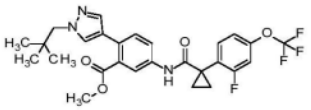
[1782]

Int.	结构	名称	分析数据
223A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 3.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.33 – 2.12 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.37mins; MS (ESIPos) m/z = 520.45 $(M+H)^+$.

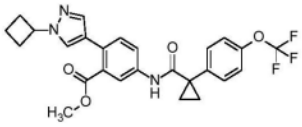
[1783]

Int.	结构	名称	分析数据
224A		2-[1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.27 – 1.09 (m, 2H), 0.99 (s, 9H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.49mins; MS (ESIPos) m/z = 518.1 $(M+H)^+$.

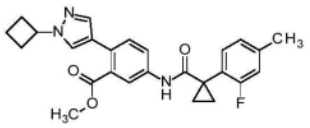
[1784]

Int.	结构	名称	分析数据
225A		2-[1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.61 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.22 – 1.11 (m, 2H), 0.98 (s, 9H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.56mins; MS (ESIPos) m/z = 534.15 $(M+H)^+$.

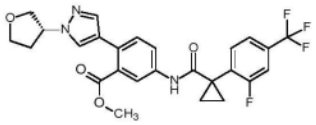
[1785]

Int.	结构	名称	分析数据
226A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.61 – 7.48 (m, 6H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.81 – 4.68 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.64 – 2.46 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.40mins, MS (ESIPos): m/z = 500 $(M+H)^+$.

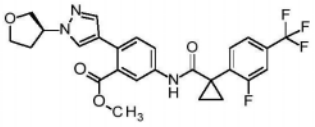
[1786]

Int.	结构	名称	分析数据
227A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 2H), 4.85 – 4.68 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.64 – 2.44 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.02 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.34mins, MS (ESIPos): m/z = 448 $(M+H)^+$.

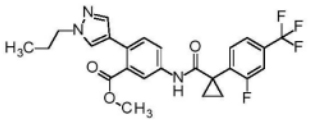
[1787]

Int.	结构	名称	分析数据
228A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.10 – 4.95 (m, 1H), 4.12 – 3.77 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.31 min, MS (ESIpos): m/z = 518.1 $(M+H)^+$.

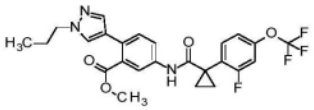
[1788]

Int.	结构	名称	分析数据
229A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 1.65 – 1.61 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.28 min, MS (ESIpos): m/z = 518.2 $(M+H)^{+}$.

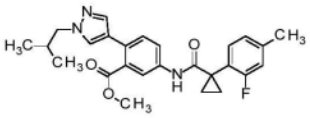
[1789]

Int.	结构	名称	分析数据
230A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.19 – 1.13 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.41 min, MS (ESIpos): m/z = 490.1 $(M+H)^+$.

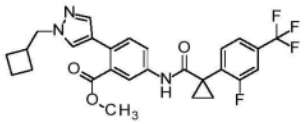
[1790]

Int.	结构	名称	分析数据
231A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.41 min, MS (ESIpos): m/z = 506.1 $(M+H)^+$.

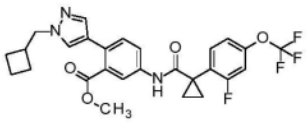
[1791]

Int.	结构	名称	分析数据
232A		5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.64 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 3.91 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.19 – 1.09 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.39mins; MS (ESIPos) m/z = 450.1 $(M+H)^+$.

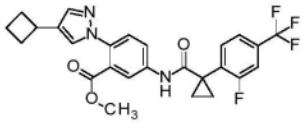
[1792]

Int.	结构	名称	分析数据
233A		2-[1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.49 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.93 – 2.78 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 4H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.46 min, MS (ESIpos): m/z = 516.1 $(M+H)^+$.

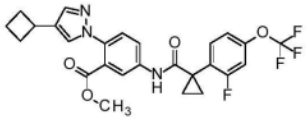
[1793]

Int.	结构	名称	分析数据
234A		2-[1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 4.17 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 4H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.47 min, MS (ESIpos): m/z = 532.15 $(M+H)^+$.

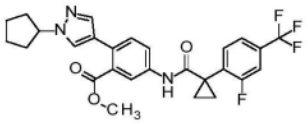
[1794]

Int.	结构	名称	分析数据
235A		2-(4-环丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.81 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 – 3.35 (m, 1H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.11 – 1.88 (m, 4H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.42mins; MS (ESIPos) m/z = 502.1 $(M+H)^+$.

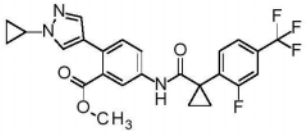
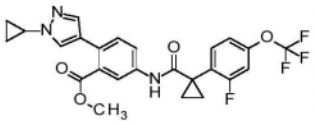
[1795]

Int.	结构	名称	分析数据
236A		2-(4-环丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.81 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.49 – 3.39 (m, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.12 – 1.86 (m, 4H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.44mins; MS (ESIPos) m/z = 518.1 $(M+H)^+$.

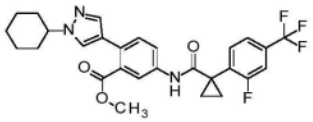
[1796]

Int.	结构	名称	分析数据
237A		2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 3H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 4H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.39 min, MS (ESIpos): m/z = 516.1 $(M+H)^+$.

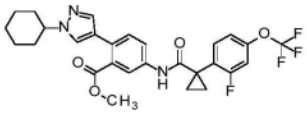
[1797]

Int.	结构	名称	分析数据
238A		2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.71 – 7.55 (m, 5H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 4H), 1.09 – 1.01 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.28 min, MS (ESIpos): m/z = 488.10 $(M+H)^+$.
239A		2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.71 – 7.55 (m, 5H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 4H), 1.09 – 1.01 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.29 min, MS (ESIpos): m/z = 504.1 $(M+H)^+$.

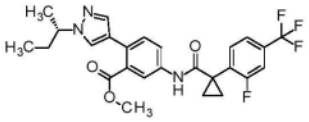
[1798]

Int.	结构	名称	分析数据
240A		2-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 4H), 1.61 – 1.45 (m, 2H), 1.44 – 1.21 (m, 4H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.38 min, MS (ESIpos): m/z = 530.15 $(M+H)^+$.

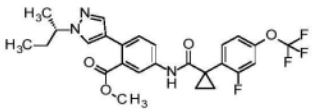
[1799]

Int.	结构	名称	分析数据
241A		2-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 3H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.29 (m, 1H), 1.25 – 1.23 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.40 min, MS (ESIpos): m/z = 546.15 $(M+H)^+$.

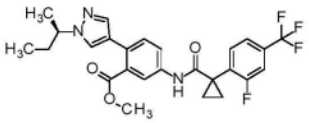
[1800]

Int.	结构	名称	分析数据
242A		2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	1H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.71 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 – 1.26 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.34 min, MS (ESIpos): m/z = 504.15 $(M+H)^+$.

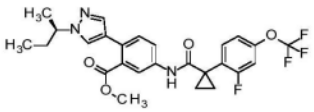
[1801]

Int.	结构	名称	分析数据
243A		2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	1H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.70 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 0.83 (t, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.34 min, MS (ESIpos): m/z = 520.15 $(M+H)^+$.

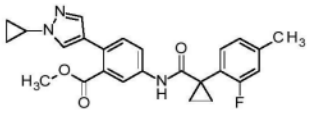
[1802]

Int.	结构	名称	分析数据
244A		2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.37 – 4.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.00 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.33 min, MS (ESIpos): m/z = 504.10 $(M+H)^+$.

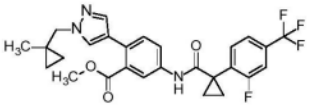
[1803]

Int.	结构	名称	分析数据
245A		2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 4.36 – 4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.00 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.35 min, MS (ESIpos): m/z = 520.10 $(M+H)^+$.

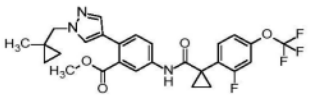
[1804]

Int.	结构	名称	分析数据
342A		2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.65 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 4H), 1.07 – 1.01 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.25 min, MS (ESIpos): m/z = 434.15 $(M+H)^+$.

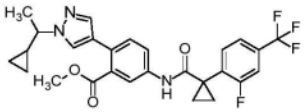
[1805]

Int.	结构	名称	分析数据
343A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.65 – 0.58 (m, 2H), 0.50 – 0.41 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.38 min; MS (ESIPos): m/z = 516 $(M+H)^+$.

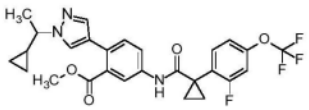
[1806]

Int.	结构	名称	分析数据
344A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.63 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.52 – 0.40 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.39 min; MS(ESIPos): m/z = 532 $(M+H)^+$.

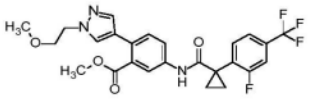
[1807]

Int.	结构	名称	分析数据
345A		2-[1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯，为对映异构体的 1:1 混合物	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20 – 1.13 (m, 3H), 0.64 – 0.52 (m, 1H), 0.48 – 0.38 (m, 1H), 0.30 – 0.22 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.33 min, MS (ESIpos): m/z = 516.15 $(M+H)^+$.

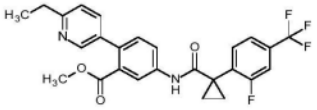
[1808]

Int.	结构	名称	分析数据
346A		2-[1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯，为对映异构体的 1:1 混合物	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 – 3.59 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36 – 1.31 (m, 1H), 1.26 – 1.21 (m, 2H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.60 – 0.47 (m, 1H), 0.39 (m, 2H) LCMS (分析方法A) Rt = 1.35 min, MS (ESIpos): m/z = 532.15 $(M+H)^+$.

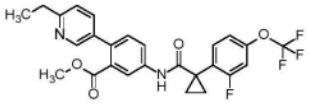
[1809]

Int.	结构	名称	分析数据
347A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.28 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.21 – 1.15 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.24mins, MS (ESIPos): m/z = 506 $(M+H)^+$.

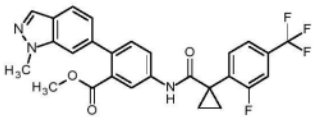
[1810]

Int.	结构	名称	分析数据
352A		2-(6-乙基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.41 – 8.39 (m, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.25 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.26 min; MS (ESIPos): m/z = 487 $(M+H)^+$.

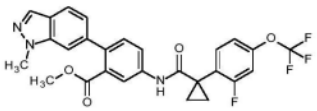
[1811]

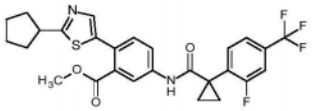
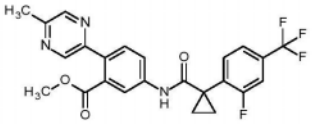
Int.	结构	名称	分析数据
353A		2-(6-乙基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.42 – 8.38 (m, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.26 – 1.10 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.27 min; MS (ESIPos): m/z = 503.1 $(M+H)^+$.

[1812]

Int.	结构	名称	分析数据
355A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.24 (s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.34 min, MS (ESIpos): m/z = 512.1 $(M+H)^+$.

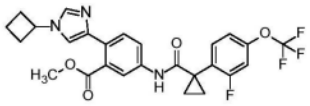
[1813]

Int.	结构	名称	分析数据
356A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.22 (s, 1H), 8.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.38 min, MS (ESIpos): m/z = 528.1 $(M+H)^+$.

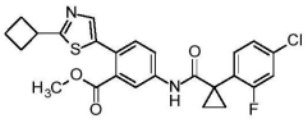
Int.	结构	名称	分析数据
359A		2-(2-环戊基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.75 – 7.58 (m, 3H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 – 3.33 (m, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 2H), 1.96 – 1.62 (m, 8H), 1.26 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.48mins, MS (ESIPos): m/z = 533 $(M+H)^+$.
361A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.54 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.29 min, MS (ESIpos): m/z = 474.1 $(M+H)^+$.

[1814]

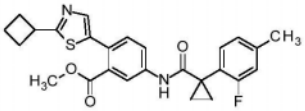
[1815]

Int.	结构	名称	分析数据
362A		2-(1-环丁基-1H-咪唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 – 2.46 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 1.21 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.14 min; MS (ESIPos): m/z = 518.1 $(M+H)^+$.

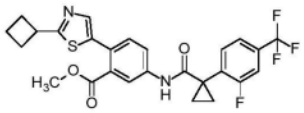
[1816]

Int.	结构	名称	分析数据
301A		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.70 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.23 – 1.11 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.45 min; MS (ESIPos): m/z = 485 $(M+H)^+$.

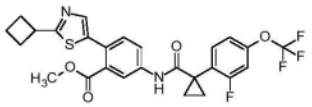
[1817]

Int.	结构	名称	分析数据
302A		2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.71 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.43 min; MS (ESIPos): m/z = 465 $(M+H)^+$.

[1818]

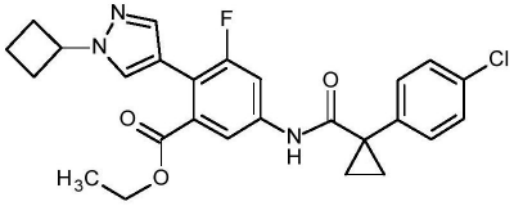
Int.	结构	名称	分析数据
304A		2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.69 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.57 – 2.26 (m, 4H), 2.19 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.47 min; MS (ESIPos): m/z = 519.1 $(M+H)^+$.

[1819]

Int.	结构	名称	分析数据
305A		2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.03 (m, 3H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 – 2.26 (m, 4H), 2.19 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.24 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.49 min; MS (ESIPos): m/z = 535.1 $(M+H)^+$.

[1820] 中间体246A:5-({[1-(4-氯苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯

[1821]



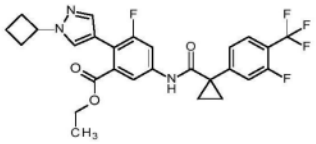
[1822] 向5-氨基-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯(Int 113A,54mg,0.18mmol)和1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸(42mg,0.21mmol)的DMF(1mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.09mL,0.53mmol)和HATU(81mg,0.21mmol),将得到的混合物在室温下搅拌过夜,然后在50℃加热30小时。然后将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(20mL)稀释并用2M HCl水溶液(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。残余物通过Biotage Isolera™色谱法纯化(使用梯度的洗脱剂;0-40%EtOAc/庚烷),得到标题化合物(69mg,79%收率),为淡黄色粘性油状物。

[1823] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]9.46(s,1H),7.86(s,1H),7.79(dd,J=12.6,2.1Hz,1H),7.66(d,J=1.8Hz,1H),7.43(m,1H),7.42-7.39(m,4H),4.86(m,1H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),2.48-2.42(m,2H),2.41-2.33(m,2H),1.85-1.68(m,2H),1.52-1.47(m,2H),1.17-1.13(m,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H)。

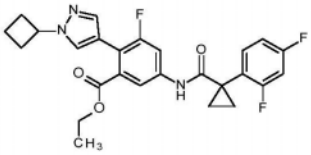
[1824] LCMS(分析方法A)Rt=1.44min,MS(ESIpos):m/z=482.1/483.8$(M+H)^+$。

[1825] 与中间体246A类似,使用相应的苯胺和羧酸作为原料制备以下中间体。

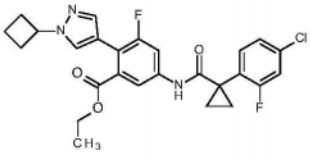
[1826]

Int.	结构	名称	分析数据
247A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), 1.32 – 1.27 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 534.5 $(M+H)^+$.

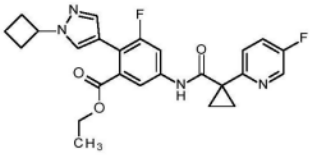
[1827]

Int.	结构	名称	分析数据
248A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.18 – 1.14 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.38 min, MS (ESIpos) m/z = 484.1 $(M+H)^+$.

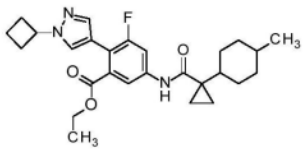
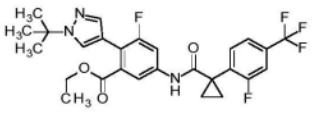
[1828]

Int.	结构	名称	分析数据
249A		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.19 – 1.16 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.44 min, MS (ESIpos) m/z = 500.0/501.7 $(M+H)^+$.

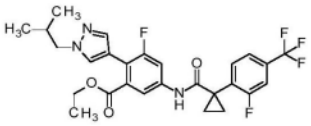
[1829]

Int.	结构	名称	分析数据
250A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(5-氟吡啶-2-基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 10.21 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.77 (m, 2H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 – 2.29 (m, 4H), 1.89 – 1.67 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.31 min, MS (ESIpos) m/z = 467.1 $(M+H)^+$.

[1830]

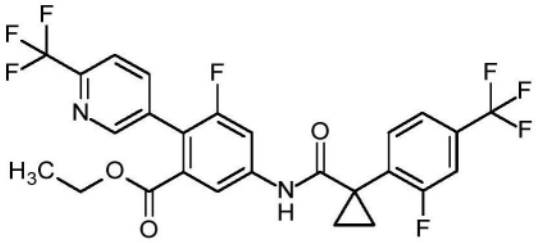
Int.	结构	名称	分析数据
251A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(4-甲基环己基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸乙酯，为非对映异构体的 2:1 混合物	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 7.84 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 2.70 – 2.45 (m, 4H), 2.05 – 1.73 (m, 4H), 1.58 – 1.34 (m, 7H), 1.26 - 1.18 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.84 – 0.76 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.49mins; MS (ESIPos) m/z = 468.15 $(M+H)^+$.
252A		2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.08 (t, 3H), 1.23 – 1.27 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.64 – 1.66 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 2H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.29 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.51 min; MS (ESIPos) m/z = 536 $(M+H)^+$.

[1831]

Int.	结构	名称	分析数据
253A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.84 (d, 6H), 1.11 (t, 3H), 1.24 – 1.27 (m, 2H), 1.64 – 1.66 (m, 2H), 2.05 – 2.15 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 2H), 7.68 – 7.72 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.51 min; MS (ESIPos) m/z = 536 (M+H)$^+$.

[1832] 中间体254A-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯

[1833]

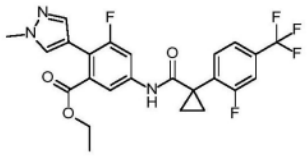
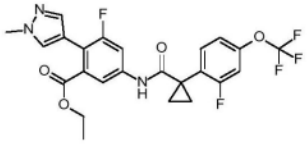


[1834] 向5-氨基-3-氟-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯(Int 95A,100mg,0.31mmol)的吡啶(1.8mL)溶液中加入1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷碳酰氯(Int 151A,106mg,0.40mmol)的二氯甲烷(1.2mL)溶液,将得到的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在EtOAc和1M氯化氢水溶液之间分配,收集有机层,再用1M氯化氢水溶液洗涤。将合并的水层用EtOAc反萃取。将合并的有机级分用饱和氯化钠溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下浓缩。残余物质通过Biotage Isolera™色谱法纯化(用梯度的洗脱剂洗脱;100%庚烷至100%EtOAc),得到标题化合物(178mg,99%收率),为灰白色固体。

[1835] ^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ[ppm]8.57(s,1H),7.97(dd,J=11.2,2.2Hz,1H),7.83-7.72(m,2H),7.70-7.42(m,4H),7.14(s,1H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),1.91-1.87(m,2H),1.31-1.25(m,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H)。

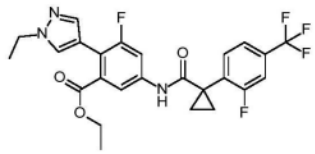
[1836] LCMS(分析方法A)Rt=1.44min,MS(ESIpos)m/z=559.05(M+H)$^+$。

[1837] 与中间体254A类似,使用相应的胺和羧酰氯作为原料制备以下中间体:

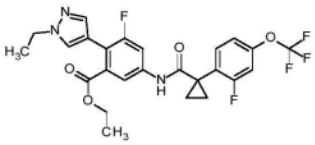
Int.	结构	名称	分析数据
255A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.30 (s, 1H), 7.86 – 7.51 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 494.1 $(M+H)^+$.
256A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.16 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.16 – 1.09 (m, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.44 min; MS (ESIpos): m/z = 510.1 $(M+H)^+$.

[1838]

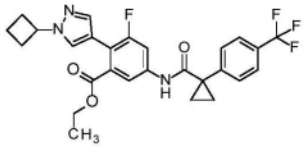
[1839]

Int.	结构	名称	分析数据
257A		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 – 7.62 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 4.22 (m, 4H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.47 min; MS (ESIpos): m/z = 508.1 $(M+H)^+$.

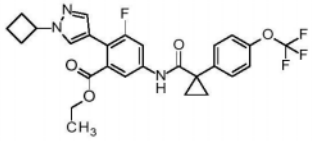
[1840]

Int.	结构	名称	分析数据
258A		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.28 – 1.19 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.48 min; MS (ESIpos): m/z = 524.1 $(M+H)^+$.

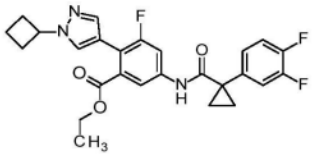
[1841]

Int.	结构	名称	分析数据
259A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.66 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.41 min, MS (ESIpos): m/z = 516.5 $(M+H)^{+}$.

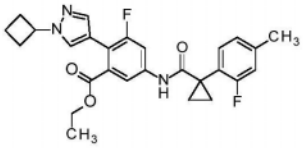
[1842]

Int.	结构	名称	分析数据
260A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.56 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.53 – 1.48 (m, 2H), 1.20 – 1.16 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 532.5 $(M+H)^+$.

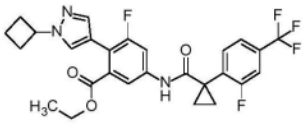
[1843]

Int.	结构	名称	分析数据
261A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(3,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.54 – 7.34 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 – 2.27 (m, 4H), 1.89 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.21 – 1.14 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.43 min, MS (ESIpos): m/z = 484.5 $(M+H)^+$.

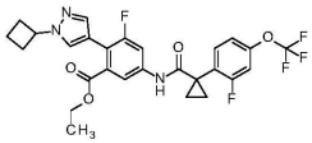
[1844]

Int.	结构	名称	分析数据
262A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.35 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.14 – 1.11 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.37 min, MS (ESIpos): m/z = 480.5 $(M+H)^{+}$.

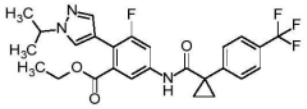
[1845]

Int.	结构	名称	分析数据
263A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.30 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.60 – 2.33 (m, 4H), 1.89 – 1.66 (m, 4H), 1.21 - 1.16 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.44 min, MS (ESIpos): m/z = 534.45 $(M+H)^+$.

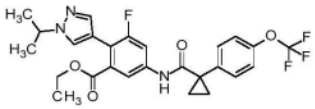
[1846]

Int.	结构	名称	分析数据
264A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.74 (dd, J = 11.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.19 – 7.04 (m, 4H), 4.79 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 – 2.44 (m, 4H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 5H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.50 min, MS (ESIpos): m/z = 550.45 $(M+H)^{+}$.

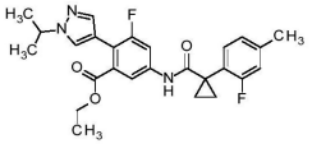
[1847]

Int.	结构	名称	分析数据
265A		3-氟-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.74 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 5H), 7.58 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.68 – 1.65 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.47 min, MS (ESIpos): m/z = 504.1 $(M+H)^+$.

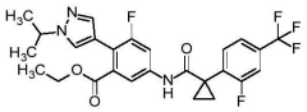
[1848]

Int.	结构	名称	分析数据
266A		3-氟-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.75 (s, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 4.57 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.65 – 1.62 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.26 – 1.23 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.48 min, MS (ESIpos): m/z = 520.1 $(M+H)^+$.

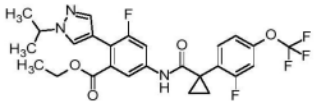
[1849]

Int.	结构	名称	分析数据
267A		3-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.74 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.57 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.22 – 1.14 (m, 5H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 468.15 $(M+H)^+$.

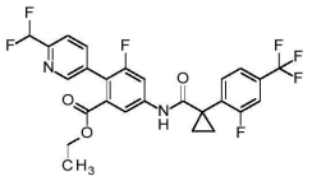
[1850]

Int.	结构	名称	分析数据
268A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.75 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.57 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.77 – 1.74 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 – 1.28 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.46 min, MS (ESIpos): m/z = 522.1 $(M+H)^+$.

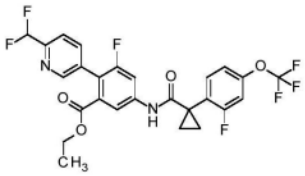
[1851]

Int.	结构	名称	分析数据
269A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 4.57 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.74 – 1.70 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.27 – 1.24 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.48 min, MS (ESIpos): m/z = 538.1 $(M+H)^+$.

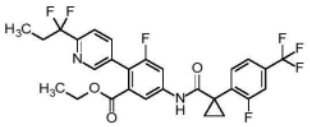
[1852]

Int.	结构	名称	分析数据
270A		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 8.50 (s, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 6.79 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.47 min, MS (ESIpos): m/z = 541.05 $(M+H)^{+}$.

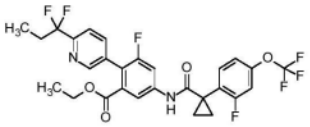
[1853]

Int.	结构	名称	分析数据
271A		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 8.50 (s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.79 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.47 min, MS (ESIpos): m/z = 557.05 $(M+H)^+$.

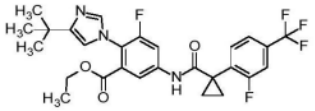
[1854]

Int.	结构	名称	分析数据
272A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.50 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.47 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (td, J = 16.7, 7.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 569.2 $(M+H)^+$.

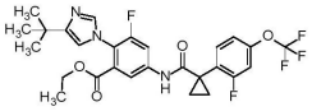
[1855]

Int.	结构	名称	分析数据
273A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.50 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (td, J = 16.7, 7.6 Hz, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 585.25 $(M+H)^+$.

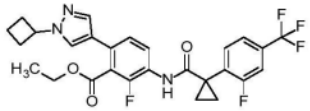
[1856]

Int.	结构	名称	分析数据
274A		2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.03 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.27 – 1.19 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.33mins; MS (ESIpos) m/z = 536.1 $(M+H)^+$.

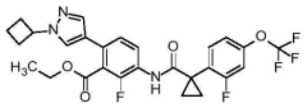
[1857]

Int.	结构	名称	分析数据
275A		2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.03 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.24 – 1.19 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.27mins; MS (ESIPos) m/z = 552.05 $(M+H)^{+}$.

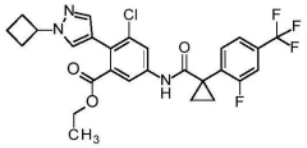
[1858]

Int.	结构	名称	分析数据
276A		6-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-2-氟-3-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 – 2.31 (m, 4H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.62 (m, 2H), 1.21 – 1.19 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.40 min, MS (ESIpos): m/z = 534.1 $(M+H)^+$.

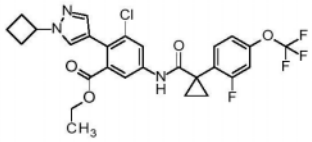
[1859]

Int.	结构	名称	分析数据
277A		6-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-2-氟-3-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.83 (s, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.61 – 2.46 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.32 – 1.30 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.42 min, MS (ESIpos): m/z = 550.1 $(M+H)^+$.

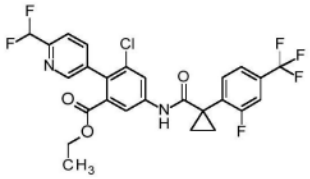
[1860]

Int.	结构	名称	分析数据
278A		3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.28 – 1.23 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.44 min, MS (ESIpos): m/z = 550.4/551.7 $(M+H)^+$.

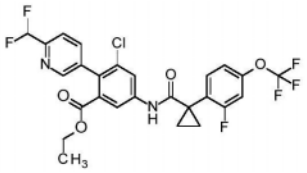
[1861]

Int.	结构	名称	分析数据
279A		3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.24 – 1.19 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.43 min, MS (ESIpos): m/z = 566.1/ 567.8 $(M+H)^+$.

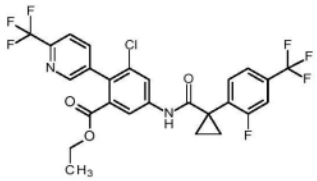
[1862]

Int.	结构	名称	分析数据
280A		3-氯-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.45 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.02 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 557.0/ 578.7 $(M+H)^+$.

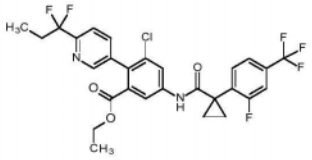
[1863]

Int.	结构	名称	分析数据
281A		3-氯-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.42 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 573.0/ 574.6 $(M+H)^{+}$.

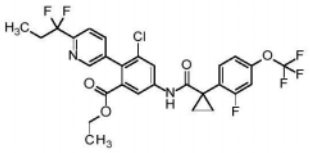
[1864]

Int.	结构	名称	分析数据
282A		3-氯-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.55 (s, 1H), 8.68 – 8.62 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 575.0/ 577.9 $(M+H)^+$.

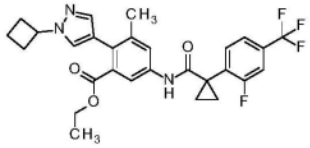
[1865]

Int.	结构	名称	分析数据
283A		3-氯-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.45 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.36 – 1.24 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.56 min, MS (ESIpos): m/z = 585.0/ 586.9 $(M+H)^+$.

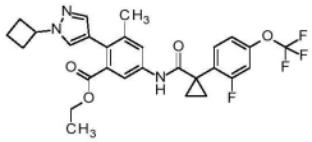
[1866]

Int.	结构	名称	分析数据
284A		3-氯-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.41 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.58 min, MS (ESIpos): m/z = 601.0/602.7 $(M+H)^+$.

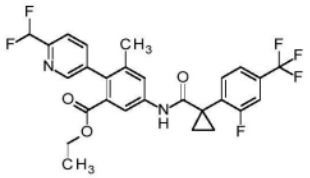
[1867]

Int.	结构	名称	分析数据
285A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.71 (m, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 5H), 7.37 (m, 1H), 4.91 – 4.87 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 – 2.45 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.44 min, MS (ESIpos): m/z = 530.55 $(M+H)^{+}$.

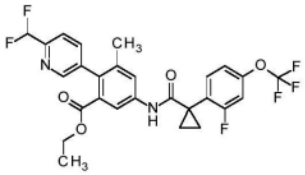
[1868]

Int.	结构	名称	分析数据
286A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67 – 2.43 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.43 min, MS (ESIpos): m/z = 546.45 $(M+H)^+$.

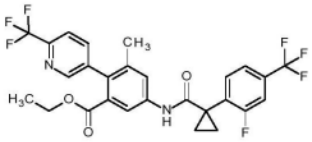
[1869]

Int.	结构	名称	分析数据
287A		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 6.79 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.45 min, MS (ESIpos): m/z = 537.05 $(M+H)^{+}$.

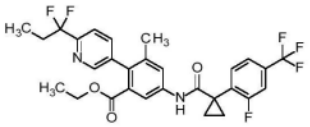
[1870]

Int.	结构	名称	分析数据
288A		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.80 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.46 min, MS (ESIpos): m/z = 553.05 $(M+H)^{+}$.

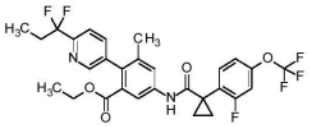
[1871]

Int.	结构	名称	分析数据
289A		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.2, 6.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.44 min, MS (ESIpos): m/z = 555.05 $(M+H)^+$.

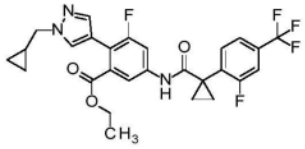
[1872]

Int.	结构	名称	分析数据
290A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.42 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (td, J = 16.7, 7.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.49 min, MS (ESIpos): m/z = 565.55 $(M+H)^{+}$.

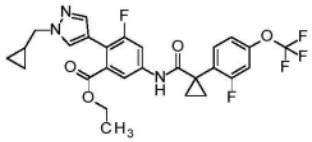
[1873]

Int.	结构	名称	分析数据
291A		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.41 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 7.20 – 7.05 (m, 3H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (td, J = 16.7, 7.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 4H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.50 min, MS (ESIpos): m/z = 581.05 $(M+H)^{+}$.

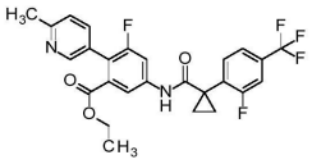
[1874]

Int.	结构	名称	分析数据
292A		2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.78 (s, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 4H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.31 – 1.28 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 – 0.87 (m, 1H), 0.69 – 0.59 (m, 2H), 0.47 – 0.38 (m, 2H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.52 min, MS (ESIpos): m/z = 534.10 $(M+H)^+$.

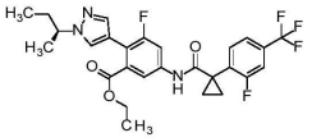
[1875]

Int.	结构	名称	分析数据
293A		2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.78 (s, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 – 0.89 (m, 1H), 0.69 – 0.59 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 2H). LCMS (分析方法 A) Rt = 1.50 min, MS (ESIpos): m/z = 550.15 $(M+H)^+$.

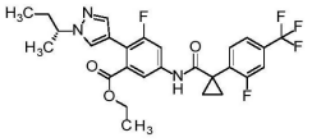
[1876]

Int.	结构	名称	分析数据
294A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 11.1, 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.31mins, MS (ESIpos): m/z = 505 $(M+H)^+$.

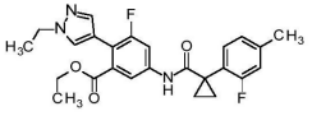
[1877]

Int.	结构	名称	分析数据
295A		2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.76 – 7.62 (m, 3H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.58 min, MS (ESIpos): m/z = 536.15 $(M+H)^+$.

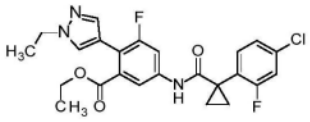
[1878]

Int.	结构	名称	分析数据
296A		2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm] 7.76 – 7.62 (m, 3H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.58 min, MS (ESIpos): m/z = 536.2 $(M+H)^+$.

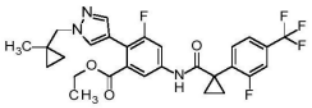
[1879]

Int.	结构	名称	分析数据
348A		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.8, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.14 – 1.08 (m, 5H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.31 min, MS (ESIpos): m/z = 454.2 $(M+H)^+$.

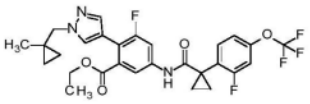
[1880]

Int.	结构	名称	分析数据
349A		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 4H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 – 1.14 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.32 min, MS (ESIpos): m/z = 474.1/476.2 $(M+H)^+$.

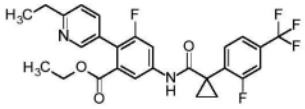
[1881]

Int.	结构	名称	分析数据
350A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.72 (dd, J = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.23 – 1.19 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.67 – 0.57 (m, 2H), 0.49 – 0.39 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.42 min; MS (ESIPos): m/z = 548.15 $(M+H)^+$.

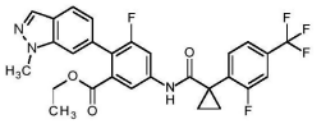
[1882]

Int.	结构	名称	分析数据
351A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.16 – 7.02 (m, 4H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 5H), 1.05 (s, 3H), 0.66 – 0.58 (m, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 2H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.44 min; MS (ESIPos): m/z = 564.1 $(M+H)^+$.

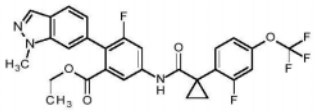
[1883]

Int.	结构	名称	分析数据
354A		2-(6-乙基吡啶-3-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.28mins; MS (ESIPos): m/z = 519 $(M+H)^{+}$.

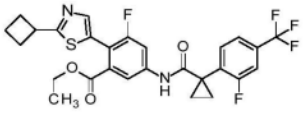
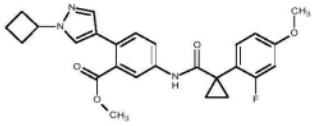
[1884]

Int.	结构	名称	分析数据
357A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.41 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.79 – 7.58 (m, 4H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.47 min, MS (ESIpos): m/z = 544.2 $(M+H)^+$.

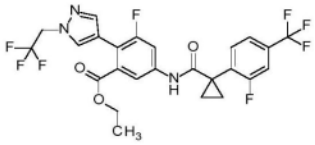
[1885]

Int.	结构	名称	分析数据
358A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.38 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A) Rt = 1.48 min, MS (ESIpos): m/z = 560.2 $(M+H)^{+}$.

[1886]

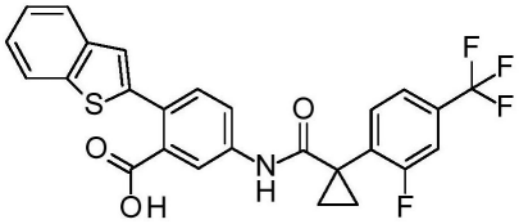
Int.	结构	名称	分析数据
360A		2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ [ppm] 7.63 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.05 – 0.99 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (分析方法A): Rt = 1.53mins, MS (ESIPos): m/z = 551 $(M+H)^+$.
365A		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲氧基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸甲酯	LCMS (方法 4): Rt = 1.32 min; MS (ESIPos) m/z = 464 $(M+H)^+$.

[1887]

Int.	结构	名称	分析数据
366A		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸乙酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.08 (t, 3H), 1.25 – 1.28 (m, 2H), 1.64 – 1.67 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 5.18 (q, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 – 7.62 (m, 1H), 7.67 – 7.72 (m, 3H), 7.79 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1. 43 min; MS (ESIPos) m/z = 562 (M+H)$^+$.

[1888] 实施例1:2-(1-苯并噻吩-2-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1889]

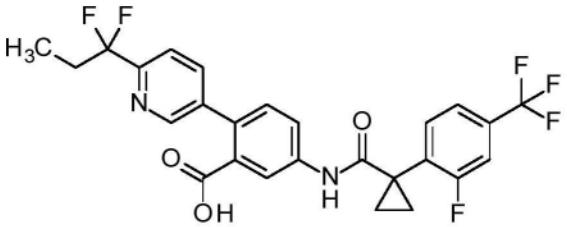


[1890] 向搅拌的2-(1-苯并噻吩-2-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯(151.8mg,0.536mmol)的THF(1mL)溶液中加入LiOH(1mL的2M水溶液,2mmol)。将反应在室温下搅拌2天,然后加热至60℃保持24小时。将反应混合物真空浓缩,并通过制备型HPLC(方法A)纯化。合并含有产物的级分并真空浓缩以除去过量的MeCN,加入浓HCl,沉淀出为白色固体的产物。过滤收集固体,用水洗涤并干燥,得到标题化合物,为白色固体(48mg,49%收率)。

[1891] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]9.25(s,1H),7.95(d,J=7.7Hz,1H),7.89(d,J=2.1Hz,1H),7.86-7.77(m,2H),7.75-7.65(m,2H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.49(d,J=8.5Hz,1H),7.42-7.31(m,3H),1.73-1.60(m,2H),1.32-1.19(m,2H)。

[1892] LCMS(分析方法D)Rt=4.83min,MS(ESIPos):m/z=500.0(M+H)$^+$。

[1893] 实施例2:2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

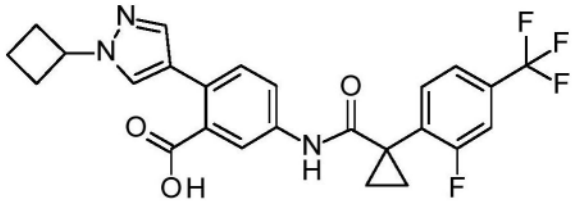
[1894] 

[1895] 向搅拌的2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯(Int.211A,60mg,0.112mmol)的THF(2mL)溶液中加入1M氢氧化锂水溶液(0.224mL)。将混合物在室温下充分搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用2MHCl(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC(方法A)纯化残余物,浓缩含有产物的级分以除去过量的MeCN并用浓HCl酸化。过滤收集所得沉淀物,用水(~5mL)洗涤,在真空烘箱中在40℃下干燥4小时,得到标题化合物(51mg,86%收率),为白色固体。

[1896] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]12.95(s,1H),9.26(s,1H),8.55(d,J=1.8Hz,1H),8.07(d,J=2.3Hz,1H),7.90-7.84(m,2H),7.75-7.66(m,3H),7.64-7.58(m,1H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),2.43-2.28(m,2H),1.71-1.60(m,2H),1.32-1.19(m,2H),0.94(t,J=7.5Hz,3H);

[1897] LCMS(分析方法F)Rt=3.97min;MS(ESIPos)m/z=523.1$(M+H)^+$。

[1898] 实施例3:2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸

[1899] 

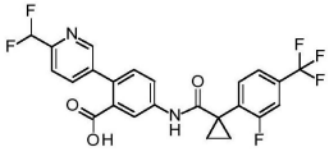
[1900] 向搅拌的2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸甲酯(Int.156A,112mg,0.22mmol)的THF(2mL)溶液中加入溶解在水(0.26mL)中的氢氧化锂(16mg,0.67mmol)。将混合物在80℃下快速搅拌约16小时。将反应混合物冷却至室温并加入1M HCl(10mL)(得到pH约2)并再搅拌10min。将混合物用EtOAc(3×15mL)萃取,将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(57mg,52%收率),为白色固体。

[1901] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ[ppm]1.19-1.23(m,2H),1.60-1.63(m,2H),1.72-1.80(m,2H),2.32-2.41(m,2H),2.42-2.50(m,2H),4.80(m,1H),7.32-7.34(m,1H),7.58-7.61(m,4H),7.66-7.71(m,2H),7.96(d,1H),9.03(s,1H)。

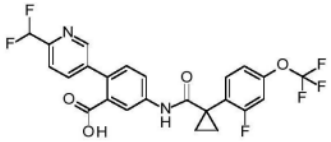
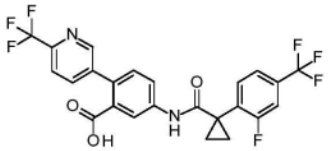
[1902] LCMS(方法1):Rt=1.25min;MS(ESIPos)m/z=488$(M+H)^+$。

[1903] 类似于实施例2,使用相应的酯作为原料,在40℃至80℃下加热反应混合物,并使用THF/水或MeOH/水作为溶剂混合物,制备下列实施例。

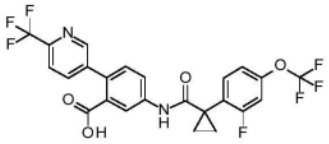
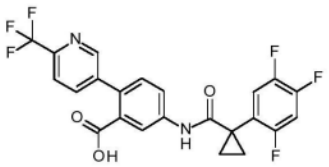
[1904]

Ex.	结构	名称	分析数据
4		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.22 – 1.25 (m, 2H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 6.98 (t, J = 55 Hz, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.67 – 7.73 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 7.89 - 7.93 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.21 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.26 min; MS (ESIPos) m/z = 495 $(M+H)^+$.

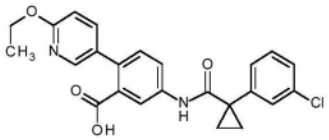
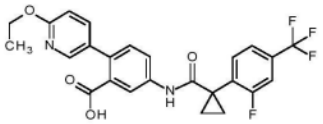
[1905]

Ex.	结构	名称	分析数据
5		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.19 – 1.22 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 6.99 (t, J = 55 Hz, 1H), 7.24 – 7.27 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.01 (s, br, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.22 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.29 min; MS (ESIPos) m/z = 511 $(M+H)^+$.
6		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.24 – 1.27 (m, 2H), 1.65 – 1.67 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 7.89 - 7.93 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.31 (s, 1H), 13.0 (s, br, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.33 min; MS (ESIPos) m/z = 513 $(M+H)^+$.

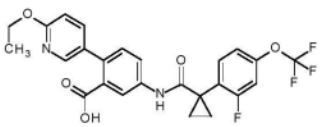
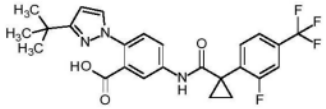
[1906]

Ex.	结构	名称	分析数据
7		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.20 – 1.23 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 7.25 – 7.27 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.40 (dd, br, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.88 – 7.92 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.27 (s, 1H) 13.0 (s, br, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.34 min; MS (ESIPos) m/z = 529 $(M+H)^+$.
8		2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-5-({[1-(2,4,5-三氟苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.18 – 1.21 (m, 2H), 1.56 – 1.59 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.13 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.24 min; MS (ESIPos) m/z = 481 $(M+H)^+$.

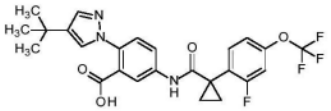
[1907]

Ex.	结构	名称	分析数据
9		5-({[1-(3-氯苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(6-乙氧基吡啶-3-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.47 – 1.49 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 – 7.39 (m, 3H), 7.42 – 7.44 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.89 (s, br, 1H), 8.05 (dd, 1H), 9.43 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.26 min; MS (ESIPos) m/z = 437 $(M+H)^+$.
10		2-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.21 – 1.24 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.62 – 1.65 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.59 – 7.63 (m, 2H), 7.67 – 7.74 (m, 3H), 7.83 (s, br, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.15 (s, 1H). LCMS (方法4): Rt = 0.79 min; MS (ESIPos) m/z = 489 $(M+H)^+$.

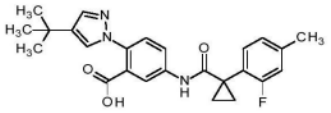
[1908]

Ex.	结构	名称	分析数据
11		2-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.58 – 1.60 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 6.73 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 – 7.25 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.58 – 7.66 (m, 4H), 8.08 (dd, 1H), 9.04 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.33 min; MS (ESIPos) m/z = 505 $(M+H)^+$.
12		2-(3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.18 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.25 (m, 11H). LCMS (分析方法D): Rt = 4.62mins; MS (ESIPos): m/z = 490.4 $(M+H)^+$.

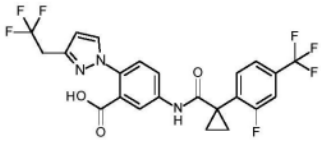
[1909]

Ex.	结构	名称	分析数据
13		2-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 – 7.81 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.23 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法 F): Rt = 3.98 min, MS (ESIpos): m/z = 506.1 $(M+H)^+$.

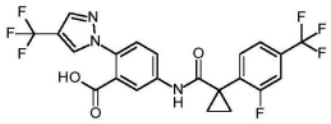
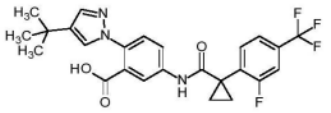
[1910]

Ex.	结构	名称	分析数据
14		2-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.84 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.14 – 1.09 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 3.75 min, MS (ESIpos): m/z = 436.1 $(M+H)^+$.

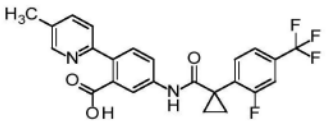
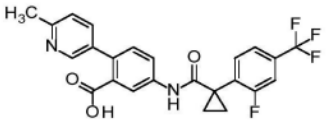
[1911]

Ex.	结构	名称	分析数据
15		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.66 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.30 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.68mins; MS (ESIPos) m/z = 516.0 $(M+H)^+$.

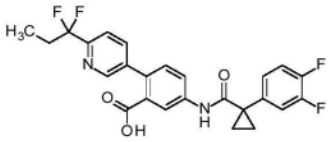
[1912]

Ex.	结构	名称	分析数据
16		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.98 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.05 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.58 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.27 (m, 2H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.48 min, MS (ESIpos): m/z = 502.0 $(M+H)^+$.
17		2-(4-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.25 (m, 11H). LCMS (分析方法 D): Rt = 4.58mins; MS (ESIPos): m/z = 490.05 $(M+H)^+$.

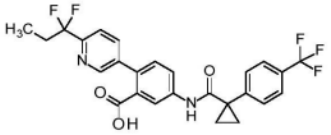
[1913]

Ex.	结构	名称	分析数据
18		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.12 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.48 -7.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.24 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 3.74 min, MS (ESIpos): m/z = 459.0 $(M+H)^+$.
19		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.86 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.71 – 1.57 (m, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法 F): Rt = 2.50mins; MS (ESIPos) m/z = 459.1 $(M+H)^+$.

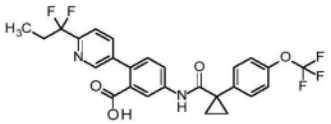
[1914]

Ex.	结构	名称	分析数据
20		5-({[1-(3,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.00 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法 F) Rt = 3.74 min, MS (ESIpos): m/z = 473.1 $(M+H)^+$.

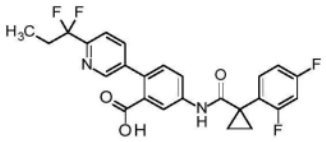
[1915]

Ex.	结构	名称	分析数据
21		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.67 min, MS (ESIpos): m/z = 505.65 $(M+H)^+$.

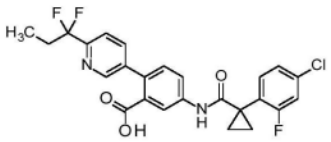
[1916]

Ex.	结构	名称	分析数据
22		2-[6-(1,1- 二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.93 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 – 7.82 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 5.02 min, MS (ESIpos): m/z = 521.4 $(M+H)^+$.

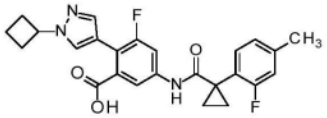
[1917]

Ex.	结构	名称	分析数据
23		5-({[1-(2,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.95 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.61 min, MS (ESIpos): m/z = 473.05 $(M+H)^+$.

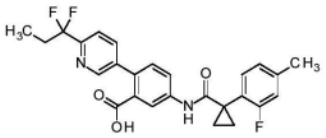
[1918]

Ex.	结构	名称	分析数据
24		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.95 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.79 min, MS (ESIpos): m/z = 489.05 $(M+H)^+$.

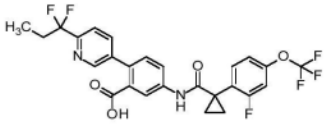
[1919]

Ex.	结构	名称	分析数据
25		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.13 – 1.08 (m, 2H). LCMS (分析方法 F) Rt = 3.59 min, MS (ESIpos): m/z = 452.1 $(M+H)^+$.

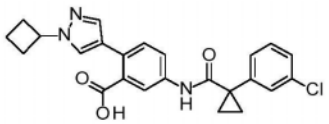
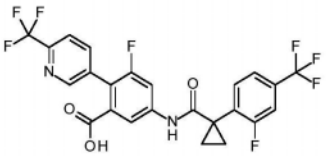
[1920]

Ex.	结构	名称	分析数据
26		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.97 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 5H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法 F): Rt = 3.81 min, MS (ESIpos): m/z = 469.1 $(M+H)^+$.

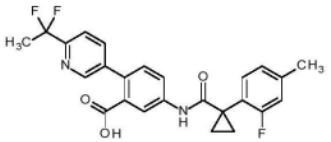
[1921]

Ex.	结构	名称	分析数据
27		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.01 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.61 – 8.49 (m, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 F) Rt = 4.04 min, MS (ESIpos): m/z = 539.1 $(M+H)^+$.

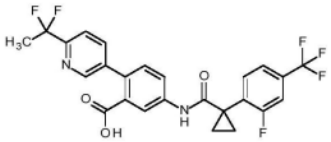
[1922]

Ex.	结构	名称	分析数据
28		5-({[1-(3-氯苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.14 – 1.17 (m, 2H), 1.45 – 1.48 (m, 2H), 1.72 – 1.82 (m, 2H), 2.32 – 2.41 (m, 2H), 2.42 – 2.50 (m, 2H), 4.80 (quint, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 4H), 7.42 – 7.43 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.69 (s, br, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.31 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.20 min; MS (ESIPos) m/z = 436 $(M+H)^+$.
29		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.22 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 2H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.70 – 1.68 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.76 min, MS (ESIpos) m/z = 530.95 $(M+H)^+$.

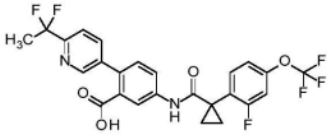
[1923]

Ex.	结构	名称	分析数据
30		2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.93 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 – 8.02 (m, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 2H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (t, J = 19.1 Hz, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 2H), 1.19 – 1.04 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.63mins, MS (ESIPos): m/z = 455 $(M+H)^+$.

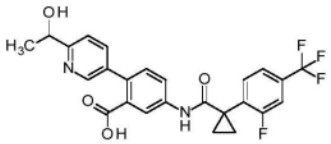
[1924]

Ex.	结构	名称	分析数据
31		2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 8.58 – 8.49 (m, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.75 – 7.56 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 19.1 Hz, 3H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.80mins, MS (ESIPos): m/z = 509 $(M+H)^+$.

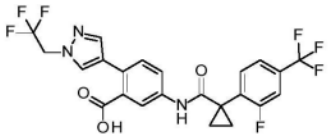
[1925]

Ex.	结构	名称	分析数据
32		2-[6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.24 (s, 1H), 8.59 – 8.50 (m, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 19.1 Hz, 3H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.33 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.87mins, MS (ESIPos): m/z = 525 $(M+H)^+$.

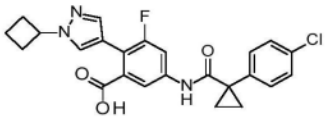
[1926]

Ex.	结构	名称	分析数据
33		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.29 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 1.89mins, MS (ESIPos): m/z = 489 $(M+H)^+$.

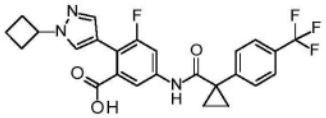
[1927]

Ex.	结构	名称	分析数据
34		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 4H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.29 – 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.54mins, MS (ESIPos): m/z = 516 $(M+H)^+$.

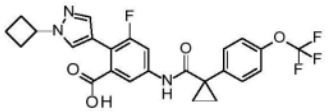
[1928]

Ex.	结构	名称	分析数据
35		5-({[1-(4-氯苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.13 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.17 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.68 min, MS (ESIpos): m/z = 454.2/456.1 $(M+H)^+$.

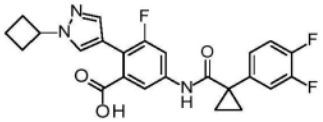
[1929]

Ex.	结构	名称	分析数据
36		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.13 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 12.7, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 2H), 1.25 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.76 min, MS (ESIpos): m/z = 488.1 $(M+H)^+$.

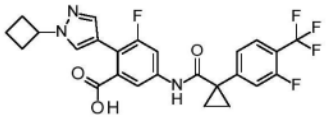
[1930]

Ex.	结构	名称	分析数据
37		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.17 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 12.7, 1.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.84 min, MS (ESIpos): m/z = 504.1 $(M+H)^+$.

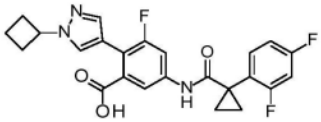
[1931]

Ex.	结构	名称	分析数据
38		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(3,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.17 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.51 – 1.47 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H). LCMS (分析方法 F) Rt = 3.53 min, MS (ESIpos): m/z = 456.2 $(M+H)^+$.

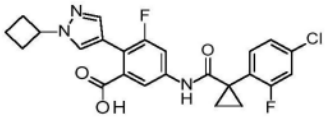
[1932]

Ex.	结构	名称	分析数据
39		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.20 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.58 – 1.53 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.81 min, MS (ESIpos): m/z = 506.1 $(M+H)^+$.

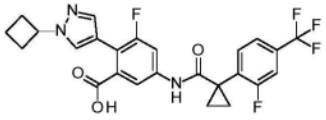
[1933]

Ex.	结构	名称	分析数据
40		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.12 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.60 – 1.56 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.45 min, MS (ESIpos): m/z = 456.2 $(M+H)^+$.

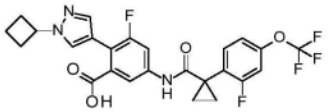
[1934]

Ex.	结构	名称	分析数据
41		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.13 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.19 – 1.14 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.67 min, MS (ESIpos): m/z = 472.1/474.1 $(M+H)^{+}$.

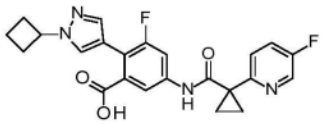
[1935]

Ex.	结构	名称	分析数据
42		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.93 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.27 (m, 4H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.77 min, MS (ESIpos): m/z = 506.1 $(M+H)^+$.

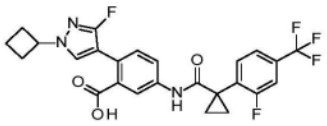
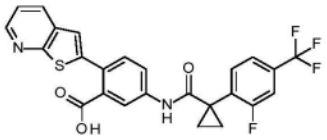
[1936]

Ex.	结构	名称	分析数据
43		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.14 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 5.04 min, MS (ESIpos): m/z = 522.05 $(M+H)^+$.

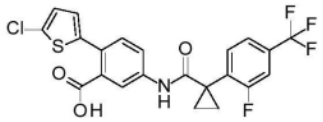
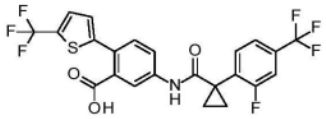
[1937]

Ex.	结构	名称	分析数据
44		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(5-氟吡啶-2-基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.18 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.04 min, MS (ESIpos): m/z = 439.2 $(M+H)^+$.

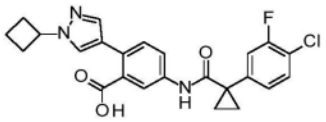
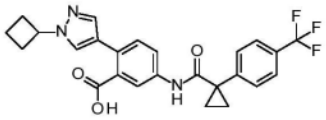
[1938]

Ex.	结构	名称	分析数据
45		2-(1-环丁基-3-氟-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.19 – 1.26 (m, 2H), 1.60 – 1.64 (m, 2H), 1.70 – 1.80 (m, 2H), 2.30 – 2.46 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.59 – 7.77 (m, 4H), 7.89 – 7.91 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 12.8 (s, br, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.32 min; MS (ESIPos) m/z = 506 $(M+H)^+$.
46		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.24 – 1.27 (m, 2H), 1.65 – 1.67 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.69 – 7.73 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.53 (dd, 1H), 9.29 (s, 1H). LCMS (方法 2): Rt = 1.26 min; MS (ESIPos) m/z = 501 $(M+H)^+$.

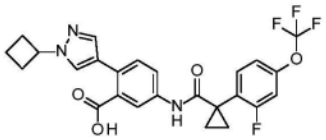
[1939]

Ex.	结构	名称	分析数据
47		2-(5-氯-2-噻吩基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.22 – 1.25 (m, 2H), 1.62 – 1.65 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 1H), 7.67 – 7.76 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 9.22 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.39 min; MS (ESIPos) m/z = 484 $(M+H)^+$.
48		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[5-(三氟甲基)-2-噻吩基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.59 – 7.72 (m, 4H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.43 min; MS (ESIPos) m/z = 518 $(M+H)^+$.

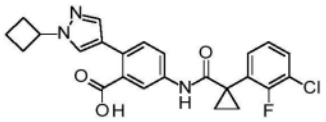
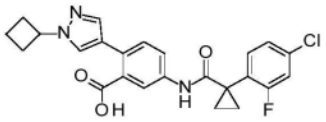
[1940]

Ex.	结构	名称	分析数据
49		5-({[1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.47 – 1.50 (m, 2H), 1.70 – 1.80 (m, 2H), 2.31 – 2.38 (m, 2H), 2.40 – 2.48 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.19 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.21 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
50		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.18 – 1.21 (m, 2H), 1.51 – 1.54 (m, 2H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.32 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.48 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.58 – 7.60 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 – 7.72 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 9.39 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.23 min; MS (ESIPos) m/z = 470 $(M+H)^+$.

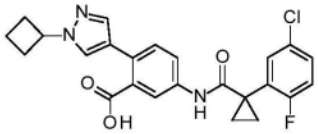
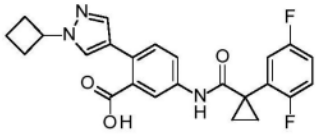
[1941]

Ex.	结构	名称	分析数据
51		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.58 – 1.61 (m, 2H), 1.72 – 1.80 (m, 2H), 2.32 – 2.39 (m, 2H), 2.40 – 2.49 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.23 – 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.37 – 7.40 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.57 – 7.66 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 9.02 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.26 min; MS (ESIPos) m/z = 504 $(M+H)^+$.

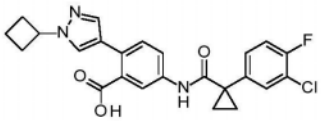
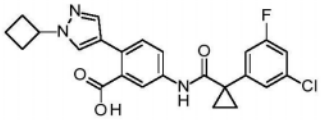
[1942]

Ex.	结构	名称	分析数据
52		5-({[1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.16 – 1.19 (m, 2H), 1.59 – 1.62 (m, 2H), 1.72 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.39 (m, 2H), 2.39 – 2.50 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.21 – 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.42 – 7.46 (m, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 2H), 7.61 – 7.66 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.17 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
53		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.12 – 1.14 (m, 2H), 1.55 – 1.58 (m, 2H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.31 – 2.39 (m, 2H), 2.39 – 2.49 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.58 – 7.61 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.96 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.20 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.

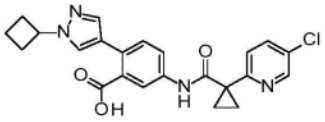
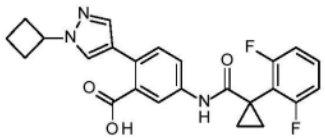
[1943]

Ex.	结构	名称	分析数据
54		5-({[1-(5-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.17 – 1.20 (m, 2H), 1.54 – 1.57 (m, 2H), 1.70 – 1.79 (m, 2H), 2.30 – 2.38 (m, 2H), 2.40 – 2.49 (m, 2H), 4.79 (quint, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 – 7.46 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 9.04 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.18 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
55		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2,5-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.54 – 1.56 (m, 2H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.31 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.49 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.18 – 7.28 (m, 2H), 7.31 – 7.35 (m, 2H), 7.56 – 7.60 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.11 min; MS (ESIPos) m/z = 438 $(M+H)^+$.

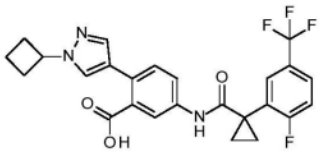
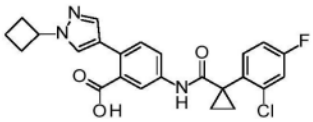
[1944]

Ex.	结构	名称	分析数据
56		5-({[1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.14 – 1.17 (m, 2H), 1.46 – 1.49 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.50 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.35 – 7.45 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.21 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.
57		5-({[1-(3-氯-5-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.19 – 1.22 (m, 2H), 1.47 – 1.50 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.35 – 2.49 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.23 – 7.27 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.35 – 7.38 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.22 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.

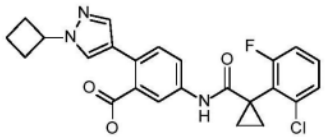
[1945]

Ex.	结构	名称	分析数据
58		5-({[1-(5-氯吡啶-2-基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.35 – 1.38 (m, 2H), 1.51 – 1.53 (m, 2H), 1.73 – 1.82 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 4.83 (m, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.86 -7.89 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.1 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.07 min; MS (ESIPos) m/z = 437 $(M+H)^+$.
59		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2,6-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.15 – 1.18 (m, 2H), 1.69 – 1.72 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.08 – 7.14 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.41 – 7.49 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.06 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.11 min; MS (ESIPos) m/z = 438 $(M+H)^+$.

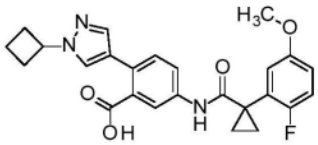
[1946]

Ex.	结构	名称	分析数据
60		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 1.72 – 1.80 (m, 2H), 2.33 – 2.49 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.78 – 7.82 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 9.12 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.23 min; MS (ESIPos) m/z = 488 $(M+H)^+$.
61		5-({[1-(2-氯-4-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	LCMS (方法1): Rt = 1.16 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.

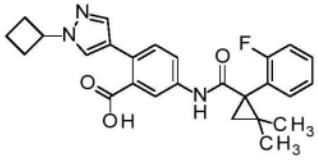
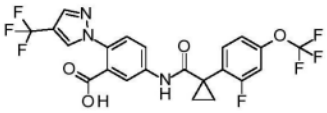
[1947]

Ex.	结构	名称	分析数据
62		5-({[1-(2-氯-6-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.11 – 1.14 (m, 2H), 1.61 – 1.64 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.49 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.18 min; MS (ESIPos) m/z = 454 $(M+H)^+$.

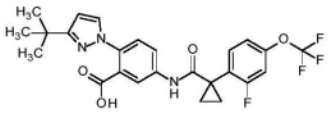
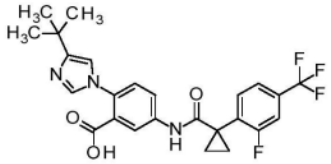
[1948]

Ex.	结构	名称	分析数据
63		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟-5-甲氧基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.13 – 1.16 (m, 2H), 1.52 – 1.55 (m, 2H), 1.73 – 1.81 (m, 2H), 2.33 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.49 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 6.89 - 6.93 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.12 min; MS (ESIPos) m/z = 450 $(M+H)^+$.

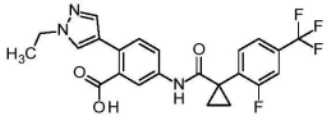
[1949]

Ex.	结构	名称	分析数据
64		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟苯基)-2,2-二甲基环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.96 (s, 3H), 0.99 (d, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.66 (d, 1H), 1.72 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.49 (m, 4H), 4.81 (quint, 1H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64 – 7.71 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.22 min; MS (ESIPos) m/z = 448 $(M+H)^+$.
65		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.18 – 1.23 (m, 2H), 1.62 – 1.64 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). LCMS (方法2): Rt = 1.31 min; MS (ESIPos) m/z = 518 $(M+H)^+$.

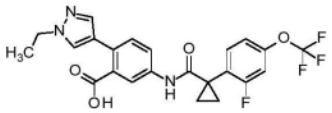
[1950]

Ex.	结构	名称	分析数据
66		2-(3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.17 – 1.21 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.60 – 1.63 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 9.17 (s, 1H). LCMS (方法2): Rt = 1.37 min; MS (ESIPos) m/z = 506 $(M+H)^+$.
67		2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	LCMS (方法2): Rt = 1.04 min; MS (ESIPos) m/z = 490 $(M+H)^+$.

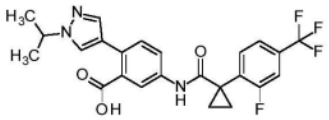
[1951]

Ex.	结构	名称	分析数据
68		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.91 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 2H). LCMS (分析方法 F) Rt = 3.34 min, MS (ESIpos): m/z = 462.1 $(M+H)^{+}$.

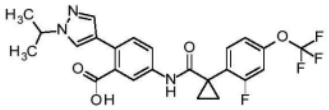
[1952]

Ex.	结构	名称	分析数据
69		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.91 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.42 min, MS (ESIpos): m/z = 478.1 $(M+H)^+$.

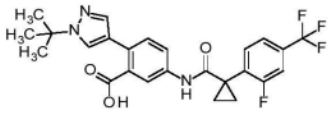
[1953]

Ex.	结构	名称	分析数据
70		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.93 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.27 – 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.48 min, MS (ESIpos): m/z = 476.1 $(M+H)^+$.

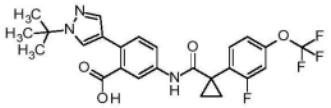
[1954]

Ex.	结构	名称	分析数据
71		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.92 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 4.48 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.23 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.56 min, MS (ESIpos): m/z = 492.1 $(M+H)^+$.

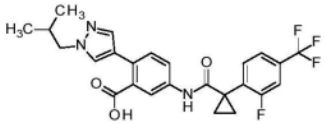
[1955]

Ex.	结构	名称	分析数据
72		2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.28 – 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.65 min, MS (ESIpos): m/z = 490.1 $(M+H)^+$.

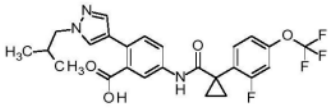
[1956]

Ex.	结构	名称	分析数据
73		2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.25 – 1.09 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.72 min, MS (ESIpos): m/z = 506.2 $(M+H)^+$.

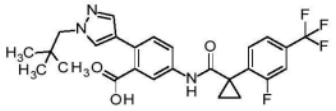
[1957]

Ex.	结构	名称	分析数据
74		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.90 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.29 – 1.13 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.76 min, MS (ESIpos): m/z = 490.1 $(M+H)^+$.

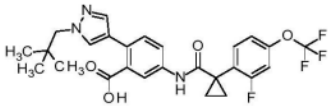
[1958]

Ex.	结构	名称	分析数据
75		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.88 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.52 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 3.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 – 2.00 (m, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 2H), 1.25 – 1.10 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法 F) Rt = 3.73 min, MS (ESIpos): m/z = 506.1 $(M+H)^+$.

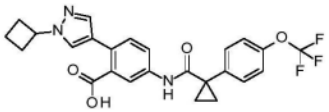
[1959]

Ex.	结构	名称	分析数据
76		2-[1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.92 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.91 (s, 9H). LCMS (分析方法D) Rt = 5.24 min, MS (ESIpos): m/z = 504.1 $(M+H)^+$.

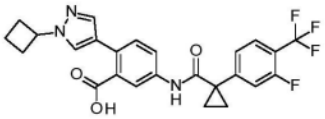
[1960]

Ex.	结构	名称	分析数据
77		2-[1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.91 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 1.24 – 1.13 (m, 2H), 0.91 (s, 9H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.67 min, MS (ESIpos): m/z = 520.1 $(M+H)^+$.

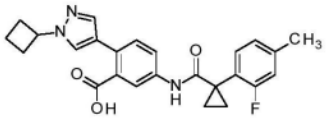
[1961]

Ex.	结构	名称	分析数据
78		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.92 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 4H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.68 min, MS (ESIpos): m/z = 486.1 $(M+H)^+$.

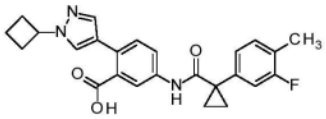
[1962]

Ex.	结构	名称	分析数据
79		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.93 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 2.49 – 2.31 (m, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法D) Rt = 5.12 min, MS (ESIpos): m/z = 488.1 $(M+H)^+$.

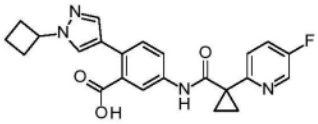
[1963]

Ex.	结构	名称	分析数据
80		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.90 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.15 – 1.03 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.42 min, MS (ESIpos): m/z = 434.2 $(M+H)^+$.

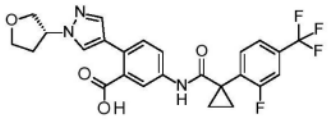
[1964]

Ex.	结构	名称	分析数据
81		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(3-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.10 – 1.12 (m, 2H), 1.43 – 1.45 (m, 2H), 1.71 – 1.80 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.31 – 2.50 (m, 4H), 4.80 (m, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.16 (s, 1H). LCMS (方法1): Rt = 1.20 min; MS (ESIPos) m/z = 434 $(M+H)^+$.

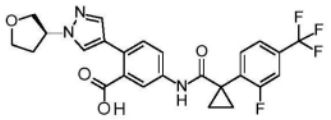
[1965]

Ex.	结构	名称	分析数据
82		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(5-氟吡啶-2-基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.98 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 8.8, 3.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H). LCMS (分析方法 E): Rt = 2.83mins; MS (ESIpos) m/z = 421.2 $(M+H)^+$.

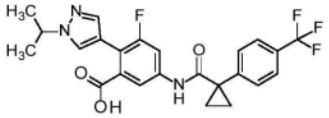
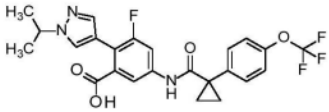
[1966]

Ex.	结构	名称	分析数据
83		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.29 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.27 min, MS (ESIpos): m/z = 504.2 $(M+H)^+$.

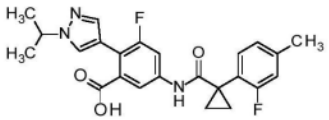
[1967]

Ex.	结构	名称	分析数据
84		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 – 7.52 (m, 6H), 7.43 – 7.28 (m, 1H), 5.03 – 4.91 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt=1.91mins, MS (ESIPos): m/z=504 $(M+H)^+$.

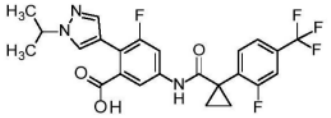
[1968]

Ex.	结构	名称	分析数据
85		3-氟-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.16 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 4.53 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法D) Rt = 5.08 min, MS (ESIpos): m/z = 476.05 $(M+H)^+$.
86		3-氟-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.13 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.62 – 4.42 (m, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 5.08 min, MS (ESIpos): m/z = 492 $(M+H)^+$.

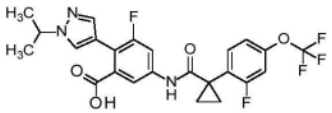
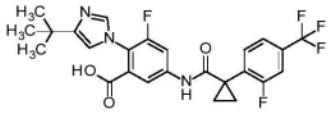
[1969]

Ex.	结构	名称	分析数据
87		3-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.11 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 12.9, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 4.52 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.17 – 1.06 (m, 2H). LCMS (分析方法 F): Rt = 3.47mins; MS (ESIpos) m/z = 440.2 $(M+H)^+$.

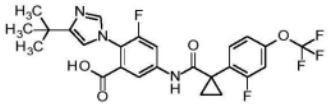
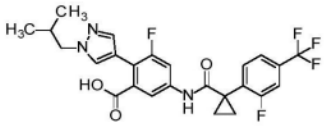
[1970]

Ex.	结构	名称	分析数据
88		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.14 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.53 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.29 – 1.22 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 5.08 min, MS (ESIpos): m/z = 494.05 $(M+H)^+$.

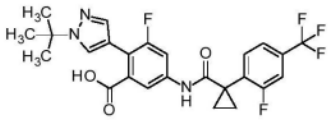
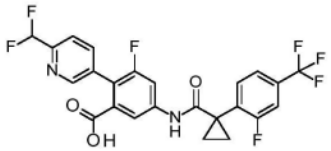
[1971]

Ex.	结构	名称	分析数据
89		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.14 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 12.9, 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.25 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 5.05 min, MS (ESIpos): m/z = 510 $(M+H)^+$.
90		2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 2H), 1.28 (s, 9H) LCMS (分析方法 D): Rt = 4.14mins, MS (ESIPos) m/z = 508.05 $(M+H)^+$.

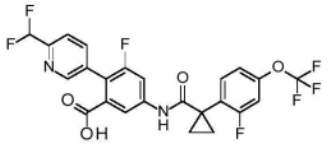
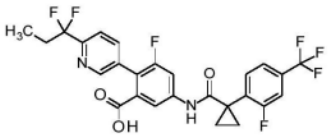
[1972]

Ex.	结构	名称	分析数据
91		2-(4-叔丁基-1H-咪唑-1-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.63 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.70 – 7.56 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.30 – 1.22 (m, 2H) LCMS (分析方法 D): Rt = 4.27mins; MS (ESIPos) m/z = 524.15 $(M+H)^+$.
92		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.84 (d, 6H), 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 2.05 – 2.14 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 2H), 7.68 – 7.78 (m, 4H), 9.26 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.32 min; MS (ESIPos) m/z = 508 $(M+H)^+$.

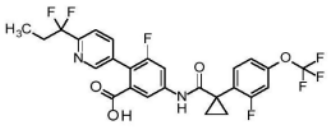
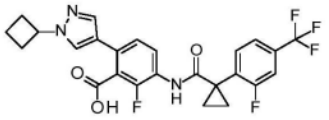
[1973]

Ex.	结构	名称	分析数据
93		2-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.23 – 1.26 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.63 – 1.66 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.60 - 7.75 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 9.24 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.32 min; MS (ESIPos) m/z = 508 $(M+H)^+$.
94		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.11 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 3H), 7.80 – 7.57 (m, 4H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.36 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.79 min, MS (ESIpos): m/z = 513.0 $(M+H)^+$.

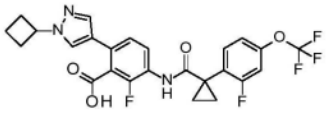
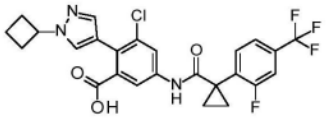
[1974]

Ex.	结构	名称	分析数据
95		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.05 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 – 7.87 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.30 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.88 min, MS (ESIpos): m/z = 529.0 $(M+H)^+$.
96		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 3H), 7.73 – 7.60 (m, 4H), 2.40 – 2.34 (m, 2H), 1.70 – 1.67 (m, 2H), 1.31 – 1.26 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.80 min, MS (ESIpos): m/z = 541.20 $(M+H)^+$.

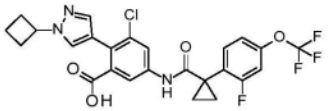
[1975]

Ex.	结构	名称	分析数据
97		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 – 2.20 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.85 min, MS (ESIpos): m/z = 557.15 $(M+H)^+$.
98		6-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-2-氟-3-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.75 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 – 7.53 (m, 4H), 7.44 – 7.24 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 4H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.29 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.63 min, MS (ESIpos): m/z = 506.0 $(M+H)^+$.

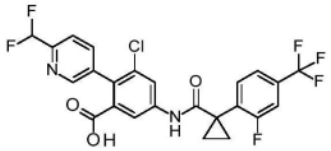
[1976]

Ex.	结构	名称	分析数据
99		6-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-2-氟-3-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.74 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 4.93 – 4.77 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 4H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.26 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.68 min, MS (ESIpos): m/z = 522.4 $(M+H)^+$.
100		3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.47 – 2.29 (m, 4H), 1.92 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法 F) Rt = 3.88 min, MS (ESIpos): m/z = 522.0/524.0 $(M+H)^+$.

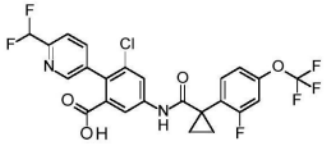
[1977]

Ex.	结构	名称	分析数据
101		3-氯-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.18 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.48 – 2.30 (m, 4H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.94 min, MS (ESIpos): m/z = 538.0/540.0 $(M+H)^+$.

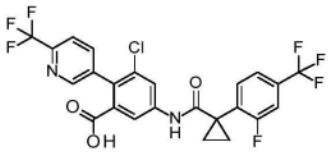
[1978]

Ex.	结构	名称	分析数据
102		3-氯-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.23 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.94 min, MS (ESIpos): m/z = 529.1/531.1 $(M+H)^+$.

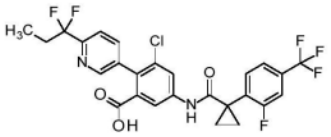
[1979]

Ex.	结构	名称	分析数据
103		3-氯-2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.09 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.26 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 4.01 min, MS (ESIpos): m/z = 545.1/547.1 $(M+H)^+$.

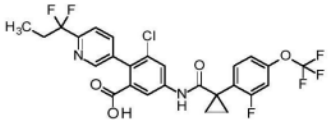
[1980]

Ex.	结构	名称	分析数据
104		3-氯-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.43 (s, 1H), 8.60 – 8.57 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.40 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 4.16 min, MS (ESIpos): m/z = 547.0/548.9 $(M+H)^+$.

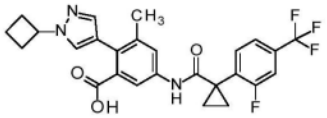
[1981]

Ex.	结构	名称	分析数据
105		3-氯-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.09 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 2.35 (tq, J = 15.2, 7.4 Hz, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法F) Rt = 4.25 min, MS (ESIpos): m/z = 557.1/559.1 $(M+H)^+$.

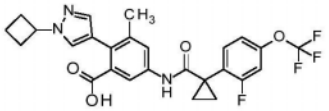
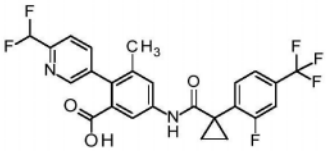
[1982]

Ex.	结构	名称	分析数据
106		3-氯-2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.09 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.35 (tq, J = 15.2, 7.4 Hz, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.29 – 1.19 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS (分析方法F) Rt = 4.31 min, MS (ESIpos): m/z = 573.1/575.1 $(M+H)^+$.

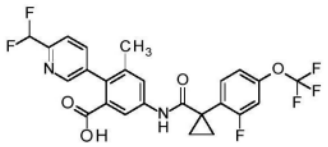
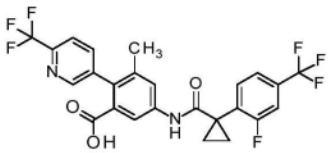
[1983]

Ex.	结构	名称	分析数据
107		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.59 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 3H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.71 min, MS (ESIpos): m/z = 502.45 $(M+H)^+$.

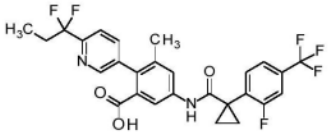
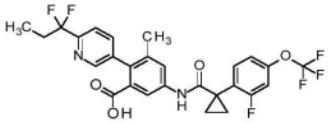
[1984]

Ex.	结构	名称	分析数据
108		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 12.53 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 3H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.91 – 4.75 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.23 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.69 min, MS (ESIpos): m/z = 518.05 $(M+H)^+$.
109		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.79 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 – 7.57 (m, 6H), 7.00 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.75 min, MS (ESIpos): m/z = 509.0 $(M+H)^+$.

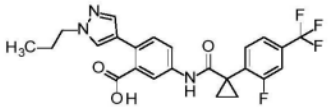
[1985]

Ex.	结构	名称	分析数据
110		2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.69 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 – 7.55 (m, 4H), 7.45 – 6.75 (m, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.72 – 1.50 (m, 2H), 1.31 – 1.12 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.77 min, MS (ESIpos): m/z = 525.0 $(M+H)^+$.
111		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.20 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 2H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.30 – 1.21 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.68 min, MS (ESIpos): m/z = 527.2 $(M+H)^+$.

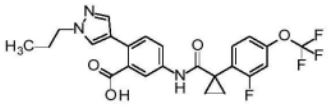
[1986]

Ex.	结构	名称	分析数据
112		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 6H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.29 – 1.19 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.75 min, MS (ESIpos): m/z = 537.25 $(M+H)^+$.
113		2-[6-(1,1-二氟丙基)吡啶-3-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-3-甲基苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.14 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 – 7.55 (m, 4H), 7.39 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.80 min, MS (ESIpos): m/z = 553.25 $(M+H)^+$.

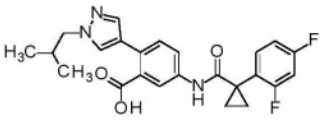
[1987]

Ex.	结构	名称	分析数据
114		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.89 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 – 7.55 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.31 – 1.11 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.51 min, MS (ESIpos): m/z = 476.05 $(M+H)^+$.

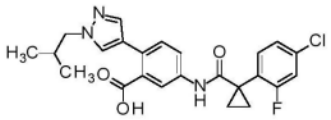
[1988]

Ex.	结构	名称	分析数据
115		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.91 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.79 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.49 min, MS (ESIpos): m/z = 492.1 $(M+H)^+$.

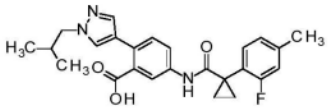
[1989]

Ex.	结构	名称	分析数据
116		5-({[1-(2,4-二氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.90 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 3.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.19 – 1.07 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H) LCMS (分析方法 F): Rt = 3.31mins; MS (ESI) m/z = 440.3 $(M+H)^+$.

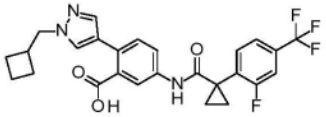
[1990]

Ex.	结构	名称	分析数据
117		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.89 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.66 – 1.48 (m, 2H), 1.21 – 1.06 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法 F): Rt = 3.54mins; MS (ESIpos) m/z = 456.3 $(M+H)^+$.

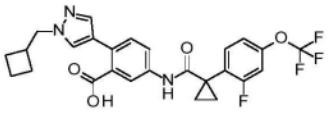
[1991]

Ex.	结构	名称	分析数据
118		5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 3.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.17 – 1.02 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (分析方法 F): Rt = 3.47mins; MS (ESIpos) m/z = 436.3 $(M+H)^+$.

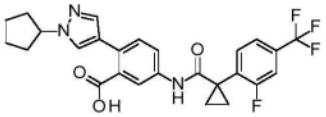
[1992]

Ex.	结构	名称	分析数据
119		2-[1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.94 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.56 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.86 – 2.65 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 4H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.31 – 1.14 (m, 2H). LCMS (分析方法 F) Rt = 4.64 min, MS (ESIpos): m/z = 502.1 $(M+H)^+$.

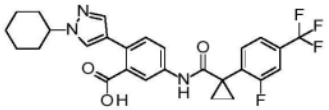
[1993]

Ex.	结构	名称	分析数据
120		2-[1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.86 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.56 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 – 2.68 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 4H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.24 – 1.13 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 4.67 min, MS (ESIpos): m/z = 518.05 $(M+H)^+$.

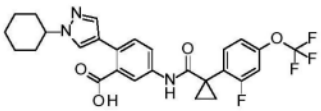
[1994]

Ex.	结构	名称	分析数据
121		2-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 4H), 1.26 – 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt=2.13mins, MS (ESIPos): m/z=502 $(M+H)^+$.

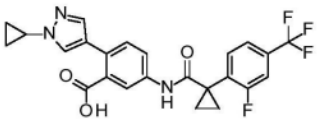
[1995]

Ex.	结构	名称	分析数据
122		2-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 5H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.16 (m, 3H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.59 min, MS (ESIpos): m/z = 516.15 $(M+H)^+$.

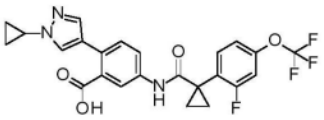
[1996]

Ex.	结构	名称	分析数据
123		2-(1-环己基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.58 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 3H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.65 min, MS (ESIpos): m/z = 532.10 $(M+H)^+$.

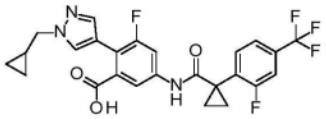
[1997]

Ex.	结构	名称	分析数据
124		2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 – 7.57 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.66 – 1.61 (m, 2H), 1.26 – 1.19 (m, 2H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 0.99 – 0.94 (m, 2H). LCMS (分析方法A) Rt = 4.24 min, MS (ESIpos): m/z = 474.05 $(M+H)^+$.

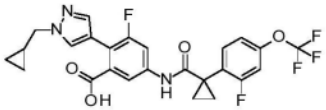
[1998]

Ex.	结构	名称	分析数据
125		2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.22 – 1.16 (m, 2H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 0.99 – 0.94 (m, 2H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.30 min, MS (ESIpos): m/z = 490.05 $(M+H)^+$.

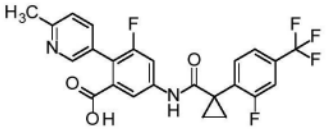
[1999]

Ex.	结构	名称	分析数据
126		2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.16 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 – 7.55 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 4.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.38 – 1.14 (m, 3H), 0.62 – 0.45 (m, 2H), 0.42 – 0.28 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 5.04 min, MS (ESIpos): m/z = 506.1 $(M+H)^+$.

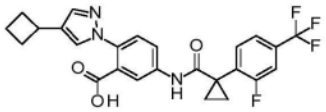
[2000]

Ex.	结构	名称	分析数据
127		2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.11 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), 1.30 – 1.14 (m, 3H), 0.60 – 0.47 (m, 2H), 0.42 – 0.28 (m, 2H). LCMS (分析方法 D) Rt = 5.05 min, MS (ESIpos): m/z = 522.1 $(M+H)^+$.

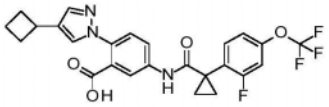
[2001]

Ex.	结构	名称	分析数据
128		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.30 – 1.21 (m, 2H). LCMS (分析方法 D): Rt = 2.07mins, MS (ESIpos): m/z = 477 $(M+H)^+$.

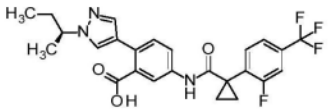
[2002]

Ex.	结构	名称	分析数据
129		2-(4-环丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法 F): Rt = 3.87mins; m/z (ESIPos) = 488.3 $(M+H)^+$.

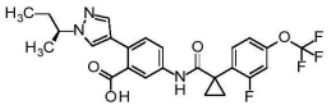
[2003]

Ex.	结构	名称	分析数据
130		2-(4-环丁基-1H-吡唑-1-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.83 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.30 – 1.11 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.94mins; m/z (ESIPos) = 504.3 $(M+H)^+$.

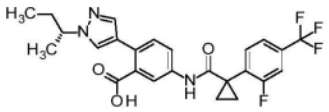
[2004]

Ex.	结构	名称	分析数据
131		2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 3H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27 – 1.18 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.43 min, MS (ESIpos): m/z = 490.1 $(M+H)^+$.

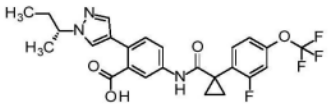
[2005]

Ex.	结构	名称	分析数据
132		2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.92 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.49 min, MS (ESIpos): m/z = 506.10 $(M+H)^+$.

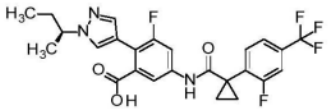
[2006]

Ex.	结构	名称	分析数据
133		2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 1H), 1.85 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.22 – 1.14 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.62mins, MS (ESIpos): m/z = 490.2 $(M+H)^+$.

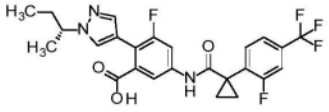
[2007]

Ex.	结构	名称	分析数据
134		2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 4H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 – 1.18 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.69mins, MS (ESIpos): m/z = 506.2 $(M+H)^+$.

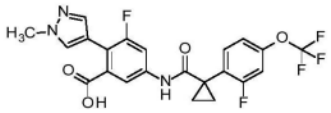
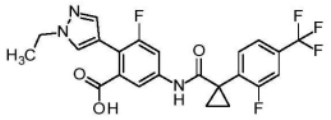
[2008]

Ex.	结构	名称	分析数据
135		2-{1-[(2S)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.76 min, MS (ESIpos): m/z = 508.1 $(M+H)^+$.

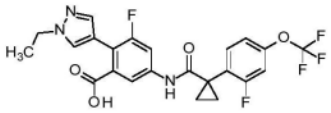
[2009]

Ex.	结构	名称	分析数据
136		2-{1-[(2R)-丁-2-基]-1H-吡唑-4-基}-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.76 min, MS (ESIpos): m/z = 508.1 $(M+H)^+$.

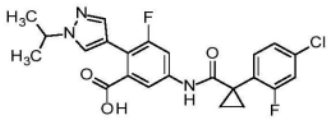
[2010]

Ex.	结构	名称	分析数据
137		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.14 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.25 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 5.25 min; MS (ESIpos) m/z = 482.1 $(M+H)^+$.
138		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.15 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.28 – 1.23 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 5.24 min; MS (ESIpos): m/z = 480.1 $(M+H)^+$.

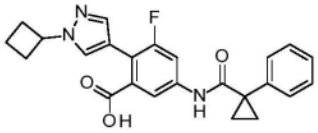
[2011]

Ex.	结构	名称	分析数据
139		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 5.30 min; MS (ESIpos): m/z = 496.1 $(M+H)^+$.

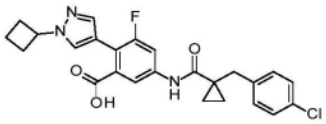
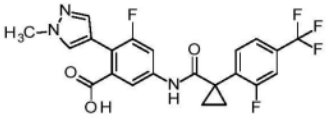
[2012]

Ex.	结构	名称	分析数据
140		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-3-氟-2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.16 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 12.9, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.53 (hept, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.20 - 1.16 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 5.37 min, MS (ESIpos): m/z = 460.05 $(M+H)^+$.

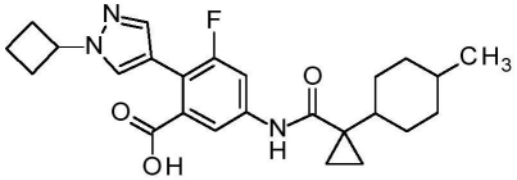
[2013]

Ex.	结构	名称	分析数据
141		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-{[(1-苯基环丙基)羰基]氨基}苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.17 – 1.01 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 3.38 min, MS (ESIPos): m/z= 420.3 $(M+H)^+$.

[2014]

Ex.	结构	名称	分析数据
142		5-({[1-(4-氯苄基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.61 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 12.7, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 4.99 – 4.71 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.28 – 1.15 (m, 2H), 0.92 – 0.78 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 3.61 min, MS (ESIPos): m/z= 468.2 $(M+H)^+$.
143		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.16 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 5.20 min; MS (ESIpos) m/z = 466.1 $(M+H)^+$.

[2015] 实施例144:2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(4-甲基环己基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸,为非对映异构体的8:2混合物

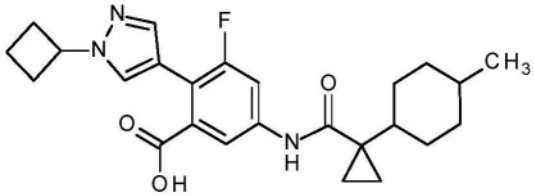
[2016] 

[2017] 将于2:1THF/水(3.9mL)中的LiOH(80mg,1.90mmol)加入到2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(4-甲基环己基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸乙酯(为主要:次要非对映异构体的2:1混合物;Int 251A,178mg,0.38mmol)中,将所得溶液加热至60℃保持16小时。然后将反应冷却至室温,减压浓缩并在EtOAc和2M氢氧化锂水溶液之间分配。将有机层用2M氢氧化锂水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并减压浓缩。所得残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化,得到标题化合物(为主要/次要非对映异构体的4:1混合物;66mg,33%收率),为白色固体。主要和次要非对映异构体的立体化学是未知的。

[2018] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]13.15(m,1H),9.72-9.60(m,1H),7.89(m,1H),7.79(m,1H),7.70(m,1H),7.49(m,1H),4.91-4.84(m,1H),2.47-2.45(m,2H),2.41-2.35(m,2H),1.93-1.85(m,1H),1.84-1.75(m,2H),1.71-1.60(m,2H),1.55-1.37(m,5H),1.34-1.22(m,2H),0.90(d,J=7.1Hz,5H),0.75-0.69(m,2H)。

[2019] LCMS(分析方法D):Rt=5.03min;MS(ESIpos)m/z=440.15$(M+H)^+$。

[2020] 实施例145:2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(4-甲基环己基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸,为单一未知的非对映异构体

[2021] 

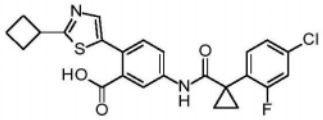
[2022] 将于2:1THF/水(3.9mL)中的LiOH(80mg,1.90mmol)加入到2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(4-甲基环己基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸乙酯(为主要:次要非对映异构体的2:1混合物;Int 251A,178mg,0.38mmol)中,将所得溶液加热至60℃保持16小时。然后将反应冷却至室温,减压浓缩并在EtOAc和2M氢氧化锂水溶液之间分配。将有机层用2M氢氧化锂水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并减压浓缩。所得残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化,得到标题化合物(为反应混合物中的次要非对映异构体;4.7mg,3%收率),为白色固体。标题化合物的立体化学未知。

[2023] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ[ppm]13.15(s,1H),9.68(s,1H),7.89(s,1H),7.78(dd,J=12.8,1.9Hz,1H),7.70(s,1H),7.50(s,1H),4.93-4.81(m,1H),2.49-2.46(m,2H),2.43-2.37(m,2H),1.84-1.75(m,2H),1.71-1.60(m,5H),1.31-1.20(m,1H),1.11-1.01(m,2H),0.96-0.88(m,4H),0.85(d,J=6.5Hz,3H),0.72-0.68(m,2H)。

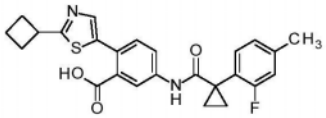
[2024] LCMS(分析方法D):Rt=5.05min,MS(ESIpos)m/z=440.15$(M+H)^+$。

[2025] 类似于实施例2,使用相应的酯作为原料,在40℃至80℃下加热反应混合物,并使用THF/水或MeOH/水作为溶剂混合物,制备下列实施例。

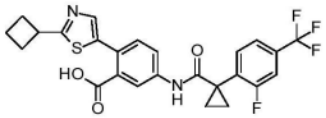
[2026]

Ex.	结构	名称	分析数据
146		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.09 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.67 – 1.50 (m, 2H), 1.25 – 1.10 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.79mins; MS (ESIPos): m/z = 471.2 $(M+H)^+$.

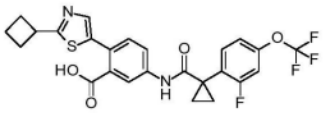
[2027]

Ex.	结构	名称	分析数据
147		2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.17 – 1.05 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.73 min; MS (ESIPos): m/z = 451.2 $(M+H)^+$.

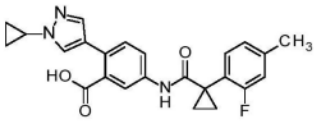
[2028]

Ex.	结构	名称	分析数据
148		2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.10 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.89 min; MS (ESIPos): m/z = 505.3 $(M+H)^+$.

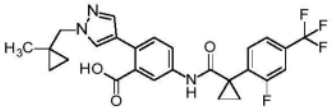
[2029]

Ex.	结构	名称	分析数据
149		2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.10 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.96mins; MS (ESIPos): m/z = 521.2 $(M+H)^+$.

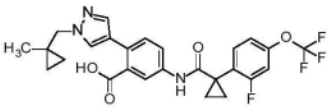
[2030]

Ex.	结构	名称	分析数据
150		2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 8.89 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H), 1.07 – 1.02 (m, 2H), 0.99 – 0.94 (m, 2H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.14 min, MS (ESIpos): m/z = 420.15 $(M+H)^+$.

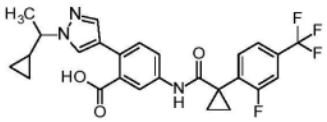
[2031]

Ex.	结构	名称	分析数据
151		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.95 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.70 – 0.56 (m, 2H), 0.44 – 0.28 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 4.46 min; MS(ESIPos): m/z = 502.1 $(M+H)^+$.

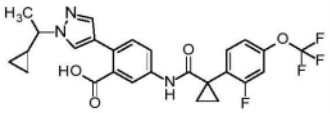
[2032]

Ex.	结构	名称	分析数据
152		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.99 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.28 – 1.12 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.67 – 0.53 (m, 2H), 0.44 – 0.28 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 4.51 min; MS(ESIPos): m/z = 518.1 $(M+H)^+$.

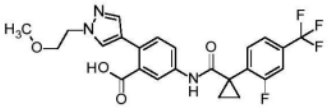
[2033]

Ex.	结构	名称	分析数据
153		2-[1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸，为对映异构体的1:1混合物	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.96 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 1.66 – 1.62 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 – 1.20 (m, 3H), 0.62 – 0.55 (m, 1H), 0.48 – 0.42 (m, 1H), 0.37 – 0.30 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 4.56mins, MS (ESIpos): m/z = 502.15 $(M+H)^+$.

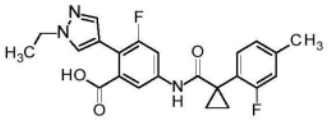
[2034]

Ex.	结构	名称	分析数据
154		2-[1-(1-环丙基乙基)-1H-吡唑-4-基]-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸，为对映异构体的1:1混合物	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.94 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 1.63 – 1.58 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 1.20 – 1.17 (m, 2H), 0.61 – 0.56 (m, 1H), 0.49 – 0.41 (m, 1H), 0.36 – 0.30 (m, 2H). LCMS (分析方法D) Rt = 4.53mins, MS (ESIpos): m/z = 518.15 $(M+H)^+$.

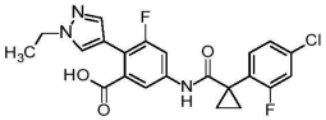
[2035]

Ex.	结构	名称	分析数据
155		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.24mins, MS (ESIPos): m/z = 492 $(M+H)^+$.

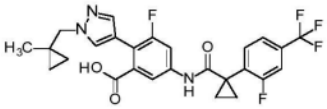
[2036]

Ex.	结构	名称	分析数据
156		2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.09 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.16 – 0.97 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.30 min, MS (ESIPos): m/z = 426.3 $(M+H)^+$.

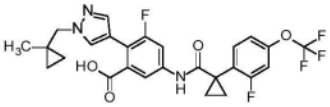
[2037]

Ex.	结构	名称	分析数据
157		5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基]羰基}氨基)-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.16 (s, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.44 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18 – 1.15 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.37 min, MS (ESIPos): m/z = 446.2/448.2 $(M+H)^+$.

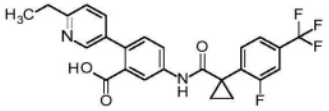
[2038]

Ex.	结构	名称	分析数据
158		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.13 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.40 – 0.28 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.82 min; MS(ESIPos): m/z = 520.2 $(M+H)^+$.

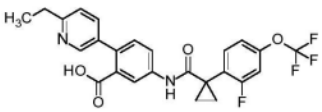
[2039]

Ex.	结构	名称	分析数据
159		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-{1-[(1-甲基环丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.14 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.69 – 0.53 (m, 2H), 0.42 – 0.28 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 3.90 min; MS (ESIPos): m/z = 536.3 $(M+H)^+$.

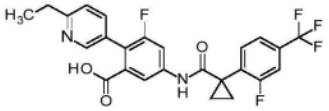
[2040]

Ex.	结构	名称	分析数据
160		2-(6-乙基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 5H). LCMS (分析方法F): Rt = 2.57 min; MS(ESIPos): m/z = 473.3 $(M+H)^+$.

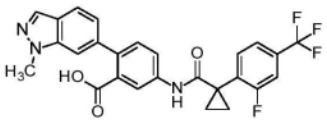
[2041]

Ex.	结构	名称	分析数据
161		2-(6-乙基吡啶-3-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.90 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.41 – 8.30 (m, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.22 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 2.64 min; MS (ESIPos): m/z = 489.2 $(M+H)^+$.

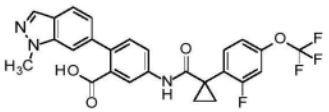
[2042]

Ex.	结构	名称	分析数据
162		2-(6-乙基吡啶-3-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 13.07 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 5H). LCMS (分析方法F): Rt = 2.82 min; MS (ESIPos): m/z = 491.2 $(M+H)^+$.

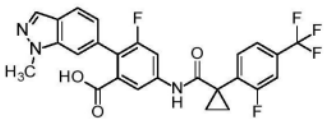
[2043]

Ex.	结构	名称	分析数据
163		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.31 – 1.06 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.61 min, MS (ESIpos): m/z = 498.3 $(M+H)^+$.

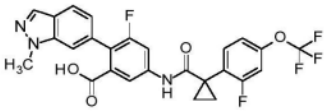
[2044]

Ex.	结构	名称	分析数据
164		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.76 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.68 – 1.54 (m, 2H), 1.29 – 1.11 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.67 min, MS (ESIPos): m/z = 514.2 $(M+H)^+$.

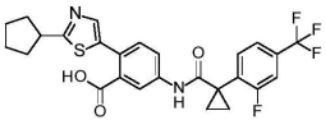
[2045]

Ex.	结构	名称	分析数据
165		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.90 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.31 – 1.24 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.72 min, MS (ESIpos): m/z = 516.2 $(M+H)^+$.

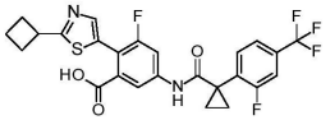
[2046]

Ex.	结构	名称	分析数据
166		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.90 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.75 – 7.72 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.27 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.79 min, MS (ESIpos): m/z = 532.2 $(M+H)^+$.

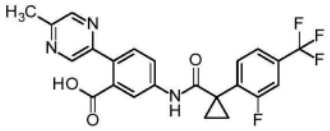
[2047]

Ex.	结构	名称	分析数据
167		2-(2-环戊基-1,3-噻唑-5-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.22 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.55 (m, 8H), 1.30 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 4.05mins, MS (ESIPos): m/z = 519 $(M+H)^+$.

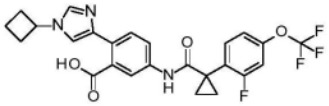
[2048]

Ex.	结构	名称	分析数据
168		2-(2-环丁基-1,3-噻唑-5-基)-3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.40 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.31 – 1.19 (m, 2H). LCMS (分析方法D): Rt = 2.35mins, MS (ESIPos): m/z = 523 $(M+H)^+$.

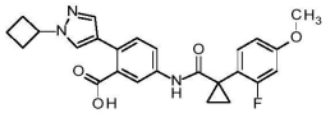
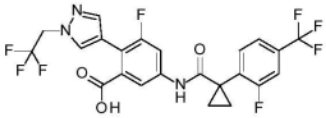
[2049]

Ex.	结构	名称	分析数据
169		5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酸	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 12.87 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.55 – 8.43 (m, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.75 – 1.57 (m, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 2H). LCMS (分析方法F) Rt = 3.25 min, MS (ESIpos): m/z = 460.3 $(M+H)^+$.

[2050]

Ex.	结构	名称	分析数据
170		2-(1-环丁基-1H-咪唑-4-基)-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}羰基)氨基]苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 9.08 (s, 1H), 7.94 – 7.91 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 4H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.24 – 1.11 (m, 2H). LCMS (分析方法F): Rt = 2.68 min; MS (ESIPos): m/z = 504.2 $(M+H)^+$.

[2051]

Ex.	结构	名称	分析数据
171		2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-5-({[1-(2-氟-4-甲氧基苯基)环丙基]羰基}氨基)苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.05 – 1.08 (m, 2H), 1.50 – 1.53 (m, 2H), 1.71 – 1.81 (m, 2H), 2.32 – 2.46 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.81 (quint, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.32 – 7.38 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62 - 7.75 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.12 min; MS (ESIPos) m/z = 450 $(M+H)^+$.
172		3-氟-5-[({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}羰基)氨基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯甲酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.23 – 1.27 (m, 2H), 1.64 – 1.66 (m, 2H), 5.17 (q, 2H), 7.57 – 7.72 (m, 5H), 7.77 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 13.2 (s, br, 1H). LCMS (方法 1): Rt = 1.26 min; MS (ESIPos) m/z = 534 $(M+H)^+$.

[2052] 生物测定

[2053] 在所选的生物测定中测试化合物实施例一次或多次。当测试多于一次时，数据报告为平均值或中位值，其中：

[2054] • 平均值，也称为算术平均值，其代表所获得的数值的总和除以所测试的次数，并且

[2055] • 中位值代表当以升序或降序排列时数值组的中间数。如果在数据集中的数值的数目为奇数，则中位值为中间的数值。如果在数据集中的数值的数目为偶数，则中位值为两个中间的数值的算术平均值。

[2056] 合成化合物实例一次或多次。当合成多于一次时,来自生物测定的数据代表利用由测试一个或多个合成批次所获得的数据集计算的平均值或中位值。

[2057] 在基于细胞的荧光钙动员测定中测定本发明化合物实施例抑制缓激肽B1受体的效力。该测定测量化合物实施例在表达缓激肽B1受体的细胞系中抑制缓激肽B1受体激动剂诱导的细胞内游离Ca^{2+}增加的能力。具体地,将钙指示剂负载的细胞在不存在或存在不同浓度的化合物实施例的情况下预孵育,然后用选择性缓激肽B1受体激动剂肽刺激。用荧光读板仪FLIPR TETRA®(Molecular Devices)监测细胞内Ca^{2+}浓度的变化。

[2058] 1.钙通量测定

[2059] 使用表达人缓激肽B1受体(hB1)的细胞进行钙通量测定(FLIPR)

[2060] 使用重组细胞在测定缓冲液中存在(hB1 IC_{50})或不存在(无hB1 IC_{50})0.1%牛血清白蛋白(BSA)的情况下进行缓激肽B1受体拮抗剂的钙通量测定(FLIPR)。

[2061] 表达人缓激肽B1受体的CHO-K1细胞系购自Euroscreen(Gosselies,Belgium,参考名称为hB1-D1)。细胞在含有10%胎牛血清(Sigma)和400μg/mL G418(Sigma)、5μg/mL嘌呤霉素(Sigma)的营养混合物Ham's F12(Sigma)中生长。

[2062] 值得注意的是,化合物实施例在FLIPR测定中在测定缓冲液中存在(hB1 IC50)或不存在(无hB1 IC50)0.1%BSA的情况下进行测试,以评估由于化合物实施例的血清蛋白结合导致的效力变化。BSA对内皮素受体拮抗剂效力的影响已在现有技术中描述(Wu-Wong,J.R.等人,(1997),JPET 281:791-798)。该教导可以类似地应用于在FLIPR测定中测试缓激肽B1受体拮抗剂的效力。

[2063] 对于钙通量测定,用Versene(Gibco)将80%汇合的细胞从培养容器中分离,并以每孔15,000个细胞的密度接种到384孔板(细胞结合表面;Corning,NY;#3683)中。将细胞以50μL的体积接种在不含抗生素的培养基中,并在含有5%CO_2的潮湿气氛中于37℃孵育过夜。第二天,用20μL的于测定缓冲液(2.5mM丙磺舒、1mg/mL普朗尼克酸、135mM NaCl、5mM KCl、1.8mM CaCl、1mM MgCl2、10mM HEPES、5.6mM葡萄糖和0.05%明胶,pH7.4)中的5μM Fluo-4AM染料(Molecular Probes)替换培养基,所述测定缓冲液含有或不含0.1%BSA,其分别用于测定作为hB1 IC50或无hB1 IC50的化合物效价单位。将钙指示剂负载的细胞在37℃下孵育2小时。然后除去细胞外染料,并用45μL测定缓冲液填充每个孔。将细胞板保持在黑暗中直至使用。化合物实施例以8个浓度一式三份进行测定。在100%DMSO中进行连续10倍稀释,浓度是最终浓度的100倍,然后在测定缓冲液中1:10稀释。将5μL的每种稀释的化合物加入到细胞板的孔中(用1%DMSO产生最终浓度),并在28℃下孵育30min,然后在FLIPR仪器上加入缓激肽B1受体激动剂。

[2064] 激动剂板含有在含有1%DMSO的测定缓冲液中的3.5×EC90的激动剂Lys-(Des-Arg)-缓激肽(Bachem,Brackley)。在FLIPR仪器上向测定板添加20μl/孔的激动剂,同时连续监测538nm处的Ca2+依赖性荧光。使用20μM的肽拮抗剂Lys-(Des-Arg-Leu)-缓激肽(Bachem,Brackley)测定完全抑制作为对照。

[2065] 峰值荧光用于通过以下等式测定在每种浓度的化合物实施例中获得的对激动剂的响应:

[2066] %响应=100*(RFU(化合物)-RFU(对照))/(RFU(DMSO)-RFU(对照))

[2067] RFU是指相对荧光单位。

[2068] 对照是指20μM的肽拮抗剂Lys-(Des-Arg-Leu)-缓激肽导致的完全抑制。

[2069] 将响应值相对于化合物浓度的对数作图。每板一式三份测试化合物实施例,并在Excel XLfit中绘制平均值以测定IC50值、最大抑制百分比和Hill斜率。

[2070] 表1中所示的化合物实施例在钙通量测定(FLIPR)中的IC_{50}值根据上述方案在测定缓冲液中不存在0.1%BSA的情况下测定。

[2071] 使用表达缓激肽B1受体的人成纤维细胞(hB1 IMR-90)进行钙通量测定(FLIPR)

[2072] 利用IMR-90人胎肺成纤维细胞(American Type Culture Collection, Rockville,MD;和Coriell Institute,Camden,New Jersey)进行钙通量测定,其在用人IL-1β诱导后表达天然人缓激肽B1受体。

[2073] 成纤维细胞在完全生长培养基中培养,所述培养基由含有10%胎牛血清、4mM L-谷氨酰胺和1%非必需氨基酸的Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM;Sigma)组成。将细胞维持在37℃的含5%CO_2的潮湿气氛中,每隔一天以1:3的比率进行传代培养。

[2074] 对于测定,使用TrypLE Express(GIBCO/Invitrogen)收获IMR-90成纤维细胞,并以15000个细胞/孔的密度接种到384孔板(Corning,细胞结合表面,Cat.3683)中。第二天,用0.35ng/mL的于10%FBS/MEM中的人IL-1β处理细胞3小时以上调缓激肽B1受体。通过在于1%FBS/MEM中的2.5mM丙磺舒存在下在37℃、5%CO_2下与2.5μMFluo-4/AM(Invitrogen)一起孵育2小时,使诱导细胞负载荧光钙指示剂。通过用测定缓冲液(2.5mM丙磺舒和0.1%BSA,于20mM HEPES/HBSS中,不含碳酸氢盐或酚红,pH7.5)洗涤除去细胞外染料。化合物实施例以8个浓度一式三份进行测定。向细胞板中加入化合物实施例并在28℃孵育30min后,在FLIPR仪器上加入最终浓度为EC90的缓激肽B1激动剂Lys-(Des-Arg)-缓激肽(Bachem, Brackley),同时连续监测538nm处的Ca2+依赖性荧光。使用20μM的肽拮抗剂Lys-(Des-Arg-Leu)-缓激肽(Bachem,Brackley)测定完全抑制作为对照。通过对于使用重组细胞进行的FLIPR测定所述相同的方法测定IC50值。

[2075] 表1:钙通量测定(FLIPR)中化合物实施例的IC_{50}值(空格表示尚未测定适当的IC_{50}值)

[2076]

实施例	无hB1 IC_{50}[nM]	hB1 IMR90 IC_{50}[nM]
1	6.5	72
2	24	44
3	18	12
4	110	3400
5	86	2700
6	210	550
7	200	1100
8	690	

[2077]

实施例	无hB1 IC_{50}[nM]	hB1 IMR90 IC_{50}[nM]
9	140	320
10	18	33
11	19	25
12	1200	2900
13	110	310
14	1000	1100
15	3600	
16	2800	
17	230	100
18	270	830
19	67	130
20	2500	1700
21	710	
22	290	
23	2400	
24	290	
25	14	5.9
26	140	130
27	33	73
28	300	460
29	13	21
30	410	
31	130	
32	190	
33	460	
34	31	
35	26	
36	6.0	14
37	20	5.6

[2078]

实施例	无hB1 IC_{50}[nM]	hB1 IMR90 IC_{50}[nM]
38	22	
39	18	6.1
40	16	11
41	8.8	3.7
42	6.3	4.1
43	7.0	2.8
44	45	58
45	55	
46	58	
47	230	
48	220	
49	47	
50	62	
51	17	19
52	740	
53	32	15
54	26	22
55	280	
56	85	
57	840	
58	360	
59	1100	
60	62	
61	200	
62	89	
63	3000	
64	1300	
65	2600	
66	2100	

[2079]

实施例	无hB1 IC_{50}[nM]	hB1 IMR90 IC_{50}[nM]
67	61	41
68	36	
69	28	
70	34	49
71	47	28
72	28	
73	21	44
74	17	15
75	11	18
76	11	
77	17	13
78	300	
79	60	
80	120	
81	680	
82	2500	
83	560	
84	570	
85	71	
86	69	
87	38	
88	32	10
89	32	14
90	24	
91	20	7.6
92	29	
93	61	
94	20	
95	13	21

实施例	无hB1 IC_{50}[nM]	hB1 IMR90 IC_{50}[nM]
96	8.1	25
97	10	25
98	2700	
99	2000	
100	8.9	13
101	3.5	5.5
102	110	
103	62	
104	130	
105	17	74
106	8.4	35
107	22	36
108	14	13
109	770	
110	580	
111	2400	
112	240	
113	120	
114	85	
115	120	
116	210	
117	56	
118	130	
119	25	
120	17	
121	18	
122	13	
123	22	
124	200	

[2080]

[2081]

实施例	无hB1 IC_{50}[nM]	hB1 IMR90 IC_{50}[nM]
125	170	
126	14	
127	11	
128	37	
129	620	
130	590	
131	50	
132	56	
133	59	
134	44	
135	33	
136	28	
137	70	
138	18	
139	13	
140	21	
141	2800	
142	3100	
143	78	
144	320	
145	160	
146	3.7	
147	13	
148	3.4	
149	3.2	
150	500	
151	22	
152	8.1	
153	8.7	

[2082]

实施例	无hB1 IC_{50}[nM]	hB1 IMR90 IC_{50}[nM]
155	270	
160	21	
161	15	
162	14	
164	120	
165	63	
166	24	
167	3.4	
168	3.3	
169	2100	
170	2100	
171	390	
172	30	

[2083] 2.对人IMR-90细胞中缓激肽B1激动剂诱导的IL-6和IL-8分泌的抑制活性

[2084] 已经在人胎肺成纤维细胞IMR-90细胞系中研究了化合物实施例对细胞因子IL-6和IL-8分泌的影响。在这里,通过缓激肽B1激动剂Lys-[Des-Arg9]缓激肽(CAS 71800-36-7,Tocris Bioscience)和Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-缓激肽(CAS 12695988-4,Tocris Bioscience)诱导细胞因子分泌的诱导,导致缓激肽B1驱动的信号传导通路的激活。所测试的化合物实施例对缓激肽B1激动剂诱导的IL-6和IL-8分泌的抑制活性指示化合物在激肽驱动的炎症中的显著抗炎作用模式。

[2085] IMR-90细胞在含有2mM L-谷氨酰胺、1g/L葡萄糖、1.5g/LNaHCO3、1mM丙酮酸钠和非必需氨基酸(ATCC,30-2003™)的Eagle最低必需培养基(EMEM)中培养,该培养基补充有10%FBS(Biochrom,S0615)和50U/mL青霉素、50μg/mL链霉素(PAA,P11-010)。该测定在EMEM中进行,细胞密度为5×10-4IMR-90细胞/96孔。将化合物实施例在100%DMSO中连续稀释,并在3nM和10μM范围内的8个不同浓度下评价,并且最终DMSO浓度为0.4%。将IMR-90细胞与各浓度的化合物一起孵育30min。通过用0.1μM Lys-[Des-Arg9]缓激肽(Tocris,目录号3225)和0.1μM Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-缓激肽(Tocris,目录号3230)在37℃和5%CO2下刺激这些细胞5小时来诱导IL-6和IL-8的分泌增强。此外,用Lys-[Des-Arg9]缓激肽和Sar-[D-Phe8]-des-Arg9-缓激肽作为中性对照并用0.1%DMSO作为抑制剂对照处理细胞。根据制造商的说明,使用Human ProInflammatory Panel II(4-Plex)(MSD,K15025B)测定上清液中IL-6和IL-8的量。简言之,将上清液加到测定板上并在室温下孵育1-2小时,同时在600rpm下剧烈摇动。然后将检测抗体加到上清液上,并在室温下再孵育1-2小时,同时在

600rpm下剧烈摇动。将板用含有0.05％Tween-20(Bio-Rad,161-0781)的磷酸盐缓冲盐水(PBS;137mM NaCl、2.7mM KCl、6.5mM Na2HPO4、1.7mM KH2PO4)洗涤三次,并使用MSD Sector Imager 6000读板仪检测电化学发光。使用CellTiter-Glo发光测定法(Promega,G7571)按照制造商的方案测量细胞活力。简言之,将CellTiter-Glo试剂用PBS稀释(1:1)并直接加入细胞中。孵育并摇动10min后,测量发光信号,其与存在的ATP量成比例。

[2086] 化合物对分泌的细胞因子的量的影响计算为100/(测量的中性对照的细胞因子浓度-测量的抑制剂对照的细胞因子浓度)*(测量的化合物剂量的细胞因子浓度-测量的抑制剂对照的细胞因子浓度)。使用4-参数拟合测定IC_{50}值。

[2087] 使用CellTiter-Glo发光测定(Promega,G7571)按照制造商的方案测量细胞活力。均质测定程序包括将单一试剂(CellTiter-Glo Reagent)直接加入在补充血清的培养基中培养的细胞中。不需要细胞洗涤、去除培养基和多个移液步骤。在添加试剂和混合后10分钟内,该系统能够以384孔格式检测少至15个细胞/孔。均质的添加-混合-测量格式导致细胞裂解并产生与存在的ATP量成比例的发光信号。ATP的量与培养物中存在的细胞数成正比。CellTiter-Glo测定产生辉光型发光信号,其半衰期通常大于5小时,取决于细胞类型和使用的培养基。延长的半衰期消除了使用试剂注射器的需要,并为多个板的连续或批量模式处理提供了灵活性。独特的均质格式避免了其他需要多个步骤的ATP测量方法可能引入的误差。

[2088] 每板一式三份测试化合物实施例,并测定抑制活性作为中性和抑制剂对照之间的关系,以百分比计。使用4-参数逻辑模型计算IC_{50}值。

[2089] 表2中列出的化合物实施例显示对刺激的IMR-90细胞的细胞活力没有影响。对IL-6和IL-8分泌的影响如表2所示:

[2090] 表2:对IL-6和IL-8分泌的影响。(空格表示适当的IC_{50}值>10μM或无分泌)

[2091]

实施例	IL-6 分泌 IC_{50}(nM)	IL-8 分泌 IC_{50}(nM)
1	149	245
2	113	303
3	47	53
5	290	483
6	443	205
29	600	489
42	70	85

[2092] 3.大鼠CFA体内模型

[2093] 使用雄性Sprague Dawley大鼠。通过将25μL完全弗氏佐剂(CFA)注射到一只后爪的跖面来诱导机械痛觉过敏。使用压力应用测量装置(Ugo Basile,Gemonio,Italy)测量机械痛觉过敏。简而言之,将线性增加的压力施加到后爪跖侧～50mm^2的区域,直到观察到行为反应(缩爪)或直到压力达到1000gf。行为反应发生时的压力记录为“缩爪阈值”(PWT)。对

每个大鼠,在每个处理组和研究的每个时间点测定CFA注射PWT和对侧PWT。口服施用在二甲基亚砜(DMSO)、聚乙二醇(PEG)和2-羟丙基-β-环糊精(HPCD)(v/v/v=3:20:77)的媒介物中的化合物实施例。大鼠在CFA注射前1小时接受第一剂的每kg体重5mL/kg体重的化合物实施例,在CFA注射后24小时接受第二剂。在CFA注射前约2小时,然后在第二剂化合物实施例后2小时和4小时(即CFA处理后26和28小时),进行机械痛觉过敏测试。数据表示为PWT的曲线下面积(AUC)(在表3中对于媒介物组定义为"给予媒介物后缩爪阈值的AUC(AUC 0-4小时)"或对于化合物实施例定义为"给予药物后缩爪阈值的AUC(AUC 0-4小时)")的平均值±S.D.。通过进行单因素ANOVA然后进行Dunnett事后检验来分析数据。对于小于0.05的p值,结果被认为是统计学上显著的。

[2094] 表3:用化合物实施例3处理后的缩爪阈值

[2095]

实施例	给予媒介物后 2 小时的缩爪阈值	剂量, p.o.	给予化合物后 2 小时的缩爪阈值
3	589±37 gf	0.75 mg/kg	659±20 gf(ns)
3	589±37 gf	3 mg/kg	782±50 gf(****)
3	589±37 gf	15 mg/kg	812±44 gf(****)
3	589±37 gf	60 mg/kg	885±30 gf(****)

[2096] ****p<0.001,Dunnett事后检验,与媒介物组不同

[2097] 表4:用化合物实施例43处理后的缩爪阈值

[2098]

实施例	给予媒介物后 4 小时的缩爪阈值	剂量, p.o.	给予化合物后 4 小时的缩爪阈值
43	562±29 gf	0.75 mg/kg	599±28 gf(ns)
43	562±29 gf	3 mg/kg	610±21 gf(ns)
43	562±29 gf	15 mg/kg	709±18 gf(****)

[2099] ****p<0.001,Dunnett事后检验,与媒介物组不同

[2100] 表5:用化合物实施例71处理后的缩爪阈值

[2101]

实施例	给予媒介物后 2 小时的缩爪阈值	剂量，p.o.	给予化合物后 2 小时的缩爪阈值
71	562±26 gf	0.75 mg/kg	591±20 gf(ns)
71	562±26 gf	3 mg/kg	628±17 gf(ns)
71	562±26 gf	10 mg/kg	742±49 gf(****)

[2102] ****p<0.001,Dunnett事后检验,与媒介物组不同

[2103] 4.用于急性期子宫内膜异位症的大鼠模型

[2104] 用化合物实施例3(剂量:1mg/kg,5mg/kg,15mg/kg,60mg/kg)或单独的媒介物(10%DMSO+90%磷酸盐缓冲盐水(PBS))对雌性Brown Norway大鼠(Charles-River)进行口服处理。2小时后,所有动物在深度麻醉下得到在腹膜腔内移植的6个子宫块。从供体动物获得组织,将其用3μg s.c.雌二醇(E2)预处理2天,以保证子宫组织的标准化条件。动物用化合物实施例3(剂量:1mg/kg,5mg/kg,15mg/kg,60mg/kg)或单独的媒介物(10%DMSO+90%磷酸盐缓冲盐水(PBS))每日一次口服处理。4天后,处死动物并分析作为替代子宫内膜异位症病变组织的移植物的病变活性标记物(炎性细胞因子和增殖标记物)。这种方法模拟子宫内膜异位症的早期炎性期(接近月经)。

[2105] 分析

[2106] 为了进行RNA表达分析,切除病变。在硫氰酸胍中均质化组织后,使用RNeasy mini Kit(Qiagen),利用DNase消化分离RNA。使用SuperScript III First-Strand Synthesis System(Invitrogen),用随机六聚体逆转录1微克RNA。使用7900HT实时PCR系统(Applied Biosystems)进行实时Taqman PCR分析。使用在大鼠中用于增殖细胞核抗原(PCNA)的预先验证的探针和引物(Rn01514538_g1)。TATA结合蛋白(TBP)用作参考管家基因。使用RQ-Manager软件(Applied Biosystems)使用比较CT方法计算相对mRNA水平。

[2107] 对于离体细胞因子分析,处死动物并将组织(子宫内膜异位症病变)在-80℃下冷冻。对于细胞因子提取,使用Precellys 24 Homogenisator以5200rpm将组织在含有蛋白酶抑制剂混合物的300μl PBS中均质化2x20秒。在以13.000U/min离心(Eppendorf)后,根据制造商的方案使用Bio-Plex Pro™大鼠细胞因子24-plex(Bio Rad Assay#171K1001M)或Bio-Plex Pro™小鼠细胞因子23-Plex(Bio Rad Assay#M600009RDPD)分析上清液的细胞因子水平。

[2108] 结果

[2109] 用化合物实施例3每日处理在4天子宫内膜异位症模型中的大鼠降低了增殖标记物的表达和炎性细胞因子的表达(图1-图4)。该模型反映了对急性炎症的影响以及新病变建立期间的情况。病变已经粘附在腹膜组织上。观察到组织的强血管化。

[2110] 5.用于晚期子宫内膜异位症的大鼠模型

[2111] 用化合物实施例3(剂量:5mg/kg,30mg/kg,60mg/kg)或单独的媒介物(10%DMSO+90%磷酸盐缓冲盐水(PBS))处理雌性Brown Norway大鼠(Charles-River)。2小时后,所有动物在深度麻醉下得到在腹膜腔内移植的6个子宫块。从供体动物获得组织,将其用3μg

s.c.雌二醇预处理2天,以保证子宫组织的标准化条件。动物用化合物实施例3(剂量:5mg/kg,30mg/kg,60mg/kg)或相应的媒介物(10%DMSO+90%磷酸盐缓冲盐水(PBS))每日一次口服处理。15天后,处死动物并分析作为替代子宫内膜异位症病变组织的移植物的病变活性标记物(炎性细胞因子)。这种方法模拟对子宫内膜异位症中确定的炎症的长期影响。

[2112] 分析

[2113] 对于离体细胞因子分析,处死动物并将组织(子宫内膜异位症病变)在-80℃下冷冻。对于细胞因子提取,使用Precellys 24 Homogenisator以5200rpm将组织在含有蛋白酶抑制剂混合物的300μl PBS中均质化2x20秒。在以13.000U/min离心(Eppendorf)后,根据制造商的方案使用Bio-Plex Pro™大鼠细胞因子24-plex(Bio Rad Assay#171K1001M)或Bio-Plex Pro™小鼠细胞因子23-Plex(Bio Rad Assay#M600009RDPD)分析上清液的细胞因子水平。

[2114] 结果

[2115] 用化合物实施例3每日处理在15天子宫内膜异位症模型中的大鼠降低了病变中炎性细胞因子的表达(图5-图6)。这表明用化合物实施例3处理减少了子宫内膜异位症模型中的炎性病变活性,所述子宫内膜异位症模型模拟确定子宫内膜异位症病变的阶段。因此,应该极力减弱由引起疼痛感的白细胞介素对子宫内膜异位症病变周围的高度神经支配的腹膜组织的刺激。

[2116] 6.用于腹膜炎的小鼠模型

[2117] 将表达人B1受体、缺乏特异性产生的鼠B1受体的黑6(B6)-小鼠(B6-hBDKRB1<tm1Arte>/N)用于巯基乙酸盐诱导的腹膜炎模型以测试缓激肽B1受体拮抗作用对腹膜炎症和相关白细胞运输(反映了引起子宫内膜异位症的作用模式)的影响。

[2118] 方法

[2119] 在i.p.施用1ml 4%巯基乙酸盐培养基(在无菌PBS中,成熟>4周)之前1小时,用化合物实施例3(剂量:30mg/kg,100mg/kg)或单独的相应的媒介物(10%DMSO+90%磷酸盐缓冲盐水(PBS))口服处理动物。在诱导腹膜炎后3小时和24小时重复用媒介物或化合物实施例3的处理。诱导腹膜炎后24小时,处死动物并进行腹膜液灌洗。通过如下的过氧化物酶活性测定分析所得的灌洗液的过氧化物酶活性,其反映腹膜腔中活化的中性粒细胞的数量:

[2120] 四甲基联苯胺(TMB)二盐酸盐用作过氧化物酶的敏感色原底物。

[2121] 为了将TMB转化为TMB二盐酸盐,将34μl的3.7%盐酸(等摩尔)加入到5mg TMB中。

[2122] 然后加入1ml DMSO。将该储备溶液以1:100的比率缓慢加入到乙酸钠-柠檬酸缓冲液(0.1mol/l,pH6)中。将200μl该TMB溶液、40μl均质化样品(匀浆缓冲液含有0.5%HTAB和10mM MOPS)和25μl的1mM H_2O_2加入微量滴定板中以开始反应。

[2123] 该反应在30min后用45μl的1N H_2SO_4终止并充分搅拌。

[2124] 在ELISA读板仪中在450nm处在25℃下针对未添加样品匀浆的所有溶液的混合物监测光密度(OD)的变化。绝对消光数用于表达过氧化物酶活性。

[2125] 结果

[2126] 化合物实施例3显著降低了腹膜炎模型中对中性粒细胞流入发炎组织具有特异性的信号(图7)。在表达人B1受体、缺乏特异性产生的鼠B1受体的小鼠中显示该结果。

[2127] 7.用于糖尿病性神经病变(糖尿病性神经性疼痛,糖尿病引起的神经变性)的大鼠

STZ模型

[2128] 链脲佐菌素(STZ)糖尿病大鼠是最广泛研究的糖尿病性神经病变动物模型。动物迅速发展异常性疼痛和痛觉过敏。在STZ-大鼠中也证实了皮肤活组织检查中神经传导速度降低以及表皮内神经纤维(IENF)的丧失。

[2129] 使用雄性Sprague-Dawley大鼠(~200g)。通过静脉注射链脲佐菌素(55mg/kg;第0天)使它们患糖尿病。4天之后(第4天),通过从尾静脉获得血液样品并通过使用葡萄糖监测器测量葡萄糖浓度,在注射STZ的大鼠中确认糖尿病。只有STZ处理的血浆-葡萄糖>260mg/dl的大鼠被认为患“糖尿病”。从第4天到第40天每天记录大鼠的体重。

[2130] 将72只动物随机分配到不同组(每组12只大鼠)。

[2131] 药物处理

[2132] 在10%DMSO/PBS(v/v)中制备化合物实施例3。制备浓度为3、15和60mg/ml的化合物,以5ml/kg的剂量体积口服(p.o.)施用。从第4天到第40天每天(每天两次:早上和下午)进行处理。在进行行为测量的当天,在评估前60min给予化合物或媒介物。在进行电生理学测量的当天,在评估后进行处理。

[2133] 对于镇痛的阳性对照,将吗啡溶解在0.9%NaCl中,并在测试前45min以3mg/kg的剂量皮下(s.c.)施用。

[2134] 实验计划:

[2135] -第0天:除注射STZ媒介物的对照组外,所有组均通过注射STZ诱导糖尿病

[2136] -第4天:监测所有组的血糖,并开始处理除吗啡组外的所有组。在第4天,大鼠只接受晚上处理。

[2137] -第10天:所有组进行冷和热异常性疼痛测试。在评估前60min给予处理。在那一天,减少早上和晚上处理之间的时间。

[2138] -第21天:所有组进行机械痛觉过敏测试。在评估前60min给予化合物或媒介物。在那一天,减少早上和晚上处理之间的时间。

[2139] -第22天:吗啡组中的大鼠终止。

[2140] -第25-26天:测量感觉神经传导速度(SNCV)。在那一天,大鼠只接受晚上处理。

[2141] -第39-40天:测量感觉神经传导速度(SNCV)。在那一天,大鼠只接受晚上处理。

[2142] -第41天:来自所有大鼠的皮肤活组织检查(每组7只大鼠的皮肤活组织检查的组织学处理和免疫染色大约需要4周)。

[2143] 在第10天进行冷板测试

[2144] 将动物置于冷平台(0-1℃)上的玻璃圆筒中。记录第一次反应(爪子快速移动,小跳跃)前的潜伏期,最大时间为30秒。结果可见于表6。

[2145] 在第10天进行温板测试

[2146] 将动物置于调节至42℃的热板上的玻璃圆筒中。记录第一次反应(抬爪或舔爪,跳跃或跳动以逃避热量)的潜伏期。结果可见于图8和表6。

[2147] 化合物实施例,特别是化合物实施例3,在神经性疼痛的所有终点(温/冷/机械)中显示出显著效果。

[2148] 爪压力测试

[2149] 爪压力测试用于评估动物响应于有害机械刺激的痛觉过敏。使用Randall-

Selitto爪压力装置(Bioseb,France)量化伤害感受性屈曲反射,所述装置将线性增加的机械力施加到大鼠后爪的背部。机械伤害感受阈值定义为大鼠缩回其爪的力(以克计)。截止压力设定为250克。结果可见于表6。

[2150] 电生理测量(SNCV)

[2151] 使用Keypoint Electromyograph(EMG)(Medtronic,France)进行SNCV的电生理学记录。通过腹膜内注射60mg/kg盐酸氯胺酮和4mg/kg甲苯噻嗪麻醉大鼠。在尾部记录SNCV。如下放置电极:将记录针电极插入尾巴根部附近,并将刺激针电极放置在朝向尾巴末端距离记录电极约50mm处。接地针电极插入记录电极和刺激电极之间。用一系列20脉冲(0.2ms)以12.8mA的强度刺激尾神经。速度表示为m/s。

[2152] 表6:在用化合物实施例3处理后第10天和第21天的STZ模型中的结果概述

[2153]

组	第10天			第21天	
	重量(g)	温板潜伏期(s)	冷板潜伏期(s)	重量(g)	爪压力(g)
媒介物/媒介物	295	21,29	30,00	389	195
媒介物/媒介物	313	27,53	27,69	426	190
媒介物/媒介物	309	23,12	22,44	410	180
媒介物/媒介物	302	30,00	22,38	396	175
媒介物/媒介物	280	21,74	21,19	356	250
媒介物/媒介物	303	24,72	27,50	390	170
媒介物/媒介物	266	25,57	20,42	340	145
媒介物/媒介物	302	24,89	24,02	398	180
媒介物/媒介物	309	24,89	23,38	406	215
媒介物/媒介物	286	28,71	24,28	365	135
媒介物/媒介物	288	22,42	22,10	380	165
媒介物/媒介物	274	19,25	19,21	353	245
STZ/媒介物	308	15,31	17,78	395	75
STZ/媒介物	256	16,09	16,53	305	85
STZ/媒介物	255	18,03	18,50	290	80
STZ/媒介物	261	21,59	9,81	323	135

STZ/媒介物	256	11,58	15,22	310	85
STZ/媒介物	236	17,06	12,84	280	100
STZ/媒介物	237	12,01	16,91	285	70
STZ/媒介物	268	17,69	18,62	315	85
STZ/媒介物	263	15,84	21,62	318	105
STZ/媒介物	220	18,21	20,65	225	110
STZ/媒介物	246	18,97	18,65	284	115
STZ/媒介物	246	22,13	26,00	293	105
STZ/实施例3 3mg/kg	265	19,71	14,39	321	125
STZ/实施例3 3mg/kg	250	21,41	14,46	314	150
STZ/实施例3 3mg/kg	246	22,31	22,78	282	105
STZ/实施例3 3mg/kg	271	20,16	15,84	354	150
STZ/实施例3 3mg/kg	257	14,49	16,87	305	125
STZ/实施例3 3mg/kg	252	17,12	16,18	300	105
STZ/实施例3 3mg/kg	271	22,29	21,38	285	105
STZ/实施例3 3mg/kg	223	17,89	20,52	264	115
STZ/实施例3 3mg/kg	248	23,35	17,93	294	140
STZ/实施例3 3mg/kg	265	17,89	15,23	293	125
STZ/实施例3 3mg/kg	249	24,72	26,66	278	100
STZ/实施例3 3mg/kg	257	21,04	23,47	293	105
STZ/实施例3 15mg/kg	251	21,21	22,94	307	100
STZ/实施例3 15mg/kg	253	17,56	18,19	308	125
STZ/实施例3 15mg/kg	237	30,00	23,62	288	135
STZ/实施例3 15mg/kg	233	23,09	18,66	282	120
STZ/实施例3 15mg/kg	247	23,47	20,23	306	110
STZ/实施例3 15mg/kg	234	19,44	19,51	273	125
STZ/实施例3 15mg/kg	258	28,47	23,02	300	135
STZ/实施例3 15mg/kg	235	15,88	17,08	278	110
STZ/实施例3 15mg/kg	226	24,82	24,66	235	85
STZ/实施例3 15mg/kg	246	20,31	24,25	274	105
STZ/实施例3 15mg/kg	275	27,35	20,00	333	110

[2154]

[2155]

STZ/实施例3 60mg/kg	240	24,69	15,60	323	165
STZ/实施例3 60mg/kg	218	21,32	17,29	241	95
STZ/实施例3 60mg/kg	227	18,69	19,84	295	115
STZ/实施例3 60mg/kg	243	21,23	14,52	303	140
STZ/实施例3 60mg/kg	230	28,84	13,66	300	115
STZ/实施例3 60mg/kg	233	18,84	22,28	270	120
STZ/实施例3 60mg/kg	267	30,00	24,12	312	110
STZ/实施例3 60mg/kg	249	23,02	21,12	289	110
STZ/实施例3 60mg/kg	221	20,56	17,48	285	115
STZ/实施例3 60mg/kg	260	26,94	22,45	324	190
STZ/实施例3 60mg/kg	229	20,31	16,59	266	110
STZ/实施例3 60mg/kg	239	17,88	20,21	286	105

[2156] 8.大鼠坐骨神经的慢性压迫性损伤(CCI)(用于神经性疼痛的模型)

[2157] 本研究的目的是评估化合物实施例在大鼠的由坐骨神经的慢性压迫性损伤(CCI)诱导的神经性疼痛模型中的治疗效果。

[2158] 该研究的原理是基于用于研究大鼠疼痛的慢性压迫性损伤模型(Dias QM等人,An improved experimental model for peripheral neuropathy in rats,Braz J Med Bioi Res 2013;46:253-256;Bennett GJ和Xie YK,A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man,Pain 1988;33:87-107;Farghaly HS等人,The effects of dexmedetomidine alone and in combination with tramadol or amitriptyline in a neuropathic pain model,Pain Physician,2014;17(2):187-195;以及Deseure K和Hans GH,Chronic Constriction Injury of the Rat's Infraorbital Nerve(IoN-CCI)to Study Trigeminal Neuropathic Pain,J Vis Exp.2015;(103).doi:10.3791/53167)。

[2159] 通过在总坐骨神经(common sciatic nerve)周围松散地放置收缩性结扎线,在成年大鼠中产生外周单神经病变。这些大鼠的术后行为表明产生痛觉过敏、异常性疼痛和可能的自发性疼痛(或触物感痛)。术后第二天,对有害辐射热的痛觉过敏反应明显,持续超过2个月。还存在对化学性疼痛的痛觉过敏反应。异常性疼痛的存在是由通过站立在无害的冷却金属地板上或通过无害的机械刺激和通过大鼠坚持将后爪保持在防御位置而引起的疼痛反应来推断的。使用这种动物模型进行的实验可以促进我们对人类神经病性疼痛病症的神经机制的理解(Bennett GJ和Xie YK,A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man,Pain 1988;33:87-107)。

[2160] 药物处理

[2161] 将各个化合物实施例称入小瓶中,向小瓶中加入少量媒介物(DMSO/水(5/95)(v/v))直至物质被覆盖。缓慢搅拌悬浮液直至看不到更大的粉末聚集体,然后在连续搅拌下逐步加入剩余的媒介物,直至以5ml/kg体重的剂量体积达到各自的最终剂量水平。在连续搅

拌下形成均匀的悬浮液。每周新鲜制备悬浮液。根据下表将待测化合物实施例、作为阴性对照的媒介物和作为阳性对照的普瑞巴林、度洛西汀和/或加巴喷丁的剂量施用于完整雄性大鼠-Sprague Dawley.

[2162] 表7:给药方案

[2163]

组代码	组大小*	处理	途径	剂量水平 (mg/kg)	给药方案	测试方案
1	N=13	媒介物 (阴性对照)	p.o.	NA	QD; 从研究第14天开始直到第25天	Von Frey测试和冷板***测试，在研究第-1天(基线)、第13天(纳入，仅VF)、第14、18和23天，AM给药后2小时 Hargreaves测试，在研究第-1天(基线)、第15、19和24天，上午给药后2小时
2	N=13	化合物实施例 (盲法)		3		
3	N=13	化合物实施例 (盲法)		15		
4	N=13	化合物实施例 (盲法)		60		
5	N=13	普瑞巴林 (阳性对照/护理标准)		15		
6	N=13	度洛西汀 (阳性对照)		30		

[2164]

7	N=13	吗啡 (阳性技术对照)	i.p.+ p.o.	5	在测试日	Von Frey测试和冷板***测试，在研究第-1天 (基线)、第13天(纳入，仅VF)、第14、18和23天，AM给药后45 min Hargreaves测试，在研究第-1天(基线)、第15、19和24天，给药后45 min

[2165] 表8:处理方案

[2166]

研究日	进行的工作和测试
第-3天和-2天	1. 习惯于Von Frey装置。
-1	1. 体重测量(基线)。 2. Von Frey响应测量(基线)。 3. 冷异常性疼痛测量(基线)。 4. Hargreaves测量(基线)。
0	1. CCI运行。
7	1. 体重测量(所有组)。
13	1. Von Frey响应测量(纳入)。 2. 小组选择。
14	1. 体重测量(所有组)。 2. 在von Frey 和冷异常性疼痛测试前45 min施用吗啡。 3. 媒介物和测试物施用(上午(AM)给药)。 4. 在吗啡给药后45 min或在化合物实施例/媒介物AM给药后2小时进行Von Frey和冷异常性疼痛测试。 5. 媒介物和测试物施用(晚上(PM)给药)。

[2167]

15	1. 在Hargreaves测试前45 min施用吗啡。 2. 媒介物和测试物施用(AM给药)。 3. 在吗啡给药后45 min或在TI/媒介物AM给药后2小时进行Hargreaves测试。 4. 媒介物和测试物施用(PM给药)。
16-17	1. 每日两次(每天两次(BID))或每日一次(QD)施用媒介物和测试物。
18	1. 在von Frey和冷异常性疼痛测试前45 min施用吗啡 2. 媒介物和测试物施用(AM给药)。 3. 在吗啡给药后45 min或在TI/媒介物AM给药后2小时进行Von Frey和冷异常性疼痛测试。 4. 媒介物和测试物施用(PM给药)。
19	1. 在Hargreaves测试前45 min施用吗啡 2. 媒介物和测试物施用(AM给药)。 3. 在吗啡给药后45 min或在TI/媒介物AM给药后2小时进行Hargreaves测试。 4. 媒介物和测试物施用(PM给药)。
20	1. BID或QD施用媒介物和测试物。
21	1. 体重测量(所有组)。 2. BID或QD施用媒介物和测试物。
22	1. BID或QD施用媒介物和测试物。
23	1. 在von Frey、冷异常性疼痛和Hargreaves测试前45 min施用吗啡。 2. 媒介物和测试物施用(AM给药)。 3. 在吗啡给药后45 min或在TI/媒介物AM给药后2小时进行Von Frey、冷异常性疼痛和Hargreaves测试。 4. 媒介物和测试物施用(PM给药)。

[2168]

24	1. 在Hargreaves测试前45 min施用吗啡 2. 媒介物和测试物施用(AM给药)。 3. 在吗啡给药后45 min或在TI/媒介物AM给药后2小时进行Hargreaves测试。 4. 媒介物和测试物施用(PM给药)。
25	1. 媒介物和测试物施用。 2. 终止: -TI施用后2小时血浆出血。 -器官收集。

[2169] 神经性疼痛诱导

[2170] 通过氯胺酮钠35mg/kg腹膜内(i.p.或IP)和盐酸甲苯噻嗪8mg/kg IP的组合麻醉动物。在麻醉下,将大鼠置于俯卧位,并将左侧坐骨神经暴露于股骨关节上方的位置。用羊肠线4-0缝合材料对坐骨神经施加三个松散结。然后用夹子封闭皮肤。

[2171] 纳入/排除标准

[2172] 在将动物置于其实验组之前,在术后第13天进行动物的选择。在Von Frey测试之后手术腿的疼痛阈值≤15g并且响应于冷刺激的缩回时间<基线的动物包括在该研究中。

[2173] 临床观察

[2174] 观察动物的毒性/不良症状:在给药后60min内连续观察,并且在处理后2小时内特别注意。此后,每天观察动物一次直至研究终止。

[2175] 体重:

[2176] 在研究第-1天测量体重以用于基线值,然后在研究第7、14和21天再次测量体重。

[2177] 疼痛反应评估

[2178] 机械性异常性疼痛评估(Von Frey测试):

[2179] 使用Von Frey装置(Touch Test®)评估对触觉刺激的异常性疼痛反应。将大鼠置于围栏中并安置在金属网表面上,但允许其自由移动。大鼠的小屋被红色玻璃纸覆盖,以减少环境干扰。测试在探索行为停止后开始。该组Von Frey单丝提供了实际力的近似对数标度和感知强度的线性标度。

[2180] 工作原理:当给定长度和直径的纤维尖端以直角压在皮肤上时,只要研究人员继续推进探针直到纤维弯曲,施加的力就会增加。在纤维弯曲之后,探针继续前进,导致纤维弯曲更多,但不施加额外的力。

[2181] 表9:尺寸和施加力的组合

[2182]

大小 (10*力 (mg))的 Log^{10}	力(g)
1.65	0.008
2.36	0.02
2.44	0.04
2.83	0.07
3.22	0.16
3.61	0.40
3.84	060
4.08	1.00
4.17	1.40
4.31	2.00
4.56	4.00
4.74	6.00
4.93	8.00
5.07	10.0
5.18	15.0
5.46	26.0
5.88	60.0
6.10	100
6.45	180
6.65	300

[2183] 当爪子意外接触时,啮齿动物表现出缩爪反射。在鼠脚的跖面上使用Touch Test™Sensory Evaluator。动物将通过拉回爪子来指示感觉。引起缩爪反射所需的最小力被认为/指定为参考值。为了实现缩爪,所施加的压力有时高于60g,通常需要研究人员用

Von Frey施加足够的压力来实际举起正常(naive)动物的爪子。诱导缩回所需的力的减少指示异常性疼痛,因为施加的力是在正常条件下的非疼痛刺激。在研究第-1、13天,研究第14、18和23天(在TI/媒介物AM给药后2小时或在吗啡给药后45min)进行Von Frey测试。

[2184] 冷板评估

[2185] 将动物置于冷板装置上(2±1℃,记录直到观察到第一次反应的时间)。在研究第-1天测量冷板以用于基线值,然后在研究第14、18和23天(在TI/媒介物AM给药后2小时或在吗啡给药后45min)再次测量冷板。

[2186] 使用热刺激测量痛觉过敏(Hargreaves法)

[2187] 使用跖测试37370装置(UGO BASILE)测试热痛觉过敏。将每只大鼠置于玻璃地板顶部的塑料盒(W100×L200×H145mm)内。地板下的光束瞄准右(手术)后爪的跖面。一旦光束被触发,就启动计时器。表面温度上升导致动物移动脚。此时停止计时器。移动脚的潜伏期以秒记录。通过大约12秒的正常爪的潜伏期和30秒的截止潜伏期来调节光的强度。每只动物的缩回潜伏期定义为热痛阈值。在研究第-1天测量热痛觉过敏以用于基线值,然后在研究第15、19和24天(TI/媒介物AM给药后2小时或吗啡给药后45min)再次测量热痛觉过敏。

[2188] 数据整理

[2189] 评估主要基于机械异常性疼痛、冷板测量和使用热刺激的痛觉过敏测量的平均值±SEM。使用适当的统计学检验将每个处理组与相关的媒介物组进行比较。

[2190] 统计分析

[2191] 数值结果作为平均值和平均值的标准偏差或标准误差给出。使用GraphPad Prism 5软件或其更新版本,对结果进行t检验或ANOVA分析,然后在适当的时候在各组之间进行对比分析。

[2192] 9.在使用机械和热刺激的神经性疼痛的SNL模型中的镇痛作用

[2193] 神经性疼痛是一种严重的慢性疼痛病况,可以作为糖尿病、疱疹或神经损伤的并发症发生。神经性疼痛的症状包括自发发生的疼痛和响应于触摸发生的疼痛。实际上,对于一些患者来说,即使是轻微触摸也可能是痛苦的事件。这种疼痛(轻触或刷牙后的异常疼痛)称为机械性异常性疼痛。

[2194] 该项目的目标是在神经性疼痛的脊神经结扎(SNL)模型中测试化合物实施例对慢性神经性疼痛,例如下腰痛的处理。选择SNL模型是因为其作为神经性疼痛的可靠且可重复的模型被广泛接受(Kim SH和Chung JM(1992)An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat.Pain 50:355-63)。手术后,动物在一只后爪中形成与人类病况相似的疼痛状态。测试了实验处理对这种疼痛状态的影响。

[2195] 通过L5和L6脊神经的紧密结扎诱导神经性疼痛。使用VF单丝评估机械性异常性疼痛,并使用冷板评估热伤害感受。在第0天(SNL手术后17±3天),在给予测试物之前评估机械性异常性疼痛和热伤害感受。在第0、4和9天,在给药后约2小时评估机械性异常性疼痛和热伤害感受。

[2196] 药物处理

[2197] 将化合物称入小瓶中,加入少量媒介物(DMSO/水(5/95)(v/v))(直至物质被覆盖)。缓慢搅拌悬浮液直至看不到更大的粉末聚集体,然后在连续搅拌下逐步加入剩余的媒

介物直至达到5ml/kg体重的最终剂量体积。在连续搅拌下形成均匀的悬浮液。每周新鲜制备悬浮液。根据下表将待测化合物实施例、作为阴性对照的媒介物和作为阳性对照的普瑞巴林、度洛西汀和/或加巴喷丁的剂量施用于完整雄性大鼠-Sprague Dawley。

[2198] 表10:

[2199]

组#	处理	动物数量	剂量(mg/kg)	媒介物	施用天数/频率
1	媒介物	10	NA	DMSO/水(5:95)(v/v)	QD，10 天
2	化合物实施例	10	3	DMSO/水(5:95)(v/v)	QD，10 天
3	化合物实施例	10:	15	DMSO/水(5:95)(v/v)	QD，10 天
4	化合物实施例	10	60	DMSO/水(5:95)(v/v)	QD，10 天

[2200]

5	普瑞巴林(阳性对照/护理标准)	10	15	DMSO/水(5:95)(v/v)	SID，10 天
6	度洛西汀(阳性对照)	10	30	DMSO/水(5:95)(v/v)	SID，10 天
7	加巴喷丁(阳性技术对照)	10	100	水	SID，10 天

[2201] 机械性异常性疼痛-大鼠(von Frey测试;VF)

[2202] 在第0天、第4天和第9天,受伤前、给药前、给药后

[2203] 根据升降法(Chaplan,S.R.,F.W.Bach,J.W.Pogre,J.M.Chung,和T.L.Yaksh."Quantitative Assessment of Tactile Allodynia in the Rat Paw."J.Neurosci.Meth.53.1(1994):56-63),使用具有不同硬度(0.4、0.6、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0和15g)的8根Semmes-Weinstein细丝(Stoelting©;Wood Dale,IL,USA)测量机械性异常性疼痛。将动物置于金属网表面上的各个丙烯酸室中,并在测试前使其适应环境至少15分钟。每根细丝垂直于跖面以足够的力存在以引起对爪的轻微屈曲并保持约6秒或直至注意到阳性响应(爪子急剧缩回)。用2.0克细丝开始测试。在没有缩爪响应的情况下,会出现下一个更强烈的刺激。在缩爪的情况下,使用下一个较弱的刺激。重复该过程,直到获得响应的初始变化(无响应到阳性响应或阳性响应到无响应)之后的4个响应。如果动物在达到最强的细丝后没有响应,或者如果动物在达到最弱的细丝后作出响应,则在该时间点停止测试。使用下式计算50%响应阈值:

[2204] 50%响应阈值(g)＝(10(Xf+kδ))/10,000

[2205] Xf＝所用最终von Frey细丝的值(以对数单位计)

[2206] k＝阳性/阴性响应模式的表值(Chaplan等人,1994,附录1,第62页)

[2207] δ＝刺激之间的平均差异(以对数单位计)

[2208] 在每个时间点测定每个处理组的每只爪的平均值和平均值的标准误差(SEM)。

[2209] 热伤害感受(冷板;CP)

[2210] 在第0天、第4天和第9天,受伤前、给药前、给药后

[2211] 使用冷板装置(CP,IITC Life Science;Woodland Hills,CA)测量冷板潜伏期。在测试之前使动物适应测试室至少15min。将冷板表面冷却至4℃±1℃的温度。将动物单独放置在透明丙烯酸围栏中的冷板上并启动计时器。在第一次观察到疼痛反应行为(舔后爪、后爪轻弹、发声或跳跃)时记录冷板潜伏期值。在每个时间点对每只动物进行一次读数,并且使用30秒的最大截止潜伏期来防止对动物的伤害。在每个时间点测定每个处理组的平均值和平均值的标准误差(SEM)。

[2212] 10.体内佐剂诱导的关节炎(AIA)模型

[2213] AIA模型的特征在于快速发作并进展为多关节炎症。注射CFA后,关节炎的体征通常在第10天和第14天之间发生。通常,该疾病是严重的并且导致永久性关节畸形,包括关节强直。关节肿胀、淋巴细胞浸润和软骨退化是人类自身免疫性关节炎的共同特征。

[2214] 为了确定化合物实施例的抗炎活性,检查它们在关节炎模型中的体内功效。为此目的,在第0天将100μl完全弗氏佐剂(CFA)溶液(结核分枝杆菌H37Ra[Difo Lab,Cat.No.231141],其溶解于不完全弗氏佐剂[Difco Lab,Cat.No.263910])皮下施用至各雄性Lewis大鼠(约100至125g,Charles River Laboratories,Germany)的尾根部。每组中有n=8只大鼠。健康对照组和仅用媒介物处理的疾病对照组均包括在该研究中。每个对照组仅用化合物实施例的媒介物(5%DMSO/95%PBS)进行口服(p.o.或PO)处理。溶解于媒介物中的不同剂量的化合物实施例的处理以预防方式进行,即,从第0天开始并且持续至第20天(研究结束)每日口服施用。在第0天,根据疾病活动性评分(基于得分系统的关节炎严重程度的评级)确定动物的起始状况。在这里,根据关节炎症的程度(红斑包括关节肿胀的存在),对于两只后爪获得从0到4的得分(0=无;1=轻微;2=中度;3=明显;4=严重)并总结为一个单一的值。在实验期间,从第8天(此时动物首先表现出关节炎的体征)开始每天测定疾病活动性评分和由此的化合物实施例的处理效果,直到研究结束(第20天)。另外,通过使用自动卡尺(Bayer AG,Germany)测量后爪踝关节的矢状径x横向径[以mm^2计]来检测关节肿胀的程度。接下来,使用自动握力测试仪(IITC Life Science Inc.,USA)评估作为痛觉过敏的量度的握力。

[2215] 使用单因素Anova(ANOVA;方差分析)和通过多参考分析(Dunnett-检验)与对照组比较进行所有参数的获得结果的统计分析。

[2216] 结果

[2217] 测试的化合物实施例3在佐剂诱导的关节炎(AIA)模型中显示出明显的剂量依赖性。通过使用化合物实施例3以60mg/kg每天一次口服处理显著抑制大鼠AIA的严重程度。化合物实施例3的这种抗炎作用在图14中通过降低疾病活动性评分(14A)和关节肿胀程度(14B)来显示。接下来,观察到化合物实施例3对痛觉过敏的抑制作用,如图15中通过握力增加所示。

[2218] 11.等容膀胱收缩模型(大鼠)

[2219] 该研究的目的是测试化合物实施例对膀胱功能的功效,特别是对收缩频率/收缩间的间隔和收缩量级/收缩幅度的功效。

[2220] 进行等容膀胱测量的实验设置改编于先前描述的方案(Yoshiyama M,de Groat WC.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 280:R1414-R1419,2001)。

[2221] 与正常的未处理大鼠的膀胱相比,在进行等容膀胱收缩模型后从大鼠移除的膀胱

中的基因表达分析已证实与BDKRB2相比BDKRB1的强存在和靶诱导。免疫组织化学也证实收缩后大鼠膀胱中存在BDKRB1。

[2222] 简言之,雌性Sprague Daley大鼠(~200g)在实验室大鼠的正常条件下以12:12小时光照:黑暗循环饲养。在乌拉坦麻醉(1.2g/kg i.p.)的大鼠上进行实验。对于化合物实施例的静脉内施用,将PE-50导管插入颈静脉。将经尿道膀胱导管(PE-50)连接到三通阀,该三通阀连接到一侧的压力传感器和另一侧的输注泵(B.Braun)。压力传感器通过放大器(均来自ADInstruments)连接到数据采集软件程序(LabChart,ADInstruments)和计算机,以与尿道出口结扎等容地记录膀胱压力。经由膀胱导管和输液泵通过增量的生理盐水(3ml/h)填充膀胱直至发生自发性膀胱收缩。对于等容记录,将输尿管在远端系住并切开,并结扎尿道出口。记录至少五个循环的等容膀胱收缩,之后将化合物实施例或单独的媒介物(PEG400/水(50/50(v/v)))通过导管以不同剂量在颈静脉中施用。化合物施用后约2min,记录接下来的9个收缩循环。通过使用GraphPad Prism 7程序比较化合物施用之前和之后的平均值来计算记录的膀胱压力和膀胱收缩的收缩幅度和收缩间的间隔的变化。

[2223] 结果

[2224] 在等容膀胱收缩(IBC)模型中,与媒介物相比,所测试的化合物实施例3(1mg/kg和15mg/kg)的单一治疗性管饲在延长收缩间的间隔(ICI)方面显示出显著的效力(图5),而膀胱收缩的最大压力保持不变(图6)。数据显示为每组8-11只大鼠的平均值+/-SEM。单侧Mann-Whitney U检验,与媒介物组相比*p<0.05。

[2225] 12.环磷酰胺诱导的膀胱过度活动症和膀胱炎(大鼠)

[2226] 本研究的目的是测试化合物实施例对环磷酰胺处理大鼠的膀胱过度活动症以及间质性膀胱炎和膀胱疼痛综合征的功效。

[2227] 实验设置改编于先前描述的方案(Lecci A等人,Br J Pharmacol 130:331-38,2000)。

[2228] 与正常的未处理大鼠的膀胱相比,在环磷酰胺(100mg/kg和150mg/kg i.p.)诱导后从大鼠移除的膀胱中的基因表达分析已证实与BDKRB2相比BDKRB1的强存在和靶诱导。免疫组织化学也证实模型诱导后大鼠膀胱中存在BDKRB1。BDKRB1激动剂(des-Arg9-缓激肽)在由先前环磷酰胺(150mg/kg i.p.)处理的大鼠制备的分离膀胱条中诱导强烈的和剂量依赖性的收缩,并在该模型中证实了BDKRB1的功能。

[2229] 简言之,雌性Sprague Daley大鼠(~200g)在实验室大鼠的正常条件下以12:12小时光照:黑暗循环饲养。称重大鼠,将测试的化合物实施例溶解于相关媒介物(例如DMSO/水)(5/95)(v/v)中,并在通过i.p.注射施用环磷酰胺(150mg/kg)前一小时通过口服管饲以不同浓度施用。另外在施用环磷酰胺后1.5小时,将每只大鼠转移到代谢笼中,并记录接下来15小时的排尿频率。通过与代谢笼连接的塑料管收集总尿量(ml)。尿液收集管连接到重量敏感传感器和压力传感器,其通过放大器(ADInstruments)连接到数据采集软件程序(LabChart,ADInstruments)和计算机。记录每小时的排尿情况,并且用GraphPad Prism 7程序计算每只动物在排尿平台期(转移到代谢笼后4到10小时)期间的曲线下面积(AUC)。在实验结束时,将大鼠称重并在异氟烷麻醉下杀死,取出膀胱并称重。将膀胱的湿重针对每只大鼠100g体重标准化,并使用GraphPad Prism 7程序进行分析。

[2230] 结果

[2231] 与媒介物(DMSO/PBS)相比,测试化合物实施例3(15mg和60mg/kg)的预防性单一管饲显示出减少每小时排尿次数的效力(图9),并且两种测试剂量都显著降低了排尿平台期(转移到代谢笼后4-10小时)期间计算的AUC(图10)。与媒介物处理相比,化合物实施例3(60mg/kg)显著降低了针对100g大鼠体重标准化的膀胱重量(图11)。数据显示为每组14-15只大鼠的平均值+/-SEM。单侧t检验,与媒介物组相比*p<0.05。

[2232] 13.组织浴槽系统中的孤立膀胱条(大鼠)

[2233] 本研究的目的是测试化合物对BDKRB1激动剂诱导的膀胱条收缩的预防和治疗性减弱的功效。

[2234] 通过将NaCl(34.5g)、$NaHCO_3$(10.5g)、葡萄糖(9.9g)、$MgSO_4$(1.5g)和KH_2PO_4(0.8g)加入到4984.65ml的水中,搅拌并加入8.5ml的10%KCL水溶液(m/v)和6.85ml的20%$CaCl_2$水溶液(m/v)来新鲜制备5l的Krebs-Ringer溶液。在实验开始之前,将溶液在组织浴槽系统(DMT,DMT750TOBS)中预热至37℃。

[2235] 取出用于比较的正常大鼠(Sprague Dawley,雌性,Charles River Sulzfeld)和环磷酰胺(150mg/kg,i.p.,sigma aldrich)预处理大鼠(Sprague Dawley,雌性,Charles River Sulzfeld)的膀胱后,从膀胱中切出膀胱条(约2×8mm)并在玻璃组织浴槽中以1-5g的静息张力安装,同时浴槽用碳合气(95%O_2和5%CO_2)连续鼓泡并在37℃恒温。使用等长张力传感器(DMT)测量膀胱条的收缩反应,并使用数据采集系统(PowerLab和LabChart 8软件,ADInstruments)记录。

[2236] 平衡2小时后,用KCl 50mM处理组织以检查活力。

[2237] 在实验之前或结束时,将1μM碳酰胆碱加入组织浴槽中,以引起最大收缩反应,并在孵育5分钟后将其洗掉。

[2238] a)预防性实验设置:例如在30min静息期后,将单一浓度(例如0.5μM)的des-Arg^9-缓激肽(BDKRB1激动剂(sigma aldrich))加入组织浴槽中,孵育例如20min,测量收缩性并设定为100%。在洗掉BDKRB1激动剂和另外例如60min的静息期后,将不同浓度的待测化合物实施例(化合物实施例的每个浓度在新鲜膀胱条上测试,每个膀胱条不重复测量)加入组织浴槽并孵育例如15min。加入Des-Arg9-缓激肽(例如0.5μM),孵育例如20min并洗掉。测量化合物对由des-Arg^9-缓激肽诱导的膀胱条的收缩反应的抑制作用,并表示为“des-Arg9-缓激肽诱导的收缩平台的抑制百分比”。计算化合物的IC_{50}值。通过GraphPad Prism 7程序进行数据分析和生成剂量-反应曲线。

[2239] b)治疗性实验设置:例如在30min静息期后,将单一浓度(例如0.5μM)的des-Arg^9-缓激肽(BDKRB1激动剂(sigma aldrich))加入组织浴槽中,孵育例如20min,测量收缩性并设定为100%。在洗掉BDKRB1激动剂和另外例如60min的静息期后,将BDKRB1激动剂加入组织浴槽中(例如0.5μM),孵育例如20min并且将低浓度的各个化合物实施例治疗性地添加到组织浴槽中并孵育例如15min。测试不同增加剂量的化合物实施例(每隔例如20min加入更高剂量,孵育例如15min;从低剂量开始)对由des-Arg9-缓激肽诱导的膀胱条的收缩反应的抑制作用,将其测量并表示为“des-Arg^9-缓激肽诱导的收缩平台的抑制百分比”。使用相同的膀胱条重复该程序,但增加各个化合物实施例的浓度。计算IC_{50}值。通过GraphPad Prism 7程序进行数据分析和生成剂量-反应曲线。

[2240] 14.饮食诱导的肥胖大鼠模型(2型糖尿病模型)

[2241] 饮食诱导的肥胖大鼠模型是评估针对胰岛素敏感性的化合物的相关模型。此外，可以评估葡萄糖-、脂肪-、肌肉-和肝脏-依赖性代谢变化。将8周龄的雄性Sprague-Dawley大鼠分成小组饲养在通风和富集的饲养笼中。在适应阶段后，将大鼠随机分组(每组n＝10-12)。在整个实验期间，一组接受正常对照食物(例如Research Diets,Inc.,Research Diet ref#D12489B)。其他组在适应期间接受正常的对照食物饮食，然后接受高脂肪/高蔗糖饮食(例如Research Diets,Inc.,Research Diet ref#D12266B)直至实验结束。

[2242] 在喂食高脂肪/高蔗糖饮食八周后，将大鼠禁食6小时，并抽血。测量空腹血糖(mg/dL)和血浆胰岛素(μU/mL)以计算稳态模型评估(HOMA)胰岛素抵抗(IR)HOMA-IR指数([mM×μU/mL]/22.5)。

[2243] 测量体重，并根据其体重和HOMA-IR指数将大鼠随机分到处理组。在高脂肪/高蔗糖组中开始溶解在合适媒介物(例如DMSO/水)(5/95)(v/v)中的5ml/kg体重的化合物实施例的每日一次p.o.处理。选择吡格列酮作为阳性对照。各组中的处理持续例如30天，如下：

[2244] 第1组：正常食物，不处理

[2245] 第2组：高脂肪/高蔗糖饮食，化合物实施例媒介物

[2246] 第3组：高脂肪/高蔗糖饮食，化合物实施例例如15mg/kg

[2247] 第4组：高脂肪/高蔗糖饮食，更高剂量的化合物实施例，例如60mg/kg

[2248] 第5组：高脂肪/高蔗糖饮食，0.5％甲基纤维素媒介物

[2249] 第6组：高脂肪/高蔗糖饮食，吡格列酮10mg/kg

[2250] 在处理的第14天和第26天，将大鼠称重并禁食6小时，抽血以测量空腹血糖和血浆胰岛素、血浆甘油三酯、游离脂肪酸和总胆固醇。HOMA-IR指数由血糖和血浆胰岛素值计算。另外，在处理第26天，测量糖化血红蛋白(HbA1C)和瘦素，并且用腹膜内注射的胰岛素(例如0.5U/kg，0.5mL/kg体重)对大鼠进行胰岛素耐量测试。在胰岛素注射后0至120分钟的不同时间点测量血糖。

[2251] 恢复后，在处理的第28天，将大鼠称重并禁食6小时，抽血以测量空腹血糖和血浆胰岛素。用口服施用的葡萄糖(2.5g/kg)对大鼠进行口服葡萄糖耐量测试。在葡萄糖负载后0至150分钟的不同时间点测量血糖。还测量血浆胰岛素水平。

[2252] 在处理的第30天，处死大鼠；取出血浆用于化合物实施例的药代动力学评估。对脂肪、肌肉、胰腺和肝脏进行解剖和处理，以进行基因表达分析和组织学评估。对肝脏标本进行组织学处理，例如苏木精-伊红染色、天狼猩红染色以评估脂肪和脂质沉积、炎性细胞浸润、纤维化变化程度、肝细胞气球样变、细胞凋亡和坏死。

[2253] 15.高葡萄糖喂养(大鼠)(2型糖尿病模型)

[2254] 本研究的目的是测试化合物实施例对2型糖尿病和胰岛素抵抗的大鼠模型中的胰岛素抵抗和相关并发症的减弱的功效。

[2255] 高葡萄糖喂养大鼠模型是评估针对胰岛素抵抗和2型糖尿病及相关并发症的化合物的相关模型。此外，可以评估葡萄糖-、体重-、脂肪和脂质-、肌肉-和肝脏-依赖性代谢变化。使用年轻雄性Sprague-Dawley或Wistar大鼠。在受控的温度和湿度条件下，在12小时光照黑暗循环中将大鼠分成小组饲养在通风的饲养笼中。在适应阶段(随意喂食正常食物和自来水)后，将大鼠随机分组(例如每组n＝10-15)并允许随意自由获取正常食物饮食和自来水(对照大鼠)或正常食物饮食和于饮用水中的10％D-葡萄糖(葡萄糖大鼠)，持续长达

10-15周的时段。在模型诱导期结束时(在喂食正常食物+自来水或正常食物+饮用水中的10％D-葡萄糖8-14周后),所有大鼠禁食例如6小时,并抽血。测量空腹血糖和血浆胰岛素以计算稳态模型评估(HOMA)胰岛素抵抗(IR)HOMA-IR指数([mM×μU/mL]/22.5)。测量体重,并根据其体重和HOMA-IR指数将大鼠随机分到处理组。

[2256] 在模型诱导期结束时开始溶解在合适的媒介物(例如DMSO/水)(5/95)(v/v)中的例如5ml/kg体重的化合物实施例或单独的媒介物的每日一次p.o.处理并持续直至实验结束,(例如,在持续喂养方案的同时,各组中的处理持续例如6-1周),如下:

[2257] 第1组:自来水+正常食物,媒介物

[2258] 第2组:自来水+正常食物,化合物实施例,低剂量(例如15mg/kg)

[2259] 第3组:自来水+正常食物,化合物实施例,高剂量(例如60mg/kg)

[2260] 第4组:水中的10％D-葡萄糖+正常食物,媒介物

[2261] 第5组:水中的10％D-葡萄糖+正常食物,化合物实施例,低剂量(例如15mg/kg)

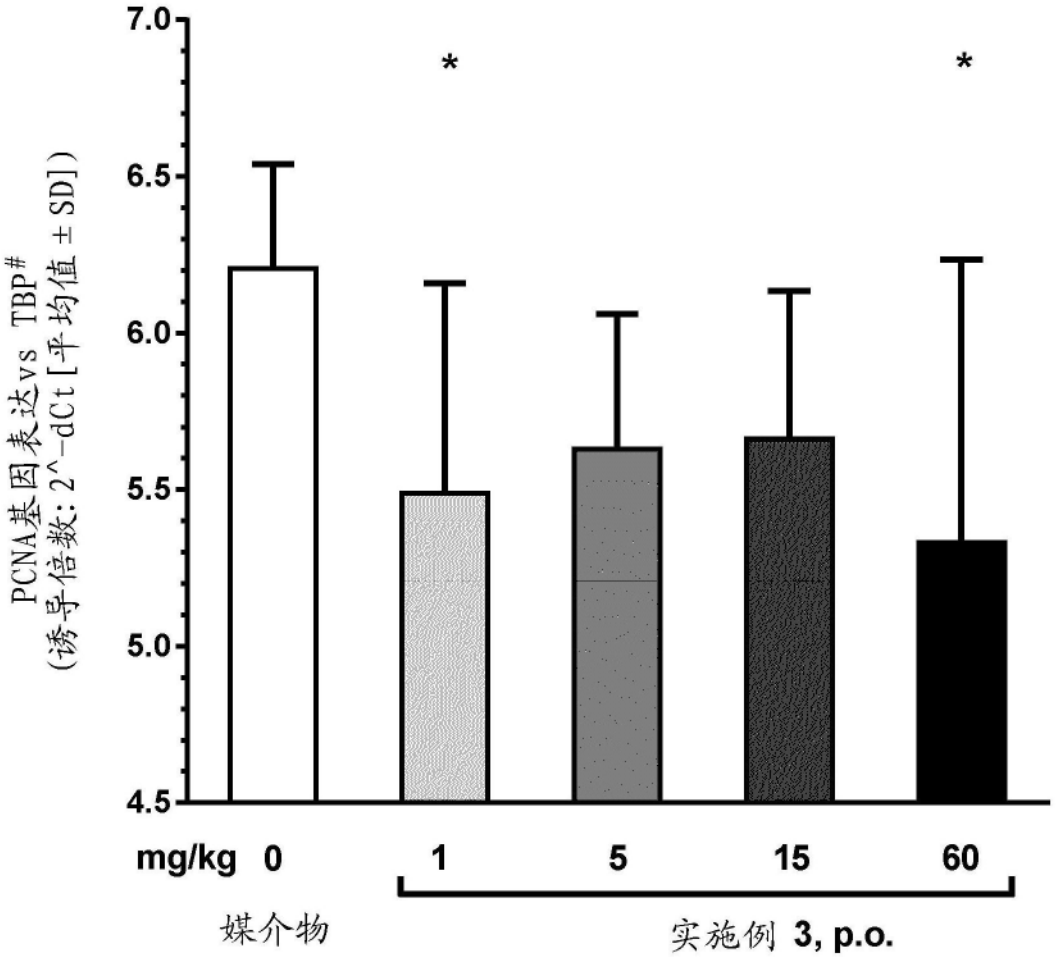
[2262] 第6组:水中的10％D-葡萄糖+正常食物,化合物实施例,高剂量(例如60mg/kg)

[2263] 每天测量体重。

[2264] 在处理阶段期间至少一次和实验结束时,称重大鼠并禁食6小时,抽血以测量空腹血糖和血浆胰岛素。HOMA-IR指数由血糖和血浆胰岛素值计算。此外,测量瘦素、血浆甘油三酯、游离脂肪酸和总胆固醇,并且在实验结束前几天,用腹膜内注射的胰岛素(例如0.5U/kg,0.5mL/kg体重)对大鼠进行胰岛素耐量测试。在胰岛素注射后例如0至120分钟的不同时间点测量血糖。

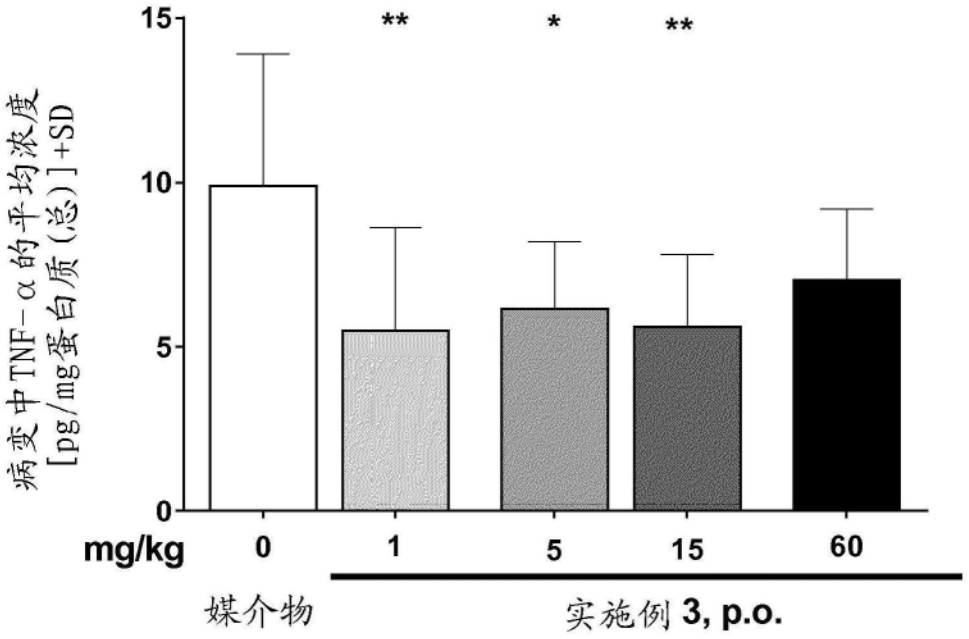
[2265] 恢复后,例如在实验结束时,将大鼠称重并禁食6小时,抽血以测量空腹血糖和血浆胰岛素。用口服施用的葡萄糖(例如2.5g/kg)对大鼠进行口服葡萄糖耐量测试。在葡萄糖负载后例如0至150分钟的不同时间点测量血糖。测量血浆胰岛素水平。

[2266] 在实验的最后一天,处死大鼠;取出血浆用于化合物实施例的药代动力学评估。收集组织,例如脂肪、肌肉、胰腺和肝脏,称重并储存在-80℃。处理组织样品以允许基因表达分析和组织学评估。使用例如GraphPad Prism 7程序评估和计算各个参数的所有数据。



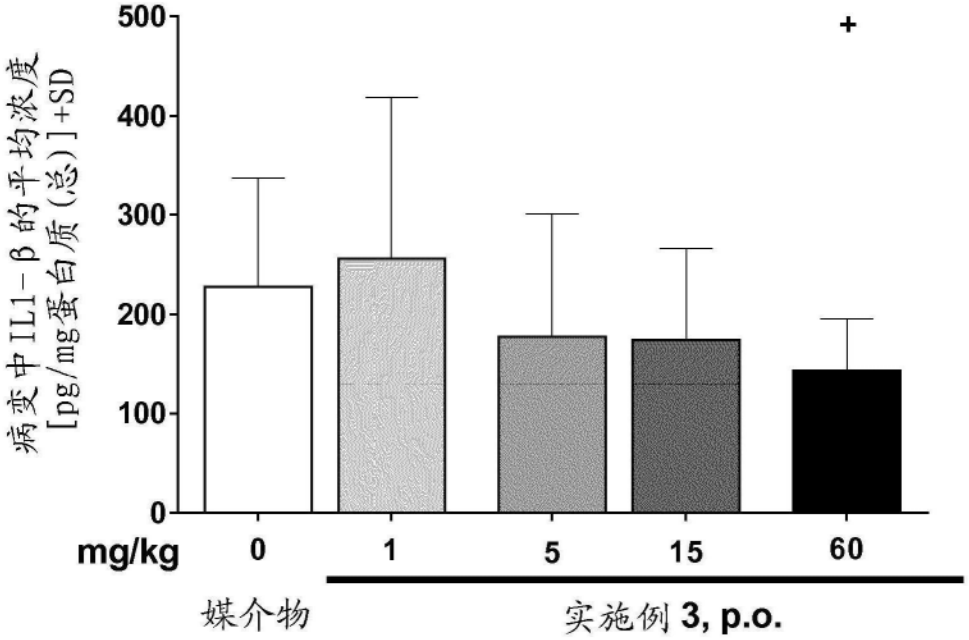
*p<0.05，实施例3的ANOVA，之后是与媒介物的Dunnett检验，删除1个异常值(Grubb检验)
TBP: TATA结合蛋白(参考信号)

图1



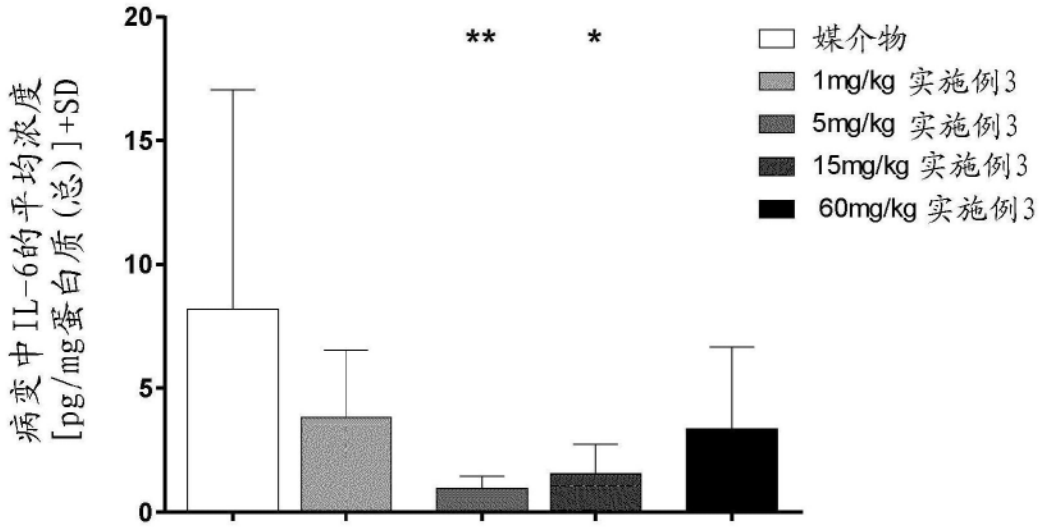
*p<0.05, **p<0.01，实施例3与媒介物的ANOVA ，之后是与媒介物的Dunnett检验，删除1个异常值(Grubb检验)

图2



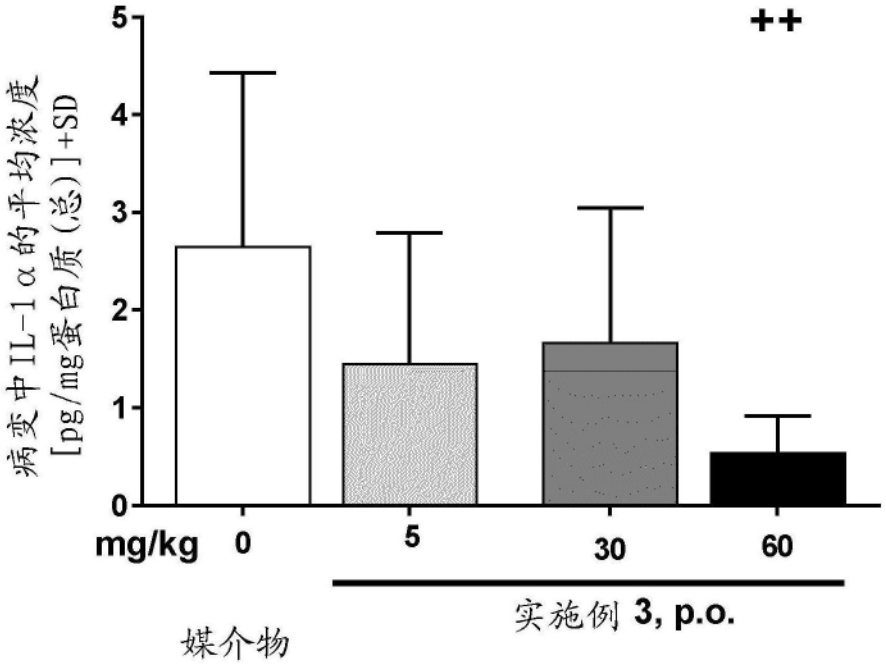
+p<0.05，60mg/kg实施例3与媒介物的t检验
删除4个异常值(Grubb检验)→0/1/5/60 mg/kg组

图3



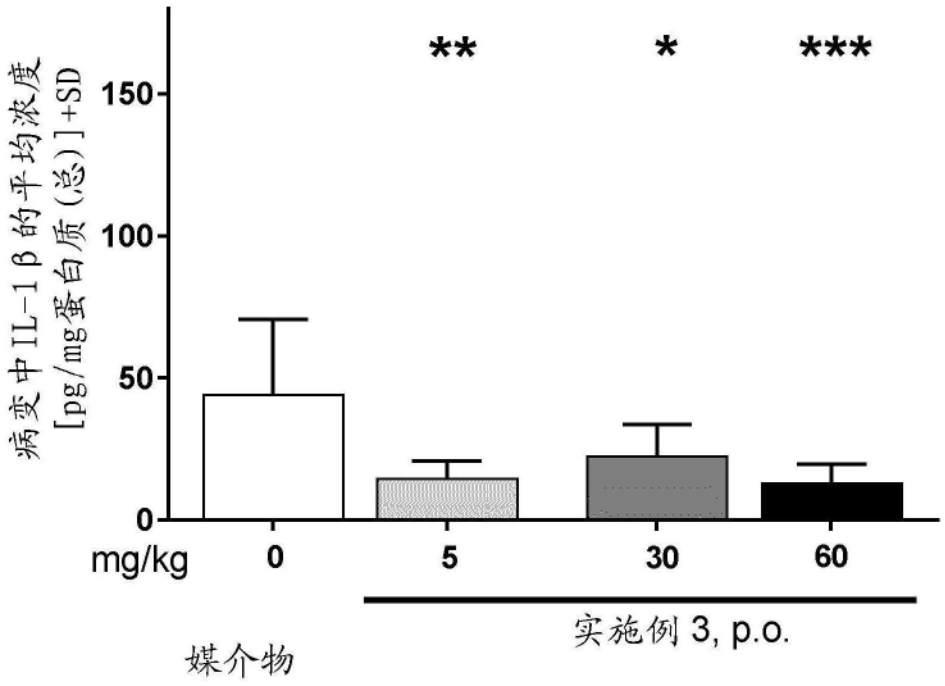
*p<0.05, **p<0,01 ANOVA，之后是Dunnett事后检验，
根据Grubb检验删除5个异常值

图4



++p<0.01，在t检验中的60 mg/kg实施例3与媒介物的ANOVA
删除3个异常值(Grubb检验)，ANOVA n. s.

图5



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005，实施例3 与媒介物的ANOVA,之后是与媒介物的Dunnett检验,删除3个异常值(Grubb检验)

图6

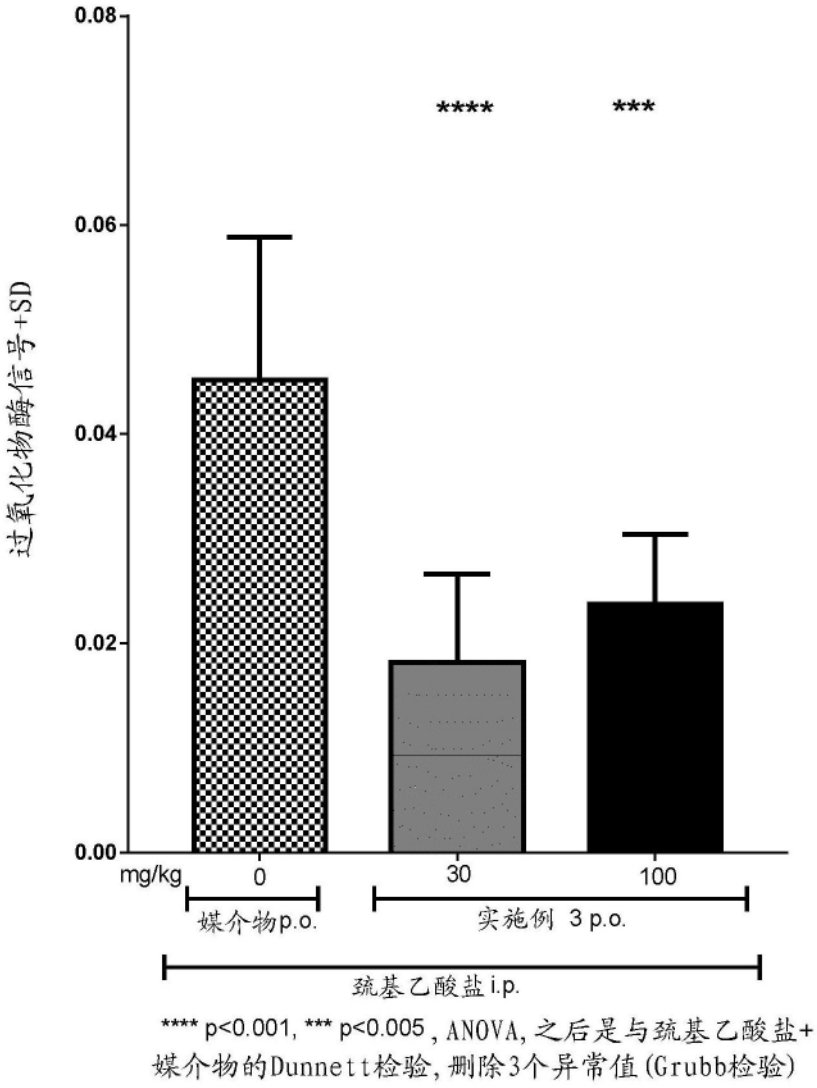
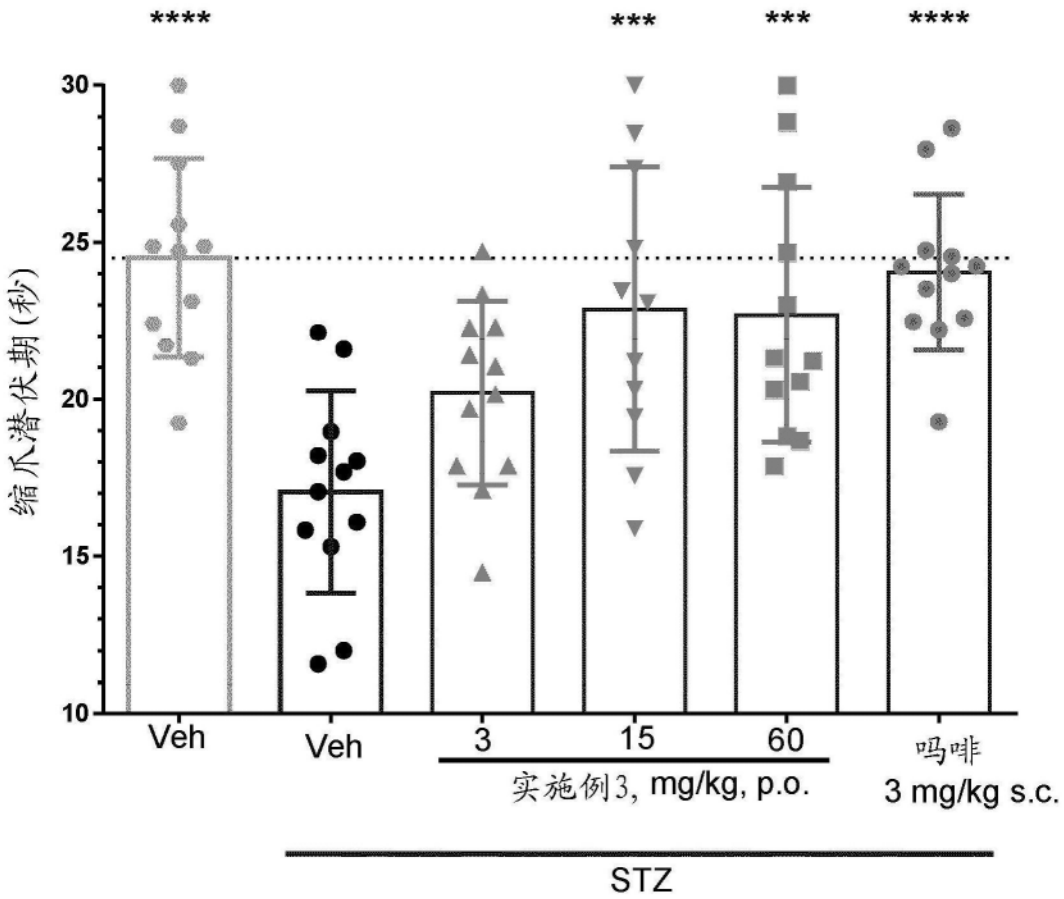

0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
过氧化物酶信号+SD
****
***
mg/kg
0
30
100
媒介物p.o.
实施例 3 p.o.
巯基乙酸盐 i.p.
**** p<0.001, *** p<0.005，ANOVA，之后是与巯基乙酸盐+媒介物的Dunnett检验，删除3个异常值(Grubb检验)

图7



***p<0.005, ****p<0.001 ANOVA，之后是与STZ+媒介物的Dunnett检验

图8

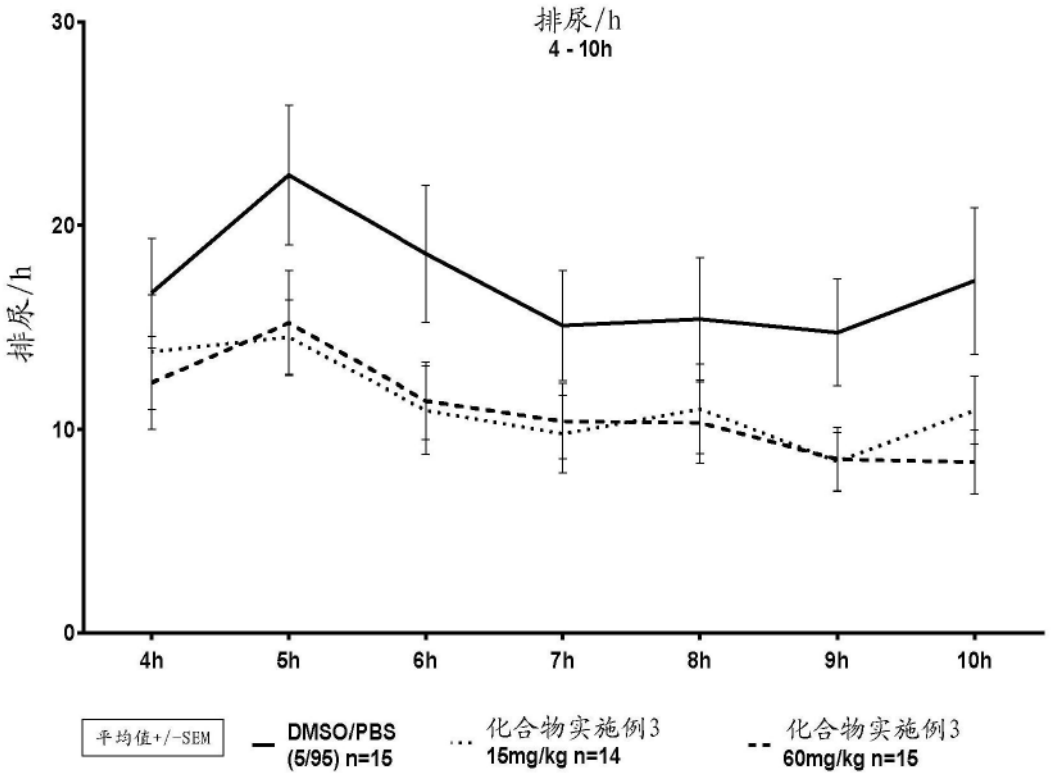

排尿/h
4 - 10h
30
20
10
0
排尿/h
4h
5h
6h
7h
8h
9h
10h
平均值+/-SEM
DMSO/PBS
(5/95) n=15
化合物实施例3
15mg/kg n=14
化合物实施例3
60mg/kg n=15

图9

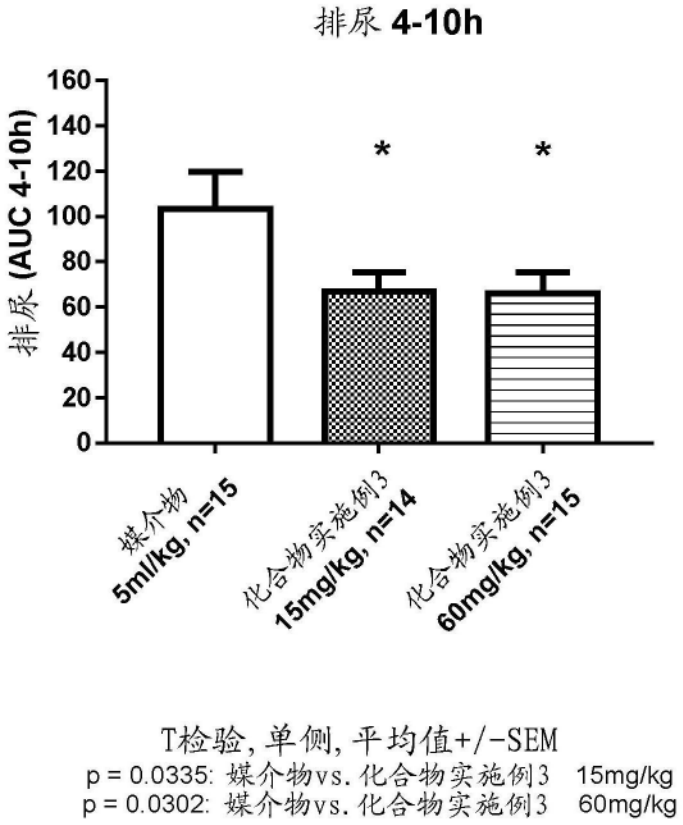
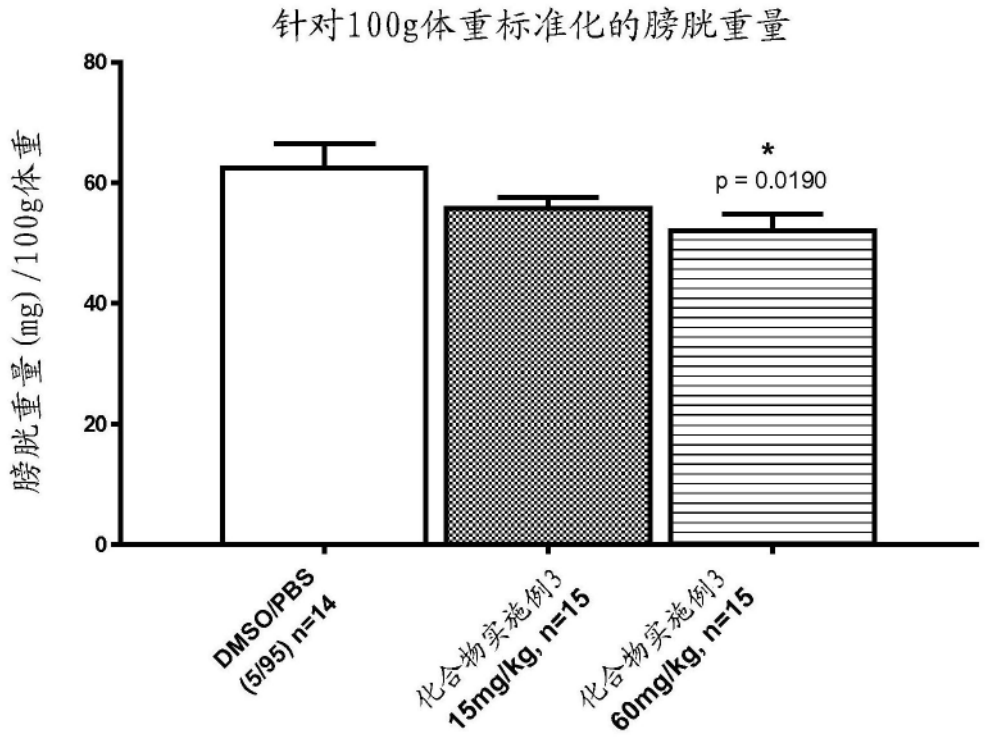

排尿 4-10h
排尿 (AUC 4-10h)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
*
*
媒介物
5ml/kg, n=15
化合物实施例3
15mg/kg, n=14
化合物实施例3
60mg/kg, n=15
T检验, 单侧, 平均值+/-SEM
p = 0.0335: 媒介物vs. 化合物实施例3 15mg/kg
p = 0.0302: 媒介物vs. 化合物实施例3 60mg/kg

图10



T检验,单侧,平均值+/-SEM

图11

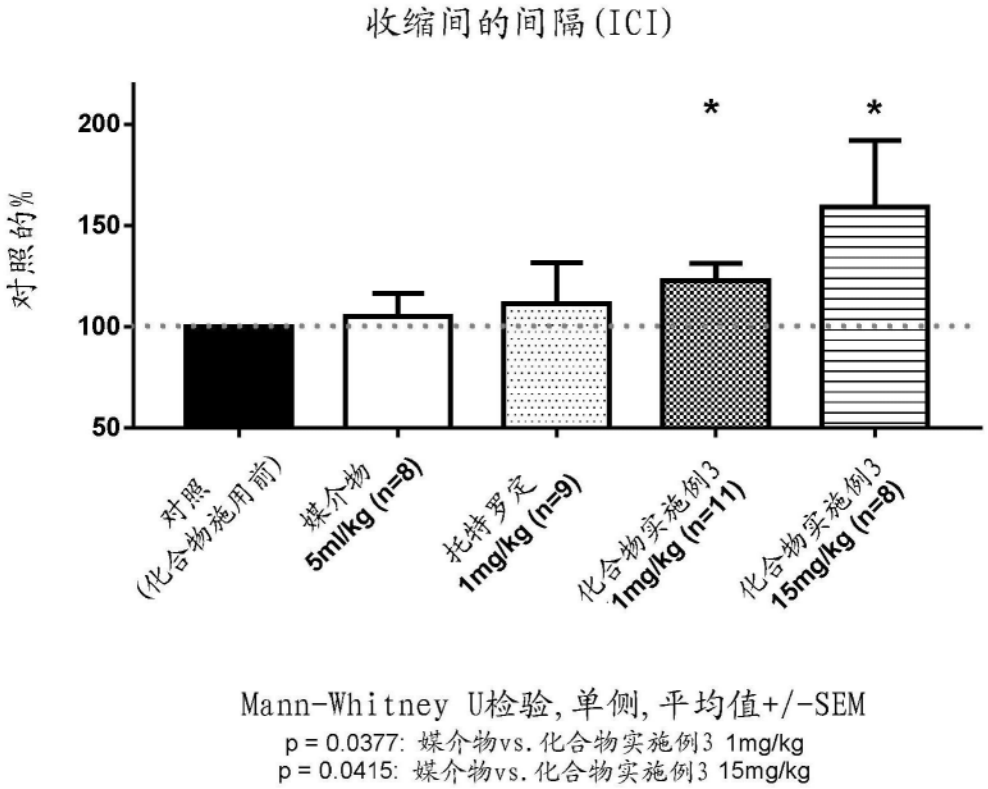

收缩间的间隔(ICI)
对照的%
200
150
100
50
*
*
对照
(化合物施用前)
媒介物
5ml/kg (n=8)
托特罗定
1mg/kg (n=9)
化合物实施例3
1mg/kg (n=11)
化合物实施例3
15mg/kg (n=8)
Mann-Whitney U检验,单侧,平均值+/-SEM
p = 0.0377: 媒介物vs.化合物实施例3 1mg/kg
p = 0.0415: 媒介物vs.化合物实施例3 15mg/kg

图12

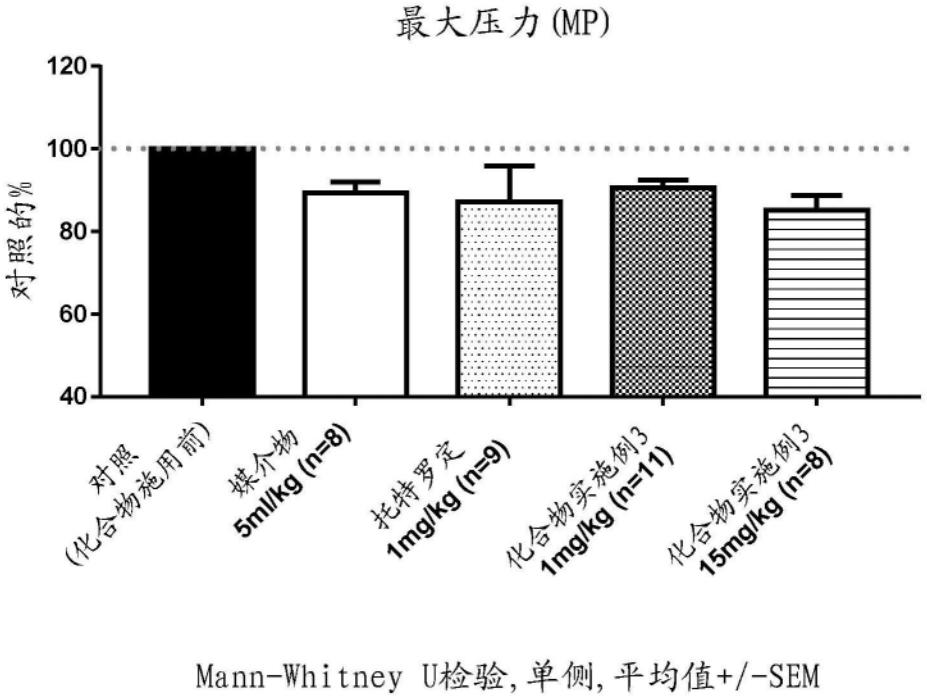

最大压力(MP)
对照的%
120
100
80
60
40
对照
(化合物施用前)
媒介物
5ml/kg (n=8)
托特罗定
1mg/kg (n=9)
化合物实施例3
1mg/kg (n=11)
化合物实施例3
15mg/kg (n=8)
Mann-Whitney U检验,单侧,平均值+/-SEM

图13

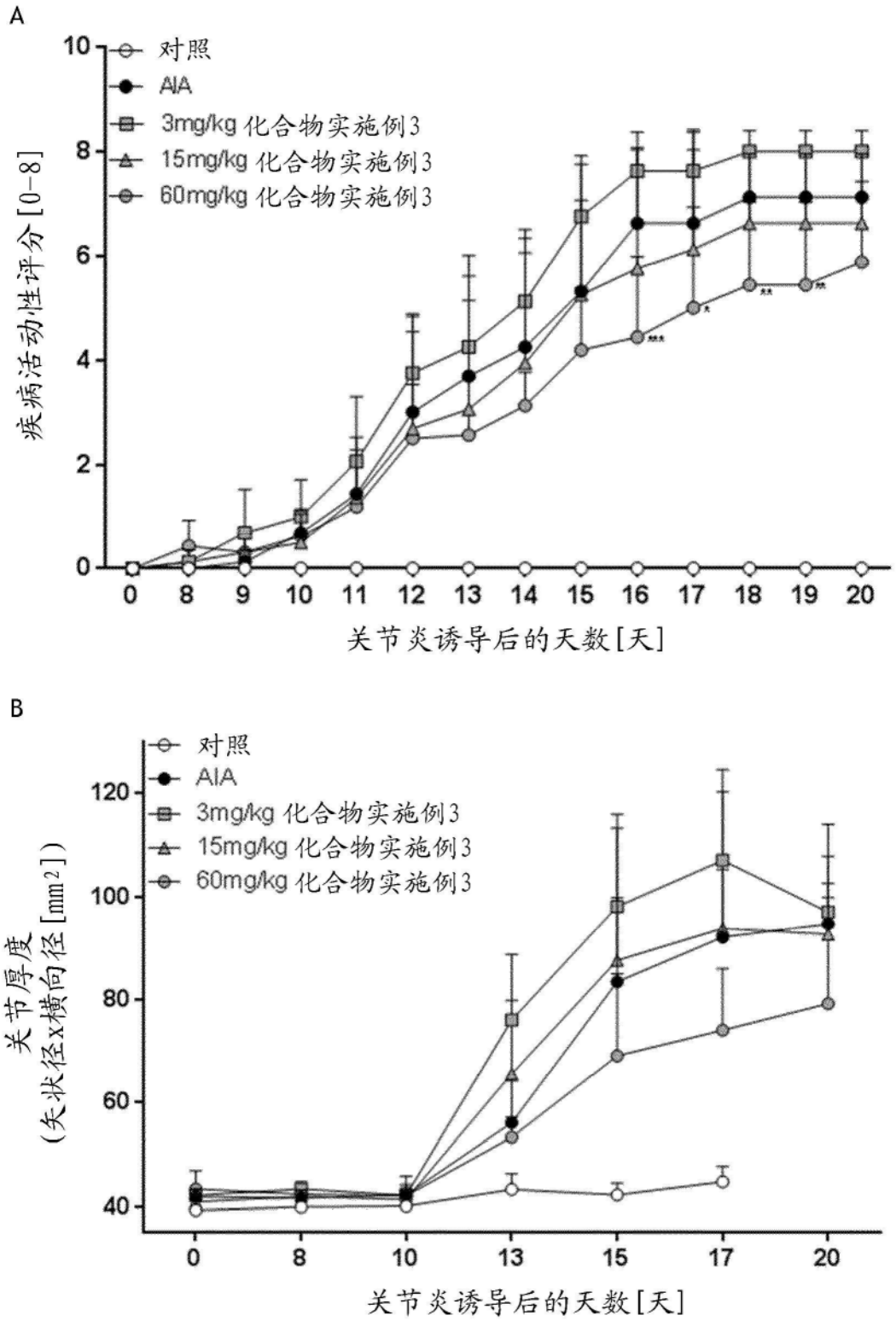

A
对照
AIA
3mg/kg 化合物实施例3
15mg/kg 化合物实施例3
60mg/kg 化合物实施例3
疾病活动性评分[0-8]
关节炎诱导后的天数[天]
B
对照
AIA
3mg/kg 化合物实施例3
15mg/kg 化合物实施例3
60mg/kg 化合物实施例3
关节厚度
(矢状径x横向径[mm²])
关节炎诱导后的天数[天]

图14

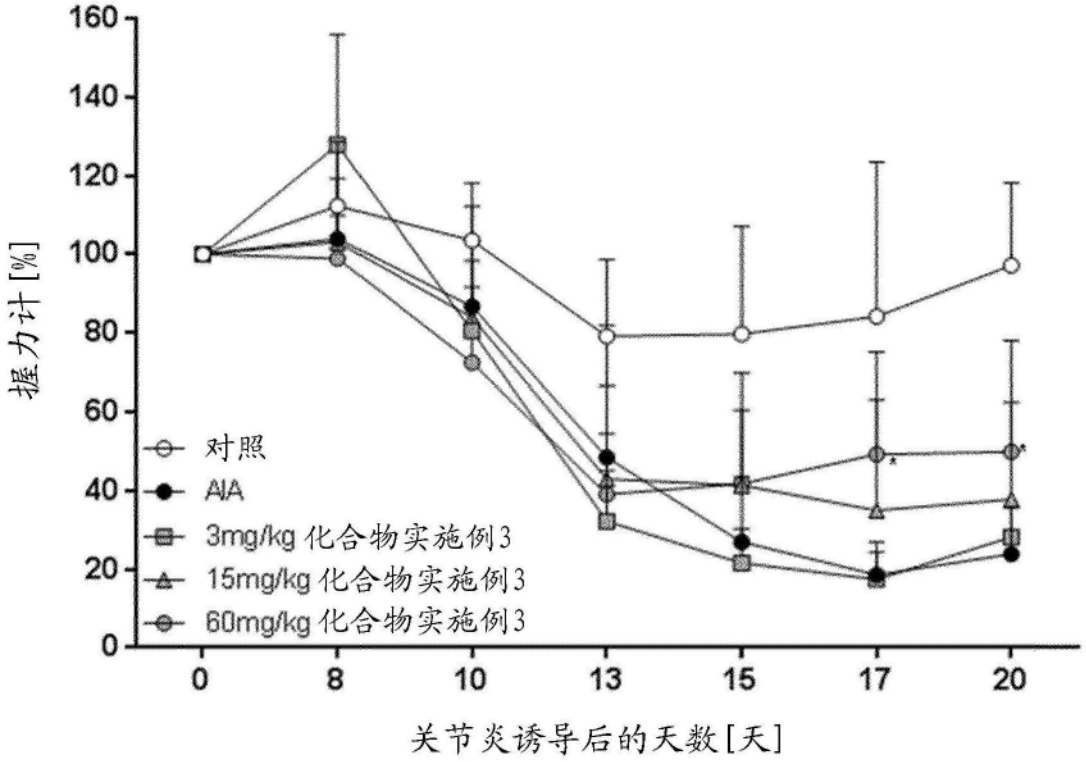

160
140
120
100
80
60
40
20
0
握力计[%]
对照
AIA
3mg/kg 化合物实施例3
15mg/kg 化合物实施例3
60mg/kg 化合物实施例3
0
8
10
13
15
17
20
关节炎诱导后的天数[天]

图15

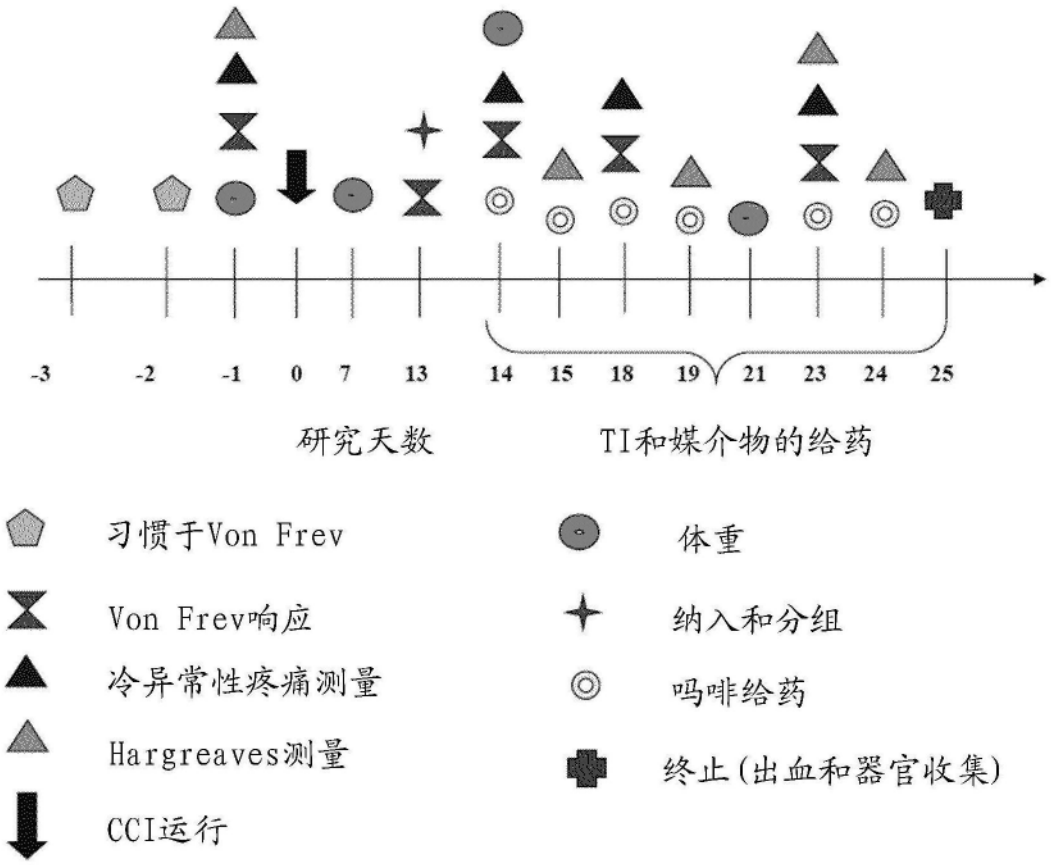

-3
-2
-1
0
7
13
14
15
18
19
21
23
24
25
研究天数
TI和媒介物的给药
习惯于Von Frev
Von Frev响应
冷异常性疼痛测量
Hargreaves测量
CCI运行
体重
纳入和分组
吗啡给药
终止(出血和器官收集)

图16