



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106061943 B

(45)授权公告日 2019.11.05

(21)申请号 201480076950.0

C07D 207/34(2006.01)

(22)申请日 2014.03.07

A61K 31/40(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106061943 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.09.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/021762 2014.03.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/134038 EN 2015.09.11

(73)专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路30号

(72)发明人 Z.隋 M.P.温特斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 罗文锋 刘力

(56)对比文件

CN 1922165 A, 2007.02.28, 摘要, 权利要求

1.

EP 1731505 A1, 2006.12.13, 摘要, 权利要求

1.

WO 2008/030618 A1, 2008.03.13, 摘要, 权利要求

1.

CN 1735408 A, 2006.02.15, 摘要, 权利要求

1-13, 实施例103.

WO 2008/030520 A1, 2008.03.13, 摘要, 权利要求

1.

WO 2009/117421 A2, 2009.09.24, 摘要, 权利要求

1-13.

WO 2011/094890 A1, 2011.08.11, 摘要, 权利要求

1.

审查员 李冰

(51)Int.Cl.

C07D 207/333(2006.01)

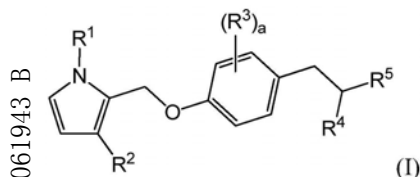
权利要求书3页 说明书78页

(54)发明名称

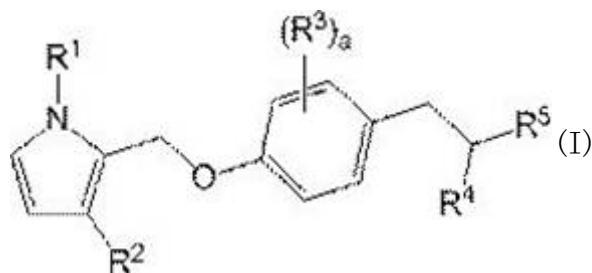
可用作GPR120的激动剂的双环吡咯类衍生物

(57)摘要

本发明涉及式(I)的双环吡咯类衍生物、含有所述双环吡咯类衍生物的药物组合物及其在治疗由GPR120调节的障碍和病症中的用途。更具体地,本发明的化合物是GPR120的激动剂,其可用于治疗诸如例如II型糖尿病。



1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,



其中

R^1 选自3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-氯苯基和2-氟-4-甲基苯基;

R^2 为三氟甲基;

a 为1至2的整数;

R^3 选自2-氯、3,5-二氟、3-甲基、2,3-二甲基和2-三氟甲基;

R^4 为氢;

R^5 为-C(=O)OH。

2. 根据权利要求1所述的化合物和其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;

3-(2-氯-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;

3-(2-氯-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;

3-[4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2-(三氟甲基)苯基]丙酸;

3-[4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2-(三氟甲基)苯基]丙酸;

3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙

酸;

3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙

酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸。

3. 根据权利要求2所述的化合物和其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)

丙酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯

基)丙酸;

3-(4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯

基)丙酸;

3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯

基)丙酸;

3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙

酸;

3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙

酸;

3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)

丙酸;

3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)

丙酸;

3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙

酸;

3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙

酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸。

4. 根据权利要求3所述的化合物和其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)

丙酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯

基)丙酸;

3-(4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯

基)丙酸;

3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸。

5. 根据权利要求4所述的化合物和其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;

3-(3,5-二氟-4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;

3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸。

6. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体和权利要求1所述的化合物。

7. 一种药物组合物,所述药物组合物通过将权利要求1所述的化合物与药学上可接受的载体混合来制备。

8. 一种用于制备药物组合物的方法,所述方法包括将权利要求1所述的化合物与药学上可接受的载体混合。

9. 权利要求1所述的化合物在制备用于治疗由GPR120受体调节的障碍的药物中的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中由所述GPR120受体调节的所述障碍选自肥胖症、肥胖相关障碍、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍。

11. 权利要求6所述的组合物在制备用于治疗障碍的药物中的用途,所述障碍选自肥胖症、肥胖相关障碍、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍。

12. 权利要求7所述的药物组合物在制备用于治疗病症的药物中的用途,所述病症选自肥胖症、肥胖相关障碍、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍。

可用作GPR120的激动剂的双环吡咯类衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及双环吡咯类衍生物、含有所述双环吡咯类衍生物的药物组合物及其在治疗由GPR120调节的障碍和病症中的用途。更具体地,本发明的化合物是GPR120的激动剂,其可用于治疗相关的疾病和障碍,诸如,II型糖尿病。

背景技术

[0002] 糖尿病流行病在全球蔓延,其中世界卫生组织(WHO)报道了糖尿病患者的世界患病率为1.77亿。据估计所有形式的糖尿病发病率总计占世界人口的约2.8%。新诊断出的糖尿病患者的数量每年递增4-5%。世界范围内患有糖尿病的人总数预计在2030年增至3.66亿(4.4%的患病率)。2型糖尿病占有糖尿病病例的约95%。2型糖尿病的长期并发症包括动脉粥样硬化、心脏疾病、中风、终末期肾病、致盲性视网膜病变、神经损伤、性功能紊乱、常发性感染以及难治性足部溃疡,有时导致下肢截肢。与一般群体相比较,糖尿病患者发展心血管障碍或具有中风的可能性是一般群体的两倍,更可能具有短暂性脑缺血发作的可能性是一般群体的2-6倍,以及更可能需要下肢截肢的可能性是一般群体的15-40倍。2007年美国的糖尿病总估计支出为1.74亿,包括1.16亿的医疗支出。糖尿病引起的医疗支出的最大部分是住院护理(总支出的50%)、糖尿病药物和供应品(12%)、治疗糖尿病并发症的零售处方药(11%)以及医师就诊(9%)。这可能与当前2型糖尿病药物治疗耐久效果的缺乏有关(>50%的2型糖尿病患者使用当前口服药物在治疗5年后并未达到目标血糖控制)。一般性的共识认为存在着对于糖尿病加强认识、诊断和新的更有效的药物治疗的巨大需求。

[0003] GLP-1是饭后由结肠内的特定细胞所分泌的并且是葡萄糖稳态的关键调节子,连接肠道、大脑和胰腺。GLP-1加强胰岛素分泌、降低胰高血糖素分泌并保护 β -细胞功能,同时改善饱腹感。在2型糖尿病时餐后GLP-1的水平降低并且在胃旁路术手术后显著升高,从而有助于这些患者的2型糖尿病的改善。延长GLP-1(JANUVIA(Merck), GALVUS(Novartis))的半衰期或者激活GLP-1受体(BYETTA(Amylin))的方法最近已被批准用于2型糖尿病。

[0004] 患有2型糖尿病的患者中的高胰岛素血症由外周胰岛素抗性所致,伴发不足的胰腺胰岛素分泌和升高的胰高血糖素水平。肥胖症与外周胰岛素抗体和高胰岛素血症之间存在强关联。游离脂肪酸在除脂肪(即,肌肉和肝脏)外的胰岛素响应组织中的积累导致了组织胰岛素抗性。此外,游离脂肪酸对于胰腺和在结肠中具有直接效应,并且还通过急性暴露刺激了葡萄糖依赖的胰岛素分泌和GLP-1释放,而游离脂肪酸的慢性暴露损害胰岛素分泌并且对于 β -细胞变得具有毒性。在肝脏中,高胰岛素血症自身已被关联于通过提高肝脏脂肪积累和肝葡萄糖输出而导致的胰岛素抗性恶化,这导致了疾病发展的恶性循环。当前的治疗策略仅仅部分地针对糖尿病恶化中游离脂肪酸的复合病变。单独或与结合当前治疗直接或间接地通过GLP-1释放来靶向于肝脏和胰腺功能两者的试剂可显著地改善血糖控制并保持 β -细胞功能。增强GLP-1释放的试剂还具有降低重量的能力,提供了附加有益效果。

[0005] GPR120是七次跨膜的G蛋白偶联受体(GPCR),其主要在小肠和脂肪组织中表达。GPR120作为长链游离脂肪酸(FFA)的受体发挥功能。GPR120在GLP-1表达细胞系中的急性

FFA积累增强了GLP-1释放。将 α -亚麻酸给药到小鼠结肠中增加了GLP-1并根据糖筛查增强了胰岛素释放。与GPR40的激动剂成对比,已有的文献提示GPR120激动剂可通过GLP-1释放间接地增强胰岛素分泌并降低胰高血糖素。GPR120还在脂肪组织中表达,其中表达在分化期间被诱导。已经表明GPR120表达在3T3-L1脂肪组织中的抑制降低了脂肪组织分化。所述受体在脂肪组织或者还可发现其的舌味觉细胞中的功能依然不清楚。

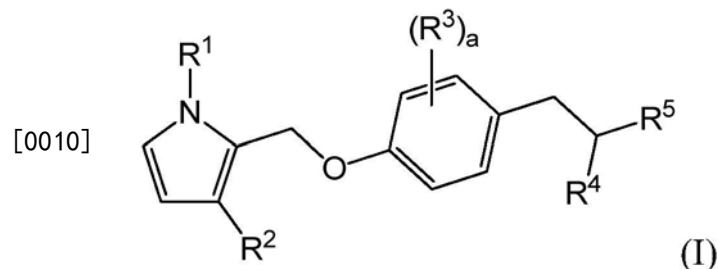
[0006] GPR120是Gq偶联的GPCR,其发挥长链脂肪酸受体的作用。其属于脂肪结合型GPCR家族,包括GPR 40、41、43。在功能上,GPR120最接近的同系物是GPR40。克隆的大鼠和小鼠GPR120受体已经克隆并且与人受体具有>85%的同源性。GPR120通过Gq转导信号以提高细胞内Ca²⁺水平,并且激活MAP激酶信号转导级联反应。GPR120的钙通量活性和PKC活性是FFA有助于在L-细胞中释放GLP-1的最有可能的原因。

[0007] 虽然由于缺乏有效的选择性药理工具或GPR120敲除小鼠的有记载的代谢表型而对于GPR120相对了解较少,但作为新型方案从小分子角度来看升高CLP-1的潜力对于在2型糖尿病和相关障碍的治疗中未得到满足的医疗需求是具有吸引力的。升高的GLP-1的有益效果已经在临床中良好地验证,并且除改善葡萄糖体内平衡之外还提供体重减轻的潜在可能。因此,理论上认为GPR120激动剂可与现有的影响肝脏胰岛素敏感性和保护 β -细胞功能的糖尿病治疗进行互补。

[0008] 对于治疗包括但不限于肥胖症、II型糖尿病、血脂异常等等的疾病的GPR120激动剂存在着需求。

发明内容

[0009] 本发明涉及式(I)的化合物



[0011] 其中

[0012] R¹选自苯基和吡啶基;其中所述苯基或吡啶基任选地被一至三个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、羧基、-C(O)O-(C₁₋₄烷基)、-C(O)-(C₁₋₄烷基)、C₁₋₄烷基、氟取代的C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和氟取代的C₁₋₄烷氧基;

[0013] R²选自氢、卤素、氰基、C₁₋₄烷基和氟取代的C₁₋₄烷基;

[0014] a为0至3的整数;

[0015] 每个R³独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、氟取代的C₁₋₄烷基和氰基;

[0016] 前提条件是当a为2或3时,则仅一个R³可以为氰基;

[0017] R⁴选自氢和甲基;

[0018] R⁵选自CH₂OH和C(O)OH;

[0019] 以及其药学上可接受的盐。

[0020] 本发明还涉及用于制备式(I)的化合物的方法。本发明还涉及根据本文所述的方

法制备的产物。

[0021] 本发明的示例是药物组合物,该药物组合物包含药学上可接受的载体和根据本文所述的方法制备的产物。本发明的一个示例是药物组合物,该药物组合物通过将根据本文所述的方法制备的产物与药学上可接受的载体混合来制备。本发明的一个示例是用于制备药物组合物的方法,该方法包括将根据本文所述的方法制备的产物与药学上可接受的载体混合。

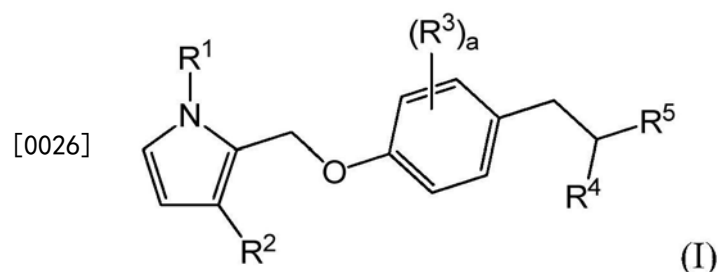
[0022] 本发明的例证是治疗由GPR120调节的障碍(选自肥胖症、肥胖相关障碍、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍)的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的上文描述的化合物或药物组合物中的任一种。

[0023] 在一个实施方案中,本发明涉及用作药物的式(I)的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其用于治疗由GPR120调节的障碍(选自肥胖症、肥胖相关障碍、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍)。在另一个实施方案中,本发明涉及组合物,其包含式(I)的化合物,所述组合物用于治疗由GPR120调节的障碍(选自肥胖症、肥胖相关障碍、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍)。

[0024] 本发明的另一个示例是本文所述的化合物中的任一种在制备用于在对其有需要的受试者内治疗以下疾病的药物中的用途:(a)肥胖症,(b)肥胖相关障碍,(c)口服葡萄糖耐量减低,(d)胰岛素抗性,(e)II型糖尿病,(f)代谢综合征,(g)代谢综合征X,(h)血脂异常,(i)低密度脂蛋白升高,(j)甘油三酯升高,(k)肥胖诱发的炎症,(l)骨质疏松症和(m)肥胖相关的心血管障碍。在另一个示例中,本发明涉及如本文所述的化合物,其用于在对其有需要的受试者内治疗障碍的方法,所述肥胖相关障碍障碍选自肥胖症、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍。

具体实施方式

[0025] 本发明涉及式(I)的化合物



[0027] 其中 R^1 、 R^2 、 a 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如本文所定义。本发明的化合物是GPR120拮抗剂,其可用于治疗相关的障碍和疾病,包括肥胖症、肥胖相关障碍、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱

发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍；优选地为肥胖症、胰岛素抗性、II型糖尿病或血脂异常。

[0028] 在一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-氯-苯基和2-氟-4-甲基-苯基；R²选自三氟甲基；a为1至2的整数；R³选自2-氯、3,5-二氟、3-甲基、2,3-二甲基和2-三氟甲基；R⁴为氢；R⁵为C(O)OH；以及其药学上可接受的盐。

[0029] 在一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自苯基和吡啶基；其中所述苯基或吡啶基任选地被一至两个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、氟取代的C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和氟取代的C₁₋₄烷氧基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自苯基和吡啶基；其中所述苯基任选地被一至两个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、氟取代的C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和氟取代的C₁₋₄烷氧基；并且其中所述吡啶基任选地被一个取代基取代，所述取代基选自C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自苯基和吡啶-3-基；其中所述苯基任选地被一至两个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₂烷基、氟取代的C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基和氟取代的C₁₋₂烷氧基。

[0030] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、6-甲基吡啶-3-基、6-乙基吡啶-3-基和6-甲氧基吡啶-3-基。

[0031] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、6-甲基吡啶-3-基、6-乙基吡啶-3-基和6-甲氧基吡啶-3-基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、6-甲基吡啶-3-基、6-乙基吡啶-3-基和6-甲氧基吡啶-3-基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自4-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、6-甲基吡啶-3-基和6-乙基吡啶-3-基。

[0032] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-氯-苯基和2-氟-4-甲基-苯基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-氯-苯基和2-氟-4-甲基-苯基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R¹选自2,4-二氟苯基、2-氟-4-氯-苯基和2-氟-4-甲基-苯基。

[0033] 在一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R²选自氢、卤素、氰基、C₁₋₄烷基和氟取代的C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R²选自氢、卤素、氰基、C₁₋₂烷基和氟取代的C₁₋₂烷基。

[0034] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R²选自氢、氯、溴、氰基、三氟甲基和五氟乙基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R²选自氢、氯、溴和三氟甲基。在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R²是三氟甲基。

[0035] 在一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，其中R²选自卤素、C₁₋₄烷基和氟取

代的C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R²选自卤素、C₁₋₂烷基和氟取代的C₁₋₂烷基。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R²选自氯、溴、氰基、三氟甲基和五氟乙基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R²选自氯、溴和三氟甲基。

[0037] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为0至2的整数。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为1至2的整数。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为2。

[0038] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为1;并且其中R³基团键合在苯环的2位或3位上。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为2;并且其中R³基团键合在苯环的2位和3位上或3位和5位上。

[0039] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中每个R³独立地选自卤素和C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中每个R³独立地选自卤素和C₁₋₂烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中每个R³独立地选自氯、氟和甲基。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为2并且R³选自2,3-二氟、2,3-二甲基和3,5-二氟。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为2并且R³选自2,3-二氟、2,3-二甲基和3,5-二氟。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为2并且R³选自2,3-二氟和3,5-二氟。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为1至2的整数,并且R³选自2-二氯、3,5-二氟、3-甲基、2,3-二甲基和2-三氟甲基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中a为1至2的整数,并且R³选自3,5-二氟、3-甲基和2,3-二甲基。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴选自氢和甲基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁴是氢。

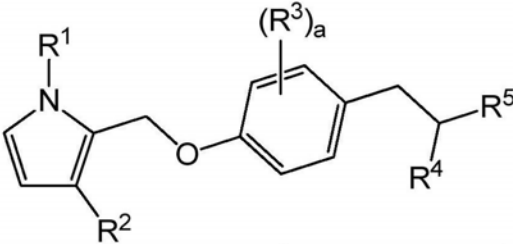
[0044] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁵选自-CH₂OH和-C(O)OH。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁵是-CH₂OH。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R⁵是-C(O)OH。

[0045] 本发明的另外的实施方案包括如下那些实施方案,其中为本文所定义的变量(即a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵等)中的一个或多个所选择的取代基被独立地选择为选自本文所定义的完整列表的任何单独的取代基或这些取代基的任何子组。

[0046] 在本发明的另一个实施方案中是选自下表1中所列的代表性化合物的任何单个化合物或化合物的子组。本发明的代表性化合物如下表1中所列出。除非另外指明,否则如果所列的化合物中存在立体中心,则化合物以立体异构体的混合物进行制备。

[0047] 表1:代表性的式(I)的化合物

[0048]

					
化合物 编号	R ¹	R ²	(R ³) _a	R ⁴	R ⁵
1	4-氯-苯基	H	2,3-二甲基	H	C(O)OH
2	4-乙基-苯基	H	2,3-二甲基	H	C(O)OH
3	4-溴-苯基	H	2,3-二甲基	H	C(O)OH
4	4-氯-苯基	H	2,3-二氟	H	C(O)OH
5	4-氯-苯基	溴	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
6	4-氯-苯基	溴	2,3-二氟	H	C(O)OH
7	4-氯-苯基	氯	2,3-二甲基	H	CH ₂ OH
8	4-氯-苯基	氯	2,3-二甲基	H	C(O)OH
9	4-氯-苯基	氰基	2,3-二氟	H	C(O)OH
10	4-氯-苯基	氯	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
11	4-氯-苯基	氯	2,3-二氟	H	C(O)OH
12	4-氯-苯基	氰基	2,3-二甲基	H	C(O)OH

[0049]

13	4-氯-苯基	溴	2,3-二甲基	H	CH ₂ OH
14	4-氯-苯基	溴	2,3-二甲基	H	C(O)OH
15	4-氯-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
16	4-氯-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	C(O)OH
17	4-氯-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	CH ₂ OH
18	4-溴-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	CH ₂ OH
19	苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	CH ₂ OH
20	4-溴-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	C(O)OH
21	4-溴-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
22	4-溴-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
23	4-溴-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
24	4-甲氧基-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
25	4-甲氧基-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	CH ₂ OH
26	4-甲氧基-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	C(O)OH
27	4-甲氧基-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
28	4-甲氧基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
29	4-氯-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
30	4-溴-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
31	4-甲氧基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
32	4-乙基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
33	4-乙基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
34	4-乙基-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	C(O)OH
35	苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
36	4-乙基-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
37	4-甲基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
38	苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
39	4-甲基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
40	4-乙基-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	CH ₂ OH
41	4-乙基-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
42	4-甲基-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	C(O)OH
43	4-甲基-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
44	4-甲基-苯基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
45	4-甲基-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	CH ₂ OH
46	4-氯-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
47	6-甲基-吡啶-3-基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
48	6-甲基-吡啶-3-基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
49	6-甲基-吡啶-3-基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
50	6-甲氧基-吡啶-3-基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	CH ₂ OH
51	6-甲氧基-吡啶-3-基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
52	6-甲氧基-吡啶-3-基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
53	6-甲基-吡啶-3-基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	C(O)OH
54	6-乙基-吡啶-3-基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	CH ₂ OH

[0050]

55	6-乙基-吡啶-3-基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	CH ₂ OH
56	6-乙基-吡啶-3-基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
57	6-甲氧基-吡啶-3-基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	C(O)OH
58	6-乙基-吡啶-3-基	三氟-甲基	2,3-二氟	H	C(O)OH
59	4-氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	CH ₃	C(O)OH
60	4-甲基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	CH ₃	C(O)OH
61	4-乙基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	CH ₃	C(O)OH
62	3-氟-4-甲基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
63	4-氟-苯基	五氟-乙基	3,5-二氟	H	C(O)OH
64	3-氟-4-甲基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	CH ₃	C(O)OH
65	4-氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	CH ₃	C(O)OH
66	3-氟-4-甲基-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
67	3-氟-4-氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
68	3-氟-4-氟-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
69	3-氟-4-氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	CH ₃	C(O)OH
70	4-氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
71	2-氟-4-氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
72	2-氟-4-甲基-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
73	2-氟-4-甲基-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
74	2-氟-4-氟-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
75	2,4-二氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
76	3,4-二氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
77	2,4-二氟-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
78	3,4-二氟-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
79	3-氟-苯基	三氟-甲基	2-氟	H	C(O)OH
80	4-氟-苯基	三氟-甲基	2-氟	H	C(O)OH
81	3-氟-苯基	三氟-甲基	2-三氟-甲基	H	C(O)OH
82	4-氟-苯基	三氟-甲基	2-三氟-甲基	H	C(O)OH
83	4-氟-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
84	3-氟-苯基	三氟-甲基	2,3-二甲基	H	C(O)OH
85	3-氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
86	4-氟-苯基	三氟-甲基	3-甲基	H	C(O)OH
87	4-氟-苯基	三氟-甲基	3,5-二氟	H	C(O)OH
88	3-氟-苯基	三氟-甲基	3-甲基	H	C(O)OH

[0051] 在一个实施方案中,本发明涉及选自下表2中所列的化合物中的任何单个化合物或化合物子组。

[0052] 表2:式(I)的化合物

[0053]

化合物 编号	化合物名称
1	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
2	3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
3	3-(4-{[1-(4-溴苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
4	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸
5	3-(4-{[3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙-1-醇
6	3-(4-{[3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸
7	3-(4-{[3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇
8	3-(4-{[3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
9	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-氟基-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸
10	3-(4-{[3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙-1-醇
11	3-(4-{[3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸
12	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-氟基-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
13	3-(4-{[3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇
14	3-(4-{[3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
15	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
16	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸
17	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇
18	3-(4-{[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇
19	3-(2,3-二甲基-4-{[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
20	3-(4-{[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸
21	3-(4-{[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙-1-醇
22	3-(4-{[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸
23	3-(4-{[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
24	3-(4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
25	3-(4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇
26	3-(2,3-二氟-4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
27	3-(2,3-二氟-4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
28	3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
29	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙-1-醇
30	3-(4-{[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙-1-醇
31	3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
32	3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸

[0054]

33	3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙-1-醇
34	3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸
35	3-(3,5-二氟-4-{[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
36	3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
37	3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
38	3-(3,5-二氟-4-{[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
39	3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
40	3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇
41	3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙-1-醇
42	3-(2,3-二氟-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
43	3-(2,3-二甲基-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
44	3-(2,3-二氟-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
45	3-(2,3-二甲基-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
46	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙-1-醇
47	3-(2,3-二氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
48	3-(3,5-二氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
49	3-(3,5-二氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;
50	3-(2,3-二氟-4-{[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
51	3-(3,5-二氟-4-{[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
52	3-(3,5-二氟-4-{[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇
53	3-(2,3-二氟-4-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
54	3-(4-{[1-(6-乙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙-1-醇
55	3-(4-{[1-(6-乙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙-1-醇
56	3-(4-{[1-(6-乙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸

[0055]

57	3-(2,3-二氟-4-{[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
58	3-(4-{[1-(6-乙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸
59	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸
60	3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)-2-甲基丙酸
61	3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸
62	3-(3,5-二氟-4-{[1-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
63	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(五氟乙基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸
64	3-(3,5-二氟-4-{[1-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)-2-甲基丙酸
65	3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)-2-甲基丙酸
66	3-(4-{[1-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
67	3-(4-{[1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸
68	3-(4-{[1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
69	3-(4-{[1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸
70	3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸
71	3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸
72	3-(3,5-二氟-4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
73	3-(4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
74	3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
75	3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸
76	3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸
77	3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
78	3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
79	3-(2-氯-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0056]

80	3-(2-氯-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
81	3-[4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2-(三氟甲基)苯基]丙酸
82	3-[4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2-(三氟甲基)苯基]丙酸
83	3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
84	3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸
85	3-(3,5-二氟-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
86	3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸
87	3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸
88	3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸

[0057] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其选自:3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;3-(2,3-二甲基-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙-1-醇;3-(2,3-二氟-4-{[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;以及其药学上可接受的盐。

[0058] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其选自:3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;以及其药学上可接受的盐。

[0059] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其选自:3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;3-(4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(4-{[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(2-氯-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;3-(2-氯-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;3-[4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2-(三氟甲基)苯基]丙酸;3-[4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2-(三氟甲基)苯基]丙酸;3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸;3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-

(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-[[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸;3-(4-[[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3-甲基苯基)丙酸;以及其药学上可接受的盐。

[0060] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其选自:3-(4-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-[[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸;3-(4-[[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(4-[[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(4-[[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-[[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸;3-(4-[[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3-甲基苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-[[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸;3-(4-[[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3-甲基苯基)丙酸;以及其药学上可接受的盐。

[0061] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其选自:3-(4-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-[[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸;3-(4-[[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(4-[[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-[[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸;以及其药学上可接受的盐。

[0062] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其选自:3-(4-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸;3-(3,5-二氟-4-[[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸;3-(4-[[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸;3-(4-[[1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸;以及其药学上可接受的盐。

[0063] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中所述式的化合物具有根据在生物实施例1中教导的 β -抑制蛋白A程序测量的EC₅₀,其在本文约为1.0mM或小于约1.0mM,优选地小于约0.500mM,更优选地小于约0.200mM,更优选地小于约0.100mM,更优选地小于约0.050mM。

[0064] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中所述式的化合物具有根据在

生物实施例2中教导的钙A程序测量的EC₅₀,其在本文约为约1.0mM或小于约1.0mM,优选地小于约0.500mM,更优选地小于约0.200mM,更优选地小于约0.100mM,更优选地小于约0.050mM。

[0065] 定义

[0066] 如本文所用,“卤素”应意指氯、溴、氟和碘。

[0067] 如本文所用,术语“烷基”无论是单独使用还是作为取代基的一部分使用,均包括直链和支链。例如,烷基基团包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基等。除非另外指明,否则术语“C_{X-Y}烷基”(其中X和Y为整数)应包括具有X至Y个碳原子的直链组合物和支链组合物。例如,“C₁₋₄烷基”应包括具有介于1和4个碳原子之间的直链组合物和支链组合物,包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0068] 本领域技术人员将认识到,术语“-(C₁₋₄烷基)-”应表示任何如本文所定义的C₁₋₄烷基碳链,其中所述C₁₋₄烷基链为二价的,并且进一步通过两个连接点、优选通过两个末端碳原子进行键合。

[0069] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“氟取代的C₁₋₄烷基”应是指被至少一个氟原子取代、优选地被一至三个氟原子取代的任何如上所定义的C₁₋₄烷基基团。合适的示例包括但不限于-CF3、-CH2CF3、-CF2CF2CF2CF3、-CF2CF3等等。

[0070] 如本文所用,除非另外指明,否则“烷氧基”应表示上述的直链或支链的烷基基团的氧醚基。例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。除非另外指明,否则术语“C_{X-Y}烷氧基”(其中X和Y为整数)应包括介于X和Y个碳原子之间的如上所述的氧醚基。例如,“C₁₋₄烷氧基”应包括介于1和4个碳原子之间的氧醚基,其包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0071] 本领域技术人员将认识到,术语“-(C₁₋₄烷氧基)-”应表示任何如本文所定义的介于1和4个碳原子之间的任何氧醚基,其中所述C₁₋₄烷氧基为二价的,并且进一步通过两个连接点、优选通过两个末端碳原子进行键合。

[0072] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“氟取代的C₁₋₄烷氧基”应意指被至少一个氟原子取代、优选地被一至三个氟原子取代的任何如上所定义的C₁₋₄烷氧基基团。合适的示例包括但不限于-O-CF3、-O-CH2CF3、-O-CF2CF2CF2CF3、-O-CF2CF3等。

[0073] 当特定基团被“取代”时(例如,C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₅₋₆环烷基、芳基等),该基团可具有一个或多个取代基,优选一至五个取代基,更优选一至三个取代基,最优选一至两个取代基,均独立地选自取代基列表。

[0074] 关于取代基,术语“独立地”是指在可能有多于一个此类取代基时,此类取代基彼此可以相同或不同。

[0075] 如本文所用,符号“*”应表示存在立体中心。

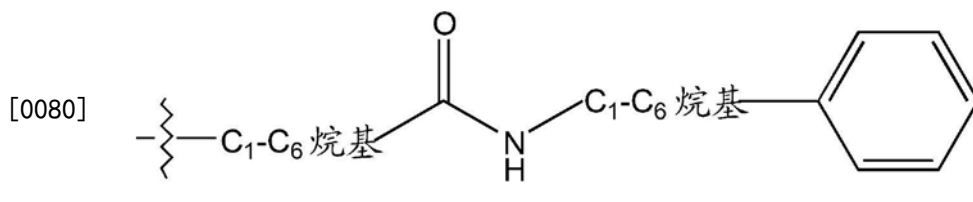
[0076] 如果根据本发明的化合物具有至少一个手性中心,则它们可以对映体形式相应地存在。如果化合物具有两个或更多个手性中心,则它们另外可以非对映体形式存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。优选地,如果化合物以对映体形式存在,则该对映体以大于或等于约80%的对映体过量存在,更优选地以大于或等于约90%的对映体过量存在,还更优选地以大于或等于约95%的对映体过量存在,还更优选地以大于或等于约98%的对映体过量存在,最优选地以大于或等于约99%的对映体过量存在。类似地,如果化合物以非对映体形式存在,则该非对映体以大于或等于约80%的非对映

体过量存在,更优选地以大于或等于约90%的非对映体过量存在,还更优选地以大于或等于约95%的非对映体过量存在,还更优选地以大于或等于约98%的非对映体过量存在,最优选地以大于或等于约99%的非对映体过量存在。

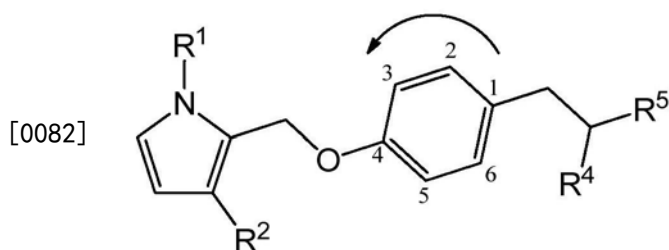
[0077] 此外,本发明的化合物的一些晶体形式可以多晶型存在,并且同样旨在包括于本发明中。此外,本发明的一些化合物可与水形成溶剂化物(即水合物)或与常用有机溶剂形成溶剂化物,并且此类溶剂化物也旨在涵盖在本发明的范围内。

[0078] 此外,在本发明的范围内,任何元素(尤其是当针对式(I)的组合物而提及时)意在应当以其天然丰度或以其同位素富集形式而包含所述元素的全部同位素或同位素混合物(天然存在的或合成制备的)。例如,提及氢时,在其范围内包括: ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T)。相似地,提及碳和氧时,在其范围内分别包括: ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 以及 ^{16}O 和 ^{18}O 。同位素可为放射性的或非放射性的。式(I)的放射性标记化合物可包含选自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 的放射性同位素。优选地,放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。

[0079] 根据本公开通篇所用的标准命名法,首先描述所指定的侧链的末端部分,然后描述临近连接点的官能团。因此,例如,“苯基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基羰基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”取代基是指下式的基团:



[0081] 另外,除非另外指明,否则就 R^3 取代基基团而言,将应用围绕式(I)的化合物上的苯环的以下取代编号模式:



[0083] 在本说明书中,具体地讲在方案和实施例中所用的缩写为如下:

[0084] ADDP=1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶

[0085] n-BuLi=正丁基锂

[0086] Bu_3P =三丁基膦

[0087] $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ =乙酸铜

[0088] DCE=二氯乙烷

[0089] DCM=二氯甲烷

[0090] DIBAL=二异丁基氢化铝

[0091] DIPEA或DIEA=二异丙基乙胺

[0092] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

[0093] DMSO=二甲基亚砷

[0094] dppf=1,1'-双(二苯基膦)二茂铁

- [0095] EtOAc=乙酸乙酯
[0096] HPLC=高压液相色谱法
[0097] LAH=氢化铝锂
[0098] LDL=低密度脂蛋白
[0099] Me=甲基(即-CH₃)
[0100] MeCN=乙腈
[0101] MeOH=甲醇
[0102] MOM=甲氧基甲基醚
[0103] MTBE=甲基叔丁基醚
[0104] NaOMe=甲醇钠
[0105] NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮
[0106] Pd/C=碳载钯催化剂
[0107] Pd₂(OAc)₂=乙酸钯(II)
[0108] Pd₂(dba)₃=三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
[0109] P(o-tol)₃=三(邻甲苯基)膦
[0110] Pd(PPh₃)₄=四(三苯基膦)钯(0)
[0111] PPh₃=三苯基膦
[0112] TBAF=四正丁基氟化铵
[0113] TEA=三乙胺
[0114] THF=四氢呋喃
[0115] THP=四氢吡喃
[0116] TIPS=三异丙基甲硅烷基
[0117] Tosyl=对甲苯磺酰

[0118] 就本发明的目的而言,术语“由GPR120受体介导的”用于指病症是受GPR120受体调节所影响,包括但不限于由GPR120受体所介导的状态。

[0119] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“由GPR120受体调节的疾病”应指任何疾病、障碍或病症,其特征在于其特征性症状中的至少一种在使用GPR120受体激动剂的治疗时得到缓解或消除。合适的示例包括但不限于肥胖症、肥胖相关障碍、口服葡萄糖耐量减低、胰岛素抗性、II型糖尿病、代谢综合征、代谢综合征X、血脂异常、低密度脂蛋白升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管障碍;优选地为肥胖症、胰岛素抗性、II型糖尿病、血脂异常或代谢综合征X;更优选地为II型糖尿病或血脂异常。

[0120] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“肥胖相关的心血管障碍”应指任何心血管疾病、障碍或病症,其中肥胖症或糖尿病(优选地II型糖尿病)在所述障碍或病症的引发或恶化中具有作用。合适的示例包括但不限于高血压、动脉粥样硬化、心脏纤维变性。

[0121] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“进行治疗”、“治疗”等应包括出于抗击疾病、病症或障碍的目的对受试者或患者(优选地为哺乳动物,更优选地为人)进行管理和护理,并且包括施用本发明的化合物以预防症状或并发症的发作、减轻症状或并发症(包括降低一种或多种症状的频率或严重性)或者消除该疾病、病症或障碍。

[0122] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“预防”应包括(a)延缓或避免另外症状的发

展;和/或(b)延缓或避免障碍或病症沿已知的发展途径发展。

[0123] 本领域技术人员将认识到,在本发明涉及预防方法的情况下,对其有需要的受试者(即需要进行预防的受试者)应包括任何已经历或表现出待预防的障碍、疾病或病症的至少一种症状的受试者或患者(优选地为哺乳动物,更优选地为人)。对其有需要的受试者还可为没有表现出要预防的障碍、疾病或病症中的任何症状,但被内科医生、临床医生或其他医学专业人士认为具有发展所述障碍、疾病或病症的风险的受试者(优选地为哺乳动物,更优选地为人)。例如,由于该受试者的病史,包括但不限于家族史、易患病的体质、共存的障碍或病症(同时具有的病态)、遗传测试等,该受试者可被认为具有发展障碍、疾病或病症的风险(并因此需要预防或预防性治疗)。

[0124] 如本文所用,术语“受试者”是指已成为治疗、观察或实验的目标的动物,优选哺乳动物,最优选人。优选地,受试者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。

[0125] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指能在组织系统、动物或人体上引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括所治疗疾病或障碍的症状的缓解)的活性化合物或药剂的量。

[0126] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0127] 如在本书面说明书中更广泛提供的,诸如“反应”和“反应的”的术语在本文中用于提及以下中的任一种化学实体:(a)此类化学实体的实际述及的形式,和(b)此类化学实体在提到化合物时所考虑的该化合物所处介质中的任何形式。

[0128] 本领域技术人员将认识到,在不另外指明的情况下,则反应步骤根据已知的方法在合适的条件下进行,以提供所需产物。本领域技术人员还将认识到,在本文给出的说明书和权利要求书中,如果试剂或试剂类别/类型(如碱、溶剂等)在方法的多于一个步骤中叙及,则独立地选择各试剂用于每个反应步骤并且各试剂可以彼此相同或不同。例如,如果方法的两个步骤列举了有机碱或无机碱作为试剂,则选择用于第一步骤的有机碱或无机碱可以与第二步骤的有机碱或无机碱相同或不同。此外,本领域技术人员将认识到,如果本发明的反应步骤可在多种溶剂或溶剂体系中进行,则所述反应步骤也可在合适的溶剂或溶剂体系的混合物中进行。

[0129] 为了提供更简明的描述,本文给出的一些数量表达没有用术语“约”来限制。应当理解,无论是否明确地使用了术语“约”,本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值,并且还意在指代由本领域的普通技术人员可合理推测出的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的近似值。

[0130] 为了提供更简洁的描述,本文中一些定量表述被叙述为约X量至约Y量的范围。应当理解,当叙述范围时,所述范围并不限制于所叙述的上下界限,而应包括约X量至约Y量的整个范围或者其中的任何量或范围。

[0131] 合适的溶剂、碱、反应温度及其它反应参数和组分的示例在下面的详细描述中给出。本领域技术人员将认识到,列举所述示例并非意在且不应理解为以任何方式限制下文所附权利要求中阐述的本发明。本领域技术人员还将认识到,如果本发明的反应步骤可在多种溶剂或溶剂体系中进行,则所述反应步骤还可在合适的溶剂或溶剂体系的混合物中进

行。

[0132] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“非质子溶剂”应意指任何不产生质子的溶剂。合适的示例包括但不限于DMF、1,4-二氧戊环、THF、乙腈、吡啶、二氯乙烷、二氯甲烷、MTBE、甲苯、丙酮等。

[0133] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“离去基团”应意指在取代或置换反应期间脱离的带电荷或不带电荷的原子或基团。合适的示例包括但不限于Br、Cl、I、甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基等。

[0134] 在任何用于制备本发明的化合物的方法中,可能必需和/或期望保护任何有关分子中的敏感基团或反应性基团。这可通过常规保护基团来实现,诸如Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie编辑, Plenum Press, 1973; 以及T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991中所描述的那些。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段除去保护基团。

[0135] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“氮保护基团”应意指可连接至氮原子以保护所述氮原子避免参与反应并且可容易根据反应除去的基团。合适的氮保护基团包括但不限于氨基甲酸酯基——式-C(O)O-R的基团,其中R为例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯乙基、CH₂=CH-CH₂-等;酰胺基——式-C(O)-R'的基团,其中R'为例如甲基、苯基、三氟甲基等;N-磺酰衍生物——式-SO₂-R''的基团,其中R''为例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-基-、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯等。其它合适的氮保护基团可见于文本诸如T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991中所描述的那些。

[0136] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“氧保护基团”应意指可连接至氧原子以保护所述氧原子避免参与反应并且可容易根据反应除去的基团。合适的氧保护基团包括但不限于乙酰基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基(TMS)、MOM、THP等。其它合适的氧保护基可存在于以下文本中,诸如T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991中所描述的那些。

[0137] 在用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物的情况下,这些异构体可以通过常规技术如制备性色谱法来分离。化合物可被制备为外消旋形式,或者可通过对映体特异性合成或通过拆分来制备单独的对映体。例如,可通过标准技术,如通过与光学活性酸(如(-)-二对甲苯酰-d-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰-1-酒石酸)形成盐来形成非对映体对,然后分级结晶并再生游离碱,来将化合物拆分成它们的组分对映体。也可通过形成非对映异构体酯或酰胺,然后进行色谱分离并除去手性助剂来拆分化合物。另选地,可使用手性HPLC柱来拆分化合物。

[0138] 另外,还可使用手性HPLC与标准物对比来确定对映体过量百分比(%ee)。对映体过量可如下进行计算:

[0139]
$$[(R \text{ 摩尔} - S \text{ 摩尔}) / (R \text{ 摩尔} + S \text{ 摩尔})] \times 100\%$$

[0140] 其中R摩尔和S摩尔是混合物中R和S的摩尔份数,使得R摩尔+S摩尔=1。另选地,对映体过量也可如下所述由所需的对映体和所制备的混合物的比旋光度来计算:

[0141]
$$ee = ([\alpha - \text{obs}] / [\alpha - \text{max}]) \times 100。$$

[0142] 本发明将本发明化合物的前药包括在其范围内。一般来讲,这种前药将是所述化

合物的功能衍生物,其可容易在体内转化成所需的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”应涵盖使用具体公开的化合物或未具体公开的化合物来治疗所述的多种障碍,而该未具体公开的化合物可在向患者施用后,在体内转化为指定化合物。例如,在“Design of Prodrugs”,H.Bundgaard(编辑),Elsevier,1985中描述了用于选择和制备合适的前药衍生物的常规程序。

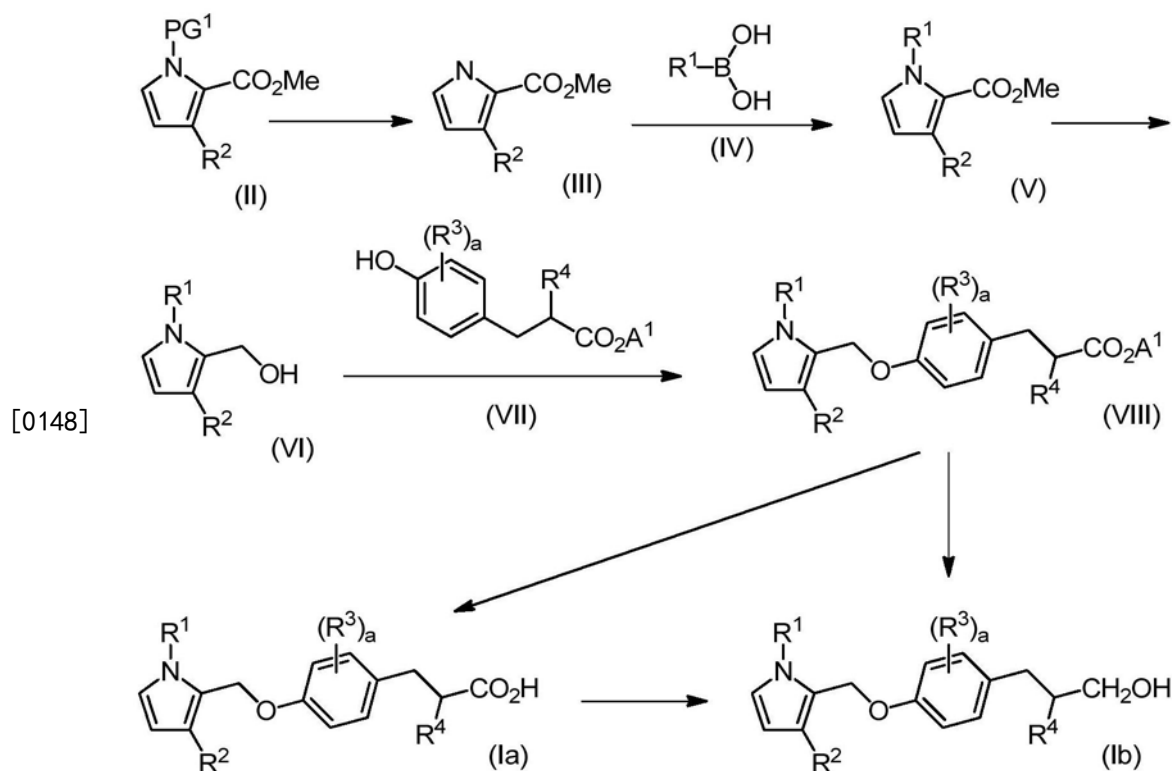
[0143] 对于在药物中使用而言,本发明的化合物的盐类是指无毒的“药学上可接受的盐”。然而,其它盐类也可用于制备根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐。化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,其可(例如)通过将该化合物的溶液与可药用的酸(诸如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸)的溶液混合来形成。此外,如果本发明的化合物携带酸性部分,则其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐,如钠盐或钾盐;碱土金属盐,如钙盐或镁盐;以及与合适的有机配体形成的盐,如季铵盐。因此,代表性的药学上可接受的盐包括但不限于根据以下的物质:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯磺酸盐、己基苯间二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘和戊酸盐。

[0144] 可用于制备药学上可接受的盐的代表性酸包括但不限于根据以下的物质:酸,包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡糖醛酸、L-谷氨酸、 α -酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对-甲苯磺酸和十一碳烯酸。

[0145] 可用于制备药学上可接受的盐的代表性碱包括但不限于根据以下的物质:碱,包括氨、L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨丁三醇和氢氧化锌。

[0146] 通用合成方法

[0147] 式(I)的化合物可根据以下方案1中概述的方法进行制备。



[0149] 因此,根据已知的方法,将其中PG¹为适当选择的氮保护基团诸如-SO₂-苯基、TIPS等的适当取代的式(II)的化合物(已知的化合物或通过已知方法制备的化合物)去保护;以生成相应的式(III)的化合物。例如,如果PG¹为-SO₂-苯基,则式(II)的化合物可通过与适当选择的试剂诸如NaOCH₃的甲醇溶液或与TBAF在合适溶剂如THF中反应来去保护。

[0150] 在适当选择的金属催化剂诸如乙酸铜(II)、氯化铜等存在下,在适当选择的碱如吡啶、TEA等存在下;在适当选择的溶剂诸如DCM、DCE等中,使式(III)的化合物与适当取代的硼酸、式(IV)的化合物(已知的化合物或通过已知的方法制备的化合物)反应;以生成相应的式(V)的化合物。

[0151] 在适当选择的溶剂诸如二乙醚、THF、甲苯等中;在约-78℃至约室温范围内的温度下,使式(V)的化合物与适当选择的还原剂诸如LAH、DIBAL、NaBH₄等反应;以生成相应的式(VI)的化合物。

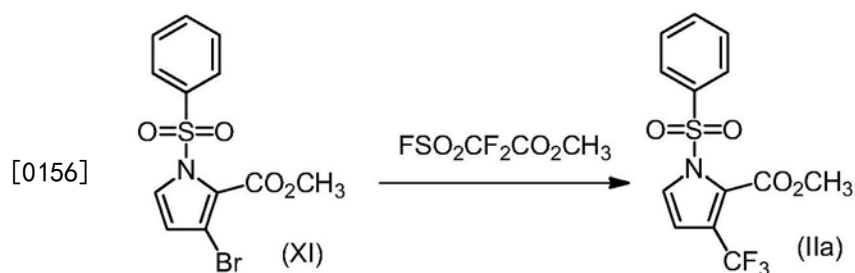
[0152] 在适当选择的磷诸如三正丁基磷、三苯基磷等的存在下;在适当选择的Mitsunobu试剂诸如ADDP、DEAD、DIAD等存在下;在适当选择的溶剂诸如THF、甲苯等中;在约0℃至约70℃范围内的温度下,使式(VI)的化合物与适当取代的式(VII)的化合物(其中A¹为C₁₋₄烷基,优选地乙基,已知的化合物或通过已知方法制备的化合物)反应;以生成相应的式(VIII)的化合物。

[0153] 根据已知的方法将式(VIII)的化合物水解,以生成相应的式(Ia)的化合物。例如,式(VIII)的化合物可通过在适当选择的溶剂诸如甲醇、THF、1,4-二氧戊环等中,在约0℃至约100℃范围内的温度下,与适当选择的碱诸如NaOH、LiOH等反应;或通过与适当选择的酸诸如HCl等反应来水解。

[0154] 另选地,在适当选择的溶剂诸如THF、甲苯、甲醇等中;在约-78℃至约室温范围内

的温度下,式(VIII)的化合物可与适当选择的还原剂诸如LAH、DIBAL、NaBH₄等反应;以生成相应的式(Ib)的化合物。

[0155] 式(II)的化合物为已知的化合物或可以通过已知方法制备的化合物。其中PG¹为-SO₂-苯基并且其中R²为三氟甲基的式(II)的化合物可如下文方案2中所述进行制备。



方案 2

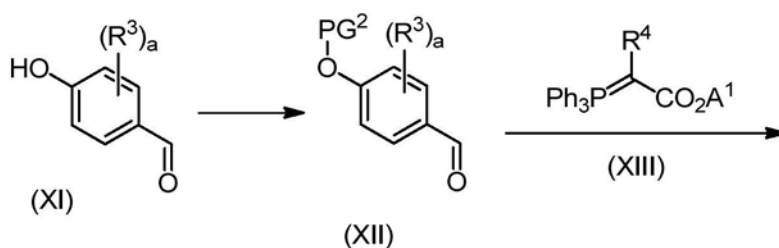
[0157] 因此,使适当取代的式(IX)的化合物(如FUKUDA,T.等人2010年在《有机化学通讯》第12卷第2734-2737页(FUKUDA,T.,et al.,*Organic Letters*,2010,pp 2734-2737, Vol.12)中所述那样制备的化合物)与适当选择的试剂诸如FSO₂CF₂CO₂CH₃等在适当选择的铜试剂诸如CuI等存在下;在适当选择的溶剂诸如DMF、NMP等中;在约20℃至约120℃范围内的温度下反应;以生成原料和相应的式(IIa)的化合物的混合物。

[0158] 使式(IX)的化合物和式(IIa)的化合物的混合物与H₂(g)在约大气压至约50psi范围内的压力下;在适当选择的催化剂诸如5%Pd/C等存在下;在适当选择的溶剂诸如乙醇、甲醇等中反应;以生成相应的式(IIa)的化合物。

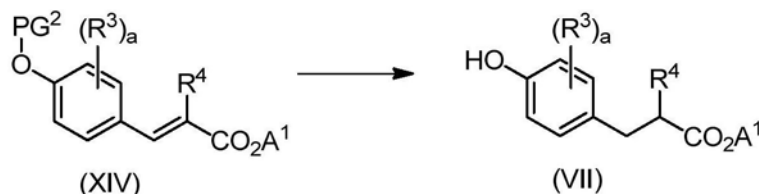
[0159] 其中R²为氰基的式(I)的化合物可由其中R²为溴的相应的式(VIII)的化合物制备。更具体地,可使其中R²为溴的适当取代的式(VIII)的化合物与适当选择的试剂诸如氰化锌、氰化铜等;在适当选择的钯催化剂诸如Pd₂(dba)₃、Pd(OAc)₂等存在下;在适当选择的配体诸如dppf等存在下;在适当选择的溶剂诸如DMF、NMP等中;在约室温至约170℃范围内的温度下反应;以生成其中R²为氰基的相应的式(VIII)的化合物。

[0160] 然后如上文方案1中所述,使其中R²为氰基的式(VIII)的化合物反应,以生成其中R²为氰基的相应的式(I)的化合物。

[0161] 式(VII)的化合物为已知的化合物或可以根据已知方法制备的化合物。例如,式(VII)的化合物可以根据如下文方案3中所述的程序制备。



[0162]



方案 3

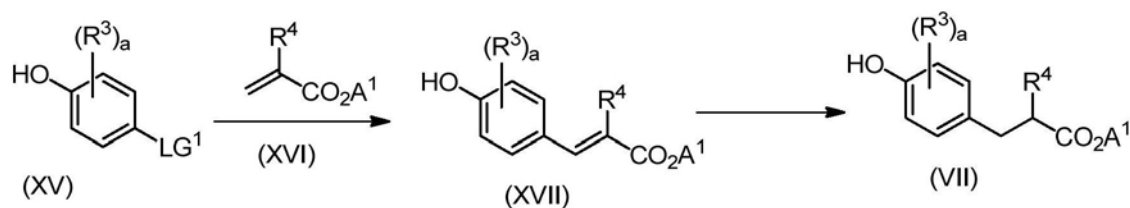
[0163] 因此,根据已知的方法保护适当取代的式 (XI) 的化合物(已知的化合物或通过已知方法制得的化合物);以生成相应的式 (XII) 的化合物,其中PG²为适当选择的氧保护基团诸如苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基等。例如,可使式 (XI) 的化合物与苄基氯或苄基溴在适当选择的碱诸如NaH、K₂CO₃等的存在下;在适当选择的溶剂诸如DMF、丙酮、THF等中;在约室温至约100℃范围内的温度下反应;以生成其中PG²为苄基的相应的式 (XII) 的化合物。

[0164] 使式 (XII) 的化合物与适当取代的式 (XIII) 的磷化合物(已知的化合物或通过已知方法制备的化合物);在适当选择的溶剂诸如THF、1,4-二氧戊环、1,2-二甲氧基乙烷等中;在约室温至约100℃范围内的温度下反应,以生成相应的式 (XIV) 的化合物。

[0165] 根据已知的方法将式 (XIV) 的化合物去保护,以生成相应的式 (VII) 的化合物。例如,如果PG²为苄基,则可通过在适当选择的催化剂如5%Pd/C的存在下;在适当选择的溶剂诸如乙醇、乙酸乙酯等中;使式 (XIV) 的化合物与H₂(g)反应去保护;以生成相应的式 (VII) 的化合物。

[0166] 另选地,式 (VII) 的化合物可根据以下方案4中概述的方法进行制备。

[0167]



方案 4

[0168] 因此,可在适当选择的钯催化剂诸如Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃等存在下;在适当选择的配体诸如P(o-tol)₃、PPh₃等存在下;在适当选择的碱诸如TEA、DIPEA、吡啶等存在下;在适当选择的溶剂诸如DMF、1,4-二氧戊环、THF等中;在约室温至约100℃范围内的温度下;使其中LG¹为适当选择的离去基团诸如I、Br等(已知的化合物或通过已知方法制备的化合物)的适当取代的式 (XV) 的化合物与适当取代的式 (XVI) 的化合物(已知的化合物或通过已知方法制备的化合物)反应;以生成相应的式 (XVII) 的化合物。

[0169] 使式 (XVII) 的化合物与适当选择的还原剂诸如H₂(g);在适当选择的催化剂如5%

Pd/C存在下;在适当选择的溶剂诸如乙醇、乙酸乙酯等中反应;以生成相应的式(VII)的化合物。

[0170] 药物组合物

[0171] 本发明还包括含有一种或多种式(I)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。可以根据常规的药物配混技术,通过将本文所述的本发明化合物中的一种或多种与药用载体紧密混合来制备含有所述化合物作为活性成分的药物组合物。取决于期望的给药途径(如口服给药、非肠道给药),载体可采取多种形式。因而,对于诸如混悬剂、酏剂和溶液剂之类的液体口服制剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等;对于固体口服制剂,诸如散剂、胶囊剂和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。固体口服制剂还可包覆有物质诸如糖或包覆有肠溶衣,以便调节主要的吸收位点。对于非肠道给药,载体将通常由无菌水组成,并可加入其它成分以增加溶解度或防腐性。注射用混悬剂或溶液剂也可以利用水基载体连同合适的添加剂来制备。

[0172] 为了制备本发明的药物组合物,根据常规的药物配混技术,将作为活性成分的一种或多种本发明化合物与药用载体紧密混合,所述载体取决于施用(如经口施用或诸如肌肉施用之类的肠胃外施用)所期望的制剂形式而可采取多种形式。在制备口服剂型的组合物时,可以采用任何常用的药用介质。因而,对于液体口服制剂诸如例如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂诸如例如散剂、胶囊剂、小胶囊剂、软胶囊剂和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于其在给药方面的方便性,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下显然采用固体药用载体。如果需要,片剂可通过标准技术包糖衣或包肠溶衣。对于非胃肠给药,载体将通常包含无菌水,但还可包含其它成分,例如用于诸如帮助溶解或防腐之类的目的。还可以制备注射用混悬剂,在这种情况下,可以采用合适的液体载体、悬浮剂等。本发明的药物组合物每剂量单位(例如,每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每茶匙等)将包含递送上述有效剂量必需的活性成分的量。本文的药物组合物每单位剂量单位(例如每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每支栓剂、每茶匙等)将含有约0.01mg至约1000mg或者其中的任何量或范围,并且可以如下剂量给予:约0.01mg/kg/天至约300mg/kg/天或者其中的任何量或范围,优选约0.1mg/kg/天至约100mg/kg/天或者其中的任何量或范围,优选约0.5mg/kg/天至约50mg/kg/天,优选约1.0mg/kg/天至约25mg/kg/天或者其中的任何量或范围。然而,根据患者的需要、所治疗的病症的严重程度和所采用的化合物,剂量可以有所不同。可采用每日施用或周期后给药的使用方式。

[0173] 优选地,这些组合物为单位剂型,例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、肠胃外用无菌溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂;用于经口给药、非肠道给药、鼻内给药、舌下或直肠给药,或用于通过吸入或吹入给药。另选地,组合物可以适用于每周一次或每月一次给药的形式存在;例如所述活性化合物的不溶性盐,诸如癸酸盐,可适于提供用于肌肉注射的贮库型制剂(depotpreparation)。为制备固体组合物诸如片剂,将主要的活性成分与药用载体(如常规的制片成分,诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)以及其它药用稀释剂(如水)混

合,以形成含有本发明的化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称为均匀时,意指活性成分在整个组合物中均匀分散,使得该组合物可容易细分成等效剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂组合物细分成含有约0.01mg至约1,000mg或者其中的任何量或范围的本发明活性成分的上述类型的单位剂型。可将该新组合物的片剂或丸剂进行包覆或以其它方式配混,以得到能提供长效优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂型组分和外剂型组分,后者为在前者上面的包层的形式。这两种组分可通过肠溶层分开,该肠溶层起到防止在胃中崩解的作用,并且使内组分完整地进入十二指肠或得以延迟释放。多种材料可被用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括与诸如紫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素之类的材料一起的多种聚合酸材料。

[0174] 本发明的新型组合物可掺入其中以用于经口给药或通过注射给药的液体形式包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水混悬剂或油混悬剂和用食用油类(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂,以及酞剂和类似药用溶媒。适用于水性混悬剂的分散剂或悬浮剂包括合成树胶或天然树胶,诸如黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0175] 也可用包含任何本文所定义的组合物和药学上可接受的载体的药物组合物来实施治疗本文所述的障碍的方法。药物组合物可含有约0.01mg至约1000mg的化合物或其中的任何量或范围,优选约1.0mg至约500mg的化合物或其中的任何量或范围,并且可构造成任何适于所选的给药模式的形式。载体包括必要且惰性的药用赋形剂,包括但不限于粘结剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣。适用于口服给药的组合物包括固体形式,诸如丸剂、片剂、囊片、胶囊剂(各自包括速释型、定时释放型和持续释放型)、颗粒剂和散剂;以及液体形式,诸如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。可用于肠胃外施用的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0176] 有利的是,本发明的化合物可以单次日剂量施用,或总的日剂量可以每日两次、三次或四次的分剂量施用。此外,本发明的化合物可通过局部使用合适的鼻内溶媒以鼻内形式施用,或通过本领域普通技术人员所熟知的透皮贴剂施用。以透皮递送体系的形式施用,在整个给药方案中剂量施用将当然是连续的而不是间断的。

[0177] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式口服施用,可以将活性药物组分与口服、无毒性的可药用惰性载体(例如乙醇、甘油、水等)组合。此外,在希望或必要时,也可以将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然的和合成的胶(如阿拉伯树胶、黄蓍胶)或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0178] 液体形式在经适当矫味的悬浮剂或分散剂中,该悬浮剂或分散剂诸如合成树胶和天然树胶,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素等。对于非肠道给药,无菌混悬剂和溶液剂是期望的。当需要进行静脉内施用时,采用通常含有合适的防腐剂等渗制剂。

[0179] 为制备本发明的药物组合物,根据常规的药物配混技术,将作为活性成分的式(I)的化合物与药用载体紧密混合,所述载体根据给药(如口服或肠胃外给药)所需的制剂形式可呈多种形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可见于美国药学协会(American Pharmaceutical Association)和英国药

学会 (Pharmaceutical Society of Great Britain) 出版的 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (《药用辅料手册》) 中找到。

[0180] 配制药物组合物的方法在多种出版物中均有描述, 诸如 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第二修订增发版, 第1-3卷, Lieberman 等人编辑; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷, Avis 等人编辑; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷, Lieberman 等人编辑; Marcel Dekker, Inc. 出版。

[0181] 只要需要治疗本发明方法中所述的障碍, 就可以任何上述组成并根据本领域确定的给药方案施用本发明的化合物。

[0182] 产物的日剂量可在每个成人每天约0.01mg至约1,000mg的宽范围内, 或者其中的任何量或范围内变化。对于口服给药, 组合物优选地以含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250和500毫克的活性成分的片剂形式提供, 用于根据待治疗患者的症状来调节剂量。有效量的药物通常以每天每千克体重约0.01mg至约300mg或其中的任何量或范围的剂量水平供应。优选地, 该范围为约0.1至约100.0mg/kg体重/天或者其中的任何量或范围。更优选地, 该范围为约0.5至约50.0mg/kg体重/天或者其中的任何量或范围。更优选地, 该范围为约1.0至约25.0mg/kg体重/天或者其中的任何量或范围。可以将化合物按每天1至4次的方案给药。

[0183] 本领域技术人员可容易地确定待给予的最佳剂量, 并且最佳剂量将随所使用的具体化合物、给予方式、制剂强度、给予方式和疾病状况的进展而变化。此外, 与接受治疗的具体患者相关的因素, 包括患者年龄、体重、饮食以及施用时间, 将导致需要调节剂量。

[0184] 本领域技术人员会认识到, 使用合适的、已知的且通常接受的细胞和/或动物模型进行的体内试验和体外试验, 均能预测受试化合物治疗或预防给定障碍的能力。

[0185] 本领域的技术人员还将认识到, 在健康患者和/或患有给定病症的那些中的人类临床试验 (包括人体首次、剂量范围和功效试验) 可以根据临床和医学领域熟知的方法来完成。

[0186] 合成实施例

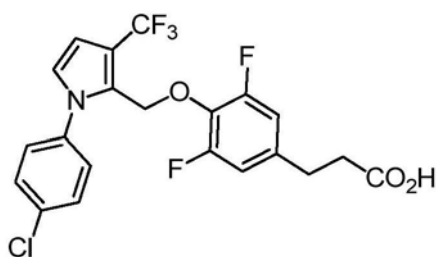
[0187] 以下实施例是为了帮助理解本发明而给出的, 并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制实施例之后的权利要求书中所示出的本发明。

[0188] 在以下实施例中, 列出了一些已经作为残余物分离出来的合成产物。本领域技术人员将理解, 术语“残余物”不限制产物被分离时的物理状态, 并且可包括例如固体、油、泡沫、树胶、糖浆等。

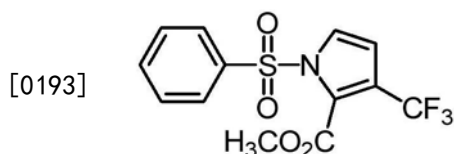
[0189] 实施例1

[0190] 3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸 (化合物#70)

[0191]



[0192] 步骤A: 1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

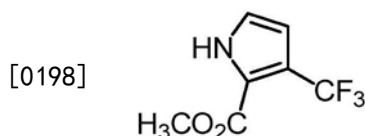


[0194] 在N₂下,将3-溴-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(3.07g,8.0mmol,1当量)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(6.32mL,48.1mmol,6当量)和CuI(1.53g,8.0mmol,1当量)在NMP(20mL)中的悬浮液加热至80℃过夜。加入附加的2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(6.32mL,48.1mmol,6当量)和CuI(1.53g,8.0mmol,1当量)并且将所得的混合物加热过夜。将所得的棕色悬浮液用二乙醚通过CELITE过滤,用水、饱和NaHCO₃、盐水洗涤二乙醚溶液,经MgSO₄干燥,并且然后浓缩。所得的残余物通过用5至20%EtOAc/庚烷洗脱的快速色谱(400g柱)来纯化,以生成1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和原料的66:34混合物。

[0195] 将该混合物与5%Pd/C(300mg, Degussa型)的EtOH(15mL)溶液放置在H₂气球下过夜。将所得的悬浮液通过CELITE过滤,用EtOAc洗涤并浓缩。所得的残余物通过用5至20%EtOAc/庚烷洗脱的快速色谱(150g柱)来纯化,以生成1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

[0196] ¹H NMR(氯仿-d) δ: 8.02(d, J=8.1Hz, 2H), 7.70(t, J=7.3Hz, 1H), 7.59(t, J=7.8Hz, 2H), 7.48(d, J=3.5Hz, 1H), 6.51(d, J=3.5Hz, 1H), 3.89(s, 3H)。对于C₁₃H₁₀F₃N₂O₄S的计算值为:359.2(M+23);实测值为:359.2。

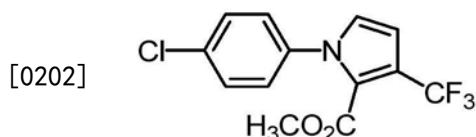
[0197] 步骤B: 3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯



[0199] 向步骤A中制得的产物(704mg,1.9mmol,1当量)的甲醇(10mL)溶液中加入NaOMe的MeOH溶液(2.46mL的25%溶液,10.6mmol,5.6当量)。1小时后,加入1N HCl,水性溶液用二乙醚萃取,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,以生成3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

[0200] ¹H NMR(氯仿-d) δ: 9.42(br. s., 1H), 6.92(t, J=3.0Hz, 1H), 6.55(t, J=3.0Hz, 1H), 3.92(s, 3H)。对于C₇H₆F₃N₂O₂计算值为:194.0(M+1);实测值为:194.0。

[0201] 步骤C: 1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

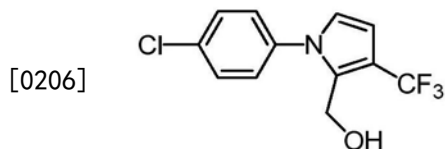


[0203] 将步骤B中制得的产物(1160mg,6.0mmol,1当量)、4-氯苯基硼酸(2.9g,18.0mmol,1当量)、Cu(OAc)₂(2.18g,12.0mmol,2当量)、4A分子筛(3g)、吡啶(1.94mL,4.0mmol,4当量)在DCM(40mL)中的悬浮液在室温下搅拌2天。将所得的悬浮液通过CELITE过滤,用DCM洗涤,并浓缩。所得的残余物干法填充并通过用4至8%EtOAc/庚烷洗脱的快速色谱(120g柱)来纯化,以生成1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

[0204] ¹H NMR(氯仿-d) δ: 7.43(d, J=8.6Hz, 2H), 7.23(d, J=8.6Hz, 2H), 6.86(d, J=

3.0Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。对于C₁₃H₉C₁F₃N₂O₂计算值为:304.0 (M+1); 实测值为:304.0。

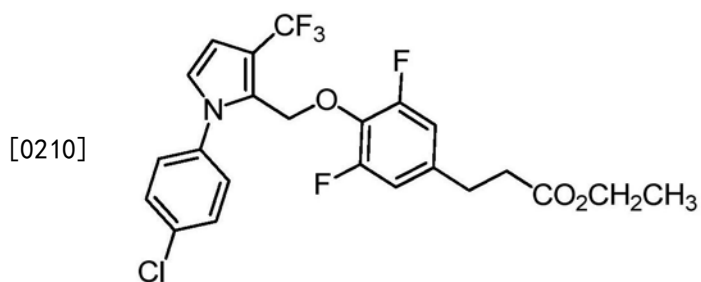
[0205] 步骤D: (1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基) 甲醇



[0207] 在0℃下在N₂下,向在步骤C中制得的产物(500mg, 1.48mmol, 1当量)的THF(10mL)溶液中加入LAH(1.48mL的2M THF溶液, 2.96mmol, 2当量)。1小时后,首先滴加饱和的酒石酸钾钠(5mL),将溶液加热至室温,加入二乙醚,将溶液从固体中滗出,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,以生成(1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基) 甲醇。

[0208] ¹H NMR(氯仿-d) δ:7.39-7.51 (m, 4H), 6.81 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.48 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.54 (d, J=6.1Hz, 2H), 1.77 (t, J=6.1Hz, 1H)。对于C₁₂H₉C₁F₃N₂O计算值为:258.0 (M-17); 实测值为:258.0。

[0209] 步骤E: 3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基) 甲氧基)-3,5-二氟苯基) 丙酸乙酯

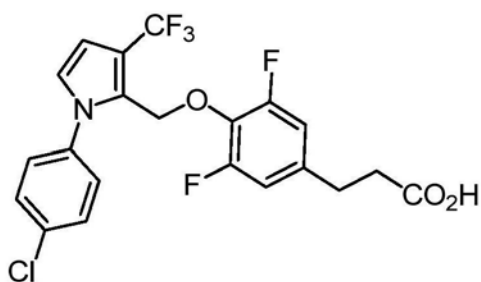


[0211] 在N₂下将步骤D中制得的产物(1.33g, 4.84mmol, 1当量)、3-(3,5-二氟-4-羟基苯基) 丙酸乙酯(1.78g, 7.74mmol, 1.6当量)、1,1'-(偶氮二羰基) 二哌啶(2.52g, 9.68mmol, 2当量)和三正丁基膦(3.08mL, 12.1mmol, 2.5当量)的甲苯(85mL)溶液加热至60℃。3小时后,加入庚烷(170mL)并经过30分钟使所得的悬浮液冷却至室温。将所得的白色固体副产物过滤、用庚烷洗涤并且将滤液浓缩。所得的残余物通过用2至12%EtOAc/庚烷洗脱的快速色谱(120g柱)来纯化,以生成3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基) 甲氧基)-3,5-二氟苯基) 丙酸乙酯。

[0212] ¹H NMR(氯仿-d) δ:7.49-7.55 (m, J=8.6Hz, 2H), 7.42-7.49 (m, J=8.6Hz, 2H), 6.87 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.67-6.77 (m, 2H), 6.49 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.3Hz, 3H)。对于C₂₃H₁₉C₁F₅N₃O₃计算值为:510.1 (M+23); 实测值为:510.0。

[0213] 步骤F: 3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基) 甲氧基)-3,5-二氟苯基) 丙酸

[0214]



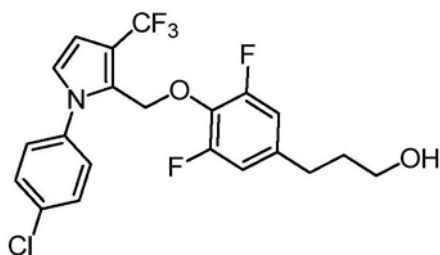
[0215] 在室温下,向在步骤E制得的产物(1.70g,3.48mmol,1当量)的THF(30mL)和MeOH(30mL)溶液中加入LiOH(15mL的1M水性溶液,15mmol,4.3当量)。3小时后,加入1N HCl,水性溶液用DCM萃取,经MgSO₄干燥并浓缩,以生成3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸。

[0216] ¹H NMR(氯仿-d) δ:7.49-7.56(m,2H),7.43-7.49(m,2H),6.88(d,J=2.5Hz,1H),6.69-6.78(m,2H),6.49(d,J=2.5Hz,1H),4.96(s,2H),2.88(t,J=7.6Hz,2H),2.65(t,J=7.6Hz,2H)。对于C₂₁H₁₅ClF₅N₃O₃计算值为:482.1(M+23);实测值为482.1。

[0217] 实施例2

[0218] 3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇(化合物#46)

[0219]



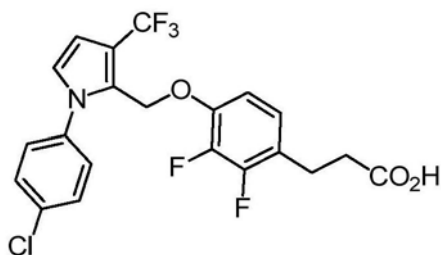
[0220] 在0℃下在N₂下,向在实施例1步骤E中制得的产物(46mg,0.10mmol,1当量)的THF(2mL)溶液中加入LAH(0.20mL的1M THF溶液,0.20mmol,2当量)。1小时后,首先滴加饱和的酒石酸钾钠(0.5mL),将溶液加热至室温,加入二乙醚,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。所得的残余物通过用10至30%EtOAc/庚烷洗脱的快速色谱(4g柱)来纯化,以生成3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇。

[0221] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ:7.56(s,4H),7.05(d,J=3.0Hz,1H),6.76-6.83(m,2H),4.49(d,J=3.0Hz,1H),5.00(s,2H),3.55(t,J=5.7Hz,2H),2.61-2.66(m,2H),1.71-1.84(m,2H)。质谱(ESI,m/z):对于C₂₁H₁₇ClF₅N₃O₂的计算值为:258.0(M-C₁₂H₈ClF₃N),实测值为:258.0。

[0222] 实施例3

[0223] 3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙酸(化合物#16)

[0224]



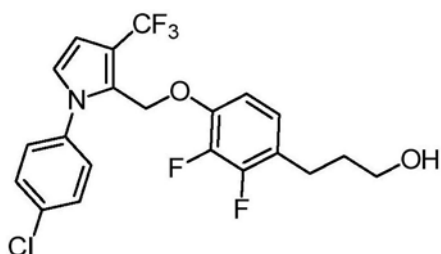
[0225] 标题化合物通过根据实施例1步骤E和F中所述的程序,使实施例1步骤D中制得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应来制备。

[0226] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.39–7.50 (m, 4H), 6.82–6.94 (m, 2H), 6.62–6.73 (m, 1H), 6.53 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.94 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.61–2.74 (m, 2H)。对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{N}_3$ 计算值为: 482.1 (M+23); 实测值为 482.1。

[0227] 实施例4

[0228] 3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙-1-醇 (化合物#29)

[0229]



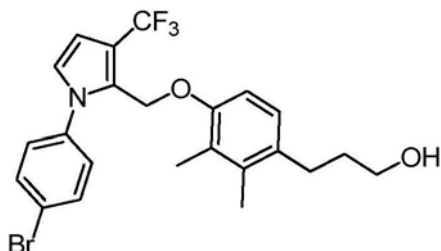
[0230] 标题化合物通过根据实施例1步骤E中所述的程序,并且然后根据实施例2中所述的程序,使实施例1步骤D中制得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应来制备。

[0231] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.43 (s, 4H), 6.87 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.84 (td, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.61–6.70 (m, 1H), 6.53 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.67 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.71 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.79–1.90 (m, 2H), 1.38 (br. s., 1H)。对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_5\text{N}_2$ 计算值为: 468.1 (M+1); 468.1。

[0232] 实施例5

[0233] 3-(4-[[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇 (化合物#18)

[0234]



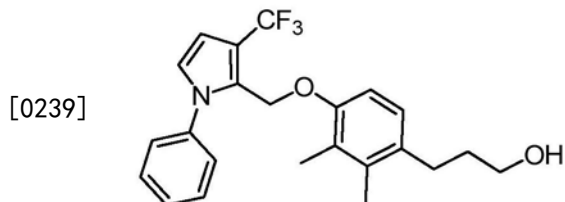
[0235] 标题化合物通过以下方法制备: (a) 根据实施例1步骤C中所述的程序,使实施例1步骤B中制得的产物与4-溴苯基硼酸反应, (b) 然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应, (c) 然后根据实施例1步骤E和实施例2中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0236] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.55 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=$

8.6Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.54 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.66-3.77 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 1H)。对于C₂₃H₂₃BrF₃N₂O₂计算值为:482.1 (M+1); 实测值为482.1。

[0237] 实施例6

[0238] 3-(2,3-二甲基-4-{{[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基}丙-1-醇(化合物#19)

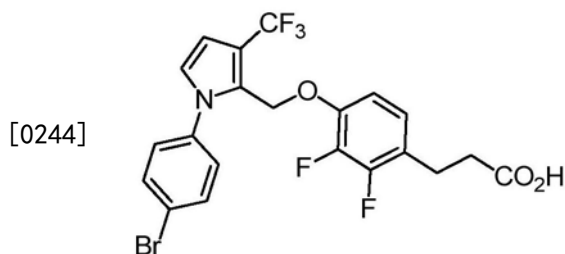


[0240] 标题化合物通过以下方法制备: (a) 根据实施例1步骤C中所述的程序, 使实施例1步骤B中制得的产物与苯基硼酸反应, (b) 然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应, (c) 然后根据实施例1步骤E和实施例2中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0241] ¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.36-7.46 (m, 5H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.57 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.54 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.69 (q, J=6.1Hz, 2H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.22-1.30 (m, 1H)。对于C₂₃H₂₄F₃N₂O₂计算值为:404.2 (M+1); 不可实测。

[0242] 实施例7

[0243] 3-(4-{{[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基}丙酸(化合物#20)



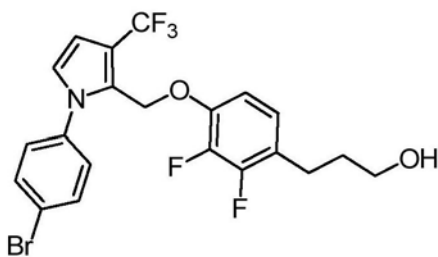
[0245] 标题化合物通过以下方法制备: (a) 根据实施例1步骤C中所述的程序, 使实施例1步骤B中制得的产物与4-溴苯基硼酸反应, (b) 然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应, 并且 (c) 然后根据实施例1步骤E和F中所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0246] ¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.59 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.82-6.94 (m, 2H), 6.62-6.74 (m, 1H), 6.53 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.95 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.63-2.78 (m, 2H)。对于C₂₁H₁₅BrF₅N₂O₃计算值为:526.0 (M+23); 实测值为525.9。

[0247] 实施例8

[0248] 3-(4-{{[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基}丙-1-醇(化合物#21)

[0249]



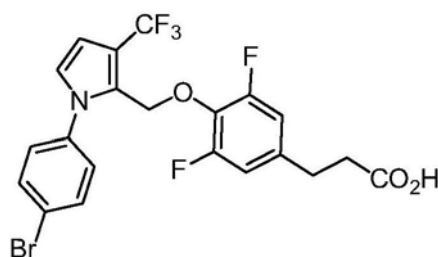
[0250] 标题化合物通过以下方法制备：(a) 根据实施例1步骤C中所述的程序，使实施例1步骤B中制得的产物与4-溴苯基硼酸反应，(b) 然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应，(c) 然后根据实施例1步骤E和实施例2中所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0251] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.80–6.96 (m, 2H), 6.62–6.76 (m, 1H), 6.53 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.62–3.78 (m, 2H), 2.71 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.79–1.96 (m, 2H), 1.38 (br. s., 1H)。对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrF}_5\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值为: 512.0 ($M+23$) ; 实测值为512.0。

[0252] 实施例9

[0253] 3-(4-([1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(化合物#22)

[0254]



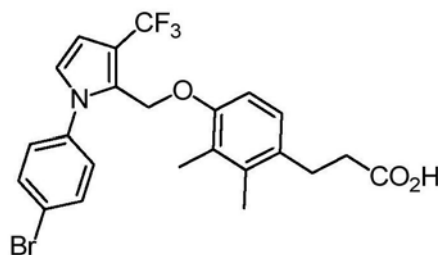
[0255] 标题化合物通过以下方法制备：根据实施例1步骤C中所述的程序，使实施例1步骤B中制得的产物与4-溴苯基硼酸反应，然后根据实施例1步骤D至F中的程序使所得的产物反应。

[0256] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.58–7.69 (m, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.67–6.80 (m, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.49 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.87 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrF}_5\text{N}_2\text{O}_3$ 计算值为: 526.0 ($M+23$) ; 实测值为525.9。

[0257] 实施例10

[0258] 3-(4-([1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#23)

[0259]



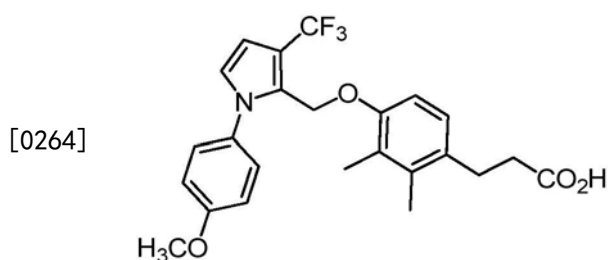
[0260] 标题化合物通过以下方法制备：(a) 根据实施例1步骤C中所述的程序，使实施例1

步骤B中制得的产物与4-溴苯基硼酸反应, (b) 然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应, 并且 (c) 然后根据实施例1步骤E和F中所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基) 丙酸乙酯反应。

[0261] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.52-7.58 (m, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.34 (m, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。对于C₂₃H₂₁BrF₃N₃O₃计算值为: 496.1 (M+1); 实测值为496.1。

[0262] 实施例11

[0263] 3-(4-[[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基) 丙酸 (化合物#)

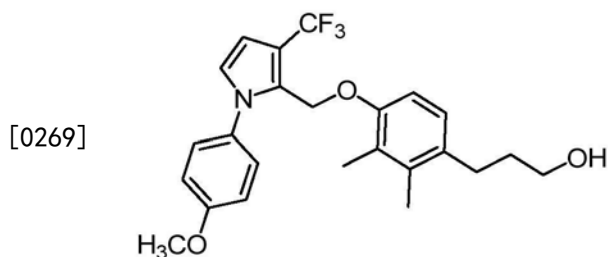


[0265] 标题化合物通过以下方法制备: (a) 根据实施例1步骤C中所述的程序, 使实施例1步骤B中制得的产物与4-甲氧基苯基硼酸反应, (b) 然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应, 并且 (c) 然后根据实施例1步骤E和F中所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基) 丙酸乙酯反应。

[0266] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.33 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 3H), 6.83 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。对于C₂₄H₂₄F₃N₃O₄计算值为: 448.2 (M+1); 实测值为448.2。

[0267] 实施例12

[0268] 3-(4-[[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基) 丙-1-醇 (化合物#25)



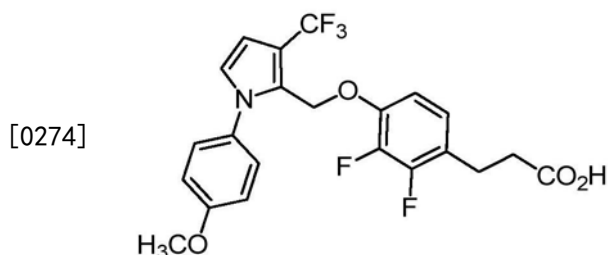
[0270] 标题化合物通过以下方法制备: (a) 根据实施例1步骤C中所述的程序, 使实施例1步骤B中制得的产物与4-甲氧基苯基硼酸反应, (b) 然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应, (c) 然后根据实施例1步骤E和实施例2中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基) 丙酸乙酯反应。

[0271] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.34 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.87-7.00 (m, 3H), 6.83 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (d, $J=$

4.5Hz, 2H), 2.61–2.75 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74–1.90 (m, 2H), 1.24–1.35 (m, 1H)。对于C₂₄H₂₆F₃N₃O₃计算值为:434.2 (M+1);实测值为434.2。

[0272] 实施例13

[0273] 3-(2,3-二氟-4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸(化合物#26)

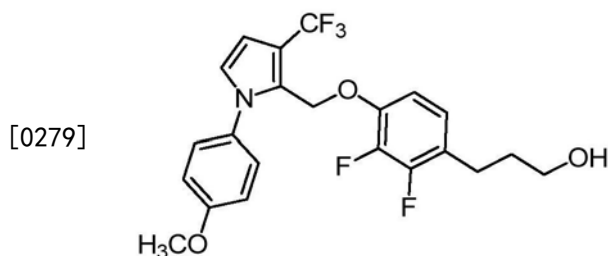


[0275] 标题化合物通过以下方法制备:(a)根据实施例1步骤C中所述的程序,使实施例1步骤B中制得的产物与4-甲氧基苯基硼酸反应,(b)然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应,并且(c)然后根据实施例1步骤E和F中所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0276] ¹H NMR(氯仿-d) δ:7.32–7.39 (m, 2H), 6.90–6.97 (m, 2H), 6.79–6.87 (m, 2H), 6.59–6.68 (m, 1H), 6.49 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.6Hz, 2H)。对于C₂₂H₁₈F₅N₄O₄计算值为:456.1 (M+1);实测值为456.1。

[0277] 实施例14

[0278] 3-(2,3-二氟-4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙-1-醇(化合物#27)



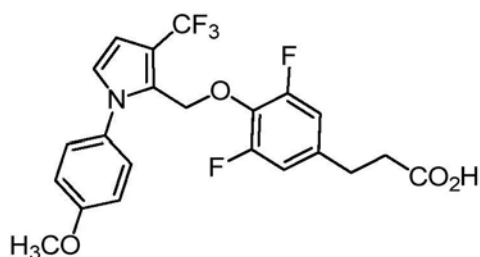
[0280] 标题化合物通过以下方法制备:(a)根据实施例1步骤C中所述的程序,使实施例1的步骤B中制得的产物与4-甲氧基苯基硼酸反应,(b)然后根据实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应,(c)然后根据实施例1步骤E和实施例2中的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0281] ¹H NMR(氯仿-d) δ:7.33–7.40 (m, 2H), 6.90–6.97 (m, 2H), 6.77–6.86 (m, 2H), 6.60–6.67 (m, 1H), 6.49 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61–3.71 (m, 2H), 2.70 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.79–1.89 (m, 2H), 1.33 (br.s., 1H)。对于C₂₂H₂₀F₅N₄O₃计算值为:464.1 (M+23);实测值为464.1。

[0282] 实施例15

[0283] 3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸(化合物#)

[0284]



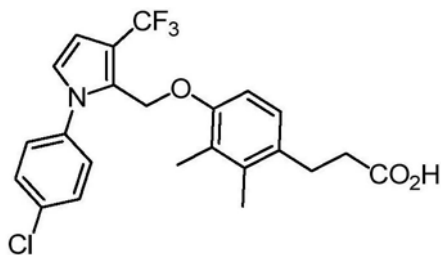
[0285] 标题化合物通过以下方法制备：根据实施例1步骤C中所述的程序，使实施例1步骤B中制得的产物与4-甲氧基苯基硼酸反应，然后根据实施例1步骤D至F中的程序使所得的产物反应。

[0286] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.33–7.49 (m, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.87–7.01 (m, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 6.51–6.72 (m, 2H), 6.43 (br. s., 1H), 4.91 (br. s., 2H), 3.72–3.89 (m, 3H), 2.46–2.90 (m, 4H)。对于C₂₂H₁₈F₅N₄O₄计算值为: 478.1 (M+23); 实测值为478.0。

[0287] 实施例16

[0288] 3-(4-([1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸 (化合物#15)

[0289]



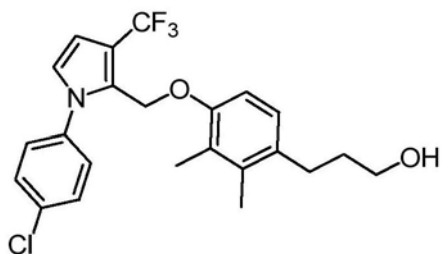
[0290] 标题化合物通过根据实施例1、步骤E和F中所述的程序，使实施例1步骤D中的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应来制备。

[0291] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.34–7.44 (m, 4H), 6.93 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.87–2.98 (m, 2H), 2.54–2.65 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。对于C₂₃H₂₁ClF₃N₃O₃计算值为: 452.1 (M+1); 实测值为452.1。

[0292] 实施例17

[0293] 3-(4-([1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇 (化合物#17)

[0294]



[0295] 标题化合物通过根据实施例1步骤E和实施例2中所述的程序，使实施例1步骤D中的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应来制备。

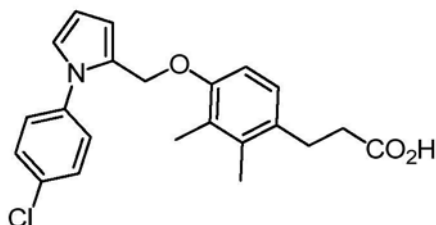
[0296] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.35–7.44 (m, 4H), 6.92 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.69 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H),

2.61-2.71 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.34 (br. s., 1H)。对于 C₂₃H₂₃C₁F₃N₂O₂ 计算值为: 460.1 (M+23); 实测值为 460.2。

[0297] 实施例18

[0298] 3-(4-{[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#1)

[0299]



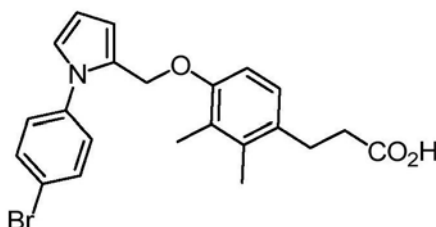
[0300] 标题化合物通过以下方法制备: 根据实施例1步骤C和D中所述的程序, 使1H-吡咯-2-甲酸甲酯(可商购获得)反应, 然后根据实施例1步骤E和F所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0301] ¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.32-7.45 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 6.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 6.26-6.34 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.93 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.53-2.66 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。对于 C₂₂H₂₂C₁N₂O₃ 计算值为: 384.1 (M+1); 实测值为 384.1。

[0302] 实施例19

[0303] 3-(4-{[1-(4-溴苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#3)

[0304]



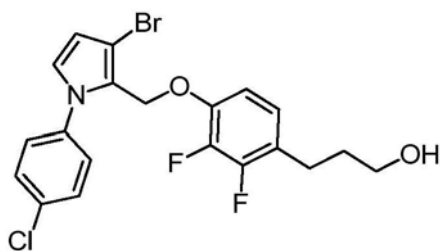
[0305] 标题化合物通过以下方法制备: 根据实施例1步骤C和D中所述的程序, 使1H-吡咯-2-甲酸甲酯与4-溴苯基硼酸反应, 然后根据实施例1步骤E和F所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0306] ¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.30-7.75 (m, 4H), 6.83-7.07 (m, 2H), 6.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 6.30 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.77-4.99 (m, 2H), 2.86-3.19 (m, 2H), 2.52-2.79 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。对于 C₂₂H₂₂BrN₂O₃ 计算值为: 428.1 (M+1); 实测值为 428.1。

[0307] 实施例20

[0308] 3-(4-{[3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙-1-醇(化合物#5)

[0309]



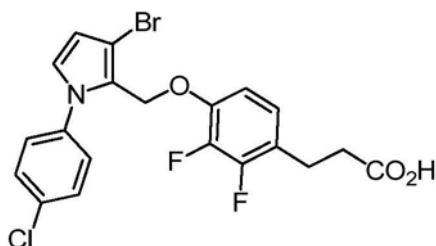
[0310] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤B至D中所述的程序,使3-溴-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯反应,然后根据实施例1步骤E和实施例2所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0311] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.41 (s, 4H), 6.81–6.89 (m, 2H), 6.70–6.79 (m, 1H), 6.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80–1.92 (m, 2H), 1.27–1.36 (m, 1H)。对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrClF}_2\text{NO}_2$ 计算值为: 456.0 (M+1); 实测值为456.0。

[0312] 实施例21

[0313] 3-(4-[[3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙酸(化合物#6)

[0314]



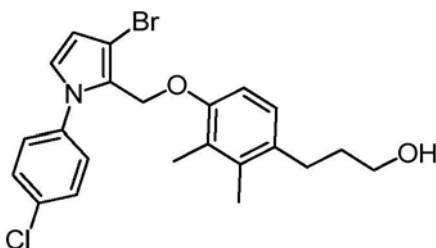
[0315] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤B至D中所述的程序,使3-溴-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯反应,然后根据实施例1步骤E和F所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0316] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.40 (s, 4H), 6.83–6.94 (m, 2H), 6.70–6.81 (m, 1H), 6.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61–2.76 (m, 2H)。对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrClF}_2\text{NO}_3$ 计算值为: 470.0 (M+1); 实测值为470.0。

[0317] 实施例22

[0318] 3-(4-[[3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇(化合物#13)

[0319]



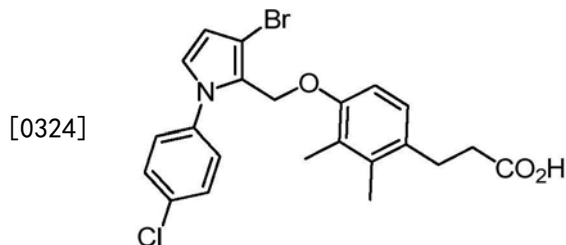
[0320] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤B至D中所述的程序,使3-溴-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯反应,然后根据实施例1步骤E和实施例2所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0321] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.35–7.50 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.0 Hz,

1H), 6.69 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.36 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.65-3.79 (m, 2H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.75-1.89 (m, 2H)。对于C₂₂H₂₃BrClN₂O₂的计算值为: 448.1 (M+1); 实测值为448.1。

[0322] 实施例23

[0323] 3-(4-{[3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#14)

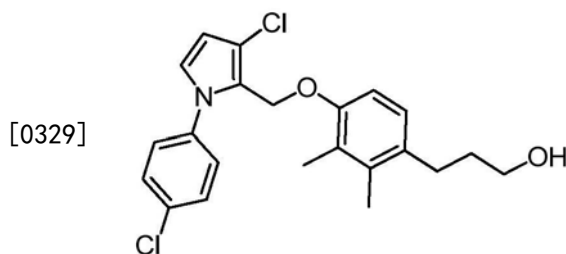


[0325] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤B至D中所述的程序,使3-溴-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯反应,然后根据实施例1步骤E和F所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0326] ¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.37 (s, 4H), 6.95 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.84 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.36 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。对于C₂₂H₂₁BrClN₂O₃计算值为: 462.0 (M+1); 实测值为462.1。

[0327] 实施例24

[0328] 3-(4-{[3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇(化合物#7)



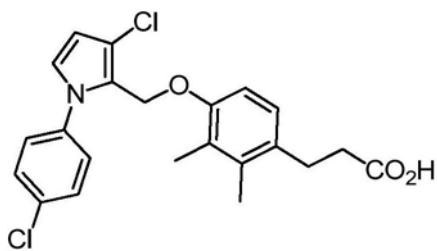
[0330] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤C和D中所述的程序,使3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(可商购获得)反应,然后根据实施例1步骤E和实施例2所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0331] ¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.34-7.42 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.30 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.70 (q, J=6.1Hz, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.27 (d, J=5.1Hz, 1H)。对于C₂₂H₂₃Cl₂N₂O₂计算值为: 426.1 (M+23); 实测值为426.1。

[0332] 实施例25

[0333] 3-(4-{[3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#8)

[0334]



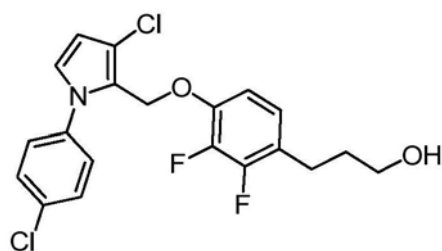
[0335] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤C和D中所述的程序,使3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲酯反应,然后根据实施例1步骤E和F所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0336] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.38 (s, 4H), 6.95 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.93 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ 计算值为:418.1 (M+1);实测值为418.1。

[0337] 实施例26

[0338] 3-(4-[[3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙-1-醇(化合物#10)

[0339]



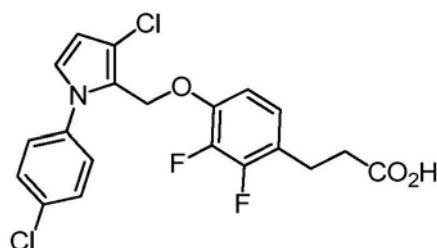
[0340] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤C和D中所述的程序,使3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲酯反应,然后根据实施例1步骤E和实施例2所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0341] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.37-7.46 (m, 4H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.28 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.67 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.71 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.35-1.46 (m, 1H)。对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2$ 计算值为:412.1 (M+1);实测值为412.1。

[0342] 实施例27

[0343] 3-(4-[[3-氯-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙酸(化合物#11)

[0344]

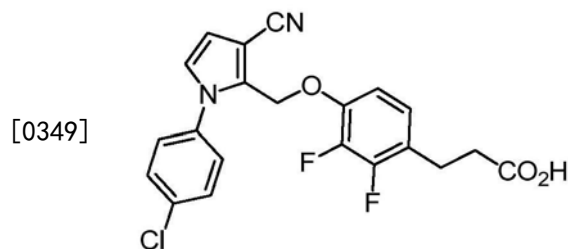


[0345] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤C和D中所述的程序,使3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲酯反应,然后根据实施例1步骤E和F所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

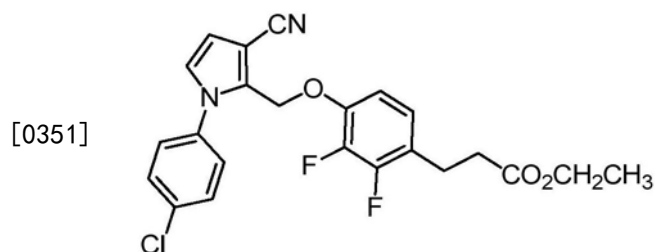
[0346] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.41 (s, 4H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.82 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.68-6.79 (m, 1H), 6.28 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.62-2.75 (m, 2H)。对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 计算值为: 426.0 (M+1); 实测值为426.0。

[0347] 实施例28

[0348] 3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-氰基-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸(化合物#9)



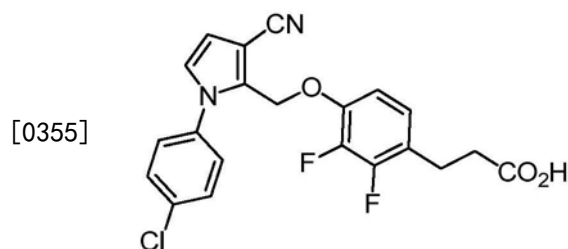
[0350] 步骤A: 3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-氰基-1H-吡咯-2-基)甲氧基)-2,3-二氟苯基)丙酸乙酯



[0352] 在 N_2 下,使3-(4-((3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基)甲氧基)-2,3-二氟苯基)丙酸乙酯(90mg, 0.18mmol, 1当量)、氰化锌(64mg, 0.54mmol, 3当量)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(10mg, 0.018mmol, 0.1当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.5mg, 0.018mmol, 0.1当量)的DMF(1.4mL)溶液在 130°C 下在小瓶中加热过夜。向所得的混合物中加入水,水性溶液用DCM萃取,经 MgSO_4 干燥并浓缩。所得的残余物通过用10至30%EtOAc/庚烷洗脱的快速色谱(12g柱)来纯化,以生成3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-氰基-1H-吡咯-2-基)甲氧基)-2,3-二氟苯基)丙酸乙酯。

[0353] 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 计算值为: 445.1 (M+1); 实测值为445.2。

[0354] 步骤B: 3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-氰基-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸

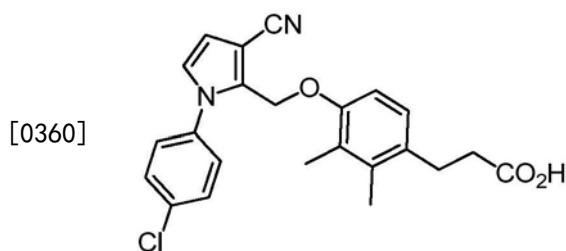


[0356] 标题化合物通过根据实施例1步骤F的程序,使实施例28步骤A的产物反应来制备。

[0357] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.40-7.51 (m, 4H), 6.86-6.96 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.68 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 计算值为: 417.1 (M+1); 实测值为417.1。

[0358] 实施例29

[0359] 3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-氰基-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#12)

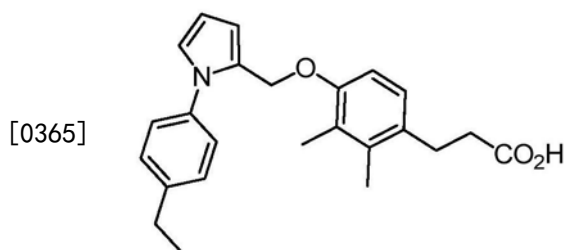


[0361] 标题化合物通过根据实施例28步骤A中所述的程序使3-(4-((3-溴-1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸乙酯反应,然后根据实施例1步骤F所述的程序使所得的产物反应来制备。

[0362] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.35-7.47 (m, 4H), 6.95 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 计算值为: 409.1 (M+1); 实测值为 409.1。

[0363] 实施例30

[0364] 3-(4-{[1-(4-乙基苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#2)

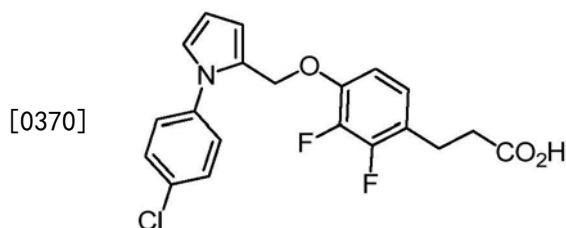


[0366] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤C和D中所述的程序,使1H-吡咯-2-甲酸甲酯与4-乙基苯基硼酸反应,然后根据实施例1步骤E和F所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0367] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.36 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 6.66 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.42 (br. s., 1H), 6.28 (br. s., 1H), 4.82 (s, 2H), 2.92 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 2.67 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.18-1.35 (m, 3H)。对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 计算值为: 400.2 (M+23); 实测值为 400.4。

[0368] 实施例31

[0369] 3-(4-{[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二氟苯基)丙酸(化合物#4)



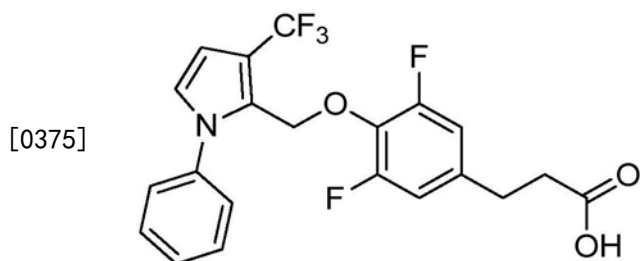
[0371] 标题化合物通过以下方法制备:根据实施例1步骤C和D中所述的程序,使1H-吡咯-

2-甲酸甲酯反应,然后根据实施例1步骤E和F所述的程序使所得的产物与3-(2,3-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应。

[0372] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.36-7.45 (m, 4H), 6.89 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 6.42-6.46 (m, 1H), 6.25-6.30 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.94 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 计算值为:392.1 (M+1);实测值为392.2。

[0373] 实施例32

[0374] 3-(3,5-二氟-4-{[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸(化合物#38)



[0376] 步骤A:1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

[0377] 在用氮气的惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中放入3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(810mg, 4.19mmol, 1.00当量)、苯基硼酸(1.54g, 12.63mmol, 3.01当量)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.52g, 8.37mmol, 2.00当量)、吡啶(1.327g, 16.78mmol, 4.00当量)、 $4\text{\AA}$ 分子筛(1.2g)和二氯甲烷(20.0mL)。将所得的溶液在 20°C 下搅拌2天。反应进程用LCMS监控。滤出固体并且将所得的混合物在真空下浓缩。利用乙酸乙酯/石油醚(1:9)将所得的残余物施加到硅胶柱上以生成粉色固体状1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(0.67g, 59%)。

[0378] 步骤B:[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲醇

[0379] 在用氮气的惰性气氛吹扫并维持的25-mL圆底烧瓶中放入1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(460mg, 1.71mmol, 1.00当量)和四氢呋喃(4mL)。然后在 0°C 下在搅拌下向所得的混合物中滴加LAH(135mg, 3.56mmol, 2.00当量)的四氢呋喃(1mL)溶液。将所得的溶液在 0°C 下在水/冰浴中搅拌60分钟。随后通过加入水(10mL)来淬灭该反应。用乙酸乙酯($5 \times 10\text{mL}$)萃取所得的溶液并将有机层合并。利用乙酸乙酯/石油醚(1:4)将所得的残余物施加到硅胶柱上以生成浅黄色油状[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲醇(280mg, 66%)。

[0380] 步骤C:3-(3,5-二氟-4-{[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸乙酯

[0381] 在用氮气的惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中放入[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲醇(260mg, 1.05mmol, 1.00当量, 97%)、3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯(281mg, 1.22mmol, 1.20当量)、ADDP(642mg, 2.56mmol, 2.50当量)、 Bu_3P (309mg, 1.53mmol, 1.50当量)和甲苯(5mL)。将所得的溶液在 60°C 下在油浴中搅拌过夜。然后将所得的混合物在真空下浓缩。所得的混合物用二乙醚(50mL)洗涤。利用乙酸乙酯/石油醚(1:5)将所得的残余物施加到硅胶柱上以生成黄色油状3-(3,5-二氟-4-{[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸乙酯(220mg, 45%)。

[0382] 步骤D:3-(3,5-二氟-4-{[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙

酸;

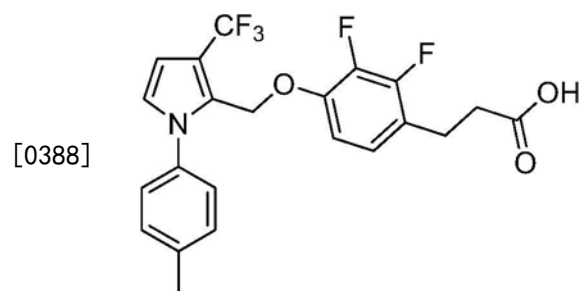
[0383] 在25-mL圆底烧瓶中,放入3-(3,5-二氟-4-[[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸乙酯(100mg,0.22mmol,1.00当量)、四氢呋喃(1mL)以及LiOH(100mg,4.18mmol,18.93当量)的水溶液(1mL)。将所得的溶液在25℃下在油浴中搅拌过夜。通过LCMS监测反应进程。然后将所得的混合物在真空下浓缩。用氯化氢(2mol/L)将溶液的pH值调节成pH5。用乙酸乙酯(3×5mL)萃取所得的溶液并将有机层合并。在以下条件(IntelFlash-1)下用Flash-Prep-HPLC纯化所得的残余物:柱,硅胶;流动相,ACN/H₂O(0.05%CF₃COOH)=1:1,在10分钟内增加至ACN/H₂O(0.05%CF₃COOH)=9:1;检测器,UV 254nm,以生成白色固体状3-(3,5-二氟-4-[[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸(22.5mg,23%)。

[0384] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ:7.45-7.54(m,5H),7.02(d,J=3.0Hz,1H),6.83(d,J=7.2Hz,2H),6.49(d,J=3.0Hz,1H),4.99(s,2H),2.84(t,J=8.1Hz,2H),2.46(t,J=7.5Hz,2H)。质谱(ESI,m/z):对于C₂₁H₁₆F₅NO₃的计算值为:424.1(M-H),实测值为:424.1。

[0385] 根据本文所述的程序类似地制备以下代表性的本发明的式(I)的化合物。

[0386] 实施例33

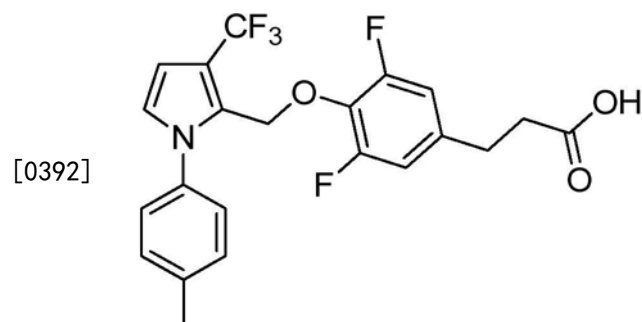
[0387] 3-(2,3-二氟-4-[[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸(化合物#42)



[0389] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ:7.28-7.33(m,4H),7.20(s,1H),6.93(t,J=8.8Hz,1H),6.72(t,J=8.0Hz,1H),6.52(s,1H),4.96(s,2H),2.91(t,J=7.2Hz,2H),2.58(t,J=7.2Hz,2H),2.40(s,3H)。质谱(ESI,m/z):对于C₂₂H₁₈F₅NO₃的计算值为:438.1(M-H),实测值为:438.1。

[0390] 实施例34

[0391] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸(化合物#39)

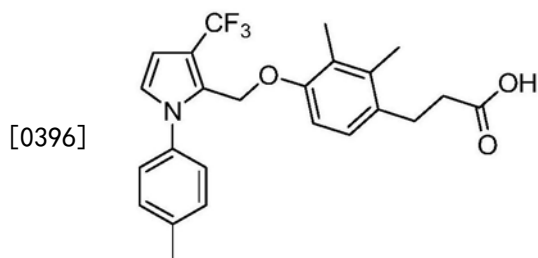


[0393] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ:7.31-7.39(m,4H),6.82(d,J=9.3Hz,2H),6.70(d,J=

3.0Hz, 1H), 6.47 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.86 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.44 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₂H₁₈F₅NO₃的计算值为: 438.1 (M-H), 实测值为: 438.1。

[0394] 实施例35

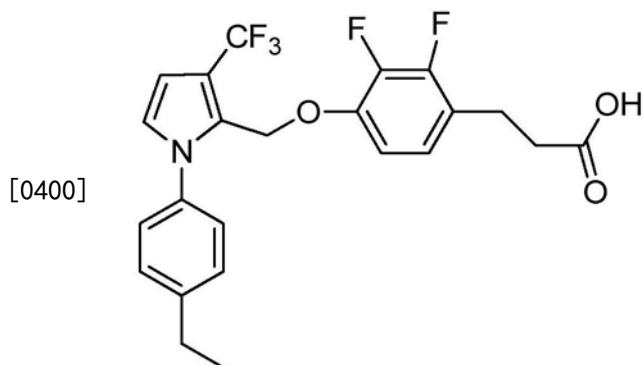
[0395] 3-(2,3-二甲基-4-[[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸(化合物#43)



[0397] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7.26-7.32 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.89 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.50 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₄H₂₄F₃NO₃的计算值为: 430.2 (M-H), 实测值为: 430.2。

[0398] 实施例36

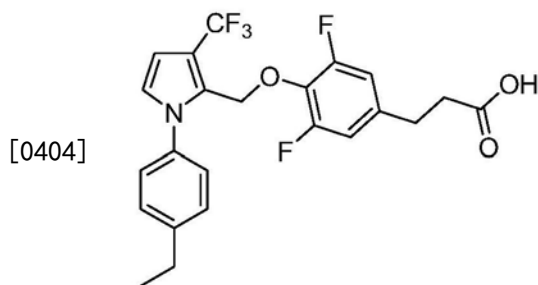
[0399] 3-(4-[[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙酸(化合物#34)



[0401] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 7.29-7.31 (m, 4H), 7.02 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.68-6.674 (m, 1H), 6.53 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.91 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.70 (q, J=7.8Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.8Hz, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₃H₂₀F₅NO₃的计算值为: 452.1 (M-H), 实测值为: 452.1。

[0402] 实施例37

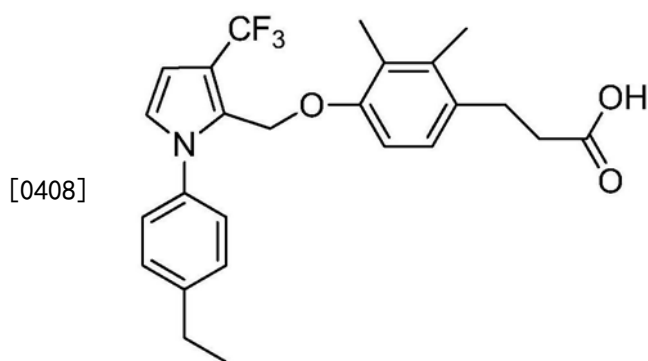
[0403] 3-(4-[[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸(化合物#32)



[0405] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.31–7.36 (m, 4H), 6.95 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 6.43 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.81 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.66–2.74 (m, 2H), 2.54 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ 的计算值为: 452.1 (M-H), 实测值为: 452.1。

[0406] 实施例38

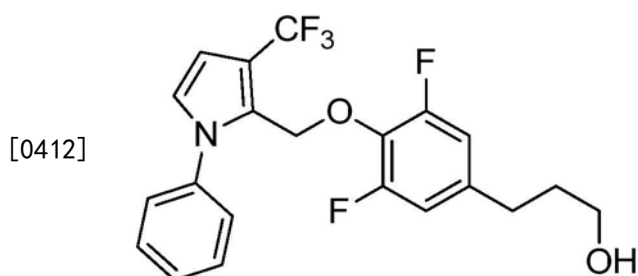
[0407] 3-(4-[[1-(4-ethylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-2-yl]methoxy]-2,3-dimethylphenyl)丙酸 (化合物#36)



[0409] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.24–7.63 (m, 4H), 6.95–6.877 (m, 2H), 6.53–6.61 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.86–2.97 (m, 2H), 2.58–2.74 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$ 的计算值为: 444.2 (M-H), 实测值为: 444.2。

[0410] 实施例39

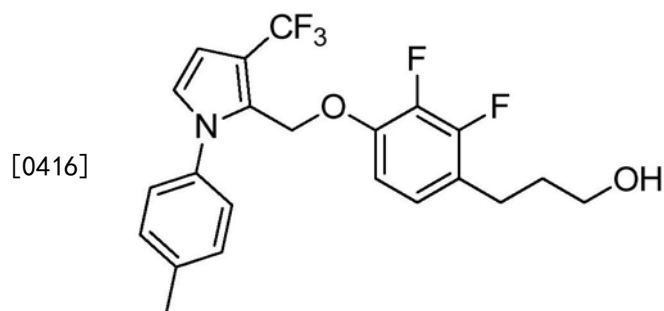
[0411] 3-(3,5-二氟-4-[[1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-pyrazol-2-基]甲氧基]苯基)丙-1-醇 (化合物#35)



[0413] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.54 (s, 5H), 7.05 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.81 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 6.49 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.57 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.76–1.85 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_2$ 的计算值为: 224.1 (M- $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$), 实测值为: 224.1。

[0414] 实施例40

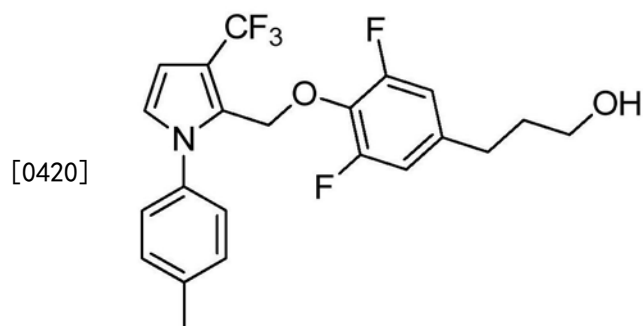
[0415] 3-(2,3-二氟-4-[[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙-1-醇(化合物#44)



[0417] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.28-7.35 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.58 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$ 的计算值为: 238.1 ($\text{M}-\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$), 实测值为: 238.1。

[0418] 实施例41

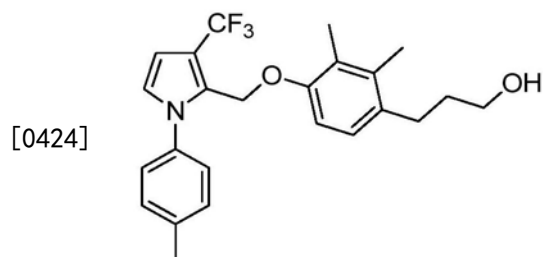
[0419] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙-1-醇(化合物#37)



[0421] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 6.47 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.56 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.77-1.84 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$ 的计算值为: 238.1 ($\text{M}-\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$), 实测值为: 238.1。

[0422] 实施例42

[0423] 3-(2,3-二甲基-4-[[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙-1-醇(化合物#45)

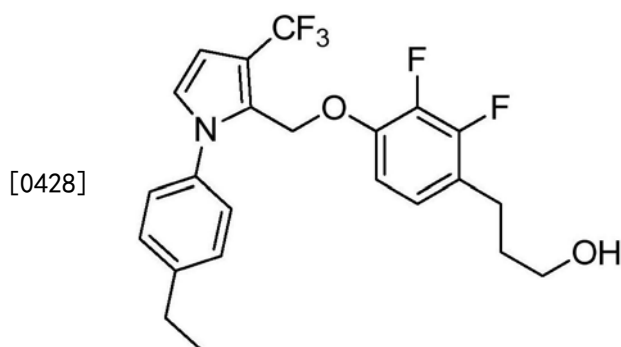


[0425] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.32-7.24 (m, 4H), 6.98 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.56-6.50 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.58 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.70-1.78 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2$

的计算值为:440.2 (M+Na), 实测值为:440.2。

[0426] 实施例43

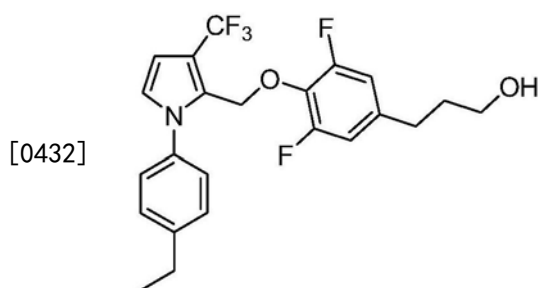
[0427] 3-(4-[[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙-1-醇(化合物#41)



[0429] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.23–7.45 (m, 4H), 7.02–7.09 (m, 1H), 6.87–6.92 (m, 1H), 6.67–6.73 (m, 1H), 6.52–6.59 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.66–3.78 (m, 2H), 2.52–2.74 (m, 4H), 1.79–1.89 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_2$ 的计算值为: 503.2 (M+Na+ CH_3CN), 实测值为: 503.2。

[0430] 实施例44

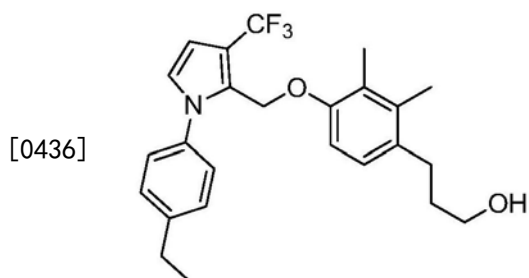
[0431] 3-(4-[[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟-苯基)丙-1-醇(化合物#33)



[0433] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.36 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.51 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.69 (q, $J_1=15.3\text{Hz}$, $J_2=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 1.75–1.80 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_2$ 的计算值为: 503.2 (M+Na+ CH_3CN), 实测值为: 503.2。

[0434] 实施例45

[0435] 3-(4-[[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙-1-醇(化合物#40)

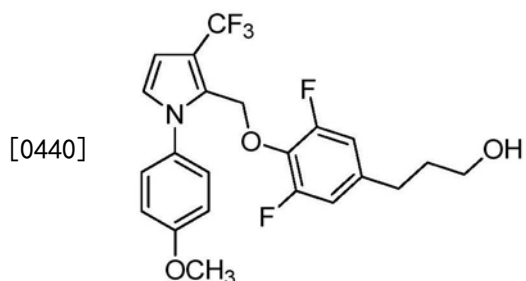


[0437] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.28–7.35 (m, 4H), 6.97–6.99 (m, 1H), 6.85–6.88 (m, 1H),

6.53-6.61 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.59 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.62-2.80 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.52-1.78 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.5Hz, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{25}H_{28}F_3NO_2$ 的计算值为: 432.2 (M+H), 实测值为: 432.2。

[0438] 实施例46

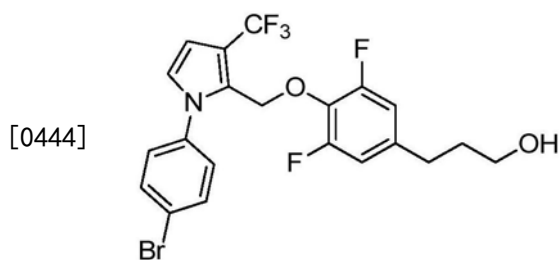
[0439] 3-(3,5-二氟-4-[2-[1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]乙基]苯基)丙-1-醇(化合物#31)



[0441] ^1H NMR (300MHz, CD_3Cl) δ : 7.48 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.00 (d, J=6.9Hz, 2H), 6.87 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.72 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.47 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.65 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{22}H_{20}F_5NO_3$ 的计算值为: 254.1 (M- $C_9H_9F_2O_2$), 实测值为: 254.1。

[0442] 实施例47

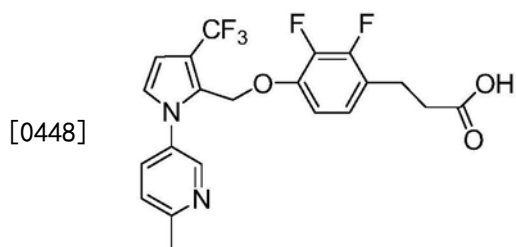
[0443] 3-(4-[[1-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙-1-醇(化合物#30)



[0445] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.69 (d, J=11.2Hz, 2H), 7.50 (d, J=11.2Hz, 2H), 7.06 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=16.8Hz, 2H), 6.51 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.56 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.65 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{21}H_{17}BrF_5NO_2$ 的计算值为: 512.0 (M+Na), 实测值为: 512.0

[0446] 实施例48

[0447] 3-(2,3-二氟-4-[[1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸(化合物#53)

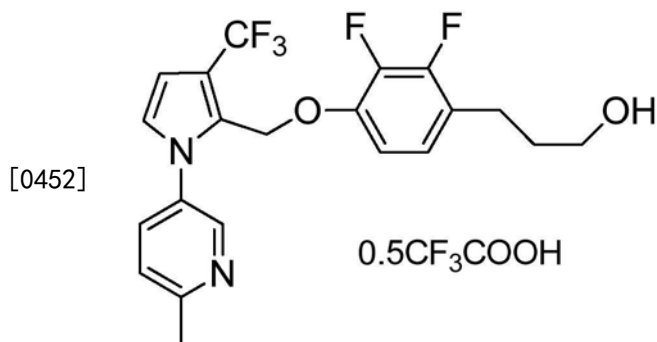


[0449] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 8.59 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz,

1H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.72 (t, J=9.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.86 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (t, J=7.5Hz, 2H) 质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{21}H_{17}F_5N_2O_3$ 的计算值为: 439.1 (M-H), 实测值为: 439.1。

[0450] 实施例49

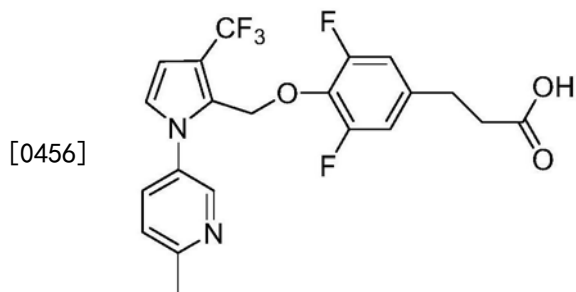
[0451] 3-(2,3-二氟-4-[[1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙-1-醇三氟乙酸(化合物#47)



[0453] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.70 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.80 (t, J=5.7Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.58 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (t, J=5.4Hz, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{21}H_{19}F_5N_2O_2$ 的计算值为: 427.1 (M-0.5CF₃COOH+H), 实测值为: 427.1。

[0454] 实施例50

[0455] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸(化合物#49)

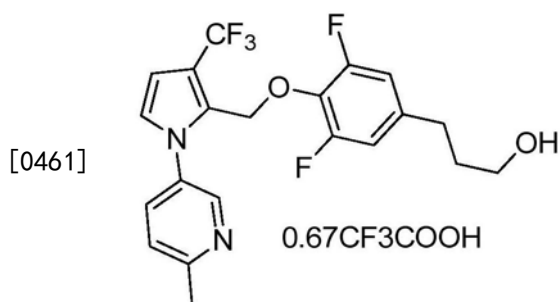


[0457] PH-ZHS-XZ2-34-025-0

[0458] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.62 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.97 (dd, J=2.7Hz, 8.4Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.6Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.86 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{21}H_{17}F_5N_2O_3$ 的计算值为: 441.1 (M+H), 实测值为: 441.1。

[0459] 实施例51

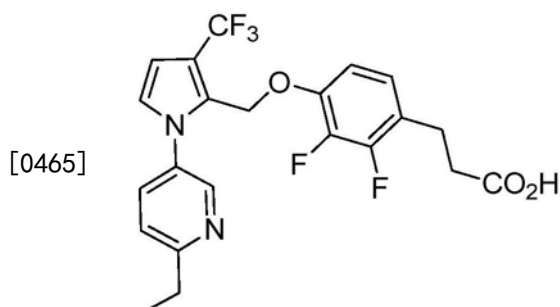
[0460] 3-(3,5-二氟-4-((1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基)甲氧基)苯基)丙-1-醇三氟乙酸(化合物#48)



[0462] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.75 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.19 (dd, J=2.7Hz, 8.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.74-6.81 (m, 2H), 6.52 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.51 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C_{22.34}H_{19.67}F_{7.01}N₂O_{3.34}的计算值为: 427.1 (M-0.67CF₃COOH+H), 实测值为: 427.1。

[0463] 实施例52

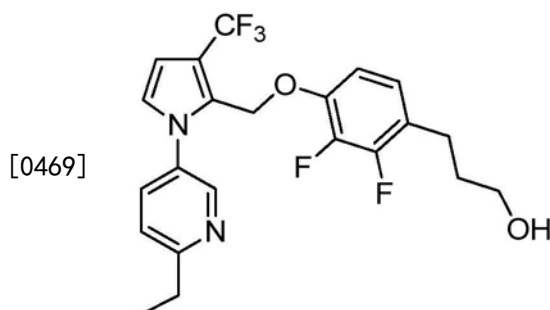
[0464] 3-(4-[[1-(6-乙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙酸(化合物#58)



[0466] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.54 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 6.69-6.75 (m, 1H), 6.55 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.81-3.04 (m, 4H), 2.80 (t, J=8.4Hz, 2H), 1.27 (t, J=8.4Hz, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₂H₁₉F₅N₂O₃的计算值为: 453.1 (M-H), 实测值为: 453.1。

[0467] 实施例53

[0468] 3-(4-[[1-(6-乙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二氟苯基)丙-1-醇(化合物#54)

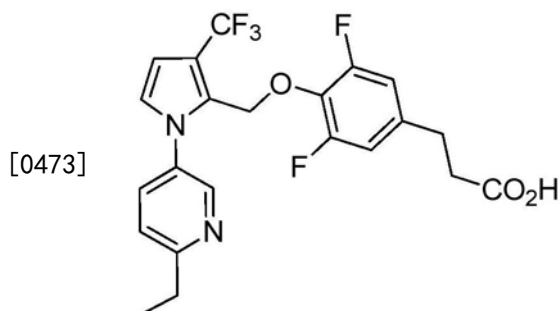


[0470] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.52 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.55 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.52 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.83 (q, J=15.2Hz, 7.5Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.2Hz,

2H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₂H₂₁F₅N₂O₂的计算值为: 441.1 (M+H), 实测值为: 441.1。

[0471] 实施例54

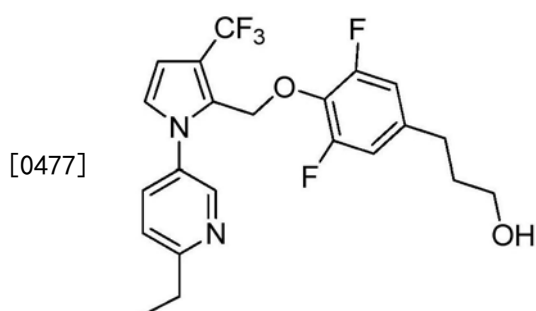
[0472] 3-(4-[[1-(6-乙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸(化合物#56)



[0474] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.52 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.95 (q, J₁=15.2Hz, J₂=7.5Hz, 2H), 2.81 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.5Hz, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₂H₁₉F₅N₂O₃的计算值为: 453.1 (M-H), 实测值为: 453.1。

[0475] 实施例55

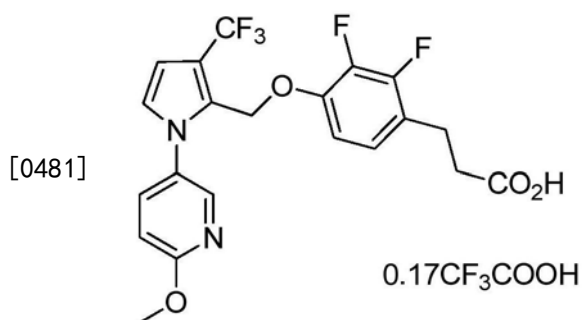
[0476] 3-(4-[[1-(6-乙基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙-1-醇(化合物#55)



[0478] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.93 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.7Hz, 4H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.47 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.49 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.88 (q, J=15.2, 7.5Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.47 (t, J=7.5Hz, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₂H₂₁F₅N₂O₂的计算值为: 441.2 (M+H), 实测值为: 441.2。

[0479] 实施例56

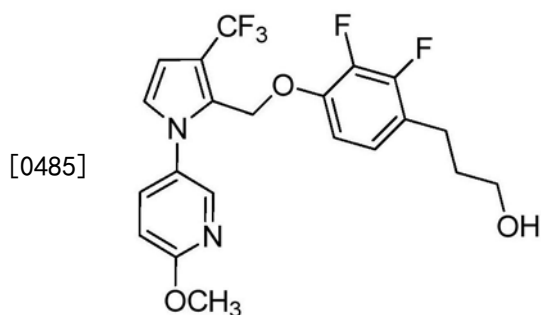
[0480] 3-(2,3-二氟-4-((1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基)甲氧基)苯基)丙酸三氟乙酸(化合物#57)



[0482] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.17 (s, 1H), 7.69–7.73 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90–6.93 (m, 2H), 6.68–6.74 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.86 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.8Hz, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C_{21.34}H_{17.17}F_{5.51}N₂O_{4.34}的计算值为: 455.1 (M-0.17CF₃COOH-H), 实测值为: 455.1。

[0483] 实施例57

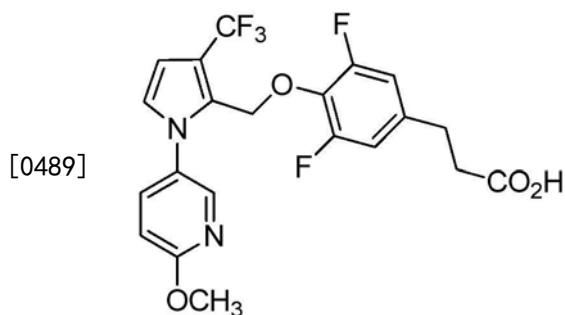
[0484] 3-(2,3-二氟-4-[[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙-1-醇(化合物#50)



[0486] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.18 (s, 1H), 7.70–7.74 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81–6.90 (m, 2H), 6.67–6.73 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.53 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.80–1.71 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₁H₁₉F₅N₂O₃的计算值为: 443.1 (M+H), 实测值为: 443.1。

[0487] 实施例58

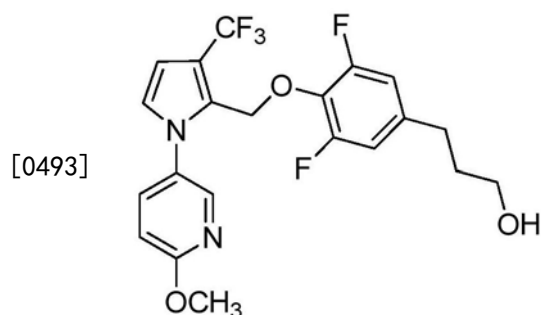
[0488] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸(化合物#51)



[0490] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.21 (s, 1H), 7.75–7.79 (m, 1H), 6.76–6.98 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.81 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.2Hz, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于C₂₁H₁₇F₅N₂O₄的计算值为: 455.1 (M-H), 实测值为: 455.1。

[0491] 实施例59

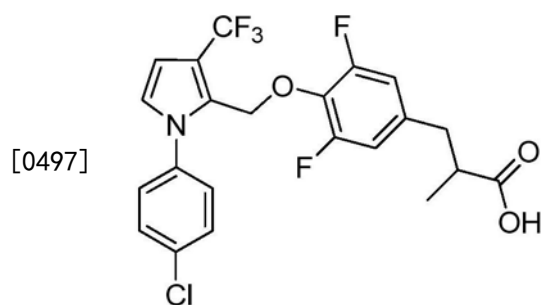
[0492] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙-1-醇(化合物#52)



[0494] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 8.23 (s, 1H), 7.78–7.81 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.71–6.79 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.51 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.71–1.80 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值为: 443.1 (M+H), 实测值为: 443.1。

[0495] 实施例60

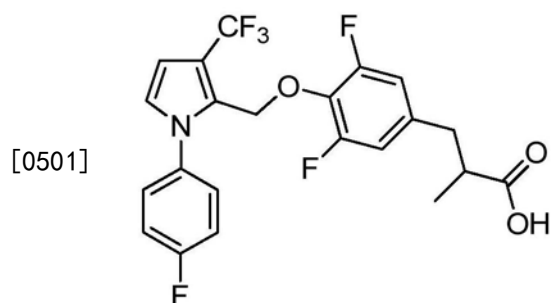
[0496] 3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(化合物#59)



[0498] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.54 (s, 4H), 7.05 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 2H), 6.50 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.88–2.95 (m, 1H), 2.61–2.73 (m, 2H), 1.15 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_5\text{NO}_3$ 的计算值为: 472.1 (M-H), 实测值为: 472.1。

[0499] 实施例61

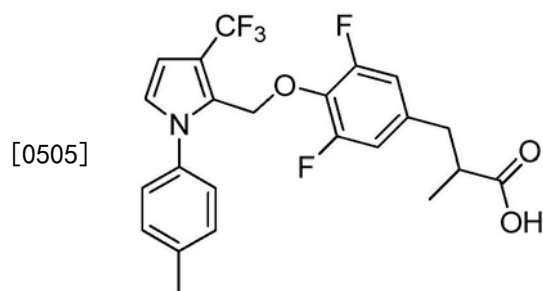
[0500] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)-2-甲基丙酸(化合物#65)



[0502] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.50–7.57 (m, 2H), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.76–6.84 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.84–2.96 (m, 1H), 2.60–2.74 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_3$ 的计算值为: 456.1 (M-H), 实测值为: 456.0。

[0503] 实施例62

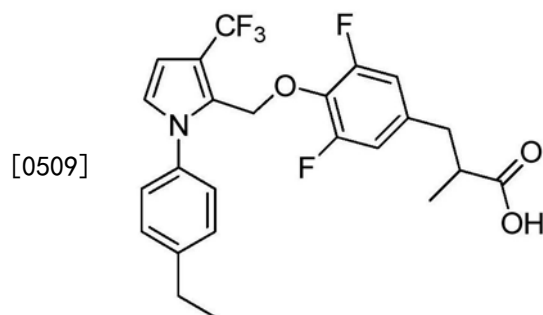
[0504] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)-2-甲基丙酸(化合物#60)



[0506] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.30-7.39 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.75-6.83 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.14 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ 的计算值为: 452.1 (M-H), 实测值为: 452.2。

[0507] 实施例63

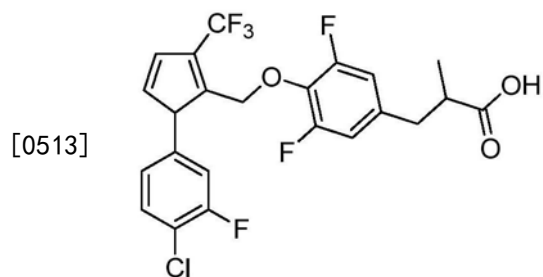
[0508] 3-(4-[[1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(化合物#61)



[0510] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.34-7.46 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_3$ 的计算值为: 466.2 (M-H), 实测值为: 466.2。

[0511] 实施例64

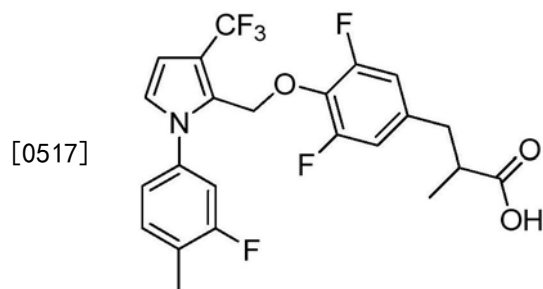
[0512] 3-(4-[[1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(化合物#69)



[0514] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.66 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2.63-2.74 (m, 2H), 1.01 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClF}_6\text{NO}_3$ 的计算值为: 490.1 (M-H), 实测值为: 490.0。

[0515] 实施例65

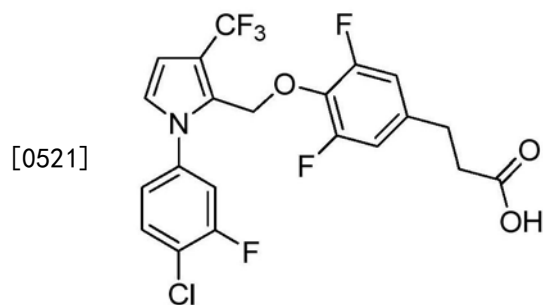
[0516] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)-2-甲基丙酸(化合物#64)



[0518] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.40 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.16 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_3$ 的计算值为: 470.1 (M-H), 实测值为: 470.1。

[0519] 实施例66

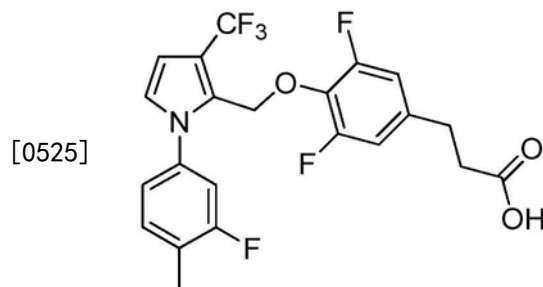
[0520] 3-(4-[[1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸(化合物#67)



[0522] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.65 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81-6.93 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.85 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_6\text{NO}_3$ 的计算值为: 476.1 (M-H), 实测值为: 476.1。

[0523] 实施例67

[0524] 3-(3,5-二氟-4-[[1-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]苯基)丙酸(化合物#62)

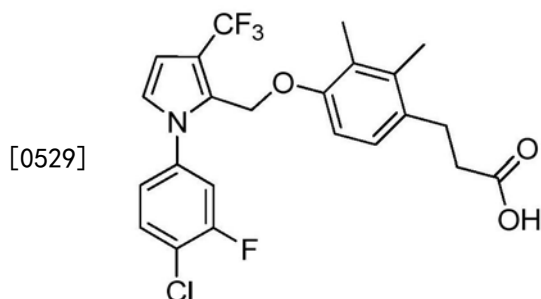


[0526] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.38 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.86 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=7.2\text{Hz}$,

2H), 2.35 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{22}H_{17}F_6NO_3$ 的计算值为: 456.1 (M-H), 实测值为: 456.0。

[0527] 实施例68

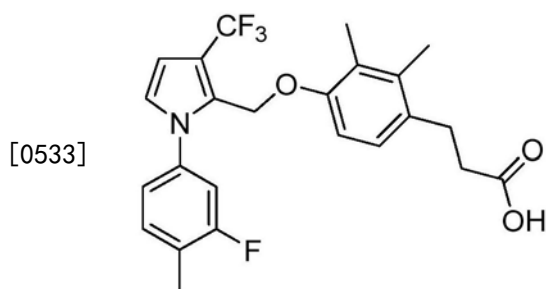
[0528] 3-(4-[[1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#68)



[0530] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.57 (t, $J=8.4Hz$, 1H), 7.39 (d, $J=9.6Hz$, 1H), 7.28 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.7Hz$, 1H), 6.55-6.63 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.89 (t, $J=7.5Hz$, 2H), 2.49 (t, $J=7.5Hz$, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{23}H_{20}ClF_4NO_3$ 的计算值为: 468.1 (M-H), 实测值为: 468.2。

[0531] 实施例69

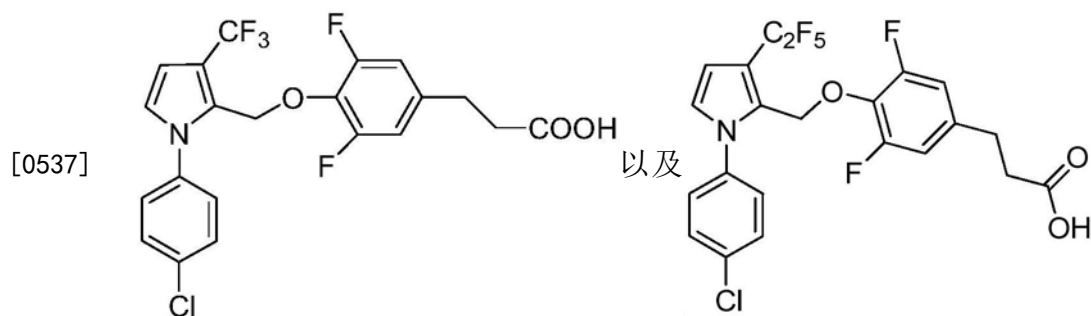
[0532] 3-(4-[[1-(3-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-2,3-二甲基苯基)丙酸(化合物#66)



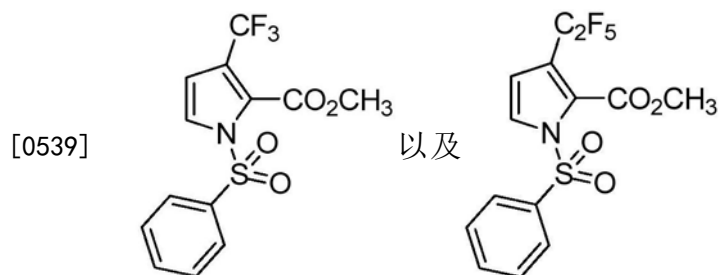
[0534] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 7.33 (t, $J=8.0Hz$, 1H), 7.17 (d, $J=8.8Hz$, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 6.60 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 6.79-6.87 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.90 (t, $J=7.6Hz$, 2H), 2.50 (t, $J=7.6Hz$, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{24}H_{23}F_4NO_3$ 的计算值为: 448.1 (M-H), 实测值为: 448.1。

[0535] 实施例70

[0536] 3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸(化合物#70)和3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(化合物#63)



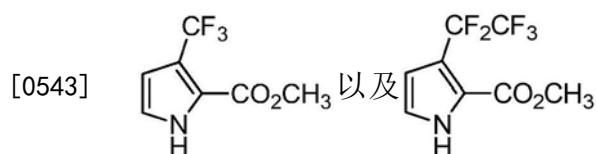
[0538] 步骤A: 3-三氟甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和3-(全氟乙基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯



[0540] 向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶(1atm)中放入1-(苯磺酰基)-3-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(6.7g, 19.47mmol, 1.00当量)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(15g, 78.08mmol, 4.01当量)、CuI(15g, 78.76mmol, 4.05当量)、N,N-二甲基甲酰胺(40mL)和NMP(40mL)。将所得的溶液在100℃下在油浴中搅拌2天。通过LCMS监测反应进程。然后反应通过加入水(50mL)淬灭。用水(20mL)稀释所得的溶液。用盐水(3×100mL)和氯化钠(1×20mL)洗涤所得的混合物。然后将所得的混合物在真空下浓缩。利用乙酸乙酯/石油醚(1/30)将所得的残余物施加到硅胶柱上,以生成黄色油状1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和3-(全氟乙基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯以及3-溴-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯的混合物。

[0541] 向250-mL圆底烧瓶中,放入1-(苯磺酰基)-3-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和3-(全氟乙基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯以及3-溴-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯的混合物(4.0g, 11.62mmol, 1.00当量)、乙醇(40.00mL)、Pd/C(10.0g)。将所得的溶液在25℃下经受2atm的H₂并搅拌2天。反应进程用LCMS监控。滤出固体并且将所得的混合物在真空下浓缩。利用乙酸乙酯/石油醚(1:30)将所得的残余物施加到硅胶柱上,以生成浅黄色油状3-三氟甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和3-(全氟乙基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-羧甲酸甲酯。

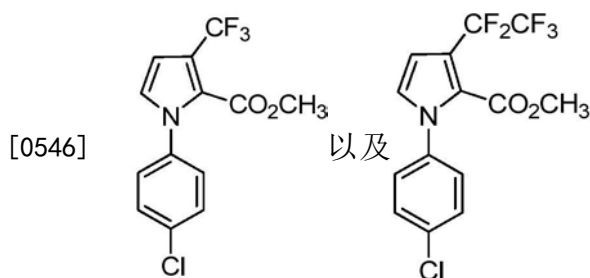
[0542] 步骤B: 3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯



[0544] 向100-mL圆底烧瓶中,放入1-(苯磺酰基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和3-(全氟乙基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.8g, 5.40mmol, 1.00当量)以及四氢

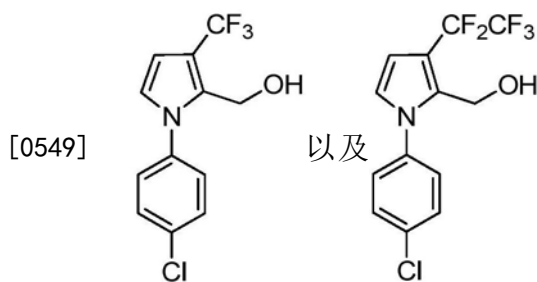
呋喃(15.0mL)。然后在0℃下向所得的混合物中分批加入NaOCH₃(1.17g, 21.67mmol, 4.01当量)。将所得的溶液在0℃的水/冰浴中搅拌30分钟。通过LCMS监测反应进程。然后通过加入2N氯化氢淬灭反应直至溶液变澄清。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取所得的溶液并将有机层合并。用氯化钠(1×20mL)洗涤所得的混合物。所得的混合物经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,以生成黄色固体状3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和3-(全氟乙基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。黄色固体不经进一步纯化用于下一步骤。

[0545] 步骤C: 1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯



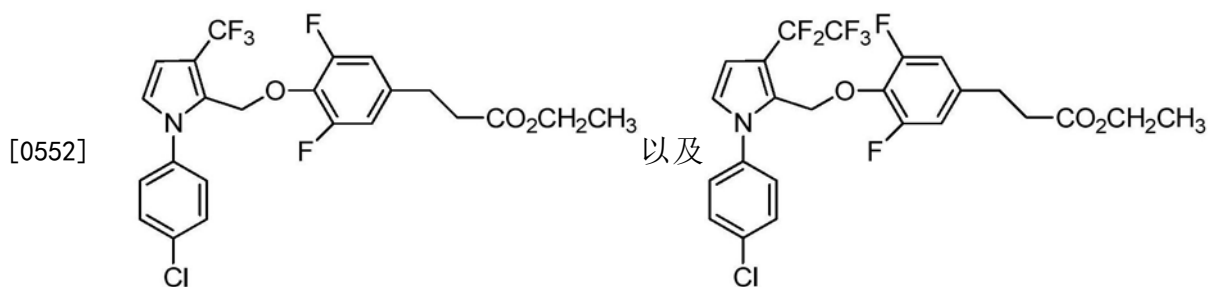
[0547] 在用氮气的惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中放入3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(300mg, 1.55mmol, 1.00当量)、(4-氯苯基)硼酸(727mg, 4.65mmol, 3.00当量)、Cu(OAc)₂(562mg, 2.00当量)、吡啶(491mg, 6.21mmol, 4.00当量)和二氯甲烷(20mL)。将所得的溶液在20℃下搅拌2天。滤出固体。利用乙酸乙酯/石油醚(1:15)将所得的残余物施加到硅胶柱上,以生成黄色油状1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

[0548] 步骤D: [1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲醇和(1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-基)甲醇



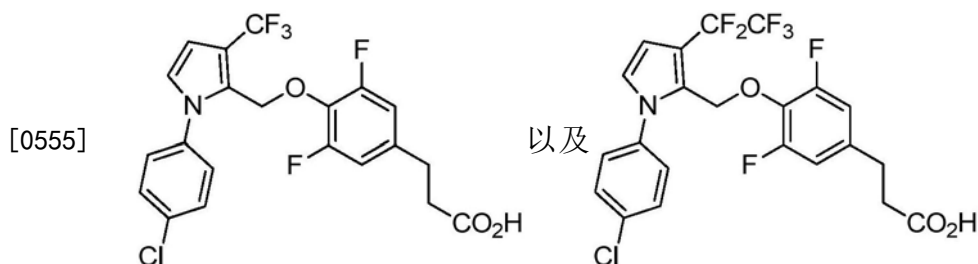
[0550] 向25-mL圆底烧瓶中,放入1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯和1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(200mg, 0.66mmol, 1.00当量)、LAH(50mg, 1.32mmol, 2.00当量)以及四氢呋喃(5mL)。将所得的溶液在0℃下在水/冰浴中搅拌2h。然后反应通过加入3mL水淬灭。用乙酸乙酯(5×10mL)萃取所得的溶液并将有机层合并。利用乙酸乙酯/石油醚(1:6)将所得的残余物施加到硅胶柱上,以生成黄色油状[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲醇和(1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-基)甲醇。

[0551] 步骤E: 3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸乙酯和1-(4-氯苯基)-2-((2,6-二氟-4-丙基苯氧基)甲基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯



[0553] 在用氮气的惰性气氛吹扫并维持的50-mL圆底烧瓶中放入[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲醇和(1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-基)甲醇(200mg, 0.73mmol, 1.00当量)、3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)丙酸乙酯(211mg, 0.92mmol, 1.20当量)、ADDP(482mg, 1.91mmol, 2.50当量)、PBU₃(232mg, 1.15mmol, 1.50当量)和甲苯(10mL)。将所得的溶液在60℃下在油浴中搅拌过夜。通过LCMS监测反应进程。然后将所得的混合物在真空下浓缩。用二乙醚(10mL)稀释所得的溶液。滤出固体并且将所得的混合物在真空下浓缩。利用乙酸乙酯/石油醚(1:10)将所得的残余物施加到硅胶柱上,以生成黄色油状3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸乙酯和1-(4-氯苯基)-2-((2,6-二氟-4-丙基苯氧基)甲基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯。

[0554] 步骤F: 3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸和3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸



[0556] 在100-mL圆底烧瓶中,放入四氢呋喃(10mL)、3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸乙酯(1.5g, 3.07mmol, 1.00当量)、LiOH(2g, 83.51mmol, 27.00当量)以及水(10mL)。将所得的溶液在25℃下搅拌过夜。用氯化氢(6mol/L)将溶液的pH值调节成pH5。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取所得的溶液并将有机层合并,并且在真空下浓缩。在以下条件(IntelFlash-1)下用Flash-Prep-HPLC纯化所得的残余物(1.5g):柱,C18;流动相,CH₃CN/水=1/3,其在30分钟内增加至CH₃CN/水=3/2;检测器,UV 254nm,以生成:

[0557] 灰白色固体状3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸(化合物#70)(1g, 68%)

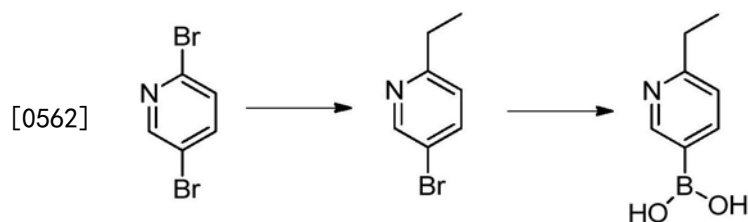
[0558] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.52 (s, 4H), 7.03 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 4.99 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.84 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.8Hz, 2H)。质谱(ESI, m/z): 对于C₂₁H₁₅ClF₅NO₃的计算值为:458.1 (M-H), 实测值为:458.1;以及灰白色固体状3-(4-[[1-(4-氯苯基)-3-(全氟乙基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基]-3,5-二氟苯基)丙酸(化合物#63)(26.5mg)。

[0559] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.52 (s, 4H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.79-6.87

(m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.85 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $C_{22}H_{15}ClF_7NO_3$ 的计算值为: 508.1 (M-H), 实测值为: 508.0。

[0560] 实施例71

[0561] (6-乙基吡啶-3-基) 硼酸



[0563] 步骤A: 5-溴-2-乙基吡啶

[0564] 在用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1000-mL三颈圆底烧瓶(1atm)中放入2,5-二溴吡啶(20g, 84.43mmol, 1.00当量)、 $Pd(PPh_3)_4$ (9.7g, 8.39mmol, 0.10当量)以及四氢呋喃(500mL)。然后, 在-78℃下在搅拌下向所得的混合物中滴加二乙基锌(46.2mL)。将所得的溶液在室温下搅拌过夜。随后通过加入水(10mL)来淬灭该反应。然后将所得的混合物在真空下浓缩。用乙酸乙酯(200mL)稀释所得的溶液。用4N HCl (2×200mL)萃取所得的溶液并将水层合并。用含水LiOH将溶液的pH值调节成pH 14。用乙酸乙酯(2×200mL)萃取所得的溶液并将有机层合并。利用乙酸乙酯/石油醚(4.6/95.4)将所得的残余物施加到硅胶柱上以生成无色油状5-溴-2-乙基吡啶。

[0565] 步骤B: (6-乙基吡啶-3-基) 硼酸

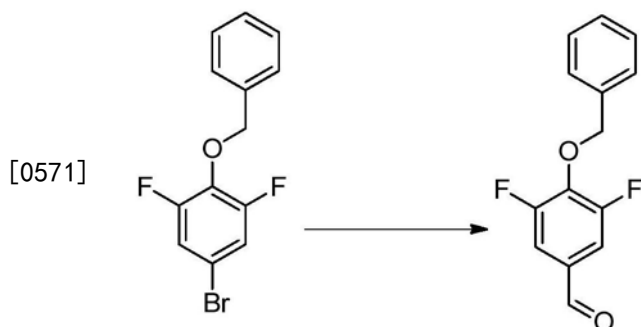
[0566] 在用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500-mL三颈圆底烧瓶中(1atm)放入5-溴-2-乙基吡啶(3g, 16.12mmol, 1.00当量)以及四氢呋喃(200mL)。然后在-78℃下在搅拌下向所得的混合物滴加n-BuLi (8.4mL, 2.5M)。在-78℃下在乙醇/ N_2 浴中将所得的溶液搅拌30分钟。然后, 在-78℃下在搅拌下向所得的混合物中滴加硼酸三乙酯(4.7g, 32.19mmol, 2.00当量)。在搅拌下, 使所得的溶液在室温下反应过夜。然后反应通过加入甲醇(20mL)和水(0.5mL)淬灭。然后将所得的混合物在真空下浓缩。用甲醇(10mL)稀释所得的溶液。在以下条件(IntelFlash-1)下用Flash-Prep-HPLC(反相柱)纯化所得的残余物(10mL): 柱, C18硅胶; 流动相, A(水与三氟乙酸(0.05%)): B (MeCN) = 1/100, 其在25分钟内增加至A(水与三氟乙酸(0.05%)): B (MeCN) = 20/100; 检测器, UV 254nm, 以生成(6-乙基吡啶-3-基)硼酸, 其为白色固体。

[0567] 实施例72

[0568] 3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-2-甲基丙酸乙酯和3-(3-(苄氧基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基丙酸乙酯



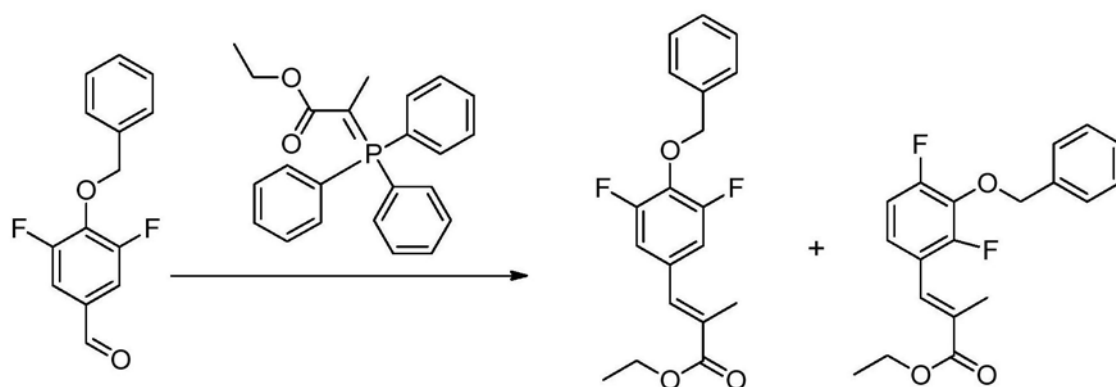
[0570] 步骤A: 4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛/3-(苄氧基)-2,4-二氟苯甲醛



[0572] 在-78℃下,向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中,放入2-(苄氧基)-5-溴-1,3-二氟苯(7.0g,23.40mmol,1.00当量)的四氢呋喃(20mL)溶液。然后向所得的混合物中加入n-BuLi(11.3mL)。将所得的混合物在-78℃下搅拌1h。然后向所得的混合物中加入N,N-二甲基甲酰胺(6mL)。将所得的溶液在-78℃下搅拌1h。然后反应通过加入水(10mL)来淬灭。使用乙酸乙酯(3×20mL)萃取所得的溶液并将有机层合并,并且经无水硫酸钠干燥。滤出固体并且将所得的混合物在真空下浓缩。利用乙酸乙酯/石油醚(1:8)将残余物施加到硅胶柱上以生成无色油状4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛/3-(苄氧基)-2,4-二氟苯甲醛。

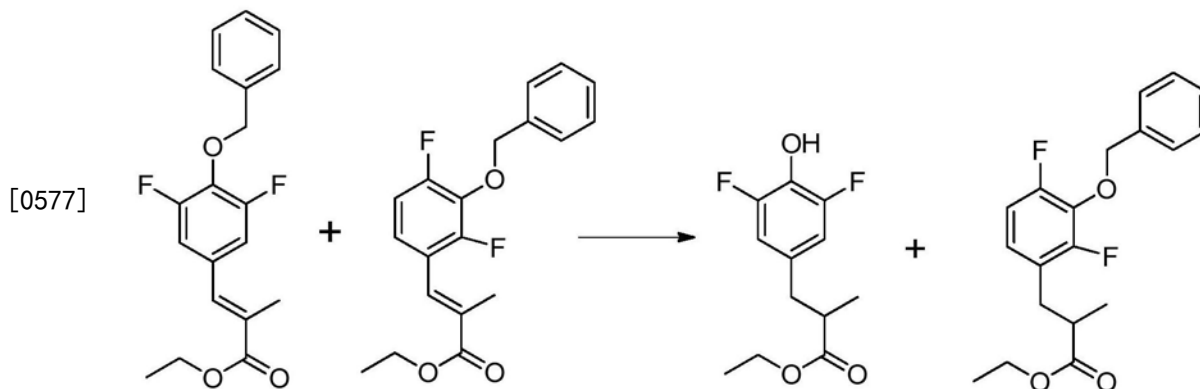
[0573] 步骤B: (2E)-3-[4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基]-2-甲基丙-2-烯酸乙酯和(2E)-3-[3-(苄氧基)-2,4-二氟苯基]-2-甲基丙-2-烯酸乙酯

[0574]



[0575] 向100-mL圆底烧瓶中,放入4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛和3-(苄氧基)-2,4-二氟苯甲醛(4g,16.11mmol,1.00当量,粗制)、2-(三苯基膦烯)丙酸乙酯(8.75g,24.14mmol,1.50当量)以及甲苯(60mL)。将所得的溶液在110℃下搅拌12h。然后在真空下将所得的混合物浓缩。利用乙酸乙酯/石油醚(1:8)将所得的残余物施加到硅胶柱上,以生成黄色油状(2E)-3-[4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基]-2-甲基丙-2-烯酸乙酯和(2E)-3-[3-(苄氧基)-2,4-二氟苯基]-2-甲基丙-2-烯酸乙酯。

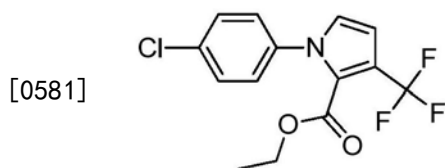
[0576] 步骤C: 3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-2-甲基丙酸乙酯和3-(3-(苄氧基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基丙酸乙酯



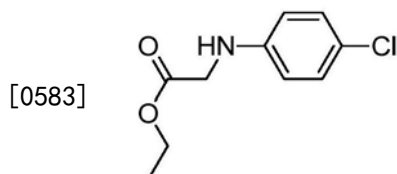
[0578] 向100-mL圆底烧瓶中,放入 (2E)-3-[3-(苄氧基)-2,4-二氟苯基]-2-甲基丙-2-烯酸乙酯和 (2E)-3-[4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基]-2-甲基丙-2-烯酸乙酯 (4g, 12.04mmol, 1.00当量) 的EtOAc (50ml) 溶液以及钯碳 (2.5g)。然后向所得的混合物中引入H₂ (g)。将所得的溶液在25℃下搅拌过夜。滤出固体并在真空下浓缩所得的混合物。利用乙酸乙酯/石油醚 (1:4) 将所得的残余物施加到硅胶柱上,以生成无色油状3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-2-甲基丙酸乙酯和3-(3-(苄氧基)-2,4-二氟苯基)-2-甲基丙酸乙酯。

[0579] 实施例73

[0580] 1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯



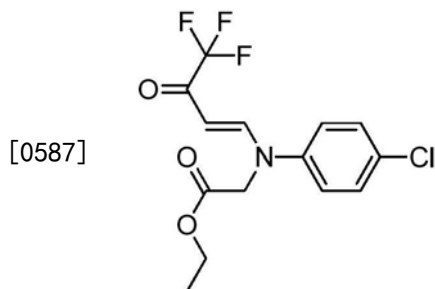
[0582] 步骤A: 2-((4-氯苯基)氨基)乙酸乙酯



[0584] 在80℃下将4-氯苯胺 (12.8g, 100.3mmol)、溴乙酸乙酯 (12.2mL, 110.4mmol) 以及碳酸钾 (13.9g, 100.3mmol) 在乙腈 (330mL) 中的混合物加热过夜。将所得的混合物冷却至室温并过滤。将滤液浓缩并在DCM中研磨,并将所得的固体过滤以生成2-((4-氯苯基)氨基)乙酸乙酯。

[0585] ¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.10-7.18 (m, 2H), 6.49-6.57 (m, 2H), 4.16-4.44 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H)。

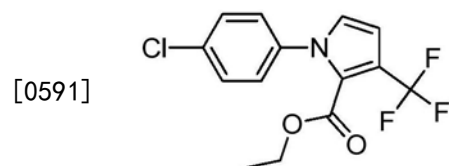
[0586] 步骤B: (E)-2-((4-氯苯基)(4,4,4-三氟-3-氧丁-1-烯-1-基)氨基)乙酸乙酯



[0588] 在50℃下,将2-((4-氯苯基)氨基)乙酸乙酯(10.0g,46.8mmol)和(E)-4-乙氧基-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮(11.0g,65.5mmol)在DCM(150mL)中的混合物加热过夜。将所得的混合物浓缩,并且然后与20%EtOAc/庚烷研磨,并且将所得的固体过滤并用庚烷洗涤,以生成(E)-2-((4-氯苯基)(4,4,4-三氟-3-氧丁-1-烯-1-基)氨基)乙酸乙酯。

[0589] ^1H NMR(氯仿-d) δ : 8.10 (br, 1H), 7.40 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.48 (br, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.28 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 0.85-0.91 (m, 3H)。

[0590] 步骤C: 1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯



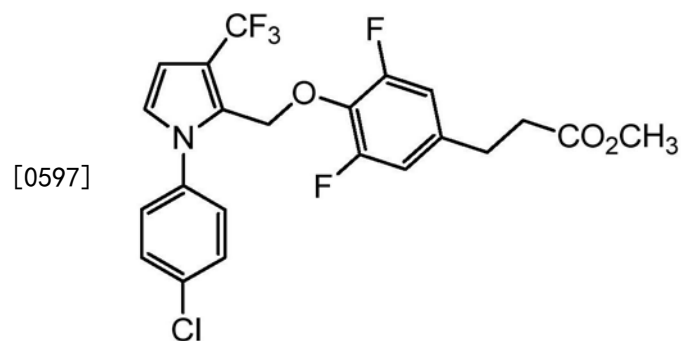
[0592] 向(E)-2-((4-氯苯基)(4,4,4-三氟-3-氧丁-1-烯-1-基)氨基)乙酸乙酯(0.95g, 2.83mmol)的EtOAc(20mL)溶液中加入DBU(0.85mL, 5.66mmol),并在120℃下将所得的混合物在密封管中加热90分钟。将所得的混合物冷却至室温,用EtOAc(80mL)稀释,并用5% KHSO_4 (2×80mL)和盐水(80mL)洗涤。将有机层浓缩并且所述残余物通过用0-20%EtOAc/庚烷从25-g硅胶盒中洗脱来纯化,以生成白色固体状1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯。

[0593] ^1H NMR(氯仿-d) δ : 7.40-7.45 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 6.85 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.20 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.22 (t, 3H)。 ^{19}F NMR(氯仿-d) δ : -57.08。质谱(ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ 的计算值为: 318.0 (M-H), 实测值为: 318.1。

[0594] 按照上文“方案”和“实施例”中所述的程序,并如本领域技术人员容易认识到的那样选择和替换适当取代的原料和试剂,类似地制备本发明以下其它式(I)的化合物。

[0595] 实施例74

[0596] 3-(4-{[1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸甲酯



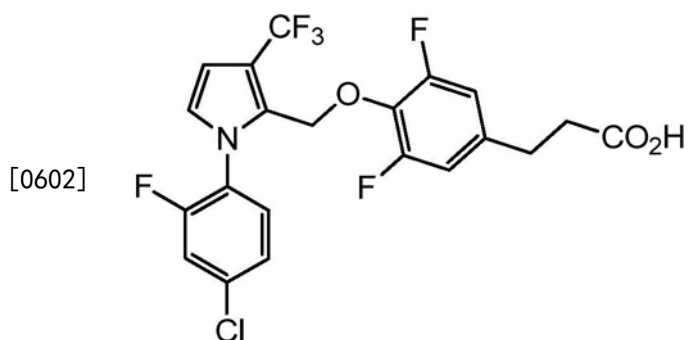
[0598] 在室温下向在实施例1中制得的产物(1.10g, 2.39mmol, 1当量)的甲醇(20mL)溶液中加入氯化亚砷(0.027mL, 0.36mmol, 0.15当量)。将所得的混合物搅拌3小时,然后将该溶液浓缩。该混合物通过用2%至10%乙酸乙酯/庚烷洗脱的色谱(40g)来纯化,得到标题化合物。

[0599] ^1H NMR(氯仿-d) δ : 7.49-7.55 (m, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.49 (m, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.77 (m, 2H), 6.49 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.87 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。质谱(ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_5\text{NO}_3$ 的计

算值为496.1 (M+Na), 实测值为496.2。

[0600] 实施例75

[0601] 3-(4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3,5-二氟苯基)丙酸

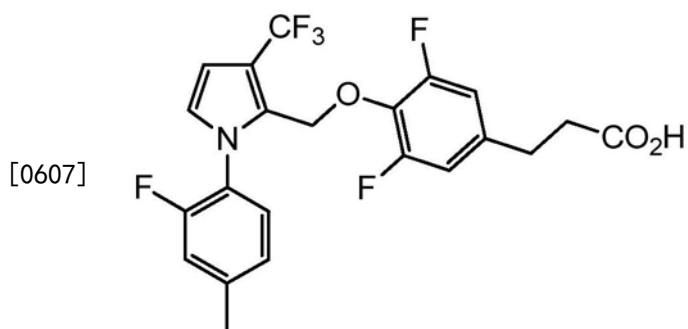


[0603] 根据实施例73步骤A的程序,使4-氯-2-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D、E和F中的程序使所得的产物反应,以生成标题化合物。

[0604] ^1H NMR (MeOD) δ , 7.49–7.57 (m, 1H), 7.47 (dd, $J=9.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.32–7.39 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.71–6.85 (m, 2H), 6.52 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.84 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_6\text{NO}_3$ 的计算值为:476.1 (M-H), 实测值为:475.9。

[0605] 实施例76

[0606] 3-(3,5-二氟-4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸

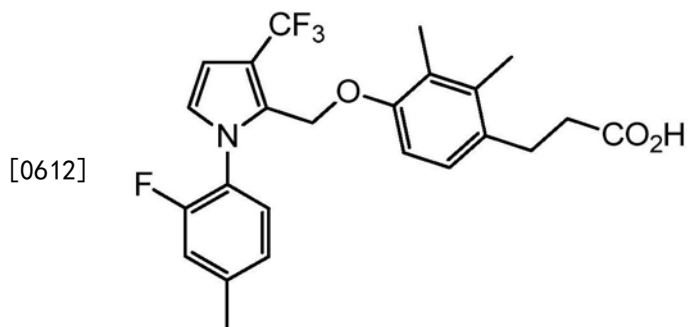


[0608] 根据实施例73步骤A的程序,使4-氟-4-甲基苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D、E和F中的程序使所得的产物反应,以生成标题化合物。

[0609] ^1H NMR (MeOD) δ , 7.34 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.06–7.19 (m, 2H), 6.91 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 6.71–6.83 (m, 2H), 6.49 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.83 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_3$ 的计算值为:456.1 (M-H), 实测值为:456.0。

[0610] 实施例77

[0611] 3-(4-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸

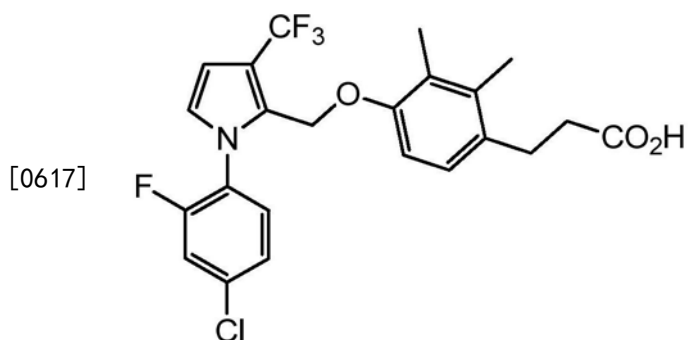


[0613] 根据实施例73步骤A的程序,使2-氟-4-甲基苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0614] ^1H NMR (MeOD) δ , 7.26 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.45–6.55 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.84 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 2.41–2.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3$ 的计算值为:448.2 (M-H), 实测值为:448.1。

[0615] 实施例78

[0616] 3-(4-([1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸

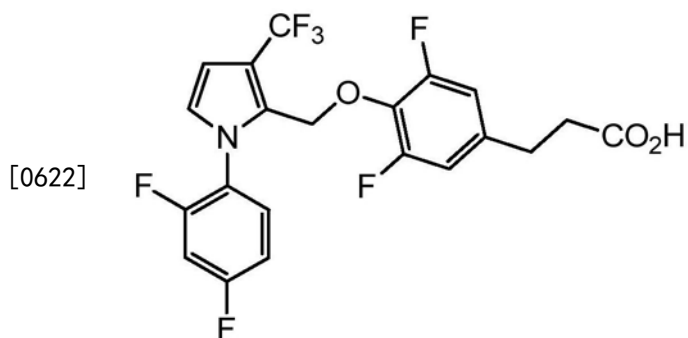


[0618] 根据实施例73步骤A的程序,使4-氯-2-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0619] ^1H NMR (MeOD) δ , 7.34–7.49 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.86 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.46–6.61 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.86 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.47 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ 的计算值为:468.1 (M-H), 实测值为:468.0。

[0620] 实施例79

[0621] 3-(4-([1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸

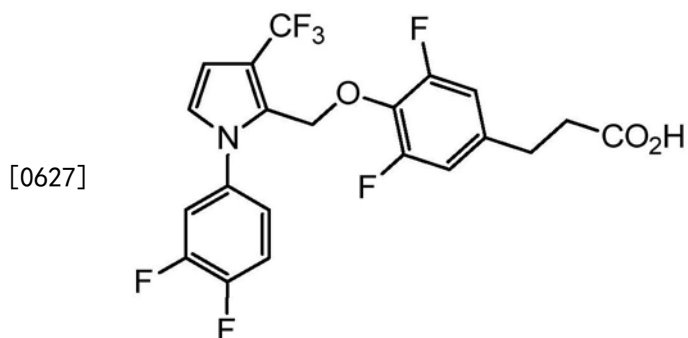


[0623] 根据实施例73步骤A的程序,使2,4-二氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D、E和F中的程序使所得的产物反应,以生成标题化合物。

[0624] ^1H NMR (MeOD) δ , 7.49–7.60 (m, 1H), 7.17–7.27 (m, 1H), 7.11 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 6.51 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.83 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{NO}_3$ 的计算值为: 460.1 (M-H), 实测值为: 460.0。

[0625] 实施例80

[0626] 3-(4-([1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸

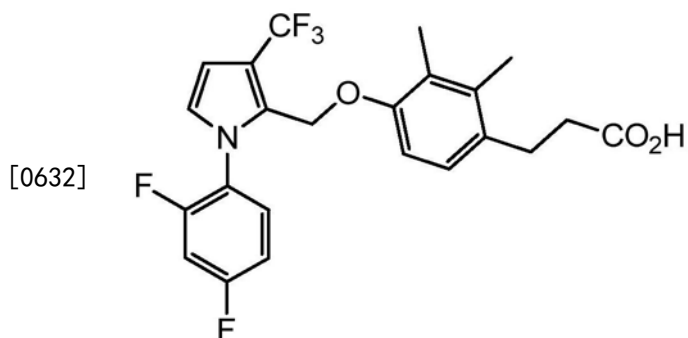


[0628] 根据实施例73步骤A的程序,使3,4-二氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D、E和F中的程序使所得的产物反应,以生成标题化合物。

[0629] ^1H NMR (MeOD) δ , 7.49–7.59 (m, 1H), 7.31–7.49 (m, 2H), 7.05 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.78–6.89 (m, 2H), 6.49 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.85 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{NO}_3$ 的计算值为: 460.1 (M-H), 实测值为: 460.0。

[0630] 实施例81

[0631] 3-(4-([1-(2,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸

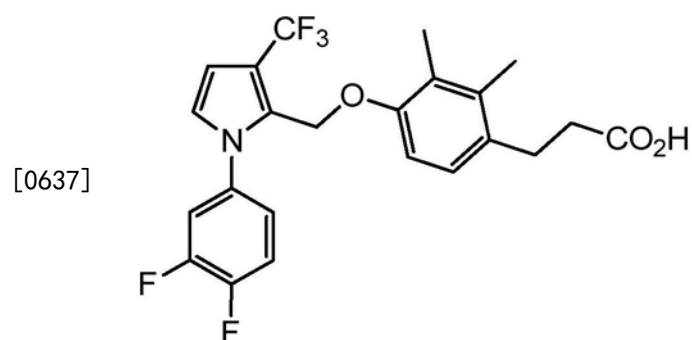


[0633] 根据实施例73步骤A的程序,使2,4-二氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0634] ^1H NMR (MeOD) δ , 7.44 (td, $J=8.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.13–7.22 (m, 1H), 6.99–7.07 (m, 1H), 6.94 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.80–2.88 (m, 2H), 2.39–2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ 的计算值为:452.1 (M-H), 实测值为:452.1。

[0635] 实施例82

[0636] 3-(4-{[1-(3,4-二氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸

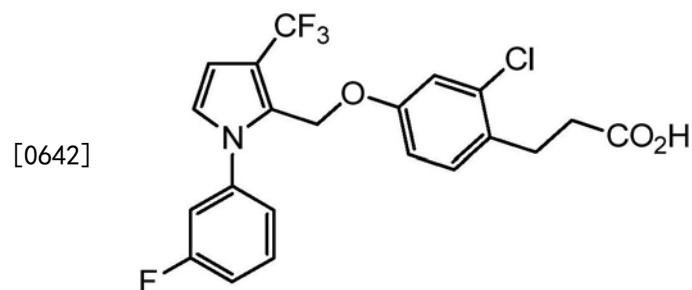


[0638] 根据实施例73步骤A的程序,使3,4-二氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0639] ^1H NMR (MeOD) δ , 7.30–7.47 (m, 2H), 7.22–7.30 (m, 1H), 7.03 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.83–2.92 (m, 2H), 2.43–2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ 的计算值为:452.1 (M-H), 实测值为:452.0。

[0640] 实施例83

[0641] 3-(2-氯-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸



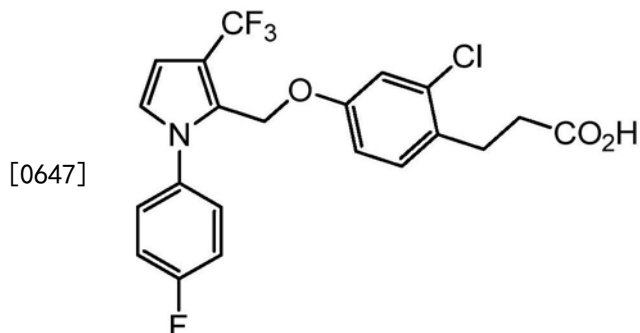
[0643] 根据实施例73步骤A的程序,使3-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0644] ^1H NMR (氯仿- d) δ , 7.35–7.45 (m, 1H), 7.22 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.06–7.19 (m, 3H),

6.85-6.92 (m, 2H), 6.74 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.00 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ 的计算值为 464.1 ($M+\text{Na}$), 实测值为 464.1。

[0645] 实施例84

[0646] 3-(2-氯-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸

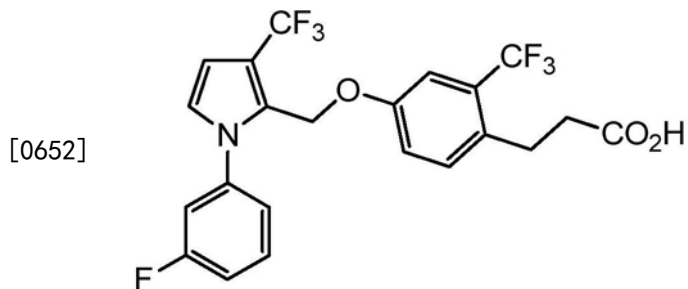


[0648] 根据实施例73步骤A的程序,使4-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0649] ^1H NMR (氯仿- d) δ , 7.34-7.42 (m, 2H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.86 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 6.71 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.99 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ 的计算值为 464.1 ($M+\text{Na}$), 实测值为 464.1。

[0650] 实施例85

[0651] 3-[4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2-(三氟甲基)苯基]丙酸



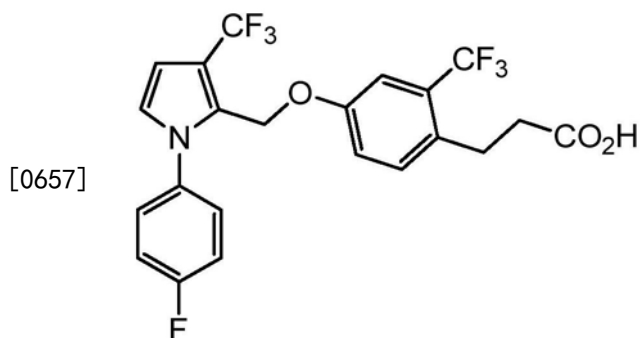
[0653] 根据实施例73步骤A的程序,使3-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(4-羟基-2-三氟甲基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0654] ^1H NMR (氯仿- d) δ , 7.35-7.45 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.98 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.07 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_3$ 的计算值为: 498.1 ($M+\text{Na}$), 实测值为: 498.1。

[0655] 实施例86

[0656] 3-[4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2-(三氟甲基)苯基]丙酸

基]丙酸

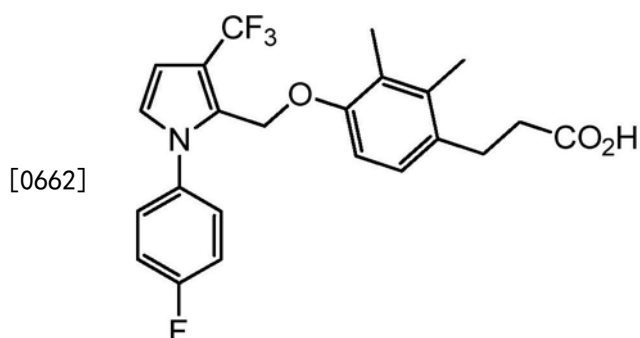


[0658] 根据实施例73步骤A的程序,使4-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(4-羟基-2-三氟甲基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0659] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.33-7.44 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 6.96 (dd, $J=8.3, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.07 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_3$ 的计算值为: 498.1 ($M+\text{Na}$), 实测值为: 498.1。

[0660] 实施例87

[0661] 3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸



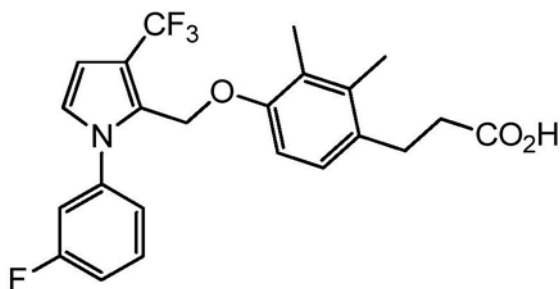
[0663] 根据实施例73步骤A的程序,使4-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0664] ^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.40 (dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 2H), 7.11 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$ 的计算值为: 458.2 ($M+\text{Na}$), 实测值为: 458.3。

[0665] 实施例88

[0666] 3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-2,3-二甲基苯基)丙酸

[0667]



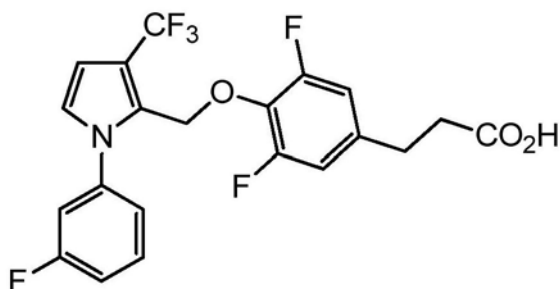
[0668] 根据实施例73步骤A的程序,使3-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(2,3-二甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0669] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.34-7.43 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.18 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$ 的计算值为: 458.2 ($M+\text{Na}$), 实测值为: 458.3。

[0670] 实施例89

[0671] 3-(3,5-二氟-4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸

[0672]

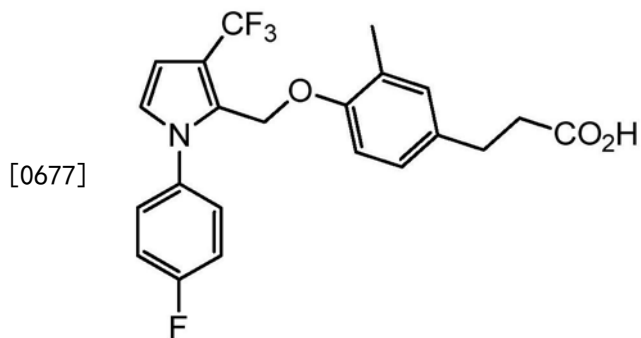


[0673] 根据实施例73步骤A的程序,使3-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D、E和F中的程序使所得的产物反应,以生成标题化合物。

[0674] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.41-7.51 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 1H), 6.90 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.78 (m, 2H), 6.50 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.87 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_3$ 的计算值为: 466.1 ($M+\text{Na}$), 实测值为: 466.2。

[0675] 实施例90

[0676] 3-(4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸

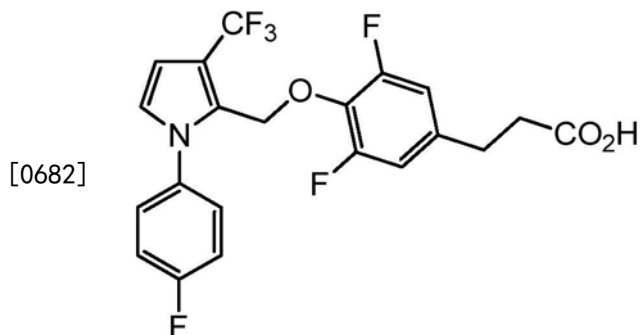


[0678] 根据实施例73步骤A的程序,使4-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(3-甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0679] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.36-7.44 (m, 2H), 7.11 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.86 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.12 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_3$ 的计算值为: 444.1 ($\text{M}+\text{Na}$) , 实测值为: 444.3。

[0680] 实施例91

[0681] 3-(3,5-二氟-4-{[1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}苯基)丙酸

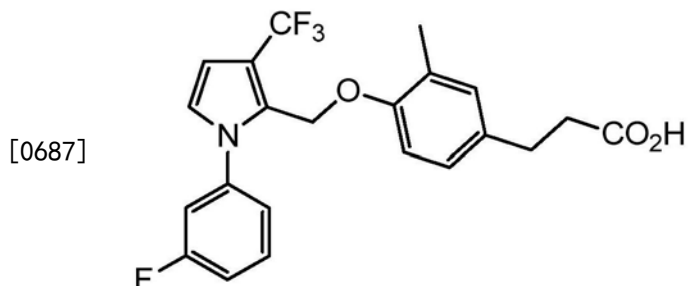


[0683] 根据实施例73步骤A的程序,使4-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D、E和F中的程序使所得的产物反应,以生成标题化合物。

[0684] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.49–7.57 (m, 2H), 7.13–7.22 (m, 2H), 6.87 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.68–6.77 (m, 2H), 6.48 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.87 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值为: 466.1 ($\text{M}+\text{Na}$), 实测值为: 466.2。

[0685] 实施例92

[0686] 3-(4-{[1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡咯-2-基]甲氧基}-3-甲基苯基)丙酸



[0688] 根据实施例73步骤A的程序,使3-氟苯胺与溴乙酸乙酯反应。然后依次根据实施例73步骤B和C以及实施例1步骤D中的程序使所得的产物反应。接着依次根据实施例1步骤E和步骤F中的程序使所得的产物与3-(3-甲基-4-羟基苯基)丙酸乙酯反应,以生成标题化合物。

[0689] ^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.40 (td, $J=8.2, 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.17–7.22 (m, 1H), 7.08–7.15 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.86 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.12 (s, 3H)。质谱 (ESI, m/z): 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_3$ 的计算值为: 444.1 ($\text{M}+\text{Na}$), 实测值为: 444.2。

[0690] 生物学实施例1: 体外测试

[0691] 人类GPR120 DiscoverX PathHunter β -抑制蛋白测定

[0692] 测定原理:

[0693] 激动剂 (中链/长链脂肪酸或小分子激动剂) 与G蛋白偶联的受体GPR120的结合活化磷脂酶C, 导致细胞内 Ca^{+2} 通过肌醇1, 4, 5-三磷酸 (InsP3或IP3) 的产生而释放。GPR120活化还可通过 β -抑制蛋白的募集而触发细胞内信号传递。在本发明方法中, 激动剂引起的人类GPR120受体的活化通过使用由DiscoverX工程化的PathHunter CHO-K1GPR120 β -抑制蛋白细胞系来监控, 如下文所详述的。细胞系被设计用来共表达ProLink/酶供体 (PK) 标记的GPCR和酶活化剂 (EA) 标记的 β -抑制蛋白融合蛋白两者。在GPR120受体刺激/活化时, EA标记的 β -抑制蛋白部分被转移到标记的受体, 其中使两个酶片段紧密靠近。在这些条件下, 这些片段可相互作用并通过酶片段互补 (EFC) 形成活化的 β -gal酶复合物。这种活化的 β -gal复合物可酶促水解底物以产生可检测的光信号; 因此作为激动剂浓度的函数的活化可被表达为 EC_{50} 值以测定相对化合物活性。因此, 这种体外测定用于估计GPR120的化合物激动剂活性。

[0694] 程序 β -抑制蛋白A:

[0695] 在程序 β -抑制蛋白A中, 所使用的细胞是PathHunter CHO-K1GPR120 β -抑制蛋白细胞系, 其表达长形式的人GPR120 (GenBank登录号NM_181745), 其中每孔3000个细胞。

[0696] 程序 β -抑制蛋白B:

[0697] 在程序 β -抑制蛋白B中, 所使用的细胞是PathHunter CHO-K1GPR120S β -抑制蛋白细胞系, 其表达短形式的人GPR120受体 (GenBank登录号NM_181745), 其中每孔5000个细胞。

[0698] 测定程序:

[0699] 所选择的CHO-K1GPR120 β -抑制蛋白细胞在Ham's F12培养基上培养, 其补充有10%胎牛血清 (FBS)、1%谷氨酰胺、 $1 \times \text{p/s}$ 、800 $\mu\text{g/ml}$ G418和300 $\mu\text{g/ml}$ 潮霉素B (用于选择)。使用标准细胞培养程序, 保持细胞种群并使其以亚融合状态生长。在实验前一天, 使用非酶促细胞解离缓冲液收获细胞并在所需的浓度下重悬浮于完全生长培养基中。随后以每孔25 μL 的体积用适当数量的细胞接种Corning 384孔板。将所接种的板在37 $^{\circ}\text{C}$ 下温育过夜。

[0700] 在实验当天制备测定缓冲液, 所述测定缓冲液含有 (a) 含 Ca^{++} 和 Mg^{++} 的HBSS、(b) 20mM HEPES、和 (c) 0.1% BSA稳定剂 (pH 7.4)。轻轻地从细胞板去除生长培养基, 并向每个孔加入20 μL 测定缓冲液。然后将板在37 $^{\circ}\text{C}$ 下温育60分钟。将受试化合物在测定缓冲液中连续稀释成所需的浓度 (更具体地, 以下浓度 (μM) 中的一种或多种: 25 μM 、12.5 μM 、6.25 μM 、

3.125μM、1.562μM、0.781μM、0.391μM、0.195μM、0.098μM、0.049μM、0.024μM、0.012μM)。随后向每个孔中加入5μL化合物稀释物,并将板在37℃下温育90分钟。检测试剂根据制造商的说明制备。随后向每个孔中加入12μL检测试剂,并将板在室温下温育60分钟。

[0701] 在EnVision仪器上读取板,使用方案名:Luminescence,板类型:384Costar,测量高度:3mm,测量时间:1s,孔径:384板孔。使用以下公式计算相对于阳性对照的%活性:

$$[0702] \quad \text{活性}\% = \frac{\text{计数}_{\text{化合物}} - \text{计数}_{\text{溶媒}}}{\text{计数}_{\text{阳性对照}} - \text{计数}_{\text{溶媒}}} \times 100\%$$

[0703] 将%活性值对受试化合物浓度作图,并通过GraphPad Prism 5.0使用非线性回归拟合合成S形剂量响应曲线来计算EC₅₀值,希尔斜率=1(固定值)。拟合公式为:Y=底值+(顶值-底值)/(1+10^{-(LogEC₅₀-X)×希尔斜率}),其中X是浓度的对数并且Y是响应值。

[0704] 生物学实施例2:体外测定

[0705] 在钙通量测定中的人类GPR120

[0706] 测定原理

[0707] 该体外测定用于估计受试化合物激动剂针对GPR120受体的短剪切变异体(SVS,登录号NM_001195755.1,由定序数据确认)的活性。与变体1(人长拼接变体NM_181745.3)相比人短剪接变体#2(NM_001195755.1)缺失一个读码框内编码外显子,产生了较短的同种型(GPR120-S),其与同种型GPR120-L相比缺少16个aa蛋白质区段。本测定法平台使用HEK-293细胞,其经稳定转染以表达人GPR120的短形式。首先对这些细胞加载Ca⁺²敏感染料Fluo-4NW。在刺激时,细胞内释放的Ca⁺²可结合于染料并且改变其荧光强度。使用FLIPR读板机,通过荧光成像来检测和定量这一荧光信号的增强,并且由此而检测和定量细胞[Ca²⁺]的流动。激动剂的效应作为浓度的函数进行测量,并且用于基于响应曲线来计算EC₅₀。

[0708] 程序钙A:

[0709] 本程序中使用2500个细胞/孔。

[0710] 程序钙B:

[0711] 本程序中使用4200个细胞/孔。

[0712] 测定程序:

[0713] 将人类GPR120克隆体(GenBank登录号NM_001195755.1)置于携带新霉素抗性基因的pcDNA3.1哺乳动物表达载体中。通过将上述克隆体置于HEK293背景中来产生稳定的哺乳动物细胞。响应于长链脂肪酸的克隆细胞具有由RT-qPCR证实的GPR120的表达水平。人类HEK-GPR120细胞在达尔伯克改良伊格尔培养基(DMEM)/F12培养基中培养,其补充有10%胎牛血清(FBS)、1%L-谷氨酰胺和1%青霉素/链霉素和0.5mg/ml G-418。使细胞一周分裂2次,以使细胞保持在对数生长期。

[0714] 在用于测定的准备中,将以人类GPR120稳定转染的HEK细胞(每孔2.5K个细胞,处于25μL生长培养基中)接种于384孔板中并随后温育过夜(37℃,5%CO₂)。第二天,将培养基改变为20μl测试缓冲液并且使细胞在37℃下饥饿1h。使用10ml测试缓冲液、100μl的250mM丙磺舒、1瓶组分A,以及20μl染料的DMSO溶液来制备加载染料的溶液(2倍染料)。随后向每个孔中加入20μl的2倍加载染料的缓冲液。在FLIPR上进行本测定之前,将板在37℃下温育30分钟,随后在室温下温育另外的15分钟。

[0715] 在测定缓冲液中制备所需浓度下的受试化合物 (2 μ l 的受试化合物+198 μ l 测定缓冲液, 测定板中的最终DMSO为0.2%), 更具体地为100 μ M、50 μ M、25 μ M、12.5 μ M、6.25 μ M、3.125 μ M、1.562 μ M、0.781 μ M、0.391 μ M、0.195 μ M、0.098 μ M、0.049 μ M、0.024 μ M和0.012 μ M。

[0716] 在FLIPR读板机上使用以下参数来进行本测定。以1秒间隔读取基线10秒。程序被设定成在读取基线后, 将10 μ L配体从化合物板转移至细胞板中。以10 μ l/秒速度, 4.6 μ l高度执行抽吸; 以30 μ l/秒速度, 45 μ l高度执行分配。在加入化合物后, 对每个孔读取300秒, 以1秒间隔采集测量值。

[0717] 来自FLIPR的动力学数据基于5分钟的数据采集窗。每个样品孔的荧光用于对归一化RFU值进行单独计算, 其被定义为最大响应减去最小响应。归一化的荧光读数 (RFU) 如下计算:

[0718] $RFU = F_{\text{最大}} - F_{\text{最小}}$

[0719] 使用利用GraphPad Prism 5.0的非线性回归, 将所述数据拟合成具有可变Hill斜率 (<2) 的S形剂量-响应曲线, 以计算EC₅₀值。拟合公式为: $Y = \text{底值} + (\text{顶值} - \text{底值}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) \times \text{希尔斜率}))}$, 其中X是浓度的对数并且Y是响应值。

[0720] 根据上文生物学实施例1和2中所述的程序测试代表性的式 (I) 的化合物, 结果如下表3中所列。

[0721] 表3: GPR120 EC₅₀ (μ M)

[0722]

ID 编号	β -抑制蛋白 A EC ₅₀ (μ M)	β -抑制蛋白 B EC ₅₀ (μ M)	钙 A EC ₅₀ (μ M)	钙 B EC ₅₀ (μ M)
1	1.035		0.353	
2			>19.9986	
3	0.592		1.042	0.164
4			>19.9986	
5	0.130		0.435	0.368
6	0.730		0.819	0.161
7			1.731	1.173
8	1.004		0.528	0.173
9			3.709	1.365
10	0.258		1.087	0.740
11	0.859		0.934	0.161
12			4.255	1.139
13			1.556	0.899
14			2.890	1.396
15	1.104		0.993	0.088
16	0.639		0.836	0.091
17	0.238		1.089	0.533
18			1.305	0.611
19	0.283		0.843	0.261
20			1.267	0.289
21	0.087		0.709	0.282
22			1.516	0.112
23			1.114	0.199
24	0.308		0.931	0.227
25	0.203		0.608	0.413
26	0.249		0.916	0.230
27	0.046		0.218	0.054
28	0.221		0.641	0.108
29	0.053	0.063	1.006	0.162
30	0.025		0.427	0.246
31	0.061		0.222	0.067
32	0.357		0.402	0.117
33	0.048		0.434	0.082
34	0.171	0.179	0.517	0.040
35	0.201		0.507	0.063
36	0.120		0.444	0.145
37	0.016		0.119	0.028
38	0.678		0.450	0.101
39	0.264	0.219	0.306	0.050

[0723]

40			1.920	0.896
41			1.264	0.247
42	0.293		0.810	0.084
43	0.359		0.558	0.063
44	0.098		0.432	0.050
45			1.442	0.512
46	0.099		0.621	0.043
47	0.241		0.375	0.066
48	0.098		0.098	0.030
49	1.242		0.870	0.289
50			0.395	0.058
51			0.675	0.197
52			0.285	0.071
53			1.990	0.428
54			0.497	0.115
55			0.215	0.034
56			1.409	0.877
57			0.840	0.077
58	0.932		0.882	0.162
59		0.417		0.290
60		0.549		0.186
61		0.639		0.236
62		0.096		0.262
63				1.151
64		0.264		0.212
65		0.809		0.547
66		0.412		0.315
67		0.206		0.368
68		0.311		0.357
69		0.630		0.488
70		0.069		0.080
71		0.624		0.179
72		0.624		0.118
73		0.749		0.210
74		0.797		0.167
75		0.577		0.156
76		1.116		0.175
77		1.057		0.266
78		1.419		0.305
79				0.998
80				0.923
81				0.675
82				0.834
83				0.346
84				0.489
85				0.448
86				0.280

[0724]	87				0.134
	88				0.404

[0725] 生物学实施例3:体内测定

[0726] GPR120 DIO小鼠OGTT筛选

[0727] 对食用高脂肪饮食 (60% HFD) 12-16周 (平均体重约37-41g) 的18-22周龄C57B16小鼠空腹6小时,在本研究的早晨7am时移去食物。在本研究前一天,将动物按体重分成治疗组。将在~30-50g范围之外的动物排除在研究之外。对动物进行管控和假处理 (handled and shammed) 总计5-8天 (在本研究前1-3天)。在本研究早晨吸取葡萄糖 (1mL注射器内)。对受试化合物保持旋转并仅仅在研究开始前吸入1mL注射器中。在用处理物给药前,对动物经剪尾采血以测定基底葡萄糖水平。将由Bayer提供的Ascensia BREEZE血糖监测系统用于测定葡萄糖水平。

[0728] 在早上约9-11点,将动物移动到测试室中,以使其具有时间进行适应。在约下午1点,以每个动物30秒时间间隔,开始采血和给药。在施用葡萄糖之前,所有组均以10ml/kg的剂量体积给药30分钟 (剂量体积对于每个单独的动物分别计算)。以下列剂量中的两个或更多个施用受试化合物:0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg以及30mg/kg。

[0729] 在首次给药 (用受试化合物) 之后三十分钟,再次对动物进行采血用于第二基线,或者T=0,并且立即经由PO注射用葡萄糖给药 (20%溶液;TEKNOVA,250ml无菌瓶w/目录编号G0525)。针对各个体动物还分别计算了精确的葡萄糖给药体积。

[0730] 在葡萄糖施用后15、30、45、60和90分钟经剪尾测量血糖。如果动物达到“HI”值,则将该血糖计的上限 (600mg/dl) 替代为血糖值并且本研究作为正常无排除进行分析。如果50%或更多的任意处理组达到“HI”值至少一次,则本研究认为是无效的并进行重复。将葡萄糖值录入EXCEL电子表格,其中它们用于计算葡萄糖AUC以及混合物后和葡萄糖后 Δ AUC。在GraphPad Prism 5中对葡萄糖偏移曲线和不同版本的AUC作图。

[0731] 统计方法:

[0732] 注意:本研究中完成的所有统计均使用统计软件包GraphPad Prism 5来完成。对来自在DIO小鼠OGTT中筛选GPR120化合物的数据组进行分析的标准程序列于下文。除使用GraphPad Prism 5运行的统计外,还使用了微软Excel来计算距离溶媒组的AUC变化百分比,如下文详述。

[0733] 使用列统计分析 (Column Statistics Analysis) 分析-30至0分钟的BSLN葡萄糖变化、-30至90分钟的原始葡萄糖AUC、-30至90分钟的 Δ 葡萄糖AUC、0至90分钟的原始葡萄糖AUC、0至90分钟的 Δ 葡萄糖AUC,平均值用于计算距溶媒平均组的变化%,以及距离溶媒的平均值、SEM和/或%变化 (在合适的情况下);并且使用单因素ANOVA与图基事后检验 (比较全部列组对),对各处理组进行检验以观察其是否与溶媒相比统计学上显著的 (*= $P < 0.05$, **= $P < 0.01$, ***= $P < 0.001$)。

[0734] 根据生物学实施例3中所述的程序测试本发明的代表性化合物,结果如下表3-4中所列。

[0735] 表3:GPR120DIO OGTT结果

	DIO 下降葡萄糖 AUC	
	ID 编号	10mg/kg 3mg/kg
[0736]	34	-50% -27%
	39	-68% -59%
	70	-82% -79%

[0737] 对化合物#70测量DIO剂量响应,其中结果如下表4中所列。

[0738] 表4:DIO剂量响应,化合物#70

[0739]

剂量	降低葡萄糖AUC
3.0mg/kg	-73%
1.0mg/kg	-54%
0.3mg/kg	-8%
0.1mg/kg	9%

[0740] 生物学实施例4:体内测定

[0741] A:GPR120 C57b16小鼠IPGTT

[0742] 从Jackson实验室订购8周龄的雄性,C57b1/6J小鼠。在研究当天对25-30克范围内的任何个体小鼠称重。使小鼠饥饿,其中除去食物在研究的早上7点时进行。在早上10:00点,将动物移动到测试室中,以使其具有时间进行适应。在研究前的晚上或研究的早上准备葡萄糖(胰岛素注射器)。以1.5g/kg,以7.5ml/kg给药(IP)葡萄糖(20%葡萄糖直TEKNOVA, 250ml无菌瓶w/目录编号G0525)。在研究开始之前,使受试化合物保持旋转并仅吸入注射器中。在用处理物给药前,对动物经剪尾采血以测定基底葡萄糖水平。将由Bayer提供的Ascensia BREEZE血糖监测系统(采用独特的10个测试盘)用于测定葡萄糖水平。在约下午12:45下开始采血,并且在采血之后立即以1分钟间隔开始给药。在施用葡萄糖之前,所有组均以10ml/kg的剂量体积给药30分钟(剂量体积对于每个单独的动物分别计算)。在第一次给药之后三十分钟,再次对动物进行采血用于第二基线,或者T=0,并且立即经由i.p.注射用葡萄糖给药。针对各个体动物还分别计算了精确的葡萄糖给药体积。在化合物给药之前-30分钟,在t=0(在葡萄糖给药之后立即)、在葡萄糖给药后15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、90分钟进行葡萄糖测量。

[0743] 将葡萄糖数值输入Excel表格并在GraphPad Prism中作图。以下由Prism计算:-30至0分钟BSLN葡萄糖变化、-30至90分钟原葡萄糖AUC、-30至90分钟Δ葡萄糖AUC、0至90分钟原葡萄糖AUC、0至90分钟Δ葡萄糖AUC。

[0744] B:C57b16小鼠OGTT:

[0745] 本测定设计与上文对于C57b16小鼠IPGTT所述的相同。不同之处在于葡萄糖以3g/kg,7.5ml/kg的40%葡萄糖进行PO给药。

[0746] 根据以上生物学实施例4中所述的程序测试本发明的代表性化合物,结果如下表5中所列。

[0747] 表BIO-5:GPR120 C57b16小鼠IPGTT结果

[0748]

ID编号	10.0mg/kg	30.0mg/kg
------	-----------	-----------

1		与溶媒没有不同
27	-16	
29	-14	
29	-15	
30	-53	
31	-43	
33	-26	
37	-30	

[0749] 对本发明的代表性化合物测量C57b16小鼠 IPGTT 剂量响应,其中结果如下表6中所列。

[0750] 表6:C57b16小鼠 IPGTT 剂量响应

[0751]

剂量	化合物#30	化合物#31
10mg/kg	-48%	-44%
3mg/kg	-14%	-39%
1mg/kg	1%	2%

[0752] 制剂实施例1(假想例)

[0753] 固体,口服剂型

[0754] 作为口服组合物的一個具体实施方案,将100mg的如以上实施例1所制备的化合物#70与足量以提供580至590mg的总量的微细乳糖一起配制,以填充0号硬胶囊。

[0755] 尽管上述说明书教导了本发明的原理,以示例为目的提供了实施例,但应当理解本发明的实施涵盖落入所附的权利要求及它们的等同形式的范围内的所有通常的变型形式、改变形式和/或修改形式。