



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104350040 B

(45) 授权公告日 2016. 06. 01

(21) 申请号 201380028392. 6 *A61K 31/454*(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 03. 28 *A61K 31/4545*(2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61K 31/497*(2006. 01)

2012-078133 2012. 03. 29 JP *A61K 31/501*(2006. 01)

*A61K 31/506*(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 31/5377*(2006. 01)

2014. 11. 28 *A61K 31/5383*(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据 *A61P 3/10*(2006. 01)

PCT/JP2013/059265 2013. 03. 28 *A61P 43/00*(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据 *C07D 401/06*(2006. 01)

W02013/147026 JA 2013. 10. 03 *C07D 401/12*(2006. 01)

*C07D 405/14*(2006. 01)

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社 *C07D 413/12*(2006. 01)

地址 日本大阪府 *C07D 498/04*(2006. 01)

(72) 发明人 佐佐木实 古川英纪 日高功介 审查员 徐永幸

丰福响子 余乡能纪 村田俊树

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事  
务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51) Int. Cl.  
*C07D 211/60*(2006. 01)  
*A61K 31/445*(2006. 01)

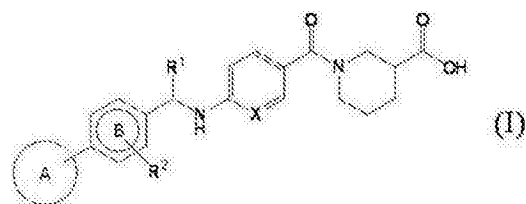
权利要求书2页 说明书90页  
序列表1页

(54) 发明名称  
芳环化合物

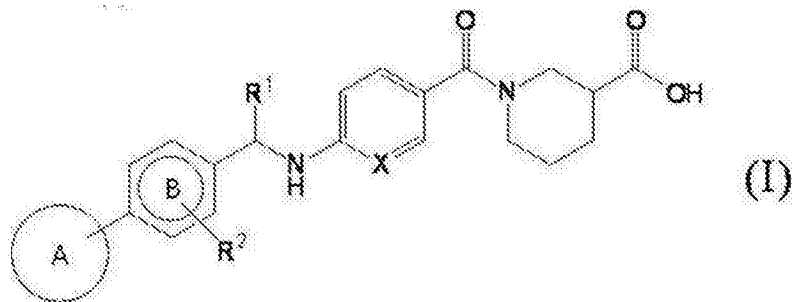
(57) 摘要

本发明提供了具有胰高血糖素拮抗作用的芳环化合物,可用于预防或治疗糖尿病,等等。式(I)代表的化合物或其盐,其中每个符号如说明书所定义,具有优良的胰高血糖素拮抗作用,并且用作胰高血糖素拮抗剂、葡萄糖产生抑制剂或预防或治疗糖尿病等等的药物。

CN 104350040 B



1. 式(I)代表的化合物或其盐:



其中

环A是

(A) 任选进一步被1-4个选自下列的取代基取代的苯环:

- (1) 卤素原子,
- (2) C<sub>1-6</sub>烷氧基, 和
- (3) 氰基,

(B) 任选进一步被1-4个C<sub>1-6</sub>烷基取代的吡唑环:

(C) 任选进一步被1-3个C<sub>1-6</sub>烷基取代的咪唑环,

(D) 任选进一步被1-4个选自C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代的吡啶环, 所述C<sub>1-6</sub>烷基任选被1-3个卤素原子取代,

(E) 任选进一步被1-4个选自下列的取代基取代的嘧啶环:

- (1) 卤素原子, 和
- (2) 任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基, 或
- (F) 与环己烷环稠合的吡唑环,

环B是(A) 任选进一步被1-3个C<sub>1-6</sub>烷基取代的苯环; 或(B) 吡啶环;

R<sup>1</sup>是(A) 任选被1-3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基, 或(B) C<sub>3-10</sub>环烷基;

R<sup>2</sup>是氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基; 以及

X是CH或N。

2. 按照权利要求1的化合物或其盐, 其中, X是CH。

3. (3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基))-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸或其盐。

4. (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸或其盐。

5. (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸或其盐。

6. 含有按照权利要求1-5中任一项所述的化合物或其盐的药物。

7. 权利要求1-5中任一项所述的化合物或其盐用于制备胰高血糖素受体拮抗剂的用途。

8. 权利要求1-5中任一项所述的化合物或其盐在制备用于预防或治疗糖尿病的药物中的用途。

9. 按照权利要求1-5中任一项所述的化合物或其盐用于制备葡萄糖产生抑制剂的用

途。

## 芳环化合物

## 技术领域

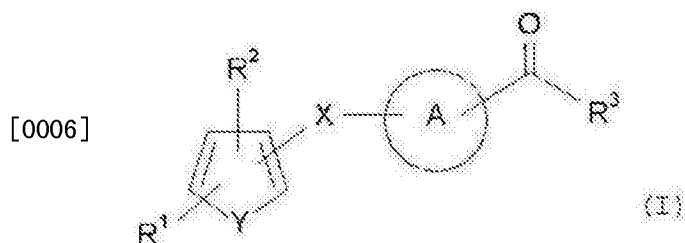
[0001] 本发明涉及具有胰高血糖素受体拮抗作用的芳环化合物,可用于预防或治疗糖尿病,等等。

[0002] (发明背景)

[0003] 胰高血糖素(Glucagon)是由29个氨基酸组成的直链肽类激素,从胰腺的 $\alpha$ 细胞分泌,并且在肝脏中促进糖原分解和糖原异生。在糖尿病患者中,胰高血糖素的分泌和反应性通常受到促进,这是导致高血糖症的因素之一。因此,胰高血糖素受体拮抗剂通过抑制胰高血糖素的作用,可以抑制肝脏产生过量葡萄糖,并用作糖尿病的治疗药物。

[0004] 专利文献1描述了下列化合物。

[0005] 下式代表的化合物或其盐:



[0007] 其中

[0008] 环A是苯环或5或6元杂环,各自任选进一步被取代;

[0009] Y是氧原子、硫原子或氮原子;

[0010] X是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^4R^5-O-$ 、 $-O-CR^4R^5-$ 、 $-CO-CR^4R^5-$ 、 $-CR^4R^5-CO-$ 、 $-CR^4R^5-NR^6-$ 或 $-CO-NR^6-$ ;

[0011]  $R^4$ 是氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0012]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢原子、任选被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选被取代的 $C_{3-10}$ 环烷基、任选被取代的 $C_{6-14}$ 芳基或任选被取代的5或6元杂环基团;

[0013]  $R^1$ 是任选被取代的烃基团、任选被取代的杂环基团、任选被取代的羟基或酰基;

[0014]  $R^2$ 是氢原子、任选被取代的烃基团、任选被取代的杂环基团、任选被取代的羟基或酰基;

[0015]  $R^3$ 是 $-(CH_2)_3-COOH$ 或 $-NR^7-CR^8R^9-CR^{10}R^{11}-COOH$ ;

[0016]  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立地是氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;

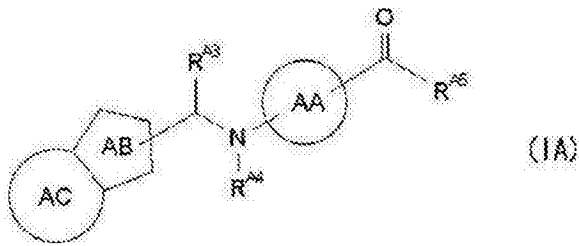
[0017]  $R^{11}$ 是氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基或羟基,

[0018] 条件是,当Y是氮原子时,则环A不是任选被取代的吡咯。

[0019] 专利文献2描述了下列化合物。

[0020] 下式代表的化合物:

[0021]



[0022] 其中

[0023] 环AA是任选被取代的苯环、或任选被取代的5或6元芳香杂环；

[0024] 环AB是任选被取代的5元芳香杂环；

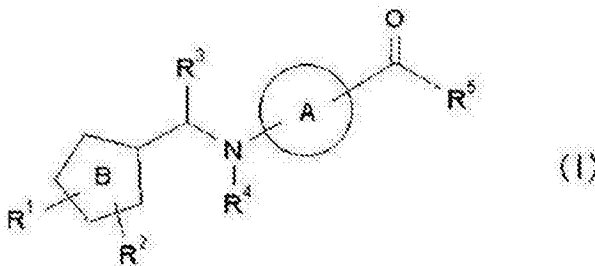
[0025] 环AC是任选被取代的苯环、或任选被取代的5或6元芳香杂环；

[0026]  $R^{A3}$ 是任选被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选被取代的 $C_{3-10}$ 环烷基、任选被取代的 $C_{6-14}$ 芳基或任选被取代的杂环基团；[0027]  $R^{A4}$ 是氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基；[0028]  $R^{A5}$ 是 $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$ 或 $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$ ；[0029]  $R^{A6}$ 、 $R^{A7}$ 、 $R^{A8}$ 、 $R^{A9}$ 和 $R^{A11}$ 各自独立地是氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基；[0030]  $R^{A10}$ 是氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基或羟基，

[0031] 或其盐；和

[0032] 下式代表的化合物或其盐：

[0033]



[0034] 其中

[0035] 环A是任选被取代的苯环、或任选被取代的5或6元芳香杂环；

[0036] 环B是吡啶；

[0037]  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地是任选被取代的烃基团、任选被取代的杂环基团、任选被取代的羟基或酰基；[0038]  $R^3$ 是任选被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选被取代的 $C_{3-10}$ 环烷基、任选被取代的 $C_{6-14}$ 芳基或任选被取代的杂环基团；[0039]  $R^4$ 是氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基；[0040]  $R^5$ 是 $-(CH_2)_3-COOR^{11}$ 或 $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ ；[0041]  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 和 $R^{11}$ 各自独立地是氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基；[0042]  $R^{10}$ 是氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基或羟基，[0043] N-[4-[(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-基)甲基]氨基]苯甲酰基]- $\beta$ -丙氨酸除外。

[0044] 专利文献3描述了下列化合物。

[0045] 3-[[ (6-[[ (5-氯-1-甲基-1H-吡啶-2-基)(环己基)甲基]氨基]吡啶-3-基)羰基](甲基)氨基]丙酸或其盐；

[0046] 3-[[ (6-[[ (环己基(5-氟-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基]氨基]吡啶-3-基)羰基](甲

基)氨基}丙酸或其盐;

[0047] 3-{[(6-[(5-氯-1-甲基-1H-吡啶-2-基)(环戊基)甲基]氨基)吡啶-3-基]羰基}(甲基)氨基}丙酸或其盐;

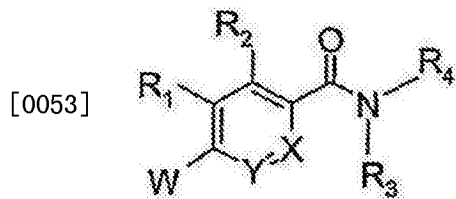
[0048] 3-{[(4-[(5-氯-3-甲基噁吩并[2,3-c]吡啶-2-基)(环己基)甲基]氨基)苯基]羰基}(甲基)氨基}丙酸或其盐;

[0049] 3-{[(6-[(6-氯-3-甲基噁吩并[3,2-c]吡啶-2-基)(环己基)甲基]氨基)吡啶-3-基]羰基}(甲基)氨基}丙酸或其盐;和

[0050] 3-{[(4-[(6-氯-3-甲基噁吩并[3,2-c]吡啶-2-基)(环己基)甲基]氨基)苯基]羰基}(甲基)氨基}丙酸或其盐。

[0051] 专利文献4描述了下列化合物。

[0052] 下式代表的化合物:



[0054] 其中

[0055] R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自是氢原子,等等;

[0056] X和Y各自是CH;

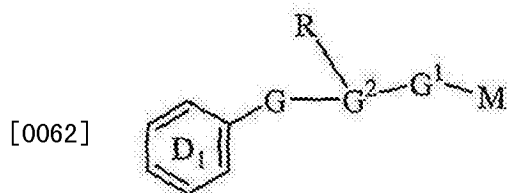
[0057] R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>结合形成任选被取代的5至8元环等等;

[0058] W是NR<sub>5</sub>R<sub>8</sub>(R<sub>5</sub>是氢原子,等等,R<sub>8</sub>是任选被取代的烷基,等等),

[0059] 或其盐。

[0060] 专利文献5描述了下列化合物。

[0061] 下式代表的化合物:



Ia

[0063] 其中D<sub>1</sub>是嘧啶,等等;

[0064] G不存在;

[0065] G<sup>2</sup>是苯基,等等;

[0066] G<sup>1</sup>是(CR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>)<sub>u</sub>NR<sup>3</sup>(CR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>)<sub>w</sub>(R<sup>3</sup>是氢原子,R<sup>3a</sup>是C1-4烷基,u+w=0-4);

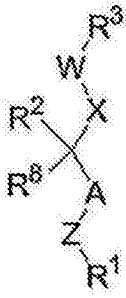
[0067] M是被-Z-A-B(Z是(CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>)<sub>q</sub>C(O)(CR<sup>2</sup>R<sup>2a</sup>)<sub>q1</sub>,q+q<sub>1</sub>=0-2,A是被R<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>是C(O)R<sup>2c</sup>,R<sup>2c</sup>是OH,等等)取代的5-12元杂环,B是氢原子,等等)取代的苯基,等等,

[0068] 或其盐。

[0069] 专利文献6描述了下列化合物。

[0070] 下式代表的化合物:

[0071]



[0072] 其中

[0073] R<sup>3</sup>是任选被羧基取代的杂环羰基,等等;

[0074] W是芳基,等等;

[0075] X是-N(R<sup>9</sup>)-(R<sup>9</sup>是氢原子);[0076] R<sup>2</sup>和R<sup>8</sup>各自是氢原子、烷基,等等;

[0077] A是杂芳基、-C(O)-或-C(O)NH-;

[0078] Z是键,等等;

[0079] R<sup>1</sup>是杂芳基,等等,

[0080] 或其盐。

[0081] [文献列表]

[0082] [专利文献]

[0083] 专利文献1:WO 2009/057784

[0084] 专利文献2:WO 2009/110520

[0085] 专利文献3:WO 2011/027849

[0086] 专利文献4:WO 2004/065351

[0087] 专利文献5:WO 2002/000647

[0088] 专利文献6:WO 2005/019167

[0089] 本发明概述

[0090] 本发明解决的问题

[0091] 本发明目标是研发可用于预防或治疗糖尿病等等、并且具有优良效能的化合物。

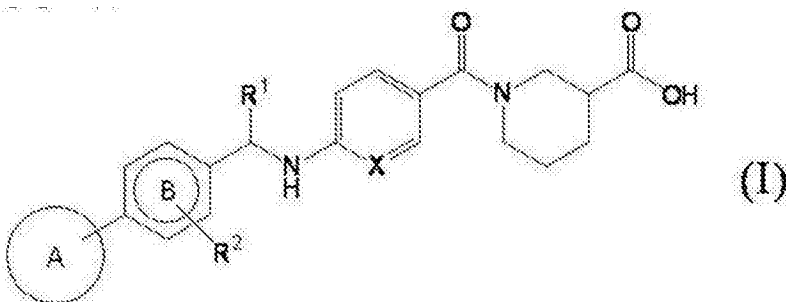
[0092] 解决问题的方法

[0093] 本发明人发现,下式(I)所代表的化合物或其盐(在本说明书中,有时简写为“化合物(I)”),作为糖尿病等等的预防或治疗剂,具有优良的胰高血糖素受体拮抗作用和优良的效能。基于该发现,本发明人进行了深入研究,完成了本发明。

[0094] 相应地,本发明涉及

[0095] [1]式(I)代表的化合物或其盐:

[0096]



- [0097] 其中
- [0098] 环A是任选进一步被取代的5或6元芳环,该5或6元芳环任选与任选被取代的5至7元环稠合;
- [0099] 环B是任选进一步被取代的6元芳环;
- [0100]  $R^1$ 是任选被卤素原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基,或任选被卤素原子取代的 $C_{3-10}$ 环烷基;
- [0101]  $R^2$ 是氢原子、卤素原子或任选被卤素原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0102] X是CH或N;
- [0103] [2]项[1]的化合物或其盐,其中环A是苯环、吡咯环、吡啶环、咪唑环、异咪唑环、三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环,每个任选进一步被取代;
- [0104] [3]项[1]或[2]的化合物或其盐,其中环B是苯环或吡啶环,每个任选进一步被1至3个 $C_{1-6}$ 烷基取代;
- [0105] [4]项[1]-[3]的化合物或其盐其中 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基,每个任选被1至5个卤素原子取代;
- [0106] [5]项[1]-[4]的化合物或其盐,其中 $R^2$ 是氢原子或任选被卤素原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0107] [6]项[1]-[5]的化合物或其盐,其中X是CH;
- [0108] [7](3R)-1-(4-((1-(4-(5氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸,或其盐;
- [0109] [8](3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸,或其盐;
- [0110] [9](3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸,或其盐;
- [0111] [10]含有[1]-[9]的化合物或其盐的药物;
- [0112] [11]项[10]的药物,其是胰高血糖素受体拮抗剂;
- [0113] [12]项[10]的药物,其是葡萄糖产生抑制剂;
- [0114] [13]项[10]的药物,其是糖尿病的预防或治疗剂;
- [0115] [14]预防或治疗哺乳动物的糖尿病的方法,该方法包括:给予哺乳动物有效量的项[1]-[9]的化合物或其盐;
- [0116] [15]在哺乳动物中拮抗胰高血糖素受体的方法,该方法包括:给予哺乳动物有效量的项[1]-[9]的化合物或其盐;
- [0117] [16]在哺乳动物中抑制葡萄糖产生的方法,该方法包括:给予哺乳动物有效量的项[1]-[9]的化合物或其盐;
- [0118] [17]项[1]-[9]的化合物或其盐在制备用于预防或治疗糖尿病的药物中的用途;
- [0119] [18]项[1]-[9]的化合物或其盐在制备葡萄糖产生抑制剂中的用途;
- [0120] [19]项[1]-[9]的化合物或其盐,其用于预防或治疗糖尿病;
- [0121] [20]项[1]-[9]的化合物或其盐,用于抑制葡萄糖产生;
- [0122] 等等。
- [0123] 本发明的效果
- [0124] 由于化合物(I)具有胰高血糖素受体拮抗作用和优良的效能(抑制血糖升高、降血



糖作用等等),所以,它可用于预防或治疗糖尿病,等等。

[0125] (本发明的详细说明)

[0126] 在本说明书中,除非另作说明,否则,“卤素原子”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

[0127] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷基”的例子包括:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等等。

[0128] 在本说明书中,“C<sub>2-6</sub>烯基”的例子包括:乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、5-己烯基等等。

[0129] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷氧基”的例子包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等等。

[0130] 在本说明书中,“C<sub>2-6</sub>烯氧基”的例子包括:乙烯氧基,等等。

[0131] 在本说明书中,“C<sub>3-10</sub>环烷基”的例子包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.2.1]辛基、二环[3.2.2]壬基、二环[3.3.1]壬基、二环[4.2.1]壬基、二环[4.3.1]癸基、金刚烷基等等。

[0132] 在本说明书中,“C<sub>3-6</sub>环烷基”的例子包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基等等。

[0133] C<sub>3-6</sub>环烷基或C<sub>3-10</sub>环烷基可以与苯环形成稠环,稠环基团的例子包括茚满基,等等。

[0134] 在本说明书中,“C<sub>3-10</sub>环烯基”的例子包括:环丙烯基(例如,2-环丙-1-基)、环丁烯基(例如,2-环丁烯-1-基)、环戊烯基(例如,2-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基)、环己烯基(例如,2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基)、环庚烯基(例如,2-环庚烯-1-基)、环辛烯基(例如,2-环辛烯-1-基)等等。

[0135] C<sub>3-10</sub>环烯基可以与苯环形成稠环基团,稠环基团的例子包括二氢萘基,等等。

[0136] 在本说明书中,“C<sub>4-10</sub>环二烯基”的例子包括:2,4-环戊二烯-1-基、2,4-环己二烯-1-基、2,5-环己二烯-1-基,等等。

[0137] C<sub>4-10</sub>环二烯基可以与苯环形成稠环基团,稠环基团的例子包括茱基,等等。

[0138] 在本说明书中,“C<sub>6-14</sub>芳基”的例子包括:苯基、萘基、蒽基、菲基、苊基、联苯基等等。

[0139] 在本说明书中,“C<sub>6-14</sub>芳氧基”的例子包括:苯氧基和萘氧基。

[0140] 在本说明书中,“C<sub>7-13</sub>芳烷基”的例子包括:苄基、苯乙基、萘甲基、联苯基甲基,等等。

[0141] 在本说明书中,“C<sub>7-13</sub>芳烷氧基”的例子包括苄氧基,等等。

[0142] 在本说明书中,“任选被卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基”的例子包括:任选被1至5个上述“卤素原子”取代的上述“C<sub>1-6</sub>烷基”。当被多个卤素原子取代时,各个卤素原子可以相同或不同。

[0143] 在本说明书中,“任选被卤素原子取代的C<sub>3-10</sub>环烷基”的例子包括:任选被1至5个上述“卤素原子”取代的上述“C<sub>3-10</sub>环烷基”。当被多个卤素原子取代时,各个卤素原子可以相同或不同。

[0144] 在本说明书中,“4至12元芳香杂环基团”的例子包括:4至7元(优选5或6元)单环芳香杂环基团和8至12元稠合的芳香杂环基团,作为构成环的原子,除了碳原子以外,各自还含有1至4个杂原子,所述杂原子选自氧原子、硫原子(硫原子任选被氧化)和氮原子。

[0145] 稠合的芳香杂环基团的例子包括:衍生于由1或2个选自下列的环与相应于4至7元单环芳香杂环基团的环稠合而得到的环的基团:含有1或2个氮原子的5或6元芳香杂环(例如,吡咯、咪唑、吡唑、吡嗪、吡啶、嘧啶)、含有一个硫原子的5元芳香杂环(例如,噻吩)和苯环;等等。

[0146] 4至12元芳香杂环基团的优选例子包括:

[0147] 单环芳香杂环基团,例如,呋喃基(例如,2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(例如,2-噻吩基、3-噻吩基)、吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如,2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、哒嗪基(例如,3-哒嗪基、4-哒嗪基)、吡嗪基(例如,2-吡嗪基)、吡咯基(例如,1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如,1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、吡唑基(例如,1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、噻唑基(例如,2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、异噻唑基(例如,3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基)、噁唑基(例如,2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、异噁唑基(例如,3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、噁二唑基(例如,1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基)、噻二唑基(例如,1,3,4-噻二唑-2-基)、三唑基(例如,1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基)、四唑基(例如,四唑-1-基、四唑-5-基)、三嗪基(例如,1,2,4-三嗪-1-基、1,2,4-三嗪-3-基)等等;

[0148] 稠合的芳香杂环基团,例如,喹啉基(例如,2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、6-喹啉基)、异喹啉基(例如,3-异喹啉基)、喹唑啉基(例如,2-喹唑啉基、4-喹唑啉基)、喹喔啉基(例如,2-喹喔啉基、6-喹喔啉基)、苯并呋喃基(例如,2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基)、苯并噻吩基(例如,2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基)、苯并噁唑基(例如,2-苯并噁唑基)、苯并异噁唑基(例如,7-苯并异噁唑基)、苯并噻唑基(例如,2-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例如,苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-5-基)、苯并三唑基(例如,1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)、吡啶基(例如,吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-5-基)、吡啶基(例如,1H-吡啶-3-基)、吡咯并吡嗪基(例如,1H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-6-基)、咪唑并吡啶基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基、2H-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)、噻吩并吡啶基(例如,噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基)、咪唑并吡嗪基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-基)、吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)、吡唑并噻吩基(例如,2H-吡唑并[3,4-b]噻吩-2-基)、吡唑并三嗪基(例如,吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)等等;等等。

[0149] 在本说明书中,“4至12元非芳香杂环基团”的例子包括:4至7元(优选5或6元)单环非芳香杂环基团和8至12元稠合的非芳香杂环基团,作为构成环的原子,除了碳原子以外,各自还含有1至4个杂原子,所述杂原子选自氧原子、硫原子(硫原子任选被氧化)和氮原子。

[0150] 稠合的非芳香杂环基团的例子包括:衍生于由1或2个选自下列的环与相应于4至7元单环非芳香杂环基团的环稠合而得到的环的基团(任选进一步部分饱和的基团):含有1或2个氮原子的5或6元芳香杂环的环(例如,吡咯、咪唑、吡唑、吡嗪、吡啶、嘧啶)、含有一个

硫原子的5元芳香杂环(例如,噻吩)和苯环;等等。

[0151] 4至12元非芳香杂环基团的优选例子包括:

[0152] 单环非芳香杂环基团,例如,氧杂环丁烷基(例如,3-氧杂环丁烷基)、吡咯烷基(例如,1-吡咯烷基、2-吡咯烷基)、哌啶基(例如,哌啶子基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、吗啉基(例如,吗啉代基)、硫吗啉基(例如,硫吗啉基)、哌嗪基(例如,1-哌嗪基、2-哌嗪基、3-哌嗪基)、六亚甲基亚氨基(例如,六亚甲基亚氨基-1-基)、噁唑烷基(例如,噁唑烷-2-基)、噻唑烷基(例如,噻唑烷-2-基)、二氢噻喃基(例如,二氢噻喃-3-基、二氢噻喃-4-基)、咪唑烷基(例如,咪唑烷-2-基、咪唑烷-3-基)、噁唑啉基(例如,噁唑啉-2-基)、噻唑啉基(例如,噻唑啉-2-基)、咪唑啉基(例如,咪唑啉-2-基、咪唑啉-3-基)、二氧杂环戊烯基(例如,1,3-二氧杂环戊烯-4-基)、二氧戊环基(例如,1,3-二氧戊环-4-基)、二氢噁二唑基(例如,4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)、吡喃基(例如,4-吡喃基)、四氢吡喃基(例如,2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基)、噻喃基(例如,4-噻喃基)、四氢噻喃基(例如,2-四氢噻喃基、3-四氢噻喃基、4-四氢噻喃基)、1-氧代四氢噻喃基(例如,1-氧代四氢噻喃-4-基)、1,1-二氧代四氢噻喃基(例如,1,1-二氧代四氢噻喃-4-基)、四氢呋喃基(例如,四氢呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基)、吡唑烷基(例如,吡唑烷-1-基、吡唑烷-3-基)、吡唑啉基(例如,吡唑啉-1-基)、四氢嘧啶基(例如,四氢嘧啶-1-基)、二氢三唑基(例如,2,3-二氢-1H-1,2,3-三唑-1-基)、四氢三唑基(例如,2,3,4,5-四氢-1H-1,2,3-三唑-1-基)等等;

[0153] 稠合的非芳香杂环基团,例如,二氢吡啶基(例如,2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)、二氢异吡啶基(例如,1,3-二氢-2H-异吡啶-2-基)、二氢苯并呋喃基(例如,2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)、二氢苯并二氧杂环己二烯基(例如,2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯基)、二氢苯并二氧杂萘基(例如,3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂萘)、四氢苯并呋喃基(例如,4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-基)、色烯基(例如,4H-色烯-2-基、2H-色烯-3-基)、二氢色烯基(例如,3,4-二氢-2H-色烯-2-基)、二氢喹啉基(例如,1,2-二氢喹啉-4-基)、四氢喹啉基(例如,1,2,3,4-四氢喹啉-4-基)、二氢异喹啉基(例如,1,2-二氢异喹啉-4-基)、四氢异喹啉基(例如,1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基)、二氢酞嗪基(例如,1,4-二氢酞嗪-4-基),等等;

[0154] 等等。

[0155] 在本说明书中,“5或6元芳香环”的例子包括:苯环、吡咯环、吡唑环、咪唑环、三唑环(1,2,3-三唑环、1,2,4-三唑环、1,3,4-三唑环)、四唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑环、噁二唑环、噻二唑环、呋喃环、噻吩环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、三嗪环,等等。

[0156] 在本说明书中,“6元芳香环”的例子包括:苯环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、三嗪环,等等。

[0157] 在本说明书中,“5至7元环”的例子包括:上述“C<sub>3-10</sub>环烷基”的5至7元环烷基所对应的环烷环、上述“C<sub>3-10</sub>环烯基”的5至7元环烯基所对应的环烯环、上述“C<sub>4-10</sub>环二烯基”的5至7元环二烯基所对应的环二烯环、苯环、上述“4至12元芳香杂环基团”的5至7元芳香杂环基团所对应的芳香杂环、上述“4至12元非芳香杂环基团”的5至7元非芳香杂环基团所对应的非芳香杂环,等等。

[0158] 在本说明书中,“4至12元芳香杂环基-氧基”的例子包括:氧基与上述4至12元芳香

杂环基团键合的基团,例如,吡啶基氧基,等等。

[0159] 在本说明书中,“4至12元非芳香杂环基-氧基”的例子包括:氧基与上述4至12元非芳香杂环基团键合的基团,例如,四氢吡喃基氧基、四氢噻喃基氧基、1,1-二氧化四氢噻喃基氧基,等等。

[0160] 在本说明书中,“4至12元芳香杂环基-羰基”的例子包括:羰基与上述4至12元芳香杂环基团键合的基团,例如,呋喃基羰基、噻吩基羰基、吡唑基羰基、吡嗪基羰基、异噁唑基羰基、吡啶基羰基、噻唑基羰基,等等。

[0161] 在本说明书中,“4至12元非芳香杂环基-羰基”的例子包括:羰基与上述4至12元非芳香杂环基团键合的基团,例如,四氢呋喃基羰基、吡咯烷基羰基、吗啉基羰基,等等。

[0162] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷基-羰基”的例子包括:乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、叔丁酰基、戊酰基、异戊酰基、己酰基等等。

[0163] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷基-羰基氧基”的例子包括:乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、叔丁酰氧基、戊酰氧基、异戊酰氧基、己酰氧基,等等。

[0164] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基”的例子包括:甲基羰基氨基、乙基羰基氨基,等等。

[0165] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基”的例子包括:甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基,等等。

[0166] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基”的例子包括:叔丁氨基磺酰基,等等。

[0167] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基”的例子包括:甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、叔丁氧羰基,等等。

[0168] 在本说明书中,“C<sub>6-14</sub>芳基-羰基”的例子包括:苯甲酰基等等。

[0169] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷硫基”的例子包括:甲硫基、乙硫基、异丙硫基,等等。

[0170] 在本说明书中,“C<sub>6-14</sub>芳硫基”的例子包括:苯硫基、萘硫基,等等。

[0171] 在本说明书中,“C<sub>7-13</sub>芳烷基硫基”的例子包括:苯甲硫基,等等。

[0172] 在本说明书中,“C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基”的例子包括:甲磺酰基、乙磺酰基、异丙磺酰基,等等。

[0173] 在本说明书中,“C<sub>6-14</sub>芳基磺酰基”的例子包括:苯磺酰基,等等。

[0174] 在本说明书中,“C<sub>1-3</sub>亚烷基二氧基”的例子包括:亚甲基二氧基、亚乙基二氧基,等等。

[0175] 在本说明书中,“任选进一步被取代的5或6元芳香环”、“任选进一步被取代的6元芳香环”和“任选被取代的5至7元环”的5或6元芳香环、6元芳香环和5至7元环,在可取代的位置任选具有1至5个(优选1至3个)取代基。这种取代基的例子包括下列取代基组A。当取代基数目是两个或多个时,各个取代基可以相同或不同。

[0176] (取代基组A)

[0177] (1)C<sub>3-10</sub>环烷基;

[0178] (2)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>6-14</sub>芳基:

[0179] (a)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基,

[0180] (b)羟基,

[0181] (c)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基,和

- [0182] (d)卤素原子；
- [0183] (3)任选被1至3个选自下列的取代基取代的4至12元芳香杂环基团：
- [0184] (a)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，
- [0185] (b)羟基，
- [0186] (c)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，和
- [0187] (d)卤素原子；
- [0188] (4)任选被1至3个选自下列的取代基取代的4至12元非芳香杂环基团：
- [0189] (a)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，
- [0190] (b)羟基，
- [0191] (c)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基，
- [0192] (d)卤素原子，和
- [0193] (e)氧代；
- [0194] (5)任选被选自下列的取代基单或二取代的氨基：
- [0195] (a)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：
- [0196] (i)卤素原子，和
- [0197] (ii)C<sub>1-6</sub>烷氧基，
- [0198] (b)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基-羰基，
- [0199] (c)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基，
- [0200] (d)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基，
- [0201] (e)任选被C<sub>1-6</sub>烷基单或二取代的氨基甲酰基，其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被1至3个卤素原子取代，
- [0202] (f)4至12元芳香杂环基团，
- [0203] (g)C<sub>6-14</sub>芳基-羰基(例如，苯甲酰基)，
- [0204] (h)C<sub>6-14</sub>芳基磺酰基(例如，苯磺酰基)，和
- [0205] (i)C<sub>7-13</sub>芳烷基(例如，苄基)；
- [0206] (6)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基-羰基；
- [0207] (7)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基：
- [0208] (a)卤素原子，
- [0209] (b)C<sub>1-6</sub>烷氧基，和
- [0210] (c)C<sub>6-14</sub>芳基；
- [0211] (8)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基；
- [0212] (9)任选被C<sub>1-6</sub>烷基单或二取代的氨基甲酰基，其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被1至3个选自下列的取代基取代：
- [0213] (a)卤素原子，和
- [0214] (b)氰基；
- [0215] (10)任选被C<sub>1-6</sub>烷基单或二取代的硫代氨基甲酰基，其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被1至3个卤素原子取代；
- [0216] (11)任选被C<sub>1-6</sub>烷基单或二取代的氮磺酰基，其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被1至3个卤素原子取代；

- [0217] (12)羧基；
- [0218] (13)羟基；
- [0219] (14)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基：
- [0220] (a)卤素原子，
- [0221] (b)羧基，
- [0222] (c)C<sub>1-6</sub>烷氧基，
- [0223] (d)C<sub>3-6</sub>环烷基，
- [0224] (e)任选被1至3个C<sub>6-14</sub>芳基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基，
- [0225] (f)任选被选自下列的取代基单或二取代的氨基：C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基，
- [0226] (g)任选被1至3个选自下列的取代基取代的4至12元芳香杂环基团：
- [0227] (i)卤素原子，和
- [0228] (ii)C<sub>1-6</sub>烷基，
- [0229] (h)任选被1至3个C<sub>1-6</sub>烷基取代的4至12元非芳香杂环基团，
- [0230] (i)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基，
- [0231] (j)C<sub>1-6</sub>烷基硫基，和
- [0232] (k)羟基；
- [0233] (15)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>2-6</sub>烯氧基；
- [0234] (16)C<sub>7-13</sub>芳烷氧基；
- [0235] (17)C<sub>6-14</sub>芳氧基；
- [0236] (18)C<sub>1-6</sub>烷基-羰基氧基；
- [0237] (19)任选被1至3个选自下列的取代基取代的4至12元芳香杂环基-氧基：
- [0238] (i)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基，和
- [0239] (ii)氰基；
- [0240] (20)4至12元非芳香杂环基-氧基；
- [0241] (21)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>6-14</sub>芳基-羰基：
- [0242] (a)卤素原子，和
- [0243] (b)任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0244] (22)任选被1至3个选自下列的取代基取代的4至12元芳香杂环基-羰基：任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0245] (23)任选被1至3个选自下列的取代基取代的4至12元非芳香杂环基-羰基：任选被1至3个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基；
- [0246] (24)硫基；
- [0247] (25)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷硫基：
- [0248] (a)卤素原子，和
- [0249] (b)C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基；
- [0250] (26)C<sub>7-13</sub>芳烷基硫基；
- [0251] (27)C<sub>6-14</sub>芳硫基；
- [0252] (28)氰基；
- [0253] (29)硝基；

- [0254] (30)卤素原子；
- [0255] (31) $C_{1-3}$ 亚烷基二氧基；
- [0256] (32)任选被1至3个选自下列的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：
- [0257] (a)卤素原子，
- [0258] (b)羧基，
- [0259] (c)羟基，
- [0260] (d) $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基，
- [0261] (e)任选被1至3个 $C_{1-6}$ 烷氧基取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基，
- [0262] (f)任选被 $C_{1-6}$ 烷基单或二取代的氨基，
- [0263] (g)氰基，和
- [0264] (h) $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基；
- [0265] (33)任选被1至3个选自下列的取代基取代的 $C_{2-6}$ 烯基：
- [0266] (a)卤素原子，
- [0267] (b)羧基，
- [0268] (c)羟基，
- [0269] (d) $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基，
- [0270] (e) $C_{1-6}$ 烷氧基，和
- [0271] (f)任选被 $C_{1-6}$ 烷基单或二取代的氨基；和
- [0272] (34)任选被1至3个选自下列的取代基取代的 $C_{7-13}$ 芳烷基：
- [0273] (a)任选被1至3个卤素原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基，
- [0274] (b)羟基，
- [0275] (c) $C_{1-6}$ 烷氧基，和
- [0276] (d)卤素原子。
- [0277] 当取代基数目是两个或多个时，各个取代基可以相同或不同。
- [0278] 下面解释化合物(I)。
- [0279] 环A是任选进一步被取代的5或6元芳环，所述5或6元芳环任选与任选被取代的5至7元环稠合。
- [0280] 作为环A的“任选进一步被取代的5或6元芳环”的“5或6元芳环”，优选苯环、吡咯环、吡啶环、嘧啶环、咪唑环、异咪唑环、三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环等等，更优选吡啶环和嘧啶环。
- [0281] “5或6元芳环”在可取代的位置上任选进一步被1-4个(优选1-3个，更优选1或2个)不是环B的取代基取代。
- [0282] 对于这种取代基，
- [0283] (1)卤素原子(例如，氟原子、氯原子)，
- [0284] (2)任选被1至3个选自下列的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如，甲基、乙基、异丙基、叔丁基)：
- [0285] (i)卤素原子(例如，氟原子)，
- [0286] (ii)氰基，和
- [0287] (iii) $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基(例如，甲磺酰氨基)，

[0288] (3)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基):

[0289] (i)卤素原子(例如,氟原子),和

[0290] (ii)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),

[0291] (4)氰基,

[0292] (5)任选被C<sub>1-6</sub>烷基(例如,乙基)取代的氨基甲酰基,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被氰基取代,

[0293] (6)C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基(例如,甲基羰基氨基),

[0294] (7)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基(例如,甲磺酰基),

[0295] (8)C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基(例如,叔丁氨基磺酰基),

[0296] (9)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),

[0297] (10)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),

[0298] (11)4至12元单环非芳香杂环基-氧基(例如,四氢吡喃基氧基),

[0299] (12)4至12元单环非芳香杂环基团(例如,吡咯烷基、吗啉代基),

[0300] (13)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>6-14</sub>芳基(例如,苯基),

[0301] 等等,是优选的取代基。

[0302] 对于可以与“5或6元芳环”稠合的“任选被取代的5至7元环”的“5至7元环”,优选环己烷环、环己烯环、环己二烯环、吗啉环,等等。

[0303] “5至7元环”在可取代的位置任选被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)取代基取代。对于这种取代基,优选卤素原子(例如,氟原子)、C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)等等。

[0304] 优选,环A是苯环、吡咯环、吡啶环、咪唑环、噁唑环、异噁唑环、三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环,每个任选进一步被取代;更优选苯环、吡咯环、吡啶环、咪唑环、噁唑环、异噁唑环、三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环,每个任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代:

[0305] (1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),

[0306] (2)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、乙基、异丙基、叔丁基):

[0307] (i)卤素原子(例如,氟原子),

[0308] (ii)氰基,和

[0309] (iii)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),

[0310] (3)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基):

[0311] (i)卤素原子(例如,氟原子),和

[0312] (ii)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),

[0313] (4)氰基,

[0314] (5)任选被C<sub>1-6</sub>烷基(例如,乙基)取代的氨基甲酰基,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被氰基取代,

[0315] (6)C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基(例如,甲基羰基氨基),

[0316] (7)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基(例如,甲磺酰基),



- [0317] (8)C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基(例如,叔丁基氨基磺酰基),
- [0318] (9)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),
- [0319] (10)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),
- [0320] (11)4至12元单环非芳香杂环基-氧基(例如,四氢吡喃基氧基),
- [0321] (12)4至12元单环非芳香杂环基团(例如,吡咯烷基、吗啉基),和
- [0322] (13)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>6-14</sub>芳基(例如,苯基)。
- [0323] 更优选,环A是
- [0324] (A)任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的苯环:
- [0325] (1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0326] (2)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、叔丁基):
- [0327] (i)卤素原子(例如,氟原子),
- [0328] (ii)氰基,和
- [0329] (iii)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),
- [0330] (3)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、异丙氧基、异丁氧基),
- [0331] (4)氰基,
- [0332] (5)任选被C<sub>1-6</sub>烷基(例如,乙基)取代的氨基甲酰基,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被氰基取代,
- [0333] (6)C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基(例如,甲基羰基氨基),
- [0334] (7)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基(例如,甲磺酰基),
- [0335] (8)C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基(例如,叔丁氨基磺酰基),和
- [0336] (9)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),
- [0337] (B)任选进一步被1至3个C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代的吡咯环,
- [0338] (C)任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的吡啶环:
- [0339] (1)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、乙基、异丙基、叔丁基),
- [0340] (2)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),和
- [0341] (3)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>6-14</sub>芳基(例如,苯基),
- [0342] (D)任选进一步被1至3个C<sub>1-6</sub>烷基(例如,异丙基、叔丁基)取代的噁唑环,
- [0343] (E)任选进一步被1至3个C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代的异噁唑环,
- [0344] (F)任选进一步被1至3个C<sub>1-6</sub>烷基(例如,叔丁基)取代的三唑环,
- [0345] (G)任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的吡啶环:
- [0346] (1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0347] (2)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、乙基),
- [0348] (3)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基):

- [0349] (i) 卤素原子(例如,氟原子),和
- [0350] (ii) C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),
- [0351] (4) C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),
- [0352] (5) 4至12元非芳香杂环基-氧基(例如,四氢吡喃基氧基),和
- [0353] (6) 4至12元单环非芳香杂环基团(例如,吡咯烷基、吗啉代基),
- [0354] (H) 任选进一步被C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代的吡嗪环,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,
- [0355] (I) 任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的嘧啶环:
- [0356] (1) 卤素原子(例如,氟原子),
- [0357] (2) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、乙基),和
- [0358] (3) C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,乙氧基),或
- [0359] (J) 任选进一步被C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代的吡嗪环,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代。
- [0360] 尤其优选,环A是
- [0361] (A) 任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的吡啶环:
- [0362] (1) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0363] (2) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、乙基),
- [0364] (3) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基):
- [0365] (i) 卤素原子(例如,氟原子),和
- [0366] (ii) C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),
- [0367] (4) C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),
- [0368] (5) 4至12元非芳香杂环基-氧基(例如,四氢吡喃基氧基),和
- [0369] (6) 4至12元非芳香杂环基团(例如,吡咯烷基、吗啉代基),和
- [0370] (B) 任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的嘧啶环:
- [0371] (1) 卤素原子(例如,氟原子),
- [0372] (2) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、乙基),和
- [0373] (3) C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,乙氧基)。
- [0374] 在另一个实施方案中,优选,环A是吡唑环、噁唑环或吡啶环,每个与任选被取代的5至7元环稠合;更优选吡唑环、噁唑环或吡啶环,每个与任选被取代的环己烷环、任选被取代的环己烯环、任选被取代的环己二烯环或任选被取代的吗啉环稠合;进一步优选
- [0375] (A) (1) 与任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的环己烷环稠合的吡唑环,或(2) 与任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的环己二烯环稠合的吡唑环,
- [0376] (B) 与环己烯环稠合的噁唑环,或
- [0377] (C) 与任选被1至3个C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代的吗啉环稠合的吡啶环。
- [0378] 在另一个实施方案中,尤其优选,环A是与环己烷环稠合的吡唑环,其中环己烷环

任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代。

[0379] 环B是任选进一步被取代的6元芳环。

[0380] 对于环B的“任选进一步被取代的6元芳环”的“6元芳环”,优选苯环、吡啶环等等,进一步优选苯环。

[0381] “6元芳环”在可取代的位置上任选进一步被1-3个(优选1-2个,更优选1个)取代基取代,该取代基不是环A、-CHR<sup>1</sup>-NH-和R<sup>2</sup>。

[0382] 对于这种取代基,优选C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基),等等。

[0383] 优选,环B是苯环或吡啶环,每个每个任选进一步被1-3个(优选1-2个,更优选1个)C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代;更优选(A)任选进一步被1-3个(优选1-2个,更优选1个)C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代的苯环,或(B)吡啶环;进一步优选苯环或吡啶环。

[0384] 尤其优选,环B是苯环。

[0385] R<sup>1</sup>是任选被卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基,或任选被卤素原子取代的C<sub>3-10</sub>环烷基。

[0386] 优选,R<sup>1</sup>的“任选被卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基”的“C<sub>1-6</sub>烷基”是丙基或异丙基。

[0387] 优选,R<sup>1</sup>的“任选被卤素原子取代的C<sub>3-10</sub>环烷基”的“C<sub>3-10</sub>环烷基”是环己基。

[0388] 优选,R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基(例如,丙基、异丙基)或C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环己基),每个任选被1至5个(例如,1至3个)卤素原子(例如,氟原子)取代;更优选(A)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,丙基、异丙基),或(B)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环己基);进一步优选,任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,丙基、异丙基)。

[0389] R<sup>2</sup>是氢原子、卤素原子或任选被卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0390] 优选,R<sup>2</sup>的“任选被卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基”的“C<sub>1-6</sub>烷基”是甲基。

[0391] 优选,R<sup>2</sup>是氢原子或任选被卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基),更优选氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基),进一步优选C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)。

[0392] X是CH或N。

[0393] 优选,X是CH。

[0394] 化合物(I)的优选例子包括下列化合物。

[0395] [化合物I-1]

[0396] 化合物(I),其中

[0397] 环A是苯环、吡咯环、吡唑环、~~噁~~唑环、异~~噁~~唑环、三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环,每个任选进一步被取代;

[0398] 环B是苯环或吡啶环,每个任选进一步被1-3个(优选1-2个,更优选1个)C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代;

[0399] R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基(例如,丙基、异丙基)或C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环己基),每个任选被1至5个(例如,1至3个)卤素原子(例如,氟原子)取代;

[0400] R<sup>2</sup>是氢原子或任选被卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基);

[0401] X是CH或N。

[0402] [化合物I-2]

[0403] 化合物(I),其中

[0404] 环A是苯环、吡咯环、吡唑环、~~噁~~唑环、异~~噁~~唑环、三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环,每个任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代:

- [0405] (1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0406] (2)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、乙基、异丙基、叔丁基):
- [0407] (i)卤素原子(例如,氟原子),
- [0408] (ii)氰基,和
- [0409] (iii)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),
- [0410] (3)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基):
- [0411] (i)卤素原子(例如,氟原子),和
- [0412] (ii)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),
- [0413] (4)氰基,
- [0414] (5)任选被C<sub>1-6</sub>烷基(例如,乙基)取代的氨基甲酰基,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选被氰基取代,
- [0415] (6)C<sub>1-6</sub>烷基羰基氨基(例如,甲基羰基氨基),
- [0416] (7)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基(例如,甲磺酰基),
- [0417] (8)C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基(例如,叔丁氨基磺酰基),
- [0418] (9)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),
- [0419] (10)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环丙基),
- [0420] (11)4至12元单环非芳香杂环基-氧基(例如,四氢吡喃基氧基),
- [0421] (12)4至12元单环非芳香杂环基团(例如,吡咯烷基、吗啉代基),和
- [0422] (13)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>6-14</sub>芳基(例如,苯基);
- [0423] 环B是:(A)任选进一步被1-3个(优选1-2个,更优选1个)C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代的苯环,或(B)吡啶环;
- [0424] R<sup>1</sup>是:(A)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,丙基、异丙基),或(B)C<sub>3-10</sub>环烷基(例如,环己基);
- [0425] R<sup>2</sup>是氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基);
- [0426] X是CH或N。
- [0427] [化合物I-3]
- [0428] 化合物(I),其中
- [0429] 环A是
- [0430] (A)任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的苯环:
- [0431] (1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0432] (2)任选被1至3个选自下列的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基、叔丁基):
- [0433] (i)卤素原子(例如,氟原子),
- [0434] (ii)氰基,和
- [0435] (iii)C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),
- [0436] (3)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如,甲氧基、异丙氧基、异丁氧基),

- [0437] (4) 氰基,
- [0438] (5) 任选被 $C_{1-6}$ 烷基(例如,乙基)取代的氨基甲酰基,其中 $C_{1-6}$ 烷基任选被氰基取代,
- [0439] (6) $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基(例如,甲基羰基氨基),
- [0440] (7) $C_{1-6}$ 烷基磺酰基(例如,甲磺酰基),
- [0441] (8) $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基(例如,叔丁氨基磺酰基),和
- [0442] (9) $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基(例如,甲磺酰氨基),
- [0443] (B) 任选进一步被1至3个 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基)取代的吡咯环,
- [0444] (C) 任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的吡啶环:
- [0445] (1) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基、乙基、异丙基、叔丁基),
- [0446] (2) $C_{3-10}$ 环烷基(例如,环丙基),和
- [0447] (3) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{6-14}$ 芳基(例如,苯基),
- [0448] (D) 任选进一步被1至3个 $C_{1-6}$ 烷基(例如,异丙基、叔丁基)取代的咪唑环,
- [0449] (E) 任选进一步被1至3个 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基)取代的异咪唑环,
- [0450] (F) 任选进一步被1至3个 $C_{1-6}$ 烷基(例如,叔丁基)取代的三唑环,
- [0451] (G) 任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的吡啶环:
- [0452] (1) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0453] (2) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基、乙基),
- [0454] (3) 任选被1至3个选自下列的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基):
- [0455] (i) 卤素原子(例如,氟原子),和
- [0456] (ii) $C_{3-10}$ 环烷基(例如,环丙基),
- [0457] (4) $C_{3-10}$ 环烷基(例如,环丙基),
- [0458] (5) 4至12元非芳香杂环基-氧基(例如,四氢吡喃基氧基),和
- [0459] (6) 4至12元单环非芳香杂环基团(例如,吡咯烷基、吗啉代基),
- [0460] (H) 任选进一步被 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基)取代的哒嗪环,其中 $C_{1-6}$ 烷基任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代,
- [0461] (I) 任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的噻啶环:
- [0462] (1) 卤素原子(例如,氯原子),
- [0463] (2) 任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基、乙基),和
- [0464] (3) $C_{1-6}$ 烷氧基(例如,乙氧基),或
- [0465] (J) 任选进一步被 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基)取代的吡嗪环,其中 $C_{1-6}$ 烷基任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代;
- [0466] 环B是苯环或吡啶环(优选苯环);
- [0467]  $R^1$ 是任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,丙基、异丙基);

- [0468]  $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基);和
- [0469] X是CH或N(优选CH)。
- [0470] [化合物I-4]
- [0471] 化合物(I),其中
- [0472] 环A是
- [0473] (A)任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的吡啶环:
- [0474] (1)卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0475] (2)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基、乙基),
- [0476] (3)任选被1至3个选自下列的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、异丙氧基):
- [0477] (i)卤素原子(例如,氟原子),和
- [0478] (ii) $C_{3-10}$ 环烷基(例如,环丙基),
- [0479] (4) $C_{3-10}$ 环烷基(例如,环丙基),
- [0480] (5)4至12元非芳香杂环基-氧基(例如,四氢吡喃基氧基),和
- [0481] (6)4至12元非芳香杂环基团(例如,吡咯烷基、吗啉代基),和
- [0482] (B)任选进一步被1-4个(优选1-3个,更优选1或2个)选自下列的取代基取代的噻啶环:
- [0483] (1)卤素原子(例如,氯原子),
- [0484] (2)任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基、乙基),和
- [0485] (3) $C_{1-6}$ 烷氧基(例如,乙氧基);
- [0486] 环B是苯环;
- [0487]  $R^1$ 是任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,丙基、异丙基);
- [0488]  $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基);
- [0489] X是CH。
- [0490] 在另一个实施方案中,化合物(I)的优选例子包括下列化合物。
- [0491] [化合物I-A]
- [0492] 化合物(I),其中
- [0493] 环A是吡啶环、噁唑啉环或吡啶环,每个与任选被取代的环己烷环、任选被取代的环己烯环、任选被取代的环己二烯环或任选被取代的吗啉环稠合;
- [0494] 环B是任选进一步被1-3个(优选1-2个,更优选1个) $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基)取代的苯环;
- [0495]  $R^1$ 是任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,丙基);
- [0496]  $R^2$ 是任选被卤素原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如,甲基);
- [0497] X是CH或N。
- [0498] [化合物I-B]
- [0499] 化合物(I),其中
- [0500] 环A是
- [0501] (A)与任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的环己烷环稠合的吡啶环,或与

任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的环己二烯环稠合的吡啶环,

[0502] (B)与环己烯环稠合的咪唑环,或

[0503] (C)与任选被1至3个C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基)取代的吗啉环稠合的吡啶环;

[0504] 环B是苯环;

[0505] R<sup>1</sup>是被取代1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,丙基);

[0506] R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基);

[0507] X是CH。

[0508] [化合物I-C]

[0509] 化合物(I),其中

[0510] 环A是与任选被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的环己烷环稠合的吡啶环;

[0511] 环B是苯环;

[0512] R<sup>1</sup>是被1至3个卤素原子(例如,氟原子)取代的C<sub>1-6</sub>烷基(例如,丙基);

[0513] R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲基);

[0514] X是CH。

[0515] [化合物II]

[0516] (3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸或其盐(实施例2)

[0517] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸或其盐(实施例3)

[0518] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸或其盐(实施例21)。

[0519] 化合物(I)的具体例子包括下述实施例1-117的化合物。

[0520] 对于化合物(I)的盐,优选药理学可接受的盐。这种盐的例子包括:与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或酸性氨基酸形成的盐,等等。

[0521] 与无机碱形成的盐的优选例子包括:碱金属盐,例如钠盐、钾盐等等;碱土金属盐,例如钙盐、镁盐等等;铝盐;铵盐,等等。

[0522] 与有机碱形成的盐的优选例子包括与下列有机碱形成的盐:三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇[三(羟甲基)甲胺]、叔丁胺、环己胺、苄胺、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺,等等。

[0523] 与无机酸形成的盐的优选例子包括:与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等形成的盐。

[0524] 与有机酸形成盐的优选例子包括与下列有机酸形成的盐:甲酸、乙酸、三氟乙酸、苯二酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等等。

[0525] 与碱性氨基酸形成的盐的优选例子包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等等形成的盐。

[0526] 与酸性氨基酸形成的盐的优选例子包括与天冬氨酸、谷氨酸等等形成的盐。

[0527] 化合物(I)可以是前体药物,化合物(I)的前体药物是指:在生物体中、在生理条件下由于酶、胃酸等等所造成的反应而能够转变为活性成份化合物(I)的化合物,也就是说,

根据酶的形式,通过氧化、还原、水解等等而能够转变为化合物(I)的化合物;由于胃酸,通过水解反应而能够转变为化合物(I)的化合物,等等。

[0528] 化合物(I)的前体药物可以是化合物(I)的氨基进行酰化、烷基化或磷酸化所获得的化合物[例如,使化合物(I)的氨基进行二十酰基化、丙氨酰化、戊氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氢呋喃基化、吡咯烷基甲基化、新戊酰氧基甲基化或叔丁基化所获得的化合物];

[0529] 使化合物(I)的羟基进行酰化、烷基化、磷酸化或硼化所获得的化合物(例如,使化合物(I)的羟基乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、延胡索酰化、丙氨酰化或二甲基氨基甲基羰基化所获得的化合物);

[0530] 使化合物(I)的羧基进行酯化或酰胺化所获得的化合物(例如,使化合物(I)的羧基进行乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、环己基氧基羰基乙基酯化或甲酰胺化所获得的化合物),等等。

[0531] 这些化合物中的任何一个化合物可以按照本身已知的方法、由化合物(I)来制备。

[0532] 化合物(I)的前体药物也可以是在生理条件下能够转变为化合物(I)的化合物,例如,描述在下列文献中的那些: IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, HIROKAWA SHOTEN(1990)出版。

[0533] 化合物(I)和其前体药物(在本说明书中,有时简称为“本发明的化合物”)还包括立体异构体,例如,顺式、反式异构体等等,消旋体以及光学活性体,例如R形式、S形式等等。

[0534] 可以用同位素(例如, $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $\text{F}^{18}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ )等等标记本发明的化合物。本发明的化合物还包括氘转化形式,其中 $^1\text{H}$ 转变为 $^2\text{H}(\text{D})$ 。

[0535] 此外,本发明的化合物可以是水合物、非水合物、溶剂化物和溶剂化物的任何形式。

[0536] 可以使用同位素示踪或被同位素取代的化合物(I),例如,正电子发射断层扫描术(PET)所使用的示踪剂(PET示踪剂),并可用于医疗诊断领域,等等。

[0537] 化合物(I)可以是药用共晶体或共晶体盐。本文中,共晶体或共晶体盐是指晶体物质,其由两种或多种特定物质构成,该物质在室温下是固体,各自具有不同的物理性能(例如,结构、熔点、熔化热、吸湿性、溶解度、稳定性等等)。共晶体和共晶体盐可以利用本身已知的共结晶方法来制备。

[0538] 本发明的化合物具有低毒性(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、生殖毒性、心脏毒性、致癌性),副作用更小,并且可以直接用作哺乳动物(例如,人、小鼠、大鼠、仓鼠、兔子、狗、猫、牛、马、猪、猴子、羊)的下述各种疾病的预防或治疗剂,或使用与药理学可接受的载体等等混合所形成的药物组合物形式(有时简称为“本发明的药物”)。

[0539] 本文中,药理学可接受的载体的实例包括:通常用作制备原料的各种有机或无机载体物质,对于固体制剂来说,以赋形剂、润滑剂、粘合剂或崩解剂形式加入;对于液体制剂来说,以溶剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂或抚慰剂形式加入,等等。在必要时,也还可以使用制剂的添加剂,例如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂等等。

[0540] 赋形剂的优选实例包括:乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、淀粉、预凝淀粉、糊



精、结晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶、支链淀粉、轻质无水硅酸、合成的硅酸铝和硅酸铝镁。

[0541] 润滑剂的优选例子包括：硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉和胶体二氧化硅。

[0542] 粘合剂的优选例子包括：预胶化淀粉、蔗糖、凝胶、阿拉伯胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、蔗糖、D-甘露醇、海藻糖、糊精、支链淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0543] 崩解剂的优选例子包括：乳糖、蔗糖、淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、轻质无水硅酸和低取代的羟丙基纤维素。

[0544] 溶剂的优选例子包括：注射用水、生理盐水、Ringer's溶液、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油和棉子油。

[0545] 增溶剂的优选例子包括：聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、水杨酸钠和乙酸钠。

[0546] 悬浮剂的优选实例包括：表面活性剂，例如，硬脂酰三乙醇胺、月桂基磺酸钠、月桂基丙氨酸、卵磷脂、苯扎氯铵、苄索氯铵、单硬脂酸甘油酯等等；亲水性聚合物，例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等等；聚山梨酸酯和聚氧乙烯氢化蓖麻油。

[0547] 等渗剂的优选例子包括：氯化钠、甘油、D-甘露醇、D-山梨糖醇和葡萄糖。

[0548] 缓冲剂的优选例子包括缓冲剂，例如磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐，等等。

[0549] 抚慰剂的优选例子包括苯甲醇。

[0550] 防腐剂的优选例子包括：对氧基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢乙酸和山梨酸。

[0551] 抗氧化剂的优选例子包括：亚硫酸盐、抗坏血酸盐，等等。

[0552] 着色剂的优选例子包括：水溶性的食用焦油色素（例如，食品色素，例如，食品红2和3号、食品黄4和5号、食品蓝1和2号等等）、不溶于水的色淀颜料（例如，上述水溶性的食用焦油色素的铝盐）和天然色素（例如， $\beta$ -胡萝卜素、叶绿素、氧化铁红）。

[0553] 甜味剂的优选例子包括：糖精钠、甘草甜素二钾、阿斯巴甜和蛇菊。

[0554] 本发明的药物剂型的例子包括：片剂（包括糖衣片、膜包衣片、舌下片、口腔崩解片、颊含片等等）、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂（包括软胶囊、微囊）、锭剂、糖浆剂、液剂、乳剂、混悬剂、气雾剂、膜剂（例如，口服崩解膜剂、口腔粘膜贴片膜剂）、注射剂（例如，皮下注射剂、静脉注射剂、肌肉注射剂、腹膜内注射剂）、静脉输液剂、透皮吸收式制剂、软膏剂、洗剂、粘附剂、栓剂（例如，直肠栓剂、阴道栓剂）、小药丸、鼻制剂、肺制剂（吸入剂）、滴眼剂等等，它们可以通过口服或胃肠外给药形式安全地给予哺乳动物（例如，静脉内、肌肉内、皮下、器官内、鼻内、皮内、眼睛滴剂、脑内、直肠内、阴道内、腹膜内和瘤体内给药，给予至肿瘤等等附近，以及直接给予至病变处）。

[0555] 这些制剂可以是立即释放制剂或控制释放制剂，例如，缓释制剂等等（例如，缓释微囊）。

[0556] 本发明的药物可以通过药物制剂的技术领域通常使用的方法来制备，例如，Japanese Pharmacopoeia中描述的方法，等等。

[0557] 尽管本发明化合物在本发明药物中的含量根据剂型、本发明化合物的剂量等等而

变化,但含量是,例如,大约0.1至100wt%。

[0558] 在制备口服制剂期间,为了掩蔽味道、肠溶特性或耐久性,需要使用包衣。

[0559] 包衣所使用的包衣基质的例子包括:糖衣基质,水溶性的薄膜包衣基质,肠溶薄膜包衣基质和缓释薄膜包衣基质。

[0560] 对于糖衣基质,使用蔗糖。此外,可以组合使用一或多种选自滑石粉、沉淀碳酸钙、凝胶、阿拉伯胶、支链淀粉、加洛巴蜡等等基质。

[0561] 水膜包衣基质的例子包括:纤维素聚合物,例如羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟乙基纤维素,甲基羟乙基纤维素,等等;合成聚合物,例如聚乙烯乙缩醛二乙氨基乙酯,氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E[Eudragit E(商标名)],聚乙烯吡咯烷酮,等等;和多糖,例如支链淀粉,等等。

[0562] 肠溶性薄膜包衣基质的例子包括:纤维素聚合物,例如,邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素,等等;丙烯酸聚合物,例如,甲基丙烯酸共聚物L[Eudragit L(商标名)],甲基丙烯酸共聚物LD[Eudragit L-30D55(商标名)],甲基丙烯酸共聚物S[Eudragit S(商标名)]等等;和天然存在的物质,例如片胶等等。

[0563] 缓释薄膜包衣基质的例子包括:纤维素聚合物,例如,乙基纤维素,等等;和丙烯酸聚合物,例如,氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS[Eudragit RS(商标名)],丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物悬浮体[Eudragit NE(商标名)],等等。

[0564] 上述包衣基质可以在其两种或多种以合适的比例混合之后使用。对于包衣,例如,可以使用光屏剂,例如二氧化钛、红色氧化铁等等。

[0565] 本发明的化合物具有优良的胰高血糖素受体拮抗作用。

[0566] 例如,本发明的化合物通过抑制胰高血糖素的作用,可以改善胰高血糖素功能亢进所涉及的状态(例如,从肝中产生过量的葡萄糖、生长激素的过量分泌、抑制胃的过度运动,等等)。因此,本发明的化合物用作胰高血糖素受体拮抗剂、葡萄糖产生抑制剂、胰高血糖素的促进作用所涉及的疾病的预防或治疗剂,等等。

[0567] 具体地说,本发明的化合物可以用作下列疾病的预防或治疗剂:肥胖症、糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠期糖尿病、肥胖性糖尿病)、高脂血症/血脂异常(例如,高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低HDL血症、餐后高血脂症)、高血压、心血管疾病(例如,心力衰竭、心律失常、缺血性心脏疾病、心脏瓣膜疾病、动脉硬化)、糖尿病性的并发症[例如,神经病、肾病、视网膜病、糖尿病性的心肌病、白内障、大血管病、骨质减少、高渗性糖尿病性昏迷、感染(例如,呼吸道感染、尿路感染、肠胃传染、表皮软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口干症、听觉减退、脑血管障碍、周围血液循环障碍]、代谢性综合症(具有选自高甘油三酯血症(TG)、低HDL胆固醇(HDL-C)、高血压、腹部肥胖症和葡糖耐量削弱中的三种或更多种的病变)、肌肉减少、情绪障碍、性功能障碍、抑郁症、神经症、动脉硬化、膝关节炎,等等。

[0568] 对于糖尿病的诊断标准,Japan Diabetes Society在1999年报道了新的诊断标准。

[0569] 按照该报道,糖尿病是空腹血糖水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)不小于126mg/dl、75g口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT)2小时水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)不小于200mg/dl、非空腹血糖水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)不小于200mg/dl的病症。不属于上

述糖尿病的病症和不同于“空腹血糖水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)低于110mg/dl或75g口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT)2小时水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)低于140mg/dl的病症”的病症(正常型)被称作“边界类型”。

[0570] 此外,ADA(American Diabetes Association)和WHO分别在1997年和1998年报道了糖尿病的新的诊断标准。

[0571] 按照这些报道,糖尿病是空腹血糖水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)不小于126mg/dl并且75g口服葡萄糖耐量试验2小时水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)不小于200mg/dl的状态。

[0572] 按照上述报道,葡糖耐量削弱是空腹血糖水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)低于126mg/dl、75g口服葡萄糖耐量试验2小时水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)不小于140mg/dl并且低于200mg/dl的病症。按照ADA的报道,空腹血糖水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)不小于110mg/dl并且低于126mg/dl的病症被称作IFG(空腹血糖受损)。按照WHO的报道,在IFG(空腹血糖受损)之中,75g口服葡萄糖耐量试验2小时水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)低于140mg/dl的病症被称作IFG(空腹葡萄糖障碍)。

[0573] 本发明的化合物还可以用作预防或治疗按照上述新的诊断标准确定的糖尿病、边界类型、葡糖耐量削弱、IFG(空腹血糖受损)和IFG(空腹葡萄糖障碍)的药物。此外,本发明的化合物可以防止边界类型、葡糖耐量削弱、IFG(空腹血糖受损)或IFG(空腹葡萄糖障碍)发展为糖尿病。

[0574] 由于本发明的化合物具有抑制体重增加的活性,所以,它可以用作哺乳动物的体重增加的抑制剂。靶向哺乳动物可以是希望避免体重增加的任何哺乳动物。哺乳动物可以具有遗传性地增加体重的危险,或可以患有生活方式相关的疾病,例如,糖尿病、高血压和/或高脂血症等等。体重增加可以由过度摄食或营养不平衡的饮食所引起,或可以由并用药物(例如,增加胰岛素敏感性、具有PPAR $\gamma$ -激动活性的药物,例如,罗格列酮、吡格列酮等等)所引起。另外,体重增加可能是肥胖症的初级阶段,或可以是肥胖症患者的体重增加。本文中,将肥胖症定义为:对于日本人,BMI(体重指数;体重(kg)/[高度(m)]<sup>2</sup>)不低于25(日本社会对于肥胖症研究的标准),或对于西方人,BMI不低于30(WHO标准)。

[0575] 本发明的化合物还用作预防或治疗代谢综合症的药物。与单纯的生活方式相关的疾病的患者相比较,因为代谢综合症患者具有极高的心血管疾病发病率,所以,预防或治疗代谢综合症对预防心血管疾病来说是非常重要的。

[0576] WHO在1999年、NCEP在2001年宣布了诊断代谢综合症的标准。按照WHO的标准,除了高胰岛素血症或葡糖耐量削弱之外,还患有腹部肥胖症、血脂异常(高TG或低HDL)和高血压中的至少两种病症的患者,可以诊断为代谢综合症(World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications..第I部分:糖尿病的诊断和分类,世界卫生组织,日内瓦,1999)。按照Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program的标准(在美国,其是控制缺血性心脏病的指标),患有腹部肥胖症、高甘油三酯、低HDL胆固醇、高血压和葡糖耐量削弱中的至少三种病症的患者,可以诊断为代谢综合症(National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adults Treatment Panel III).The Journal of the American Medical Association,Vol.285,2486-2497,2001)。

[0577] 例如,本发明的化合物还可以用作预防或治疗下列病症的药物:骨质疏松症,恶病体质(例如,癌性恶病体质、结核性恶病体质、糖尿病性恶病体质、血液病性恶病体质、内分泌病性恶病体质、感染性恶病体质、心脏病相关的恶病体质或爱滋病引起的恶病体质)、脂肪肝、多囊卵巢综合症、肾病(例如,糖尿病性的肾病、肾小球肾炎、肾小球硬化症、变性肾炎综合症、高血压性肾硬化、晚期肾病)、肌肉营养不良、心肌梗塞、心绞痛、脑血管病症(例如,脑梗塞、脑中风)、缺血、冠心病、非Q波梗塞(MI)、充血性心力衰竭、心室肥厚、新的心律失常、间歇性跛行、周围阻塞性动脉疾病(例如,周围动脉障碍)、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症、焦虑症、痴呆、胰岛素耐受性综合症、综合症X、高胰岛素血症、高胰岛素血症中的感觉异常、肿瘤(例如,白血病、乳腺癌、前列腺癌、皮肤癌、上皮癌、腺癌)、肠易激综合征、急性或慢性腹泻、炎性疾病(例如,类风湿性关节炎、变形性脊椎炎、骨关节炎、腰痛、痛风、痛风性关节炎、手术后或外伤后的炎症、肿胀、神经痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性脂肪肝炎)、肺炎、胰腺炎、肠炎、炎症性肠病(包括炎性结肠炎)、溃疡性结肠炎、胃粘膜损伤(包括阿司匹林所引起的胃粘膜损伤)、Lyme疾病、风疹关节炎、牛皮癣关节炎、结膜炎、胃炎、慢性甲状腺炎、慢性活动型肝炎、克罗恩病、滑膜炎、强直性脊柱炎)、小肠粘膜损伤、吸收障碍、睾丸功能障碍、内脏肥胖综合症、肌肉减少、黄斑变性、再生不良性贫血、血小板减少、多发性硬化、牙周病、形成瘢痕瘤、肺结节病、重症肌无力、Reiter's综合症、流感、脑型疟、矽肺、骨吸收疾病、发烧、肌肉疼痛、与多发性骨髓瘤有关的骨疾病、由于创伤造成的神经变性疾病、外伤性脑损伤、巨大症、移植物产生的宿主反应、移植物排斥、皮肤病症(例如,瘢痕组织形成、湿疹、特异性皮炎、接触性皮炎、风疹、硬皮病、牛皮癣)、过敏性或呼吸系统疾病(例如,哮喘、呼吸困难综合症、花粉病、过敏性鼻炎、慢性肺炎性疾病(例如,慢性阻塞性肺疾病(COPD))、与自身免疫疾病有关的炎症(例如,系统红斑狼疮、艾迪生病、多腺缺陷综合症)、Graves'疾病)、传染病(例如,败血症、脓毒性休克、志贺氏菌病、幽门螺旋菌病)、病毒性疾病(例如,单纯疱疹病毒感染、巨细胞病毒感染、埃-巴二氏病毒感染、人类免疫缺陷性病毒感染、A型、B型或C型肝炎病毒感染)、血管生成疾病(例如,实质固态瘤、眼睛新血管化、血管瘤)、水肿、痛觉丧失、疼痛(例如,神经肌肉疼痛、头痛、癌症或手术疼痛、牙痛、关节痛)、肠易激综合征、白血病、中枢神经系统疾病(例如,由于脑缺血、脑梗塞、脑水肿等等所产生的中枢神经系统疾病)、肾脏纤维化、肝脏纤维化、前列腺纤维化、肺纤维化等等。此外,本发明的化合物还可以用作胃肠活动性功能改善药物。

[0578] 另外,本发明的化合物还可以用作预防或治疗各种癌的药物(尤其是乳腺癌(例如,浸润性导管癌、导管原位癌、炎症性的乳腺癌,等等)、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌,等等)、胰腺癌(例如,胰管癌,等等)、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液腺癌、腺鳞癌,等等)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤等等)、结肠直肠癌(例如,胃肠基质的肿瘤等等)、直肠癌(例如,胃肠基质的肿瘤等等)、结肠直肠癌(例如,家族性结肠直肠癌、遗传性非息肉病性结肠直肠癌、胃肠基质的肿瘤等等)、小肠癌(例如,非霍杰金氏淋巴瘤、胃肠基质的肿瘤等等)、食道癌、十二指肠癌、舌癌、咽癌(例如,鼻咽癌、中咽癌、下咽癌,等等)、唾腺癌、脑肿瘤(例如,松果体星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤,等等)、神经鞘瘤、肝癌(例如,原发性肝癌、肝外

胆管癌,等等)、肾癌(例如,肾细胞癌、肾脏骨盆和尿管的转移癌,等等)、胆道癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、性腺外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低恶性潜在肿瘤,等等)、膀胱癌、尿路癌、皮肤癌(例如,眼内(眼睛)黑素瘤、Merkel细胞癌等等)、血管瘤、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌,等等)、甲状旁腺癌、鼻腔癌、鼻窦癌、骨肿瘤(例如,骨肉瘤、尤因氏瘤、子宫肉瘤、软组织肉瘤,等等)、血管纤维瘤、成视网膜细胞瘤、阴茎癌、睾丸肿瘤、儿童实体癌(例如,Wilms'肿瘤,儿童肾脏肿瘤,等等)、卡波济氏肉瘤、源于AIDS的卡波济氏肉瘤、上颌肿瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、白血病(例如,急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病,等等)等等)。

[0579] 本发明的化合物还可以用于上述各种疾病(例如,心血管状况,例如心肌梗塞,等等)的二级预防或抑制其发展。

[0580] 同时,本发明化合物的剂量根据给药目标、给药途径、靶向疾病、症状等等而变化,但是,例如,对于口服给予成年糖尿病患者来说,一次剂量的本发明化合物通常是大约0.01至100mg/kg体重,优选0.05至30mg/kg体重,进一步优选0.5至10mg/kg体重,优选每天给药一次至三次。

[0581] 为了增强本发明化合物的作用或降低化合物的剂量,等等,该化合物可以与药物联用,例如,糖尿病的治疗剂、糖尿病的并发症的治疗剂、高脂血症的治疗剂、抗高血压药、抗肥胖药物、利尿剂、抗血栓形成药物等等(在下文中缩写为并用药物)。对本发明化合物和并用药物的给药时间没有限制,可以将它们同时或以交错方式给予患者。另外,可以以含有相应活性组分的两种制剂形式给予本发明的化合物和并用药物,或以含有两种活性组分的单一制剂形式给予。

[0582] 可以基于临床使用剂量,合适地确定并用药物的剂量。另外,可以按照给药目标、给药途径、靶向疾病、病症、联用药等等,合适地确定本发明化合物和并用药物的混合比例。例如,当给药目标是人时,每1重量份数的本发明化合物,并用药物的使用数量可以是0.01至100重量份数。

[0583] 糖尿病的治疗剂的例子包括:胰岛素制剂(例如,从牛和猪的胰腺提取的动物胰岛素;使用大肠杆菌(*Escherichia coli*)或酵母遗传合成的人胰岛素制剂;胰岛素锌;鱼精蛋白锌胰岛素;胰岛素的片段或衍生物(例如,INS-1)、口服胰岛素制剂)、胰岛素增敏剂(例如,吡格列酮或其盐(优选盐酸盐)、罗格列酮或其盐(优选马来酸盐)、替赛格列他(Tesaglitazar)、罗格里扎(ragaglitazar)、莫格他唑(Muraglitazar)、依格列酮、Metaglidasen、那格列扎(Naveglitazar)、AMG-131、THR-0921、巴格列酮、MBX-2044、利格列酮、Aleglitazar、西格列羧(Chiglitazar)、洛贝格列酮(Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、WO 2007/013694、WO 2007/018314、WO 2008/093639或WO 2008/099794所描述的化合物)、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂(例如,伏格列醇、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯)、双缩脲(例如,二甲双胍、丁福明或其盐(例如,盐酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐))、胰岛素促泌剂[磺酰脲(例如,甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、氯磺丙脲、甲磺吡庚脲、醋酸己脲、格列吡脲、格列美脲、格列甲嗪、格列丁唑)、瑞格列奈、那格列奈、米格列奈或其钙盐水合物]、二肽基肽酶-IV抑制剂(例如,阿格列汀(Alogliptin)、维格列汀(vildagliptin)、西他列汀、沙格列汀(Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧

代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-4-氟代苄腈或其盐)、 $\beta$ 3激动剂(例如,AJ-9677)、GPR40激动剂(例如,WO 2004/041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2005/063725、WO 2005/087710、WO 2005/095338、WO 2007/013689或WO 2008/001931所描述的化合物)、[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并咪喃-3-基]乙酸或其盐(优选[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并咪喃-3-基]乙酸半水合物))、GLP-1受体激动剂[例如,GLP-1、GLP-1MR制剂、利拉鲁肽(Liraglutide)、依泽那太、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131、阿必鲁泰(Albiglutide)]、糊精激动剂(例如,普兰林肽)、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如,钒酸钠)、糖原异生抑制剂(例如,糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酯酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、FBPase抑制剂)、SGLT2(钠-葡萄糖协同转运蛋白2)抑制剂(例如,Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941)、SGLT1抑制剂、11 $\beta$ -羟甾醇脱氢酶抑制剂(例如,BVT-3498)、脂联素或其激动剂、IKK抑制剂(例如,AS-2868)、瘦素抗性提高药物、抑生长素受体激动剂、葡糖激酶活性剂(例如,Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、描述在WO 2006/112549、WO 2007/028135、WO 2008/047821、WO 2008/050821、WO 2008/136428或WO 2008/156757中的化合物)、GIP(糖依赖性胰岛素释放肽)等等。

[0584] 糖尿病的并发症的治疗剂的例子包括:醛糖还原酶抑制剂(例如,脱瑞司他、依帕司他、唑泊司他、法地司他、CT-112、雷尼司他(AS-3201)、利多司他(lidorestat))、神经营养因子和其增强药物(例如,NGF、NT-3、BDNF和WO 01/14372所描述的神经营养蛋白产物/分泌促进剂(例如,4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑),WO 2004/039365所描述的化合物)、神经再生促进剂(例如,Y-128)、PKC抑制剂(例如,甲磺酸鲁伯斯塔)、AGE抑制剂(例如,ALT946、pyratoxanthine、N-苯甲酰基噁唑溴化物(ALT766)、ALT-711、EXO-226、Pyridorin、吡哆胺)、GABA受体激动剂(例如,加巴喷丁、普加巴林)、血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,度洛西汀)、钠通道抑制剂(例如,拉科酰胺(lacosamide))、活性氧净化剂(例如,硫辛酸)、大脑血管扩张剂(例如,硫利达嗪、慢心律)、抑生长素受体激动剂(例如,BIM23190)、细胞程序死亡信号调节激酶-1(ASK-1)抑制剂,等等。

[0585] 高脂血症的治疗剂的例子包括:他汀类(statin)化合物(例如,普伐他汀、西伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀或其盐(例如,钠盐、钙盐))、鲨烯合成酶抑制剂(例如,WO 97/10224所描述的化合物,例如,N-[[ (3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸)、贝特类(fibrate)化合物(例如,苯扎贝特、氯贝特、双贝特(Simfibrate)、克利贝特)、阴离子交换树脂(例如,考来烯胺)、普罗布考、烟酸药物(例如,烟酸环己醇酯、烟酸戊四醇酯、niaspan)、廿六烷五烯酸乙酯、植物甾醇(例如,黄豆固醇、 $\gamma$ 谷维素)、胆固醇吸收抑制剂(例如,Zetia)、CETP抑制剂(例如,达塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib))、 $\omega$ -3脂肪酸制剂(例如, $\omega$ -3-酸乙酯90)等等。

[0586] 抗高血压药的实例包括:血管紧张肽转化酶抑制剂(例如,卡托普利、依那普利、地拉普利等等)、血管紧张素II拮抗剂(例如,坎地沙坦西酯、坎地沙坦、氯沙坦、氯沙坦钾、依普罗沙坦、丙戊沙坦、替米沙坦、伊贝沙坦、他索沙坦、奥美沙坦、奥美沙坦酯、阿齐沙坦

(azilsartan)、阿齐沙坦酯(azilsartan medoxomil)、钙拮抗剂(例如,马尼地平、硝苯地平、氨氯地平、依福地平、尼卡地平、西尼地平等)、β阻断剂(例如,美托洛尔、阿替洛尔、普奈洛尔、卡维地洛、吡洛洛尔)、可乐定,等等。

[0587] 抗肥胖药物的实例包括:一元胺吸收抑制剂(例如,苯丁胺、西布曲明、氯苯咪唑啉、氟西汀、特索芬辛(tesofensine))、血清素2C受体激动剂(例如,lorcaserin)、血清素6受体拮抗剂、组胺H3受体GABA调节剂(例如,托吡酯)、MCH受体拮抗剂(例如,SB-568849; SNAP-7941; WO 01/82925或WO 01/87834所描述的化合物)、神经肽Y拮抗剂(例如,韦利贝特(velneperit))、大麻素受体拮抗剂(例如,利莫那班、它拉那班(taranabant))、生长素释放肽拮抗剂、生长素释放肽酰化酶抑制剂、阿片样物质受体拮抗剂(例如,GSK-1521498)、食欲素受体拮抗剂、黑皮质素4受体激动剂、11β-羟甾醇脱氢酶抑制剂(例如,AZD-4017)、胰脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他、赛利司他(cetilistat))、β3激动剂(例如,N-5984)、二脂酰甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、硬脂酰基-辅酶A去饱和酶抑制剂、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂(例如,R-256918)、Na-葡萄糖协同转运载体抑制剂(例如,JNJ-28431754、remogliflozin)、NFκ抑制剂(例如,HE-3286)、PPAR激动剂(例如,GFT-505、DRF-11605)、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如,钒酸钠、Trodesquemin)、GPR119激动剂(例如,PSN-821)、葡糖激酶活化剂(例如,AZD-1656)、瘦素、瘦素衍生物(例如,美曲普汀(metreleptin))、CNTF(睫状神经营养因子)、BDNF(脑衍生神经营养因子)、缩胆囊肽激动剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)制剂(例如,从牛或猪的胰腺中提取的动物GLP-1制剂;使用大肠杆菌(*Escherichia coli*)或酵母遗传合成的人GLP-1制剂;GLP-1的片段或衍生物(例如,依泽那太、利拉鲁肽(liraglutide)))、糊精制剂(例如,普兰林肽、AC-2307)、神经肽Y激动剂(例如,PYY3-36、PYY3-36的衍生物、奥尼匹肽(obinopitide)、TM-30339、TM-30335)、胃泌酸调节素(oxyntomodulin)制剂、FGF21制剂(例如,从牛和猪的胰腺提取的动物FGF21制剂;使用大肠杆菌(*Escherichia coli*)或酵母遗传合成的人FGF21制剂;FGF21的片段或衍生物)、盐酸纳曲酮缓释制剂和盐酸安非他酮缓释制剂的组合药物、食物摄取剂(例如,P-57)等等。

[0588] 利尿剂的例子包括:黄嘌呤衍生物(例如,水杨酸钠和可可碱、水杨酸钙和可可碱)、噻嗪制剂(例如,乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯噻嗪、双氢氯噻嗪、双氢氟噻嗪、苄基双氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、多噻嗪、氯甲噻嗪)、抗醛甾酮制剂(例如,螺内酯、三氨蝶啶)、碳酸脱水酶抑制剂(例如,乙酰唑胺)、氯苯磺酰胺制剂(例如,氯噻酮、美夫西特、吡达帕胺)、阿佐塞米、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼、布美他尼、利尿磺胺,等等。

[0589] 抗血栓形成药物的实例包括:肝素(例如,肝素钠、肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠)、华法林(例如,华法林钾)、抗凝血酶药物(例如,阿加曲班、达比加群(dabigatran))、溶解血栓剂药物(例如,尿激酶、替来激酶(tisokinase)、阿替普酶、那替普酶、孟替普酶、帕米普酶)、血小板聚集抑制剂(例如,盐酸噻氯匹定、氯吡格雷、E5555、SHC530348、西洛他唑、廿六烷五烯酸乙酯、贝前列素钠、盐酸沙格雷酯、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348)、FXa抑制剂(例如,利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、伊多塞班(edoxaban)、YM150、WO 02/06234、WO 2004/048363、WO 2005/030740、WO 2005/058823或WO 2005/113504所描述的化合物),等等。

[0590] 并用药优选双缩脲(优选,二甲双胍或其盐酸盐)、二肽基肽酶IV抑制剂(优选,阿

格列汀(alogliptin)或其苯甲酸盐、2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-4-氟代苄腈或其琥珀酸盐)、GPR40激动剂(优选[(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并咪喃-3-基]乙酸半水合物)、PPAR功能调节剂(优选,吡格列酮或其盐酸盐)、磺酰脲(优选,格列本脲、格列美脲)、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂(优选伏格列波糖)、胰岛素制剂、米格列奈或其钙盐水合物、那格列奈,等等。

[0591] 对并用药物的给药模式没有特别限制,只要本发明化合物与并用药物在给药时能够联用即可。这种给药模式的例子包括下列模式:

[0592] 1)给予同时加工本发明化合物和并用药物所获得的单一制剂,

[0593] 2)通过相同给药途径同时给予分别制备的本发明化合物和并用药物的两种制剂,

[0594] 3)通过相同给药途径以交错方式给予分别制备的本发明化合物和并用药物的两种制剂,

[0595] 4)通过不同给药途径同时给予分别制备的本发明化合物和并用药物的两种制剂,

[0596] 5)通过不同给药途径以交错方式给予分别制备的本发明化合物和并用药物的两种制剂(例如,按照本发明的化合物和并用药物的顺序进行给药,或以反顺序给药),等等。

[0597] 可以根据给药目标、给药途径、疾病等等来恰当地选择本发明化合物和并用药物的配比。

[0598] 下面说明本发明的化合物的制备方法。

[0599] 在下面的反应路线中,原料化合物可以各自是盐形式,只要它不抑制反应即可。盐的实例包括:上述式(I)所代表的化合物的盐所列举的那些盐。

[0600] 当没有描述具体制备方法时,原料化合物可以是容易商购的原料,或还可以按照本身已知的方法或与其类似的方法制备。

[0601] 在下列反应路线的每个反应中,反应混合物或粗品形式的产物可以用于下一个反应,或还可以按照常规方法从反应混合物中分离产物,并且还可以容易地按照常规分离方法(例如,重结晶,蒸馏,色谱)纯化。例如,可以按照实施例所描述的方法或与其类似的方法等等来进行。

[0602] 当每个反应所使用的试剂和反应剂是商购试剂时,可以直接使用商购的产品,或还可以按照本来已知的方法或与其类似的方法、或实施例所描述的方法来制备。例如,可以使用实施例所描述的试剂和反应剂。

[0603] 除非特别指明,否则,对每个反应的溶剂没有特别限制,只要反应能够进行即可,并且反应在对该反应惰性的溶剂中进行,或在没有溶剂的条件下进行,或在合适比例的两种或多种溶剂的混合溶剂中进行。例如,可以使用实施例所描述的溶剂。

[0604] 除非特别指明,否则,相对于每个反应的底物,每个反应使用的试剂和反应剂的当量是0.001当量-100当量。例如,可以使用实施例所描述的试剂和反应剂的当量。

[0605] 除非特别指明,否则,每个反应的反应时间通常是5分钟-72小时。例如,可以使用实施例所描述的反应时间。

[0606] 除非特别指明,否则,每个反应的反应温度是冰冷却至回流加热温度。例如,可以使用实施例所描述的反应温度。

[0607] 当在下列反应路线中进行烷基化反应、水解反应、胺化反应、酯化反应、酰胺化反



应、酯化反应、醚化反应、氧化反应、还原反应等等时,按照本来已知的方法进行这些反应。这种方法的例子包括下列文献所描述的方法:ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2nd ed., ACADEMIC PRESS, INC., 1989; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989等等。

[0608] 下面解释了溶剂的通称,其用于下列反应中。

[0609] “腈溶剂”的实例包括乙腈、丙腈等等。

[0610] “酰胺溶剂”的例子包括N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等等。

[0611] “卤代烃溶剂”的例子包括二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氯化碳等等。

[0612] “醚溶剂”的例子包括乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等等。

[0613] “芳香溶剂”的例子包括苯、甲苯、二甲苯、氯苯、(三氟甲基)苯、吡啶等等。

[0614] “脂肪烃溶剂”的例子包括己烷、戊烷、环己烷等等。

[0615] “亚砷溶剂”的例子包括二甲亚砷(DMSO)等等。

[0616] “醇溶剂”的例子包括甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇、异丁醇、叔丁醇等等。

[0617] “酯溶剂”的例子包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯、醋酸特丁酯等等。

[0618] “酮溶剂”的例子包括丙酮、甲基乙基酮等等。

[0619] “有机酸溶剂”的例子包括甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、甲磺酸等等。

[0620] 下面解释了碱的通称,其用于下列反应中。

[0621] “无机碱”的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钡等等。

[0622] “碱性盐”的例子包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾,等等。

[0623] “芳香胺”的例子包括吡啶、咪唑、2,6-卢剔啶等等。

[0624] “叔胺”的例子包括三乙胺,二异丙基乙胺,N-甲基吗啉,DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯),DBN(1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯)等等。

[0625] “碱金属或碱土金属的氢化物”的例子包括氢化锂、氢化钠、氢化钾、氢化钙等等。

[0626] “金属酰胺”的例子包括氨基锂、氨基钠、二异丙基胺化锂、二环己基酰胺锂、六甲基二硅胺化锂、六甲基二硅胺化钠、六甲基二硅胺化钾等等。

[0627] “烷基金属”的例子包括正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、甲基溴化镁等等。

[0628] “芳基金属”的例子包括苯基锂、苯基溴化镁等等。

[0629] “金属醇化物”的例子包括甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾,等等。

[0630] 在下面的制备方法中,当原料化合物带有氨基、羧基、羟基、羰基或巯基时,可以将肽化学等等通常使用的保护基引入到这些基团中。反应之后,根据需要除去保护基,可以获得目标化合物。

[0631] 氨基保护基的例子包括:甲酰基、C<sub>1-6</sub>烷基-羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基、苯甲酰基、C<sub>7-10</sub>芳烷基-羰基(例如,苄基羰基)、C<sub>7-14</sub>芳烷氧基-羰基(例如,苄氧羰基、9-苄基甲氧羰基)、三苯甲基、邻苯二甲酰基、N,N-二甲基氨基亚甲基、取代的甲硅烷基(例如,三甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、二甲基苯基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二乙基甲硅烷基)、C<sub>2-6</sub>烯基(例如,1-烯丙基)、取代的C<sub>7-10</sub>芳烷基(例如,2,4-二甲氧基苄基),等等。这些基团任选被1至3个选自卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷氧基和硝基的取代基取代。

[0632] 羧基保护基的例子包括： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{7-11}$ 芳烷基(例如，苄基)、苯基、三苯甲基、取代的甲硅烷基(例如，三甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、二甲基苯基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二乙基甲硅烷基)、 $C_{2-6}$ 烯基(例如，1-烯丙基)，等等。这些基团任选被1至3个选自卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷氧基和硝基的取代基取代。

[0633] 羟基保护基的例子包括： $C_{1-6}$ 烷基、苯基、三苯甲基、 $C_{7-10}$ 芳烷基(例如，苄基)、甲酰基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、苯甲酰基、 $C_{7-10}$ 芳烷基-羰基(例如，苄基羰基)、2-四氢吡喃基、2-四氢呋喃基、取代的甲硅烷基(例如，三甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、二甲基苯基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基)、 $C_{2-6}$ 烯基(例如，1-烯丙基)，等等。这些基团任选被1至3个选自卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或硝基的取代基取代。

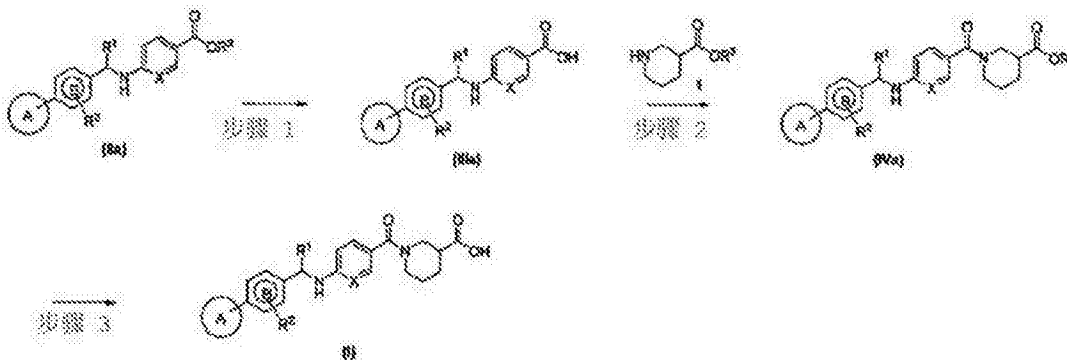
[0634] 羰基保护基的例子包括：环状缩醛(例如，1,3-二噁烷、1,3-二氧戊环)、非环状缩醛(例如，二- $C_{1-6}$ 烷基缩醛)，等等。

[0635] 巯基保护基的例子包括： $C_{1-6}$ 烷基、苯基、三苯甲基、 $C_{7-10}$ 芳烷基(例如，苄基)、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、苯甲酰基、 $C_{7-10}$ 芳烷基-羰基(例如，苄基羰基)、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、 $C_{6-14}$ 芳氧基-羰基(例如，苯氧羰基)、 $C_{7-14}$ 芳烷氧基-羰基(例如，苄氧羰基)、9-苄基甲氧羰基、2-四氢吡喃基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基-羰基(例如，甲基氨基羰基、乙基氨基羰基)，等等。这些基团任选被1至3个选自卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和硝基的取代基取代。

[0636] 除去保护基的方法可以按照本来已知的方法进行，例如，描述在“Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience”(1999)中的方法，等等。具体地说，可以采用使用酸、碱、紫外线、肼、苯肼、N-甲基二硫代甲氨酸钠、四丁基氟化铵、乙酸钡、三烷基甲硅烷基卤(例如，三甲硅烷基碘、三甲硅烷基溴)等等的方法。

[0637] 例如，可以按照下列反应路线1中所示的方法，制备化合物(I)。

[0638] <反应路线1>



[0639]

[0640] 其中 $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基，其它符号如上所述。

[0641] 步骤1

[0642] 可以按照本来已知的方法，例如，“Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)”所描述的方法或与其类似的方法，将化合物(IIa)的酯基水解，制备化合物(IIIa)。

[0643] 步骤2

[0644] 例如，可以使化合物(IIIa)与化合物1缩合，制备化合物(IVa)。

[0645] 可以按照常规方法，通过常规肽偶合方法，进行缩合反应。这种方法的例子包括：

使用缩合剂、化合物(IIIa)和化合物1直接缩合的方法。

[0646] 缩合剂的例子包括:碳二亚胺缩合剂,例如,二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIPC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC、WSC等等)或其盐酸盐等等;磷酸缩合剂,例如膦基磷酸二乙酯、叠氮磷酸二苯酯等等;羰二咪唑、2-氯-1,3-二甲基咪唑四氟硼酸盐、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)等等。

[0647] 缩合反应所使用的惰性溶剂的例子包括:酰胺溶剂、亚砷溶剂、卤代烃溶剂、芳香溶剂、醚溶剂、酯溶剂、腈溶剂、水,等等。可以使用这些溶剂的合适比例的混合物。

[0648] 当碳二亚胺缩合剂用作缩合剂时,根据需要,通过使用合适的缩合加速剂(例如,1-羟基-7-氮杂苯并三唑、1-羟基苯并三唑、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯邻二甲酰亚胺),可以提高反应效率。

[0649] 通过使用有机胺碱,例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等等,可以提高反应效率。

[0650] 化合物1可以是商购产品,或可以按照本身已知的方法或与其类似的方法、使用商购的化合物来制备。

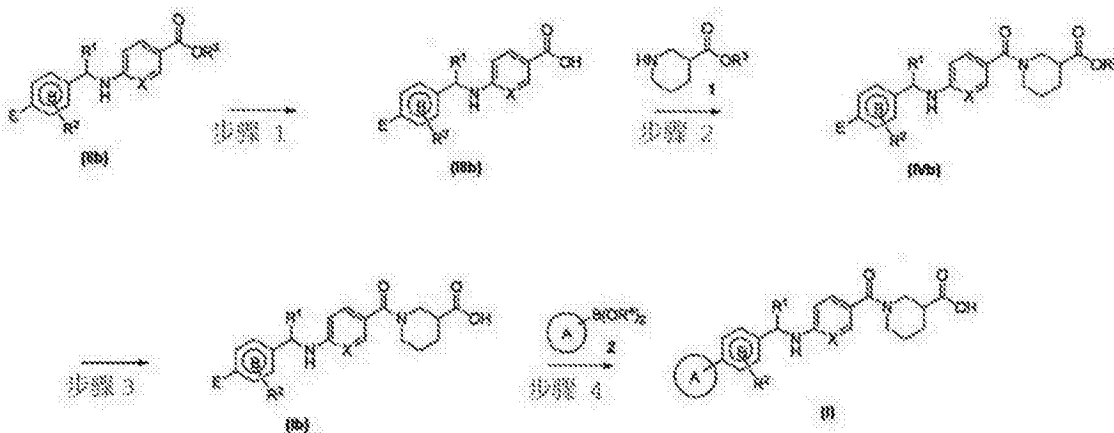
[0651] 步骤3

[0652] 可以按照本来已知的方法,例如,“Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)”所描述的方法或与其类似的方法,将化合物(IVa)的酯基水解,制备化合物(I)。

[0653] 例如,还可以按照下列反应路线2中所示的方法,制备化合物(I)。

[0654] <反应路线2>

[0655]



[0656] 其中E是离去基团(例如,卤素原子(例如,溴、氯、碘)、三氟甲磺酰基氧基、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基), $R^4$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基,其它符号如上所述。

[0657] 步骤1

[0658] 可以按照本来已知的方法,例如,“Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)”所描述的方法或与其类似的方法,将化合物(IIb)的酯基水解,制备化合物(IIIb)。

[0659] 步骤2

[0660] 例如,按照反应路线1步骤2所描述的方法或与其类似的方法,使化合物(IIIb)与化合物1缩合,可以制备化合物(IVb)。

[0661] 步骤3

[0662] 可以按照本来已知的方法,例如,“Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience(1999)”所描述的方法或与其类似的方法,将化合物(IVb)的酯基水解,制备化合物(Ib)。

[0663] 步骤4

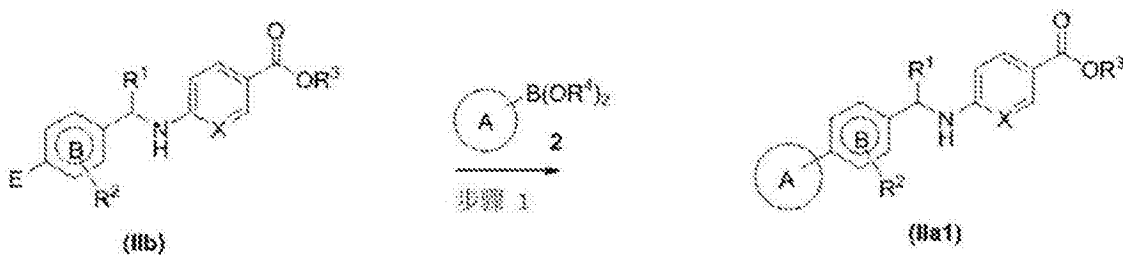
[0664] 化合物(I)可以如下制备:例如,按照“Handbook of Functionalized Organometallics, Vol.1, Functionalized Organoborane Derivatives in Organic Synthesis, pp.45-108, Wiley-VCH: Weinheim(2005)”所描述的方法或与其类似的方法,利用本来已知的Suzuki-Miyaura偶合反应,使用钯催化剂,化合物(Ib)与硼酸或硼酸酯2反应。

[0665] 化合物2可以是商购产品,或可以按照本身已知的方法或与其类似的方法、使用商购的化合物来制备。

[0666] 例如,利用下列反应路线3、反应路线4、反应路线5和反应路线6所示方法,可以制备反应路线1使用的化合物IIa(IIa1、IIa2、IIa3)。

[0667] <反应路线3>

[0668]



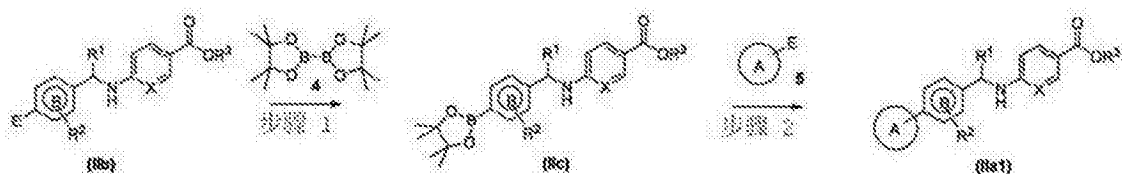
[0669] 其中的符号如上所述。

[0670] 步骤1

[0671] 化合物(IIa1)可以如下制备:例如,按照“Handbook of Functionalized Organometallics, Vol.1, Functionalized Organoborane Derivatives in Organic Synthesis, pp.45-108, Wiley-VCH: Weinheim(2005)”所描述的方法或与其类似的方法,利用本来已知的Suzuki-Miyaura偶合反应,使用钯催化剂,化合物(IIb)与硼酸或硼酸酯2反应。

[0672] <反应路线4>

[0673]



[0674] 其中的符号如上所述。

[0675] 步骤1

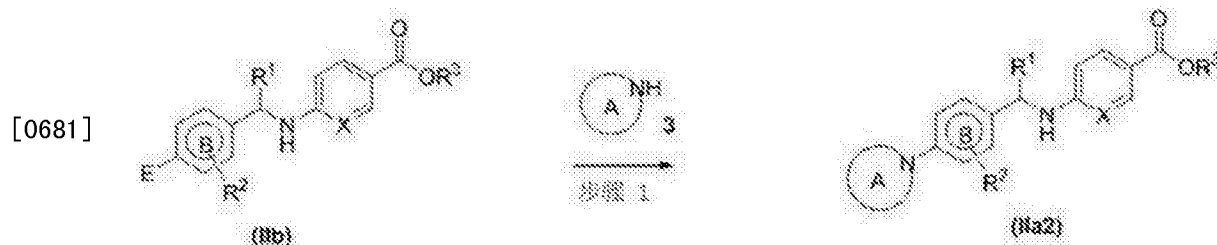
[0676] 按照“J.Org.Chem., 1995, 60, 7508-7510”所描述的方法或与其类似的方法,利用本来已知的反应,化合物(IIb)和二(pinacolato)硼烷4进行Miyaura-Ishiyama硼化反应,可以制备化合物(IIc)。

[0677] 步骤2

[0678] 化合物(IIa1)可以如下制备:例如,按照“Handbook of Functionalized Organometallics, Vol.1, Functionalized Organoborane Derivatives in Organic Synthesis, pp.45-108, Wiley-VCH: Weinheim(2005)”所描述的方法或与其类似的方法,利用本来已知的Suzuki-Miyaura偶合反应,使用钯催化剂,化合物(IIc)与化合物5反应。

[0679] 化合物4和5可以是商购产品,或可以按照本身已知的方法或与其类似的方法、使用商购的化合物来制备。

[0680] <反应路线5>



[0682] 其中的符号如上所述。

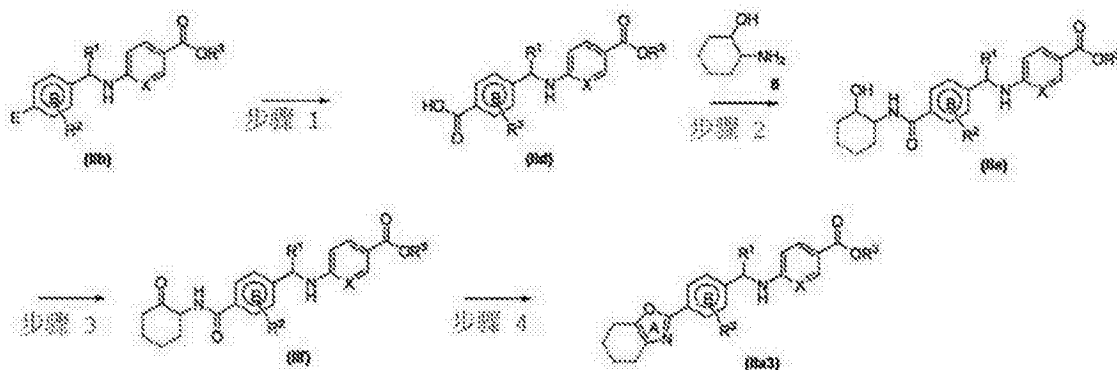
[0683] 步骤1

[0684] 按照“J.Org.Chem., 2004, 69, 5578-5587”或“Chemical Science, 2011, 2, 27-50”所描述的方法或与其类似的方法,利用本来已知的反应,化合物(IIb)和含氮芳香化合物3(例如吡啶、三唑等等)进行胺化反应,可以制备化合物(IIa2)。

[0685] 化合物3可以是商购产品,或可以按照本身已知的方法或与其类似的方法、使用商购的化合物来制备。

[0686] <反应路线6>

[0687]



[0688] 其中的符号如上所述。

[0689] 步骤1

[0690] 按照“Organic Letters, 2003, 5, 4269-4272”所描述的方法或与其类似的方法,通过化合物(IIb)的羟基羰基化反应,可以制备化合物(IId)。

[0691] 步骤2

[0692] 化合物(IIe)可以按照反应路线1的步骤2所描述的方法或与其类似的方法、通过化合物(IId)与化合物6的缩合反应来制备。

[0693] 步骤3

[0694] 按照“J.Am.Chem.Soc., 1991, 113, 7277”所描述的方法或与其类似的方法,通过化

合物(IIe)的羟基的氧化反应,例如,Dess-Martin氧化反应,可以制备化合物(IIf)。

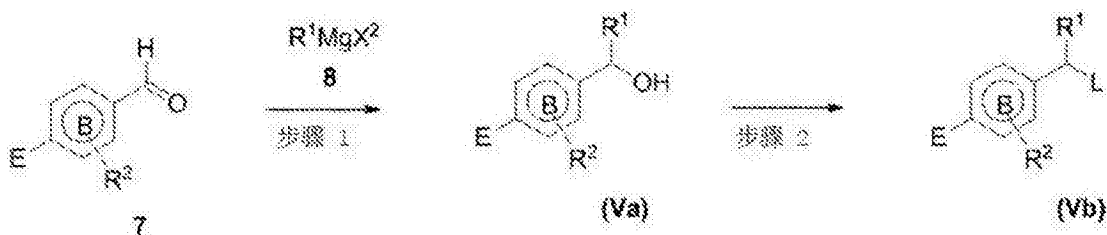
[0695] 步骤4

[0696] 化合物(IIa3)可以通过化合物(IIf)与酸(例如三氯氧磷)的环化反应来制备。

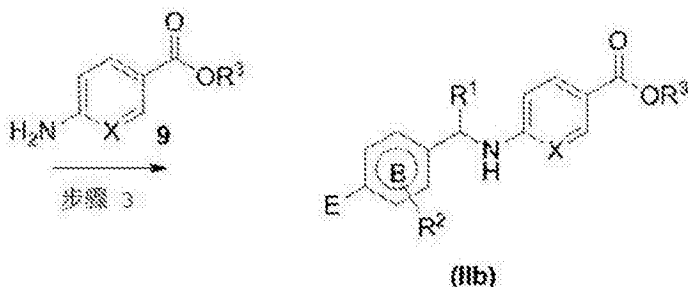
[0697] 化合物6可以是商购产品,或可以按照本身已知的方法或与其类似的方法、使用商购的化合物来制备。

[0698] 反应路线2、反应路线3、反应路线4、反应路线5和反应路线6使用的化合物(IIb),可以通过如下所示的反应路线7的方法来制备。

[0699] <反应路线7>



[0700]



[0701] 其中X<sup>2</sup>是卤素原子(例如,溴、氯、碘),L是离去基团(例如,氯、甲磺酰氧基),其它符号如上所述。

[0702] 步骤1

[0703] 按照“Angew.Chem.Int.Ed.,2003,42,4302-4320”和“J.Org.Chem.,2010,75,5008-5016”所描述的方法或与其类似的方法,利用本来已知的反应,例如,化合物7和有机镁化合物8的格氏反应,可以制备化合物(Va)。

[0704] 步骤2

[0705] 化合物(Vb)可以通过化合物(Va)的羟基转化为离去基团来制备。这种转化为离去基团,可以按照常规方法,在合适碱的存在下,通过与甲磺酰氯、磷酰氯或亚硫酸氯反应来进行。

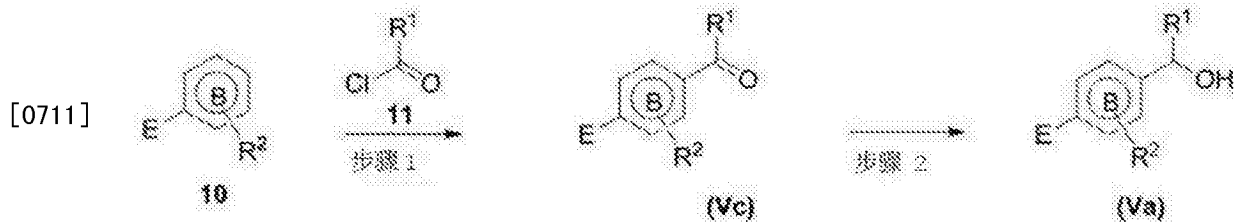
[0706] 步骤3

[0707] 化合物(IIb),可以在碱的存在下,通过化合物(Vb)与化合物9反应来制备。在该反应中,可以加入碘化钠、碘化钾等等作为反应促进剂。

[0708] 化合物7和化合物8可以是商购的产品,或可以按照本来已知的方法或与其类似的方法、使用商购的化合物来制备。

[0709] 反应路线7使用的化合物(Va)可以通过如下所示的反应路线8的方法来制备。

[0710] <反应路线8>



[0712] 步骤1

[0713] 按照“Angew.Chem.Int.Ed.,2004,43,550-556”所描述的方法或与其类似的方法,利用本来已知的反应,例如,化合物10和化合物11的Friedel-Crafts反应,可以制备化合物(Vc)。

[0714] 步骤2

[0715] 按照“Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley-VCH: New York (1997)”所描述的方法或与其类似的方法,利用本来已知的反应,例如,化合物(Vc)的还原反应,可以制备化合物(Va)。

[0716] 在由此所获得的化合物(I)中,通过本身已知的化学反应的组合,分子中的官能团还可以转变为目标官能团。化学反应的例子包括氧化反应、还原反应、烷基化反应、酰化反应、脲化反应、水解反应、胺化反应、酯化反应、芳基偶合反应、脱保护反应等等。

[0717] 可以按照已知的方法,分离和纯化上述制备方法所获得的化合物(I),例如,溶剂提取、液体转化、相转移、结晶、重结晶、色谱等等。

[0718] 当化合物(I)含有旋光异构体、立体异构体、区域异构体或旋转异构体时,这些异构体也包括在化合物(I)范围内,并且可以按照本身已知的合成法和分离方法,获得单一产物形式。例如,当化合物(I)包含旋光异构体时,由此化合物拆分的旋光异构体也包括在化合物(I)范围内。

[0719] 化合物(I)可以是晶体。

[0720] 化合物(I)的晶体(在下文中,有时缩写为本发明的晶体)可以按照本身已知的结晶方法来制备。

[0721] 在本说明书中,熔点是指,例如,使用显微熔点测定器(Yanako, MP-500D或Buchi, B-545)、DSC(差示扫描量热法)装置(SEIKO, EXSTAR6000)等等所测定的熔点。

[0722] 通常,熔点根据测量装置、测量条件等等而变化。在本说明书中,晶体可以显示与本说明书所描述的熔点不同的值,只要它们在每个综合误差范围之内即可。

[0723] 本发明的晶体具有优越的物理化学特性(例如,熔点、溶解性、稳定性)和生物学特性(例如,药物动力学(吸收、分布、代谢、排出)、效果表达),并由此非常适合于用作药物。

## 实施例

[0724] 在下文中,参照实施例、实验实施例和制剂实施例来更详细地解释本发明,但这些实施例不限制本发明,并且可以在本发明范围内进行改变。

[0725] 在下面的实施例中,“室温”通常是指大约10°C至大约35°C。混合溶剂表示的比例是体积混合比例,除非另作说明。除非另作说明,否则,%是指wt%。

[0726] 在硅胶柱色谱中,NH是指使用氨基丙基硅烷键合的硅胶。在HPLC(高效液相色谱)中,C18是指使用十八烷基键合的硅胶。洗脱溶剂的比例是体积混合比例,除非另作说明。

- [0727] 在下面实施例中,使用下列缩写。
- [0728] mp:熔点
- [0729] THF:四氢呋喃
- [0730] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0731] DMA:N,N-二甲基乙酰胺
- [0732] DME:1,2-二甲氧基乙烷
- [0733] DMSO:二甲亚砜
- [0734] WSC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
- [0735] HOBt:1-羟基苯并三唑一水合物
- [0736] 利用Fourier变换类型NMR,测定<sup>1</sup>H-NMR(质子核磁共振波谱)。对于分析,使用ACD/SpecManager(商标名),等等。不描述例如羟基、氨基的质子等等很缓的峰。
- [0737] 说明书中使用的其它缩写是指下列缩写。
- [0738] s:单峰
- [0739] d:双峰
- [0740] t:三重峰
- [0741] q:四重峰
- [0742] m:多重峰
- [0743] br:宽峰
- [0744] J:偶合常数
- [0745] Hz:赫兹
- [0746] CDCl<sub>3</sub>:氘代氯仿
- [0747] DMSO-d<sub>6</sub>:d<sub>6</sub>-二甲亚砜
- [0748] <sup>1</sup>H-NMR:质子核磁共振
- [0749] TFA:三氟乙酸
- [0750] 利用LC/MS(液相色谱质谱仪)测定MS(质谱)。作为电离法,使用ESI(电喷射离子化)方法或APCI(大气压化学电离)方法。数据表示那些实测值。通常,观察分子离子峰。在化合物具有叔丁氧羰基(-Boc)的情况下,可以以碎片离子形式观察到除去叔丁氧羰基或叔丁基之后的峰。在化合物具有羟基(-OH)的情况下,可以观察到除去水之后的碎片离子峰。在盐的情况下,通常观察到游离形式的分子离子峰或碎片离子峰。
- [0751] 旋光度([α]<sub>D</sub>)中的试剂浓度(c)的单位是g/100mL。
- [0752] 对于元素分析值(Anal.),描述的是计算值(Calcd)和实测值(Found)。
- [0753] 实施例1
- [0754] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸
- [0755] A)碘代(3,3,3-三氟丙基)镁乙醚溶液
- [0756] 在氮气氛围下,在0°C至20°C,向镁(127g)、碘(52g)和乙醚(2.4升)的反应混合物中慢慢地加入1,1,1-三氟-3-碘丙烷(910g)的乙醚(300mL)溶液。将该反应混合物在室温下搅拌16小时,并在回流下搅拌6小时,得到标题化合物。将该反应进行3批,并且每批获得的化合物不用进一步纯化而用于步骤B。



[0757] B)1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁-1-醇

[0758] 在氮气氛围下,在0°C至15°C,向4-溴-2-甲基苯甲醛(760g)的乙醚(3.8升)溶液中加入步骤A获得的碘代(3,3,3-三氟丙基)镁乙醚溶液,并将该反应混合物搅拌3天。向该反应混合物中加入2M盐酸。将该反应进行3批,将获得的各个反应混合物合并,并用乙酸乙酯提取该混合物。将提取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(1365g)。

[0759]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.83-1.93(3H,m), 2.24-2.35(5H,m), 4.93-4.96(1H,m), 7.33(1H,d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.35-7.38(2H,m)。

[0760] C)4-溴-1-(1-氯-4,4,4-三氟丁基)-2-甲基苯

[0761] 在室温下,向1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁-1-醇(545g)的甲苯(5.4升)溶液中加入亚硫酸氯(393g)。将该反应混合物在50°C搅拌过夜,减压浓缩,得到标题化合物。将该反应进行3批,并且获得的化合物不用进一步纯化而用于步骤D。

[0762] D)4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)

[0763] 将4-溴-1-(1-氯-4,4,4-三氟丁基)-2-甲基苯(369g)、碳酸钠(245g)、4-氨基苯甲酸甲酯(194g)、碘化钠(347g)和DMA(1.2升)的反应混合物在50°C下搅拌3小时。将该反应混合物加入到水中。将该反应进行3批,将获得的各个反应混合物合并,并用乙酸乙酯提取该混合物。用无水硫酸钠干燥提取物,并减压蒸发溶剂。过滤收集所得到的固体,用石油醚洗涤,得到标题化合物(1164g)。

[0764]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 2.00-2.01(2H,m), 2.12-2.31(2H,m), 2.42(3H,s), 3.84(3H,s), 4.33(1H,brs), 4.62-4.65(1H,m), 6.42-6.44(2H,d,  $J=8.82\text{Hz}$ ), 7.13-7.15(1H,d,  $J=8.36\text{Hz}$ ), 7.25-7.30(1H,dd,  $J=8.35, 2.03\text{Hz}$ ), 7.36(1H,d,  $J=2.04\text{Hz}$ ), 7.79-7.81(2H,d,  $J=8.81\text{Hz}$ )。

[0765] E)4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(光学活性体,保留时间长的化合物)

[0766] 利用SFC(柱:CHIRALPAK AD-10 $\mu$ (商标名),50mmID x 300mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:二氧化碳/甲醇=600/400),将4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯的消旋体(1.4kg)分馏,得到保留时间长的标题化合物(646.9g)。

[0767] MS(ESI+),实测值:428.1。

[0768]  $[\alpha]_D^{20}$ -64.43(c 0.699,  $\text{CHCl}_3/\text{DMF}=4/1$ )

[0769] 99.59%ee( $t_R$ 2(AD-H))

[0770] 保留时间长的化合物,利用SFC(柱:CHIRALPAK AD-H(商标名),4.6mmID x 150mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:二氧化碳/甲醇/二乙胺=600/400/5)

[0771] F)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[0772] 将4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(光学活性体,保留时间长的化合物)(30g)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(26.6g)、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)-二氯甲烷络合物(2.85g)、乙

酸钾(27.4g)和DMSO(150mL)的反应混合物在90°C、在氮气氛围下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并过滤收集沉淀。将沉淀溶于乙酸乙酯中,用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(28.7g)。

[0773] MS(ESI-),实测值:476.3。

[0774] G)4-(5,5,5-三氟-2-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)戊基)苯甲酸甲酯

[0775] 将步骤F获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(14.3g)、2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(7.45g)、三(二亚苄基丙酮)二钨(1.37g)、2,6-二甲氧基-2'-(二环己基膦基)联苯(2.46g)、碳酸铯(29.3g)、二甲基甲酰胺(100mL)和水(25mL)的反应混合物在80°C、在氮气氛围下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(13.6g)。

[0776] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>497.4。

[0777] H)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸

[0778] 将4-(5,5,5-三氟-2-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)戊基)苯甲酸甲酯(13.6g)、1M氢氧化钠水溶液(82mL)、THF(82mL)和甲醇(82mL)的反应混合物在70°C下搅拌7小时。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤I中使用。

[0779] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>483.4。

[0780] I)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0781] 将步骤H获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(5.05mL)、1-羟基苯并三唑(4.43g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(6.28g)、二异丙基乙胺(5.72mL)的二甲基甲酰胺(91mL)溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(15.9g)。

[0782] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>622.6。

[0783] 保留时间短的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALPAK AD-H(商标名),4.6mmID x 250mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/2-丙醇=700/300)

[0784] J)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0785] 在0°C,向(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(15.6g)、乙醇(50mL)和四氢呋喃(50mL)的反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(50.2mL),并将该混合物在室温下搅拌3小时。在0°C,将该

反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用乙醚结晶,得到标题化合物(10.4g)白色固体。

[0786]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.27-1.71(3H,m), 1.81-2.05(3H,m), 2.30-2.58(6H,m), 2.81-3.07(2H,m), 3.82(1H,brs), 4.05(1H,brs), 4.72(1H,q, J=7.1Hz), 6.48(2H,d, J=8.7Hz), 6.81(1H,d, J=7.6Hz), 7.10(2H,d, J=8.5Hz), 7.50(1H,d, J=8.2Hz), 7.93(1H,dd, J=8.1, 1.6Hz), 8.01(1H,d, J=1.4Hz), 8.11-8.20(1H,m), 8.21-8.30(1H,m), 9.00(1H,d, J=0.8Hz), 12.37(1H,brs)。

[0787]  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$ 的分析计算值:C,60.71;H,4.92;N,7.08。实测值:C,60.53;H,4.97;N,7.03。

[0788] 保留时间短的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALPAK AD3(商标名), 4.6mm ID x 250mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., 制造, 流动相:己烷/乙醇/TFA=700/300/5)

[0789] 实施例2

[0790] (3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0791] A)4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[0792] 在氮气氛围下,在60°C下,将实施例1的步骤F获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(7.85g)、5-氯-2-碘代嘧啶(4.35g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.753g)、2,6-二甲氧基-2'-(二环己基膦基)联苯(1.35g)、碳酸铯(16.08g)、二甲基甲酰胺(65.8mL)和水(16.5mL)的反应混合物搅拌24小时。将该反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),用乙醚洗涤,得到标题化合物(4.61g)。

[0793] MS(ESI-), 实测值:462.2。

[0794] B)4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸

[0795] 将4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(9.63g)、1M氢氧化钠水溶液(83mL)、THF(40mL)和甲醇(40mL)的反应混合物在70°C下搅拌6小时。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤C中使用。

[0796] MS(ESI-), 实测值:448.2。

[0797] C)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0798] 将4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(6.40mL)、1-羟基苯并三唑(5.61g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(7.96g)和二异丙基乙胺(7.25mL)的二甲基甲酰胺(60mL)溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(8.88g)。

[0799] MS(ESI+):[M+H] $^+$ 589.2。

[0800] 保留时间短的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALPAK AD(商标名),4.6mmID x 250mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/2-丙醇/乙酸=300/700/1)

[0801] D)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0802] 在0°C,向(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(8.88g)、乙醇(30mL)和四氢呋喃(30mL)的反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(30.2mL),并将该混合物在室温下搅拌2小时。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用乙酸乙酯/异丙醚洗涤,得到标题化合物(6.52g)白色固体。

[0803]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.26-1.45(1H,m),1.46-1.69(2H,m),1.81-1.99(3H,m),2.28-2.64(6H,m),2.79-3.07(2H,m),3.82(1H,brs),3.99-4.15(1H,m),4.63-4.80(1H,m),6.47(2H,d,J=8.7Hz),6.81(1H,d,J=7.5Hz),7.10(2H,d,J=8.6Hz),7.50(1H,d,J=8.1Hz),8.12(1H,dd,J=8.2,1.7Hz),8.19(1H,d,J=1.4Hz),8.98(2H,s),12.35(1H,brs)。

[0804]  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的分析计算值:C,59.95;H,5.03;N,9.99。实测值:C,59.79;H,5.27;N,9.77

[0805] 保留时间短的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALPAK IC(商标名),4.6mmID x 250mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/2-丙醇/乙酸=700/300/1)

[0806] 实施例3

[0807] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0808] A)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[0809] 在氮气氛围下,将实施例1的步骤F获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(5.6g)、2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(2.36g)、四(三苯基膦)钯(0.678g)、2M碳酸钠水溶液(17.6mL)和二甲氧基乙烷(52.8mL)的反应混合物在100°C搅拌过夜。将该反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(4.93g)。

[0810] MS(ESI-),实测值:496.3。

[0811] B)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸

[0812] 将4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(4.93g)、1M氢氧化钠水溶液(39.6mL)、THF(40mL)和甲醇(40mL)的反应混合物在70°C搅拌过夜。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤C中使用。

[0813] MS(ESI-),实测值:482.2。

[0814] C)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0815] 将4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(2.29mL)、1-羟基苯并三唑(2.01g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(2.85g)和二异丙基乙胺(2.60mL)的二甲基甲酰胺(30mL)溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(4.96g)。

[0816] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>623.2。

[0817] 保留时间长的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALPAK AD-3(商标名),4.6mmID x 250mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/乙醇/二乙胺=700/300/1)

[0818] D)((3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0819] 在0°C,向(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(4.96g)、乙醇(16mL)和四氢呋喃(16mL)的反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(15.9mL),并将该混合物在室温下搅拌过夜。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用乙酸乙酯/异丙醚结晶,得到标题化合物(4.37g)白色固体。

[0820] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ1.25-1.70(3H,m),1.81-2.05(3H,m),2.22-2.62(6H,m),2.78-3.08(2H,m),3.81(1H,brs),3.95-4.23(1H,m),4.64-4.81(1H,m),6.48(2H,d,J=8.6Hz),6.83(1H,d,J=7.6Hz),7.10(2H,d,J=8.5Hz),7.54(1H,d,J=8.2Hz),8.14-8.35(2H,m),9.31(2H,d,J=0.8Hz),12.34(1H,s)。

[0821] C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的分析计算值:C,58.58;H,4.75;N,9.42。实测值:C,58.42;H,4.82;N,9.26。

[0822] 保留时间短的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALPAK AD-3(商标名),4.6mmID x 250mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/乙醇/TFA=800/200/5)

[0823] 实施例4

[0824] (3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0825] A)4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[0826] 在氮气氛围下,将实施例1的步骤F获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(14.3g)、2-氯-5-乙基嘧啶(4.00mL)、四(三苯基膦)钯(3.46g)、2M碳酸钠水溶液(44.9mL)和DME(135mL)的反应混合物在100°C搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,将残余物用异丙醚固化,得到标题化合物(12.6g)。

[0827] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>458.4。

[0828] B)4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸

[0829] 将4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(12.6g)、1M氢氧化钠水溶液(82mL)、THF(40mL)和甲醇(40mL)的反应混合物在70°C下搅拌7小时。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤C中使用。

[0830] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>444.4。

[0831] C)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0832] 将步骤B获得的4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(5.08mL)、1-羟基苯并三唑(4.46g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(6.32g)和二异丙基乙胺(5.76mL)的二甲基甲酰胺(79mL)溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(15.9g)。

[0833] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>583.6。

[0834] 保留时间短的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALPAK IC(商标名),4.6mmID x 250mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/乙醇=200/800)

[0835] D)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0836] 在0°C,向(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(15.5g)、乙醇(53mL)和四氢呋喃(53mL)的反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(53.2mL),并将该混合物在室温下搅拌3小时。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用乙醚结晶,得到标题化合物(13.4g)白色固体。

[0837] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ1.23(3H,t,J=7.6Hz),1.29-1.70(3H,m),1.82-2.02(3H,m),2.26-2.59(6H,m),2.65(2H,q,J=7.6Hz),2.81-3.06(2H,m),3.81(1H,brs),4.09(1H,brs),4.65-4.78(1H,m),6.48(2H,d,J=8.6Hz),6.80(1H,d,J=7.5Hz),7.10(2H,d,J=8.6Hz),7.47(1H,d,J=8.1Hz),8.13(1H,dd,J=8.1,1.5Hz),8.19(1H,d,J=1.3Hz),8.75(2H,s),12.35(1H,brs)。

[0838] C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的分析计算值:C,64.97;H,6.00;N,10.10。实测值:C,64.94;H,6.17;N,9.86。

[0839] 保留时间短的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALPAK AD-3(商标名),4.6mmID x 250mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/乙醇/TFA=700/300/5)

[0840] 实施例5

[0841] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-氟-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0842] A)4-(4,4,4-三氟-1-(4'-氟-3-甲基联苯-4-基)丁胺基)苯甲酸甲酯

[0843] 将实施例1的步骤D获得的4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)(0.55g)、4-氟苯基硼酸(0.215g)、2M碳酸钠水溶液(1.53mL)、四(三苯基

膦)钯(0.074g)和DME(4mL)的反应混合物在80°C、在氮气氛围下搅拌。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将提取物用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.530g)。

[0844] MS(ESI-),实测值:444.1。

[0845] B)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-氟-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0846] 利用与实施例1的步骤H至J相似的方法,获得标题化合物。

[0847] 利用与实施例5相似的方法,制备下述实施例29和实施例30的化合物。

[0848] 实施例6

[0849] (3R)-1-((6-((4,4,4-三氟-1-(4'-氟-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸

[0850] A)6-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)烟酸甲酯

[0851] 利用与实施例1的步骤D相似的方法,使用6-氨基烟酸甲酯,获得标题化合物。

[0852] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>431.1。

[0853] B)(3R)-1-((6-((4,4,4-三氟-1-(4'-氟-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸

[0854] 利用与实施例5的步骤A至B相似的方法,获得标题化合物。

[0855] 实施例7

[0856] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-甲氧基-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0857] A)(3R)-1-(4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0858] 利用与实施例1的步骤H至I一样的方法,使用实施例1的步骤D获得的4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体),获得标题化合物。

[0859] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>555.3。

[0860] B)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-甲氧基-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0861] 在氮气氛围下,将(3R)-1-(4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(200mg)、乙酸钯(4.0mg)、氟化钾(62.8mg)、4-甲氧基苯基硼酸(109mg)、2-(二-叔丁基膦基)联苯(10.7mg)和四氢呋喃(2mL)反应混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将提取物用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱纯化残余物(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.173g)。

[0862] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>583.4。

[0863] C)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-甲氧基-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0864] 利用与实施例1的步骤J相似的方法,获得标题化合物(0.147g)。

[0865] 实施例8

[0866] (3R)-1-(4-((1-(4'-氰基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0867] A)(3R)-1-(4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0868] 利用与实施例1的步骤J相似的方法,使用实施例7的步骤A获得的(3R)-1-(4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯,获得标题化合物。

[0869] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>527.2。

[0870] B)(3R)-1-(4-((1-(4'-氰基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0871] 向(3R)-1-(4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸(42mg)中加入4-氰基苯基硼酸(24mg)的DME(0.5mL)溶液、聚合物担载型四三苯基膦钼(0)(0.1mg)和碳酸钾(16mg)水溶液(0.2mL),并将该混合物在80°C搅拌过夜。使该反应溶液通过过滤器,并用THF(2mL)洗涤两次。利用空气吹扫装置,从所获得溶液中蒸发出溶剂。用HPLC纯化残余物(C18,流动相:水/乙腈(含有0.1%TFA的系统)),并利用空气吹扫设备,从所获得的溶液中蒸发出溶剂。利用HPLC纯化残余物(C18,流动相:水/乙腈(含有10mM乙酸铵的系统)),得到标题化合物(7.8mg)。

[0872] 利用与实施例8相似的方法,制备下述实施例31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61和62的化合物。

[0873] 实施例9

[0874] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0875] A)4-(4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁胺基)苯甲酸甲酯

[0876] 在微波辐射下,在氮气氛围下,将实施例1的步骤D所获得的4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)(3.6g)、2-三氟甲基-5-吡啶硼酸(1.76g)、碳酸钠(2.66g)、四(三苯基膦)钼(0.967g)、DME(24mL)和水(8mL)的反应混合物在130°C下搅拌45分钟。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。将提取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱纯化残余物(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(3.48g)。

[0877] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>497.2。

[0878] B)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0879] 利用与实施例1的步骤H至J相似的方法,使用4-(4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁基氨基)苯甲酸甲酯,获得标题化合物(3.52g)。

[0880] 利用与实施例9相似的方法,制备下述实施例63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83和84的化合物。

[0881] 实施例10

[0882] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)



氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0883] A)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[0884] 在氮气氛围下,将实施例1的步骤D获得的4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)(3g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.66g)、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钪(II)-二氯甲烷络合物(0.287g)、乙酸钾(2.05g)和DMSO(15mL)的反应混合物在80°C搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(2.99g)。

[0885] MS(ESI-),实测值:476.2。

[0886] B)4-(5,5,5-三氟-2-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)戊基)苯甲酸甲酯

[0887] 在微波辐射下,在氮气氛围下,将4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(0.500g)、2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(0.284g)、四(三苯基膦)钪(0.121g)、碳酸钠(0.333g)、DME(3mL)和水(1mL)的反应混合物在130°C下搅拌1小时。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.520g)。

[0888] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>497.2。

[0889] C)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸

[0890] 将4-(5,5,5-三氟-2-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)戊基)苯甲酸甲酯(0.520g)、1M氢氧化钠水溶液(4.2mL)、THF(4mL)和甲醇(4mL)的反应混合物在70°C搅拌过夜。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(0.504g)。该化合物不用进一步纯化而在步骤D中使用。

[0891] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>483.2。

[0892] D)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0893] 将上述步骤C获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(0.177mL)、1-羟基苯并三唑一水合物(0.176g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.220g)和二异丙基乙胺(0.201mL)的二甲基甲酰胺(3mL)溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.534g)。

[0894] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>622.3。

[0895] E)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0896] 在0℃,向(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(0.100g)、乙醇(0.7mL)和四氢呋喃(0.7mL)的反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(0.322mL),并将该混合物在室温下搅拌1小时。在0℃,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.055g)。

[0897]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.27-1.69(3H,m), 1.80-1.98(3H,m), 2.37(2H,dd, J=9.8, 4.5Hz), 2.53(4H,s), 2.82-3.06(2H,m), 3.81(1H,brs), 4.01-4.15(1H,m), 4.65-4.79(1H,m), 6.48(2H,d, J=8.3Hz), 6.80(1H,d, J=7.6Hz), 7.10(2H,d, J=8.7Hz), 7.50(1H,d, J=7.9Hz), 7.93(1H,dd, J=8.1, 1.7Hz), 8.01(1H,d, J=1.5Hz), 8.11-8.19(1H,m), 8.21-8.29(1H,m), 8.95-9.04(1H,m), 12.33(1H,brs)。

[0898] 利用与实施例10相似的方法,制备下述实施例85、86、87、88、89、90、91、92、93和94的化合物。

[0899] 实施例11

[0900] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0901] A)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[0902] 在微波辐射下,在氮气氛围下,将实施例10的步骤A获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(0.300g)、2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(0.108g)、四(三苯基膦)钯(0.0726g)、碳酸钠(0.200g)、DME(3mL)和水(1mL)的反应混合物在130℃下搅拌1小时。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.259g)。

[0903] MS(ESI-),实测值:496.2。

[0904] B)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸

[0905] 将4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(0.259g)、1M氢氧化钠水溶液(2.08mL)、THF(2mL)和甲醇(2mL)的反应混合物在70℃搅拌过夜。在0℃,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(0.251g)。该化合物不用进一步纯化而在步骤C中使用。

[0906] MS(ESI-),实测值:482.1。

[0907] C)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0908] 将上述步骤B获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸(0.251g)、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(0.088mL)、1-羟基苯并三唑一水合物(0.087g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.109g)和二异丙基乙胺(0.100mL)的二甲基甲酰胺(1.5mL)溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,

并将该混合物用乙酸乙酯提取。将提取物用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱纯化残余物(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.285g)。

[0909] MS(ESI+): $[M+H]^+$ 623.3。

[0910] D)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0911] 在0°C,向(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(0.285g)、乙醇(1mL)和四氢呋喃(1mL)的反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(0.917mL),并将该混合物在室温下搅拌1小时。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.252g)。

[0912]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.27-1.69(3H,m), 1.81-2.01(3H,m), 2.24-2.64(6H,m), 2.79-3.07(2H,m), 3.82(1H,brs), 4.06(1H,brs), 4.66-4.80(1H,m), 6.48(2H,d, J=8.3Hz), 6.82(1H,d, J=7.6Hz), 7.10(2H,d, J=8.7Hz), 7.54(1H,d, J=8.3Hz), 8.18-8.26(1H,m), 8.29(1H,d, J=1.1Hz), 9.30(2H,d, J=0.8Hz), 12.36(1H,brs)。

[0913] 实施例12

[0914] (3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0915] A)4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸

[0916] 将实施例1的步骤D获得的4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)(4g)、1M氢氧化钠水溶液(37.2mL)、THF(37mL)和甲醇(37mL)的反应混合物在70°C搅拌过夜。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物。该化合物不用进一步纯化而在步骤B中使用。

[0917] B)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸

[0918] 将上述步骤A获得的4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸(3.87g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.54g)、1,1'-二(二苯基膦)二茂铁-二氯化钡(II)-二氯甲烷络合物(0.383g)、乙酸钾(3.65g)和DMSO(20mL)的反应混合物在90°C、在氮气氛围下搅拌。通过硅藻土滤出不溶性物质。将滤液倒入水中,并用乙酸乙酯提取该混合物。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(3.50g)。

[0919] MS(ESI-), 实测值:462.2。

[0920] C)4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸

[0921] 在微波辐射下,在氮气氛围下,将4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸(0.500g)、2-溴-5-氯嘧啶(0.251g)、四(三苯基膦)钯(0.125g)、碳酸钠(0.343g)、DME(3mL)和水(1mL)的反应混合物在130°C下搅拌1小时。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化

(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.407g)。

[0922] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>450.1。

[0923] D)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0924] 将4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸(0.407g)、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(0.153mL)、1-羟基苯并三唑一水合物(0.152g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.191g)和二异丙基乙胺(0.174mL)的二甲基甲酰胺(3mL)溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.419g)。

[0925] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>589.3。

[0926] E)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0927] 在0°C,向(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(0.414g)、乙醇(1.4mL)和四氢呋喃(1.4mL)的反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(1.4mL),并将该混合物在室温下搅拌3小时。在0°C,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.348g)。

[0928] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ1.28-1.71(3H,m),1.90(3H,d,J=6.8Hz),2.29-2.65(6H,m),2.83-3.05(2H,m),3.81(1H,brs),4.09(1H,brs),4.71(1H,d,J=6.0Hz),6.47(2H,d,J=8.3Hz),6.80(1H,d,J=7.6Hz),7.10(2H,d,J=8.7Hz),7.49(1H,d,J=7.9Hz),8.07-8.21(2H,m),8.98(2H,s),12.28(1H,brs)。

[0929] 实施例13

[0930] (3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0931] A)4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[0932] 在微波辐射下,在氮气氛围下,将实施例10的步骤A获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(0.600g)、2-氯-5-乙基嘧啶(0.215g)、四(三苯基膦)钯(0.145g)、碳酸钠(0.400g)、DME(3mL)和水(1mL)的反应混合物在130°C下搅拌1小时。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.507g)。

[0933] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ1.23(3H,t,J=7.6Hz),1.91(2H,d,J=6.8Hz),2.35-2.58(8H,m),2.64(2H,q,J=7.7Hz),4.74(1H,d,J=5.7Hz),6.47(2H,d,J=8.3Hz),6.94(1H,brs),7.44(1H,d,J=8.3Hz),7.59(2H,d,J=8.7Hz),8.05-8.23(2H,m),8.74(2H,s)。

[0934] B)4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸

[0935] 将4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲

酯(0.507g)、1M氢氧化钠水溶液(4.43mL)、THF(4.4mL)和甲醇(4.4mL)的反应混合物在70℃搅拌过夜。在0℃,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水洗涤提取物,而后用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(0.486g)。该化合物不用进一步纯化而在步骤C中使用。

[0936] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>444.2。

[0937] C)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0938] 将4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(0.186mL)、1-羟基苯并三唑一水合物(0.185g)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.231g)和二异丙基乙胺(0.211mL)的二甲基甲酰胺(3mL)溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物加入到水中,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.574g)。

[0939] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>583.3。

[0940] D)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0941] 在0℃,向(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(0.051g)、乙醇(0.5mL)和四氢呋喃(0.5mL)的反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(0.088mL),并将该混合物在室温下搅拌2小时。在0℃,将该反应混合物用1M盐酸中和,并用乙酸乙酯提取。用水洗涤提取物,而后用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(0.042g)。

[0942] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ1.23(3H, t, J=7.6Hz), 1.37(1H, d, J=9.4Hz), 1.47-1.69(2H, m), 1.79-2.02(3H, m), 2.24-2.56(6H, m), 2.65(2H, q, J=7.6Hz), 2.82-3.07(2H, m), 3.83(1H, brs), 4.06(1H, brs), 4.70(1H, d, J=6.0Hz), 6.48(2H, d, J=8.7Hz), 6.78(1H, d, J=7.6Hz), 7.10(2H, d, J=8.3Hz), 7.47(1H, d, J=8.3Hz), 8.12(1H, d, J=8.3Hz), 8.19(1H, s), 8.74(2H, s), 12.32(1H, brs)。

[0943] 实施例14

[0944] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0945] 利用SFC(柱:CHIRALPAK IA(商标名), 20mmID x 250mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., 制造, 流动相:二氧化碳/甲醇/二乙胺=740/260/2), 将实施例9获得的(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸的消旋体(120mg)分馏, 得到保留时间短的标题化合物(59mg)。

[0946] 保留时间短的化合物, 利用SFC(柱:CHIRALPAK IA(商标名), 4.6mmID x 150mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., 制造, 流动相:二氧化碳/甲醇/TFA=740/260/3)

[0947] 实施例15

[0948] (3R)-1-((6-((1-(4'-氯-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸

[0949] 利用与实施例9相似的方法,使用实施例6的步骤A获得的6-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)烟酸甲酯,获得标题化合物。

[0950] 实施例16

[0951] (3R)-1-(4-(((4'-氯-3-甲基联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0952] A)(4-溴-2-甲基苯基)(环己基)甲醇

[0953] 利用与实施例1的步骤B一样的方法,使用环己基溴化镁,获得标题化合物。

[0954]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0.94-1.13(4H,m), 1.21-1.85(7H,m), 2.25(3H,s), 4.43(1H,dd, J=6.0, 4.5Hz), 5.00(1H,d, J=4.5Hz), 7.22-7.40(3H,m)。

[0955] B)4-溴-1-(氯(环己基)甲基)-2-甲基苯

[0956] 利用与实施例1的步骤C一样的方法,获得标题化合物。

[0957]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0.81-0.98(1H,m), 1.04-1.36(5H,m), 1.60(2H,d, J=9.1Hz), 1.75(1H,d, J=12.5Hz), 1.86-2.01(1H,m), 2.13(1H,d, J=12.5Hz), 2.33(3H,s), 5.02(1H,d, J=9.1Hz), 7.35-7.46(3H,m)。

[0958] C)4-(((4-溴-2-甲基苯基)(环己基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯

[0959] 利用与实施例1的步骤D一样的方法,获得标题化合物。

[0960] MS(ESI+):[M+H] $^+$ 416.0。

[0961] D)(3R)-1-(4-(((4'-氯-3-甲基联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0962] 利用与实施例9一样的方法,获得标题化合物。

[0963] 实施例17

[0964] (3R)-1-((6-(((4'-氯-3-甲基联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸

[0965] A)6-(((4-溴-2-甲基苯基)(环己基)甲基)氨基)烟酸甲酯

[0966] 利用与实施例1的步骤D一样的方法,使用实施例16的步骤B获得的4-溴-1-(氯(环己基)甲基)-2-甲基苯和6-氨基烟酸甲酯,获得标题化合物。

[0967] MS(ESI+):[M+H] $^+$ 417.2。

[0968] B)(3R)-1-((6-(((4'-氯-3-甲基联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸

[0969] 利用与实施例9一样的方法,获得标题化合物。

[0970] 实施例18

[0971] (3R)-1-(4-((1-(4'-氯-2,6-二甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0972] A)4-甲酰基-2,6-二甲基苯基三氟甲磺酸酯

[0973] 在0°C,向4-羟基-3,5-二甲基苯甲醛(2g)的吡啶(30mL)溶液中加入三氟甲磺酸酐(2.92mL)的甲苯溶液(5mL)。将该反应混合物在室温下搅拌30分钟,浓缩,而后与甲苯共沸蒸馏。向残余物中加入1M盐酸,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤提取物,并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(2.17g)。

[0974]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 2.43(6H, s), 7.85(2H, s), 9.98(1H, s)。

[0975] B) 4'-氯-2,6-二甲基联苯基-4-甲醛

[0976] 在氮气氛围下,将4-甲酰基-2,6-二甲基苯基三氟甲磺酸酯(2.17g)、4-氯苯基硼酸(1.80g),三(二亚苄基丙酮)二钨(0.282g)、2,6-二甲氧基-2'-(二环己基膦基)联苯(0.505g)、碳酸钠(2.45g)、甲苯(34.5mL)和水(11.5mL)的反应混合物在100°C搅拌过夜。通过硅藻土滤出不溶性物质,并用乙酸乙酯提取滤液。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物。

[0977]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 2.05(6H, s), 7.22(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.68(2H, s), 9.98(1H, s)。

[0978] C) (3R)-1-(4-((1-(4'-氯-2,6-二甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0979] 利用与实施例1的步骤B、C、D、H、I和J一样的方法,使用步骤B获得的4'-氯-2,6-二甲基联苯基-4-甲醛,获得标题化合物。

[0980] 利用与实施例18相似的方法,制备下述实施例95的化合物。

[0981] 实施例19

[0982] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0983] A) 4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[0984] 在氮气氛围下,将4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)(400mg)、3-异丙基吡唑(154mg)、碘化亚铜(I)(212mg)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.352mL)、碳酸钾(385mg)和甲苯(1.8mL)的混合物在110°C搅拌过夜,在室温下加入水,并通过硅藻土滤出不溶性物质。用乙酸乙酯提取滤液,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(316.2mg)。

[0985] MS(ESI+):  $[M+H]^+$ 460.2。

[0986] B) (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[0987] 利用与实施例1的步骤H至I相似的方法,获得标题化合物。

[0988] MS(ESI+):  $[M+H]^+$ 557.3。

[0989] C) (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0990] 利用与实施例1的步骤J相似的方法,获得标题化合物。

[0991] 利用与实施例19相似的方法,制备下述实施例96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107和108。

[0992] 实施例20

[0993] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[0994] A) 4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)苯基)丁基)氨基)

基)苯甲酸甲酯

[0995] 在氮气氛围下,将4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)(300mg)、4,5,6,7-四氢吡啶(128mg)、碘化亚铜(I)(159mg)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.264mL)、碳酸钾(289mg)和甲苯(1.4mL)的混合物在110°C搅拌过夜。在室温下,向该反应混合物中加入水,并通过硅藻土滤出不溶性物质。用乙酸乙酯提取滤液,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(243.9mg)。

[0996] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>472.2。

[0997] B)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸

[0998] 向4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(243.9mg)、THF(1.0mL)和甲醇(1.0mL)的混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(1.035mL),并将该混合物在50°C搅拌过夜。向该反应混合物中加入1M盐酸(1.1mL),并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤C中使用。

[0999] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>458.2。

[1000] C)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[1001] 将步骤B获得的4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(0.157mL)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(158mg)、1-羟基苯并三唑一水合物(156mg)、N,N'-二异丙基乙胺(0.267mL)、4-二甲基氨基吡啶(6.21mg)和DMF(1.2mL)的混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(155.4mg)。

[1002] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>597.4。

[1003] D)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1004] 向(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(155.4mg)、THF(0.5mL)和乙醇(0.5mL)的混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(0.521mL),并将该混合物在室温下搅拌1小时。向该反应混合物中加入1M盐酸(0.6mL),并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(131.6mg)。

[1005] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ1.28-2.10(10H,m), 2.28-2.69(10H,m), 2.80-3.11(2H,m), 3.71-3.92(1H,m), 3.96-4.22(1H,m), 4.53-4.76(1H,m), 6.47(2H,d,J=8.7Hz), 6.74(1H,d,J=7.5Hz), 7.10(2H,d,J=8.3Hz), 7.30-7.41(1H,m), 7.44-7.52(1H,m), 7.58(1H,d,J=1.9Hz), 8.06(1H,s), 12.35(1H,brs)。

[1006] 实施例21

[1007] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁



基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1008] A)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[1009] 在氮气氛围下,将4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(光学活性体,保留时间长的化合物)(3.0g)、4,5,6,7-四氢吡啶(1.278g)、碘化亚铜(I)(1.594g)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(2.64mL)、碳酸铯(6.82g)和甲苯(17.4mL)的混合物在110°C下搅拌18小时。在室温下,向该反应混合物中加入水,并通过硅藻土滤出不溶性物质。用乙酸乙酯提取滤液,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(2.11g)。

[1010] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>472.5。

[1011] B)4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸

[1012] 向4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(8.01g)、THF(34mL)和甲醇(34mL)的混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(68mL),并将该混合物在50°C搅拌过夜。向该反应混合物中加入THF(34mL),并将该混合物在60°C下搅拌7小时。将该反应混合物用1M盐酸(68mL)中和,并用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤C中使用。

[1013] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>458.4。

[1014] C)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[1015] 将4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(5.24mL)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(6.51g)、1-羟基苯并三唑(4.59g)、N,N-二异丙基乙胺(8.90mL)、4-二甲基氨基吡啶(0.208g)和DMF(42.5mL)的混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(9.61g)。

[1016] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>597.7。

[1017] D)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1018] 向(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(9.61g)、THF(32mL)和乙醇(32mL)的混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(32.2mL),并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂,用1M盐酸(32.2mL)中和该反应混合物,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。将这里获得的粗略纯化的产物与另外合成的粗略纯化的产物(1.68g)合并,用乙酸乙酯-己烷的混合溶剂重结晶,得到标题化合物(8.49g)。

[1019] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.20-2.08(10H,m), 2.28-2.74(10H,m), 2.82-3.09(2H,m), 3.70-3.93(1H,m), 3.96-4.18(1H,m), 4.50-4.74(1H,m), 6.47(2H,d, J=8.4Hz), 6.73

(1H,d,J=7.5Hz),7.10(2H,d,J=8.4Hz),7.37(1H,d,J=8.4Hz),7.48(1H,d,J=8.0Hz),7.57(1H,s),8.05(1H,s),12.36(1H,brs)。

[1020] 保留时间短的化合物,利用SFC(柱:CHIRALCEL ODH(商标名),4.6mmID x 150mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:二氧化碳/甲醇/TFA=740/260/3)

[1021] 实施例22

[1022] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1023] A)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[1024] 利用HPLC(柱:CHIRALCEL OD(商标名),50mmID x 500mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/乙醇=850/150),将(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(9300mg)的消旋体分级,得到保留时间短的标题化合物(3870mg)。

[1025] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>585.2。

[1026] 保留时间短的化合物,利用HPLC(柱:CHIRALCEL OD(商标名),4.6mmID x 250mmL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:己烷/乙醇=850/150)

[1027] B)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1028] 利用与实施例1的步骤J相似的方法,获得标题化合物。

[1029] 实施例23

[1030] (3R)-1-(4-((1-(4-(5-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1031] A)3-甲基-4-(4,4,4-三氟-1-((4-(甲氧羰基)苯基)氨基)丁基)苯甲酸

[1032] 在氮气氛围下,向4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)(1.5g)、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(0.285g)、N,N-二异丙基乙胺(3.65mL)、乙酸锂二水合物(2.85g)和DMF(17mL)的混合物中加入乙酸酐(1.977mL),并将该混合物在120°C搅拌过夜。在室温下,向该反应混合物中加入水,并通过硅藻土滤出不溶性物质。用乙酸乙酯提取滤液,用1M盐酸和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(725.6mg)。

[1033] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>396.1。

[1034] B)4-((4,4,4-三氟-1-(4-((2-羟基-3,3-二甲基丁基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[1035] 将3-甲基-4-(4,4,4-三氟-1-((4-(甲氧羰基)苯基)氨基)丁基)苯甲酸(725.6mg)、1-氨基-3,3-二甲基丁-2-醇(430mg)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(704mg)、1-羟基苯并三唑一水合物(562mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.962mL)、4-二甲氨基吡啶(22.42mg)和DMF(4.5mL)的混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯提取该混合物,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(479.1mg)。

[1036] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>495.3。

[1037] C)4-((1-(4-((3,3-二甲基-2-氧代丁基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[1038] 在室温下,向4-((4,4,4-三氟-1-(4-((2-羟基-3,3-二甲基丁基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酸甲酯(479.1mg)和乙酸乙酯(10mL)的混合物中加入Dess-Martin periodinane(616mg),并将该混合物搅拌过夜。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和饱和硫代硫酸钠水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(433.8mg)。

[1039] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>493.3。

[1040] D)4-((1-(4-(5-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[1041] 在室温下,向4-((1-(4-((3,3-二甲基-2-氧代丁基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯(200mg)中加入磷酰氯(0.5mL)。将该反应混合物在90°C加热1小时,并在室温下加入水。用乙酸乙酯提取滤液,用1M氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(155.4mg)。

[1042] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>475.2。

[1043] E)(3R)-1-(4-((1-(4-(5-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1044] 利用与实施例1的步骤H至J相似的方法,获得标题化合物。

[1045] 利用与实施例23相似的方法,制备下述实施例109和110的化合物。

[1046] 实施例24

[1047] (3R)-1-(4-(((4'-氯联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1048] A)(4'-氯联苯-4-基)(环己基)甲酮

[1049] 在0°C,向4-氯化联苯(1.0g)、环己烷羰基氯(0.788mL)和硝基甲烷(10.6mL)的混合物中加入氯化铝(0.848g)。将该反应混合物在0°C下搅拌3小时,并在0°C加入水。用乙酸乙酯提取该混合物,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(0.792g)。

[1050] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ1.14-1.26(1H, m), 1.28-1.52(4H, m), 1.64-1.87(5H, m), 3.37-3.50(1H, m), 7.56(2H, d, J=8.5Hz), 7.74-7.87(4H, m), 8.04(2H, d, J=8.2Hz)。

[1051] B)(4'-氯联苯-4-基)(环己基)甲醇

[1052] 在0°C,向(4'-氯联苯-4-基)(环己基)甲酮(792.1mg)、THF(5.68mL)和甲醇(0.947mL)的混合物中加入硼氢化钠(120mg)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时,并在0°C加入饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯提取该混合物,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤C中使用。

[1053] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ0.90-1.21(5H, m), 1.37(1H, d, J=10.5Hz), 1.43-1.53(1H, m), 1.55-1.76(3H, m), 1.84(1H, d, J=11.2Hz), 4.28(1H, t, J=5.1Hz), 5.09(1H, d, J=

4.1Hz), 7.35(2H, d, J=8.0Hz), 7.50(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.2Hz), 7.69(2H, d, J=8.4Hz)。

[1054] C) 4-(((4'-氯联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯

[1055] 在氮气氛围下, 在0°C, 向步骤B获得的(4'-氯联苯-4-基)(环己基)甲醇、N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(0.265mL)和甲苯(4.432mL)的混合物中加入甲磺酰氯(0.124mL), 并将该反应混合物在室温下搅拌4小时。在室温下, 向该反应混合物中加入4-氨基苯甲酸甲酯(301mg)和N,N-二异丙基乙胺(0.464mL), 并将该混合物在100°C搅拌过夜。在室温下, 向该反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯提取该混合物, 用水和饱和盐水洗涤提取物, 并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物(382.4mg)。

[1056]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0.90-1.26(4H, m), 1.34(1H, d, J=11.3Hz), 1.55-1.81(4H, m), 1.93-2.07(1H, m), 2.50(1H, s), 3.69(3H, s), 4.23(1H, t, J=7.7Hz), 6.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.03(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(2H, d, J=8.0Hz), 7.48(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(4H, t, J=8.6Hz), 7.67(2H, d, J=8.4Hz)。

[1057] D) (3R)-1-(4-(((4'-氯联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1058] 利用与实施例1的步骤H至J相似的方法, 获得标题化合物。

[1059] 实施例25

[1060] (3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(5-苯基吡啶-2-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1061] A) 5-溴-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺

[1062] 将5-溴吡啶-2-甲酸(3.0g), N,O-二甲基羟胺盐酸盐(2.9g)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(5.69g)、1-羟基苯并三唑(4.01g)、N,N-二异丙基乙胺(12.97mL)、4-二甲基氨基吡啶(0.181g)和DMF(37.1mL)的混合物在室温下搅拌5小时, 并加入水。用乙酸乙酯提取该混合物, 用水和饱和盐水洗涤提取物, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物(2.76g)。

[1063]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 3.31(3H, s), 3.65(3H, s), 7.58(1H, d, J=8.2Hz), 8.19(1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 8.75(1H, d, J=2.3Hz)。

[1064] B) 5-(4-氯苯基)-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺

[1065] 在氮气氛围下, 将5-溴-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(2.76g)、4-氯苯基硼酸(2.113g)、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钪(II)二氯甲烷络合物(0.920g)、碳酸钠(3.58g)、甲苯(43.3mL)和水(13mL)的混合物在100°C搅拌过夜。在室温下, 向该反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯提取该混合物, 用水和饱和盐水洗涤提取物, 并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 并用HPLC(C18, 流动相: 水/乙腈(含有10mM碳酸氢铵的系统))分级残余物, 减压蒸发溶剂, 用乙酸乙酯提取残余物。用水和饱和盐水洗涤提取物, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸发溶剂, 得到标题化合物(1.242g)。

[1066] MS(ESI+): [M+H] $^+$ 277.2。

[1067] C) 1-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-酮

[1068] 在0°C, 向5-(4-氯苯基)-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(1.24g)和THF(18mL)的混合物中加入碘代(3,3,3-三氟丙基)镁乙醚溶液(8.96mL)。在氮气氛围下, 将该反应混合

物在40℃下搅拌5小时,并在室温下加入饱和氯化铵水溶液。用乙酸乙酯提取该混合物,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(821.7mg)。

[1069] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>314.2。

[1070] D)1-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟-N-甲氧基丁-1-亚胺

[1071] 将1-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁-1-酮(821.7mg)、O-甲基盐酸羟胺(656mg)和吡啶(5.239mL)的混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯提取该混合物,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(842.7mg)。

[1072] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>343.2。

[1073] E)4,4,4-三氟-1-(5-苯基吡啶-2-基)丁-1-胺

[1074] 在氢气氛围中,将1-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基)-4,4,4-三氟-N-甲氧基丁-1-亚胺(169.5mg)、钨/炭(263mg)和甲醇(1.648mL)的混合物在室温下搅拌过夜。通过硅藻土滤出不溶性物质,用1M氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤滤液,减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤F中使用。

[1075] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>281.1。

[1076] F)4-((4,4,4-三氟-1-(5-苯基吡啶-2-基)丁基)氨基)苯甲酸乙酯

[1077] 在氮气氛围下,将步骤E获得的4,4,4-三氟-1-(5-苯基吡啶-2-基)丁-1-胺(125.1mg)、4-溴苯甲酸乙酯(0.214mL)、三(二亚苄基丙酮)二钨(82mg)、5-(二-叔丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-[1,4']联吡啶(bipyrazole)(90mg)、叔丁醇钠(129mg)、叔丁醇(2.008mL)和水(0.223mL)的混合物在70℃搅拌过夜。在室温下,向该反应混合物中加入水,并通过硅藻土滤出不溶性物质。用乙酸乙酯提取滤液,用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并用HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含有10mM碳酸氢铵的系统))分馏残余物。减压蒸发溶剂,用乙酸乙酯提取残余物。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥,减压蒸发溶剂,得到标题化合物(35.3mg)。

[1078] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>429.4。

[1079] G)(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(5-苯基吡啶-2-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1080] 利用与实施例1的步骤H至J相似的方法,获得标题化合物。

[1081] 利用与实施例25相似的方法,制备下述实施例111的化合物。

[1082] 实施例26

[1083] (3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1084] A)1-(4-溴-2-甲基苯基)-2-甲基丙-1-醇

[1085] 在室温下,向减压加热干燥的氯化锌(0.303g)和氯化锂(1.037g)中加入1M三甲基硅烷基甲基氯化镁的乙醚溶液(4.45mL),并将该混合物搅拌15分钟。在室温下,向该反应混合物中加入1M异丙基溴化镁的THF溶液(24.25mL),并将该混合物搅拌45分钟。将该反应混合物冷却至0℃,并逐滴加入4-溴-2-甲基苯甲醛(4.42g)的THF(3mL)溶液。将该反应混合物在0℃下搅拌3小时,并在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,将

该混合物用乙酸乙酯提取,用饱和盐水洗涤提取物,并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(2.43g)。

[1086]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0.74-0.92(6H,m), 1.76(1H,dq,  $J=13.2, 6.6\text{Hz}$ ), 2.26(3H,s), 4.43(1H,t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 5.05(1H,d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 7.25-7.39(3H,m)。

[1087] B)4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-2-甲基丙基)氨基)苯甲酸甲酯

[1088] 在氮气氛围下,向1-(4-溴-2-甲基苯基)-2-甲基丙-1-醇(1.0g)、N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(0.820mL)和甲苯(13.71mL)的混合物中加入甲磺酰氯(0.382mL),并将该混合物在60°C下搅拌1.5小时。在室温下,向该反应混合物中加入4-氨基苯甲酸甲酯(0.933g)和N,N-二异丙基乙胺(1.437mL),并将该混合物在100°C搅拌过夜。在室温下,向该反应混合物中加入水,用乙酸乙酯提取该混合物,用水和饱和盐水洗涤提取物,并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(821.4mg)。

[1089] MS(ESI+):[M+H] $^+$ 376.2。

[1090] C)(3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1091] 利用与实施例1的步骤F至J相似的方法,获得标题化合物。

[1092] 利用与实施例26相似的方法,制备下述实施例112的化合物。

[1093] 实施例27

[1094] (3R)-1-(4-((1-(4'-氯联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1095] A)1-(4-溴苯基)-4,4,4-三氟丁-1-醇

[1096] 向4,4,4-三氟丁酸(1.0g)、草酰氯(0.820mL)和溴苯(3.71mL)的混合物中加入DMF(0.008mL),并将该混合物在室温下搅拌2小时。在0°C,向该反应混合物中加入氯化铝(1.408g),并将该混合物在室温下搅拌3小时。在0°C,向该反应混合物中加入水,将该混合物用乙酸乙酯提取,用水和饱和盐水洗涤提取物,并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。在0°C,向残余物、乙醇(15mL)和THF(5mL)的混合物中加入硼氢化钠(0.266g),并将该混合物在室温下搅拌2小时。在0°C,向该反应混合物中加入水,将该混合物用乙酸乙酯提取,用水和饱和盐水洗涤提取物,并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.49g)。

[1097]  $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.64-1.88(2H,m), 2.14-2.37(2H,m), 4.57-4.66(1H,m), 5.54(1H,d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 7.26-7.36(2H,m), 7.47-7.58(2H,m)。

[1098] B)4-((1-(4-溴苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酸甲酯

[1099] 利用与实施例1的步骤C和D相似的方法,获得标题化合物。

[1100] MS(ESI+), 实测值:265.0。

[1101] C)(3R)-1-(4-((1-(4-溴苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[1102] 利用与实施例1的步骤H至I相似的方法,获得标题化合物。

[1103] MS(ESI+):[M+H] $^+$ 542.2。

[1104] D)(3R)-1-(4-((1-(4'-氯联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-

## 甲酸

[1105] 利用与实施例8的步骤A至B相似的方法,获得标题化合物。

[1106] 利用与实施例27相似的方法,制备下述实施例113和114的化合物。

[1107] 实施例28

[1108] (3R)-1-((6-((1-(4'-氯联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸

[1109] A)6-((1-(4-溴苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)烟酸甲酯

[1110] 利用与实施例1的步骤C至D一样的方法,使用6-氨基烟酸甲酯,由实施例27的步骤A获得的1-(4-溴苯基)-4,4,4-三氟丁-1-醇,获得标题化合物。

[1111] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>418.1。

[1112] B)(3R)-1-((6-((1-(4'-氯联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸

[1113] 利用与实施例27的步骤C至D相似的方法,获得标题化合物。

[1114] 利用与实施例28相似的方法,制备下述实施例115的化合物。

[1115] 实施例116

[1116] (3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1117] A)4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-2-甲基丙基)氨基)苯甲酸甲酯

[1118] 向1-(4-溴-2-甲基苯基)-2-甲基丙-1-醇(600mg)、N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(0.492mL)和甲苯(0.823mL)的混合物中加入甲磺酰氯(0.229mL),并将该混合物在60°C下搅拌2小时。在室温下,向该反应混合物中加入4-氨基苯甲酸甲酯(560mg)和N,N-二异丙基乙胺(0.862mL),并将该混合物在100°C、在氮气氛围下搅拌过夜。在室温下,向该反应混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(457.4mg)。

[1119] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ0.84(3H, d, J=6.7Hz), 1.02(3H, d, J=6.5Hz), 1.87-2.05(1H, m), 2.43(3H, s), 3.70(3H, s), 4.32(1H, dd, J=7.3Hz), 6.50(2H, d, J=8.4Hz), 6.88(1H, d, J=7.5Hz), 7.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.37(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.7Hz)。

[1120] B)4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酸甲酯

[1121] 在氮气氛围下,将4-((1-(4-溴-2-甲基苯基)-2-甲基丙基)氨基)苯甲酸甲酯(消旋体)(200mg)、4,5,6,7-四氢吡啶(97mg)、碘化亚铜(I)(121mg)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.201mL)、碳酸钾(220mg)和甲苯(1.3mL)的混合物在110°C搅拌过夜。在室温下,向该反应混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(137.3mg)。

[1122] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>418.4。

[1123] C)4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯

## 甲酸

[1124] 向4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酸甲酯(137.3mg)、THF(0.6mL)和甲醇(0.6mL)的混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(0.658mL),并将该混合物在50℃搅拌过夜。减压蒸发溶剂,用1M盐酸(0.658mL)中和所得到的混合物,并用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物粗略纯化的产物。该化合物不用进一步纯化而在步骤D中使用。

[1125] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>404.5。

[1126] D)(3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯

[1127] 将步骤C获得的4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酸、(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(0.106mL)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(132mg)、1-羟基苯并三唑(93mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.180mL)、4-二甲基氨基吡啶(4.2mg)和DMF(0.860mL)的混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯提取。用水和饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(152.3mg)。

[1128] MS(ESI+):[M+H]<sup>+</sup>543.7。

[1129] E)(3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1130] 向(3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸乙酯(152.3mg)、THF(0.56mL)和乙醇(0.56mL)的混合物中加入1M氢氧化钠水溶液(0.561mL),并将该混合物在室温下搅拌1小时。减压蒸发溶剂,用1M盐酸(0.561mL)中和该反应混合物,并用乙酸乙酯提取。用饱和盐水洗涤提取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(140.4mg)。

[1131] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87(3H, d, J=6.8Hz), 1.03(3H, d, J=6.5Hz), 1.37(1H, d, J=11.7Hz), 1.49-1.82(6H, m), 1.89-2.10(2H, m), 2.29-2.72(8H, m), 2.81-3.06(2H, m), 3.74-3.90(1H, m), 3.98-4.16(1H, m), 4.30(1H, dd, J=7.5Hz), 6.38-6.57(3H, m), 7.07(2H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.3Hz), 7.46(1H, d, J=9.0Hz), 7.53(1H, s), 8.05(1H, s), 12.35(1H, brs)。

[1132] 实施例117

[1133] (3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1134] (3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸

[1135] 利用SFC(柱:CHIRALCEL OJ-H(商标名), 20mmID x 250mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., 制造, 流动相:二氧化碳/甲醇=740/260), 将实施例116的步骤E获得的(3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸的消旋体分级, 得到保留时间长的标题化合物(44mg)。

[1136] >99% ee (tR1(AS-H))

[1137] 保留时间短的化合物, 利用SFC(柱:CHIRALPAK AS-H(商标名), 4.6mmID x



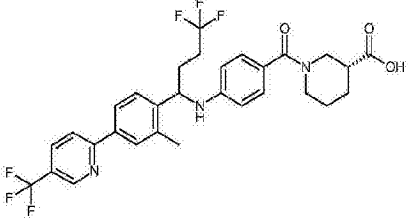
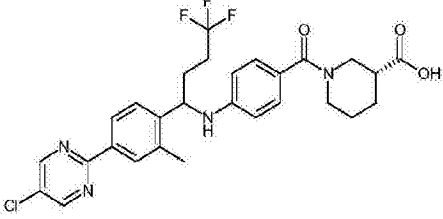
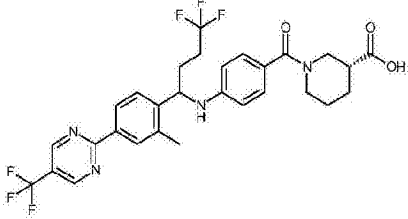
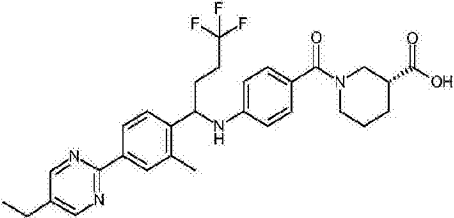
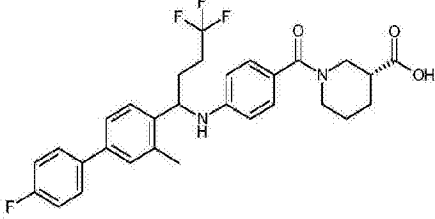
150mL,DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES,LTD.,制造,流动相:二氧化碳/乙醇=600/400)

[1138]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0.87(3H,d,J=6.5Hz),1.03(3H,d,J=6.4Hz),1.29-1.41(1H,m),1.47-1.81(6H,m),1.90-2.07(2H,m),2.26-2.40(1H,m),2.47(3H,s),2.52-2.57(2H,m),2.58-2.66(2H,m),2.76-3.06(2H,m),3.73-3.92(1H,m),3.98-4.16(1H,m),4.30(1H,dd,J=6.7Hz),6.39-6.55(3H,m),7.07(2H,d,J=8.3Hz),7.34(1H,d,J=8.4Hz),7.46(1H,d,J=8.5Hz),7.53(1H,s),8.05(1H,s),12.28(1H,brs)。

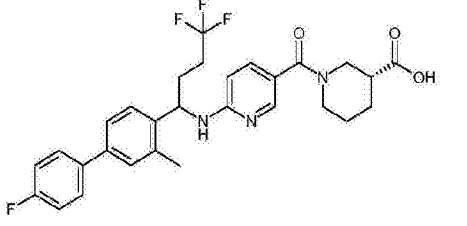
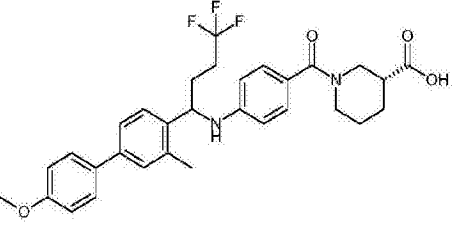
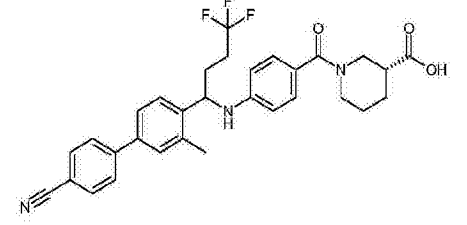
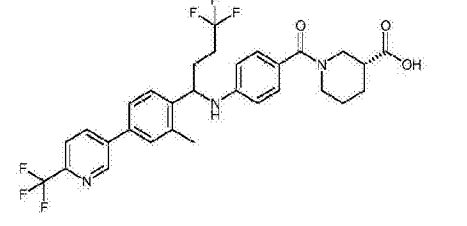
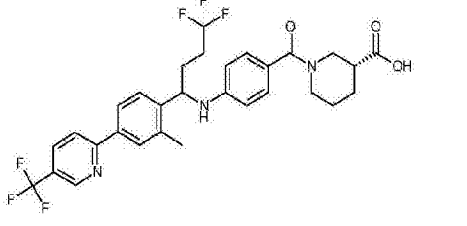
[1139] 在下表中,给出了按照上述方法或与其类似的方法制备的实施例化合物。在该表中,MS表示测定值。

[1140] 表1

[1141]

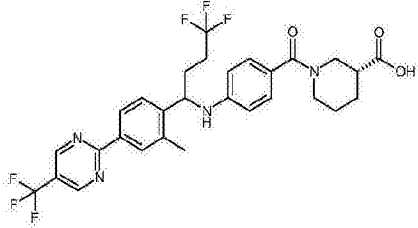
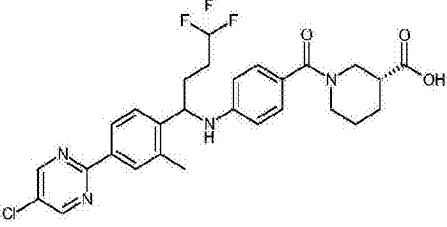
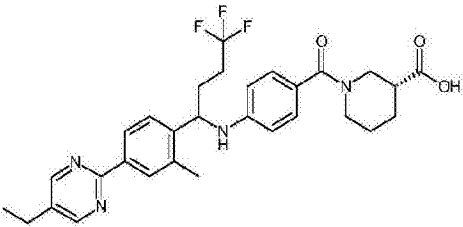
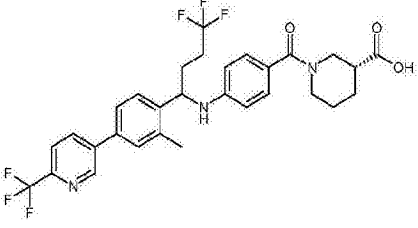
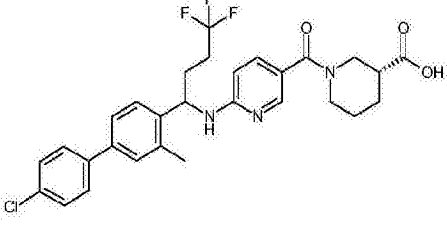
实施 例编 号	IUPAC 名称	结构	MS
1	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		594.6
2	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		561.2
3	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		595.2
4	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		555.6
5	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-氟-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		543.4

[1142]

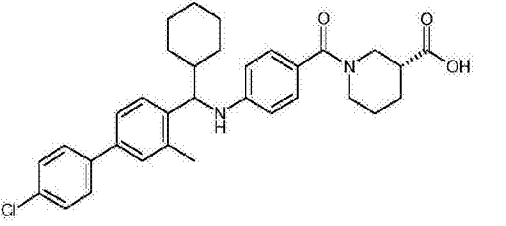
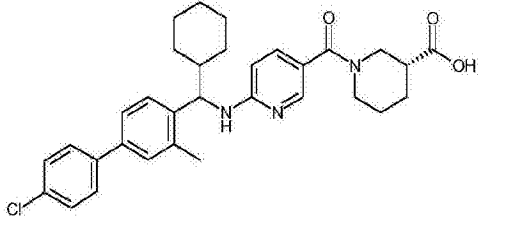
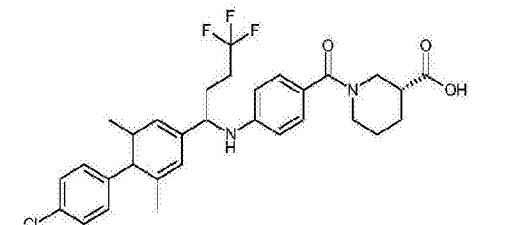
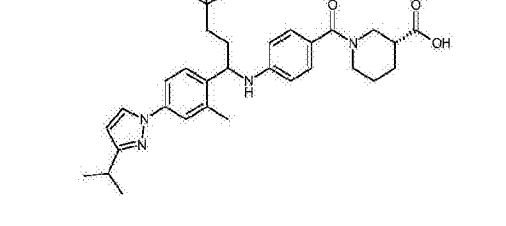
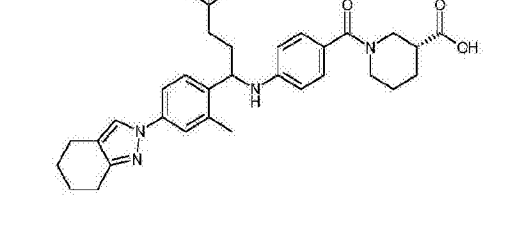
6	(3R)-1-((6-((4,4,4-三氟-1-(4'-氟-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸		544.4
7	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-甲氧基-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		555.4
8	(3R)-1-(4-((1-(4'-氰基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		550.3
9	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		594.3
10	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		594.3

[1143] 表2

[1144]

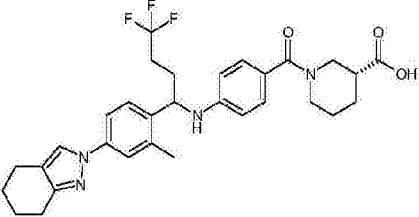
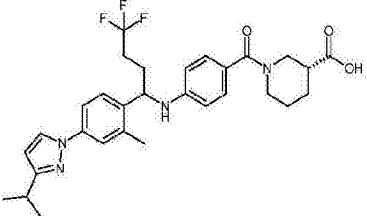
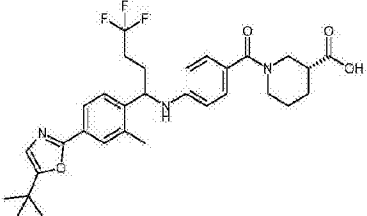
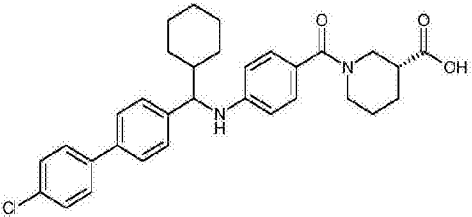
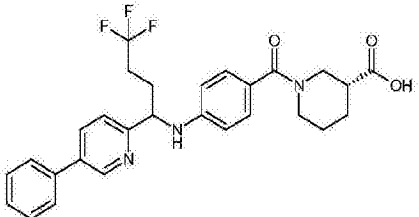
11	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)咪唑-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		595.3
12	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯咪唑-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		561.2
13	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基咪唑-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		555.3
14	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		594.3
15	(3R)-1-((6-((1-(4'-氯-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸		560.2

[1145]

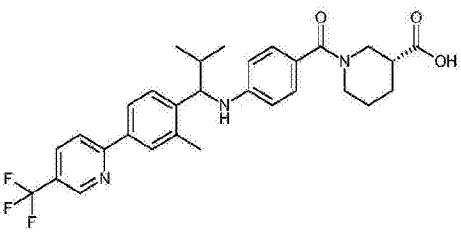
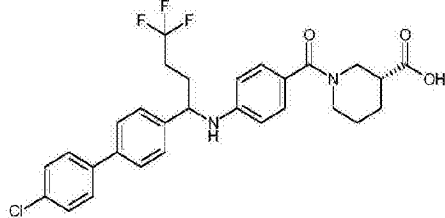
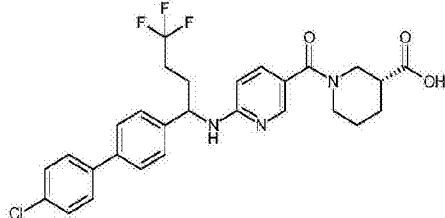
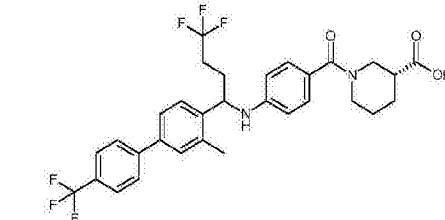
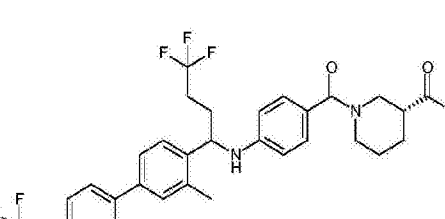
16	(3R)-1-(4-(((4'-氯-3-甲基联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		545.3
17	(3R)-1-((6-(((4'-氯-3-甲基联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸		546.3
18	(3R)-1-(4-(((1-(4'-氯-2,6-二甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		573.3
19	(3R)-1-(4-(((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		557.3
20	(3R)-1-(4-(((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		569.3

[1146] 表3

[1147]

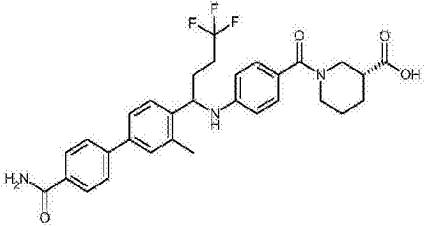
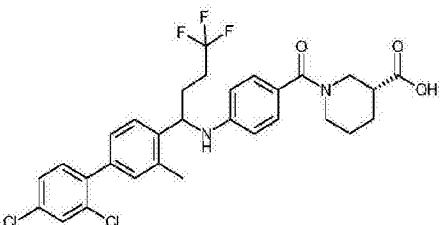
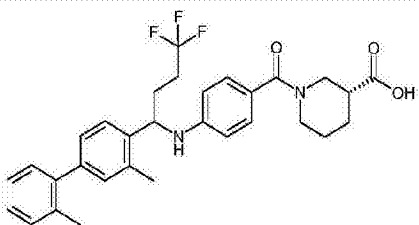
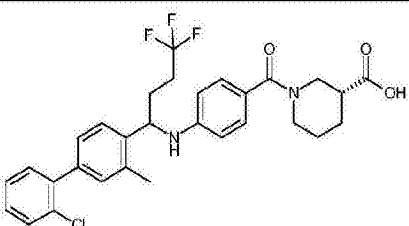
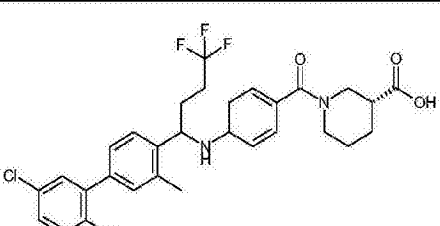
21	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-咪唑-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		569.6
22	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		557.4
23	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-叔丁基-1,3-噁唑-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		572.3
24	(3R)-1-(4-(((4'-氯联苯-4-基)(环己基)甲基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		531.6
25	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(5-苯基吡啶-2-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		512.5

[1148]

26	(3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		540.6
27	(3R)-1-(4-((1-(4'-氯联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		545.2
28	(3R)-1-((6-((1-(4'-氯联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸		546.2
29	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3-甲基-4'-(三氟甲基)联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		593.4
30	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3-甲基-4'-(三氟甲氧基)联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		609.4

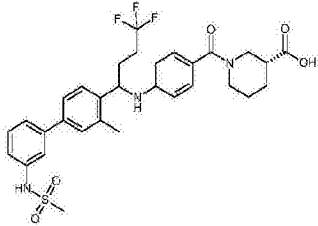
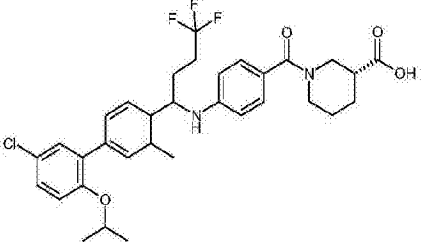
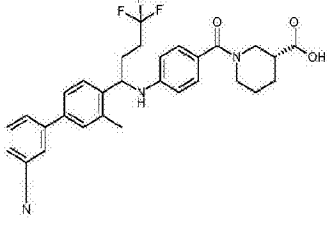
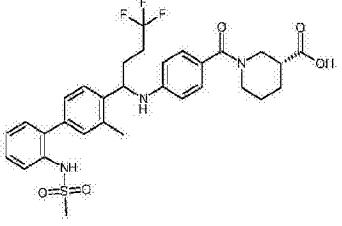
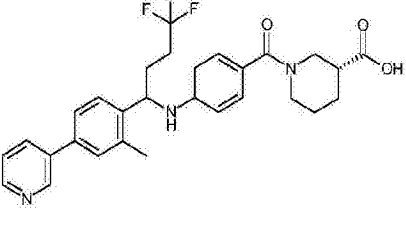
[1149] [表4]

[1150]

31	(3R)-1-(4-((1-(4'-氨基酰基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		568.3
32	(3R)-1-(4-((1-(2',4'-二氯-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		593.2
33	(3R)-1-(4-((1-(2,3-二甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		539.3
34	(3R)-1-(4-((1-(2-氯-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		559.3
35	(3R)-1-(4-((1-(2',5'-二氯-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		593.2

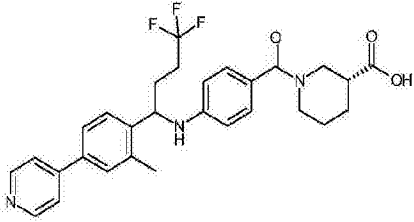
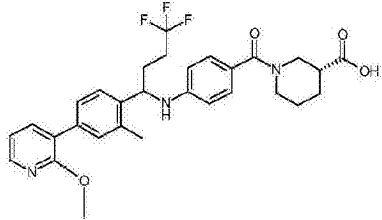
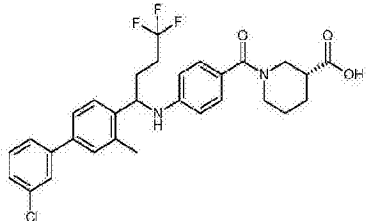
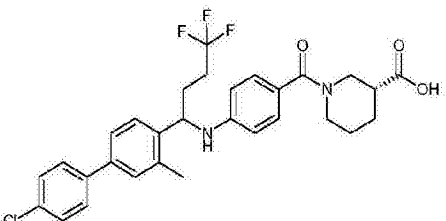
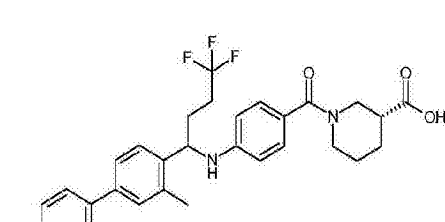
[1151]



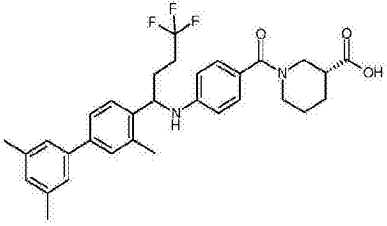
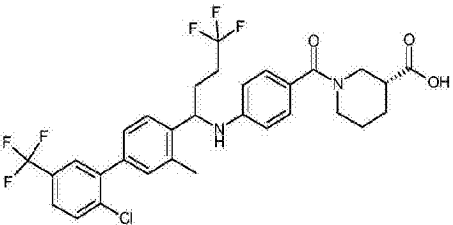
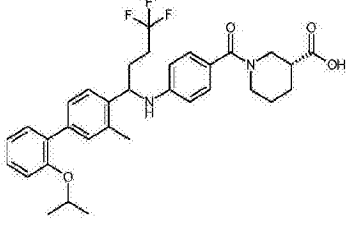
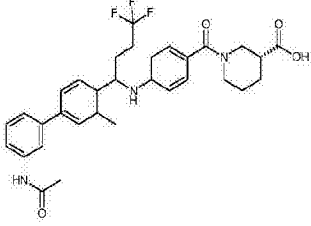
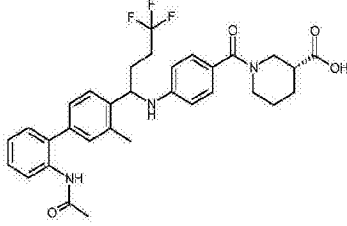
36	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3-甲基-3'-((甲磺酰基)氨基)联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		618.3
37	(3R)-1-(4-((1-(5'-氯-2'-异丙氧基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		617.3
38	(3R)-1-(4-((1-(3'-氨基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		550.3
39	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3-甲基-2'-((甲磺酰基)氨基)联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		618.3
40	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		527.3

[1152] [表5]

[1153]

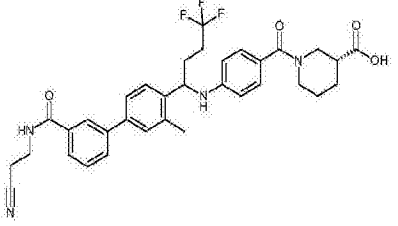
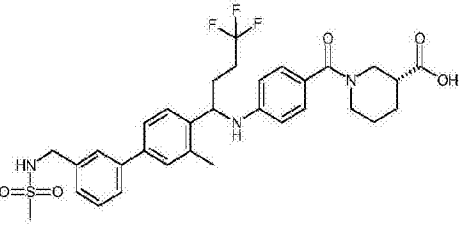
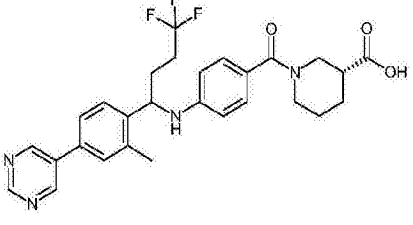
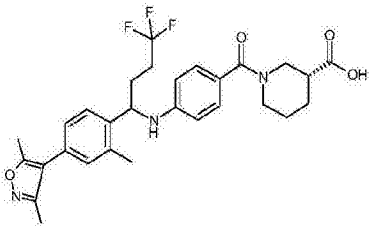
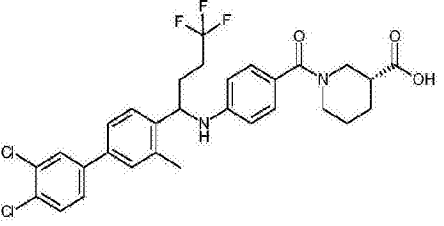
41	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(吡啶-4-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		526.3
42	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		556.3
43	(3R)-1-(4-((1-(3'-氯-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		559.3
44	(3R)-1-(4-((1-(4'-氯-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		559.2
45	(3R)-1-(4-((1-(4'-氯-2',3-二甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		573.3

[1154]

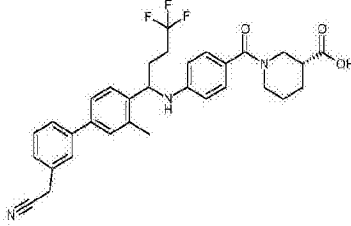
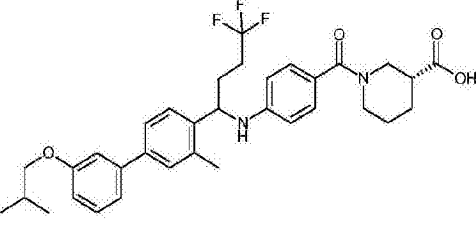
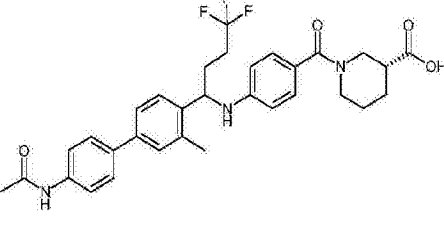
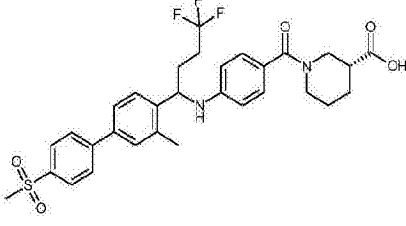
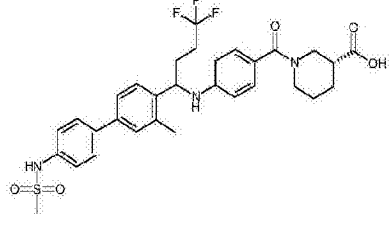
46	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3,3',5'-三甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		553.3
47	(3R)-1-(4-((1-(2'-氯-3-甲基-5'-(三氟甲基)联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		627.3
48	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2'-异丙氧基-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		583.3
49	(3R)-1-(4-((1-(3'-乙酰氨基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		582.3
50	(3R)-1-(4-((1-(2'-乙酰氨基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		582.3

[1155] [表6]

[1156]

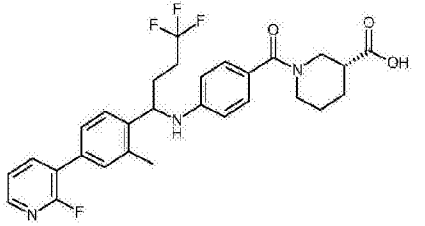
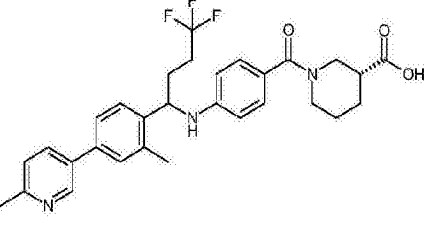
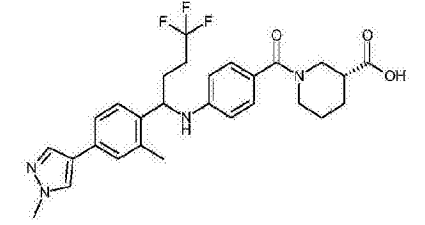
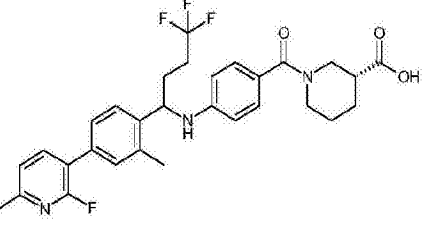
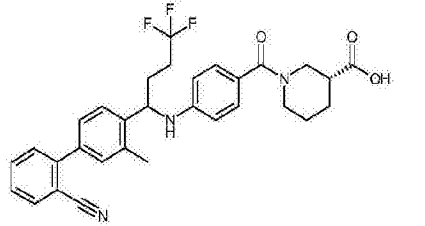
51	(3R)-1-(4-((1-(3'-((2-氨基乙基)氨基甲酰基)-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		621.3
52	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3-甲基-3'-(((甲磺酰基)氨基)甲基)联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		632.3
53	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(嘧啶-5-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		527.3
54	(3R)-1-(4-((1-(4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		544.3
55	(3R)-1-(4-((1-(3',4'-二氯-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		593.2

[1157]

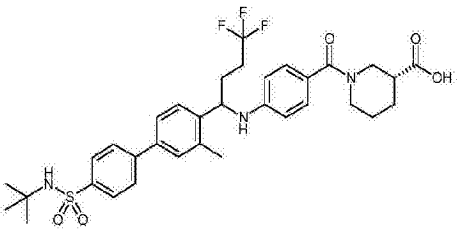
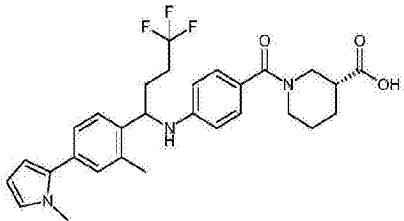
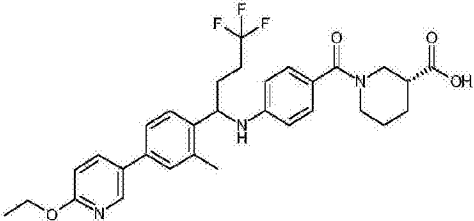
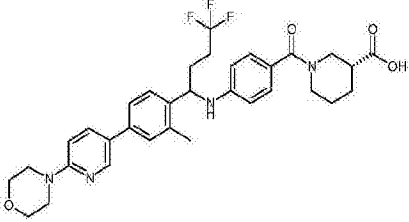
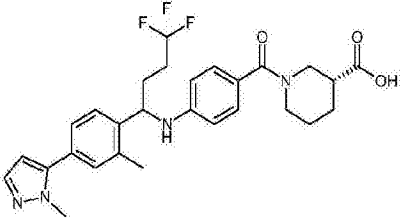
56	(3R)-1-(4-((1-(3'-(氟基甲基)-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		564.3
57	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3'-异丁氧基-3-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		597.4
58	(3R)-1-(4-((1-(4'-乙酰氨基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		582.3
59	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3-甲基-4'-(甲磺酰基)联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		603.3
60	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(3-甲基-4'-((甲磺酰基)氨基)联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		618.3

[1158] [表7]

[1159]

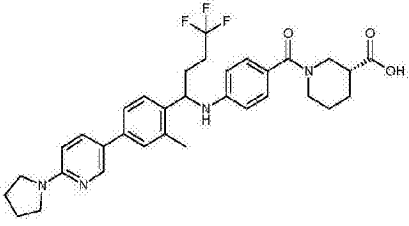
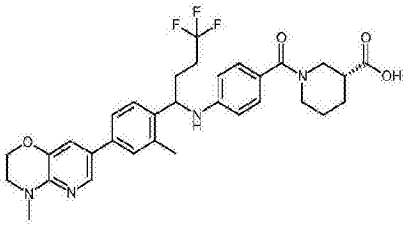
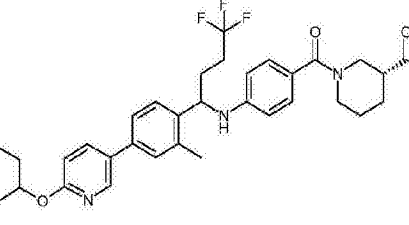
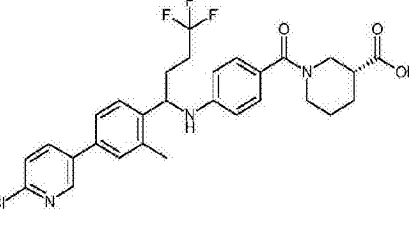
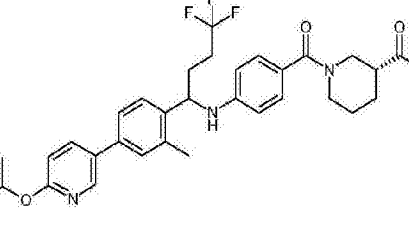
61	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(2-氟吡啶-3-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		544.3
62	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		540.3
63	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		529.3
64	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(2-氟-6-甲基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		558.3
65	(3R)-1-(4-((1-(2'-氨基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		550.3

[1160]

66	(3R)-1-(4-((1-(4'-(叔丁基氨基磺酰基)-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		660.3
67	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		528.3
68	(3R)-1-(4-((1-(4-(6-乙氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		570.3
69	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-吗啉-4-基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		611.3
70	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		529.3

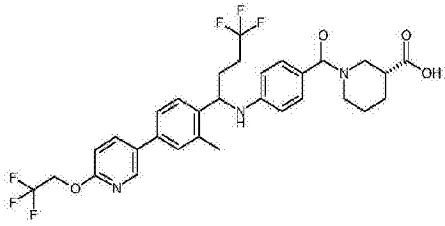
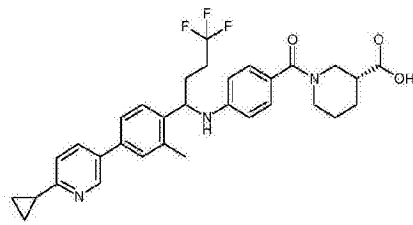
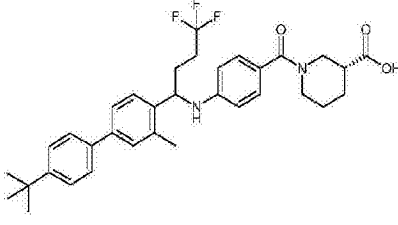
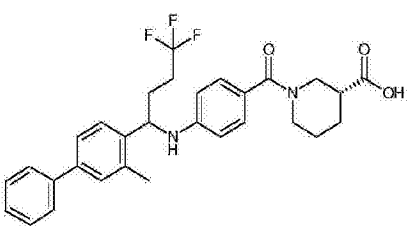
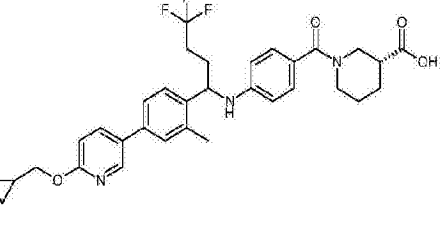
[1161] [表8]

[1162]

71	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		595.4
72	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		597.3
73	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		626.3
74	(3R)-1-(4-((1-(4-(6-氯代吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		560.2
75	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		584.3

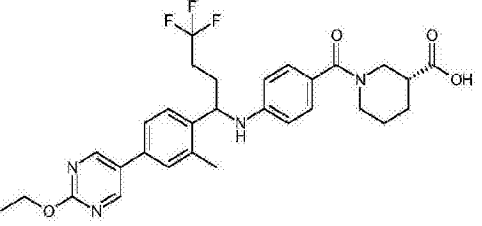
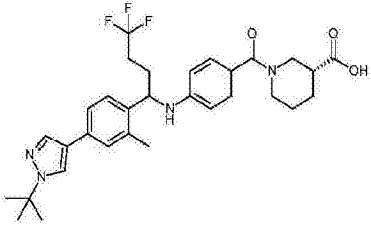
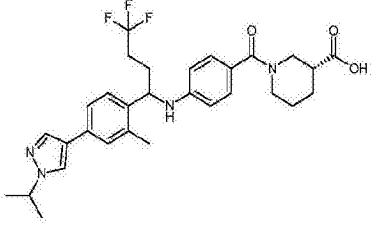
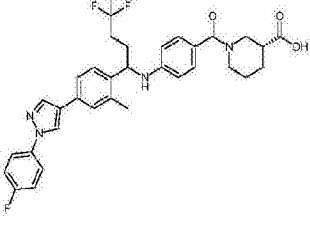
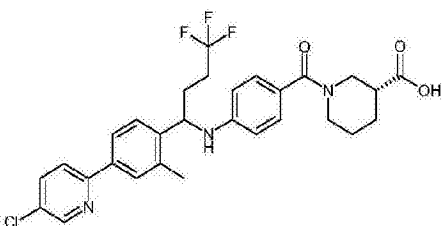
[1163]



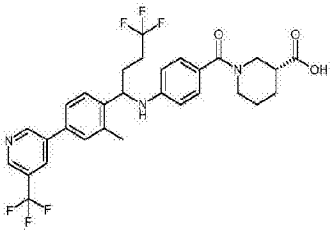
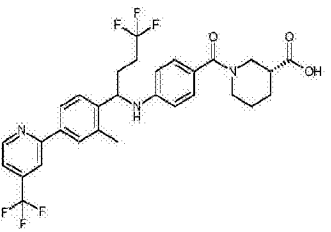
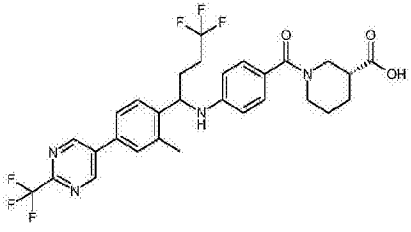
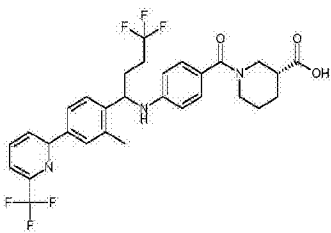
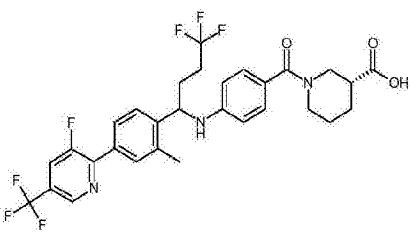
76	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		624.3
77	(3R)-1-(4-((1-(4-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		566.3
78	(3R)-1-(4-((1-(4-(叔丁基-3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		581.4
79	(3R)-1-(4-((1-(4-(3-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		525.4
80	(3R)-1-(4-((1-(4-(6-环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		596.3

[1164] [表9]

[1165]

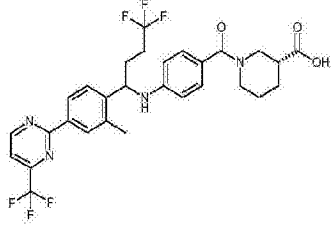
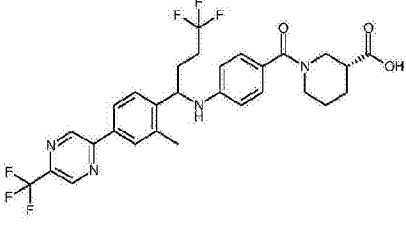
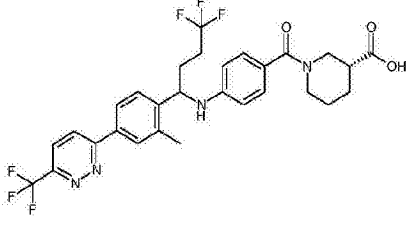
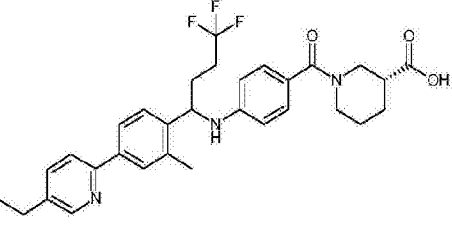
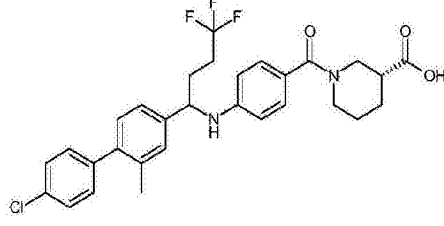
81	(3R)-1-(4-((1-(4-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		571.3
82	(3R)-1-(4-((1-(4-(1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		571.3
83	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		557.3
84	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		609.3
85	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-氯代吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		560.3

[1166]

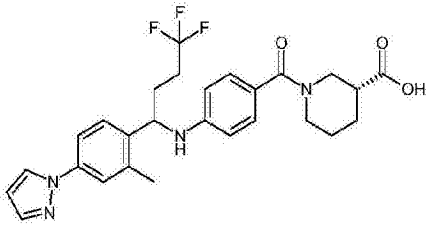
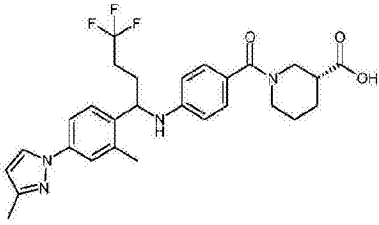
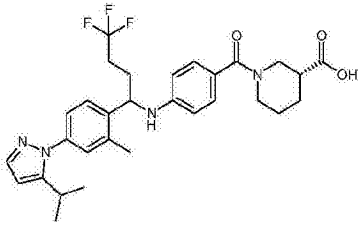
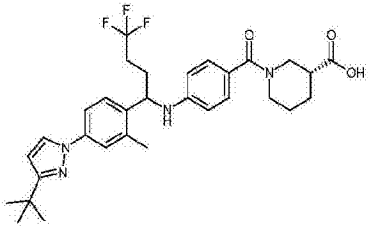
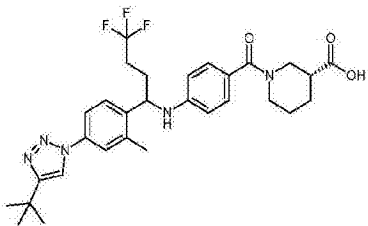
86	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		594.3
87	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		594.2
88	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		595.2
89	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		594.3
90	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		612.3

[1167] [表10]

[1168]

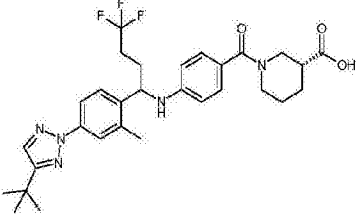
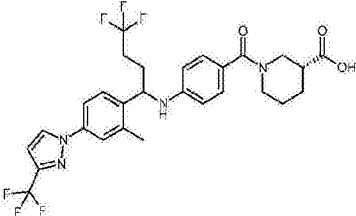
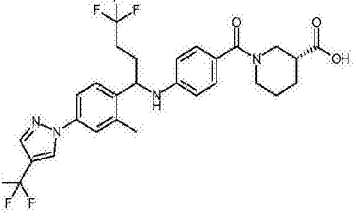
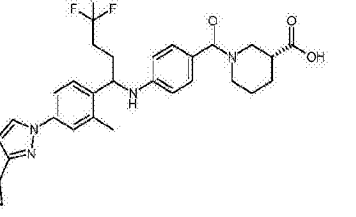
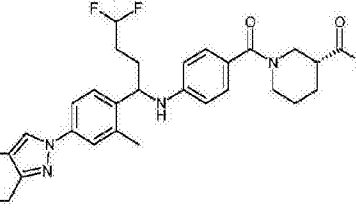
91	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		595.3
92	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		595.3
93	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		595.3
94	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基吡啶-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		554.3
95	(3R)-1-(4-((1-(4'-氯-2-甲基联苯-4-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		559.3

[1169]

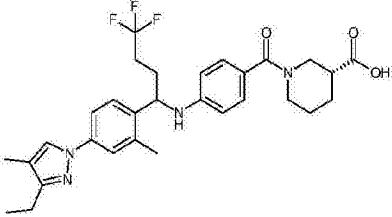
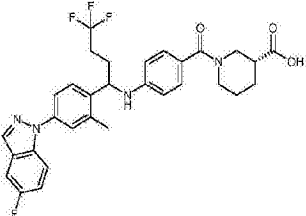
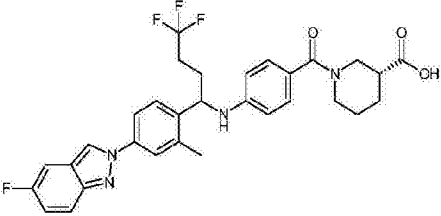
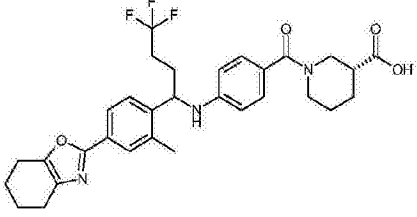
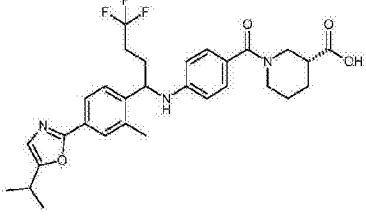
96	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		515.2
97	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		529.2
98	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(5-异丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		557.3
99	(3R)-1-(4-((1-(4-(3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		571.3
100	(3R)-1-(4-((1-(4-(4-叔丁基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		572.3

[1170] [表11]

[1171]

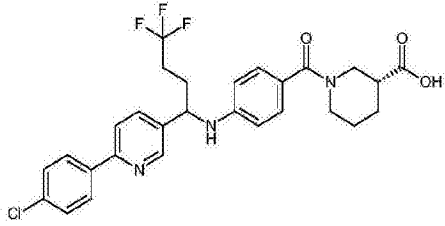
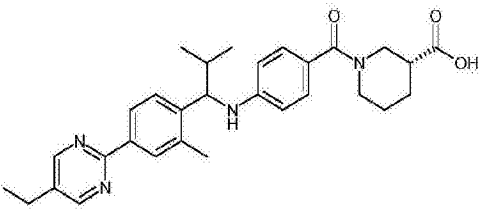
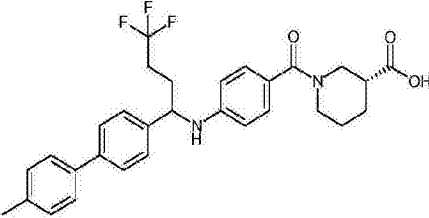
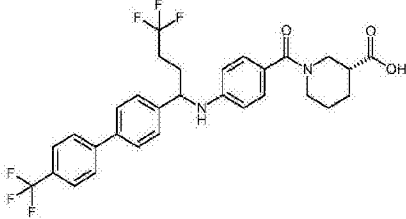
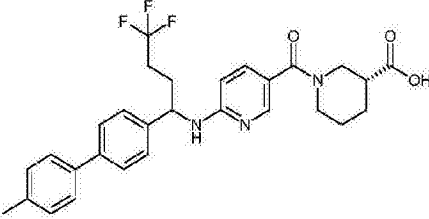
101	(3R)-1-(4-((1-(4-(4-叔丁基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		572.3
102	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		583.3
103	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		583.2
104	(3R)-1-(4-((1-(4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		555.3
105	(3R)-1-(4-((1-(4-(5,5-二氟-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		605.3

[1172]

106	(3R)-1-(4-((1-(4-(3-乙基-4-甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		557.3
107	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(5-氟-1H-咪唑-1-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		583.3
108	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(5-氟-2H-咪唑-2-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		583.3
109	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噁唑-2-基)苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		570.3
110	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4-(5-异丙基-1,3-噁唑-2-基)-2-甲基苯基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		558.3

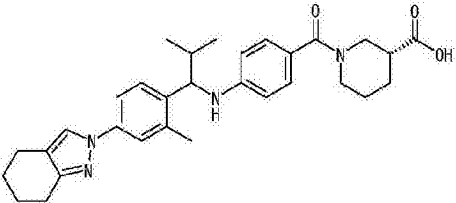
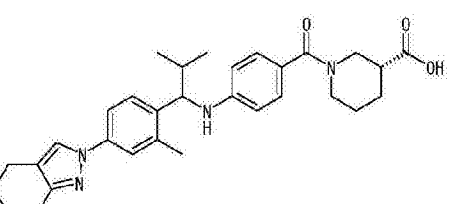
[1173] [表12]

[1174]

111	(3R)-1-(4-((1-(6-(4-氯苯基)吡啶-3-基)-4,4,4-三氟丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		546.3
112	(3R)-1-(4-((1-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)-2-甲基丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		501.6
113	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		525.3
114	(3R)-1-(4-((4,4,4-三氟-1-(4'-(三氟甲基)联苯-4-基)丁基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		579.2
115	(3R)-1-((6-((4,4,4-三氟-1-(4'-甲基联苯-4-基)丁基)氨基)吡啶-3-基)羰基)哌啶-3-甲酸		526.3

[1175]



116	(3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		515.6
117	(3R)-1-(4-((2-甲基-1-(2-甲基-4-(4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-2-基)苯基)丙基)氨基)苯甲酰基)哌啶-3-甲酸		515.4

## [1176] 实验实施例1

[1177] 利用下列方法,评价本发明化合物的胰高血糖素结合抑制作用。

[1178] (1)克隆人胰高血糖素受体基因

[1179] 使用人类胰腺Marathon-ready cDNA(Clontech Laboratories, Inc.)作为模板和下列组,利用PCR反应,克隆人胰高血糖素受体基因。

[1180] GGR-U:

[1181] 5'-AATAGAATTCATGCCCCCTGCCAGCCACAG-3'(SEQ ID NO:1)

[1182] GGR-L:

[1183] 5'-CTAAGCGGCCGCTCAGAAGGGGCTCTCAGCCAATCT-3'(SEQ ID NO:2)

[1184] 使用Advantage 2聚合酶(Clontech Laboratories, Inc.),并且按照所附的操作规程,进行PCR反应。对获得的PCR产物进行琼脂糖凝胶(1%)电泳,并从凝胶中回收含有胰高血糖素受体基因的大约1.4kbp DNA片段,并用限制酶EcoRI和NotI进行消化。对限制酶处理的DNA进行琼脂糖凝胶(1%)电泳,回收大约1.4kbp DNA片段,并与限制酶EcoRI和NotI消化的质粒pMSRaneo连接,得到人型的胰高血糖素受体表达质粒DNA“pMSRaneo/hGCGR”。确认了嵌入片段的碱基序列与目标序列一样。

[1185] (2)制备胰高血糖素受体膜蛋白

[1186] 使用FreeStyle CHO表达系统(Invitrogen™),表达人型的胰高血糖素受体。按照FreeStyle CHO表达系统所附的操作方法,使用上述(1)制备的人型胰高血糖素受体表达质粒DNA“pMSRaneo/hGCGR”,利用FreeStyle CHO细胞进行瞬时表达。将上述DNA转染,并在37℃、8%CO<sub>2</sub>、125rpm下进行振荡培养2天。将培养基在2,000rpm下离心10分钟,并回收细胞。将回收的细胞用PBS洗涤,悬浮在匀化用缓冲液[10mM NaHCO<sub>3</sub>(pH7.4)、1mM EDTA、complete EDTA-free(Roche, Ltd., 1片/50ml)]中,并利用Polytron细胞破碎装置(Kinematica AG),将细胞破碎。将破碎溶液在2,000rpm下离心10分钟,并回收上清液。将上清液在35,000rpm下离心60分钟,并将沉淀悬浮在缓冲液[20mM Tris-HCl(pH7.4)、5mM EDTA、complete EDTA-free(Roche, Ltd., 1片/50ml)]中,得到胰高血糖素受体膜蛋白。

[1187] (3)测定胰高血糖素的结合抑制活性

[1188] 向96孔板(Corning Incorporated)的每个孔中加入:50μl的胰高血糖素受体膜蛋

白溶液(用反应缓冲液[50mM HEPES(pH7.4)、5mM EGTA、5mM氯化镁、0.1%BSA、0.005% Tween20]稀释到100 $\mu$ g/ml)、25 $\mu$ l的含有0.4%DMSO的用反应缓冲液配制成40 $\mu$ M化合物浓度的试验化合物溶液、以及、25 $\mu$ l的用反应缓冲液稀释至200pM的放射性同位素示踪的胰高血糖素( $[^{125}\text{I}]$ -受体等级胰高血糖素;Perkin Elmer Inc.),使反应开始。将板在室温下静置90分钟,然后,利用细胞收集器(Perkin Elmer Inc.),将反应溶液从反应板转移到96孔 unifilter GF/C板(Perkin Elmer Inc.)上,在过滤器上抽滤收集膜级份。为了防止示踪的配体的非特异性吸附,将过滤器预先浸在0.3%聚乙烯亚胺溶液中。将过滤器用反应缓冲液洗涤4次,并在42 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥2小时。向每个孔中加入25 $\mu$ l闪烁剂(MicroScint0;Perkin Elmer Inc.),并利用微板闪烁计数器(TopCount NXT<sup>TM</sup>;Perkin Elmer Inc.),测定荧光的量。

[1189] 计算加入了试验化合物(10 $\mu$ M;含有0.4%DMSO溶液)的孔的抑制率(%),其中,仅仅加入了0.4%DMSO的孔的反应率是0%抑制率,加入了未示踪的胰高血糖素(最后浓度1 $\mu$ M)的孔的反应率是100%抑制率。结果示于表13中。

[1190] [表13]

[1191]

试验化合物(实施例编号)	10 $\mu$ M时的抑制率(%)
1	84
2	92
3	91
4	95
5	86
6	85
7	91
8	91
9	90
10	88
11	93
12	96
13	84
14	88
15	92
16	93
17	92
18	86
19	87
20	93
21	90
22	89
23	90
24	84

25	71
26	88
27	86
28	98

[1192]

112	90
116	90
117	90

[1193] 如上所述,本发明的化合物具有优良的胰高血糖素结合抑制作用,即,胰高血糖素受体拮抗作用。

[1194] 实验实施例2

[1195] 在Wistar肥胖大鼠中的降血糖作用(单次给药)

[1196] 口服给予Wistar肥胖大鼠(雄性,25至26周龄)含有试验化合物(10mg/kg体重)的0.5%甲基纤维素悬浮液(试验化合物给药组,每组4-6只大鼠)或0.5%甲基纤维素溶液(非试验化合物给药组,每组4-6只),给药之后4小时,从大鼠尾静脉收集血样,并使用血液来评价降血糖作用。使用Model 7180 HITACHI自动分析仪(Hitachi, Ltd.),测定血糖。

[1197] 在试验化合物给药组和非试验化合物给药组的每个动物中,计算血糖水平与给予之前的血糖水平之间的变化,计算“非试验化合物给药组的平均变化”和“试验化合物给药组的每个动物的变化”之间的差值,作为“由于试验化合物所造成的血糖变化”,每个组的平均值作为“血糖变化值(mg/dL)”。结果示于表14中。

[1198] [表14]

[1199]

试验化合物	化合物剂量 (mg/kg)	血糖变化值(mg/dL)
实施例 1	10	-162.9
实施例 2	10	-149.8
实施例 3	10	-142.5
实施例 4	10	-130.4
实施例 21	10	-136.0

[1200] 如上所述,本发明的化合物具有优良的体内降血糖作用。

[1201] 实验实施例3

[1202] 在链脲菌素(streptozotocin, STZ)引起的I型糖尿病模型大鼠(时间限制喂养)中对进食之后的高血糖的抑制作用

[1203] 大鼠禁食过夜之后,静脉内给予大鼠链脲菌素(STZ:Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 65mg/kg),产生I型糖尿病模型STZ大鼠。STZ处理之后1周,开始时间限制喂养(每天喂两次,每次喂2小时,每日在9:00-11:00am和16:00-18:00pm)。在时间限制喂养

的第6天,在早晨即将喂养之前和喂养2小时之后,立即采集血样(在即将喂养结束之前立即采集),将大鼠分成地特胰岛素(detemir)(长效胰岛素制剂)治疗组和非地特胰岛素(detemir)治疗组,与摄食有关的血浆葡萄糖浓度的升高作为指标。在地特胰岛素(detemir)治疗组中,下午喂养结束之后,开始重复皮下给予地特胰岛素(detemir)(10U/kg体重,Novo Nordisk Pharma Ltd.,每天一次),持续7天,直到评价给药化合物的影响之前的一天为止。类似地,重复地皮下给予非地特胰岛素(detemir)治疗组盐水,给予7天。

[1204] 重复给予地特胰岛素(detemir)3天之后的当天,利用与上面一样的方法采集血样,并且根据与采食量有关的血浆葡萄糖浓度的升高,将地特胰岛素(detemir)治疗组中的动物分成3组。从重复4天给予了地特胰岛素(detemir)后的下一天开始,在早晨喂养之前,重复地口服给予每个组含有实施例3或21化合物的0.5%甲基纤维素(MC)悬浮液(10mg/kg, q.d.)(每个组8只),或0.5%甲基纤维素溶液(非化合物给予组,8只),给予4天。

[1205] 重复7天给予了地特胰岛素(detemir)后的下一天(重复3天给予了化合物后的下一天),在开始早晨即将喂养(和给予每个化合物)之前,立即采集血样,获得给药之前的数值。此外,给药1和2小时之后(在即将喂养结束之前立即采集),采集血样,评价给予化合物对摄食之后的血浆葡萄糖浓度状况的影响。结果示于表15中。

[1206] 在整个试验中,从尾部静脉采集血样,并使用Model 7180HITACHI自动分析仪,测定血浆葡萄糖浓度。

[1207] [表15]

[1208]

化合物 (p.o.)	地特胰岛素 (detemir) (s.c.)	n	平均血浆葡萄糖浓度(mg/dL)		
			给药之前的数值	1 小时	2 小时
0.5% MC	10 U/kg	8	372.6	635.8	680.3
实施例 3 10 mg/kg	10 U/kg	8	397.0	463.6	555.2

[1209]

实施例 21 10 mg/kg	10 U/kg	8	435.6	471.1	552.0
0.5% MC	盐水	8	537.9	697.1	731.0

[1210] 如上所述,在I型糖尿病动物模型中,本发明的化合物显示了对进食之后的高血糖的优良抑制作用。

[1211] 制剂实施例1(制备胶囊剂)

	1) 实施例 1 的化合物:	30 mg
	2) 细碎的粉末纤维素:	10 mg
[1212]	3) 乳糖:	19 mg
	4) 硬脂酸镁:	1 mg
	合计:	60 mg

[1213] 将1)、2)、3)和4)混合,并装填在胶囊中。

[1214] 制剂实施例2(制备片剂)

	1) 实施例 1 的化合物:	30 g
	2) 乳糖:	50g
[1215]	3) 玉米淀粉:	15g
	4) 羧甲纤维素钙:	44g
	5) 硬脂酸镁:	1 g
	1000 片,	合计 140 g

[1216] 将全部数量的1)、2)和3)和4)(30g)与水一起搅拌,真空干燥,并筛分。将筛分的粉末与4)(14g)和5)(1g)混合,并用压片机冲压该混合物,由此,获得1000个片剂,每片含有30mg的实施例1的化合物。

[1217] 工业实用性

[1218] 本发明的化合物或其盐具有优良的胰高血糖素受体拮抗作用,并且用作胰高血糖素受体拮抗剂、葡萄糖产生抑制剂或预防或治疗糖尿病等等的药物。

[1219] 本申请基于专利申请2012-078133(在日本申请),本文涵盖其全部内容。

## 序列表

[0001]

<110> 武田药品工业株式会社(Takeda Pharmaceutical Company Limited)

<120> 芳环化合物

<130> 092015

<150> JP2012-078133

<151> 2012-03-29

<160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 31

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> PCR 引物

<400> 1

aatagaattc atgccccct gccagccaca g 31

<210> 2

<211> 36

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> PCR 引物

<400> 2

ctaagcgccc gctcagaagg gctctcage caatct 36