



(10) 授权公告号 CN 111148735 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 08

(21) 申请号 201880064738.0

(22) 申请日 2018.10.03

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111148735 A

(43) 申请公布日 2020.05.12

(30) 优先权数据
2017-194005 2017.10.04 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.04.03

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2018/037007 2018.10.03

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/069973 JA 2019.04.11

(73) 专利权人 日本烟草产业株式会社
地址 日本东京都

(72) 发明人 长森弘将 西丸达也 高木正树
三谷育生 中川祐一

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
专利代理师 王媛媛 梅黎

(51) Int.Cl.
C07D 213/55 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 217/16 (2006.01)

C07D 241/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 9803484 A1, 1998.01.29

US 2007078135 A1, 2007.04.05

JP 2009016193 A, 2009.01.22

WO 2008126901 A1, 2008.10.23

WO 2011119866 A1, 2011.09.29

CN 104306363 A, 2015.01.28

EP 3181557 A1, 2017.06.21

WU, F. 等."3-(Piperidin-4-ylmethoxy)
pyridine Containing Compounds Are Potent
Inhibitors of Lysine Specific Demethylase
1".《 Journal of Medicinal Chemistry》
.2015,第59卷(第1期),253-263.

审查员 王莉敏

权利要求书6页 说明书78页

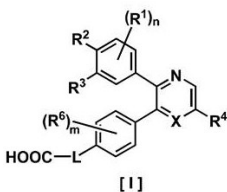
(54) 发明名称

含氮杂芳基化合物及其药物用途

(57) 摘要

本发明提供了具有GLUT9抑制活性的化合物。本发明提供了式[I]的化合物或其药学上可

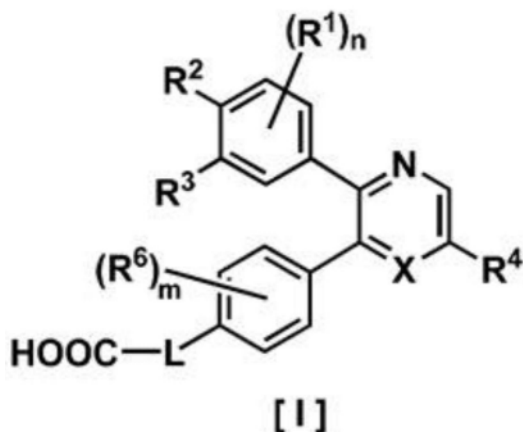
接受的盐。



其中每个符号如

说明书中所定义的。

1. 式[I]的化合物或其药学上可接受的盐:



其中

$=X-$ 是 $=C(R^5)-$ 或 $=N-$;

$-L-COOH$ 是

(1) $-COOH$,

(2) $-C(R^{71})(R^{72})-COOH$,

(3) $-C(R^{73})(R^{74})-C(R^{75})(R^{76})-COOH$, 或

(4) $-O-C(R^{77})(R^{78})-COOH$;

n 是 0、1 或 2;

m 是 0、1、2 或 3;

R^1 各自独立地是卤素或 C_{1-3} 烷基;

R^2 是

(1) 卤素,

(2) 羟基,

(3) 氰基,

(4) 任选被 1-3 个独立地选自氰基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, (5) 卤代 C_{1-6} 烷基,

(6) C_{1-6} 烷氧基,

(7) 卤代 C_{1-6} 烷氧基,

(8) $-COOR^{21}$, 其中 R^{21} 是氢或 C_{1-3} 烷基,

(9) $-CON(R^{22})(R^{23})$, 其中 R^{22} 和 R^{23} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基,

(10) C_{3-6} 环烷基, 或

(11) 含有 1 或 2 个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的 4-至 6-元饱和杂环基团, 其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子, 和

R^3 是

(1) 氢,

(2) 卤素,

(3) 氰基,

(4) C_{1-3} 烷基,

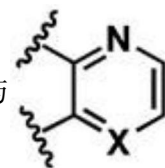
- (5) 卤代 C_{1-3} 烷基,
 (6) C_{1-3} 烷氧基,或
 (7) $-COOR^{31}$, 其中 R^{31} 是氢或 C_{1-3} 烷基,或

R^2 和 R^3 与它们所键合的碳原子一起形成含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环,其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子;

R^4 是

- (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,
 (2) 卤代 C_{1-6} 烷基,
 (3) $-CON(R^{41})(R^{42})$, 其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,
 (4) 任选被1-3个独立地选自 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,或
 (5) 含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环基团,其中

所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子,并且其中所述杂环基团中与



原子是碳原子,和

组A由以下组成:

- (a) 羟基,
 (b) 任选被一个羟基或一个 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基,
 (c) 卤代 C_{1-3} 烷氧基,
 (d) 任选被一个羟基取代的 C_{3-6} 环烷基,和
 (e) 苯基,和

R^5 是氢、卤素或 C_{1-3} 烷基,或

R^4 和 R^5 与它们所键合的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷烃;

R^6 各自独立地是卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;和

R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} 、 R^{77} 和 R^{78} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基。

2. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中-L-COOH是-COOH。

3. 根据权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐,其中n是0或1。

4. 根据权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中m是0或1。

5. 根据权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是

- (1) 氢,或
 (2) 卤素。

6. 根据权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^4 是

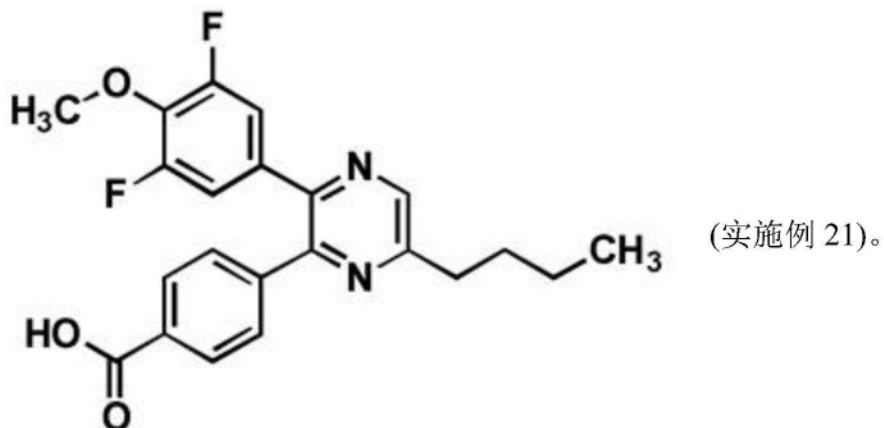
- (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,
 (2) 卤代 C_{1-6} 烷基,或者
 (3) $-CON(R^{41})(R^{42})$, 其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,和

组A由以下组成:

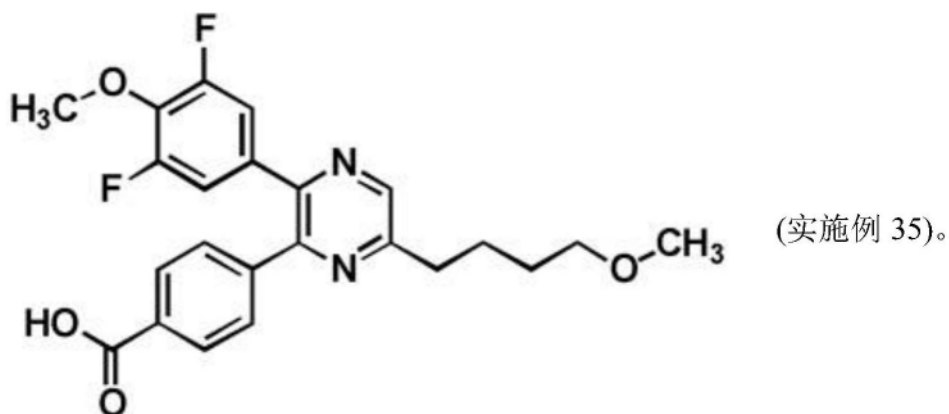
- (a) 羟基,

- (b) 任选被一个羟基或一个C₁₋₃烷氧基取代的C₁₋₃烷氧基，
(c) 卤代C₁₋₃烷氧基，
(d) 任选被一个羟基取代的C₃₋₆环烷基，和
(e) 苯基。

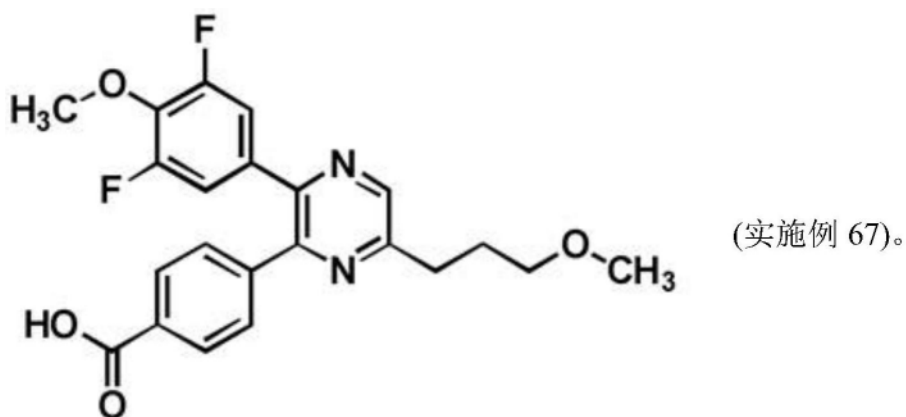
7. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



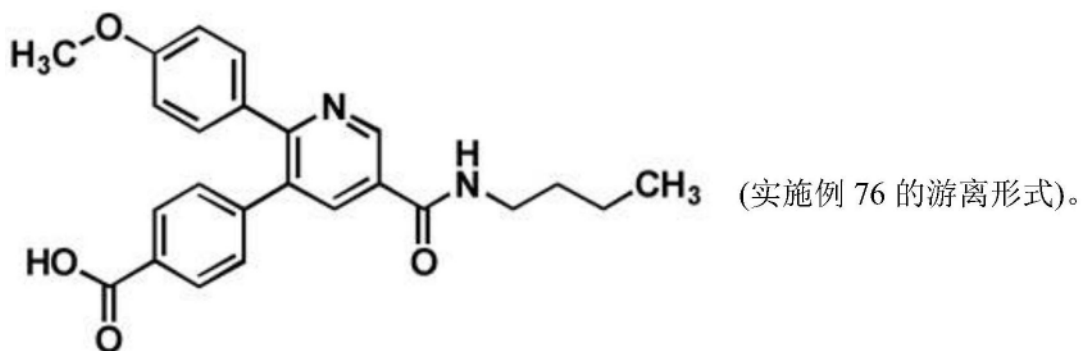
8. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



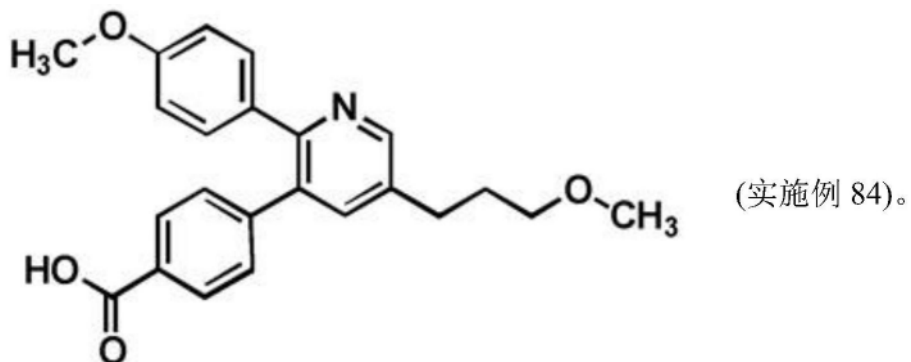
9. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



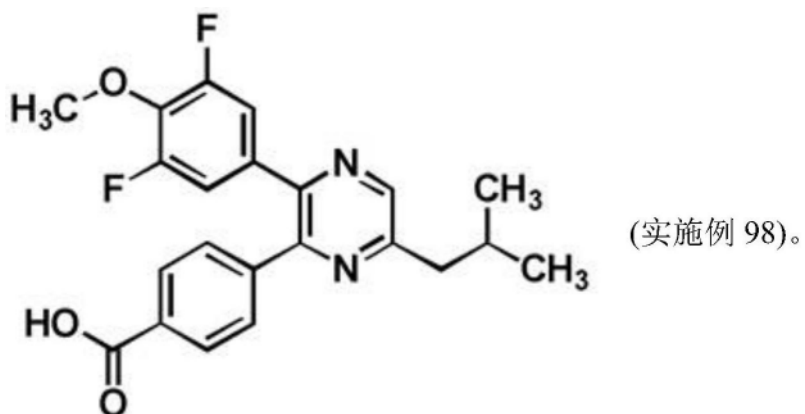
10. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



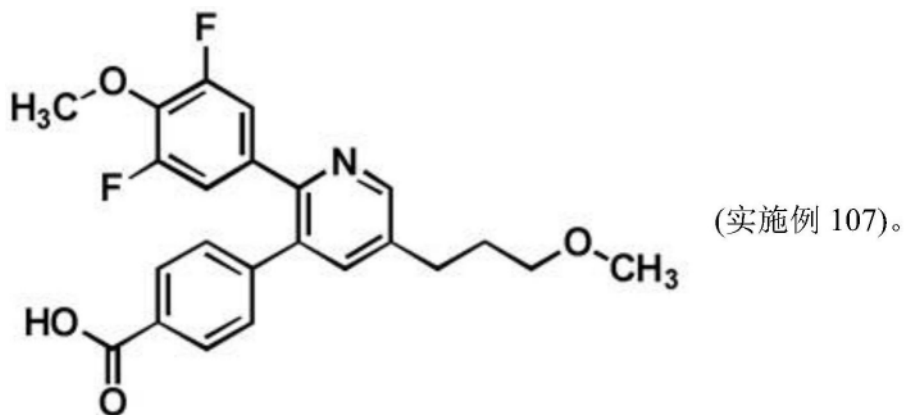
11. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



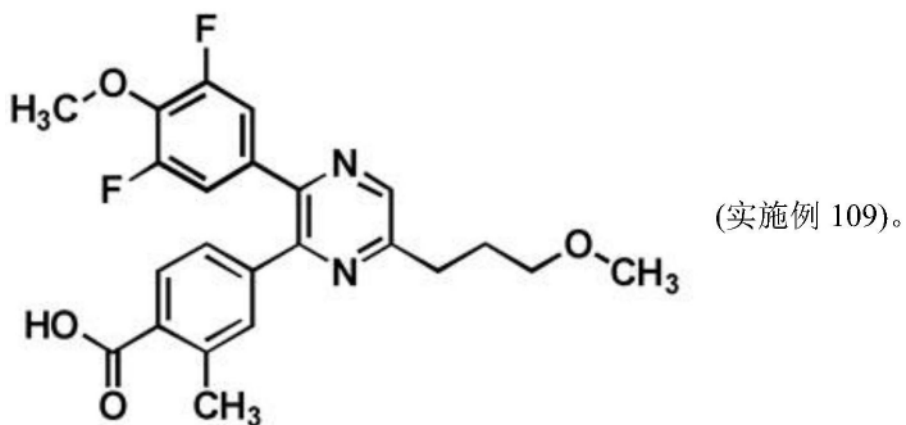
12. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



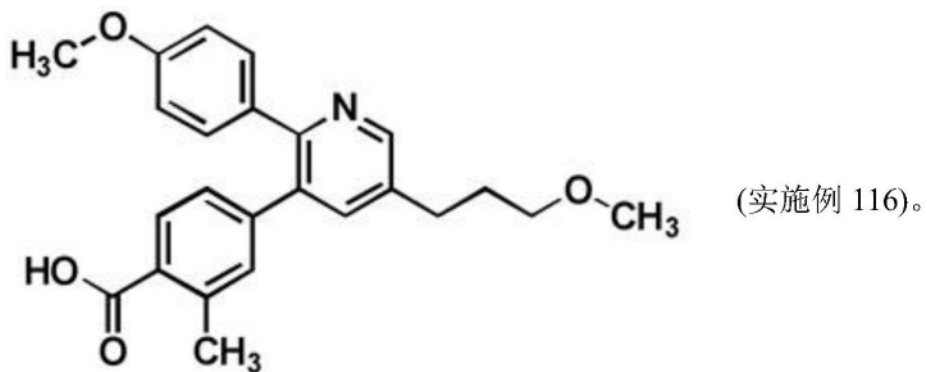
13. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



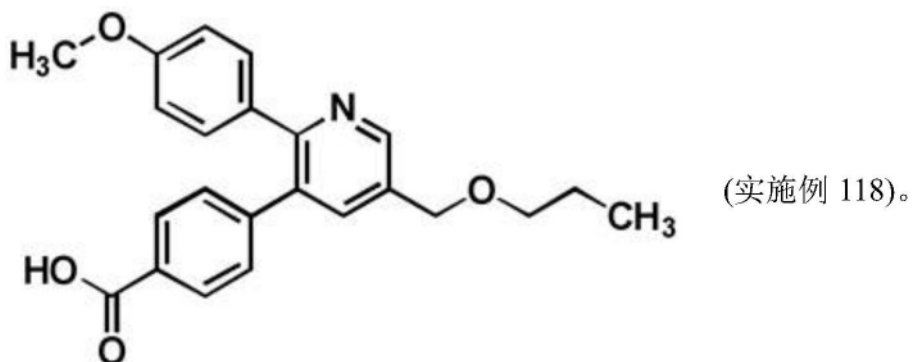
14. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



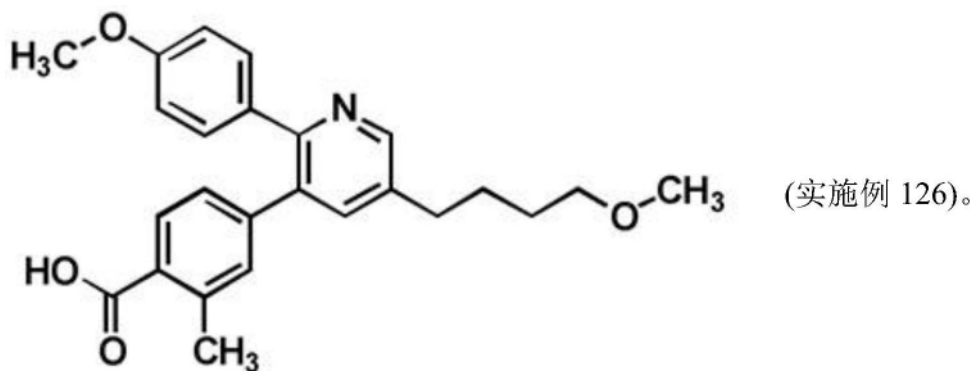
15. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



16. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



17. 下式的化合物或其药学上可接受的盐：



18. 药物组合物，其包含根据权利要求1-17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

19. GLUT9抑制剂,其包含根据权利要求1-17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

20. 用于治疗或预防选自高尿酸血症、痛风和慢性肾病的疾病的药物,其包含根据权利要求1-17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求1-17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制备GLUT9抑制剂的用途。

22. 根据权利要求1-17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防选自高尿酸血症、痛风和慢性肾病的疾病的药物的用途。

含氮杂芳基化合物及其药物用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有GLUT9抑制活性的含氮杂芳基化合物或其药学上可接受的盐,包含其的药物组合物及其药物用途。

背景技术

[0002] 尿酸是一种难溶性物质,分子量为168,并且解离常数(pKa值)为5.75,当其在体液中时,取决于pH,以尿酸或其共轭碱(尿酸盐)的形式存在。在人类和许多其他灵长类动物中,由于肝中尿酸氧化酶(尿酸酶)的功能缺失,尿酸是嘌呤代谢的最终代谢物。由饮食摄入或内源性产生引起的体内尿酸的约70%经由肾通过尿液排出,其余30%经由肠管通过粪便排出。

[0003] GLUT9属于SLC2A9(溶质载体家族2,易化葡萄糖转运蛋白成员9)基因编码的葡萄糖转运蛋白家族,其作为在人的肾、肝、胎盘等中表达的分子被克隆(非专利文献1)。根据一系列随后的报道,全基因组关联分析证实了该分子中的突变与血液尿酸水平之间的相关性,并且该分子作为高亲和性、高容量尿酸转运蛋白起作用(非专利文献2和3)。还已经报道了GLUT9由于N末端细胞内部分剪接而具有两种同工型(GLUT9S和GLUT9L),并且两者具有相同的尿酸转运活性(非专利文献4和5)。另外,从GLUT9遗传变异家族的分析中,该分子的功能降低引起严重的低尿酸血症已经变得明显(非专利文献6和7)。

[0004] 从早期就已经开始研究肾中的尿酸转运动力学。因此,尿酸首先通过肾小球,然后通过转运蛋白经历双向转运(重吸收或分泌),并且最终重吸收已通过肾小球的尿酸量的约90%。根据上述信息,GLUT9被认为在肾的尿酸重吸收中起主要作用,并且因此是控制血液尿酸水平的重要分子。因此,预期GLUT9抑制剂会降低血液尿酸水平,并且对于高尿酸血症和与其相关的病理状况是有效的。

[0005] 在日本,高尿酸血症定义为其中基于溶解在血液中的尿酸浓度,血清尿酸水平超过7.0 mg/dL的状况(非专利文献8)。持续性高尿酸血症导致由尿酸盐晶体在组织中沉积引起的痛风性关节炎或肾损伤(痛风肾)。痛风性关节炎病例中延长的疾病期导致肉芽肿形成如痛风石,这主要是由于尿酸盐。

[0006] 另外,近年来,高尿酸血症已被认为是生活方式疾病,并且已有许多报道提示高尿酸血症与各种病理状况有关。高尿酸血症的治疗可以是那些病理状况的潜在治疗和预防。通常已知下面列出的病理状况与高尿酸血症有关,并且特别提示与高尿酸有关。

[0007] 1) 慢性肾病(CKD)

[0008] 许多流行病学研究表明高尿酸血症是发展终末肾衰竭或CKD发作的风险因素(非专利文献9、10和11),并且有涉及使用尿酸降低剂的干预试验观察到肾保护作用的报道(非专利文献12)。还报道了GLUT9的基因多态性是CKD发作的原因(非专利文献13)。

[0009] 2) 高血压

[0010] 许多临床研究逐渐确信高尿酸血症与高血压的发作密切相关(非专利文献14和15)。另外,有临床结果报道了通过治疗高尿酸血症而使血压降低(非专利文献16)。

[0011] 3) 糖尿病

[0012] 在一项综合多项前瞻性临床研究的汇总分析中,高尿酸血症已报道为2型糖尿病的独立风险因素(非专利文献17)。另外,涉及使用小鼠和培养细胞的研究表明,高浓度尿酸抑制胰岛素分泌并诱导胰岛素抵抗(非专利文献18和19)。

[0013] 4) 心脏病(心血管疾病、心力衰竭、心房纤颤)

[0014] 血液尿酸水平已报道为独立风险因素或心血管事件(非专利文献20)。除了该事件之外,使用血管内超声(IVUS)对冠状动脉和尿酸的特征之间的相关性进行的研究表明高尿酸血症与斑块体积和钙化灶有关(非专利文献21)。在许多慢性心力衰竭患者中也观察到高尿酸血症。在日本心脏病学心力衰竭心脏登记(Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology, J-CARE-CARD)下进行的日本流行病学研究试验证明,患有高尿酸血症的心力衰竭患者的全因死亡率和心脏死亡率显著更高(非专利文献22)。近年来,高尿酸血症和心房纤颤的并发症已经引起了关注。据报道,心房纤颤的发病率随血清尿酸水平的增加而增加,8 mg/dL或更高的高尿酸血症的发病率显著高于6.9 mg/dL或更低的高尿酸血症的发病率(非专利文献23)。

[0015] 5) 动脉硬化性疾病

[0016] 高甘油三酯血症患者中高尿酸血症的发生率高达约30%,据报道高尿酸血症与高脂血症密切相关(非专利文献24和25)。

[0017] 6) 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)

[0018] NAFLD与脂肪肝有关,并且是一种原因未知的慢性肝病,通常在不饮酒的人中诊断。此外,炎症和纤维化进展更严重的病理状况被称为“NASH”,其可导致肝硬化和肝细胞瘤。许多NAFLD患者具有高尿酸血症并发症,其中血清尿酸水平是NAFLD的独立风险因素。有汇总分析报道了血清尿酸水平增加1 mg/dL,NAFLD发作的风险增加21%(非专利文献26)。

[0019] 7) 银屑病

[0020] 如在约一半的银屑病患者中观察到高尿酸血症的报道中所见,长期以来已知银屑病患者通常具有比健康对象高的尿酸水平(非专利文献27)。另外,因为据报道银屑病患者的心血管疾病和肾损伤的风险显著高于健康对象,因此高尿酸血症可能是在增加这些风险中起作用的因素(非专利文献28和29)。

[0021] 如上所述, GLUT9抑制剂被认为是用于治疗或预防涉及高血液尿酸水平的病理状况的药物;具体地,高尿酸血症、痛风(例如痛风性关节炎、痛风肾和痛风石)等。此外,认为其具有可用于治疗或预防通常已知具有高尿酸血症并发症且特别提示与高尿酸相关的病理状况的药物的潜力;具体地,慢性肾病(CKD)、高血压、糖尿病、心脏病(例如,心血管疾病、心力衰竭和心房纤颤)、动脉硬化性疾病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、银屑病等。

[0022] 文献列表

[0023] 非专利文献

[0024] [非专利文献 1] Genomics. 2000 Jun 1; 66(2):217-20.

[0025] [非专利文献 2] PLoS Genet. 2007 Nov; 3(11):e194.

[0026] [非专利文献 3] Nat Genet. 2008 Apr; 40(4):437-42.

[0027] [非专利文献 4] J Biol Chem. 2008 Oct 3; 283(40):26834-8.

- [0028] [非专利文献 5] ADMET & DMPK. 2017; 5(2):59-74.
- [0029] [非专利文献 6] Am J Hum Genet. 2008 Dec; 83(6):744-51.
- [0030] [非专利文献 7] Nephrol Dial Transplant. 2012 Mar; 27(3):1035-41.
- [0031] [非专利文献 8] Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout; 第二版, 编辑:Guideline Revision Committee, Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, Osaka, Medical Review Co., Ltd., 2010
- [0032] [非专利文献 9] Am J Kidney Dis. 2004 Oct; 44(4):642-50.
- [0033] [非专利文献 10] J Am Soc Nephrol. 2008 Dec; 19(12):2407-13.
- [0034] [非专利文献 11] PLoS One. 2014 Jun 24; 9(6):e100801.
- [0035] [非专利文献 12] Am J Kidney Dis. 2015 Dec; 66(6):945-50.
- [0036] [非专利文献 13] Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jun 6; 9(6):1059-65.
- [0037] [非专利文献 14] Hypertension. 2006 Dec; 48(6):1031-6.
- [0038] [非专利文献 15] Ann Rheum Dis. 2013 Aug; 72(8):1321-7.
- [0039] [非专利文献 16] JAMA. 2008 Aug 27; 300(8):924-32.
- [0040] [非专利文献 17] PLoS One. 2013; 8(2):e56864.
- [0041] [非专利文献 18] Mol Cell Endocrinol. 2013 Aug 15; 375(1-2):89-96.
- [0042] [非专利文献 19] Biochem Biophys Res Commun. 2014 May 16; 447(4):707-14.
- [0043] [非专利文献 20] National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000 May 10; 283(18):2404-10.
- [0044] [非专利文献 21] Coron Artery Dis. 2014 Jun; 25(4):343-8.
- [0045] [非专利文献 22] Int J Cardiol. 2011 Sep 1; 151(2):143-7.
- [0046] [非专利文献 23] Hypertens Res. 2014 Aug; 37(8):785-9.
- [0047] [非专利文献 24] Br J Rheumatol. 1994 Aug; 33(8):731-4.
- [0048] [非专利文献 25] Ther Res 33:1397-1405, 2012
- [0049] [非专利文献 26] J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov; 100(11):4198-207.
- [0050] [非专利文献 27] Am J Dermatopathol. 1981 Winter; 3(4):397-404.
- [0051] [非专利文献 28] Arch Dermatol. 2008 Nov; 144(11):1518-9.
- [0052] [非专利文献 29] BMJ. 2013 Oct 15; 347:f5961。

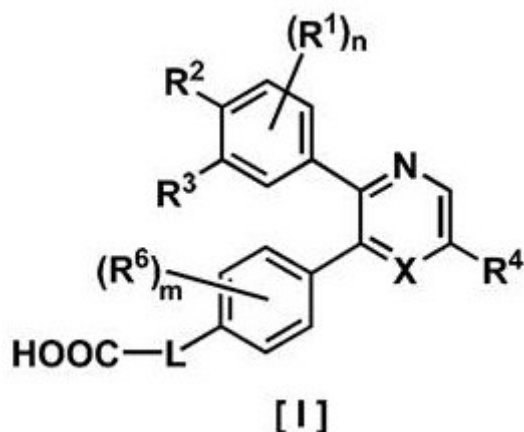
发明内容

[0053] 本发明提供了具有GLUT9抑制活性的含氮杂芳基化合物或其药学上可接受的盐, 包含其的药物组合物, 及其药物用途等。因此, 本发明包括以下例示的实施方案。

[0054] [项1]

[0055] 式[I]的化合物或其药学上可接受的盐:

[0056]



[0057] 其中

[0058] =X-是=C(R⁵)-或=N-;

[0059] -L-COOH是

[0060] (1) -COOH,

[0061] (2) -C(R⁷¹)(R⁷²)-COOH,[0062] (3) -C(R⁷³)(R⁷⁴)-C(R⁷⁵)(R⁷⁶)-COOH,或[0063] (4) -O-C(R⁷⁷)(R⁷⁸)-COOH;

[0064] n是0、1或2;

[0065] m是0、1、2或3;

[0066] R¹各自独立地是卤素或C₁₋₃烷基;[0067] R²是

[0068] (1) 卤素,

[0069] (2) 羟基,

[0070] (3) 氰基,

[0071] (4) 任选被1-3个独立地选自氰基和C₁₋₃烷氧基的取代基取代的C₁₋₆烷基,[0072] (5) 卤代C₁₋₆烷基,[0073] (6) C₁₋₆烷氧基,[0074] (7) 卤代C₁₋₆烷氧基,[0075] (8) -COOR²¹,其中R²¹是氢或C₁₋₃烷基,[0076] (9) -CON(R²²)(R²³),其中R²²和R²³各自独立地是氢或C₁₋₃烷基,[0077] (10) C₃₋₆环烷基,或

[0078] (11) 含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环基团,其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子,和

[0079] R³是

[0080] (1) 氢,

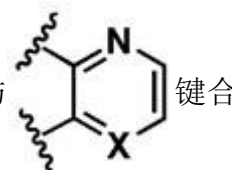
[0081] (2) 卤素,

[0082] (3) 氰基,

[0083] (4) C₁₋₃烷基,[0084] (5) 卤代C₁₋₃烷基,

- [0085] (6) C_{1-3} 烷氧基,或
- [0086] (7) $-COOR^{31}$,其中 R^{31} 是氢或 C_{1-3} 烷基,或
- [0087] R^2 和 R^3 与它们所键合的碳原子一起形成含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环,其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子;
- [0088] R^4 是
- [0089] (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,
- [0090] (2) 卤代 C_{1-6} 烷基,
- [0091] (3) $-CON(R^{41})(R^{42})$,其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基,
- [0092] (4) 任选被1-3个独立地选自 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,或
- [0093] (5) 含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环基团,

其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子,并且其中所述杂环基团中与



的环原子是碳原子,

- [0094] 和
- [0095] 组A由以下组成:
- [0096] (a) 羟基,
- [0097] (b) 任选被一个羟基或一个 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基,
- [0098] (c) 卤代 C_{1-3} 烷氧基,
- [0099] (d) 任选被一个羟基取代的 C_{3-6} 环烷基,和
- [0100] (e) 苯基,和
- [0101] R^5 是氢、卤素或 C_{1-3} 烷基,或
- [0102] R^4 和 R^5 与它们所键合的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷烃;
- [0103] R^6 各自独立地是卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;和
- [0104] R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} 、 R^{77} 和 R^{78} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基。

[0105] [项2]

[0106] 根据项1的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $=X-$ 是 $=C(R^5)-$ 。

[0107] [项3]

[0108] 根据项1的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $=X-$ 是 $=N-$ 。

[0109] [项4]

[0110] 根据项1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $-L-COOH$ 是 $-COOH$ 。

[0111] [项5]

[0112] 根据项1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 n 是0或1。

[0113] [项6]

[0114] 根据项1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 n 是0。

[0115] [项7]

[0116] 根据项1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 n 是1。

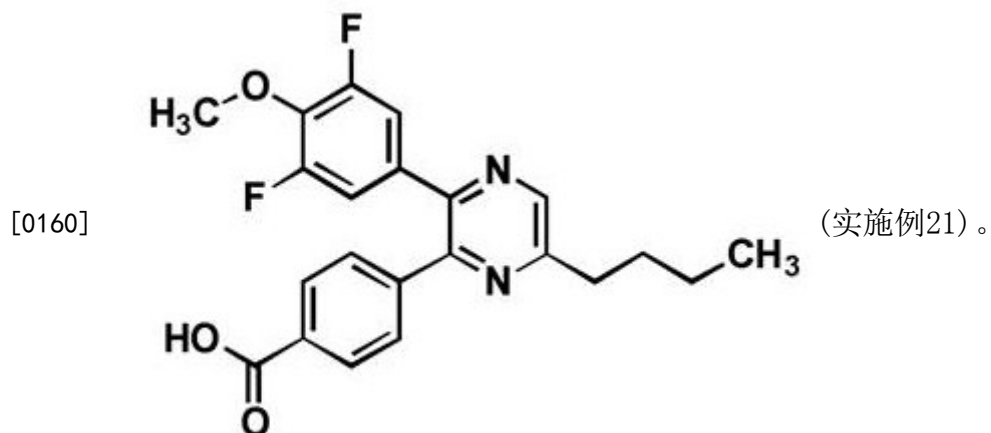
[0117] [项8]

- [0118] 根据项1-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中m是0或1。
- [0119] [项9]
- [0120] 根据项1-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中m是0。
- [0121] [项10]
- [0122] 根据项1-7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中m是1。
- [0123] [项11]
- [0124] 根据项1-10中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是卤素。
- [0125] [项12]
- [0126] 根据项1-10中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是C₁₋₃ 烷基。
- [0127] [项13]
- [0128] 根据项1-12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是
- [0129] (1) 氢,或
- [0130] (2) 卤素。
- [0131] [项14]
- [0132] 根据项1-12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是氢。
- [0133] [项15]
- [0134] 根据项1-12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是卤素。
- [0135] [项16]
- [0136] 根据项1-15中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中
- [0137] R⁴是
- [0138] (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的C₁₋₈ 烷基,
- [0139] (2) 卤代C₁₋₆ 烷基,或
- [0140] (3) -CON(R⁴¹)(R⁴²),其中R⁴¹和R⁴²各自独立地是氢或C₁₋₆ 烷基,和
- [0141] 组A由以下组成:
- [0142] (a) 羟基,
- [0143] (b) 任选被一个羟基或一个C₁₋₃ 烷氧基取代的C₁₋₃ 烷氧基,
- [0144] (c) 卤代C₁₋₃ 烷氧基,
- [0145] (d) 任选被一个羟基取代的C₃₋₆ 环烷基,和
- [0146] (e) 苯基。
- [0147] [项17]
- [0148] 根据项1-15中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中
- [0149] R⁴是任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的C₁₋₈ 烷基,和
- [0150] 组A由以下组成:
- [0151] (a) 羟基,
- [0152] (b) 任选被一个羟基或一个C₁₋₃ 烷氧基取代的C₁₋₃ 烷氧基,
- [0153] (c) 卤代C₁₋₃ 烷氧基,
- [0154] (d) C₃₋₆ 环烷基,和
- [0155] (e) 苯基。
- [0156] [项18]

[0157] 根据项1-15中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是 $-\text{CON}(R^{41})(R^{42})$,其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。

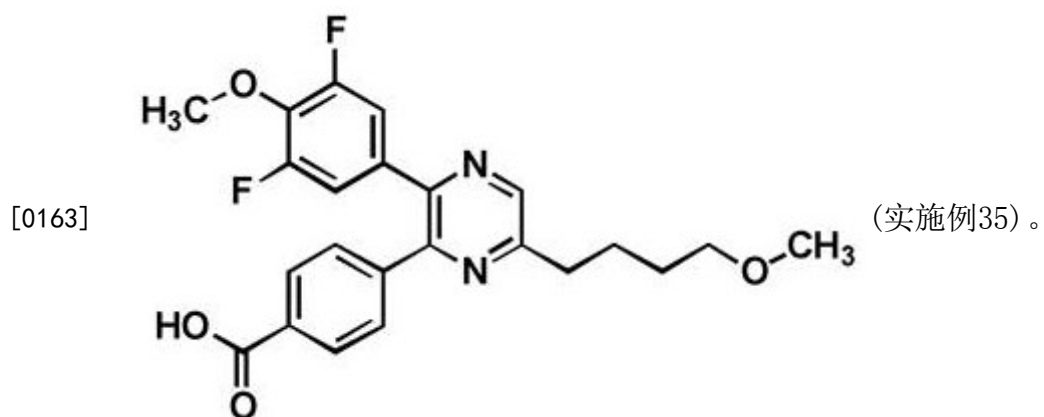
[0158] [项19]

[0159] 下式的化合物或其药学上可接受的盐:



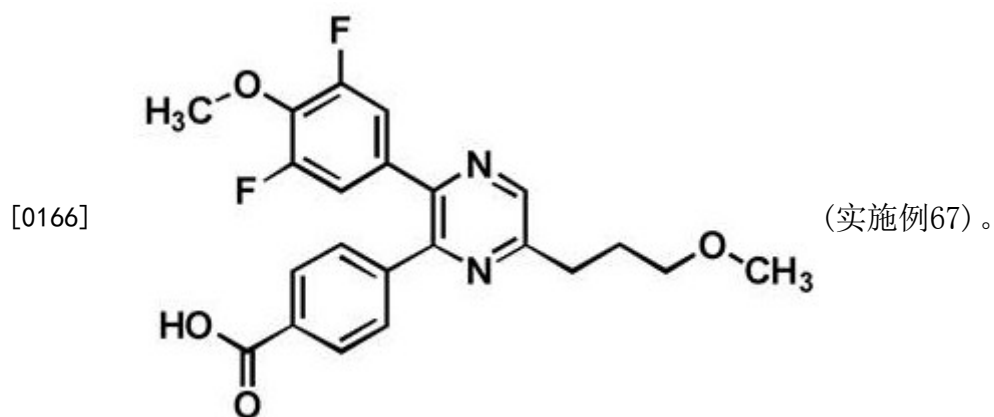
[0161] [项20]

[0162] 下式的化合物或其药学上可接受的盐:



[0164] [项21]

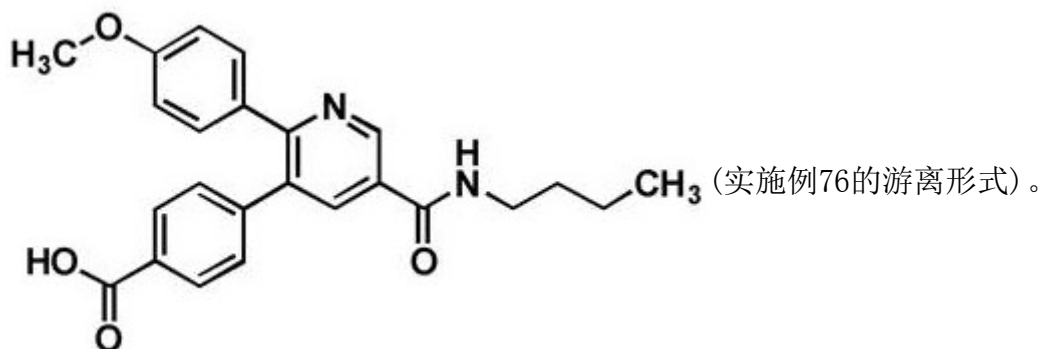
[0165] 下式的化合物或其药学上可接受的盐:



[0167] [项22]

[0168] 下式的化合物或其药学上可接受的盐:

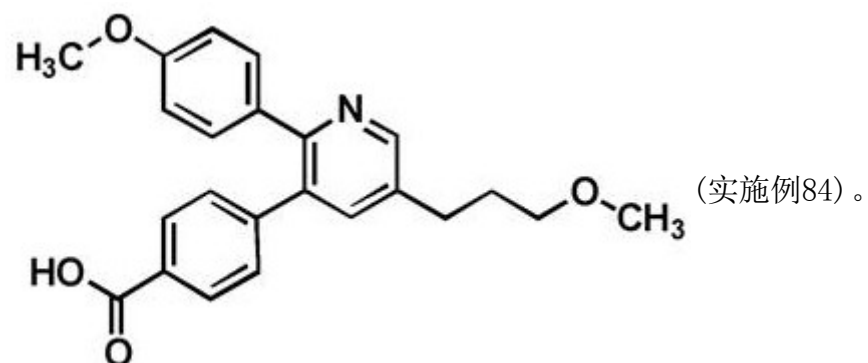
[0169]



[0170] [项23]

[0171] 下式的化合物或其药学上可接受的盐：

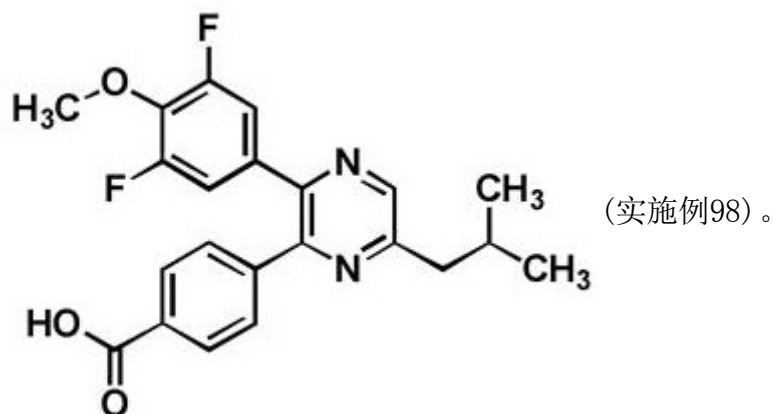
[0172]



[0173] [项24]

[0174] 下式的化合物或其药学上可接受的盐：

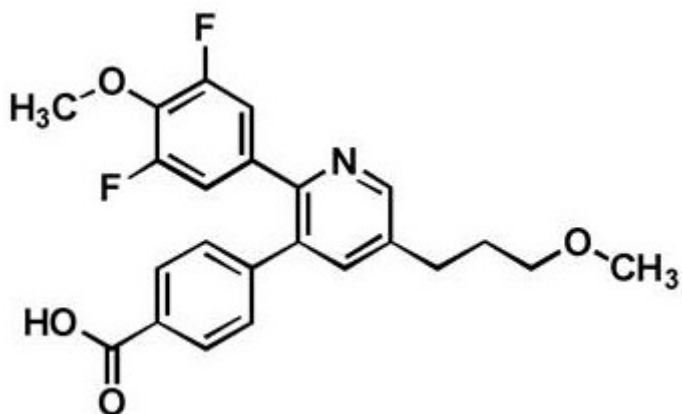
[0175]



[0176] [项25]

[0177] 下式的化合物或其药学上可接受的盐：

[0178]

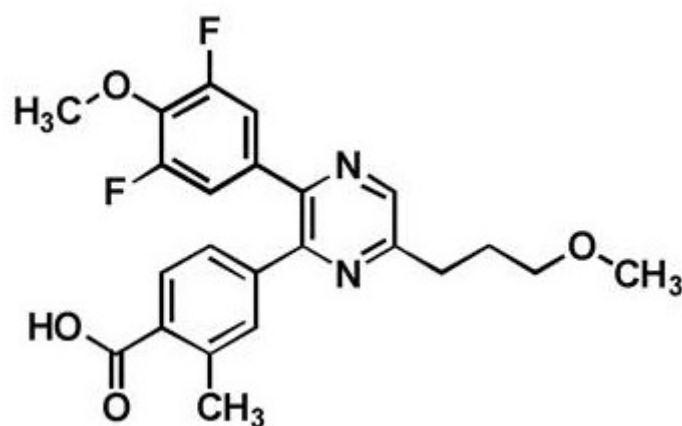


(实施例107)。

[0179] [项26]

[0180] 下式的化合物或其药学上可接受的盐：

[0181]

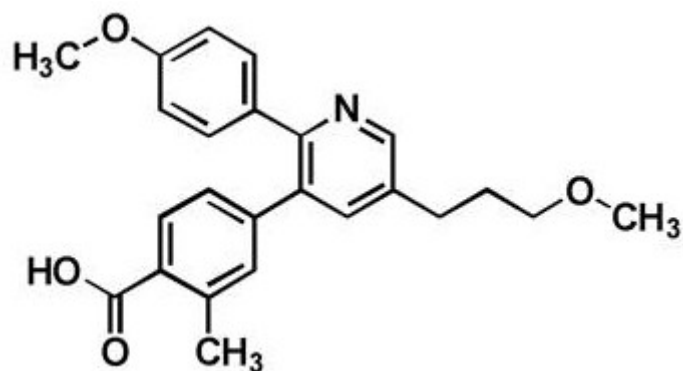


(实施例109)。

[0182] [项27]

[0183] 下式的化合物或其药学上可接受的盐：

[0184]

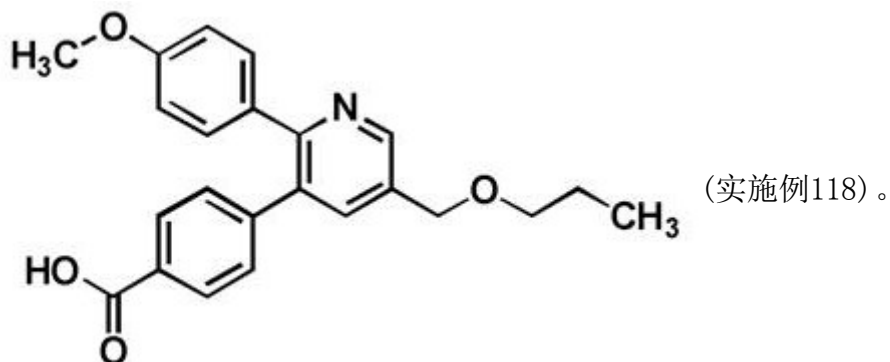


(实施例116)。

[0185] [项28]

[0186] 下式的化合物或其药学上可接受的盐：

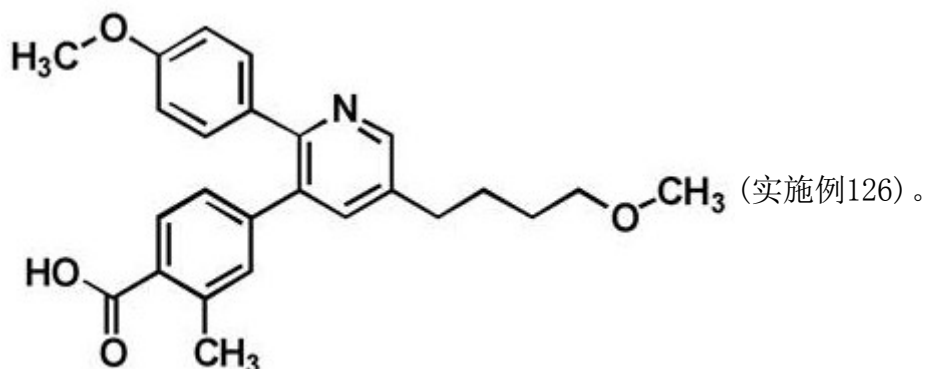
[0187]



[0188] [项29]

[0189] 下式的化合物或其药学上可接受的盐：

[0190]



[0191] [项30]

[0192] 药物组合物,其包含根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0193] [项31]

[0194] GLUT9抑制剂,其包含根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0195] [项32]

[0196] 用于治疗或预防选自高尿酸血症和痛风的疾病的药物,其包含根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0197] [项33]

[0198] 抑制需要这种抑制的哺乳动物中的GLUT9的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用药学上有效量的根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0199] [项34]

[0200] 治疗或预防需要这种治疗或预防的哺乳动物中的选自高尿酸血症和痛风的疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用药学上有效量的根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0201] [项35]

[0202] 根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制备GLUT9抑制剂的用途。

[0203] [项36]

[0204] 根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗或预防

选自高尿酸血症和痛风的疾病的药物的用途。

[0205] [项37]

[0206] 用于抑制GLUT9的根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0207] [项38]

[0208] 用于治疗或预防选自高尿酸血症和痛风的疾病的根据项1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0209] [项39]

[0210] 商业包装,其包含根据项30的组合物和与之相关的书面文件,所述书面文件表明所述组合物可以或应当用于治疗或预防选自高尿酸血症和痛风的疾病。

[0211] [项40]

[0212] 试剂盒,其包含根据项30的组合物和与之相关的书面文件,所述书面文件说明所述组合物可以或应当用于治疗或预防选自高尿酸血症和痛风的疾病。

[0213] 本发明的实施方案

[0214] 本文所用术语的定义如下。

[0215] 部分结构中的以下波浪线:

[0216]



[0217] 是指结合配偶体的缩写。

[0218] “卤素”的实例包括氟、氯、溴和碘。

[0219] “C₁₋₃ 烷基”是指具有1至3个碳原子的直链或支链饱和烃基。“C₁₋₃ 烷基”的实例包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0220] “C₁₋₆ 烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基。“C₁₋₆ 烷基”的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和正己基。

[0221] “C₁₋₈ 烷基”是指具有1至8个碳原子的直链或支链饱和烃基。“C₁₋₈ 烷基”的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、正庚基和正辛基。

[0222] “卤代C₁₋₃ 烷基”是指被独立地选自上述“卤素”的1至5个卤素取代的上述“C₁₋₃ 烷基”。“卤代C₁₋₃ 烷基”的实例包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3-氟丙基、3-氯丙基、1,1-二氟丙基和3,3,3-三氟丙基。

[0223] “卤代C₁₋₆ 烷基”是指被独立地选自上述“卤素”的1至5个卤素取代的上述“C₁₋₆ 烷基”。“卤代C₁₋₆ 烷基”的实例包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3-氟丙基、3-氯丙基、1,1-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、5,5,5-三氟戊基和6,6,6-三氟己基。

[0224] “C₁₋₃ 烷氧基”是指基团,其中上述“C₁₋₃ 烷基”与氧原子键合。“C₁₋₃ 烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

[0225] “C₁₋₆ 烷氧基”是指基团,其中上述“C₁₋₆ 烷基”与氧原子键合。“C₁₋₆ 烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正

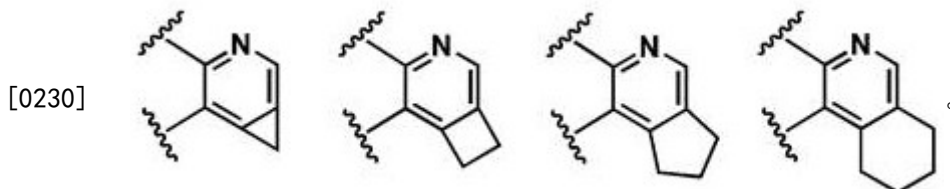
戊氧基、异戊氧基和正己氧基。

[0226] “卤代 C_{1-3} 烷氧基”是指被独立地选自上述“卤素”的1至5个卤素取代的上述“ C_{1-3} 烷氧基”。“卤代 C_{1-3} 烷氧基”的实例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴乙氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、3-氟丙氧基、3-氯丙氧基、1,1-二氟丙氧基和3,3,3-三氟丙氧基。

[0227] “卤代 C_{1-6} 烷氧基”是指被独立地选自上述“卤素”的1至5个卤素取代的上述“ C_{1-6} 烷氧基”。“卤代 C_{1-6} 烷氧基”的实例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴乙氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、3-氟丙氧基、3-氯丙氧基、1,1-二氟丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基、5,5,5-三氟戊氧基和6,6,6-三氟己氧基。

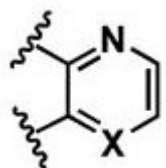
[0228] “ C_{3-6} 环烷基”是指具有3至6个碳原子的单环饱和烃基。“ C_{3-6} 环烷基”的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0229] “ C_{3-6} 环烷烃”是指具有3至6个碳原子的单环饱和烃。“ C_{3-6} 环烷烃”的实例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷。由 R^4 和 R^5 与它们所键合的碳原子一起形成的“ C_{3-6} 环烷烃”的实例包括以下环：

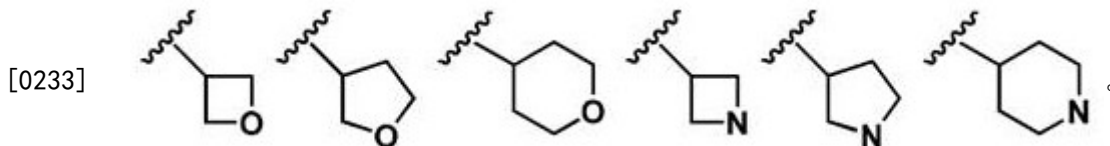


[0231] “含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环基团，其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子”的实例包括氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基。

[0232] 例如， R^4 的(5)中的“含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环基团，其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子，并且其中所述杂环基团中与

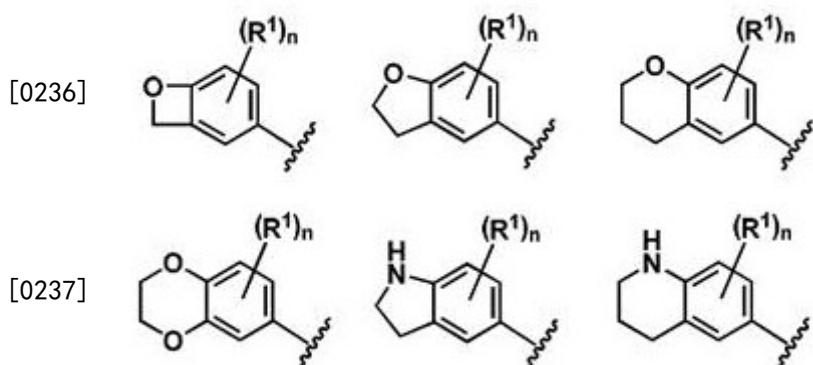


键合的环原子是碳原子”的实例包括以下基团：



[0234] “含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环，其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子”的实例包括氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、1,4-二氧杂环己烷、吡咯烷和哌啶。

[0235] 例如，由 R^2 和 R^3 与它们所键合的碳原子一起形成的“含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环，其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子”的实例包括以下环：



[0238] 关于术语“取代的”，例如， R^2 的(4)中的“任选地被1-3个独立地选自氰基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的” C_{1-6} 烷基是指未取代的 C_{1-6} 烷基，或在任何可取代位置被1-3个独立地选自氰基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0239] 下文将“式[I]的化合物”也称为“化合物[I]”。

[0240] 下面举例说明每组化合物[I]的具体实施方案，其不应解释为限制性的。化合物[I]还涵盖适当选自每个组的具体实施方案的两个或更多个实施方案的组合。

[0241] -L-COOH优选是

[0242] (1) -COOH，

[0243] (2) -C(R^{71})(R^{72})-COOH，或

[0244] (3) -C(R^{73})(R^{74})-C(R^{75})(R^{76})-COOH。

[0245] -L-COOH更优选是-COOH。

[0246] n优选是 0或1。

[0247] m优选是 0、1或2。

[0248] m更优选是0或1。

[0249] R^2 优选是

[0250] (1) 卤素，

[0251] (2) 羟基，

[0252] (3) 氰基，

[0253] (4) 任选被1-3个独立地选自氰基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基，

[0254] (5) 卤代 C_{1-6} 烷基，

[0255] (6) C_{1-6} 烷氧基，

[0256] (7) 卤代 C_{1-6} 烷氧基，

[0257] (8) -COOR²¹，其中 R^{21} 是氢或 C_{1-3} 烷基，或

[0258] (9) -CON(R^{22})(R^{23})，其中 R^{22} 和 R^{23} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基。

[0259] R^2 更优选是

[0260] (2) 羟基，

[0261] (6) C_{1-6} 烷氧基，或

[0262] (7) 卤代 C_{1-6} 烷氧基。

[0263] R^3 优选是

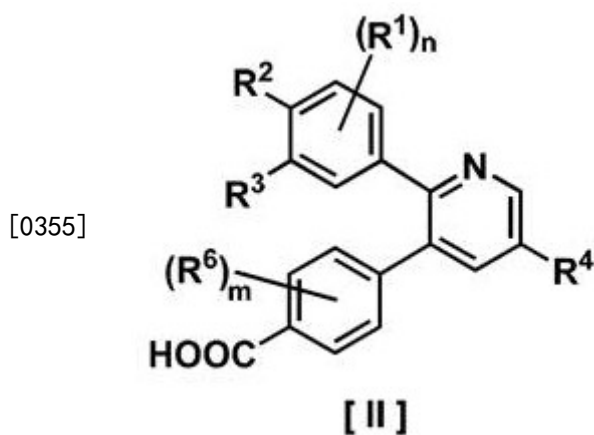
[0264] (1) 氢，

[0265] (2) 卤素，

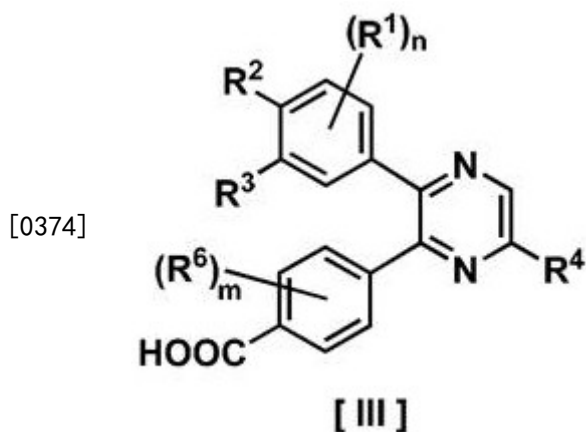
- [0266] (3) 氰基,
- [0267] (4) C_{1-3} 烷基,
- [0268] (5) 卤代 C_{1-3} 烷基,
- [0269] (6) C_{1-3} 烷氧基,或
- [0270] (7) $-COOR^{31}$,其中 R^{31} 是氢或 C_{1-3} 烷基。
- [0271] R^3 更优选是
- [0272] (1) 氢,或
- [0273] (2) 卤素。
- [0274] R^4 优选是
- [0275] (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,
- [0276] (2) 卤代 C_{1-6} 烷基,或
- [0277] (3) $-CON(R^{41})(R^{42})$,其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0278] 组A由以下组成:
- [0279] (a) 羟基,
- [0280] (b) 任选被一个羟基或一个 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基,
- [0281] (c) 卤代 C_{1-3} 烷氧基,
- [0282] (d) C_{3-6} 环烷基,和
- [0283] (e) 苯基。
- [0284] 组A优选由以下组成:
- [0285] (a) 羟基,
- [0286] (b) 任选被一个羟基或一个 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基,和
- [0287] (c) 卤代 C_{1-3} 烷氧基。
- [0288] R^5 优选是氢。
- [0289] 一个优选实施方案是化合物[I],其中
- [0290] $=X-$ 是 $=C(R^5)-$ 或 $=N-$;
- [0291] $-L-COOH$ 是
- [0292] (1) $-COOH$,
- [0293] (2) $-C(R^{71})(R^{72})-COOH$,或
- [0294] (3) $-C(R^{73})(R^{74})-C(R^{75})(R^{76})-COOH$;
- [0295] n 是0或1;
- [0296] m 是0、1或2;
- [0297] R^1 是卤素或 C_{1-3} 烷基;
- [0298] R^2 是
- [0299] (1) 卤素,
- [0300] (2) 羟基,
- [0301] (3) 氰基,
- [0302] (4) 任选被1-3个独立地选自氰基和 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基,
- [0303] (5) 卤代 C_{1-6} 烷基,
- [0304] (6) C_{1-6} 烷氧基,

- [0305] (7) 卤代 C_{1-6} 烷氧基,
- [0306] (8) $-COOR^{21}$, 其中 R^{21} 是氢或 C_{1-3} 烷基, 或
- [0307] (9) $-CON(R^{22})(R^{23})$, 其中 R^{22} 和 R^{23} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基;
- [0308] R^3 是
- [0309] (1) 氢,
- [0310] (2) 卤素,
- [0311] (3) 氰基,
- [0312] (4) C_{1-3} 烷基,
- [0313] (5) 卤代 C_{1-3} 烷基,
- [0314] (6) C_{1-3} 烷氧基, 或
- [0315] (7) $-COOR^{31}$, 其中 R^{31} 是氢或 C_{1-3} 烷基;
- [0316] R^4 是
- [0317] (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,
- [0318] (2) 卤代 C_{1-6} 烷基, 或
- [0319] (3) $-CON(R^{41})(R^{42})$, 其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基, 和
- [0320] 组A由以下组成:
- [0321] (a) 羟基,
- [0322] (b) 任选被一个羟基或一个 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基,
- [0323] (c) 卤代 C_{1-3} 烷氧基,
- [0324] (d) C_{3-6} 环烷基, 和
- [0325] (e) 苯基;
- [0326] R^5 是氢;
- [0327] R^6 各自独立地是卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; 和
- [0328] R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} 、 R^{77} 和 R^{78} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基。
- [0329] 一个更优选的实施方案是化合物[I], 其中
- [0330] $=X-$ 是 $=C(R^5)-$ 或 $=N-$;
- [0331] $-L-COOH$ 是 $-COOH$;
- [0332] n 是0或1;
- [0333] m 是0或1;
- [0334] R^1 是卤素或 C_{1-3} 烷基;
- [0335] R^2 是
- [0336] (2) 羟基,
- [0337] (6) C_{1-6} 烷氧基, 或
- [0338] (7) 卤代 C_{1-6} 烷氧基;
- [0339] R^3 是
- [0340] (1) 氢, 或
- [0341] (2) 卤素;
- [0342] R^4 是
- [0343] (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,

- [0344] (2) 卤代 C_{1-6} 烷基, 或
- [0345] (3) $-\text{CON}(\text{R}^{41})(\text{R}^{42})$, 其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基, 和
- [0346] 组A由以下组成:
- [0347] (a) 羟基,
- [0348] (b) 任选被一个羟基或一个 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基,
- [0349] (c) 卤代 C_{1-3} 烷氧基,
- [0350] (d) C_{3-6} 环烷基, 和
- [0351] (e) 苯基;
- [0352] R^5 是氢; 和
- [0353] R^6 是卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。
- [0354] 另一个优选的实施方案是式[II]的化合物或其药学上可接受的盐:



- [0356] 其中
- [0357] n 是0或1;
- [0358] m 是0或1;
- [0359] R^1 是卤素或 C_{1-3} 烷基;
- [0360] R^2 是羟基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代 C_{1-6} 烷氧基;
- [0361] R^3 是氢或卤素;
- [0362] R^4 是
- [0363] (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,
- [0364] (2) 卤代 C_{1-6} 烷基, 或
- [0365] (3) $-\text{CON}(\text{R}^{41})(\text{R}^{42})$, 其中 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基, 和
- [0366] 组A由以下组成:
- [0367] (a) 羟基,
- [0368] (b) 任选被一个羟基或一个 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基,
- [0369] (c) 卤代 C_{1-3} 烷氧基,
- [0370] (d) C_{3-6} 环烷基, 和
- [0371] (e) 苯基; 和
- [0372] R^6 是卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。
- [0373] 另一个优选的实施方案是式[III]的化合物或其药学上可接受的盐:



[0375] 其中

[0376] n是0或1；

[0377] m是0或1；

[0378] R¹是卤素或C₁₋₃ 烷基；

[0379] R²是羟基、C₁₋₆ 烷氧基或卤代C₁₋₆ 烷氧基；

[0380] R³是氢或卤素；

[0381] R⁴是

[0382] (1) 任选被1-3个独立地选自下组A的取代基取代的C₁₋₈ 烷基，

[0383] (2) 卤代C₁₋₆ 烷基，或

[0384] (3) -CON(R⁴¹)(R⁴²), 其中R⁴¹和R⁴²各自独立地是氢或C₁₋₆ 烷基，和

[0385] 组A由以下组成：

[0386] (a) 羟基，

[0387] (b) 任选被一个羟基或一个C₁₋₃ 烷氧基取代的C₁₋₃ 烷氧基，

[0388] (c) 卤代C₁₋₃ 烷氧基，

[0389] (d) C₃₋₆ 环烷基，和

[0390] (e) 苯基；和

[0391] R⁶是卤素、羟基、C₁₋₃ 烷基或C₁₋₃ 烷氧基。

[0392] “药学上可接受的盐”可以是本领域已知的任何盐，只要它与不适当的毒性无关即可。其具体实例包括与无机酸的盐、与有机酸的盐、与无机碱的盐和与有机碱的盐。各种形式的药学上可接受的盐是本领域公知的，例如，它们描述于以下文件：

[0393] (a) Berge等人，J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977)，

[0394] (b) Stahl等人，“Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)，

[0395] (c) Paulekuhn等人，J. Med. Chem., 50, p 6665-6672 (2007)。

[0396] 化合物[I]的药学上可接受的盐可以根据已知方法通过使化合物[I]与无机酸、有机酸、无机碱或有机碱反应获得。

[0397] 与无机酸的盐的实例包括与氢氟酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、磷酸和硫酸的盐。

[0398] 与有机酸的盐的实例包括与乙酸、己二酸、海藻酸、4-氨基水杨酸、脱水亚甲基柠

檬酸、苯甲酸、苯磺酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、碳酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙烷-1,2-二磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、乙醇酰阿散酸、羟基萘甲酸、2-羟基-1-乙磺酸、乳酸、乳糖酸、苹果酸、马来酸、扁桃酸、甲磺酸、甲基硫酸、甲基硝酸、亚甲基双(水杨酸)、半乳糖酸、萘-2-磺酸、2-萘甲酸、1,5-萘二磺酸、油酸、草酸、双羟基萘酸、泛酸、果胶酸、苦味酸、丙酸、聚半乳糖醛酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、茶氯酸(teoclic acid)、硫氰酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、十一酸、天冬氨酸和谷氨酸的盐。

[0399] 与无机碱的盐的实例包括与锂、钠、钾、镁、钙、钡、铝、锌、铋和铵的盐。

[0400] 与有机碱的盐的实例包括与槟榔碱、甜菜碱、胆碱、克立咪唑、乙二胺、N-甲基葡糖胺、N-苄基苯乙胺、三(羟基甲基)甲胺、精氨酸和赖氨酸的盐。

[0401] “药学上可接受的盐”的优选实施方案如下。

[0402] 与无机酸的盐的实例包括与盐酸、硝酸、硫酸、磷酸和氢溴酸的盐。

[0403] 与有机酸的盐的实例包括与草酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、苯甲酸、葡萄糖醛酸、油酸、双羟基萘酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸和2-羟基-1-乙磺酸的盐。

[0404] 与无机碱的盐的实例包括与钠、钾、钙、镁和锌的盐。

[0405] 与有机碱的盐的实例包括与三(羟基甲基)甲胺、N-甲基葡糖胺和赖氨酸的盐。

[0406] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可以作为溶剂化物存在。

[0407] “溶剂化物”是与溶剂分子配位的化合物[I]或其药学上可接受的盐,并且还涵盖水合物。溶剂化物优选为药学上可接受的溶剂化物,并且其实例包括化合物[I]或其药学上可接受的盐的水合物、乙醇化物和二甲基亚砷化物。

[0408] 具体实例包括化合物[I]的半水合物、一水合物、二水合物和一乙醇化物,化合物[I]的盐酸盐的一水合物和化合物[I]的二盐酸盐的2/3乙醇化物。这些溶剂化物可以根据已知方法获得。

[0409] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可以互变异构体的形式存在。在这种情况下,化合物[I]或其药学上可接受的盐可以是单一互变异构体或其混合物。

[0410] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可以具有碳-碳双键。在这种情况下,化合物[I]或其药学上可接受的盐可以作为E形式、Z形式或其混合物存在。

[0411] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可含有应被视为顺式/反式异构体的立体异构体。在这种情况下,化合物[I]或其药学上可接受的盐可以作为顺式形式、反式形式或其混合物存在。

[0412] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可含有一个或多个不对称碳。在这种情况下,化合物[I]或其药学上可接受的盐可以作为单一对映异构体、单一非对映异构体、对映异构体混合物或非对映异构体混合物存在。

[0413] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可以作为阻转异构体存在。在这种情况下,化合物[I]或其药学上可接受的盐可以作为单一阻转异构体或其混合物存在。

[0414] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可同时含有衍生自上述异构体的多种结构特征。此外,化合物[I]或其药学上可接受的盐可以任何比例含有上述异构体。

[0415] 本文指出的式、化学结构和化合物名称(未指定其立体化学)涵盖可能存在的所有上述异构体,除非在本文中对立体化学做出特别说明。

[0416] 非对映异构体混合物可以通过常规方法如色谱法和结晶分离为每种非对映异构体。或者,也可以通过使用立体化学上单一的起始材料,或通过采用立体选择反应的合成方法来制备每种非对映异构体。

[0417] 对映异构体混合物可以通过本领域公知的方法分离成每个单一对映异构体。

[0418] 例如,首先,可以通过使对映异构体混合物与被成为手性助剂的基本上纯的对映异构体化合物反应来制备非对映异构体混合物。接着,可以通过常规方法如分步结晶和色谱法将所获得的非对映异构体混合物分离成具有高异构体比的单一非对映异构体或基本上纯的单一非对映异构体。最后,可以通过裂解除去加入的手性助剂将分离的非对映异构体转化成期望的对映异构体。

[0419] 此外,对映异构体混合物也可通过色谱法使用本领域公知的手性固相直接分离成每种对映异构体。或者,对映异构体之一也可以通过使用基本上纯的光学活性起始材料或通过采用前手性中间体的立体选择性合成(不对称诱导)使用手性助剂和不对称催化剂来获得。

[0420] 绝对立体构型可通过结晶产物或中间体的X射线晶体分析来确定。在这种情况下,如果需要,可以使用具有已知空间构型的不对称中心的试剂衍生的结晶产物或中间体。

[0421] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可以用同位素(例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 和 ^{35}S)标记。

[0422] 化合物[I]或其药学上可接受的盐优选是基本上纯的,更优选具有80%或更高的纯度。

[0423] 如本文所用,药物组合物可以按照药物制剂领域本身已知的方法,通过在适当时将化合物[I]或其药学上可接受的盐与合适量的至少一种类型的药学上可接受的载体等混合来制备。化合物[I]或其药学上可接受的盐在药物组合物中的含量根据剂型、剂量等而变化,并且例如为整个组合物的0.1-100 wt%。

[0424] 化合物[I]或其药学上可接受的盐的剂型的实例包括口服制剂如片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、糖浆剂、乳剂和混悬剂,以及肠胃外制剂如外用制剂、栓剂、注射剂、滴眼剂、鼻制剂和肺制剂。

[0425] “药学上可接受的载体”的实例包括常规用作制剂材料的各种有机或无机载体物质,并且具体包括用于固体制剂的赋形剂、崩解剂、粘合剂、助流剂和润滑剂;用于液体制剂的溶剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂和安抚剂;以及用于半固体制剂的基质、乳化剂、润湿剂、稳定剂、稳定试剂、分散剂、增塑剂、pH调节剂、吸收促进剂、胶凝剂、防腐剂、填充剂、溶剂、增溶剂和悬浮剂。必要时,可以使用添加剂如防腐剂、抗氧化剂、着色剂和甜味剂。

[0426] “赋形剂”的实例包括乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、玉米淀粉、糊精、微晶纤维素、结晶纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、低取代的羟丙基纤维素和阿拉伯胶。

[0427] “崩解剂”的实例包括羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、低取代的羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和结晶纤维素。

[0428] “粘合剂”的实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、结晶纤维素、蔗糖、糊精、淀粉、明胶、羧甲基纤维素钠和阿拉伯胶。

[0429] “助流剂”的实例包括轻质无水硅酸和硬脂酸镁。

- [0430] “润滑剂”的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石。
- [0431] “溶剂”的实例包括纯净水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油和橄榄油。
- [0432] “增溶剂”的实例包括丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸钠和柠檬酸钠。
- [0433] “悬浮剂”的实例包括苯扎氯铵、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙二醇、聚维酮、甲基纤维素和单硬脂酸甘油酯。
- [0434] “等渗剂”的实例包括葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化钠和D-甘露糖醇。
- [0435] “缓冲剂”的实例包括磷酸氢钠、乙酸钠、碳酸钠和柠檬酸钠。
- [0436] “安抚剂”的实例包括苯甲醇。
- [0437] “基质”的实例包括水、动物和植物油(例如橄榄油、玉米油、花生油、芝麻油和蓖麻油)、低级醇(例如乙醇、丙醇、丙二醇、1,3-丁二醇和苯酚)、高级脂肪酸及其酯、蜡、高级醇、多元醇、烃(例如白凡士林、液体石蜡和石蜡)、亲水凡士林、纯化的羊毛脂、吸收性软膏、含水羊毛脂、亲水性软膏、淀粉、普鲁兰多糖、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、葡聚糖、纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素)、合成聚合物(例如羧乙基聚合物、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮)、丙二醇、聚乙二醇(例如聚乙二醇200至600)以及它们的两种或更多种类型的组合。
- [0438] “防腐剂”的实例包括对羟基苯甲酸乙酯、氯丁醇、苯甲醇、脱氢乙酸钠和山梨酸。
- [0439] “抗氧化剂”的实例包括亚硫酸钠和抗坏血酸。
- [0440] “着色剂”的实例包括食用色素(例如,食用色素红色2或3号,以及食用色素黄色4或5号)和β-胡萝卜素。
- [0441] “甜味剂”的实例包括糖精钠、甘草酸二钾和阿斯巴甜。
- [0442] 如本文所用,药物组合物可以口服或肠胃外(例如,局部、直肠、静脉内、肌内和皮下施用)施用于人以及除人以外的哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、兔、猫、狗、猪、牛、马、羊和猴)。剂量根据施用对象、疾病、症状、剂型、施用途径等而变化。例如,成人患者口服施用的日剂量通常在基于活性成分(即化合物[I])约0.01 mg-1g的范围内。该量可以以一至几部分施用。
- [0443] 由于化合物[I]或其药学上可接受的盐具有GLUT9抑制作用,因此它可用作GLUT9抑制剂。
- [0444] 表述“具有GLUT9抑制作用”或“抑制GLUT9”是指通过抑制GLUT9功能来消除或减弱GLUT9活性,例如,是指在下述测试实施例1的条件下特异性抑制GLUT9功能。
- [0445] “GLUT9抑制剂”是指抑制GLUT9功能的物质。
- [0446] “GLUT9”优选是“人GLUT9”。
- [0447] 在一个实施方案中,由于化合物[I]或其药学上可接受的盐具有GLUT9抑制作用,因此预期对涉及GLUT9的疾病有效。
- [0448] 即,预期化合物[I]或药学上可接受的盐可用于治疗或预防选自高尿酸血症和痛风的疾病。
- [0449] “痛风”的实例包括痛风性关节炎、痛风肾和痛风石。
- [0450] 在另一个实施方案中,预期化合物[I]或其药学上可接受的盐可用于治疗或预防选自慢性肾病(CKD)、高血压、糖尿病、心脏病、动脉硬化性疾病、非酒精性脂肪性肝病

(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 和银屑病的疾病。

[0451] “心脏病”的实例包括心血管疾病、心力衰竭和心房纤颤。

[0452] 如本文所用,“治疗”涵盖改善症状、防止症状加重、维持症状缓解、防止症状恶化和防止症状复发。

[0453] 如本文所用,“预防”是指抑制症状的发作。

[0454] 化合物[I]或其药学上可接受的盐可以按照医学领域中通常采用的方法与一种或多种其它药物(下文也称为伴随药物)组合使用(下文也称为联合使用)。

[0455] 施用化合物[I]或其药学上可接受的盐和伴随药物的时机不受限制,并且它们可以作为组合制剂施用于对象,或者两种制剂可以同时或以一定间隔分别施用。此外,含有化合物[I]或其药学上可接受的盐和伴随药物的药物组合物可以以试剂盒的形式使用。伴随药物的剂量与临床使用的剂量相似,并可根据施用对象、疾病、症状、剂型、施用途径、施用时间、组合等适当地选择。伴随药物的施用形式不受特别限制,只要它与化合物[I]或其药学上可接受的盐组合即可。

[0456] 伴随药物的实例包括

[0457] (1) 用于治疗 and/或预防高尿酸血症的药物,和

[0458] (2) 用于治疗 and/或预防痛风的药物,

[0459] 并且这些药物中的至少一种可以与化合物[I]或其药学上可接受的盐组合使用。

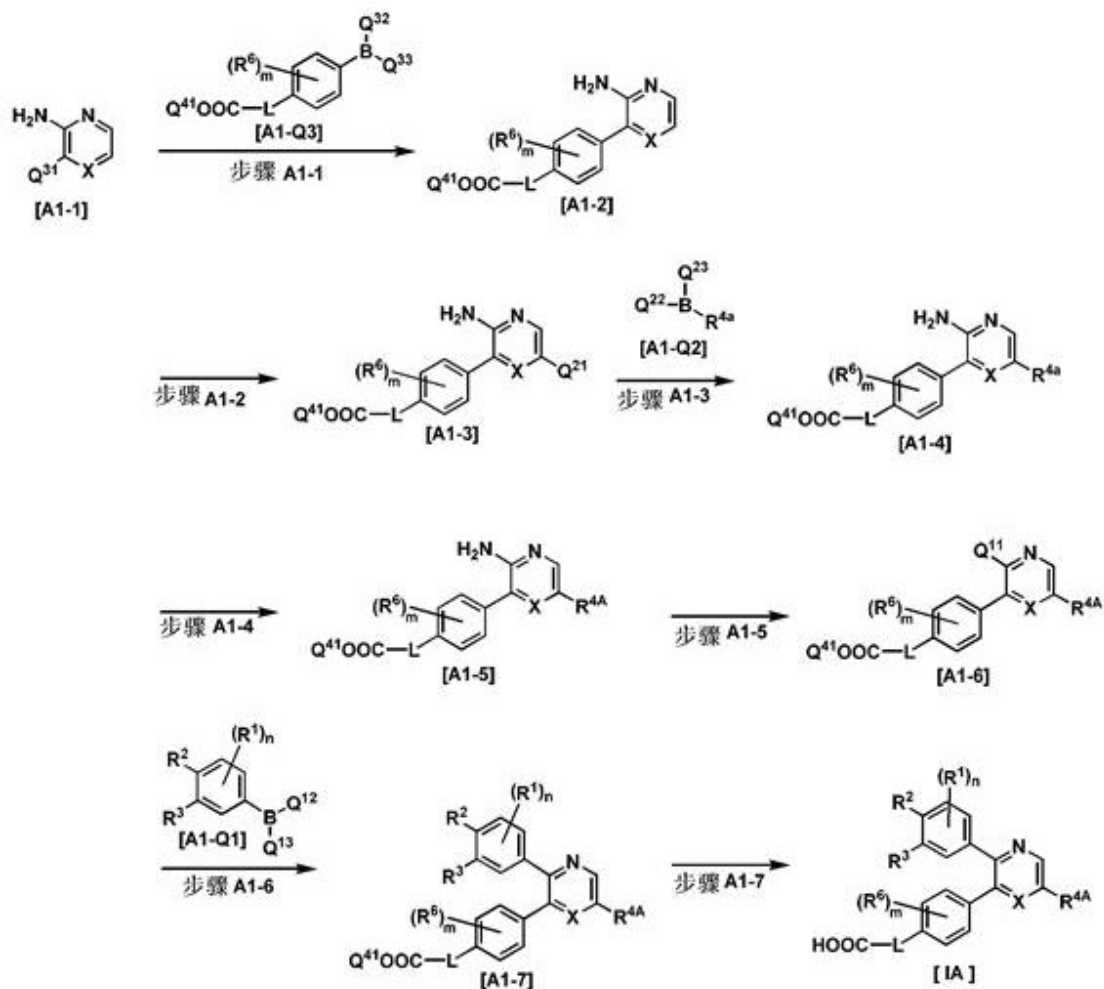
[0460] 只要本文公开的实施方案不与本文公开的其它实施方案矛盾,任何两个或更多个这种实施方案的任何组合旨在被本发明的技术范围所涵盖。

[0461] 下面说明化合物[I]或其药学上可接受的盐的制备方法,但不应将其解释为限制性的。除非另有说明,否则一般制备方法中的各化合物的盐可适当地选自上述“药学上可接受的盐”。

[0462] 如果需要,各步骤中得到的化合物可以根据本身已知的方法如蒸馏、重结晶和柱色谱法等分离或纯化,或者不经分离或纯化而直接用于下一步骤。

[0463] [一般制备方法]

[0464] 制备方法A1: 化合物[IA]或其盐的制备方法

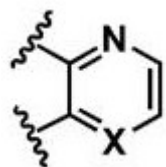


[0465]

[0466] 其中

[0467] R^{4a} 是[0468] (1) 任选被1-3个独立地选自组A的取代基取代的 C_{1-8} 烯基,[0469] (2) 卤代 C_{1-6} 烯基,[0470] (4) 任选被1-3个独立地选自 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 C_{3-6} 环烯基,或

[0471] (5) 含有一个碳碳双键并且含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元不饱和杂环基团,其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子,并且其中化合物[A1-Q2]的杂环基团中与硼键合的环原子是碳原子,并且化合物[A1-4]的杂环基团中与

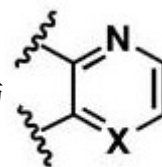


键合的环原子是碳原子,

[0472] R^{4A} 是[0473] (1) 任选被1-3个独立地选自组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,[0474] (2) 卤代 C_{1-6} 烷基,[0475] (4) 任选被1-3个独立地选自 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,或

[0476] (5) 含有1或2个杂原子作为除了碳原子之外的环原子的4-至6-元饱和杂环基团,

其中所述杂原子独立地选自氧、氮和硫原子,并且其中杂环基团中与



键合的环

原子是碳原子,

[0477] 组A如上所定义,

[0478] Q^{11} 和 Q^{21} 各自独立地是卤素,

[0479] Q^{31} 是离去基团(例如,卤素和磺酰基氧基(例如,甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基和甲苯磺酰基氧基)),

[0480] Q^{12} 、 Q^{13} 、 Q^{22} 、 Q^{23} 、 Q^{32} 和 Q^{33} 是羟基,或者 Q^{12} 和 Q^{13} , Q^{22} 和 Q^{23} ,以及 Q^{32} 和 Q^{33} 与它们所键合的硼原子一起各自独立地任选形成硼酸酯,

[0481] Q^{41} 是羧基的保护基(例如,甲基、苄基和叔丁基),和

[0482] 其他符号如上所定义。

[0483] (步骤A1-1)

[0484] 化合物[A1-2]或其盐可以通过使化合物[A1-1]或其盐与化合物[A1-Q3]进行Suzuki偶联反应获得。例如,化合物[A1-2]或其盐可以通过使化合物[A1-1]或其盐与化合物[A1-Q3]在加热下在碱和钯催化剂的存在下在溶剂中反应获得。

[0485] 溶剂的实例包括醚溶剂,例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃和1,2-二甲氧基乙烷;醇溶剂,例如甲醇和乙醇;烃溶剂,例如苯、甲苯和二甲苯;极性溶剂,例如N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和乙腈;它们的混合溶剂,以及上述溶剂和水的混合溶剂。优选的溶剂是1,4-二氧杂环己烷和水的混合溶剂、四氢呋喃和水的混合溶剂、1,2-二甲氧基乙烷和水的混合溶剂、甲苯和水的混合溶剂或上述混合溶剂和醇溶剂如乙醇的混合溶剂。

[0486] 碱的实例包括磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯和氟化铯。优选的碱是磷酸钾、碳酸钾或碳酸钠。

[0487] 钯催化剂的实例包括钯配合物,例如四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)和[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II);和由钯化合物(例如乙酸钯(II)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0))和膦配体(例如2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯和2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯)在反应体系中制备的钯配合物。优选的钯催化剂是四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)。当 Q^{31} 为氯时,优选采用使用乙酸钯(II)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯的方法。

[0488] 加热下的反应温度为例如40℃至140℃,优选70℃至110℃。

[0489] 化合物[A1-1]或其盐是可商购的产品,或可以通过已知方法获得。

[0490] 化合物[A1-Q3]是可商购的产品,或可以通过已知方法获得。

[0491] (步骤A1-2)

[0492] 化合物[A1-3]或其盐可以通过使化合物[A1-2]或其盐进行卤化反应获得。例如,化合物[A1-3]或其盐可通过使化合物[A1-2]或其盐与卤化剂在溶剂中反应获得。

[0493] 溶剂的实例包括极性溶剂,例如N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙腈和乙酸;和卤素溶剂,例如二氯甲烷和氯仿。优选的溶剂是N,N-二甲基甲酰胺或乙腈。

[0494] 卤化剂的实例包括N-溴代琥珀酰亚胺、N-碘代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺和

溴。优选的卤化剂是N-溴代琥珀酰亚胺或N-碘代琥珀酰亚胺。

[0495] 反应温度为例如0℃至120℃,优选0℃至室温(约25℃)。

[0496] (步骤A1-3)

[0497] 化合物[A1-4]或其盐可通过使化合物[A1-3]或其盐与化合物[A1-Q2]按照步骤A1-1反应获得。

[0498] 化合物[A1-Q2]是可商购的产品,或可以通过已知方法获得。

[0499] (步骤A1-4)

[0500] 化合物[A1-5]或其盐可以通过使化合物[A1-4]或其盐进行氢化反应获得。例如,化合物[A1-5]或其盐可通过使化合物[A1-4]或其盐在氢气气氛下在钌催化剂的存在下在溶剂中反应获得。

[0501] 溶剂的实例包括醚溶剂,例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃和1,2-二甲氧基乙烷;醇溶剂,例如甲醇和乙醇;酯溶剂,例如乙酸乙酯和乙酸异丁酯,及其混合溶剂。优选的溶剂是甲醇、乙酸乙酯或甲醇或乙酸乙酯与四氢呋喃的混合溶剂。

[0502] 钌催化剂的实例包括5%或10%钌碳(干产物,湿产物)。优选的钌催化剂是10%钌碳(湿产物)。

[0503] 反应温度为例如室温(约25℃)至50℃,优选室温(约25℃)。

[0504] 压力为例如1 atm至4 atm,优选为1 atm。

[0505] (步骤A1-5)

[0506] 化合物[A1-6]或其盐可以通过使化合物[A1-5]或其盐进行Sandmeyer反应获得。例如,化合物[A1-6]或其盐可以通过使化合物[A1-5]或其盐在溶剂中进行重氮化,然后使所得化合物与卤化剂反应来获得。

[0507] 溶剂的实例包括二溴甲烷、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺和水。优选的溶剂是二溴甲烷。

[0508] 重氮化剂的实例包括亚硝酸酯,例如亚硝酸异丁酯、亚硝酸叔丁酯和亚硝酸异戊酯,和亚硝酸钠。优选的重氮化剂是亚硝酸异丁酯、亚硝酸叔丁酯、亚硝酸异戊酯或亚硝酸钠。

[0509] 卤化剂的实例包括溴三甲基甲硅烷和溴化铜(II)。优选的卤化剂是溴三甲基甲硅烷。

[0510] 反应温度为例如0℃至80℃,优选0℃至室温(约25℃)。

[0511] (步骤A1-6)

[0512] 化合物[A1-7]或其盐可通过使化合物[A1-6]或其盐与化合物[A1-Q1]按照步骤A1-1反应获得。

[0513] 化合物[A1-Q1]是可商购的产品,或可以通过已知方法获得。

[0514] (步骤A1-7)

[0515] 化合物[IA]或其盐可通过使化合物[A1-7]或其盐进行脱保护反应以除去Q⁴¹获得。脱保护反应可以根据Q⁴¹的种类在适当的条件下进行。

[0516] 例如,当Q⁴¹为甲基时,化合物[IA]或其盐可以通过使化合物[A1-7]或其盐在碱的存在下在溶剂中进行水解反应来获得。

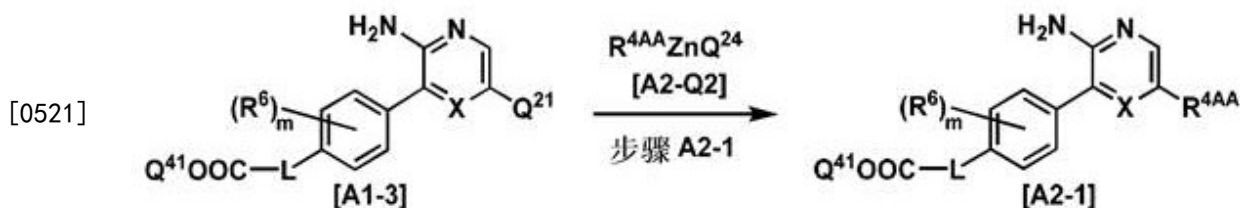
[0517] 溶剂的实例包括水和醇溶剂如甲醇和乙醇的混合溶剂,以及醇溶剂、水和四氢呋喃。

喃的混合溶剂。优选的溶剂是甲醇和水的混合溶剂。

[0518] 碱的实例包括氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾。优选的碱是氢氧化钠。

[0519] 反应温度为例如室温(约25℃)至80℃,优选室温(约25℃)至50℃。

[0520] 制备方法A2: 步骤A1-3和步骤A1-4的替代步骤



[0522] 其中

[0523] $\text{R}^{4\text{AA}}$ 是

[0524] (1) 任选被1-3个独立地选自组A的取代基取代的 C_{1-8} 烷基,或

[0525] (2) 卤代 C_{1-6} 烷基,

[0526] 组A如上所定义,

[0527] Q^{24} 是卤素,和

[0528] 其他符号如上所定义。

[0529] (步骤A2-1)

[0530] 化合物[A2-1]或其盐可以通过使化合物[A1-3]或其盐与化合物[A2-Q2]进行Negishi偶联反应获得。例如,化合物[A2-1]或其盐可以通过使化合物[A1-3]或其盐与化合物[A2-Q2]在钯催化剂和配体的存在下在溶剂中反应来获得。

[0531] 溶剂的实例包括醚溶剂,例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃和1,2-二甲氧基乙烷;以及烃溶剂,例如苯、甲苯和二甲苯。优选的溶剂是四氢呋喃或甲苯。

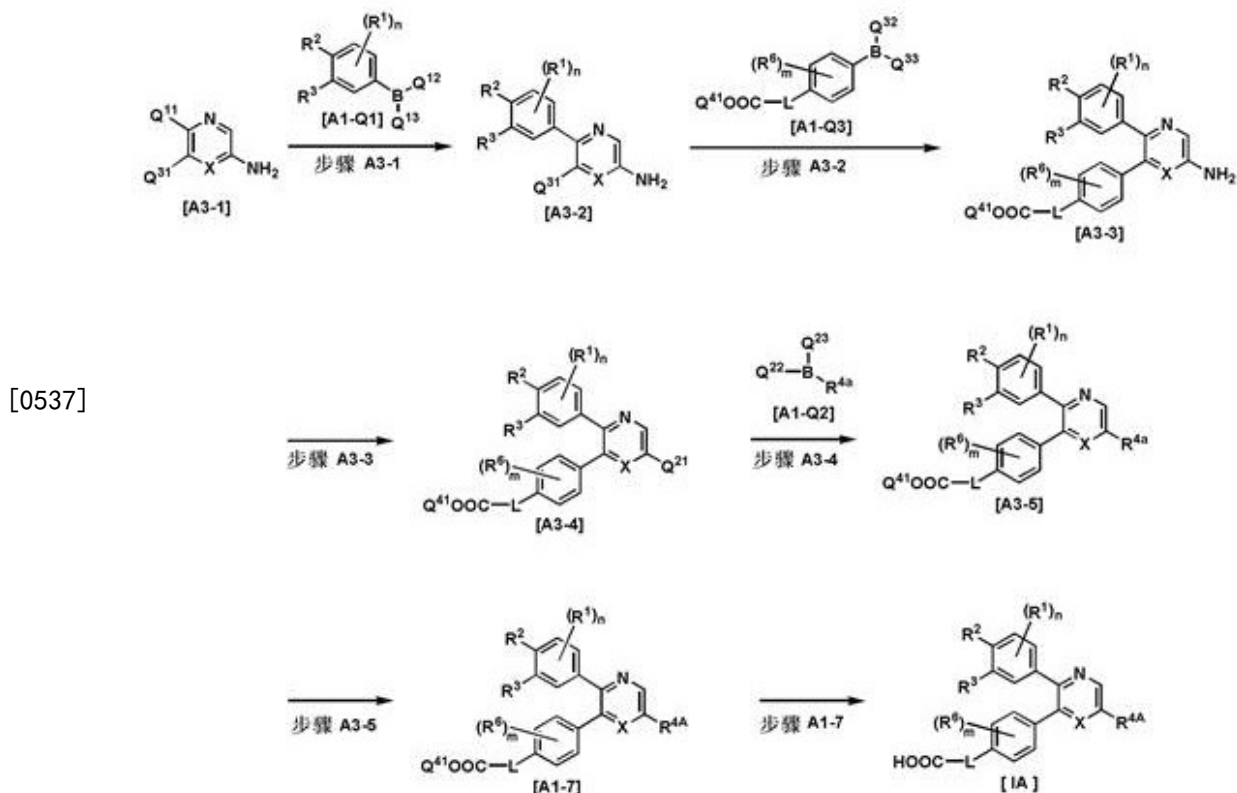
[0532] 钯催化剂的实例包括乙酸钯(II)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)。优选的钯催化剂是乙酸钯(II)。

[0533] 配体的实例包括2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯和2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯。优选的配体是2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯。

[0534] 反应温度为例如0℃至50℃,优选0℃至室温(约25℃)。

[0535] 化合物[A2-Q2]是可商购的产品,或可以通过已知方法获得。

[0536] 制备方法A3: 化合物[IA]或其盐的替代制备方法



[0538] 其中每个符号如上所定义,条件是 Q^{31} 优选是具有等于或低于 Q^{11} 的反应性的基团(例如,当 Q^{11} 是氯时, Q^{31} 是氯),并且本领域技术人员可以容易地选择这种基团。

[0539] (步骤A3-1)

[0540] 化合物[A3-2]或其盐可以通过使化合物[A3-1]或其盐与化合物[A1-Q1]按照步骤A1-1反应获得。

[0541] 化合物[A3-1]或其盐是可商购的产品,或可以通过已知方法获得。

[0542] (步骤A3-2)

[0543] 化合物[A3-3]或其盐可以通过使化合物[A3-2]或其盐与化合物[A1-Q3]按照步骤A1-1反应获得。

[0544] (步骤A3-3)

[0545] 化合物[A3-4]或其盐可以通过使化合物[A3-3]或其盐按照步骤A1-5反应获得。

[0546] (步骤A3-4)

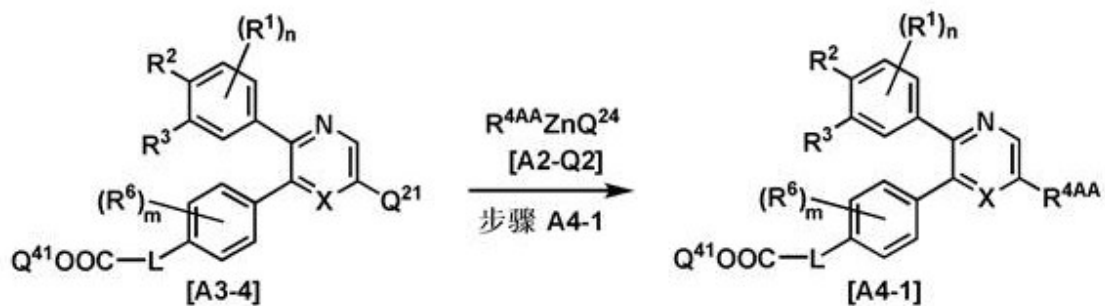
[0547] 化合物[A3-5]或其盐可以通过使化合物[A3-4]或其盐与化合物[A1-Q2]按照步骤A1-1反应获得。

[0548] (步骤A3-5)

[0549] 化合物[A1-7]或其盐可以通过使化合物[A3-5]或其盐按照步骤A1-4反应获得。

[0550] 制备方法A4: 步骤A3-4和步骤A3-5的替代步骤

[0551]

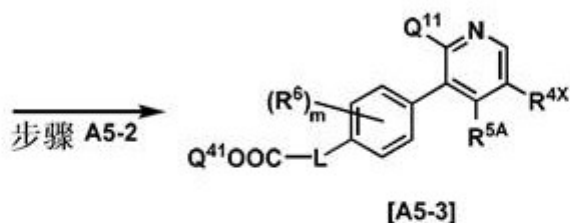
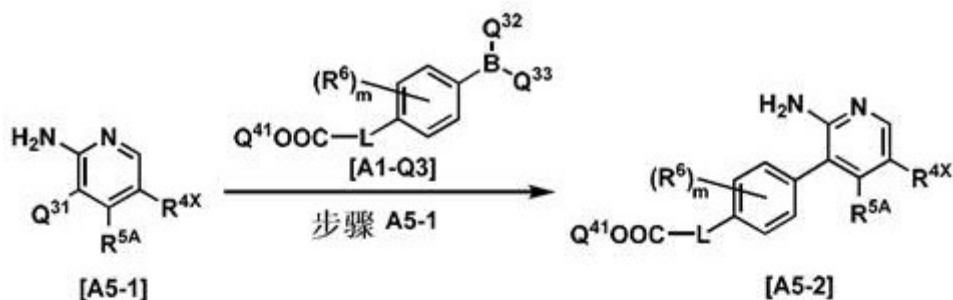


[0552] 其中每个符号如上所定义。

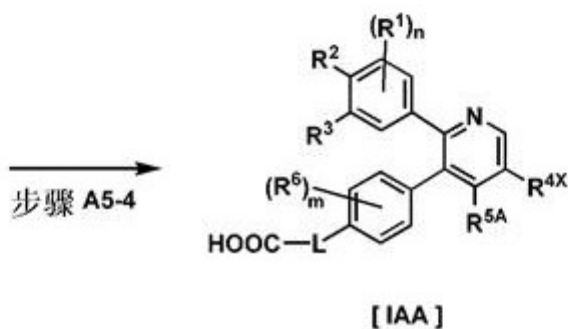
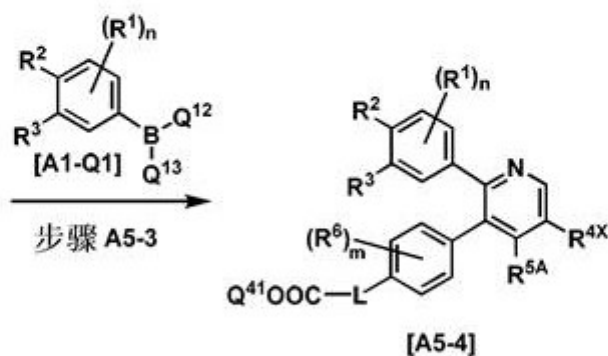
[0553] (步骤A4-1)

[0554] 化合物[A4-1]或其盐可通过使化合物[A3-4]或其盐与化合物[A2-Q2]按照步骤A2-1反应获得。

[0555] 制备方法A5: 化合物[IAA]或其盐的制备方法



[0556]



[0557] 其中

[0558] R^{4X} 和 R^{5A} 与它们所键合的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷烃,和

[0559] 其他符号如上所定义。

[0560] (步骤A5-1)

[0561] 化合物[A5-2]或其盐可以通过使化合物[A5-1]或其盐与化合物[A1-Q3]按照步骤A1-1反应获得。

[0562] 化合物[A5-1]或其盐是可商购的产品,或可以通过已知方法获得。

[0563] (步骤A5-2)

[0564] 化合物[A5-3]或其盐可以通过使化合物[A5-2]或其盐按照步骤A1-5反应获得。

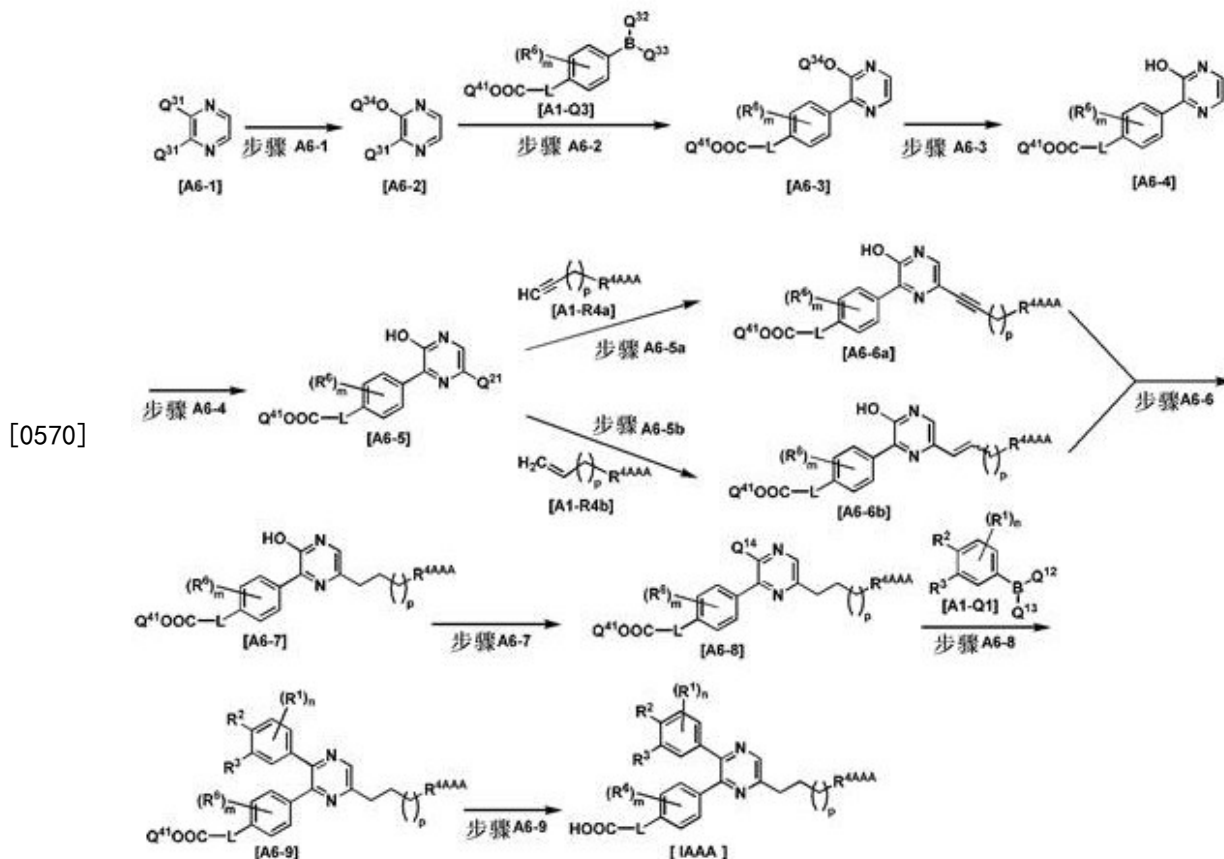
[0565] (步骤A5-3)

[0566] 化合物[A5-4]或其盐可以通过使化合物[A5-3]或其盐与化合物[A1-Q1]按照步骤A1-1反应获得。

[0567] (步骤A5-4)

[0568] 化合物[IAA]或其盐可以通过使化合物[A5-4]或其盐按照步骤A1-7反应获得。

[0569] 制备方法A6: 化合物[IAAA]或其盐的制备方法



[0571] 其中

[0572] p是1、2、3、4、5或6，

[0573] Q^{34} 是甲基、乙基或叔丁基，

[0574] Q^{14} 是磺酰基氧基(例如,甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基和甲苯磺酰基氧基),

[0575] R^{4AAA} 选自组A,和

[0576] 其他符号如上所定义。

[0577] (步骤A6-1)

[0578] 化合物[A6-2]或其盐可以通过使化合物[A6-1]或其盐与金属醇盐在溶剂中反应获得。

[0579] 溶剂和金属醇盐的组合的实例包括甲醇和甲醇钠的组合、乙醇和乙醇钠的组合、苯甲醇和苯甲醇钠的组合、叔丁醇和叔丁醇钾的组合以及四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺与甲醇钠、乙醇钠、苯甲醇钠或叔丁醇钾的组合。溶剂和金属醇盐的优选组合是四氢呋喃和叔丁醇钾的组合。

[0580] 反应温度为例如-5℃至30℃,优选0℃至15℃。

[0581] 化合物[A6-1]或其盐是可商购的产品,或可以通过已知方法获得。

[0582] (步骤A6-2)

[0583] 化合物[A6-3]或其盐可以通过使化合物[A6-2]或其盐与化合物[A1-Q3]按照步骤A1-1反应获得。

[0584] (步骤A6-3)

[0585] 化合物[A6-4]或其盐可以通过使化合物[A6-3]或其盐进行脱保护反应以除去 Q^{34} 获得。取决于 Q^{34} 的类型,可以在合适的条件下进行脱保护反应。

[0586] 例如,当 Q^{34} 为叔丁基时,化合物[A6-4]或其盐可以通过使化合物[A6-3]或其盐与酸在溶剂中反应获得。

[0587] 溶剂的实例包括甲醇、乙醇、2-丙醇、四氢呋喃、甲苯及其混合溶剂。优选的溶剂是乙醇和四氢呋喃的混合溶剂。

[0588] 酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硫酸和三氟乙酸。优选的酸是盐酸。

[0589] 反应温度为例如15℃至60℃,优选30℃至40℃。

[0590] (步骤A6-4)

[0591] 化合物[A6-5]或其盐可以通过使化合物[A6-4]或其盐按照步骤A1-2进行卤化反应获得。

[0592] (步骤A6-5a)

[0593] 化合物[A6-6a]或其盐可以通过使化合物[A6-5]或其盐和化合物[A1-R4a]进行Sonogashira偶联反应获得。例如,化合物[A6-6a]或其盐可以通过使化合物[A6-5]或其盐与化合物[A1-R4a]在碱、钯催化剂和铜催化剂的存在下在溶剂中反应获得。

[0594] 溶剂的实例包括N,N-二甲基甲酰胺、乙腈和四氢呋喃。优选的溶剂是乙腈。

[0595] 碱的实例包括三乙胺、二异丙基乙胺和二异丙胺。优选的碱是三乙胺。

[0596] 钯催化剂的实例包括四(三苯基膦)钯(0)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)。优选的钯催化剂是双(三苯基膦)二氯化钯(II)。

[0597] 铜催化剂的实例包括碘化亚铜(I)和溴化亚铜(I)。优选的铜催化剂是碘化亚铜(I)。

[0598] 反应温度为例如15℃至50℃,优选25℃至40℃。

[0599] (步骤A6-5b)

[0600] 化合物[A6-6b]或其盐可以通过使化合物[A6-5]或其盐和化合物[A1-R4b]进行Heck反应获得。例如,化合物[A6-6b]或其盐可以通过使化合物[A6-5]或其盐与化合物[A1-R4b]在碱和钯催化剂的存在下在溶剂中反应来获得。

[0601] (步骤A6-6)

[0602] 化合物[A6-7]或其盐可以通过使化合物[A6-6a]或其盐或化合物[A6-6b]或其盐按照步骤A1-4进行氢化反应获得。

[0603] (步骤A6-7)

[0604] 化合物[A6-8]或其盐可以通过使化合物[A6-7]或其盐进行羟基的磺酰化反应获得。取决于 Q^{14} 的类型,可以在合适的条件下进行磺酰化反应。

[0605] 例如,当 Q^{14} 是三氟甲磺酰基氧基时,化合物[A6-8]或其盐可以通过使化合物[A6-7]或其盐与三氟甲磺酸酐在碱的存在下在溶剂中反应来获得。

[0606] 溶剂的实例包括甲苯、二氯甲烷、吡啶以及上述溶剂和水的混合溶剂。优选的溶剂是甲苯和水的混合溶剂。

[0607] 碱的实例包括无机碱,例如磷酸氢二钾、磷酸三钾和碳酸钾,以及有机碱,例如吡啶、4-二甲基氨基吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺和二异丙基乙胺。优选的碱是磷酸氢二钾。

[0608] 反应温度例如0℃至30℃,优选5℃至10℃。

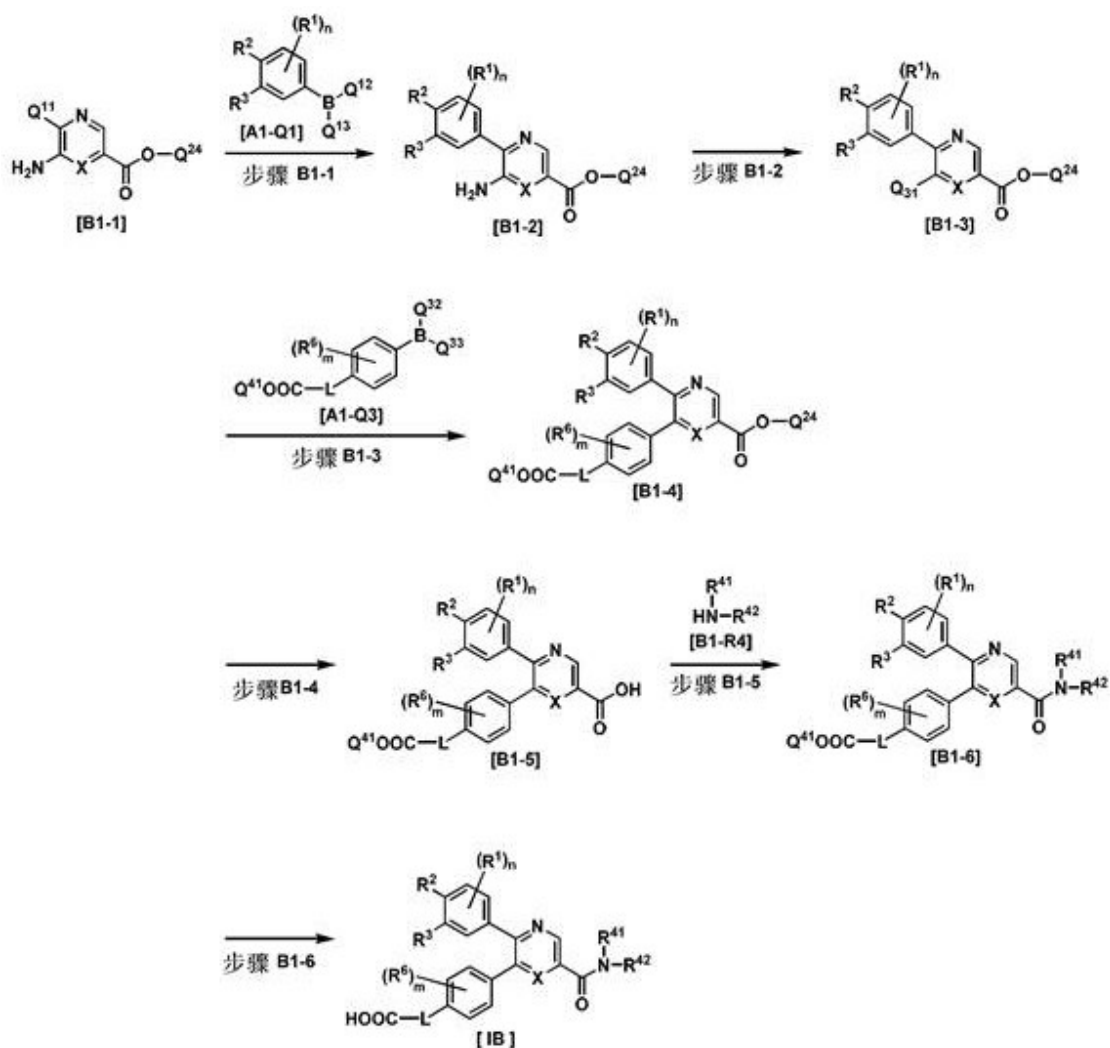
[0609] (步骤A6-8)

[0610] 化合物[A6-9]或其盐可以通过使化合物[A6-8]或其盐与化合物[A1-Q1]按照步骤A1-6反应获得。

[0611] (步骤A6-9)

[0612] 化合物[IAAA]或其盐可以通过使化合物[A6-9]或其盐按照步骤A1-7进行水解反应获得。

[0613] 制备方法B1: 化合物[IB]或其盐的制备方法



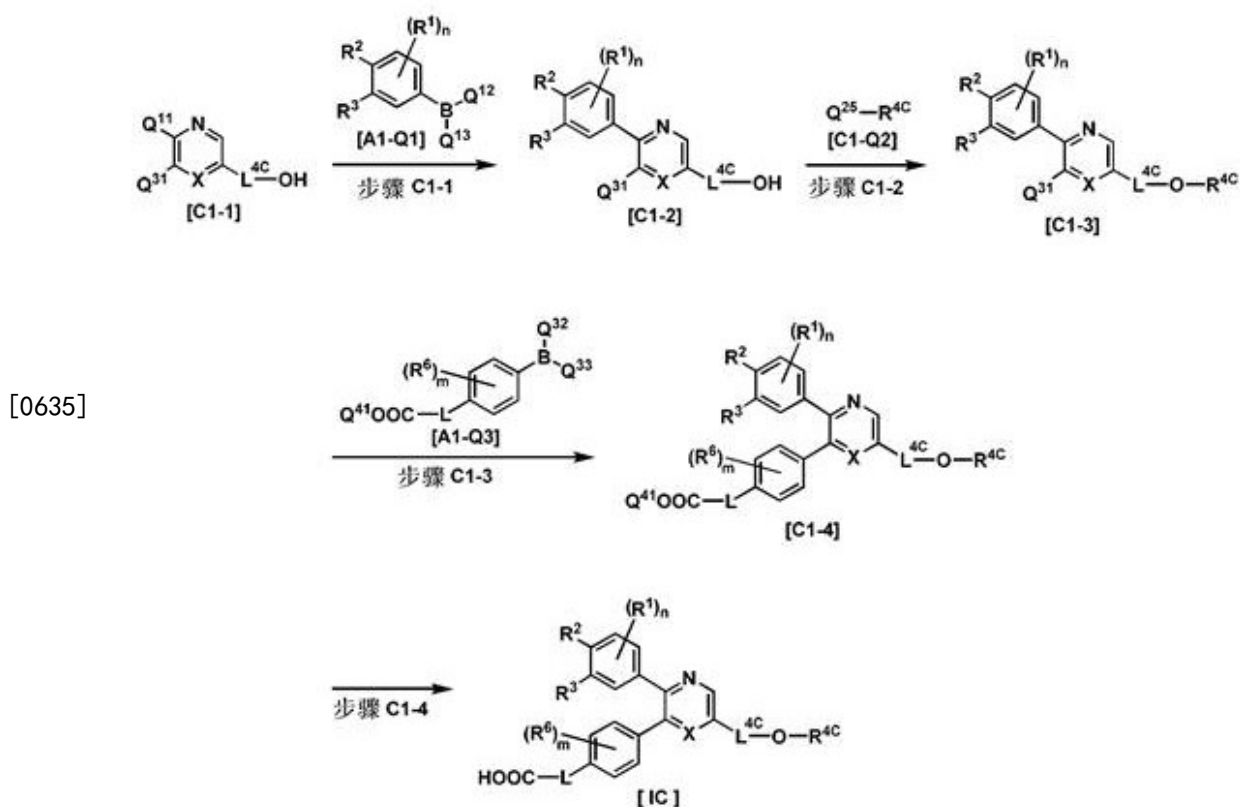
[0615] 其中每个符号如上所定义。

[0616] (步骤B1-1)

[0617] 化合物[B1-2]或其盐可以通过使化合物[B1-1]或其盐与化合物[A1-Q1]按照步骤A1-1反应获得。

[0618] 化合物[B1-1]或其盐是可商购的产品,或者可以通过已知方法获得。

- [0619] (步骤B1-2)
- [0620] 化合物[B1-3]或其盐可以通过使化合物[B1-2]或其盐按照步骤A1-5反应获得。
- [0621] (步骤B1-3)
- [0622] 化合物[B1-4]或其盐可以通过使化合物[B1-3]或其盐与化合物[A1-Q3]按照步骤A1-1反应获得。
- [0623] (步骤B1-4)
- [0624] 化合物[B1-5]或其盐可以通过使化合物[B1-4]或其盐在室温(约25℃)按照步骤A1-7反应获得。
- [0625] (步骤B1-5)
- [0626] 化合物[B1-6]或其盐可以通过使化合物[B1-5]或其盐和化合物[B1-R4]或其盐进行酰胺化反应获得。例如,化合物[B1-6]或其盐可以通过使化合物[B1-5]或其盐与化合物[B1-R4]或其盐在缩合剂和任选碱的存在下在溶剂中反应获得。
- [0627] 溶剂的实例包括醚溶剂,例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃和1,2-二甲氧基乙烷;卤素溶剂,例如二氯甲烷和氯仿;和极性溶剂,例如N,N-二甲基甲酰胺和乙腈。优选的溶剂是N,N-二甲基甲酰胺或乙腈。
- [0628] 缩合剂的实例包括N,N'-二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺和HATU [0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐] [别名:2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐]。优选的缩合剂是HATU。
- [0629] 任选的碱的实例包括三乙胺和N,N-二异丙基乙胺。优选的碱是三乙胺。
- [0630] 反应温度例如室温(约25℃)至60℃,优选室温(约25℃)。
- [0631] 化合物[B1-R4]或其盐是可商购的产品,或者可以通过已知方法获得。
- [0632] (步骤B1-6)
- [0633] 化合物[IB]或其盐可以通过使化合物[B1-6]或其盐按照步骤A1-7反应获得。
- [0634] 制备方法C1: 化合物[IC]或其盐的制备方法



[0636] 其中

[0637] L^{4C} 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{3-6} 亚环烷基，

[0638] R^{4C} 是任选被一个羟基或一个 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基，

[0639] Q^{25} 是卤素，和

[0640] 其他符号如上所定义。

[0641] (步骤C1-1)

[0642] 化合物[C1-2]或其盐可以通过使化合物[C1-1]或其盐与化合物[A1-Q1]按照步骤A1-1反应获得。

[0643] 化合物[C1-1]或其盐是可商购的产品，或者可以通过已知方法获得。

[0644] (步骤C1-2)

[0645] 化合物[C1-3]或其盐可以通过使化合物[C1-2]或其盐和化合物[C1-Q2]进行烷基化反应获得。例如，化合物[C1-3]或其盐可以通过使化合物[C1-2]或其盐与化合物[C1-Q2]在碱的存在下在溶剂中反应获得。

[0646] 溶剂的实例包括醚溶剂，例如1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃和1,2-二甲氧基乙烷，以及N,N-二甲基甲酰胺。优选的溶剂是四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺。

[0647] 碱的实例包括氢化钠、叔丁醇钾和叔丁醇钠。优选的碱是氢化钠。

[0648] 反应温度为例如0℃至70℃，优选0℃至室温(约25℃)。

[0649] 化合物[C1-Q2]是可商购的产品，或者可以通过已知方法获得。

[0650] (步骤C1-3)

[0651] 化合物[C1-4]或其盐可以通过使化合物[C1-3]或其盐与化合物[A1-Q3]按照步骤A1-1反应获得。

[0652] (步骤C1-4)

[0653] 化合物[IC]或其盐可以通过使化合物[C1-4]或其盐按照步骤A1-7反应获得。

实施例

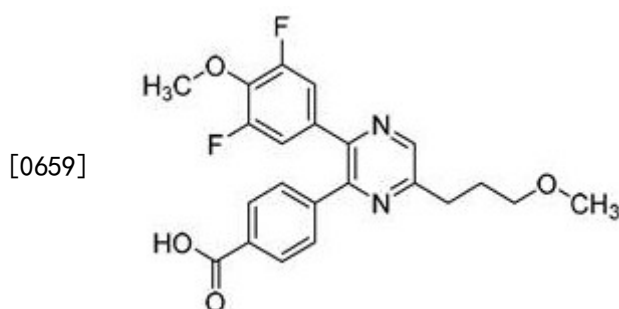
[0654] 接下来,通过参考实施例具体说明化合物[I]或其药学上可接受的盐的制备方法,但不应将其解释为限制性的。

[0655] 在以下实施例中,使用以下缩写。

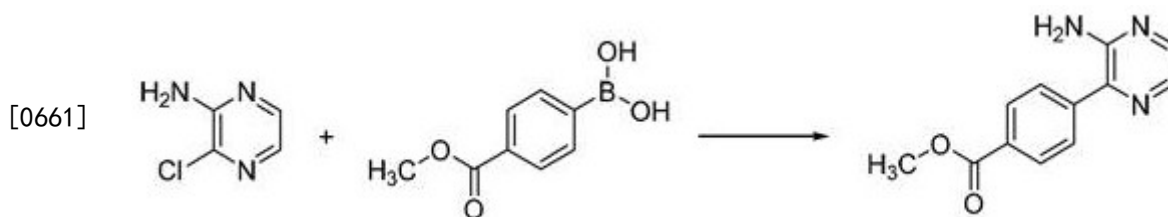
[0656] HATU: 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐[别名: 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐]

[0657] 制备实施例1

[0658] 4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸 (实施例67)的合成



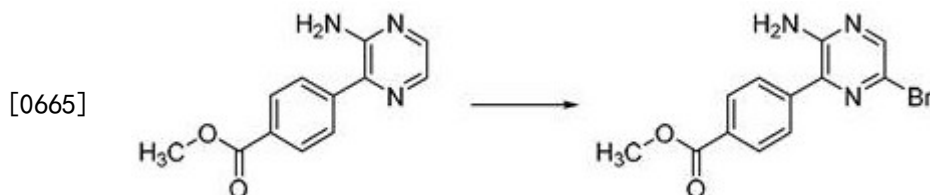
[0660] 步骤1-1: 4-(3-氨基吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯



[0662] 在惰性气体气氛下,向3-氯吡嗪-2-胺 (3.00 g, 23.2 mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (5.00 g, 27.8 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (0.378 g, 0.463 mmol)在四氢呋喃 (100 mL)中的溶液中加入2M-磷酸钾水溶液 (23.2 mL, 46.3 mmol),并将混合物在70℃搅拌1 hr。将反应溶液用水和乙酸乙酯稀释并分离,将有机层依次用水和饱和盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 =2:1至1:2)纯化以得到4-(3-氨基吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (2.56 g, 产率48%)。

[0663] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.87 (3H, s), 6.27 (2H, br s), 7.84 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.04 (2H, dt, J = 8.6, 1.8 Hz)。

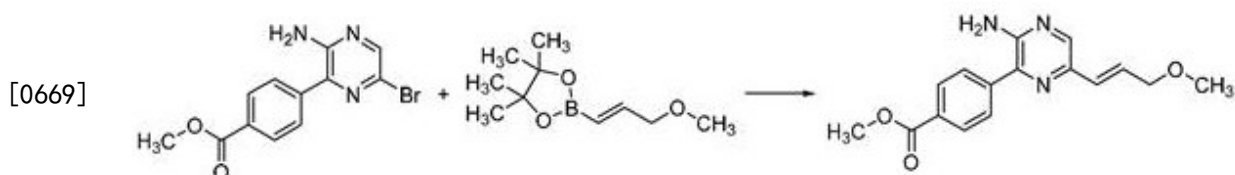
[0664] 步骤1-2: 4-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯



[0666] 在冰冷却下,向4-(3-氨基吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (3.15 g, 13.7 mmol) 在乙腈 (80 mL) 中的悬浮液中加入N-溴代琥珀酰亚胺 (2.56 g, 14.4 mmol), 并将混合物搅拌30 min。向反应溶液中加入水 (160 mL), 并将混合物在室温下搅拌1 hr。将沉淀的固体通过过滤收集, 并在减压下干燥以得到4-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (3.93 g, 产率92%)。

[0667] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.88 (3H, s), 6.57 (2H, br s), 7.82 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.05 (2H, dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 8.12 (1H, s)。

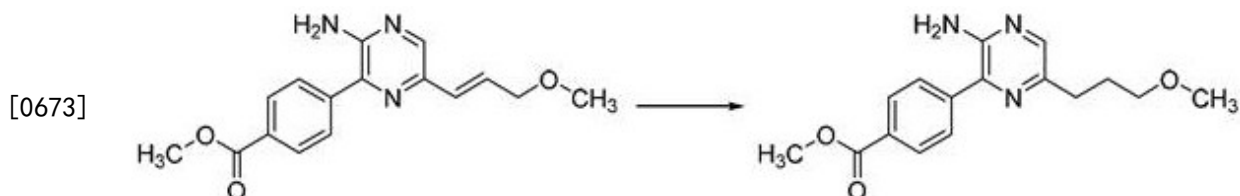
[0668] 步骤1-3: (E)-4-(3-氨基-6-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯



[0670] 在惰性气体气氛下,向4-(3-氨基-6-溴吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (2.00 g, 6.49 mmol)、(E)-2-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.54 g, 7.79 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (0.106 g, 0.130 mmol) 在甲苯 (20 mL) 中的悬浮液中加入2M-磷酸钾水溶液 (4.87 mL, 9.74 mmol), 并将混合物在100℃搅拌2 hr。使混合物冷却至室温, 并用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 并将不溶物通过硅藻土过滤除去。有机层依次用水和饱和盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。通过过滤除去硫酸镁, 并在减压下浓缩滤液。将所得残余物通过硅胶色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1至1:4) 纯化以得到(E)-4-(3-氨基-6-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (1.78 g, 产率91%)。

[0671] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.27 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.04 (2H, dd, $J = 5.4, 1.3$ Hz), 6.37 (2H, br s), 6.46-6.53 (1H, m), 6.59 (1H, dt, $J = 15.7, 1.2$ Hz), 7.86 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.03-8.06 (3H, m)。

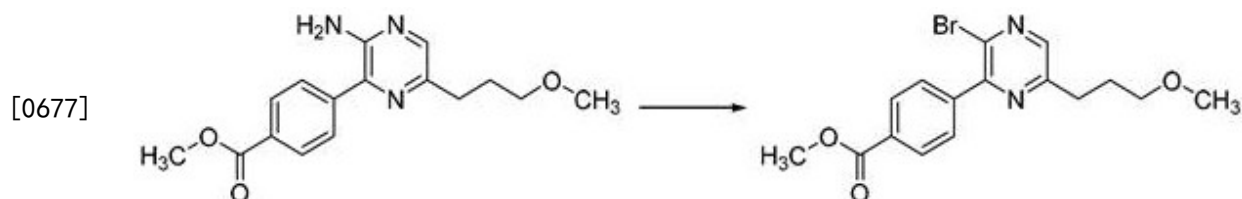
[0672] 步骤1-4: 4-(3-氨基-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯



[0674] 向(E)-4-(3-氨基-6-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (777 mg, 2.60 mmol) 中加入甲醇 (13 mL) 和10%钯碳催化剂 (50%湿, 155 mg), 并将混合物在氢气气氛下搅拌24 hr。通过过滤从反应溶液中除去钯碳催化剂, 并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:4) 纯化以得到4-(3-氨基-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (772 mg, 产率98%)。

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.80-1.88 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.21 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.87 (3H, s), 6.02 (2H, br s), 7.84-7.87 (3H, m), 8.03 (2H, dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz)。

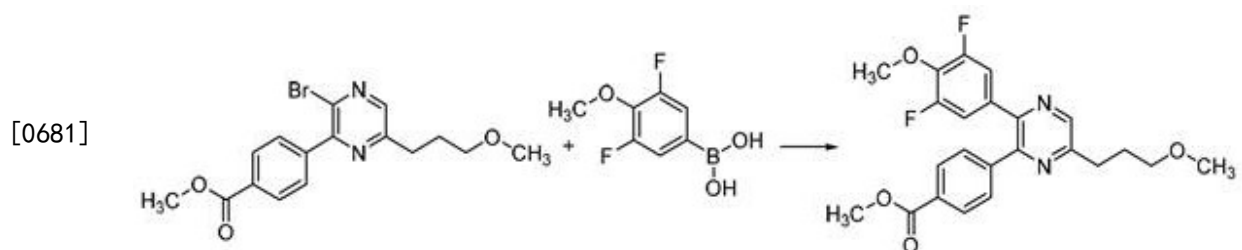
[0676] 步骤1-5: 4-(3-溴-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯



[0678] 在室温下搅拌4-(3-氨基-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (5.00 g, 16.6 mmol)在二溴甲烷 (140 mL)中的溶液,并向其中加入亚硝酸异戊酯 (2.40 mL, 18.3 mmol)。历经10 min向反应溶液中滴加溴三甲基甲硅烷 (2.41 mL, 18.3 mmol)在二溴甲烷 (20 mL)中的溶液,并将反应溶液在室温下搅拌24 hr。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL),并用乙酸乙酯 (100 mL)萃取混合物。有机层依次用水和饱和盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 =7:1至2:1)纯化以得到4-(3-溴-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (4.31 g, 产率71%)。

[0679] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.89-1.96 (2H, m), 2.82-2.87 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 7.85 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.08 (2H, dt, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 8.43 (1H, s)。

[0680] 步骤1-6: 4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯



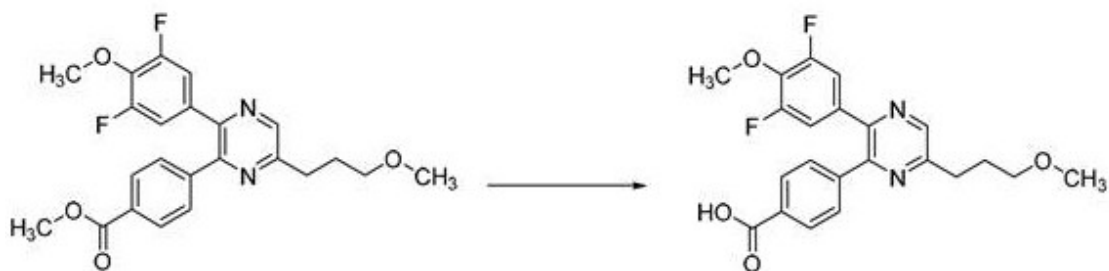
[0682] 在惰性气体气氛下,向4-(3-溴-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (4.30 g, 11.8 mmol)和(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)硼酸 (2.66 g, 14.1 mmol)在甲苯 (44 mL)中的溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (0.192 g, 0.235 mmol)和2M-磷酸钾水溶液 (8.83 mL, 17.7 mmol),并将混合物在100℃搅拌4 hr。使混合物冷却至室温,向其中加入水 (100 mL),并用乙酸乙酯 (200 mL)萃取混合物。有机层依次用水和饱和盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将所得残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 =4:1至2:1)纯化以得到4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (4.86 g, 产率96%)。

[0683] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1.94-2.01 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.05-7.12 (2H, m), 7.56 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.95 (2H, dt, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 8.65 (1H, s)。

[0684] 步骤1-7: 4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲

酸

[0685]



[0686] 向4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯 (1.00 g, 2.33 mmol) 在甲醇 (14 mL) 中的溶液中加入4N-氢氧化钠水溶液 (3.50 mL, 14.0 mmol), 并将混合物在50℃搅拌2 hr。使混合物冷却至室温, 向其中加入10wt%-柠檬酸水溶液 (10.5 mL) 和水 (15 mL), 并将混合物在室温下搅拌2 hr。将沉淀的固体通过过滤收集, 并在减压下干燥以得到4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基)苯甲酸 (824 mg, 产率85%)。

[0687] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.92-2.02 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.40 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.93 (3H, s), 7.09 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.64 (1H, s), 13.10 (1H, s)。

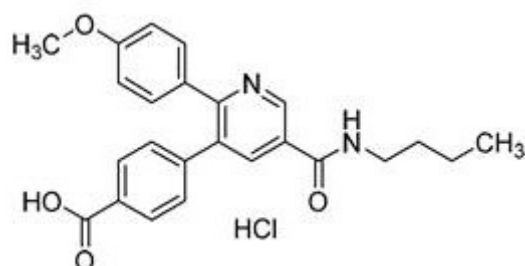
[0688] 步骤1-8: 4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基)苯甲酸的晶体

[0689] 向4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基)苯甲酸 (50 mg) 中加入2-丙醇 (0.075 mL) 和n-庚烷 (0.025 mL), 并将混合物在100℃搅拌以得到溶液。停止搅拌, 并使混合物冷却至室温。将沉淀的固体通过过滤收集, 并在减压下干燥以得到4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡啶-2-基)苯甲酸的晶体 (31 mg, 产率62%)。

[0690] 制备实施例2

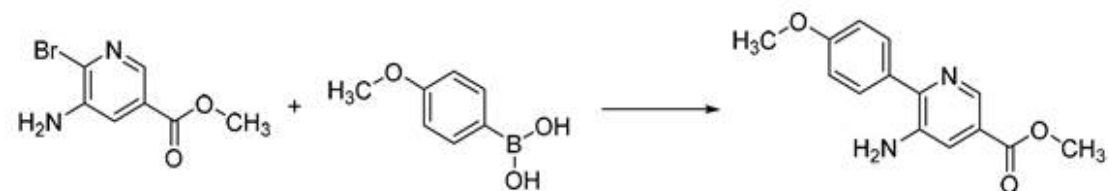
[0691] 4-(5-(丁基氨基甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯甲酸盐盐酸盐 (实施例76) 的合成

[0692]



[0693] 步骤2-1: 5-氨基-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯

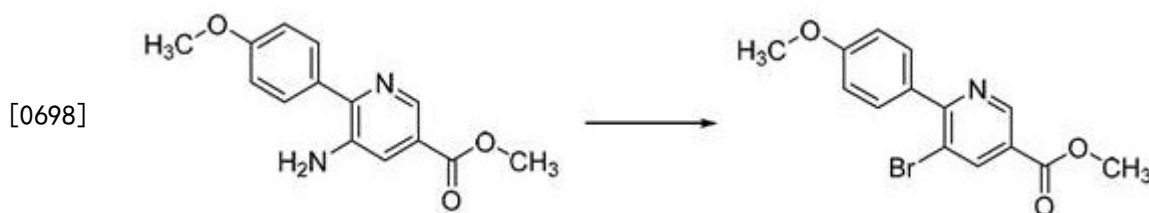
[0694]



[0695] 向5-氨基-6-溴烟酸甲酯 (0.500 g, 2.16 mmol)、(4-甲氧基苯基)硼酸 (0.660 g, 4.34 mmol)和磷酸钾 (1.43 g, 6.73 mmol)的混合物中加入1,2-二甲氧基乙烷 (12 mL)和水 (4 mL)。在惰性气体气氛下,向其中加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (0.180 g, 0.220 mmol),并将混合物在100℃搅拌3.5 hr。用水和乙酸乙酯稀释反应溶液,并通过过滤除去不溶物。有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物溶于乙酸乙酯 (10 mL),并向其中加入4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (2 mL)。沉淀的固体通过过滤收集,并溶于水 (20 mL)中。向该溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将所得固体通过过滤收集并在减压下干燥以得到5-氨基-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯 (0.448 g, 产率80%)。

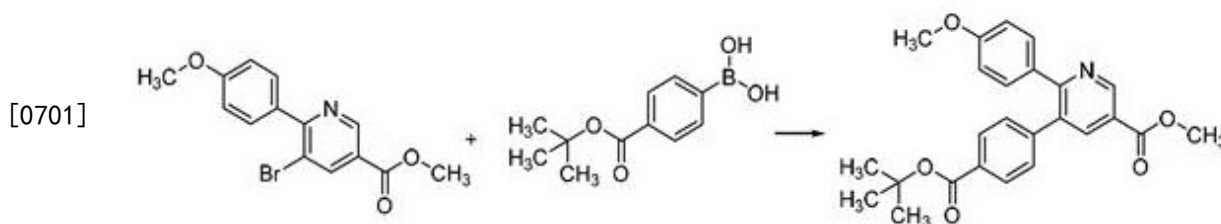
[0696] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.36 (2H, br s), 7.02 (2H, dt, $J = 9.5, 2.4$ Hz), 7.63-7.68 (3H, m), 8.37 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)。

[0697] 步骤2-2: 5-溴-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯



[0699] 在惰性气体气氛下,在室温下搅拌5-氨基-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯 (0.448 g, 1.74 mmol)在二溴甲烷中的溶液,并向其中加入亚硝酸异戊酯 (0.256 mL, 1.91 mmol)。向反应溶液中滴加溴三甲基甲硅烷 (0.249 mL, 1.91 mmol)在二溴甲烷中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2 hr。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL),并用氯仿萃取混合物。有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 =6:1至4:1)纯化以得到5-溴-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯 (0.308 g, 产率55%)。

[0700] 步骤2-3: 5-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯

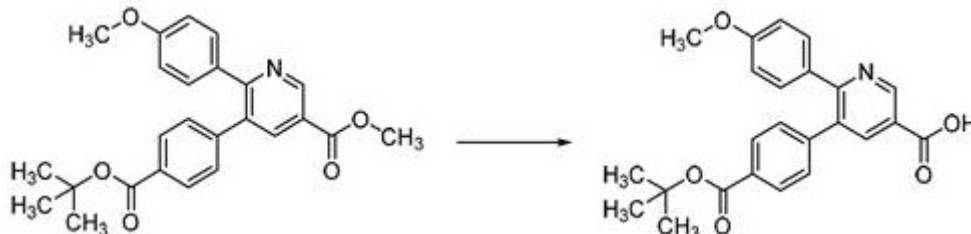


[0702] 向5-溴-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯 (0.308 g, 0.956 mmol)、(4-(叔丁氧基羰基)苯基)硼酸 (0.425 g, 1.91 mmol)和磷酸钾 (0.609 g, 2.87 mmol)的混合物中加入甲苯 (4.5 mL)和水 (1.5 mL)。在惰性气体气氛下,向其中加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (0.078 g, 0.096 mmol),并将混合物在100℃搅拌4 hr。用水和乙酸乙酯稀释反应溶液,并通过过滤除去不溶物。有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 =5:1至3:1)纯化,向其中加入乙酸乙酯 (1 mL)和己烷 (10 mL),并搅拌所得悬浮液。将不溶物通过过滤收集,并在减压下干燥以得到5-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯 (0.149 mg, 产率37%)。

[0703] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.53 (9H, s), 3.73 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.85 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.29 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.37 (2H, dt, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.86 (2H, dt, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.14 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)。

[0704] 步骤2-4: 5-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)-6-(4-甲氧基苯基)烟酸

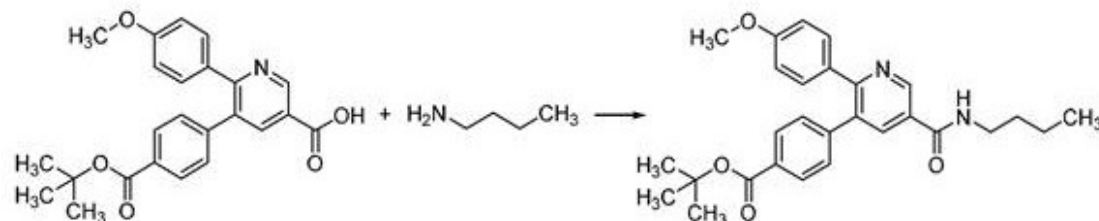
[0705]



[0706] 将5-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)-6-(4-甲氧基苯基)烟酸甲酯 (137 mg, 0.327 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (2 mL)。向该溶液中加入4M-氢氧化锂水溶液 (0.50 mL, 2.00 mmol), 并将混合物在室温下搅拌16 hr。向反应溶液中加入1M-盐酸 (2.0 mL), 在减压下蒸发甲醇和四氢呋喃, 并用水 (1 mL) 稀释残余物。将沉淀的固体通过过滤收集, 并在减压下干燥以得到5-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)-6-(4-甲氧基苯基)烟酸 (56 mg)。

[0707] 步骤2-5: 4-(5-(丁基氨基甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯甲酸叔丁酯

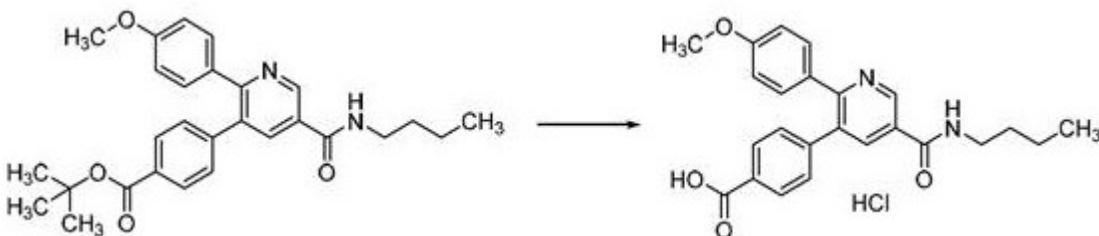
[0708]



[0709] 向前面步骤中得到的5-(4-(叔丁氧基羰基)苯基)-6-(4-甲氧基苯基)烟酸 (56 mg, 0.138 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中依次加入丁-1-胺 (0.050 mL, 0.51 mmol)、三乙胺 (0.060 mL, 0.43 mmol) 和HATU (80 mg, 0.21 mmol), 并将混合物在室温下搅拌23 hr。反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和饱和盐水洗涤, 并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠, 并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 = 3:1至1:1) 纯化以得到4-(5-(丁基氨基甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯甲酸叔丁酯 (19 mg, 产率29%)。

[0710] 步骤2-6: 4-(5-(丁基氨基甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯甲酸盐盐酸盐

[0711]



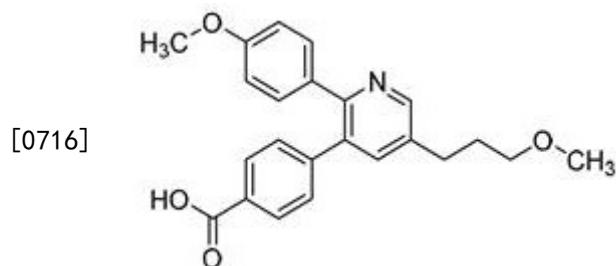
[0712] 将4-(5-(丁基氨基甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯甲酸叔丁酯 (18 mg, 0.039 mmol) 溶于三氟乙酸 (1.0 mL), 并将溶液在室温搅拌1.5 hr。在减压下浓缩反应溶液并向所得残余物中加入4N-氯化氢乙酸乙酯溶液。将所得沉淀通过过滤收集并在减

压下干燥以得到4-(5-(丁基氨基甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)苯甲酸盐(7.9 mg, 产率45%)。

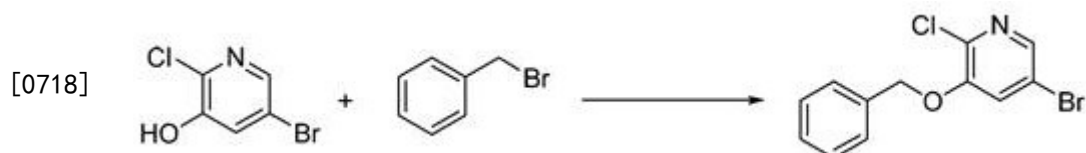
[0713] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.32-1.40 (2H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 3.31 (2H, dd, $J = 12.8, 6.8$ Hz), 3.74 (3H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.86 (2H, dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz), 7.28 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.25 (1H, br s), 8.74 (1H, br s), 9.07 (1H, s)。

[0714] 制备实施例3

[0715] 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸 (实施例84) 的合成



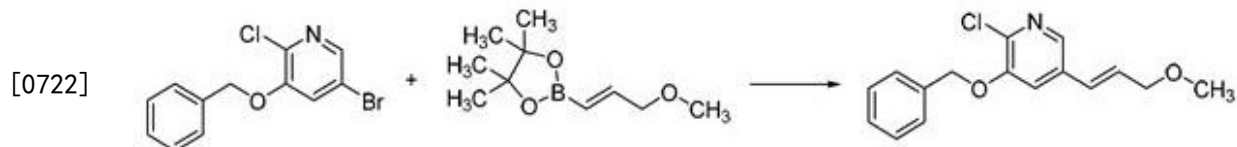
[0717] 步骤3-1: 3-(苄基氧基)-5-溴-2-氯吡啶



[0719] 向5-溴-2-氯吡啶-3-醇 (50.2 g, 241 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (200 mL) 中的溶液中依次加入苄基溴 (33.0 mL, 278 mmol) 和碳酸钾 (48.6 g, 352 mmol), 并将混合物在室温下搅拌4 hr。向反应溶液中加入水 (600 mL), 并将混合物搅拌2 hr。沉淀通过过滤收集并在减压下干燥以得到3-(苄基氧基)-5-溴-2-氯吡啶 (69.7 g, 产率96%)。

[0720] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 5.29 (2H, s), 7.33-7.47 (5H, m), 7.98 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)。

[0721] 步骤3-2: (E)-3-(苄基氧基)-2-氯-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶

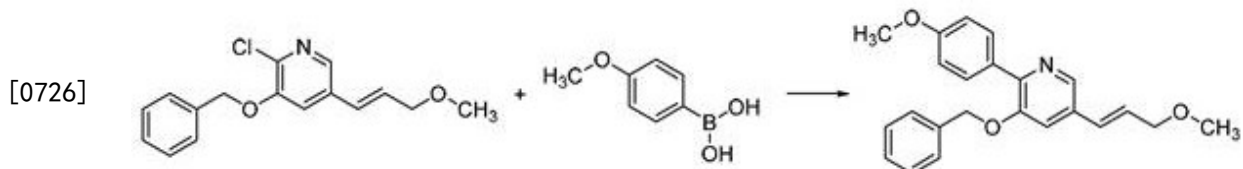


[0723] 向3-(苄基氧基)-5-溴-2-氯吡啶 (25.7 mg, 86.0 mmol) 和磷酸钾 (54.9 g, 259 mmol) 在四氢呋喃 (180 mL) 中的悬浮液中依次加入水 (130 mL)、(E)-2-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (20.1 mL, 95.0 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (3.54 g, 4.33 mmol), 并将混合物在室温下搅拌2 hr。再次向其中加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (1.70 g, 2.04 mmol), 并将混合物在室温下搅拌3 hr, 温热至33℃并搅拌1 hr。用乙酸乙酯 (180 mL) 稀释反应溶液, 并通过过滤除去不溶物。滤液的有机层用水和饱和盐水洗涤, 向其中加入硅胶 (50 g), 并将混合物在室温下搅拌1 hr。通过过滤除去

硅胶,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(己烷:乙酸乙酯=15:1至4:3)纯化以得到(E)-3-(苄基氧基)-2-氯-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶(20.9 g, 产率83%)。

[0724] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.29 (3H, s), 4.06-4.07 (2H, m), 5.29 (2H, s), 6.59-6.60 (2H, m), 7.32-7.49 (5H, m), 7.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)。

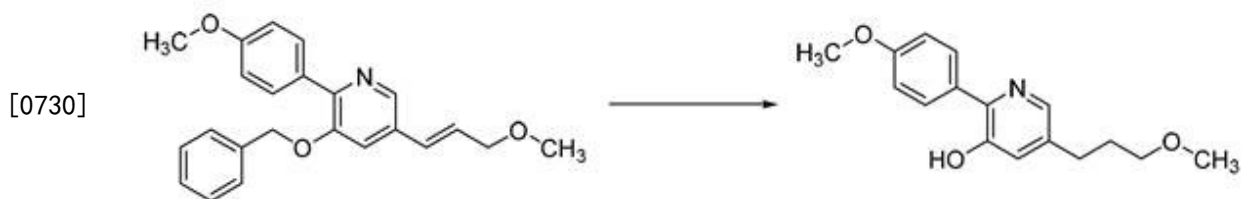
[0725] 步骤3-3: (E)-3-(苄基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶



[0727] 向(E)-3-(苄基氧基)-2-氯-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶(17.8 g, 61.4 mmol)、4-甲氧基苯基硼酸(11.2 g, 73.7 mmol)、乙酸铯(II)(0.276 g, 1.13 mmol)和2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基联苯(1.01 g, 2.46 mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(138 mL)中的溶液中加入2M-磷酸钾水溶液(46.1 mL, 92.2 mmol),并将混合物在50℃搅拌5 hr。使反应溶液冷却至室温,向其中加入水(100 mL),并用乙酸乙酯(200 mL)萃取混合物。有机层依次用水和饱和盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(己烷:乙酸乙酯=3:1至1:1)纯化以得到(E)-3-(苄基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶(23.1 g, 产率104%)。

[0728] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.30 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.07-4.09 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.52-6.66 (2H, m), 6.95 (2H, dt, $J = 9.6, 2.5$ Hz), 7.30-7.46 (5H, m), 7.72 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.93 (2H, dt, $J = 9.6, 2.5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)。

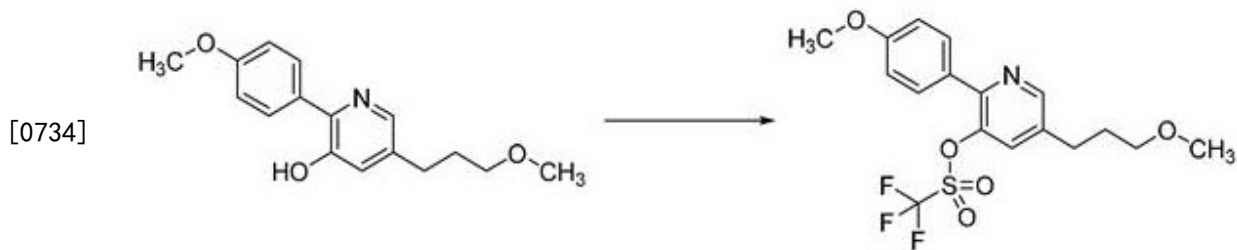
[0729] 步骤3-4: 2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-醇



[0731] 向前面步骤中获得的(E)-3-(苄基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)吡啶(23.1 g)中加入甲醇(230 mL)和10%钯碳催化剂(50%湿, 4.62g),并将混合物在氢气气氛下搅拌24 hr。通过过滤从反应溶液中除去钯碳催化剂,并在减压下浓缩滤液。向所得粗晶体中加入乙酸乙酯(50 mL),将混合物在80℃搅拌20 min,并向其中加入己烷(150 mL)。搅拌混合物另外2 hr,同时使其冷却至室温。沉淀通过过滤收集并在减压下干燥以得到2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-醇(13.6 g, 两步产率81%)。

[0732] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.74-1.81 (2H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.32 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.77 (3H, s), 6.95 (2H, dt, $J = 9.5, 2.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.95-7.99 (3H, m), 9.94 (1H, br s)。

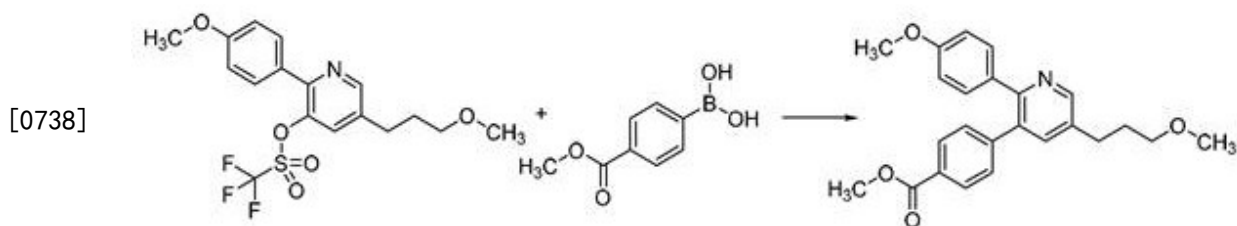
[0733] 步骤3-5: 2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基三氟甲磺酸酯



[0735] 向2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-醇 (13.7 g, 50.0 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (15.2 g, 110 mmol)。将反应溶液冰冷却, 向其中加入N-(5-氯吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (21.6 g, 55.0 mmol), 并将混合物在室温下搅拌2 hr。反应溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和饱和盐水洗涤, 并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠, 并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 4:1 至 1:1) 纯化以得到2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基三氟甲磺酸酯 (18.9 g, 产率93%)。

[0736] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.82-1.89 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.81 (3H, s), 7.06 (2H, dt, $J = 9.5, 2.5$ Hz), 7.68 (2H, dt, $J = 9.6, 2.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)。

[0737] 步骤3-6: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

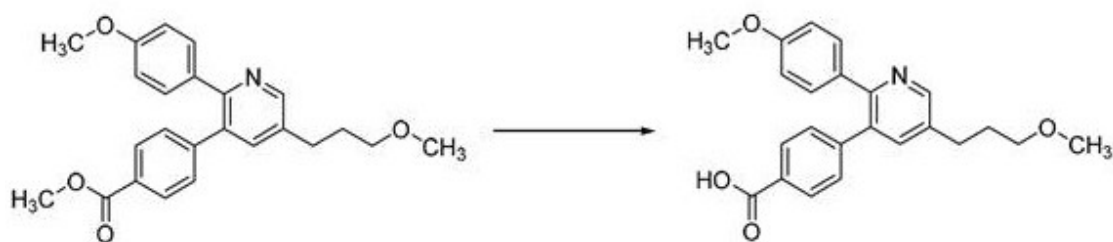


[0739] 向2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基三氟甲磺酸酯 (18.9 g, 46.7 mmol) 和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (10.1 g, 56.1 mmol) 在1,2-二甲氧基乙烷 (105 mL) 中的溶液中依次加入2M-磷酸钾水溶液 (35.0 mL, 70.0 mmol) 和[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (0.763 g, 0.934 mmol), 并将混合物在80℃搅拌1 hr。使反应溶液冷却至室温, 并向其中加入水。用乙酸乙酯萃取混合物并经硫酸钠干燥有机层。通过过滤除去硫酸钠, 并在减压下浓缩滤液。向所得残余物中加入乙酸乙酯 (50 mL) 和己烷 (150 mL), 将混合物在室温搅拌30 min, 并通过过滤除去不溶物。在减压下浓缩滤液, 并将所得残余物通过硅胶色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 3:1 至 1:1) 纯化以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (16.9 g, 43.4 mmol)。

[0740] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.83-1.90 (2H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.79 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.18 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.33 (2H, dt, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.88 (2H, dt, $J = 8.5, 1.9$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)。

[0741] 步骤3-7: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸

[0742]



[0743] 向4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (2.00 g, 5.11 mmol) 在甲醇 (30.6 mL) 中的溶液中加入4N-氢氧化钠水溶液 (7.66 mL, 30.6 mmol), 并将混合物在50℃搅拌2 hr。使混合物冷却至室温, 向其中加入10wt%-柠檬酸水溶液 (23.0 mL) 和水 (46 mL), 并将混合物在室温下搅拌2 hr。将沉淀的固体通过过滤收集, 并在减压下干燥以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸 (1.66 g, 产率86%)。

[0744] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.84-1.93 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.38 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 12.99 (1H, br s)。

[0745] 步骤3-8: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的晶体(II型)

[0746] 向4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸 (300 mg) 中加入甲基叔丁基醚 (3 mL), 并将混合物在70℃搅拌以得到溶液。在搅拌的同时使混合物冷却至室温, 然后搅拌3天。将沉淀的固体通过过滤收集, 并在减压下干燥以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的晶体(II型) (191 mg, 产率64%)。

[0747] 步骤3-9: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的晶体(X型)

[0748] 将4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸 (20 mg) 悬浮于甲醇 (0.12 mL) 中, 并将悬浮液在室温搅拌2周。所得固体通过过滤收集并在减压下干燥以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的晶体(X型) (8.3 mg, 产率42%)。

[0749] 步骤3-10: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的晶体(VIII型)

[0750] 向4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸 (600 mg) 中加入甲醇 (3.6 mL), 并将混合物在室温下搅拌4天。向该混合物中加入痕量的X型, 并将混合物搅拌另外3天。所得固体通过过滤收集并在减压下干燥以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的晶体(VIII型)。

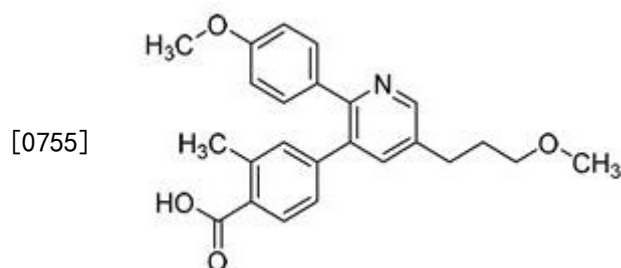
[0751] 步骤3-11: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的晶体(XV型)

[0752] 将4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的II型 (15 mg) 和VIII型 (15 mg) 悬浮于1-丙醇 (0.24 mL) 和水 (0.24 mL) 的混合溶剂, 并将悬浮液在室温搅拌11天。所得固体通过过滤收集并在减压下干燥以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-

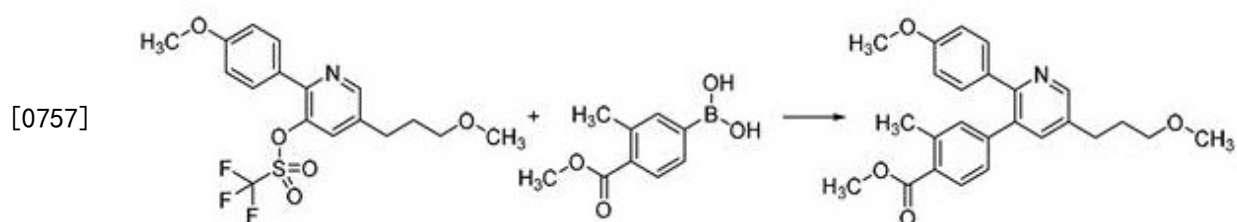
甲氧基丙基)吡啶-3-基)苯甲酸的晶体(XV型)。

[0753] 制备实施例4

[0754] 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸(实施例116)的合成



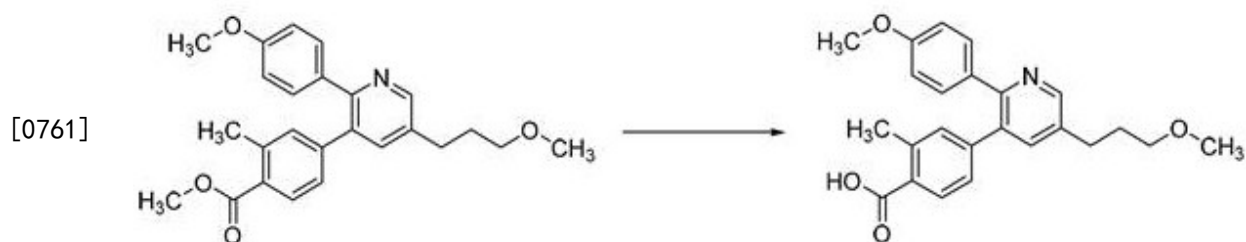
[0756] 步骤4-1: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸甲酯



[0758] 向通过与制备实施例3的步骤3-5类似的方法合成的2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(2.00 g, 4.93 mmol)和(4-(甲氧基羰基)-3-甲基苯基)硼酸(1.05 g, 5.43 mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(11.1 mL)中的溶液中依次加入2M-磷酸钾水溶液(3.70 mL, 7.40 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(0.081 g, 0.099 mmol),并将混合物在80℃搅拌2 hr.使反应溶液冷却至室温,并向其中加入水。用乙酸乙酯萃取混合物,并经硫酸钠干燥有机层。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(己烷:乙酸乙酯=3:1至1:1)纯化以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.85 g, 产率92%)。

[0759] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.83-1.90 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.68-2.72 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.80 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 7.20 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)。

[0760] 步骤4-2: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸



[0762] 向4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

(2.30 g, 5.67 mmol)在甲醇 (34 mL)中的溶液中加入4N-氢氧化钠水溶液 (8.51 mL, 34.0 mmol),并将混合物在50℃搅拌2 hr。使混合物冷却至室温,向其中加入10wt%-柠檬酸水溶液 (25.5 mL)和水 (55 mL),并将混合物在室温下搅拌1 hr。将沉淀的固体通过过滤收集,并在减压下干燥以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸 (2.05 g, 产率92%)。

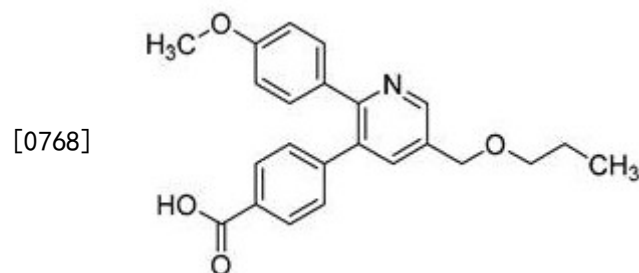
[0763] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.81-1.91 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.71 (3H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 7.18-7.24 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.81 (1H, br s)。

[0764] 步骤4-3: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸的晶体

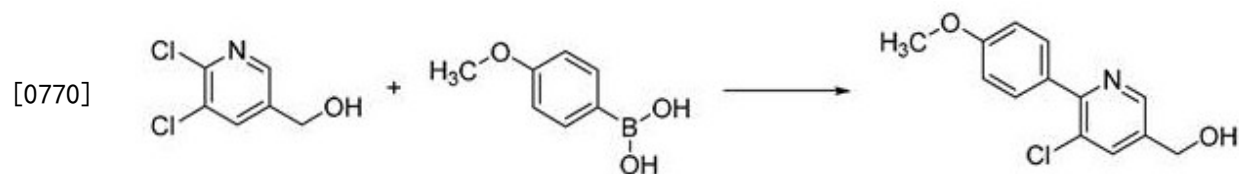
[0765] 向4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸 (50 mg)中加入2-丙醇 (0.300 mL),并将混合物在100℃搅拌以得到溶液。停止搅拌,并使混合物冷却至室温。将沉淀的固体通过过滤收集,并在减压下干燥以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酸的晶体 (36 mg, 产率72%)。

[0766] 制备实施例5

[0767] 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶-3-基)苯甲酸 (实施例118)的合成

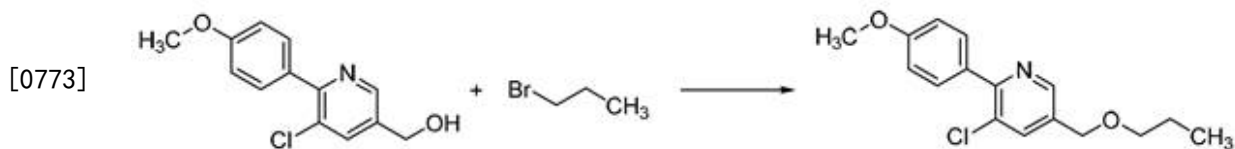


[0769] 步骤5-1: (5-氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)甲醇



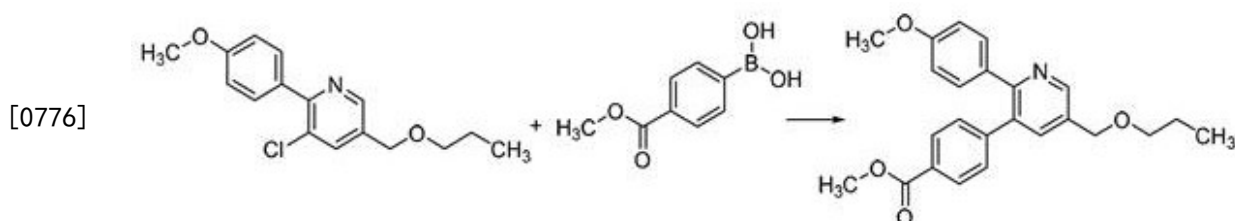
[0771] 向(5,6-二氯吡啶-3-基)甲醇 (200 mg, 1.12 mmol)和(4-甲氧基苯基)硼酸 (188 mg, 1.24 mmol)的混合物中加入甲苯 (5 mL)。在惰性气体气氛下,向其中依次加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (45.9 mg, 0.056 mmol)和2M-磷酸钾水溶液 (1.12 mL, 2.24 mmol),并将混合物在70℃搅拌1 hr。使混合物冷却至室温,并用水和乙酸乙酯稀释反应溶液并分离。有机层依次用水和饱和盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 = 2:1至1:2)纯化以得到(5-氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)甲醇 (250 mg, 产率89%)。

[0772] 步骤5-2: 3-氯-2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶



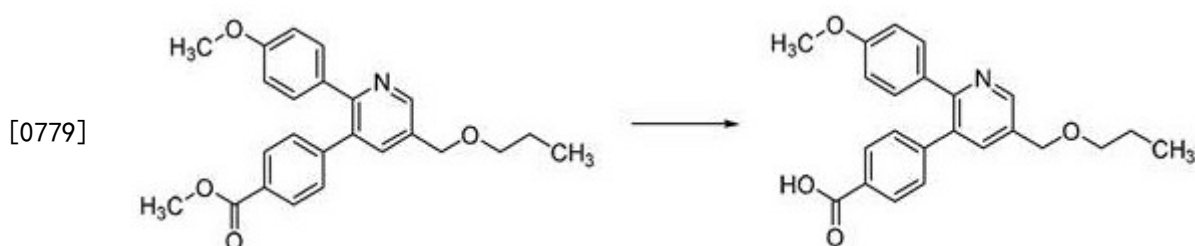
[0774] 在惰性气体气氛下,向氢化钠 (44.0 mg, 1.10 mmol)在四氢呋喃 (5 mL)中的悬浮液中依次加入1-溴丙烷 (0.455 mL, 5.01 mmol)和(5-氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)甲醇 (250 mg, 1.00 mmol)在四氢呋喃 (3 mL)中的溶液,并将混合物在100℃搅拌24 hr.使反应溶液冷却至室温,用水 (20 mL)稀释并用乙酸乙酯 (20 mL)萃取。有机层依次用水和饱和盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 =3:1至1:1)纯化以得到3-氯-2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶 (123 mg, 产率42%)。

[0775] 步骤5-3: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯



[0777] 在惰性气体气氛下,向3-氯-2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶 (50.0 mg, 0.171 mmol)、乙酸钯(II) (3.9 mg, 0.017 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (14.1 mg, 0.034 mmol)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (93.0 mg, 0.514 mmol)的混合物中依次加入甲苯 (2 mL)和2M-磷酸钾水溶液 (0.343 mL, 0.685 mmol),并将混合物在100℃搅拌2 hr.使反应溶液冷却至室温,用水 (10 mL)稀释并用乙酸乙酯 (50 mL)萃取。有机层依次用水和饱和盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过过滤除去硫酸钠,并在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 =2:1至1:2)纯化以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (47.4 mg, 产率70%)。

[0778] 步骤5-4: 4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶-3-基)苯甲酸



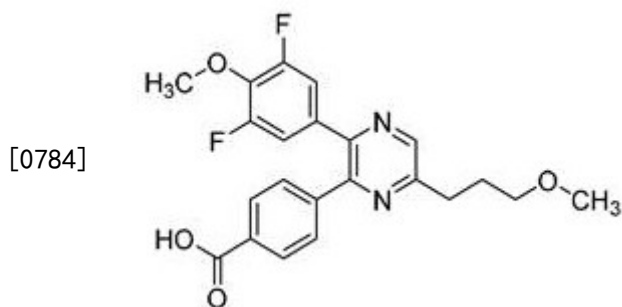
[0780] 向4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯 (47.4 mg, 0.121 mmol)在甲醇 (0.90 mL)中的溶液中加入4N-氢氧化钠水溶液 (0.182 mL, 0.726 mmol),并将混合物在50℃搅拌2 hr.使反应溶液冷却至室温,向其中加入10wt%-柠檬酸水溶液 (0.546 mL)和水 (2 mL),并搅拌混合物。将沉淀的固体通过过滤收集,并在减压下干燥以得到4-(2-(4-甲氧基苯基)-5-(丙氧基甲基)吡啶-3-基)苯甲酸 (43.5 mg, 产率95%)。

[0781] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 3.45

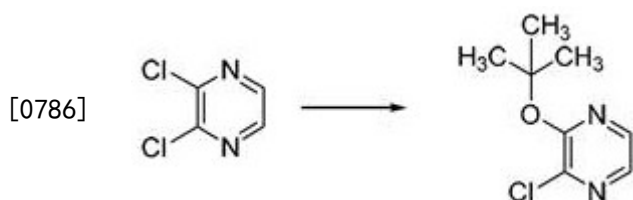
(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 13.01 (1H, br s)。

[0782] 制备实施例6

[0783] 4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸 (实施例67)的替代制备方法



[0785] 步骤6-1: 2-(叔丁氧基)-3-氯吡嗪

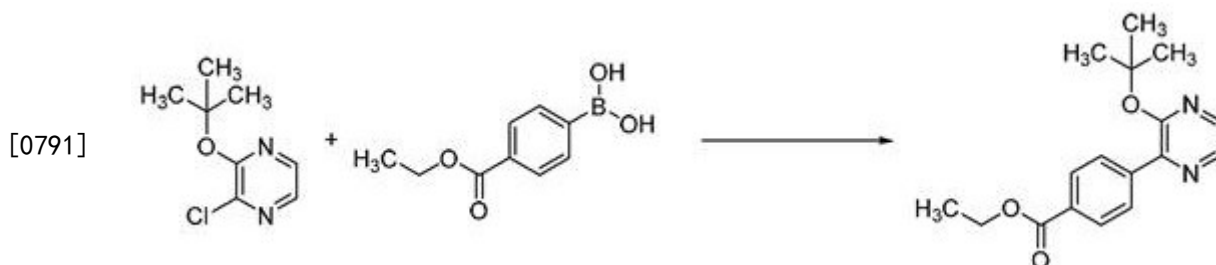


[0787] 在氮气气氛下,将2,3-二氯吡嗪 (150.0 g, 1007 mmol)溶于四氢呋喃 (450 mL),并在冰冷却下由滴液漏斗向其中滴加叔丁醇钾 (129.9 g, 1158 mmol)在四氢呋喃 (600 mL)中的溶液。用四氢呋喃 (150 mL)洗涤滴液漏斗,并向反应混合物中滴加洗涤溶液。在冰冷却下搅拌反应混合物1 hr,向其中加入水 (450 mL),并分离混合物。用10%盐水洗涤有机层以得到2-(叔丁氧基)-3-氯吡嗪在四氢呋喃中的溶液。将所得的2-(叔丁氧基)-3-氯吡嗪在四氢呋喃中的溶液用于下一步,视为产率100%。

[0788] 通过相同制备方法合成2-(叔丁氧基)-3-氯吡嗪在四氢呋喃中的溶液,浓缩并测量NMR。

[0789] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.60 (9H, s), 8.01 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

[0790] 步骤6-2: 4-(3-(叔丁氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯



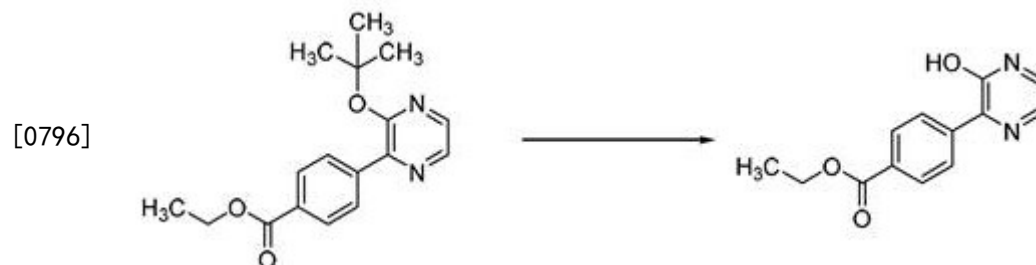
[0792] 在氮气气氛下,向2-(叔丁氧基)-3-氯吡嗪的四氢呋喃溶液(相当于1007 mmol)中加入(4-(乙氧基羰基)苯基)硼酸 (195.3 g, 1007 mmol)和四氢呋喃 (150 mL)。然后,向其中加入2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (8.27 g, 20.1 mmol)和乙酸钯(II)

(2.26 g, 10.1 mmol)。将反应体系在减压下脱气并用氮气替换。将该程序重复总计三次。在40℃历经约30 min向该混合物中滴加磷酸三钾 (363.3 g, 1712 mmol) 在水 (600 mL) 中的溶液。将反应混合物在相同温度下搅拌约1 hr,使其冷却并分离。用10%盐水 (600 mL) 洗涤有机层两次。向有机层中加入活性炭 (15.00 g),并将混合物在室温下搅拌2 hr。将活性炭通过过滤除去,并用四氢呋喃 (450 mL) 洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩直至体积变为400 mL以得到4-(3-(叔丁氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯在四氢呋喃中的溶液。将所得的4-(3-(叔丁氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯在四氢呋喃中的溶液用于下一步,视为产率100%。

[0793] 通过相同制备方法合成4-(3-(叔丁氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯在四氢呋喃中的溶液,浓缩至干燥,并通过过滤用乙醇/水 (2/1) 的混合溶剂收集固体,并测量NMR。

[0794] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.62 (9H, s), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.05 (2H, dt, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 8.14 (2H, dt, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

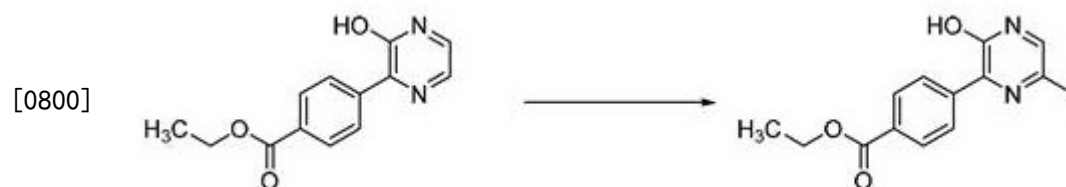
[0795] 步骤6-3: 4-(3-羟基吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯



[0797] 在氮气气氛下,向4-(3-(叔丁氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯的四氢呋喃溶液(相当于1007 mmol)中加入乙醇 (300 mL),然后在室温下向其中滴加4N 盐酸 (300 mL, 1200 mmol),并将混合物搅拌约1 hr。向反应悬浮液中加入水 (750 mL),并将混合物在室温下搅拌1 hr。再次向其中加入水 (750 mL),并将混合物在室温下搅拌2 hr。将沉淀的固体通过过滤收集,将所得固体用水/乙醇的混合溶剂 (4/1, 300 mL) 洗涤两次并在60℃在减压下干燥以得到4-(3-羟基吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯 (232.1 g, 950.6 mmol, 产率94.4%,来自2,3-二氯吡嗪)。

[0798] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 8.02 (2H, dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 8.46 (2H, dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 12.67 (1H, s)。

[0799] 步骤6-4: 4-(3-羟基-6-碘吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯



[0801] 在氮气气氛下,向4-(3-羟基吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯 (100 g, 409mmol) 中加入乙腈 (500 mL),然后向其中加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (31.2 g, 205 mmol)。在室温下历经约1 hr由滴液漏斗向该混合物中滴加N-碘代琥珀酰亚胺 (101 g, 450 mmol) 在乙腈 (750 mL) 中的溶液。用乙腈 (50 mL) 洗涤滴液漏斗,向反应混合物中滴加洗

涤溶液,并将混合物在室温下搅拌约2 hr。向反应悬浮液中滴加亚硫酸钠 (12.4 g, 123 mmol) 在水 (600 mL) 中的溶液,并将混合物搅拌20 min。然后,向其中滴加浓盐酸 (21.3 g, 205 mmol) 在水 (600 mL) 中的溶液,并将混合物在45至55℃搅拌30 min,然后在室温下搅拌约30 min。沉淀的固体通过过滤收集,并将所得固体用乙腈/水的混合溶剂 (1/2, 300 mL) 洗涤两次并在50℃在减压下干燥以得到4-(3-羟基-6-碘吡嗪-2-基) 苯甲酸乙酯 (135 g, 产率89.3%)。

[0802] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.98 (1H, br s), 8.03 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.85 (1H, s)。

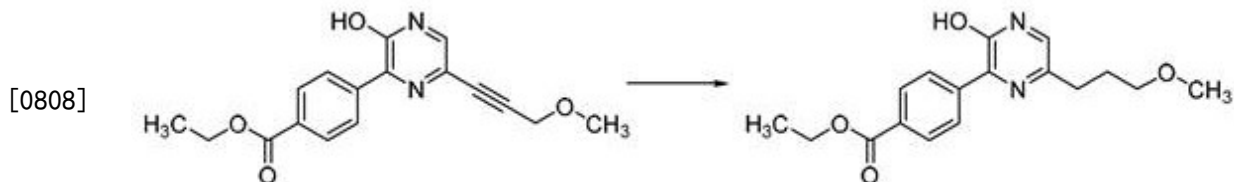
[0803] 步骤6-5: 4-(3-羟基-6-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-基) 苯甲酸乙酯



[0805] 在氮气气氛下,向4-(3-羟基-6-碘吡嗪-2-基) 苯甲酸乙酯 (200 g, 540 mmol) 中加入乙腈 (1200 mL),并向其中加入三乙胺 (164 g, 1621 mmol),然后向其中加入碘化亚铜(I) (4.12 g, 21.6 mmol)、三苯基膦 (2.83 g, 10.8 mmol) 和双(三苯基膦) 二氯化钯 (II) (3.79 g, 5.40 mmol)。将反应体系在减压下脱气并用氮气替换。将该程序重复总计三次。在40℃历经约1 hr向该混合物中滴加甲基炔丙基醚 (56.8 g, 810 mmol) 在乙腈 (200 mL) 中的溶液,并将混合物在相同温度下搅拌约2 hr。向反应混合物中加入乙腈 (600 mL),并在减压下浓缩混合物直至体积变为1000 mL。在40℃向残余物中滴加乙酸 (64.89 g, 1081 mmol),并将混合物在相同温度下搅拌1 hr,然后在室温下搅拌另外1 hr。沉淀的固体通过过滤收集,并用乙腈 (400 mL) 洗涤。将所得固体悬浮于乙腈 (1600 mL) 中,并将悬浮液在70℃搅拌1 hr,然后在室温下搅拌10 hr。所得固体通过过滤收集,用乙腈 (400 mL) 洗涤两次并在50℃在减压下干燥以得到4-(3-羟基-6-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-基) 苯甲酸乙酯 (121 g, 产率71.7%)。

[0806] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.34 (3H, s), 4.35 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.40 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.96 (1H, s)。

[0807] 步骤6-6: 4-(3-羟基-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基) 苯甲酸乙酯

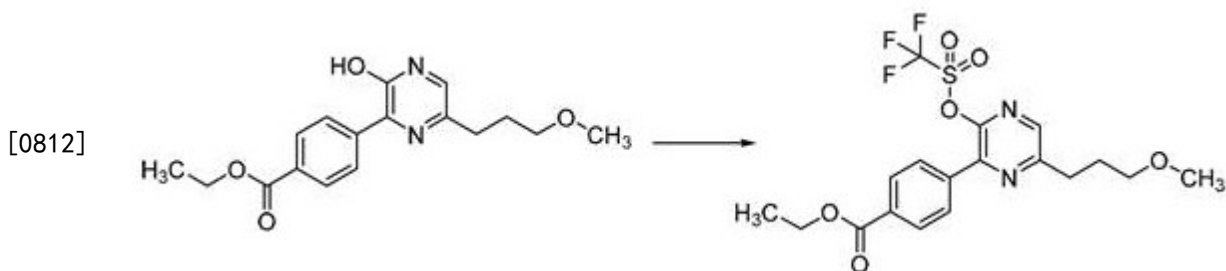


[0809] 在氮气气氛下,向4-(3-羟基-6-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-基) 苯甲酸乙酯 (30.0 g, 96.1 mmol) 中加入四氢呋喃 (360 mL),并向其中加入5%钯碳催化剂 (50%湿, 1.50 g)。用氢气替换反应体系,并将混合物在0.2 MPa氢气压力下搅拌4 hr。将5%钯碳催化剂通过过滤除去,并用四氢呋喃 (120 mL) 洗涤,并在减压下浓缩合并的滤液直至体积变为

150 mL。在40℃向残余物中滴加庚烷 (120 mL),并将混合物在相同温度下搅拌10 min。在45℃向其中滴加庚烷 (480 mL),并将混合物在相同温度下搅拌30 min,然后在室温下搅拌30 min。沉淀的固体通过过滤收集,并将所得固体用庚烷 (150 mL)洗涤并在50℃在减压下干燥以得到4-(3-羟基-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯 (28.0 g, 产率92.1%)。

[0810] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.34 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.84-1.91 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.38 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.37 (1H, s), 8.02 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.47 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.49 (1H, s)。

[0811] 步骤6-7: 4-(6-(3-甲氧基丙基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯

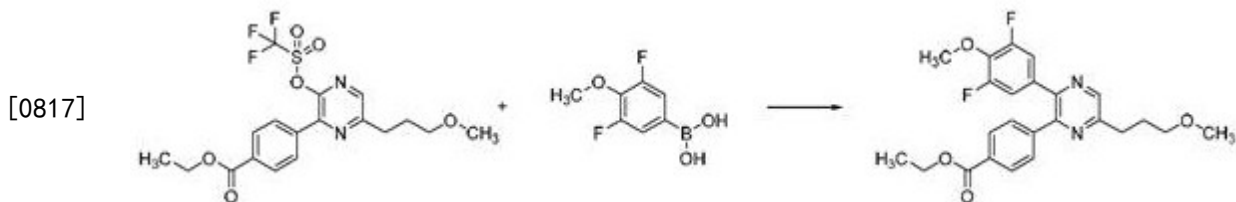


[0813] 在氮气气氛下,向磷酸氢二钾 (42.1 g, 242 mmol)在水 (85 mL)中的溶液中加入甲苯 (153 mL),并向其中加入4-(3-羟基-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯 (17.0 g, 53.7 mmol)。在5至10℃历经1 hr向该混合物中滴加三氟甲磺酸酐 (22.7 g, 80.5 mmol),并将混合物在相同温度下搅拌1 hr。分离反应混合物,并用20%盐水 (68 g)洗涤有机层以得到4-(6-(3-甲氧基丙基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯在甲苯中的溶液。将所得的4-(6-(3-甲氧基丙基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯在甲苯中的溶液用于下一步,视为产率100%。

[0814] 通过相同制备方法合成4-(6-(3-甲氧基丙基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯在甲苯中的溶液,浓缩至干燥,并将残余物通过硅胶色谱法 (己烷:乙酸乙酯 =4:1)纯化,并测量NMR。

[0815] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.97-2.04 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 8.00 (2H, dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 8.15 (2H, dt, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 8.53 (1H, s)。

[0816] 步骤6-8: 4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯

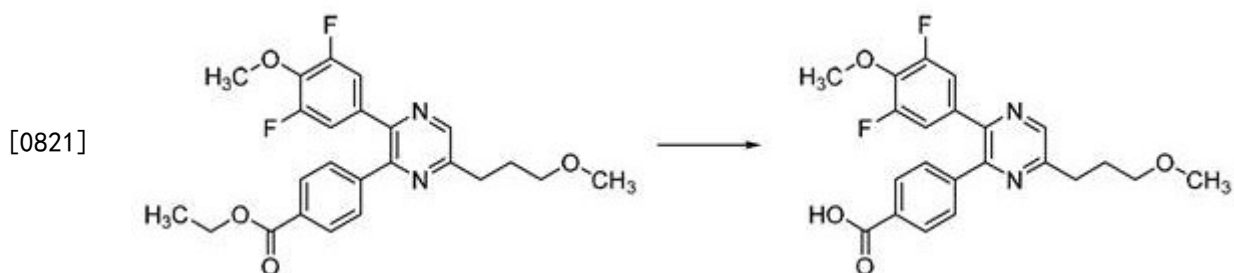


[0818] 在氮气气氛下,向4-(6-(3-甲氧基丙基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯在甲苯中的溶液 (相当于53.7 mmol)中加入四氢呋喃 (34 mL),向其中加

入(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)硼酸 (12.1 g, 64.5 mmol),并用四氢呋喃 (17 mL)洗涤所用容器。向其中加入双(三苯基膦)二氯化钯(II) (0.377 g, 0.537 mmol),并将反应体系在减压下脱气并用氮气替换。在70℃历经2 hr向该混合物中滴加磷酸三钾 (13.7 g, 64.5 mmol) 在水 (65 mL) 中的溶液,并将混合物在相同温度下搅拌2 hr。分离反应混合物,并将有机层用20%盐水 (68 g)洗涤两次,并在减压下浓缩直至体积变为68 mL。向残余物中加入甲苯直至体积变为136 mL,向其中加入活性炭 (3.4 g) 和金属净化剂 (Fuji Silysia Chemical Ltd, SCAVENGER SH SILICA, 1.0 g),并将混合物在室温下搅拌2 hr。活性炭和金属净化剂通过过滤除去并用甲苯 (51 mL) 洗涤。在减压下浓缩合并滤液,向残余物中加入2-丙醇 (102 mL),并在减压下浓缩混合物。重复该程序总计两次。向残余物中加入2-丙醇直至体积变为85 mL,并将混合物在室温下搅拌1 hr,然后在冰冷却下搅拌2 hr。沉淀的固体通过过滤收集,用冷2-丙醇 (51 mL) 洗涤并在50℃在减压下干燥以得到4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯 (21.9 g, 产率92.1%)。

[0819] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.96-2.03 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.42 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.57 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.96 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 8.66 (1H, s)。

[0820] 步骤6-9: 4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸



[0822] 在氮气气氛下,向4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸乙酯 (5.0 g, 11.3 mmol) 中加入乙醇 (15 mL),向其中加入2N 氢氧化钠水溶液 (7.5 mL, 15.0 mmol),并将混合物在40℃搅拌1.5 hr。反应混合物通过0.45 μM 薄膜过滤器过滤,并用乙醇/水的混合溶剂 (3/1.4, 22 mL) 洗涤。在室温下向合并滤液中滴加3N 盐酸 (5.5 mL, 16.5 mmol),并将混合物在室温下搅拌0.5 hr。在35℃向该混合物中滴加水 (10 mL),并将混合物在相同温度下搅拌30 min,然后在室温下搅拌约2 hr。沉淀的固体通过过滤收集,所得固体依次用乙醇/水的混合溶剂 (1/2, 22.5 mL) 和水 (30 mL) 洗涤并在50℃在减压下干燥以得到4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)苯甲酸 (4.45 g, 产率95.1%)。

[0823] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.96-2.03 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.42 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.95 (3H, s), 7.07-7.14 (2H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.66 (1H, s), 13.11 (1H, s)。

[0824] 其他实施例的化合物根据上述一般制备方法或通过制备实施例方法类似的方法,根据需要使用其他已知方法获得。实施例1至153的化合物的结构式和性质数据示于下表1-1至表1-20中。表中标有“-COOH”的MS值是指脱羧后的片段值。

表1-1

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
1		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (2H, td, J = 14.8, 7.5 Hz), 1.68-1.77 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.74 (3H, s), 6.87 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.29 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.49 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.88 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.59 (1H, t, J = 4.9 Hz), 13.01 (1H, br s).	363	361
2		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.73 (3H, s), 6.72 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 6.76 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.81 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 8.61 (1H, s), 13.00 (1H, br s).	377	375
3		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.43 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.76 (3H, s), 6.71 (1H, dd, J = 12.3, 2.5 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.43-7.51 (3H, m), 7.84 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 8.64 (1H, s), 13.04 (1H, br s).	381	379
4		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (2H, td, J = 14.9, 7.4 Hz), 1.70 (2H, dt, J = 15.8, 7.0 Hz), 1.98 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.70 (3H, s), 6.78-6.84 (2H, m), 7.21-7.29 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.78 (1H, s), 8.62 (1H, s), 12.97 (1H, br s).	377	375
5		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31-1.43 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.72 (3H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 10.4, 1.4 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 8.66 (1H, s), 13.37 (1H, br s).	381	379
6		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.58 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.90 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.32 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.58 (1H, s), 12.66 (1H, br s).	393	391
7		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.45-7.50 (4H, m), 7.84-7.89 (4H, m), 8.67 (1H, s), 13.03 (2H, br s).	377	375
8		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32-1.43 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.75 (3H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99-7.07 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 7.49 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.88 (2H, dt, J = 8.4, 1.7 Hz), 8.57 (1H, s), 13.02 (1H, br s).	377	375

[0825]

表1-2

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
9		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.69 (1H, s), 13.08 (1H, s).	358	356
10		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.16 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 8.8, 5.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, s), 13.05 (1H, br s).	351	349
11		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31-1.44 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.82 (3H, s), 7.03-7.12 (2H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, s), 13.05 (1H, br s).	381	379
12		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.61-1.68 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 2.31 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.66 (3H, s), 6.70 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.09 (2H, dt, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.21 (2H, dt, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.86 (2H, dt, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.36 (1H, s), 12.97 (1H, br s).	360	358
13		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.69 (1H, s), 13.09 (1H, br s).	401	399
14		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.75 (3H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22-7.35 (4H, m), 7.78 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, s), 13.32 (1H, br s).	381	379
15		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.79 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, s), 12.81 (1H, br s).	407	405
16		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31-1.45 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.83 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.45-7.54 (3H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, s), 13.09 (1H, br s).	397	395

[0826]

表1-3

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
17		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.90 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.63 (1H, s), 13.09 (1H, br s).	388	386
18		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.19 (2H, dt, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.30 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.85 (2H, dt, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.93 (1H, br s).	362	360
19		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.66-1.79 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.87 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48-7.53 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, s), 13.06 (1H, br s).	431	429
20		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.56-1.63 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.75 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.60 (1H, s), 13.05 (1H, br s).	393	391
21		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31-1.44 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.93 (3H, s), 7.08 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.64 (1H, s), 13.11 (1H, br s).	399	397
22		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 2.80-3.00 (8H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.66 (1H, s), 13.04 (1H, br s).	404	402
23		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32-1.46 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.67 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.69 (1H, s), 13.11 (1H, br s).	431	429
24		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.70 (1H, s), 13.08 (1H, br s).	419	417

[0827]

表1-4

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
25		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31-1.39 (2H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.69 (3H, s), 6.76-6.79 (2H, m), 7.16 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.57 (1H, d, J = 9.9 Hz), 13.03 (1H, br s).	378	380
26		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.68 (1H, s), 13.07 (1H, br s).	415	413
27		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.70 (1H, s), 13.13 (1H, br s).	435	433
28		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.96-8.03 (2H, m), 8.74 (1H, s), 13.09 (1H, br s).	469	467
29		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.56-1.63 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.50 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 8.69 (1H, s), 13.07 (1H, br s).	429	431
30		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.79 (3H, s), 6.93-6.96 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 12.7, 2.1 Hz), 7.32 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.88 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.00 (1H, br s).	378	380
31		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.45 (2H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.37-7.42 (4H, m), 7.50 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.91 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.66 (1H, s), 13.07 (1H, br s).	367	365
32		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.77-1.70 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.13 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.54 (2H, t, J = 8.7 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.52 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.90 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.58 (1H, s), 13.02 (1H, s).	375	373

[0828]

表1-5

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
33		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.69 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.19 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.50 (2H, dt, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.89 (2H, dt, J = 8.4, 1.7 Hz), 8.57 (1H, s), 9.69 (1H, s), 13.03 (1H, br s).	349	347
34		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.66-0.69 (2H, m), 0.92-0.98 (5H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.87-1.92 (1H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.25 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.50 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.89 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.62 (1H, s), 13.04 (1H, s).	373	371
35		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.54-1.63 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20 (3H, s), 3.34 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.93 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.64 (1H, s), 13.10 (1H, br s).	429	427
36		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.73-1.85 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.69 (1H, s), 13.08 (1H, br s).	387	385
37		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.70-1.82 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.74 (3H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, s), 13.04 (1H, br s).	349	347
38		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.58 (2H, s), 3.75 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.31-7.36 (4H, m), 8.54 (1H, s), 12.35 (1H, s).	377	331 (-COOH)
39		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.36-1.46 (2H, m), 1.53-1.61 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.68 (3H, s), 6.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.41 (1H, s), 12.98 (1H, br s).	376	374
40		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (2H, dt, J = 8.6, 1.7 Hz), 8.63 (1H, s), 13.04 (1H, s).	347	345

[0829]

表1-6

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
41		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.61-1.71 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 9.7 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, dd, J = 6.7, 2.1 Hz), 7.19 (2H, dd, J = 6.8, 2.2 Hz), 7.30 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.85 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.97 (1H, br s).	346	348
42		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.86-1.00 (2H, m), 1.08-1.35 (4H, m), 1.47-1.81 (7H, m), 2.67 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.00 (1H, br s).	416	414
43		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.81-1.92 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.36-3.53 (6H, m), 3.71 (3H, s), 4.56 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.97 (1H, br s).	408	406
44		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.32-1.47 (1H, m), 1.49-1.74 (5H, m), 1.89 (4H, dd, J = 8.8, 6.5 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.75 (1H, s), 6.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.96 (1H, br s).	418	416
45		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.87 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.28-1.36 (4H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.19 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.30 (2H, dd, J = 6.6, 1.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.97 (1H, br s).	374	376
46		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.17-1.58 (5H, m), 1.65-1.90 (5H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.00 (1H, s).	388	386
47		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92-1.22 (5H, m), 1.55-1.67 (6H, m), 2.55 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, dt, J = 9.5, 2.4 Hz), 7.19 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.13 (1H, br s).	400	402
48		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.9 Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.47 (6H, s), 1.69-1.77 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.76 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30-7.38 (6H, m), 8.53 (1H, s), 12.36 (1H, s).	405	359 (-COOH)

[0830]

表1-7

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
49		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, s), 13.05 (1H, br s).	389	387
50		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.19-4.26 (4H, m), 6.74-6.79 (2H, m), 6.92 (1H, br s), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, s), 13.07 (1H, br s).	391	389
51		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.42-1.53 (2H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.38-3.46 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.38 (1H, br s), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.97 (1H, br s).	378	376
52		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.03-0.11 (2H, m), 0.37-0.45 (2H, m), 0.66-0.80 (1H, m), 1.54 (2H, dd, J = 15.4, 7.1 Hz), 2.74 (2H, dd, J = 14.4, 6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.99 (1H, br s).	374	372
53		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.50-1.57 (2H, m), 1.61-1.67 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.49 (1H, br s), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.7 Hz), 13.00 (1H, br s).	418	416
54		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.20-1.32 (2H, m), 1.55-1.67 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.09-2.16 (2H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 13.00 (1H, br s).	418	416
55		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (9H, s), 1.33-1.43 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.62 (1H, s), 13.08 (1H, br s).	389	387
56		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.7 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.7 Hz), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.99 (1H, br s).	334	332

[0831]

表1-8

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
57		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.99-3.10 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.99 (1H, br s).	348	346
58		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.87-1.99 (1H, m), 2.56 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.99 (1H, br s).	362	360
59		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.58-1.87 (6H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.99 (1H, br s).	374	372
60		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.74-1.83 (4H, m), 2.88-2.99 (1H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.94-4.01 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.59 (1H, br s), 12.91 (1H, br s).	390	388
61		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.75-1.84 (2H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.51-4.56 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (1H, br s), 12.99 (1H, br s).	364	362
62		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.66-2.79 (2H, m), 2.93 (2H, dd, J = 9.8, 6.4 Hz), 3.71 (3H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.01 (1H, br s).	402	400
63		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.06-1.22 (2H, m), 1.40-1.70 (6H, m), 1.70-1.85 (3H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.01 (1H, br s).	402	400
64		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.90 (3H, d, J = 1.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 11.9, 2.0 Hz), 7.29 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.65 (1H, s), 13.09 (1H, br s).	415	413

[0832]

表1-9

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
65		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.82 (3H, s), 7.42 (2H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.65 (1H, s), 13.13 (1H, br s).	431	429
66		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.71-1.83 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.93 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.64 (1H, s), 13.11 (1H, br s).	385	383
67		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.92-2.02 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.93 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.64 (1H, s), 13.10 (1H, s).	415	413
68		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29-1.39 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 3.90 (3H, s), 6.95 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.90 (2H, dd, J = 6.5, 1.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.04 (1H, br s).	396	398
69		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.78 (3H, s), 6.95 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 8.65 (1H, s), 14.03 (1H, s).	399	353 (-COOH)
70		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34-1.43 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.76 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.86-6.91 (4H, m), 7.35-7.31 (4H, m), 8.49 (1H, s), 13.02 (1H, s).	393	391
71		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.43 (2H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.23 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.75 (3H, s), 6.87 (2H, dt, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 8.50 (1H, s).	391	389
72		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34-1.42 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.22 (2H, br s), 3.76 (3H, s), 6.91 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.03-7.10 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.35 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 8.53 (1H, s).	395	349 (-COOH)

[0833]

表1-10

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
73		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.99 (1H, br s).	378	376
74		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.60 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.63 (1H, s), 13.09 (1H, br s).	361	359
75		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.69-1.81 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46-7.53 (4H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.67 (1H, s), 13.11 (1H, br s).	417	415
76		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32-1.40 (2H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 3.31 (2H, dd, J = 12.8, 6.8 Hz), 3.74 (3H, d, J = 0.7 Hz), 6.86 (2H, dd, J = 8.9, 2.9 Hz), 7.28 (2H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.74 (1H, br s), 9.07 (1H, s).	405	403
77		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.83-1.92 (2H, m), 2.70-2.76 (2H, m), 3.38-3.46 (4H, m), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.98 (1H, br s).	392	390
78		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.36 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.01 (1H, br s).	350	348
79		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.43 (2H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.61 (1H, s), 13.04 (1H, s).	375	373
80		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.16-1.26 (2H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.58-1.73 (4H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.67 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, dt, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.19 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.30 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.97 (1H, br s).	386	388

[0834]

表1-11

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
81		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.70-1.86 (4H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, dt, J = 9.5, 2.4 Hz), 7.18 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.29 (2H, dt, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.97 (1H, br s).	372	374
82		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32-1.43 (2H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.00 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, s), 13.13 (1H, br s).	377	375
83		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.42 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.75 (3H, s), 6.89 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.32 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, s), 12.92 (1H, br s).	377	375
84		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.84-1.93 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.25 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.99 (1H, br s).	378	376
85		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.50-1.65 (3H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.99 (1H, br s).	376	374
86		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.27 (3H, s), 4.39 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, s), 13.02 (1H, br s).	377	375
87		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.04 (2H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.64 (1H, s), 13.06 (1H, br s).	372	370
88		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, s), 13.04 (1H, br s).	375	373

[0835]

表1-12

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
89		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.67-1.80 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.19-4.28 (1H, m), 4.59 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.90 (2H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, s), 13.05 (1H, br s).	389	387
90		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.45 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 73.5 Hz), 7.42 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.51 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.90 (2H, dt, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.65 (1H, s), 13.07 (1H, s).	399	397
91		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31-1.44 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.74 (3H, d, J = 3.7 Hz), 6.83-6.92 (3H, m), 6.97 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, s).	379	377
92		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.75 (3H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29-7.37 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, s), 13.47 (1H, br s).	397	395
93		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31-1.44 (2H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 2.49-2.54 (2H, m), 2.82 (4H, t, J = 7.6 Hz), 3.75 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.1, 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.55 (1H, s), 12.23 (1H, br s).	409	407
94		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.83-1.90 (2H, m), 2.51-2.55 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.25 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (3H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.17-7.20 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.5 Hz), 12.12 (1H, br s).	406	404
95		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.83-1.92 (2H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.25 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.91 (3H, s), 6.91-6.99 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.13 (1H, s).	442	440
96		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.24-0.30 (2H, m), 0.47-0.54 (2H, m), 1.00-1.11 (1H, m), 2.60 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.73 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.99 (1H, br s).	360	358

[0836]

表1-13

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
97		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.95-2.02 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.25 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.94 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.9 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, s), 12.14 (1H, s).	443	441
98		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.06-2.19 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 7.10 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.61 (1H, s), 13.07 (1H, br s).	399	397
99		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (6H, t, J = 5.4 Hz), 1.86-1.99 (1H, m), 2.57 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.90 (3H, s), 6.96 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.97 (1H, br s).	398	396
100		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.19-1.41 (6H, m), 1.56-1.69 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.71 (3H, s), 6.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.1 Hz).	390	388
101		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.70 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14-7.23 (3H, m), 7.23-7.36 (6H, m), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.01 (1H, br s).	396	394
102		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.91 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.27 (3H, s), 3.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.99 (1H, br s).	364	362
103		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.61-1.71 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.90 (3H, s), 6.95 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.34 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.90 (2H, dt, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.04 (1H, br s).	382	384
104		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.88-2.00 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (3H, s), 4.06 (2H, q, J = 9.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 13.04 (1H, br s).	446	444

[0837]

表1-14

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
105		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 2.98 (4H, s), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.17-7.23 (3H, m), 7.25-7.34 (6H, m), 7.66 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (1H, s), 13.05 (1H, br s).	410	408
106		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.83-1.94 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.26 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.80 (3H, s), 6.93-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, s), 13.04 (1H, br s).	396	394
107		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.83-1.94 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.25 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.91 (3H, s), 6.96 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 13.09 (1H, br s).	414	412
108		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.82-1.92 (2H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.25 (3H, s), 3.37 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.81 (3H, s), 7.00-7.14 (5H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 12.13 (1H, br s).	424	422
109		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.95-2.02 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.92 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.25 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.95 (3H, s), 7.12 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, s), 12.96 (1H, s).	429	427
110		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31-1.42 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.81 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.74 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.03 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.52 (1H, s).	391	389
111		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.78 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.73 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.57 (1H, s), 12.92 (1H, br s).	391	389
112		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.93-2.03 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.94 (3H, s), 7.13 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 11.7, 1.5 Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.67 (1H, s), 13.38 (1H, br s).	433	431

[0838]

表1-15

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
113		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.93-2.02 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.83 (3H, s), 7.07-7.15 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.32 (1H, dt, J = 15.0, 5.5 Hz), 7.80 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.63 (1H, s), 13.37 (1H, br s).	415	413
114		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31-1.42 (2H, m), 1.58-1.68 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.73 (3H, s), 6.82 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.21-7.23 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 12.84 (1H, br s).	376	374
115		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.82-1.91 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.72 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.90 (3H, s), 6.97 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.90 (1H, br s).	428	426
116		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.81-1.91 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.71 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.18-7.24 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.81 (1H, br s).	392	390
117		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.11 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.80 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.93 (3H, s), 7.10 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.65 (1H, s), 13.10 (1H, s).	415	413
118		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 3.45 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.01 (1H, br s).	378	376
119		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.86-1.97 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.21 (3H, s), 3.39-3.51 (6H, m), 3.75 (3H, s), 6.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.15 (1H, br s), 8.68 (1H, d, J = 1.8 Hz), 13.04 (1H, br s).	422	420
120		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.82-1.92 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.72 (3H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.64-7.70 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.39 (1H, br s).	412	410

[0839]

表1-16

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
121		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.96-2.03 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.25 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.96 (3H, s), 7.17 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.68 (1H, s), 13.52 (1H, s).	449	447
122		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.82-1.92 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.91 (3H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.42 (1H, br s).	446	448
123		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.51-1.74 (4H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.22 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.5 Hz), 12.99 (1H, br s).	392	390
124		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.82-1.91 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.91 (3H, s), 6.70 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.37 (1H, br s), 14.00 (1H, br s).	430	428
125		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.50-1.59 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20 (3H, s), 3.34 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.72 (3H, s), 6.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65-7.69 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.39 (1H, br s).	426	424
126		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.50-1.59 (2H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.20 (3H, s), 3.33 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.71 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.19-7.23 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.81 (1H, br s).	406	404
127		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.49-1.58 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 2.47-2.53 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20 (3H, s), 3.33 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.71 (3H, s), 6.77 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.15 (1H, br s).	420	418
128		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.49-2.55 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.44 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.90 (3H, s), 6.94 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.15 (1H, br s).	442	420

[0840]

表1-17

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
129		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.52-1.72 (4H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.21 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.91 (3H, s), 6.94-6.99 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 13.06 (1H, br s).	428	426
130		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.50-1.73 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.22 (3H, s), 3.35 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.91 (3H, s), 6.94-7.01 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (1H, br s), 7.70 (1H, br s), 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54 (1H, br s), 12.90 (1H, br s).	442	440
131		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.50-1.75 (4H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.32-3.38 (2H, m), 3.93 (3H, s), 6.97-7.06 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, br s), 7.71-7.77 (2H, m), 8.56 (1H, br s), 13.46 (1H, br s).	462	460
132		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.50-1.73 (4H, m), 2.50-2.56 (2H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.21 (3H, s), 3.31-3.37 (2H, m), 3.91 (3H, s), 6.91-7.00 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.7 Hz), 12.13 (1H, br s).	456	454
133		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.49 (3H, s), 3.10 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.93 (3H, s), 7.11 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, s), 12.96 (1H, br s).	429	427
134		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.45 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.79 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.93 (3H, s), 7.08 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.58 (1H, s), 12.07 (1H, br s).	443	441
135		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.56-1.63 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.94 (3H, s), 7.11 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, s), 12.96 (1H, s).	443	441
136		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.56-1.63 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.94 (3H, s), 7.11 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, s), 12.96 (1H, s).	463	461

[0841]

表1-18

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
137		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.49 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.73 (3H, s), 6.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.84 (1H, s).	392	390
138		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.47 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.74 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 13.41 (1H, s).	412	410
139		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.51 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.73 (3H, s), 6.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.18 (1H, s).	406	404
140		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.91 (3H, s), 6.97 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.06 (1H, s).	414	412
141		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.51 (3H, s), 2.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.43-3.49 (2H, m), 3.66 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.92 (3H, s), 6.96-7.07 (3H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 8.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.91 (1H, br s).	428	426
142		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.10 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.46 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.93 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, s), 8.59 (1H, s), 13.47 (1H, s).	448	446
143		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.20-7.26 (3H, m), 7.70 (2H, dd, J = 5.1, 3.0 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.82 (1H, br s).	392	390
144		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.50-1.61 (2H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.44 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.09 (1H, br s).	406	404

[0842]

表1-19

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
145		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 3.46 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.99 (1H, br s).	414	412
146		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.45 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.96 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.12 (1H, br s).	442	440
147		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.91 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 8.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.89 (1H, br s).	428	426
148		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.56-1.63 (2H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.83-2.89 (4H, m), 3.21 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.94 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.58 (1H, s), 12.13 (1H, s).	457	455
149		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.07-2.18 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 7.10 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.59 (1H, s), 12.91 (1H, br s).	413	411
150		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.06-2.17 (1H, m), 2.52 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.93 (3H, s), 7.08 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.53 (1H, s), 12.13 (1H, br s).	427	425
151		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.5 Hz), 2.07-2.19 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.94 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.62 (1H, s), 13.50 (1H, br s).	433	431
152		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.95 (3H, s), 7.11 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, s), 12.95 (1H, s).	413	411

表1-20

Ex.	结构	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
153		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34-1.43 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.83-2.88 (4H, m), 3.94 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.58 (1H, s), 12.12 (1H, s).	427	425

[0845] 本发明的制剂实施例包括以下制剂。然而,本发明不受这种制剂实施例的限制。

[0846] 制剂实施例1 (胶囊剂的制备)

[0847]	1) 实施例1的化合物	30 mg
[0848]	2) 微晶纤维素	10 mg
[0849]	3) 乳糖	19 mg
[0850]	4) 硬脂酸镁	1 mg

[0851] 将1)、2)、3)和4)混合并填充在明胶胶囊中。

[0852] 制剂实施例2 (片剂的制备)

[0853]	1) 实施例1的化合物	10 g
[0854]	2) 乳糖	50 g
[0855]	3) 玉米淀粉	15 g
[0856]	4) 羧甲基纤维素钙	44 g
[0857]	5) 硬脂酸镁	1 g

[0858] 用水揉捏总量的1)、2)、3)和30 g的4),真空干燥并过筛。将筛分的粉末与14 g的4)和1 g的5)混合,并通过压片机将混合物压片。以此方式,获得每片含有10 mg实施例1化合物的1000片片剂。

[0859] 测试实施例1: 人GLUT9抑制活性的评价

[0860] 下文显示了一种使用由Uricase/Hyper转导的人GLUT9表达细胞来测量GLUT9抑制活性的方法。基于GLUT9转运的标记尿酸($[^{14}\text{C}]$ 尿酸)的细胞内摄取量,计算测试化合物的GLUT9抑制活性(IC_{50} 值)。

[0861] 1. 人GLUT9表达质粒的制备

[0862] 使用PrimeSTAR MAX DNA聚合酶(Takara Bio)通过PCR方法扩增人GLUT9S编码区(NM_001001290.1)。使得到的PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳,并通过QIAquick凝胶提取试剂盒(QIAGEN)纯化期望大小的PCR产物。接着,使用限制酶SalI和EcoR V使pEBMulti-Bsd载体(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)进行消化,并使用In-Fusion HD克隆试剂盒(Takara Bio)使其通过In-Fusion反应与含有GLUT9S的PCR产物连接。在In-Fusion反应溶液中转化XL10-Gold感受态细胞(Agilent Technologies),并将获得的转染子在添加杀稻瘟菌素S HCl (Thermo Fisher Scientific)的LB培养基中振荡培养过夜。使用EndoFree质粒试剂盒(Takara Bio)从收集的转染子制备人GLUT9表达质粒DNA。

[0863] 2. 人GLUT9稳定表达细胞的建立

[0864] 将HEK293T细胞(American Type Culture Collection, DS Pharma Biomedical)以 1×10^6 个细胞/孔接种于6孔板中。第二天,如下通过使用Lipofectamine 3000试剂(Thermo Fisher Scientific)转染人GLUT9表达质粒。用Opti-MEM (125 μL , Thermo Fisher Scientific)稀释Lipofectamine 3000试剂(5 μL)。单独地,用Opti-MEM (125 μL)稀释质粒DNA (2.5 μg),并向其中加入P3000试剂(5 μL)。将所得溶液与先前得到的稀释溶液混合,并将混合物在室温下静置5 min,并加入到细胞中。第二天,将转染的细胞稀释并以 4×10^5 个细胞/孔再接种于6孔板中,并且在30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 杀稻瘟菌素S HCl存在下进行药物选择,从而建立杀稻瘟菌素抗性人GLUT9稳定表达细胞系。通过以类似的方式将pEBMulti-Bsd载体引入HEK293T细胞中制备模拟细胞。

[0865] 3. Uricase/Hyper表达质粒的制备

[0866] Uricase/Hyper表达质粒通过将源自黄曲霉的尿酸酶基因和pHyPer-Cyto载体(Evrogen) HyPer基因的编码区连接到pEBMulti-Hyg载体(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 然后将其引入来制备。制备方法参照Gout and Nucleic Acid Metabolism 2013, 37(2), 93-101进行, 并且本文制备了甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-丝氨酸的七个重复接头序列。

[0867] 4. 人GLUT9-Uricase/Hyper共表达细胞的制备

[0868] 以每225cm²烧瓶 3.6×10^7 个细胞接种人GLUT9稳定表达细胞。第二天, 如下通过使用Lipofectamine 3000试剂转染Uricase/Hyper表达质粒。用Opti-MEM (750 μ L) 稀释Lipofectamine 3000试剂(40 μ L)。单独地, 用Opti-MEM (750 μ L) 稀释质粒DNA (20 μ g), 并向其中加入P3000试剂(40 μ L)。将所得溶液与先前获得的稀释溶液混合, 并将混合物在室温下静置5 min, 并加入细胞中。第二天, 收集转染的细胞以制备人GLUT9- Uricase/Hyper共表达细胞。

[0869] 5. GLUT9抑制活性的评价

[0870] 将Uricase/Hyper瞬时转染的人GLUT9稳定表达细胞或模拟细胞(空白)以 1.6×10^5 个细胞/孔接种在96孔板(Corning)中, 并在37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂下培养过夜。将含10%胎牛血清(Lifetechnology)和100单位/ml青霉素/100 μ g/ml链霉素(GIBCO)的D-MEM/高葡萄糖(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)用作培养基。将高K⁺缓冲液(129.8 mM KCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.2 mM MgSO₄·7H₂O, 1.3 mM CaCl₂·2H₂O, 25 mM HEPES, pH 7.4, 含1 M Tris)与培养基等量混合以制备测定缓冲液。除去每个孔中的培养基, 并以50 μ l/孔向其中加入用测定缓冲液稀释的测试化合物溶液(最终1% DMSO), 并将混合物在室温下静置30至60 min。对于溶剂对照和空白, 以50 μ l/孔加入仅含DMSO的测定缓冲液, 并将混合物在室温下静置30至60 min。另外, 以15 μ l/孔向每个孔中加入用测定缓冲液稀释的尿酸溶液(含有[¹⁴C]尿酸作为示踪剂)(最终300 μ M尿酸), 并在室温下进行摄取反应6 min。反应完成后, 以150 μ l/孔用冰冷的洗涤缓冲液(含0.01%牛血清白蛋白的汉克平衡盐溶液)洗涤细胞3次, 并以25 μ l/孔向其中加入0.1N NaOH水溶液以溶解细胞。以150 μ l/孔向其中加入MicroScint-20 (Perkin-Elmer), 摇动板, 并通过TopCount NXT (Perkin-Elmer)测量[¹⁴C]的CPM。

[0871] 数据通过从每个处理孔中CPM的平均值中扣除空白孔中CPM的平均值获得。由下式计算各浓度的测试化合物的抑制率: $[(A-B)/A] \times 100$, A是溶剂对照的数据, B是测试化合物处理的数据。通过将各浓度的测试化合物的抑制率应用于对数曲线获得测试化合物的IC₅₀值(50%抑制浓度)。

[0872] 结果示于表2-1至表2-6中。关于表中的实施例7、15、22、33、47、54、60和76, 其中示出了在10 μ M化合物下的GLUT9抑制率。

表2-1

实施例	人GLUT9抑制活性 (IC ₅₀ 值(μM))
1	0.0807
2	0.9461
3	0.1341
4	0.6124
5	0.0626
6	0.1409
7	9%抑制，在10 μM下
8	0.1504
9	0.4831
10	1.7769
11	0.0659
12	5.0637
13	0.2188
14	0.0914
15	5%抑制，在10 μM下
16	0.0819
17	0.6922
18	0.0942
19	3.0737
20	0.1198
21	0.0607
22	9%抑制，在10 μM下
23	0.9916
24	0.1342
25	0.0837
26	0.1543
27	0.2548
28	4.2515
29	0.1578
30	0.0892

[0873]

表2-2

实施例	人GLUT9抑制活性 (IC ₅₀ 值(μM))
31	0.1336
32	0.0888
33	28%抑制, 在10 μM下
34	0.1241
35	0.1193
36	0.1891
37	0.1106
38	0.8652
39	1.4456
40	0.3405
41	0.0890
42	6.5049
43	7.1322
44	1.6522
45	0.0506
46	2.7530
47	47%抑制, 在10 μM下
48	7.1178
49	0.2005
50	0.1333
51	0.9618
52	0.1186
53	0.4600
54	43%抑制, 在10 μM下
55	3.9895
56	0.1798
57	0.3443
58	0.0520
59	0.1315
60	45%抑制, 在10 μM下

[0874]

表2-3

实施例	人GLUT9抑制活性 (IC ₅₀ 值(μM))
61	5.5905
62	0.1267
63	0.6586
64	0.0987
65	0.0946
66	0.0770
67	0.1024
68	0.0578
69	0.8563
70	1.6718
71	0.1318
72	0.5258
73	0.1044
74	0.1410
75	0.0844
76	10%抑制, 在10 μM下
77	0.0585
78	2.2102
79	0.3686
80	0.8421
81	0.1924
82	0.2450
83	0.0662
84	0.1167
85	0.8527
86	1.8180
87	1.7851
88	0.9282
89	1.7982
90	0.1397

[0875]

表2-4

实施例	人GLUT9抑制活性 (IC ₅₀ 值(μM))
91	0.2470
92	0.1810
93	0.1837
94	0.0918
95	0.0576
96	0.0887
97	0.0795
98	0.0605
99	0.0514
100	0.0820
101	0.1642
102	0.7899
103	0.0720
104	0.1388
105	0.4533
106	0.1007
107	0.0627
108	0.0712
109	0.0799
110	0.2649
111	0.0826
112	0.5607
113	1.0001
114	0.0604
115	0.0497
116	0.0684
117	0.5432
118	0.1078
119	0.5012
120	0.5391

[0876]

表2-5

实施例	人GLUT9抑制活性 (IC ₅₀ 值(μM))
121	0.5007
122	0.2579
123	0.0589
124	0.1826
125	0.2287
126	0.0497
127	0.0688
128	0.0732
129	0.0569
130	0.0521
131	0.1552
132	0.0519
133	0.3134
134	0.5248
135	0.0613
136	0.2502
137	0.0917
138	0.4993
139	0.1672
140	0.0713
141	0.0639
142	0.2263
143	0.1253
144	0.3270
145	0.1065
146	0.1387
147	0.0868
148	0.0807
149	0.0574
150	0.1018

[0877]

表2-6

[0878]

实施例	人GLUT9抑制活性 (IC ₅₀ 值(μM))
151	0.1064
152	0.0590
153	0.1023

[0879] 工业适用性

[0880] 由于化合物[I]或其药学上可接受的盐具有GLUT9抑制活性,因此它可用于治疗或预防选自高尿酸血症和痛风的疾病。