

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580005262.6

[51] Int. Cl.

C07D 277/46 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 231/40 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01)  
A61K 31/415 (2006.01)

[43] 公开日 2007年2月28日

[11] 公开号 CN 1922159A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[22] 申请日 2005.2.15

[21] 申请号 200580005262.6

[30] 优先权

[32] 2004.2.18 [33] GB [31] 0403593.7

[32] 2004.6.16 [33] GB [31] 0413386.4

[32] 2004.10.16 [33] GB [31] 0423039.7

[86] 国际申请 PCT/GB2005/000545 2005.2.15

[87] 国际公布 WO2005/080359 英 2005.9.1

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.17

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 C·约翰斯通 D·麦克雷彻尔  
K·G·派克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 刘健 李连涛

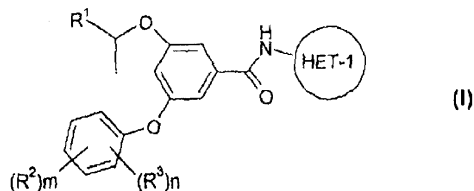
权利要求书6页 说明书131页

[54] 发明名称

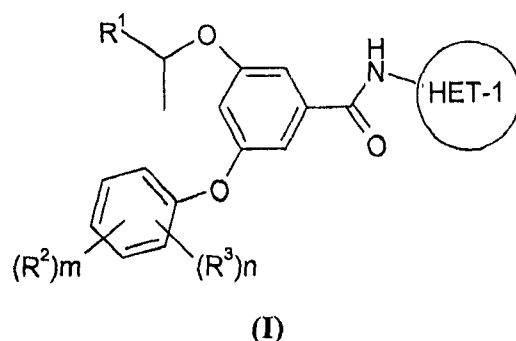
苯甲酰胺衍生物及其作为葡糖激酶激活剂的应用

[57] 摘要

式(I)化合物或其盐、前药或溶剂化物: 其中:  
R<sup>1</sup>是甲氧基甲基; R<sup>2</sup>选自 -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>  
R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>和 HET-2; HET-1 是5或6元任  
选取代的C-连接的杂芳基环; HET-2 是4、5或6  
元C-或N-连接的任选取代的杂环基环; R<sup>3</sup>选自  
卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧  
基和氰基; R<sup>4</sup>选自例如氢、任选取代的(1-4C)烷  
基和 HET-2; R<sup>5</sup>是氢或(1-4C)烷基; 或者 R<sup>4</sup>和  
R<sup>5</sup>与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定  
义的杂环基环系; HET-3 是例如任选取代的N-连  
接的4、5或6元饱和或部分不饱和杂环基环; p 是  
(在每次出现时是独立地)0、1或2; m 是0或1; n  
是0、1或2; 条件是: 当 m 是0时, 则 n 是1或  
2。还描述了所述化合物作为 GLK 激活剂的应用,  
含有它们的药物组合物以及制备它们的方法。



## 1. 式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物:



其中:

$R^1$  是甲氧基甲基;

$R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$  和 HET-2;

HET-1 是 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环, 所述杂芳基环在 2-位含有氮原子并且任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子; 所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基取代, 条件是环氮原子没有由此被季铵化;

HET-2 是 4、5 或 6 元 C-或 N-连接的杂环基环, 所述杂环基环含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替, 并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团, 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代;

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基;

$R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或 (1-4C) 烷基;

或者  $R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的杂环基环系;

$R^6$  独立地选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基  $S(O)_p$  (1-4C) 烷基、氨基 (1-

4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4;

$R^7$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-C(O)(1-4C)$  烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-S(O)pR^5$ ;

HET-3 是 N-连接的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环基环, 所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  基团代替, 并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代; 或者

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环, 所述环任选含有 1 个独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  基团代替, 并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代; 或者

HET-3 是 6-10 元二环饱和或部分不饱和杂环基环, 所述杂环基环任选含有 1 个另外的氮原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 个选自羟基和  $R^3$  的取代基取代;

$R^8$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-C(O)(1-4C)$  烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) 烷基氨基、二 (1-4C) 烷基氨基、HET-3 (其中所述环是未取代的)、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-S(O)pR^5$ ;

HET-4 是 5 或 6 元 C-或 N-连接的未取代的杂芳基环, 所述杂芳基环含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p 是 (在每次出现时是独立地) 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是: 当 m 是 0 时, 则 n 是 1 或 2。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 条件是所述化合物不包括在 WO2004/076420 中例举的将包括在本发明范

围内的化合物。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中  $R^1$  具有 (S) 构型。

4. 权利要求 1、权利要求 2 或权利要求 3 的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中 HET-1 是 5 元环。

5. 权利要求 1-4 任一项的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中  $R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$  和  $-SO_2NR^4R^5$ , 并且  $R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的杂环基环系。

6. 权利要求 1-5 任一项的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中 HET-3 是 4-6 元环。

7. 权利要求 1、权利要求 2 或权利要求 3 的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中  $R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$  和  $-SO_2NR^4R^5$ , 并且  $R^4$  选自 (1-4C) 烷基[被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2。

8. 权利要求 1、权利要求 2 或权利要求 3 的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中  $R^2$  是  $-SO_2R^4$ , 并且  $R^4$  选自 (1-4C) 烷基[被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2。

9. 权利要求 1、权利要求 2 或权利要求 3 的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中  $R^2$  是 HET-2。

10. 药物组合物, 所述组合物包含权利要求 1-9 任一项的化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药与可药用稀释剂或载体。

11. 用作药物的权利要求 1-9 任一项的化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药。

12. 用于制备用来治疗通过 GLK 介导的疾病的药物的权利要求 1-9 任一项的化合物。

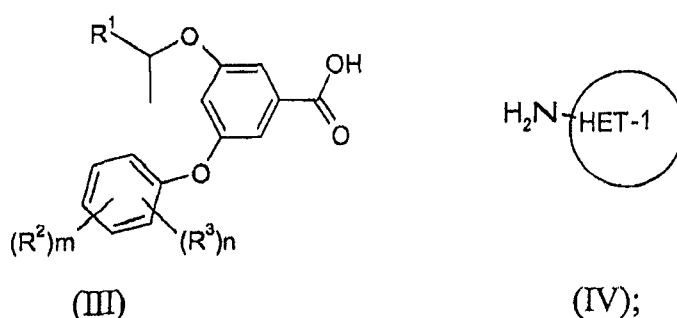
13. 用于制备用来治疗 2 型糖尿病的药物权利要求 1-9 任一项的化合物。

14. 治疗 GLK 介导的疾病的方法，包括给需要这样的治疗的哺乳动物施用有效量的权利要求 1-9 任一项的式 (I) 化合物或其盐、溶剂化物或前药。

15. 权利要求 14 的方法，其中所述 GLK 介导的疾病是 2 型糖尿病。

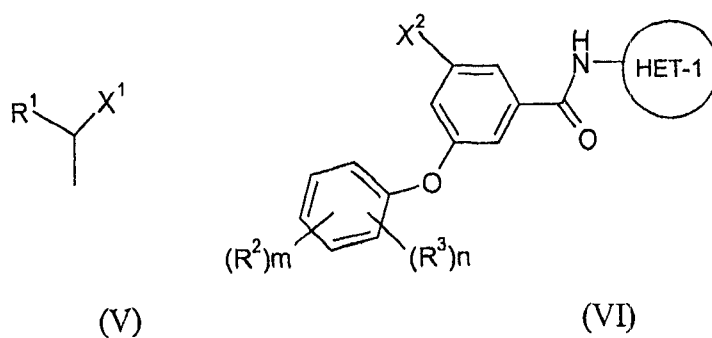
16. 制备权利要求 1-9 任一项的式 (I) 化合物的方法，所述方法包括（其中除非另有定义，否则变量如权利要求 1 中所定义）：

(a) 将 (III) 的酸或其活化衍生物与式 (IV) 化合物反应



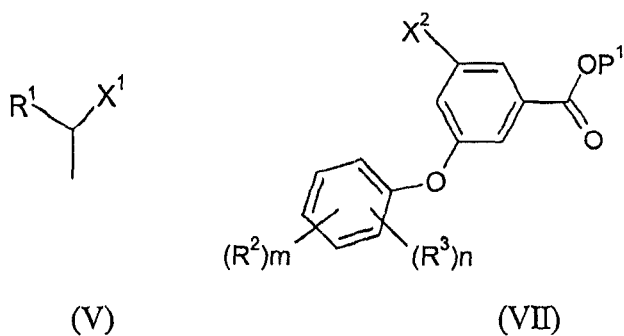
或者

(b) 将式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物反应



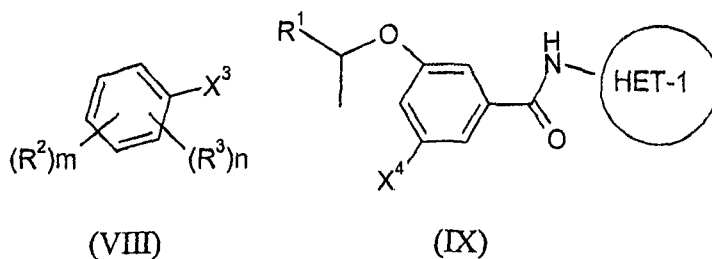
其中  $X^1$  是离去基团，且  $X^2$  是羟基，或者  $X^1$  是羟基，且  $X^2$  是离去基团；

[或者通过与其中  $P^1$  是保护基的式 (VII) 的中间体酯反应，然后进行酯水解和酰胺形成]



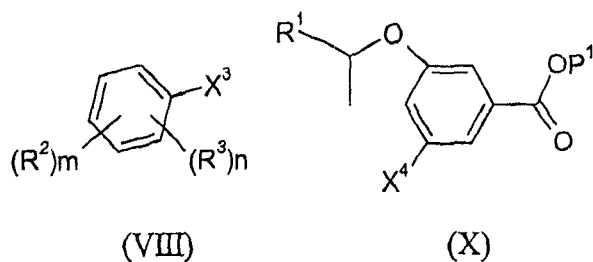
或者

(c) 将式 (VIII) 化合物与式 (IX) 化合物反应



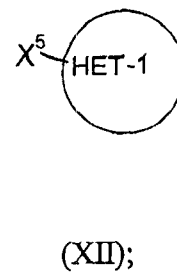
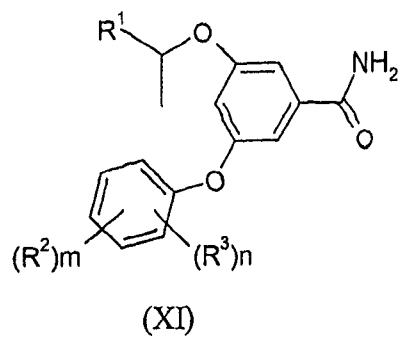
其中  $X^3$  是离去基团或有机金属试剂，且  $X^4$  是羟基，或者  $X^3$  是羟基，且  $X^4$  是离去基团或有机金属试剂；

[或者通过 (VIII) 与式 (X) 的中间体酯的反应，然后进行酯水解和酰胺形成]



或者

(d) 将式 (XI) 化合物与式 (XII) 化合物反应



其中 X<sup>5</sup> 是离去基团；

并且之后如果需要的话：

- i) 将一种式 (I) 化合物转化成另一种式 (I) 化合物；
- ii) 除去任何保护基；和/或
- iii) 形成其盐、前药或溶剂化物。

17. 本文中例举的化合物或其盐、前药或溶剂化物。

## 苯甲酰胺衍生物 及其作为葡糖激酶激活剂的应用

本发明涉及一组苯甲酰基氨基杂环基化合物，所述化合物可用于治疗或预防通过葡糖激酶（GLK 或 GK）介导的疾病或病症，并且导致胰岛素分泌的葡萄糖阈值降低。此外，预计所述化合物通过增加肝脏葡萄糖摄取来降低血液葡萄糖。这些化合物可用于治疗 2 型糖尿病和肥胖。本发明还涉及含有所述化合物的药物组合物，和使用所述化合物来治疗由 GLK 介导的疾病的方法。

在胰腺β-细胞和肝脏实质细胞中主要的血浆膜葡萄糖转运蛋白是 GLUT2。在生理葡萄糖浓度下，GLUT2 转运葡萄糖穿过膜的速率不是葡萄糖摄取进入这些细胞的总速率的限制速率。葡萄糖摄取的速率是由葡萄糖成为葡萄糖-6-磷酸（G-6-P）的磷酸化作用的速率限制的，该作用经葡糖激酶（GLK）催化[1]。GLK 对于葡萄糖具有高（6-10mM）的  $K_m$ ，且不被生理浓度的 G-6-P 抑制[1]。GLK 表达局限在少数组织和细胞类型，最常见的是胰腺β-细胞和肝脏细胞（肝细胞）[1]。在这些细胞中 GLK 活性是葡萄糖利用的限速作用且由此调控葡萄糖引起的胰岛素分泌的程度和肝糖原合成。这些过程在整体葡萄糖内稳态的维持中十分关键且两者在糖尿病中均功能不全[2]。

在一种亚型糖尿病，青年的 2 型发育期发作糖尿病（MODY-2）中，该糖尿病是由功能突变的 GLK 损失引起的[3,4]。在 MODY-2 患者中，高血糖源自胰腺和肝脏两者中的缺损性葡萄糖利用[5]。MODY-2 患者的胰腺中缺损性葡萄糖利用导致葡萄糖刺激胰岛素分泌的阈值升高。相反，稀有的 GLK 的激活突变作用降低该阈值导致家族性胰岛素分泌过多[6, 6a, 7]。除了在 MODY-2 糖尿病中观察到降低的 GLK 活性以外，肝脏葡糖激酶活性在 2 型糖尿病中也降低[8]。重要的是，GLK 的全面或肝脏选择性过度表达阻止或逆转该疾病的饮食和遗传模型两者中糖尿病表型的恶化[9-12]。此外，用果糖对 2 型糖尿病的快速治疗通过刺激肝脏葡萄糖利用来提高葡萄糖耐受性[13]。据信这种效应是通过下列机理由果糖诱发的肝细胞中胞质 GLK 活性增高来介导的[13]。



通过与 GLK 调节蛋白 (GLKRP) 缔合可抑制肝脏 GLK 活性。GLK/GLKRP 复合物通过果糖-6-磷酸 (F6P) 结合 GLKRP 稳定化且通过果糖-1-磷酸 (F1P) 置换这种糖磷酸去稳定化。在果糖激酶介导的食物果糖的磷酸化作用介导下生成 F1P。所以, GLK/GLKRP 复合物的完整性和肝脏 GLK 活性以营养依赖方式受到调节, 因为 F6P 在吸收后状态升高而 F1P 在进餐后状态占优势。与肝细胞形成对照, 胰腺 $\beta$ -细胞在 GLKRP 不存在的条件下表达 GLK。所以,  $\beta$ -细胞 GLK 活性仅仅由其底物葡萄糖的可利用性来调节。小分子可以直接或者通过使 GLK/GLKRP 复合物去稳定化来激活 GLK。前一种类的化合物预计可刺激肝脏和胰腺两者中的葡萄糖利用而后者预计仅仅在肝脏中起作用。然而, 具有一种性能的化合物预计具有治疗 2 型糖尿病的治疗效益, 因为这种疾病特征在于在上述两种组织中的缺损性葡萄糖利用。

GLK 和 GLKRP 和  $K_{ATP}$  通道在下丘脑的神经元中表达, 下丘脑是调节能量平衡和控制食物摄取非常重要的脑区域[14-18]。已经证实这些神经元表达开胃和厌食神经肽[15, 19, 20], 且被推断是下丘脑内的葡萄糖传感神经元, 它们通过环境葡萄糖浓度的改变来抑制或兴奋[17, 19, 21, 22]。这些神经元感觉葡萄糖水平变化的能力在多种遗传和实验诱导的肥胖模型中是缺损的[23-28]。葡萄糖类似物, 也就是葡糖激酶的竞争性抑制剂的脑室内 (icv) 输注, 刺激瘦弱大鼠的食物摄取[29,30]。相反, 葡萄糖的 icv 输注抑制进食[31]。所以, GLK 的小分子激活剂可以通过对 GLK 的中枢作用减少食物摄取和体重增加。所以, GLK 激活剂可以治疗性应用于治疗除糖尿病以外的饮食性疾病, 包括肥胖。下丘脑的作用将与这些化合物的作用加合或协同地在肝脏和/或胰腺中发挥使葡萄糖内稳态正常化的作用, 例如治疗 2 型糖尿病。所以 GLK/GLKRP 系统可以描述成为潜在“糖尿病肥胖”靶向 (在糖尿病和肥胖中都有益)。

GLK 还在特定的肠内分泌细胞中表达, 据信在这些细胞中, GLK 控制肠促胰岛素肽 GIP (葡萄糖依赖性促胰岛素多肽) 和 GLP-1 (胰高血糖素样多肽-1) 分别从肠 K-细胞和 L-细胞中的葡萄糖敏感性分泌 (32, 33, 34)。因此, GLK 的小分子激活剂可对于胰岛素分泌、 $\beta$ -细胞功能和存活以及体重具有另外的有益作用, 这是刺激 GIP 和

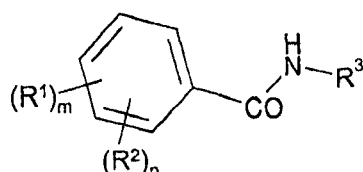
GLP-1 从肠内分泌细胞中分泌的结果。

在 WO0058293 和 WO 01/44216 (Roche) 中, 描述了一系列作为葡糖激酶激活剂的苄基氨基甲酰基化合物。此类化合物激活 GLK 的机理是通过测量这些化合物在其中 GLK 活性与 NADH 生成有关的试验中的直接作用来评估的, 而 NADH 生成是通过光学方法测定的 - 参见下文中描述的体外试验详情。本发明化合物可直接激活 GLK 或者可以通过抑制 GLKRP 与 GLK 的相互作用来激活 GLK。

另外的 GLK 激活剂已经描述在 WO03/095438 (取代的苯基乙酰胺化合物, Roche)、WO03/055482 (甲酰胺和磺酰胺衍生物, Novo Nordisk)、WO2004/002481 (芳基羰基衍生物, Novo Nordisk) 和 WO03/080585 (氨基取代的苯甲酰基氨基杂环化合物, Banyu) 中。

本申请人的国际申请 WO03/000267 描述了一组苯甲酰基氨基吡啶羧酸化合物, 所述化合物激活葡糖激酶 (GLK)。

本申请人的国际申请 WO03/015774 描述了式 (A) 化合物:



(A)

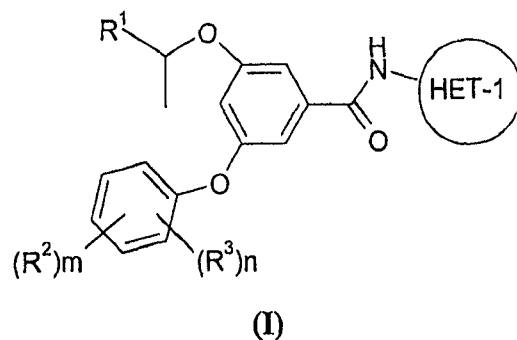
其中  $\text{R}^3$  是除了羧酸取代的吡啶基之外的杂环。

国际申请 WO2004/076420 (Banyu) 描述了一些化合物, 这些化合物一般是 WO03/015774 中描述的化合物的子集, 其中例如  $\text{R}^1$  是 (取代的) 烷基醚, 且  $\text{R}^2$  是 (取代的) 苯氧基。

我们已经惊奇地发现了一小组化合物, 一般是从 WO 03/015774 描述的化合物中选择的一小组, 这些化合物对于 GLK 酶通常具有优良的效力, 和更有利的物理性质, 包括例如较高的水溶解性、较高的渗透性和/或较低的血浆蛋白结合当中的一种或多种。因此, 预计具有这些性质的平衡的这样的化合物, 在口服给药之后, 将表现出较高的游离药物水平和优良的体内效力, 这是通过例如在口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 中的活性而确定的。因此, 预计这组化合物将在较低剂量提供优良的口服利用度, 所以特别适用于治疗或预防通过 GLK 介

导的疾病或病症。

因此，根据本发明的第一个方面，提供了式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物：



其中：

$R^1$  是甲氧基甲基；

$R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$  和 HET-2；

HET-1 是 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环，所述杂芳基环在 2-位含有氮原子并且任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基取代，条件是环氮原子没有由此被季铵化；

HET-2 是 4、5 或 6 元 C-或 N-连接的杂环基环，所述杂环基环含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替，并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团，所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代；

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2；

$R^5$  是氢或 (1-4C) 烷基；

或者  $R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的杂环基环系；

$R^6$ 独立地选自(1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基S(O)<sub>p</sub>(1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基和HET-4;

$R^7$ 选自 $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和 $-S(O)_pR^5$ ;

HET-3是N连接的4、5或6元饱和或部分不饱和杂环基环,所述环任选含有1或2个独立地选自O、N和S的另外的杂原子(除了连接的N原子之外),其中 $-CH_2-$ 基团可任选被 $-C(O)-$ 基团代替,并且其中环中的硫原子可任选被氧化成S(O)或S(O)<sub>2</sub>基团;所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被1或2个独立地选自 $R^8$ 的取代基取代;或者

HET-3是N连接的7元饱和或部分不饱和杂环基环,所述环任选含有1个独立地选自O、S和N的另外的杂原子(除了连接的N原子之外),其中 $-CH_2-$ 基团可任选被 $-C(O)-$ 基团代替,并且其中环中的硫原子可任选被氧化成S(O)或S(O)<sub>2</sub>基团;所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被1或2个独立地选自 $R^8$ 的取代基取代;或者

HET-3是6-10元二环饱和或部分不饱和杂环基环,所述杂环基环任选含有1个另外的氮原子(除了连接的N原子之外),其中 $-CH_2-$ 基团可任选被 $-C(O)-$ 代替;所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被1个选自羟基和 $R^3$ 的取代基取代;

$R^8$ 选自 $-OR^5$ 、(1-4C)烷基、 $-C(O)(1-4C)$ 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)烷基氨基、二(1-4C)烷基氨基、HET-3(其中所述环是未取代的)、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、羟基(1-4C)烷基和 $-S(O)_pR^5$ ;

HET-4是5或6元C-或N连接的未取代的杂芳基环,所述杂芳基环含有1、2或3个独立地选自O、N和S的环杂原子;

p是(在每次出现时是独立地)0、1或2;

m是0或1;

n是0、1或2;

条件是:当m是0时,则n是1或2。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，条件是不包括在 WO2004/076420 中举例说明的化合物，否则这些举例说明的化合物将落在本发明范围内。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$R^2$  选自  $-C(O)-HET-3$  和  $-SO_2-HET-3$ ；

HET-1 是 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环，所述杂芳基环在 2-位含有氮原子并且任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基取代，条件是环氮原子没有由此被季铵化；

HET-2 是 4、5 或 6 元 C-或 N-连接的杂环基环，所述杂环基环含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替，并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团，所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代；

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2；

$R^5$  是氢或 (1-4C) 烷基；或者

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的杂环基环系；

$R^6$  独立地选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基  $S(O)_p$  (1-4C) 烷基、氨基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4；

$R^7$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-C(O)$  (1-4C) 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-S(O)_pR^5$ ；

HET-3 是 N-连接的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子 (除了连接

的 N 原子之外)，其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代；或者

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 个独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  基团代替，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代；或者

HET-3 是 6-10 元二环饱和或部分不饱和杂环基环，所述杂环基环任选含有 1 个另外的氮原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 个选自羟基和  $\text{R}^3$  的取代基取代；

$\text{R}^8$  选自  $-\text{OR}^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$  (1-4C) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、(1-4C) 烷基氨基、二(1-4C) 烷基氨基、HET-3（其中所述环是未取代的）、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-\text{S}(\text{O})\text{pR}^5$ ；

HET-4 是 5 或 6 元 C-或 N-连接的未取代的杂芳基环，所述杂芳基环含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子；

p 是（在每次出现时是独立地）0、1 或 2；

m 是 0 或 1；

n 是 0、1 或 2；

条件是：当 m 是 0 时，则 n 是 1 或 2。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中：

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$R^2$  选自  $-C(O)NR^{41}R^{51}$ 、 $-SO_2NR^{41}R^{51}$  和  $-S(O)_pR^{41}$ ；

HET-1 是 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环，所述杂芳基环在 2-位含有氮原子并且任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基取代，条件是环氮原子没有由此被季铵化；

HET-2 是 4、5 或 6 元 C-或 N-连接的杂环基环，所述杂环基环含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替，并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团，所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代；

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$R^{41}$  选自 (1-4C) 烷基 [被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2；

$R^{51}$  是氢或 (1-4C) 烷基；

$R^4$  选自 (1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2；

$R^5$  是氢或 (1-4C) 烷基；

或者  $R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的杂环基环系；

$R^6$  独立地选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基  $S(O)_p$  (1-4C) 烷基、氨基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4；

$R^7$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-C(O)$  (1-4C) 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-S(O)_pR^5$ ；

HET-3 是 N-连接的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代；

或者

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 个独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  基团代替，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代；

或者

HET-3 是 6-10 元二环饱和或部分不饱和杂环基环，所述杂环基环任选含有 1 个另外的氮原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 个选自羟基和  $\text{R}^3$  的取代基取代；

$\text{R}^8$  选自  $-\text{OR}^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、(1-4C) 烷基氨基、二(1-4C) 烷基氨基、HET-3（其中所述环是未取代的）、(1-4C) 烷氧基(1-4C) 烷基、羟基(1-4C) 烷基和  $-\text{S}(\text{O})\text{pR}^5$ ；

HET-4 是 5 或 6 元 C-或 N-连接的未取代的杂芳基环，所述杂芳基环含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子；

p 是（在每次出现时是独立地）0、1 或 2；

m 是 0 或 1；

n 是 0、1 或 2；

条件是：当 m 是 0 时，则 n 是 1 或 2。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中：

$\text{R}^4$  选自氢、(1-4C) 烷基[任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、(3-6C) 环烷基（任选被一个选自  $\text{R}^7$  的基团取代）和  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$  的取代基取代]和 HET-2；



HET-3 是 6-10 元二环饱和或部分不饱和杂环基环，所述杂环基环任选含有 1 个另外的氮原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替，所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 个选自  $\text{R}^3$  的取代基取代。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$\text{R}^1$  是甲氧基甲基；

$\text{R}^2$  是 HET-2；

HET-1 是 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环，所述杂芳基环在 2-位含有氮原子并且任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^6$  的取代基取代，条件是环氮原子没有由此被季铵化；

HET-2 是 4、5 或 6 元 C-或 N-连接的杂环基环，所述杂环基环含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替，并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团，所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^7$  的取代基取代；

$\text{R}^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$\text{R}^4$  选自氢、(1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $\text{R}^7$  的基团取代) 和  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$  的取代基取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $\text{R}^7$  的基团取代) 和 HET-2；

$\text{R}^5$  是氢或 (1-4C) 烷基；

或者  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的杂环基环系；

$\text{R}^6$  独立地选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基  $\text{S}(\text{O})_p$  (1-4C) 烷基、氨基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4；

$\text{R}^7$  选自  $-\text{OR}^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$  (1-4C) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ；

HET-3 是 N-连接的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代；

或者

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 个独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  基团代替，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代；

或者

HET-3 是 6-10 元二环饱和或部分不饱和杂环基环，所述杂环基环任选含有 1 个另外的氮原子（除了连接的 N 原子之外），其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 个选自羟基和  $\text{R}^3$  的取代基取代；

$\text{R}^8$  选自  $-\text{OR}^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、(1-4C) 烷基氨基、二(1-4C) 烷基氨基、HET-3（其中所述环是未取代的）、(1-4C) 烷氧基(1-4C) 烷基、羟基(1-4C) 烷基和  $-\text{S}(\text{O})\text{pR}^5$ ；

HET-4 是 5 或 6 元 C-或 N-连接的未取代的杂芳基环，所述杂芳基环含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子；

p 是（在每次出现时是独立地）0、1 或 2；

m 是 0 或 1；

n 是 0、1 或 2；

条件是：当 m 是 0 时，则 n 是 1 或 2。

应当理解，当  $\text{R}^4$  是  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$  时，每个  $\text{R}^5$  独立地选自氢和 (1-4C) 烷基，因此  $\text{R}^4$  的该定义包括（但不限于） $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONMe}_2$  和  $-\text{CONMeEt}$ 。

应当理解，当式 (I) 化合物含有一个以上 HET-2 环时，它们可相同或不同。

应当理解，当式 (I) 化合物含有一个以上基团  $R^4$  时，它们可相同或不同。

应当理解，当式 (I) 化合物含有一个以上基团  $R^5$  时，它们可相同或不同。

应当理解，当式 (I) 化合物含有一个以上基团  $R^8$  时，它们可相同或不同。

对于如上所定义的式 (I) 化合物上的所有其它基团和取代基，类似惯例也是适用的。

式 (I) 化合物可以形成盐，其属于本发明的范围内。优选可药用盐，但是其他盐可以用于例如分离或提纯化合物。

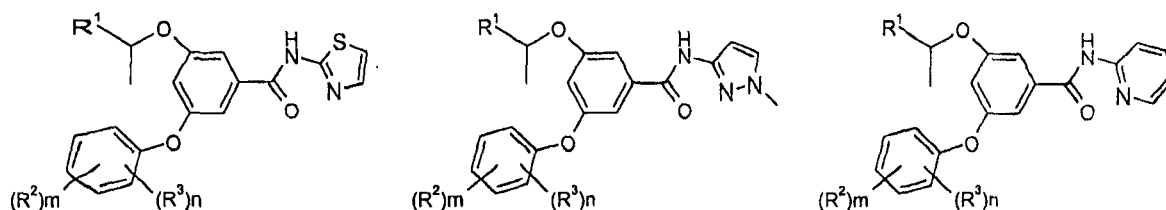
在另一个方面，本发明涉及如上所定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

在另一个方面，本发明涉及如上所定义的式 (I) 化合物或其前药。式 (I) 化合物的前药的合适的实例是式 (I) 化合物的体内可水解的酯。因此，在另一个方面，本发明涉及如上所定义的式 (I) 化合物或其体内可水解的酯。

在本说明书中，术语“烷基”包括直链和支链烷基。然而，

例如，“ $C_{1-4}$  烷基”包括丙基、异丙基和叔丁基。然而，在提到个别基团例如“丙基”时仅仅特指直链形式，并且在提到个别支链烷基例如叔丁基时仅仅特指支链形式。例如，“(1-4C) 烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。类似惯例也适用于其它基团。

为了避免疑问，当提到在 2-位含有氮的基团 HET-1 时，这是指相对于基团连接于其上的酰胺氮原子而言的 2-位。例如，包括（但不限于）下列结构：



作为如上所定义的 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环的 HET-1 的合适的实例包括噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、

吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基和三唑基。

应当理解，HET-2 可以是饱和或部分或完全不饱和的环。

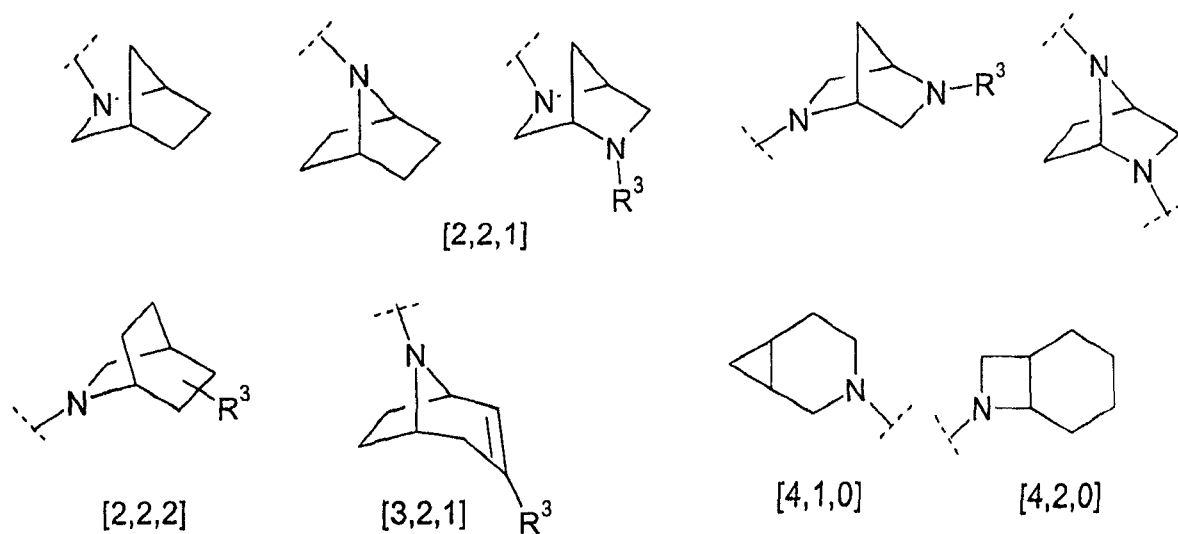
HET-2 的合适的实例包括氮杂环丁烷基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、2-氧代-1,3,4- (4-三唑基)、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、吡喃基和 4-吡啶酮基。

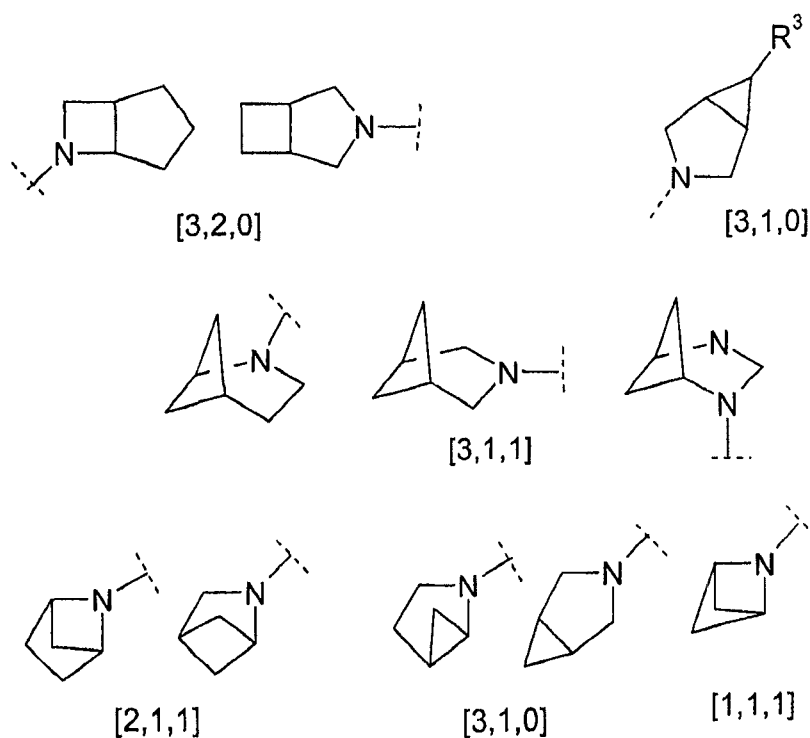
应当理解，HET-2 可以通过任何合适的可利用的 C 或 N 原子连接，因此，例如作为“咪唑基”的 HET-2 包括 1-、2-、4-和 5-咪唑基。

作为 4-6 元饱和或部分不饱和杂环的 HET-3 的合适的实例是吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和氮杂环丁烷基。

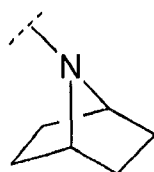
作为 7 元饱和或部分不饱和杂环的 HET-3 的合适的实例是高哌嗪基、高吗啉代、高硫代吗啉代（和其中硫氧化成 SO 或 S(O)<sub>2</sub> 基团的变型）和高哌啶基。

作为 6-10 元二环杂环的 HET-3 的合适的实例是二环饱和或部分不饱和杂环基环，例如如下所示的结构（其中虚线是指与该分子的其余部分连接的点）：





特别是，HET-3 是 [2,2,1] 环系例如



(7-氮杂二环[2.2.1]庚-7-基)。

HET-4 的合适的实例是咪喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基和三唑基。

应当理解，当杂环基 HET-1 - HET-4 的定义包括可以在氮上被取代的杂芳基环时，这样的取代可能不导致带电荷的季氮原子。应当理解，HET-1 - HET-4 的定义不包括任何 O-O、O-S 或 S-S 键。应当理解，HET-1 - HET-4 的定义不包括不稳定的结构。

(1-4C) 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基；(3-6C) 环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基；卤素的实例包括氟、氯、溴和碘；羟基 (1-4C) 烷基的实例包括羟基

甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-羟基异丙基和 4-羟基丁基；(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基的实例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、叔丁氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、甲氧基丙基、2-甲氧基丙基和甲氧基丁基；(1-4C) 烷基 S(O)<sub>p</sub> (1-4C) 烷基的实例包括甲基亚磺酰基甲基、乙基亚磺酰基甲基、乙基亚磺酰基乙基、甲基亚磺酰基丙基、甲基亚磺酰基丁基、甲基磺酰基甲基、乙基磺酰基甲基、乙基磺酰基乙基、甲基磺酰基丙基、甲基磺酰基丁基、甲硫基甲基、乙硫基甲基、乙硫基乙基、甲硫基丙基和甲硫基丁基；氨基 (1-4C) 烷基的实例包括氨基甲基、氨基乙基、2-氨基丙基、3-氨基丙基、1-氨基异丙基和 4-氨基丁基；(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基的实例包括 (N-甲基) 氨基甲基、(N-乙基) 氨基甲基、1-((N-甲基) 氨基) 乙基、2-((N-甲基) 氨基) 乙基、(N-乙基) 氨基乙基、(N-甲基) 氨基丙基和 4-((N-甲基) 氨基) 丁基；二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基的实例包括二甲基氨基甲基、甲基 (乙基) 氨基甲基、甲基 (乙基) 氨基乙基、(N,N-二乙基) 氨基乙基、(N,N-二甲基) 氨基丙基和 (N,N-二甲基) 氨基丁基；(1-4C) 烷基氨基的实例包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基和叔丁基氨基；二 (1-4C) 烷基氨基的实例包括二甲基氨基、甲基 (乙基) 氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基和二丁基氨基；-C(O) (1-4C) 烷基的实例包括甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基和叔丁基羰基。

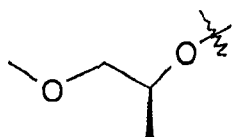
应当理解，由于一个或多个不对称碳原子，在某些如上所定义的式 (I) 化合物的范围内可以存在旋光或外消旋形式，本发明在其定义中包括任何这样的具有直接刺激 GLK 或抑制 GLK/GLKRP 相互作用的性质的任何这样的旋光或外消旋形式。旋光形式的合成可以通过所属领域众所周知的有机化学的标准技术来进行，例如通过由旋光原料合成或通过外消旋形式的拆分来进行。还应当理解，一些化合物可以以互变异构形式存在，并且本发明还涉及能够激活 GLK 的本发明化合物的任何以及所有互变异构形式。

在本发明的一个实施方案中，提供了式 (I) 化合物，在另一个实施方案中，提供了式 (I) 化合物的可药用盐，在另一个实施方案中，提供了式 (I) 化合物的体内可水解的酯，在另一个实施方案中，提

供了式 (I) 化合物的体内可水解的酯的可药用盐。

每个可变基团的优选值如下。在适当的情况下，这样的值是可以与任何值、定义、权利要求书、方面或上下文定义的实施方案一起使用。特别是，每个值可以作为对式 (I) 的最宽定义的单独立限制来使用。此外，每一下列值可以与一个或多个其它下列值联合使用来限制式 (I) 的最宽定义。

(1)  $R^1$  是甲氧基甲基，优选构型优选为 (S)，其是



(2)  $R^2$  是  $-C(O)NR^4R^5$

(3)  $R^2$  是  $-SO_2NR^4R^5$

(4)  $R^2$  是  $-S(O)_pR^4$

(5)  $R^2$  是 HET-2

(6)  $m$  是 1，且  $R^2$  在相对于醚键的对位上

(7)  $m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1

(8)  $m$  是 1，且  $n$  是 0

(9)  $m$  是 1， $n$  是 0，且  $R^2$  在相对于醚键的对位上

(10)  $m$  是 1， $n$  是 1， $R^2$  在相对于醚键的对位上， $R^3$  在相对于醚键的邻位上

(11)  $m$  是 1， $n$  是 1， $R^2$  在相对于醚键的对位上， $R^3$  在相对于醚键的间位上

(12)  $n$  是 0

(13)  $n$  是 1

(14)  $n$  是 2

(15)  $n$  是 2，且两个  $R^3$  都是卤素

(16)  $n$  是 2，且每个  $R^3$  独立地为卤素或甲氧基

(17)  $m$  是 1， $n$  是 2，且  $R^2$  在相对于醚键的对位上

(18)  $m$  是 1， $n$  是 2， $R^2$  在相对于醚键的对位上，且每个  $R^3$  在相对于醚键的邻位上

- (19)  $m$  是 1,  $n$  是 2, 两个  $R^3$  都是卤素,  $R^2$  在相对于醚键的对位上, 且两个  $R^3$  在相对于醚键的邻位上
- (20)  $R^3$  是氟甲基或二氟甲基
- (21)  $R^3$  是卤素或三氟甲基
- (22)  $R^3$  是卤素
- (23)  $R^3$  是氯或氟
- (24)  $R^3$  是氟
- (25)  $R^3$  是甲氧基
- (26)  $n$  是 2, 且两个  $R^3$  都是氟,
- (27)  $n$  是 2, 两个  $R^3$  都是氟, 并且在相对于醚键的 3-和 5-位 (间位) 上
- (28)  $m$  是 1,  $n$  是 2,  $R^2$  在相对于醚键的对位上, 两个  $R^3$  都是氟, 并且在相对于醚键的 3-和 5-位上
- (29)  $p$  是 0
- (30)  $p$  是 1
- (31)  $p$  是 2
- (32) HET-1 是 5 元杂芳基环
- (33) HET-1 是 6 元杂芳基环
- (34) HET-1 被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基取代
- (35) HET-1 被 1 个选自  $R^6$  的取代基取代
- (36) HET-1 是未取代的
- (37) HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基和三唑基
- (38) HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基
- (39) HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基
- (40) HET-1 选自噻唑基、吡唑基和噁唑基
- (41) HET-1 选自噻二唑基和噁二唑基
- (42) HET-1 选自 1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基
- (43) HET-1 选自 1,2,4-噁二唑基和 1,2,4-噁二唑基
- (44) HET-1 是吡唑基



- (45) HET-1 是吡啶基或哌嗪基
- (46) HET-1 选自噻唑基、吡唑基、噻二唑基和吡啶基;
- (47) R<sup>6</sup> 选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4
- (48) R<sup>6</sup> 选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟基甲基、甲氧基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基
- (49) R<sup>6</sup> 选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基 S(O)<sub>p</sub> (1-4C) 烷基、氨基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基
- (50) R<sup>6</sup> 选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基
- (51) R<sup>6</sup> 选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟基甲基和甲氧基甲基
- (52) R<sup>6</sup> 选自甲基、乙基、溴、氯和氟
- (53) R<sup>6</sup> 是甲基
- (54) R<sup>6</sup> 选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、羟基甲基和甲氧基甲基
- (55) R<sup>6</sup> 选自甲基、乙基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、羟基甲基和甲氧基甲基
- (56) R<sup>6</sup> 选自甲基、乙基、异丙基和甲氧基甲基
- (57) 当存在 2 个取代基 R<sup>6</sup> 时, 两个 R<sup>6</sup> 都选自甲基、乙基、溴、氯和氟; 优选地, 两个 R<sup>6</sup> 都是甲基
- (58) R<sup>6</sup> 选自 (1-4C) 烷基 S(O)<sub>p</sub> (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4
- (59) R<sup>6</sup> 是 HET-4
- (60) HET-4 选自咪喃基、吡咯基和噻吩基
- (61) HET-4 是咪喃基
- (62) R<sup>4</sup> 是氢
- (63) R<sup>4</sup> 是 (1-4C) 烷基 [被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、-OR<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自 R<sup>7</sup> 的基团取代) 和 -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup> 的取代基取代]

(64)  $R^4$  是 (1-4C) 烷基[被 1 个选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]

(65)  $R^4$  是 (1-4C) 烷基

(66)  $R^4$  是被  $-OR^5$  取代的 (1-4C) 烷基

(67)  $R^4$  是被 HET-2 取代的 (1-4C) 烷基

(68)  $R^4$  是 (3-6C) 环烷基, 特别是环丙基

(69)  $R^4$  是被选自  $R^7$  的基团取代的 (3-6C) 环烷基

(70)  $R^4$  是被选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基的基团取代的 (3-6C) 环烷基

(71)  $R^4$  是 HET-2

(72)  $R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基和被  $-OR^5$  取代的 (1-4C) 烷基

(73) HET-2 是未取代的

(74) HET-2 被 1 或 2 个独立地选自 (1-4C) 烷基、羟基和 (1-4C) 烷氧基的取代基取代

(75) HET-2 是全饱和环系

(76) HET-2 是全不饱和环系

(77) HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基

(78) HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、硫代吗啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基

(79) HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基

(80) HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2-噁唑烷酮基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代四氢噻吩基和 2-氧代咪唑烷基

(81) HET-2 选自吗啉代、呋喃基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、

2-噁唑烷酮基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧化四氢噻吩基和 2-氧代咪唑烷基

(82) HET-2 选自吗啉代、呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、四氢吡喃基、1,1-二氧化四氢噻吩基和 2-氧代咪唑烷基

(83)  $R^5$  是氢

(84)  $R^5$  是 (1-4) 烷基, 优选是甲基

(85)  $R^5$  是氢或甲基

(86)  $R^7$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-C(O)(1-4C)$  烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基和羟基 (1-4C) 烷基

(87)  $R^7$  选自  $-OR^5$ 、(1-4C) 烷基、 $-C(O)(1-4C)$  烷基、 $-C(O)NR^4R^5$  和羟基 (1-4C) 烷基

(88)  $R^7$  选自羟基、甲氧基、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$  和羟基甲基

(89)  $R^7$  选自 (1-4C) 烷基、羟基和 (1-4C) 烷氧基

(90)  $R^7$  选自甲基、乙基、甲氧基和羟基

(91)  $R^7$  是甲基

(92)  $R^8$  选自甲基、羟基、甲氧基、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$ 、羟基甲基、羟基乙基、 $-NHMe$  和  $-NMe_2$

(93)  $R^8$  选自吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和氮杂环丁烷基

(94)  $R^8$  选自甲基、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、羟基乙基和羟基

(95)  $R^8$  是甲基

(96) HET-3 是全饱和环

(97) HET-3 选自吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和氮杂环丁烷基

(98)  $R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子一起形成由 HET-3 定义的环

(99) HET-3 选自吡咯烷基和氮杂环丁烷基

(100) HET-3 是氮杂环丁烷基

(101) HET-3 是如上所定义的 4、5 或 6 元饱和或部分不饱和杂环

(102) HET-3 是如上所定义的 7 元饱和或部分不饱和杂环

(103) HET-3 是如上所定义的 6-10 元二环饱和或部分不饱和杂环

(104) HET-3 是 7-氮杂二环[2.2.1]庚-7-基

(105) HET-3 选自吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基和 7-氮杂二环[2.2.1]庚-7-基

(106) HET-3 选自哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基和 7-氮杂二环[2.2.1]庚-7-基

根据本发明的另一个方面，提供了下列优选组的本发明化合物：

在本发明的另一个方面，提供了式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，

其中：

$R^1$  是甲氧基甲基；

$R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$  和 HET-2；

HET-1 是 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环，所述杂芳基环在 2-位含有氮原子并且任选含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基取代，条件是环氮原子没有由此被季铵化；

HET-2 是 5 或 6 元 C-或 N-连接的杂环基环，所述杂环基环含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替，并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团，所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代；

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基[任选被  $-OR^5$  取代]和 HET-2；

$R^5$  是氢或 (1-4C) 烷基；

或者  $R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的 4-6 元杂环基环系；

$R^6$  独立地选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基  $S(O)_p$  (1-4C) 烷基、氨基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4；

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基；

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子（除了连接的 N

原子之外), 其中 $-\text{CH}_2-$ 基团可任选被 $-\text{C}(\text{O})-$ 代替, 并且其中环中的硫原子可任选被氧化成 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 基团; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被1或2个独立地选自 $\text{R}^8$ 的取代基取代;

$\text{R}^8$ 选自 $-\text{OR}^5$ 和(1-4C)烷基;

HET-4是5或6元C-或N-连接的未取代的杂芳基环, 所述杂芳基环含有1、2或3个独立地选自O、N和S的环杂原子;

p是(在每次出现时是独立地)0、1或2;

m是0或1;

n是0、1或2;

条件是: 当m是0时, 则n是1或2。

在本发明的另一个方面, 提供了式(I)化合物或其盐、前药或溶剂化物,

其中:

$\text{R}^1$ 是甲氧基甲基;

$\text{R}^2$ 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$ 和HET-2;

HET-1是5或6元C-连接的杂芳基环, 所述杂芳基环在2-位含有氮原子并且任选含有1、2或3个独立地选自O、N和S的另外的环杂原子; 所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被1或2个独立地选自 $\text{R}^6$ 的取代基取代, 条件是环氮原子没有由此被季铵化;

HET-2是5或6元C-或N-连接的杂环基环, 所述杂环基环含有1、2、3或4个独立地选自O、N和S的杂原子, 其中 $-\text{CH}_2-$ 基团可任选被 $-\text{C}(\text{O})-$ 代替, 并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 基团, 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被1或2个独立地选自 $\text{R}^7$ 的取代基取代;

$\text{R}^3$ 选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基;

$\text{R}^4$ 选自氢、(1-4C)烷基[任选被 $-\text{OR}^5$ 取代]和HET-2;

$\text{R}^5$ 是氢或(1-4C)烷基;

或者 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 与它们所连接的氮原子可一起形成由HET-3定义的杂环基环系;

$\text{R}^6$ 独立地选自(1-4C)烷基、卤素、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基 $\text{S}(\text{O})_p$ (1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基氨基(1-4C)烷基、二(1-4C)烷基氨基(1-4C)

烷基和 HET-4;

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基;

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环, 所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替, 并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代;

或者

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环, 所述环任选含有 1 个独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  基团代替, 并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代; 或者

者

HET-3 是 6-10 元二环饱和或部分不饱和杂环基环, 所述杂环基环任选含有 1 个另外的氮原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 个选自  $R^3$  的取代基取代;

$R^8$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基;

HET-4 是 5 或 6 元 C-或 N-连接的未取代的杂芳基环, 所述杂芳基环含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p 是 (在每次出现时是独立地) 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是: 当 m 是 0 时, 则 n 是 1 或 2。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中:

$R^1$  是甲氧基甲基;

$R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$  和 HET-2;

HET-1 是 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环, 所述杂芳基环在 2-位含有氮原子并且任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子; 所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被 1 或 2 个独立

地选自  $R^6$  的取代基取代, 条件是环氮原子没有由此被季铵化;

HET-2 是 4、5 或 6 元 C-或 N-连接的杂环基环, 所述杂环基环含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替, 并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团, 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代;

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基;

$R^4$  选自 (1-4C) 烷基 [被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代];

$R^5$  是氢或 (1-4C) 烷基;

或者  $R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的 4-6 元杂环基环系;

$R^6$  独立地选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基  $S(O)_p$  (1-4C) 烷基、氨基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4;

$R^7$  选自  $-C(O)(1-4C)$  烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环, 所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替, 并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代;

$R^8$  选自  $-C(O)(1-4C)$  烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) 烷基氨基、二 (1-4C) 烷基氨基、HET-3 (其中所述环是未取代的)、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-S(O)_pR^5$ ;

HET-4 是 5 或 6 元 C-或 N-连接的未取代的杂芳基环, 所述杂芳基环含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p 是 (在每次出现时是独立地) 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是：当  $m$  是 0 时，则  $n$  是 1 或 2。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中：

$R^1$  是甲氧基甲基；

$R^2$  选自  $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$  和 HET-2；

HET-1 是 5 或 6 元 C-连接的杂芳基环，所述杂芳基环在 2-位含有氮原子并且任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的环杂原子；所述环任选在可被取代的碳原子上或者在环氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^6$  的取代基取代，条件是环氮原子没有由此被季铵化；

HET-2 是 4、5 或 6 元 C-或 N-连接的杂环基环，所述杂环基环含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子，其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替，并且其中杂环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团，所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^7$  的取代基取代；

$R^3$  选自卤素、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、甲氧基和氰基；

$R^4$  选自 (1-4C) 烷基 [被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]；

$R^5$  是氢或 (1-4C) 烷基；

或者  $R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子可一起形成由 HET-3 定义的 4-6 元杂环基环系；

$R^6$  独立地选自 (1-4C) 烷基、卤素、羟基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基  $S(O)_p$  (1-4C) 烷基、氨基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基、二 (1-4C) 烷基氨基 (1-4C) 烷基和 HET-4；

$R^7$  选自  $-C(O)$  (1-4C) 烷基、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-S(O)_pR^5$ ；

HET-3 是 N-连接的 4-6 元饱和或部分不饱和杂环基环，所述环任选含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的另外的杂原子 (除了连接的 N 原子之外)，其中  $-CH_2-$  基团可任选被  $-C(O)-$  代替，并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团；所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $R^8$  的取代基取代；



或者

HET-3 是 N-连接的 7 元饱和或部分不饱和杂环基环, 所述环任选含有 1 个独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  基团代替, 并且其中环中的硫原子可任选被氧化成  $\text{S}(\text{O})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$  基团; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 或 2 个独立地选自  $\text{R}^8$  的取代基取代; 或者

HET-3 是 6-10 元二环饱和或部分不饱和杂环基环, 所述杂环基环任选含有 1 个另外的氮原子 (除了连接的 N 原子之外), 其中  $-\text{CH}_2-$  基团可任选被  $-\text{C}(\text{O})-$  代替; 所述环任选在可被取代的碳原子或氮原子上被 1 个选自  $\text{R}^3$  的取代基取代;

$\text{R}^8$  选自  $-\text{C}(\text{O})(1-4\text{C})$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、(1-4C) 烷基氨基、二(1-4C) 烷基氨基、HET-3 (其中所述环是未取代的)、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、羟基 (1-4C) 烷基和  $-\text{S}(\text{O})\text{pR}^5$ ;

HET-4 是 5 或 6 元 C-或 N-连接的未取代的杂芳基环, 所述杂芳基环含有 1、2 或 3 个独立地选自 O、N 和 S 的环杂原子;

p 是 (在每次出现时是独立地) 0、1 或 2;

m 是 0 或 1;

n 是 0、1 或 2;

条件是: 当 m 是 0 时, 则 n 是 1 或 2。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$\text{R}^1$  是甲氧基甲基;

m 是 1, 且 n 是 0 或 1;

HET-1 是 5 或 6 元杂芳基环;

$\text{R}^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  或  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$\text{R}^3$  是卤素或三氟甲基;

$\text{R}^4$  是 (1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $\text{R}^7$  的基团取代) 和  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$  的取代基取代];

$\text{R}^5$  是氢或甲基;

HET-2 是如上所定义的 5 或 6 元杂环基环, 所述杂环基环含有 1 或 2

个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子；且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 是 5 或 6 元杂芳基环；

$R^2$  是  $-CONR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是 (1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 是如上所定义的 5 或 6 元杂环基环，所述杂环基环含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子；且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基；

$R^2$  是  $-CONR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是 (1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧

代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和4-吡啶酮基；且  $R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

$R^2$  是  $-CONR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是 (1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代]；

$R^5$  是氢或甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和4-吡啶酮基；且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基；

$R^2$  是  $-CONR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是 (1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、

(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代];

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自咪喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基; 且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基;

$R^2$  是  $-CONR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是 (1-4C) 烷基[任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代];

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自咪喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基; 且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是  $-CONR^4R^5$  或  $-SO_2NR^4R^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基[任选被-OR<sup>5</sup>取代]、(3-6C) 环烷基(任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自吗啉代、咪唑基、咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、四氢吡喃基、1,1-二氧代四氢噻吩基和 2-氧代咪唑烷基; 且

$R^7$  选自-OR<sup>5</sup> 和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基和噁嗪基;

$R^2$  是-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 或-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基[任选被-OR<sup>5</sup>取代]、(3-6C) 环烷基(任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自吗啉代、咪唑基、咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、四氢吡喃基、1,1-二氧代四氢噻吩基和 2-氧代咪唑烷基; 且

$R^7$  选自-OR<sup>5</sup> 和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 或-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自 (1-4C) 烷基 [任选被  $-OR^5$  取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、2-吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、2-氧代四氢咪喃基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、2-氧代咪唑烷基和 2,4-二氧代咪唑烷基; 且

$R^7$  是 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  或  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自 (1-4C) 烷基 [任选被  $-OR^5$  取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 是哌啶基或哌嗪基; 且

$R^7$  是 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ;

$R^4$  是任选被甲基取代的哌啶基;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  是甲基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基和哒嗪基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  或  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自 (1-4C) 烷基[任选被  $-\text{OR}^5$  取代]和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、2-吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、2-咪唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、2-氧代咪唑烷基和 2,4-二氧代咪唑烷基; 且

$R^7$  是 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基和哒嗪基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  或  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自 (1-4C) 烷基[任选被  $-\text{OR}^5$  取代]和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 是哌啶基或哌嗪基; 且

$R^7$  是 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  或  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮一起形成吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或氮杂环丁烷基环, 所述环任选在碳或氮原子上被  $R^8$  取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基; 且

$R^8$  选自羟基、(1-4C) 烷氧基和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  或  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮一起形成吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或氮杂环丁烷基环, 所述环任选在碳或氮原子上被  $R^8$  取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基; 且

$R^8$  是吡咯烷或哌啶。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  或  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;



$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮一起形成吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或氮杂环丁烷基环，所述环任选在碳或氮原子上被 (1-4C) 烷基取代；且

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基和哒嗪基；

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  或  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮一起形成吗啉代、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基或氮杂环丁烷基环，所述环任选在碳或氮原子上被 (1-4C) 烷基取代；且

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0；

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基；

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ；

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮一起形成哌啶基或哌嗪基环，所述环任选在碳或氮原子上被 (1-4C) 烷基取代或者被吡咯烷基环取代；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0；

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基；

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ;

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮一起形成氮杂环丁烷基环, 所述环任选在碳原子上被羟基取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ;

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮一起形成 7 元环 HET-3, 所述环任选在碳或氮原子上被甲基取代;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0;

HET-1 选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基;

$R^2$  是  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ;

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮一起形成 6-10 元二环杂环 HET-3;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、羟基甲基、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 是 5 或 6 元杂芳基环;

$R^2$  是  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是 (1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代];

$R^5$  是氢或甲基;

HET-2 是含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的如上所定义的 5 或 6 元杂环基环; 且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 是 5 或 6 元杂芳基环;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是 (1-4C) 烷基 [任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代];

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 是含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的如上所定义的 5 或 6 元杂环基环; 且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是 (1-4C) 烷基[任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代];

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基; 且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

m 是 1, 且 n 是 0 或 1;

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

p 是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基[任选被  $-OR^5$  取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基; 且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  是 (1-4C) 烷基[任选被 1 或 2 个独立地选自 HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) 环烷基和  $-C(O)NR^5R^5$  的取代基取代];

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基; 且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面, 提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物, 其中

$R^1$  是甲氧基甲基;

$m$  是 1, 且  $n$  是 0 或 1;

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基;

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ;

$p$  是 1 或 2;

$R^3$  是卤素或三氟甲基;

$R^4$  选自氢、(1-4C) 烷基[任选被  $-OR^5$  取代]、(3-6C) 环烷基 (任选被一个选自  $R^7$  的基团取代) 和 HET-2;

$R^5$  是氢或甲基;

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基;

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁

二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和1,2,3-三唑基；且  
 $R^7$ 选自 $-OR^5$ 和(1-4C)烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式(I)化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$ 是甲氧基甲基；

$m$ 是1，且 $n$ 是0或1；

HET-1选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基；

$R^2$ 是 $-S(O)_pR^4$ ；

$p$ 是1或2；

$R^3$ 是卤素或三氟甲基；

$R^4$ 是(1-4C)烷基；

$R^6$ 选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式(I)化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$ 是甲氧基甲基；

$m$ 是1，且 $n$ 是0或1；

HET-1选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基；

$R^2$ 是 $-S(O)_pR^4$ ；

$p$ 是1或2；

$R^4$ 是(1-4C)烷基；

$R^6$ 是甲基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式(I)化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$ 是甲氧基甲基；

$m$ 是1，且 $n$ 是0；

HET-1选自噻唑基、噻二唑基和吡唑基；

$R^2$ 是 $-S(O)_pR^4$ ；

$p$ 是1或2；

$R^4$ 是(3-6C)环烷基；

$R^6$ 是甲基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

$R^2$  是  $-S(O)_pR^4$ ；

$p$  是 1 或 2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^4$  是 (1-4C) 烷基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 是 5 或 6 元杂芳基环；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^5$  是氢或 (1-4C) 烷基；

HET-2 是含有 1 或 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的如上所定义的 5 或 6 元杂环基环；且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^5$  是氢或甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧

代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和4-吡啶酮基；且  $R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^5$  是氢或甲基；

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基；且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^5$  是氢或甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基；且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。



在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^5$  是氢或甲基；

HET-2 选自咪喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基；且

$R^7$  选自  $-OR^5$  和 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢咪喃基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基；且

$R^7$  是 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基；且

$R^7$  是 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自氮杂环丁烷基、吗啉代、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2-噁唑烷酮基、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,1-二氧代硫代吗啉代、1,3-二氧杂环戊烷基、2-氧代咪唑烷基、2,4-二氧代咪唑烷基、吡喃基和 4-吡啶酮基；且

$R^7$  是 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 1，且  $n$  是 0 或 1；

HET-1 选自吡啶基、哌嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

$R^2$  是 HET-2；

$R^3$  是卤素或三氟甲基；

$R^6$  选自甲基、乙基、溴、氯、氟、氨基甲基、N-甲基氨基甲基和二甲基氨基甲基；

HET-2 选自咪喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、1,2,4-三唑基和 1,2,3-三唑基；且

$R^7$  是 (1-4C) 烷基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 0 或 1，且  $n$  是 0、1 或 2；

HET-1 选自噻唑基、吡唑基、N-甲基吡唑-3-基、N-乙基吡唑-3-基、5-甲基吡唑-3-基、4-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、4-甲基-1,3,5-噻二唑-2-基、4-羟基甲基噻唑-2-基、4-甲氧基甲基噻唑-2-基和 5-溴吡啶-2-基；

$R^3$  选自氯、氟和三氟甲基；

$R^2$  选自氮杂环丁烷基羰基、甲氧基乙基氨基羰基、咪唑基甲基氨基羰基、N-甲基哌啶-4-基氨基羰基、N-甲基哌嗪-4-基羰基、二甲基氨基羰基、吗啉代羰基、吡咯烷基羰基、7-氮杂二环[2.2.1]庚-7-基羰基、二甲基氨基磺酰基、吗啉代磺酰基、异丙基氨基磺酰基、氨基磺酰基、N-甲基哌嗪-4-基磺酰基、甲氧基乙基氨基磺酰基、氟基、乙基磺酰基、甲基磺酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、异丙硫基和异丙基磺酰基。

在本发明的另一个方面，提供了如上所定义的式 (I) 化合物或其盐、前药或溶剂化物，其中

$R^1$  是甲氧基甲基；

$m$  是 0 或 1，且  $n$  是 0、1 或 2；

HET-1 选自噻唑基、吡唑基、N-甲基吡唑-3-基、N-乙基吡唑-3-基、5-甲基吡唑-3-基、4-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、4-甲基-1,3,5-噻二唑-2-基、4-羟基甲基噻唑-2-基、4-甲氧基甲基噻唑-2-基和 5-溴吡啶-2-基；

$R^3$  选自氯、氟、甲氧基和三氟甲基；

$R^2$  选自氮杂环丁烷基羰基、甲氧基乙基氨基羰基、咪唑基甲基氨基羰基、N-甲基哌啶-4-基氨基羰基、N-甲基哌嗪-4-基羰基、二甲基氨基

羰基、吗啉代羰基、吡咯烷基羰基、7-氮杂二环[2.2.1]庚-7-基羰基、二甲基氨基磺酰基、吗啉代磺酰基、异丙基氨基磺酰基、氨基磺酰基、N-甲基哌嗪-4-基磺酰基、甲氧基乙基氨基磺酰基、氰基、乙基磺酰基、甲基磺酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、异丙硫基和异丙基磺酰基。

另外优选的本发明化合物是实施例的化合物，每一这些化合物提供了本发明的另外的独立方面。在另外的方面中，本发明提供了然后两种或多种实施例的化合物。

在一个方面，具体的本发明化合物包括任何一种或多种下列化合物：

3-(4-[(2-甲氧基乙基)氨基]羰基}苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺；

3-(4-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]羰基}苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺；

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯氧基}-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺；

3-(3-[(2-甲氧基乙基)氨基]羰基}苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺；

3-(3-[(1H-咪唑-2-基甲基)氨基]羰基}苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(吗啉-4-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺；

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺；

3-[4-(7-氮杂二环[2.2.1]庚-7-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-{2-氮-4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲

基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[ (2-氯-4-[(1-甲基乙基)氨基]磺酰基)苯基)氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[[2-氯-4-([2-(甲氧基)乙基]氨基)磺酰基)苯基]氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-({2-氯-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-{4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-{4-[(1-甲基乙基)氨基]磺酰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-(4-{[(2-甲氧基乙基)氨基]磺酰基}苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-(4-氟基苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[[4-(氨基羰基)苯基]氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(乙基磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺;

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[[3-(甲硫基)苯基]氧基]苯甲酰胺;

3-({4-[(1-甲基乙基)硫基]苯基}氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺;

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(甲基亚磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺;

3-({4-[(1-甲基乙基)磺酰基]苯基}氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)

- 5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺;
- N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺;
- 3-(3,5-二氟苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;
- N-(5-溴吡啶-2-基)-3-(3,5-二氟苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酰胺;
- 3-(3,5-二氟苯氧基)-N-[4-(羟基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-[4-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺;
- 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-(4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]羰基)苯氧基)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺;
- 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;
- 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;
- 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-5-[(1S)-2-

甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
和

3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺; 和/或选自

3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;

3-[4-(乙基磺酰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;

3-[2-氟-4-(甲基磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;

3-[4-(乙基磺酰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;

3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酰胺;

2-甲氧基-4-(3-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)-N-甲基苯甲酰胺;

2-甲氧基-4-(3-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-氟-4-{3-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯氧基}-N,N-二甲基苯甲酰胺;

3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺; 和

3-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N- (1-甲基-1H-吡唑-3-基) -5-[4-(1,2,4-噁二唑-3-基) 苯氧基] 苯甲酰胺;

或其盐、前药或溶剂化物。

在另一个方面, 具体的本发明化合物包括任何一种或多种下列化合物:

3-(4-{{(2-甲氧基乙基) 氨基} 羰基} 苯氧基) -5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-1,3-噁唑-2-基苯甲酰胺;

3-(4-{{(1H-咪唑-2-基甲基) 氨基} 羰基} 苯氧基) -5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-1,3-噁唑-2-基苯甲酰胺;

3-(3-{{(2-甲氧基乙基) 氨基} 羰基} 苯氧基) -5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-1,3-噁唑-2-基苯甲酰胺;

3-(3-{{(1H-咪唑-2-基甲基) 氨基} 羰基} 苯氧基) -5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-1,3-噁唑-2-基苯甲酰胺;

3-{{2-氯-4-({2-(甲氧基) 乙基} 氨基} 磺酰基) 苯基} 氧基}-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺;

3-(4-{{(2-甲氧基乙基) 氨基} 磺酰基} 苯氧基) -5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺;

3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-5-(4-{{(1-甲基哌啶-4-基) 氨基} 羰基} 苯氧基) -N-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 苯甲酰胺;

或其盐、前药或溶剂化物。

在另一个方面, 具体的本发明化合物包括任何一种或多种下列化合物:

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基) 苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-1,3-噁唑-2-基苯甲酰胺;

3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-5-{4-[ (4-甲基哌嗪-1-基) 羰基] 苯氧基}-N-1,3-噁唑-2-基苯甲酰胺;

3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-5-{4-[ (4-甲基哌嗪-1-基) 羰基] 苯氧基}-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺;

3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) -5-[4-(吗啉-4-基羰基) 苯氧基] 苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基) 苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺;



3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺;

3-[4-(7-氮杂二环[2.2.1]庚-7-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-({2-氯-4-[ (4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氧基)-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-({4-[ (4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氯苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氯苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;

或其盐、前药或溶剂化物。

在另一个方面,具体的本发明化合物包括任何一种或多种下列化合物:

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺;

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基

乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)  
-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基)苯氧基]苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基  
乙基)氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-  
甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-  
甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-  
甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙  
氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲  
基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲  
基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲  
基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;  
3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙  
氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
或其盐、前药或溶剂化物。

在另一个方面,具体的本发明化合物包括任何一种或多种下列化  
合物:

2-甲氧基-4-(3-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(1-甲基-1H-吡  
唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)-N-甲基苯甲酰胺;  
2-甲氧基-4-(3-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(1-甲基-1H-吡  
唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;  
或其盐、前药或溶剂化物。

在另一个方面,具体的本发明化合物包括:

3-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-  
(1,2,4-噻二唑-3-基)苯氧基]苯甲酰胺;

或其盐、前药或溶剂化物。

在另一个方面，具体的本发明化合物包括任何一种或多种下列化合物：

3-{2-氯-4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[(2-氯-4-[(1-甲基乙基)氨基]磺酰基}苯基)氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-{4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-{4-[(1-甲基乙基)氨基]磺酰基}苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-(4-氰基苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[[4-(氨基羰基)苯基]氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[4-(乙基磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[[3-(甲硫基)苯基]氧基]苯甲酰胺；

3-({4-[(1-甲基乙基)硫基]苯基}氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(甲基亚磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺；

3-({4-[(1-甲基乙基)磺酰基]苯基}氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺；

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-

- (4-甲基-1,3-噻唑-2-基) 苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基) 苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基) 苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) 苯甲酰胺;
- N-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)-3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基] 苯甲酰胺;
- 3-(3,5-二氟苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺;
- N-(5-溴吡啶-2-基)-3-(3,5-二氟苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基] 苯甲酰胺;
- 3-(3,5-二氟苯氧基)-N-[4-(羟基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基] 苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基] 苯甲酰胺;
- 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-[4-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基] 苯甲酰胺;
- 3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) 苯甲酰胺;
- 3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺;
- 3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基 苯甲酰胺;
- 3-氟-4-{3-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯氧基}-N,N-二甲基 苯甲酰胺;
- 3-{4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺;
- 3-[4-(乙基磺酰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基 苯甲酰胺;
- 3-[2-氟-4-(甲基磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-

N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺;  
3-[4-(乙基磺酰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-  
N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺;  
或其盐、前药或溶剂化物。

本发明化合物可以以前药的形式给药。前药是在机体内可降解以生成本发明化合物的生物前体或可药用化合物(例如本发明化合物的酯或酰胺,特别是体内可水解的酯)。多种不同形式的前药是本领域已知的。这样的前药衍生物的实例可参见:

- a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编写, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder, 等人编写 (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 编写;
- c) H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); 和
- f) N. Kakeya, 等人, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

上述文件的内容引入本文以供参考。

前药的实例如下。含有羧基或羟基的本发明化合物的体内可水解酯,例如,在人或动物体内水解以生成母体酸或醇的可药用酯。对于羧基,适当可药用酯包括  $C_1 - C_6$  烷氧基甲基酯,例如甲氧基甲基酯,  $C_{1-6}$  烷酰氧基甲基酯,例如新戊酰氧基甲基酯,2-苯并[c]咪喃酮基酯,  $C_3 - C_8$  环烷氧基羰基氧基  $C_1 - C_6$  烷基酯,例如1-环己基羰氧基乙基酯;1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯,例如5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯;和  $C_{1-6}$  烷氧基羰基氧基乙基酯。

含有羟基的本发明化合物的体内可水解酯包括无机酯例如磷酸酯(包括磷酰胺环酯(phosphoramidic cyclic esters))和 $\alpha$ -酰氧基烷基醚和有关化合物,作为酯在体内水解的结果,它们断裂以产生母体羟基。 $\alpha$ -酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲氧基和2,2-二甲基丙酰氧基。

基-甲氧基。用于与羟基形成体内可水解的酯的基团的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羰基（以生成碳酸烷基酯）、二烷基氨基甲酰基和 N-（二烷基氨基乙基）-N-烷基氨基甲酰基（以生成氨基甲酸酯）、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。

本发明化合物的适当可药用盐是，例如，具有足够碱性的本发明化合物的酸加成盐，例如，与例如无机或有机酸形成的酸加成盐，所述酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸。此外，本发明的具有足够酸性的苯并噁嗪酮衍生物的适当可药用盐是碱金属盐，例如钠或钾盐，碱土金属盐，例如钙或镁盐，铵盐或与提供生理可接受阳离子的有机碱形成的盐，例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、吗啉或三-（2-羟基乙基）胺形成的盐。

本发明的另一个特征是包含如上所定义的式（I）化合物或其盐、溶剂化物或前药与可药用稀释剂或载体的药物组合物。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了用作药物的如上所定义的式（I）化合物。

本发明还提供了用于制备用来治疗通过 GLK 介导的疾病，特别是 2 型糖尿病的药物式（I）化合物。

将本发明化合物适当地配制成用于以该方式使用的药物组合物。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了治疗 GLK 介导的疾病，尤其是糖尿病的方法，包括给需要这样的治疗的哺乳动物施用有效量的式（I）化合物或其盐、溶剂化物或前药。

可以用本发明化合物或组合物治疗的具体疾病包括：在没有严重低血糖危险的情况下降低 2 型糖尿病中的血糖（并有效治疗 1 型）；异常脂血症；肥胖；胰岛素抗性；代谢综合征 X；葡萄糖耐量减低。

如上所述，GLK/GLKRP 系统可因此描述成为潜在的“糖尿病肥胖”靶向（在糖尿病和肥胖中都有益）。因此，根据本发明的另一个方面，本发明提供了式（I）化合物或其盐、溶剂化物或前药在制备用于联合治疗或预防糖尿病和肥胖的药物中的应用。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了式（I）化合物或其盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗或预防肥胖的药物中的应用。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了用于肥胖和糖尿病的联

合治疗的方法，包括给需要这样的治疗的哺乳动物施用有效量的式 (I) 化合物或其盐、溶剂化物或前药。

根据本发明的另一个方面，本发明提供了用于治疗肥胖的方法，包括给需要这样的治疗的哺乳动物施用有效量的式 (I) 化合物或其盐、溶剂化物或前药。

本发明的组合物可以是适合口服使用的形式（例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水或油悬浮液、乳剂、可分散散剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂），局部使用的形式（例如霜剂、膏剂、凝胶剂或水或油溶液或悬浮液），吸入给药的形式（例如微粉散剂或液体气雾剂），通过吹入给药的形式（例如微粉散剂）或非肠道给药的形式（例如用于静脉内、皮下、肌内或肌肉内给药的灭菌水或油溶液或用于直肠给药的栓剂）。适于口服使用的剂型是优选的。

本发明的组合物可以通过常规方法利用该领域众所周知的常规药物赋形剂来获得。所以，用于口服使用的组合物可以含有，例如，一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

用于片剂制剂的合适的可药用赋形剂包括，例如，惰性稀释剂例如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙，制粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂例如淀粉；润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉；防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯，和抗氧剂例如抗坏血酸。片剂制剂可以无包衣或有包衣来改变其崩解作用和随后活性成分在胃肠道内的吸收作用，或改进其稳定性和/或表现，在任意情况中，使用该领域众所周知的常规包衣剂和方法。

口服使用的组合物可以是硬明胶胶囊的形式，其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或成为软明胶胶囊，其中活性成分与水或油例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水悬浮液一般含有微粉形式的活性成分和一种或多种悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂例如卵磷脂或氧化烯与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯），或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七氧化乙烯鲸蜡醇（heptadecaethyleneoxycetanol），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧化乙烯山梨糖醇一油酸酯，或环氧乙

烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七氧化乙烯鲸蜡醇（heptadecaethyleneoxycetanol），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧化乙烯山梨糖醇一油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯。水悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂（例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯）、抗氧化剂（例如抗坏血酸）、着色剂、矫味剂和/或甜味剂（例如蔗糖、糖精或天冬甜素）。

油悬浮液可以通过将活性成分悬浮在植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（例如液体石蜡）中来配制。油悬浮液也可以含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂例如上述那些，和矫味剂来提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来防腐。

适合通过加入水制成水悬浮液的可分散剂和颗粒剂一般含有活性成分和分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂。适当的分散剂或湿润剂和悬浮剂例如上述那些。附加的赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂，也可以存在。

本发明的药物组合物也可以以水包油乳剂的形式存在。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡或任何这些的混合物。适当的乳化剂可以是，例如，天然树胶例如阿拉伯胶或黄芪胶，天然磷脂例如大豆卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯（例如脱水山梨糖醇一油酸酯）和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物例如聚氧化乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂和防腐剂。

糖浆剂和酏剂可以与甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、天冬甜素或蔗糖配制，并且也可以含有缓和剂、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

所述的药物组合物还可以是灭菌可注射水或油悬浮液的形式，其可以按照已知方法利用一种或多种适当的分散或湿润剂和悬浮剂来配制，这些物质如上所述。灭菌可注射制剂也可以是存在于无毒胃肠外可接受稀释剂或溶剂中的灭菌可注射溶液或悬浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。

用于吸入给药的组合物可以是设计为分配活性成分的常规加压气



雾剂，其是含有微粉固体或液滴的气雾剂的形式。可以使用常规气雾剂推进剂例如挥发性氟化烃或烃，且气雾剂装置通常装配为分配计量量的活性成分。

有关制剂的其他信息可参见 *Comprehensive Medicinal Chemistry* 的第 5 卷，25.2 章 (Corwin Hanschl; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990。

与一种或多种赋形剂合并以制备为单一剂型的活性成分的量必须根据被治疗宿主和具体给药途径来变化。例如，用于对人口服给药的制剂一般含有，例如，0.5mg - 2g 的与适当和常规量的赋形剂混合的活性剂，其可以占该组合物总重量的约 5 - 约 98%。单位剂型一般含有约 1mg - 约 500mg 活性成分。有关给药途径和给药方案的进一步信息可参见 *Comprehensive Medicinal Chemistry* 的第 5 卷，25.3 章 (Corwin Hanschl; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990。

式 (I) 化合物出于治疗或预防目的的给药剂量自然应根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及给药途径、按照药物的众所周知原则来改变。

在出于治疗或预防目的而使用式 (I) 化合物时一般是以日剂量在例如 0.5mg - 75mg/kg 体重的范围内给药，如果需要可以分次给药。通常当采用非肠道途径时采用较低剂量。所以，例如，对于静脉内给药，一般采用例如 0.5mg - 30mg/kg 体重范围内的剂量。同样地，对于吸入给药，采用例如 0.5mg - 25mg/kg 体重范围内的剂量。然而优选口服给药。

本发明所述 GLK 活性的升高可以用作单独疗法施用，或者对于所治疗的适应症，可以与一种或多种其它物质和/或治疗联合使用。这样的联合治疗可以通过各个治疗组分的同时、顺序或分开施用的方式来达到。同时治疗可以在单一片剂或在分开的片剂中。例如在糖尿病的治疗中，化疗可以包括下列主要类型的治疗：

- 1) 胰岛素和胰岛素类似物；
- 2) 胰岛素促分泌剂，包括磺酰脲类（例如格列本脲，格列吡嗪），饮食葡萄糖调节剂（例如瑞格列奈、那格列奈）；

- 3) 改善肠降血糖素作用的活性剂(例如二肽基肽酶 IV 抑制剂和 GLP-1 激动剂);
- 4) 胰岛素敏化剂, 包括 PPAR $\gamma$ 激动剂(例如吡格列酮和罗格列酮), 和具有组合的 PPAR $\alpha$ 和 $\gamma$ 活性的活性剂;
- 5) 调节肝脏葡萄糖平衡的活性剂(例如二甲双胍、果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、糖原合成酶激酶抑制剂);
- 6) 减少从肠内吸收葡萄糖的活性剂(例如阿卡波糖);
- 7) 阻止肾对葡萄糖的再吸收的活性剂(SGLT 抑制剂);
- 8) 治疗长期高血糖的并发症的活性剂(例如醛糖还原酶抑制剂);
- 9) 抗肥胖剂(例如西布茶明和奥利司他);
- 10) 抗异常脂血症剂, 例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如他汀类(statins)); PPAR $\alpha$ 激动剂(贝特类(fibrates), 例如吉非贝齐); 胆酸螯合剂(考来烯胺); 胆固醇吸收抑制剂(植物谷甾醇(stanol), 合成抑制剂); 胆酸吸收抑制剂(IBATi)和烟酸以及类似物(烟酸和缓释制剂);
- 11) 抗高血压剂, 例如 $\beta$ 阻滞剂(例如阿替洛尔, 普萘洛尔); ACE 抑制剂(例如赖诺普利); 钙拮抗剂(例如尼非地平); 血管紧张素受体拮抗剂(例如坎地沙坦),  $\alpha$ 拮抗剂和利尿剂(例如呋塞米、苄噻嗪);
- 12) 止血调节剂, 例如抗血栓形成剂, 纤维蛋白溶解的激活剂和抗血小板剂; 凝血酶拮抗剂; Xa 因子抑制剂; VIIa 因子抑制剂); 抗血小板剂(例如阿司匹林、氯吡格雷); 抗凝血剂(肝素和低分子量类似物, 水蛭素)和华法令;
- 13) 拮抗胰高血糖素的作用的活性剂; 和
- 14) 抗炎剂, 例如非甾族抗炎药(例如阿司匹林)和甾族抗炎药(例如可的松)。

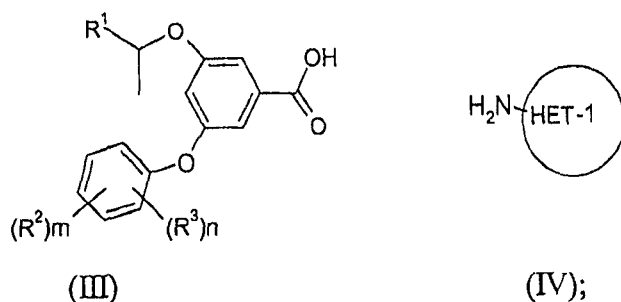
根据本发明的另一个方面, 本发明提供了在下面的实施例中作为终产物制得的各种化合物及其盐/溶剂化物和前药。

本发明化合物或其盐可以通过任何用于制备此类化合物或结构上相关化合物的已知方法来制备。官能团可以利用常规方法保护和脱保护。例如, 保护基例如氨基和羧酸保护基(以及形成的方式和最后的

脱保护)可参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, “有机合成中的保护基”, 第 2 版, John Wiley & Sons, New York, 1991.

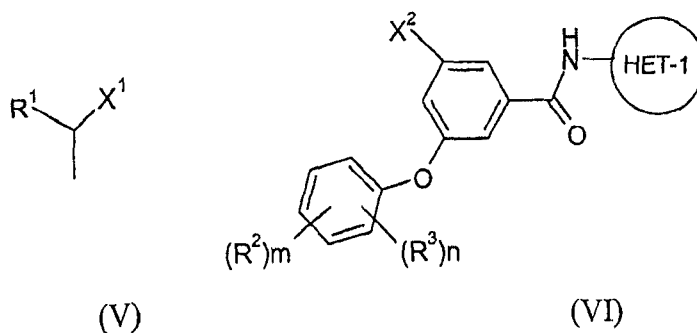
合成式 (I) 化合物的方法作为本发明另外的特征而提供。因此, 根据本发明的另一个方面, 本发明提供了制备式 (I) 化合物的方法, 所述方法包括方法 a) - d) (其中除非另有定义, 否则变量如上文关于式 (I) 化合物所定义):

(a) 将式 (III) 的酸或其活化衍生物与式 (IV) 化合物反应



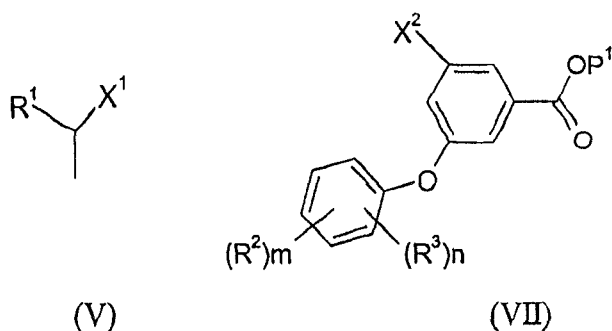
或者

(b) 将式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物反应



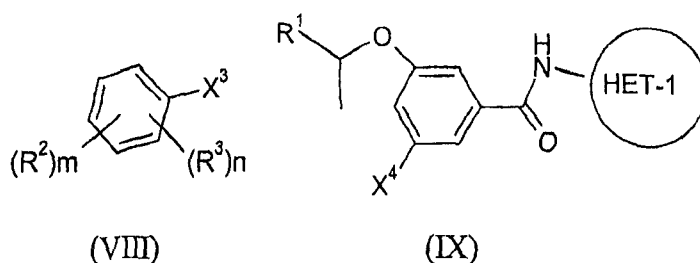
其中  $X^1$  是离去基团, 且  $X^2$  是羟基, 或者  $X^1$  是羟基, 且  $X^2$  是离去基团;

方法 (b) 还可以这样进行: 使用其中  $P^1$  是如下所述的保护基的式 (VII) 的中间体酯, 然后通过本文别处所述的和本领域技术人员众所周知的方法来进行酯水解和酰胺形成;



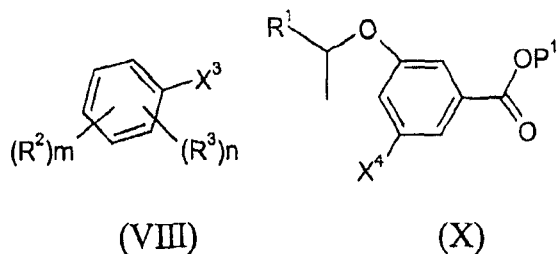
或者

(c) 将式 (VIII) 化合物与式 (IX) 化合物反应

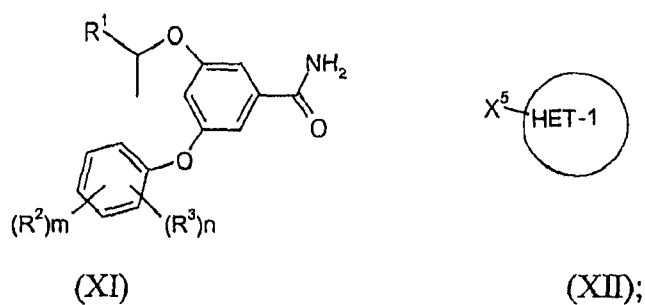


其中  $X^3$  是离去基团或有机金属试剂，且  $X^4$  是羟基，或者  $X^3$  是羟基，且  $X^4$  是离去基团或有机金属试剂；

方法 (c) 还可以这样进行：使用式 (X) 的中间体酯，然后通过本文别处所述的和本领域技术人员众所周知的方法来进行酯水解和酰胺形成；或者



(d) 将式 (XI) 化合物与式 (XII) 化合物反应



其中  $X^5$  是离去基团；

并且之后如果需要的话：

- i) 将一种式 (I) 化合物转化成另一种式 (I) 化合物；
- ii) 除去任何保护基；和/或
- iii) 形成其盐、前药或溶剂化物。

对于方法 b) - d)，合适的离去基团  $X^1 - X^5$  是本领域已知的关于这些类型反应的任何离去基团，例如卤素、烷氧基、三氟甲磺酰氧基、甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基；或者可以在原位转化成离去基团（例如氧基三苯基磷基）的基团（例如羟基）。

式 (III) - (XII) 化合物可商购获得，或者是本领域已知的，或者可以通过本领域已知的方法制得，例如，如本发明实施例所述而制得。关于制备这样的化合物的方法的进一步信息，参见我们的 PCT 公开 WO 03/000267、WO 03/015774 和 WO 03/000262 以及其中所引用的参考文献。通常应该理解，任何芳基-O 或烷基-O 键可以任选在合适的碱存在下通过亲核取代或金属催化的方法来形成。

本领域技术人员众所周知的将一种式 (I) 化合物转化成另一种式 (I) 化合物的实例包括官能团互相转换，例如水解、氢化、氢解、氧化或还原和/或通过标准反应例如酰胺或金属催化的偶联或亲核置换反应进行的另外的官能化。

对于上述反应，具体的反应条件如下，其中当  $P^1$  是保护基时， $P^1$  优选为  $C_{1-4}$  烷基例如甲基或乙基：

方法 a) - 氨基与羧酸的偶联反应以形成酰胺是本领域众所周知的。例如，

(i) 使用合适的偶联反应，例如，于室温，在合适的溶剂例如二氯甲烷 (DCM)、氯仿或二甲基甲酰胺 (DMF) 中，在二甲基氨基吡啶

(DMAP)存在下,使用EDAC(1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)进行的碳二亚胺偶联反应;或

(ii)其中通过与草酰氯在合适的溶剂例如DCM存在下反应而将羧基活化成酰氯的反应。之后可于0°C-80°C的温度下,在合适的溶剂例如氯仿或DCM中,在碱例如三乙胺或吡啶存在下,将酰氯与式(IV)化合物反应。

方法b)-式(V)和(VI)化合物可以在合适的溶剂例如DMF或四氢呋喃(THF)中,使用碱例如氢氧化钠或叔丁醇钾,于0-200°C温度下,任选使用微波加热或金属催化剂例如乙酸钨(II)、披钨碳、乙酸铜(II)或碘化铜(I)来进行反应;或者,可将式(V)和(VI)化合物一起在合适的溶剂例如THF或DCM中,使用合适的膦例如三苯基膦和偶氮二甲酸酯例如偶氮二甲酸二乙酯来进行反应。方法b)还可以使用式(VII)的酯的前体例如芳基脒或三氟甲基衍生物来进行,然后如上所述转化成羧酸和形成酰胺;

方法c)-式(VIII)与(IX)化合物可以在合适的溶剂例如DMF或THF中,使用碱例如氢氧化钠或叔丁醇钾,于0-200°C温度下,任选使用微波加热或金属催化剂例如乙酸钨(II)、披钨碳、乙酸铜(II)或碘化铜(I)来进行反应;方法c)还可以使用式(X)的酯的前体例如芳基脒或三氟甲基衍生物来进行,然后如上所述转化成羧酸和形成酰胺;

方法d)-式(XI)化合物与式(XII)化合物可以在极性溶剂例如DMF或非极性溶剂例如THF中,使用强碱例如氢氧化钠或叔丁醇钾,于0-200°C温度下,任选使用微波加热或金属催化剂例如乙酸钨(II)、披钨碳、乙酸铜(II)或碘化铜(I)来进行反应。

据信一些式(III)、(VI)、(VII)、(IX)和/或(XI)中间体是新的,并且包括本发明的独立方面。

据信其中R<sup>1</sup>是甲氧基甲基的一些式(III)、(IX)和/或(XI)中间体是新的,并且包括本发明的独立方面。

在制备方法期间,使用用于分子内的官能团的保护基可能是有利的。保护基可以通过文献中描述的或化学领域技术人员已知的适于除去所关注的保护基的任何适宜方法来除去,方法的选择应实现保护基的除去并最小限度地干扰分子这的其他基团。

方便起见,下面给出保护基的具体实例,其中“低级”表示该基团优选具有1-4个碳原子。应理解这些实例不是穷举的。虽然下面给出除去保护基的方法的具体实例,但 these 方法同样也不是穷举的。没有具体提及的保护基的使用和脱保护的方法显然属于本发明的范围内。

羧基保护基可以是成酯脂族或芳脂族醇的残基或成酯甲硅烷醇的残基(所述醇或甲硅烷醇优选含有1-20个碳原子)。羧基保护基的实例包括直链和支链(C1-12)烷基(例如异丙基、叔丁基);低级烷氧基低级烷基(例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、异丁氧基甲基);低级脂族酰氧基低级烷基(例如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基);低级烷氧基羰基氧基低级烷基(例如1-甲氧基羰基氧基乙基、1-乙氧基羰基氧基乙基);芳基低级烷基(例如对甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、二苯甲基和2-苯并[c]咪喃酮基);三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基);三(低级烷基)甲硅烷基低级烷基(例如三甲基甲硅烷基乙基);和(2-6C)链烯基(例如烯丙基和乙烯基乙基)。

特别适合除去羧基保护基的方法包括例如酸-、金属-或酶促-催化的水解。

羟基保护基的实例包括低级链烯基(例如烯丙基);低级烷酰基(例如乙酰基);低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基);低级链烯基氧基羰基(例如烯丙基氧基羰基);芳基低级烷氧基羰基(例如苯甲酰基氧基羰基、对甲氧基苄基氧基羰基、邻硝基苄基氧基羰基、对硝基苄基氧基羰基);三低级烷基/芳基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基);芳基低级烷基(例如苄基);和三芳基低级烷基(例如三苯基甲基)。

氨基保护基的实例包括甲酰基、芳烷基(例如苄基和取代的苄基,例如对甲氧基苄基、硝基苄基和2,4-二甲氧基苄基,和三苯基甲基);二对茴香基甲基和咪喃基甲基;低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基);低级链烯基氧基羰基(例如烯丙基氧基羰基);芳基低级烷氧基羰基(例如苄基氧基羰基、对甲氧基苄基氧基羰基、邻硝基苄基氧基羰基、对硝基苄基氧基羰基);三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基);亚烷基(例如亚甲基);亚苄基和取代的

亚苄基。

适合除去羟基和氨基保护基的方法包括例如酸-、碱、金属-或酶促-催化的水解，或对于基团例如邻硝基苄基氧基羰基，使用光解，或对于甲硅烷基，使用氟离子。

酰胺基的保护基的实例包括芳烷氧基甲基（例如苄基氧基甲基和取代的苄氧基甲基）；烷氧基甲基（例如甲氧基甲基和三甲基甲硅烷基乙氧基甲基）；三烷基/芳基甲硅烷基（例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基）；三烷基/芳基甲硅烷基氧基甲基（例如叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基、叔丁基二苯基甲硅烷基氧基甲基）；4-烷氧基苄基（例如4-甲氧基苄基）；2,4-二（烷氧基）苄基（例如2,4-二甲氧基苄基）；4-烷氧基苄基（例如4-甲氧基苄基）；2,4-二（烷氧基）苄基（例如2,4-二（甲氧基）苄基）；和烷-1-烯基（例如烯丙基、丁-1-烯基和取代的乙烯基，例如2-苄基乙烯基）。

芳烷氧基甲基，可以通过后者与适当芳烷氧基甲基氯反应引入到酰胺基上，并且通过催化氢化除去。烷氧基甲基、三烷基/芳基甲硅烷基和三烷基/甲硅烷基氧基甲基可以通过将酰胺与适当氯化物反应来引入并用酸除去；或在含有甲硅烷基基团的情况中，使用氟离子。所述烷氧基苄基和烷氧基苄基通过用适当卤化物芳基化或烷基化引入并通过用硝酸铈铵氧化来除去。最后，烷-1-烯基可以通过将酰胺与适当醛反应来引入并用酸除去。

下列实施例举例说明且不限定本申请的范围。各个例举的化合物代表本发明的具体和独立方面。在下列非限定实施例中，除非另外说明：

(i) 蒸发是通过旋转蒸发在真空下进行且后处理是在除去残留固体例如通过过滤除去干燥剂之后进行的；

(ii) 操作是在室温下进行的，也就是在 18 - 25°C 的范围内并在惰性气体如氩气或氮气的气氛下进行；

(iii) 收率仅是举例说明且无需是最大收率；

(iv) 式 (I) 的终产物的结构是通过具有 300 或 400 MHz 的场强（对于质子）的核（一般是质子）磁共振（NMR）和质谱技术来确定；质子磁共振化学位移值是在  $\delta$  刻度上测量且峰的多重态显示如下：s, 单峰；d, 二重峰；t, 三重峰；m, 多重峰；br, 宽峰；q, 四重



峰; quin, 五重峰;

(v) 中间体一般没有完全定性, 且纯度是通过薄层层析 (TLC)、高效液相色谱 (HPLC)、红外 (IR) 或 NMR 分析来评估的;

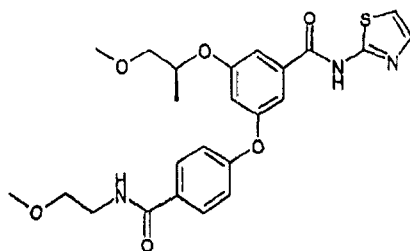
(vi) Isolute 硅胶筒是指预填充的硅胶筒 (40g - 400g), 使用 biotage 泵和级份收集器系统洗脱; Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK.

### 缩写

DCM	二氯甲烷;
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯;
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯;
DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺;
DMSO	二甲亚砜;
DMA	二甲基乙酰胺;
DMF	二甲基甲酰胺;
EDAC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐;
HPLC	高效液相色谱;
HPMC	羟丙基甲基纤维素;
LCMS	液体色谱法/质谱;
NMR	核磁共振;
RT	室温;
THF	四氢呋喃。

所有化合物名称都是使用 ACD NAME 计算机软件包命名的。

实施例 1: 3-(4-[(2-甲氧基乙基)氨基]羰基}苯氧基)-5-(2-(1S)-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺



向 4-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸 (107 mg)、HATU (122 mg) 和 2-甲氧基乙基胺 (38 mg) 在 DMF (2 mL) 内的悬浮液中加入 DIPEA (0.11 mL), 并将该混合物在室温搅拌 1 小时。加入水 (30 mL), 将该混合物用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯作为洗脱剂, 获得了所需化合物 (63 mg)。

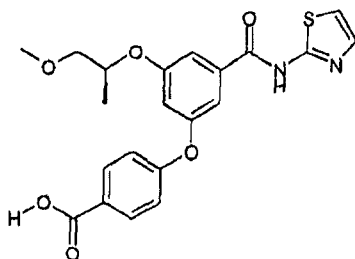
<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 6H), 3.4-3.5 (m, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.45 (s, 1H); *m/z* 486 (M+H)<sup>+</sup>

以类似于上述的方法, 还制得了实施例 1a - 1c:

实施例	结构	<i>m/z</i>	NMR
1a		508 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.95 (t, 1H)
1b		468 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 12.6 (s, 1H)
1c		511 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 6H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 12.6 (s, 1H)

实施例 1 所需的酸是如下所述制得的:

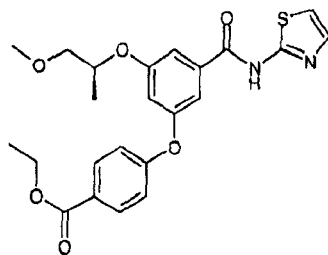
4-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸



将 4-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸乙酯 (334 mg) 在 THF (10 mL) 中的溶液加到氢氧化锂一水合物 (82 mg) 在水 (5 mL) 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌 16 小时, 并真空除去 THF。用 1M 盐酸 (1.83 mL) 将水层酸化, 并过滤出固体沉淀, 用水洗涤, 并真空干燥, 获得了所需化合物 (268 mg)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{d}_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 12.75 (s, 1H);  $m/z$  429 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

4-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸乙酯

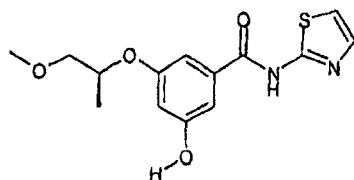


将 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺 (1.0g)、4-乙氧基羰基苯基硼酸 (1.18 g), 乙酸铜 (II) (1.19g)、三乙胺 (2.25 mL) 和新活化的 4Å 分子筛 (4 g) 在 DCM (50 mL) 中的溶液在室温于常压下搅拌 2 天。将该反应混合物经由硅藻土过滤, 用 DCM (2×10 mL) 洗涤, 真空除去 DCM, 并将残余油状物在乙酸乙酯 (75 mL) 与 1M 盐酸 (30 mL) 之间分配。分离出乙酸乙酯层, 依次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),

并蒸发至残余物，通过硅胶色谱纯化，用 30% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物作为洗脱剂，获得了所需化合物 (700 mg)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.05 (d, 2H);  $m/z$  457 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

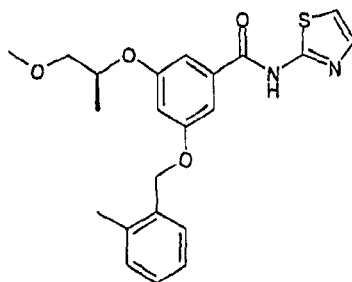
3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺



将 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(2-甲基苯基)甲基]氧基-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺 (6.9 g) 和茴香硫醚 (10 mL) 在三氟乙酸 (65 mL) 中的溶液于室温搅拌 16 小时。真空除去三氟乙酸，并将残余油状物在乙酸乙酯 (75 mL) 与碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 之间分配。分离出水层，用乙酸乙酯 (2×75 mL) 萃取，并将合并的有机萃取液用盐水洗涤，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，并蒸发至残余物，通过硅胶色谱纯化，用 50% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物作为洗脱剂，获得了所需化合物 (4.6 g)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (d, 1H);  $m/z$  309 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

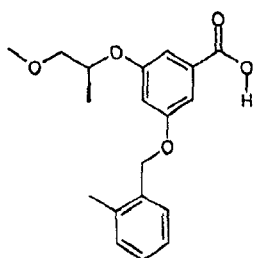
3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(2-甲基苯基)甲基]氧基-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺



向 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(2-甲基苯基)甲基]氧基}苯甲酸 (9.55 g) 在 DCM (140 mL) 内的溶液中加入草酰氯 (2.83 mL), 然后加入 DMF (1 滴), 并将该混合物在室温搅拌 16 小时。将 DCM 和过量草酰氯真空除去, 将残余油状物溶解在 DCM (25 mL) 中, 在 0 - 5°C 加到 2-氨基噻唑 (2.84g) 和三乙胺 (7.88 mL) 在 DCM (75 mL) 内的溶液中, 并将该混合物在室温搅拌 4 小时。将 DCM 和过量三乙胺真空除去, 将残余油状物在乙酸乙酯 (100 mL) 与 1M 盐酸 (100 mL) 之间分配。分离出乙酸乙酯层, 依次用 1M 盐酸、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发至残余物, 将其通过矾土色谱纯化, 用乙酸乙酯作为洗脱剂, 获得了所需化合物 (11.0 g)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (d, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.4 (d, 1H); m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>

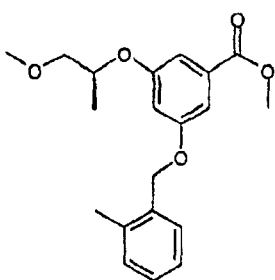
### 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(2-甲基苯基)甲基]氧基}苯甲酸



将 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(2-甲基苯基)甲基]氧基}苯甲酸甲酯 (10.65g) 在 THF (200 mL) 和甲醇 (50 mL)

中的溶液加到氢氧化锂一水合物 (6.0g) 在水 (100 mL) 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌 16 小时, 将 THF 和甲醇真空除去。用盐酸将水层酸化至 pH1, 并用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发, 获得了所需化合物 (9.55 g)。  
 $m/z$  329 (M-H)<sup>-</sup>

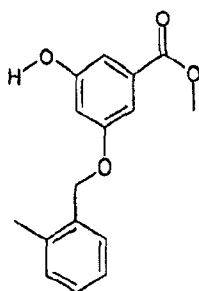
3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(2-甲基苯基)甲基]氧基}苯甲酸甲酯



将 3-羟基-5-[(2-甲基苯基)甲基]氧基}苯甲酸甲酯 (15.3 g) 和聚合物负载的三苯基膦 (39.2 g) 在无水的 DCM (900 mL) 内的搅拌着的悬浮液在冰浴中冷却, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (11.88 mL)。将该反应混合物在 0 - 5°C 搅拌 30 分钟, 滴加 (R)-1-甲氧基-丙-2-醇。将该反应混合物在室温搅拌 16 小时, 经由硅藻土过滤, 将 DCM 蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物作为洗脱剂, 获得了所需化合物 (10.7 g)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (d, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.4 (d, 1H)

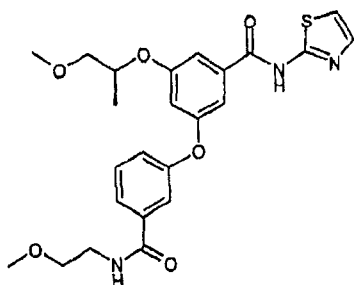
3-羟基-5-[(2-甲基苯基)甲基]氧基}苯甲酸甲酯



在 0°C, 向 3,5-二羟基苯甲酸甲酯 (50 g, 0.30 mol) 在 DMF (500 mL) 内的溶液中分批加入氢氧化钠 (10.8 g, 0.27 mol), 将反应温度保持在 10°C 以下。让该反应温热至 15°C, 并搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至 0°C, 用 30 分钟加入 2-甲基苄基溴 (36 mL, 0.27 mol) 在 DMF (50 mL) 中的溶液。将该反应温热至室温, 并真空浓缩, 将残余油状物在乙酸乙酯 (500 mL) 与水 (250 mL) 之间分批, 分离出乙酸乙酯层, 依次用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 0-100% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物进行梯度洗脱, 获得了所需化合物 (21.9 g)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) 2.39 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.69 (t, 1H), 7.15-7.42 (m, 6H)

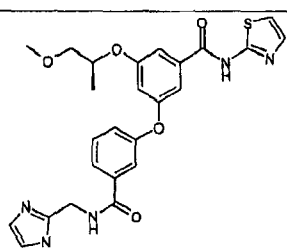
实施例 2: 3-(3-[(2-甲氧基乙基)氨基]羰基}苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺



向 3-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基}苯基}氧基)苯甲酸 (107 mg)、HATU (122 mg) 和 2-甲氧基乙基胺 (38 mg) 在 DMF (2 mL) 内的悬浮液中加入 DIPEA (0.11 mL), 并将该混合物在室温搅拌 1 小时。加入水 (30 mL), 将该混合物用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯作为洗脱剂, 获得了所需化合物 (85 mg)。

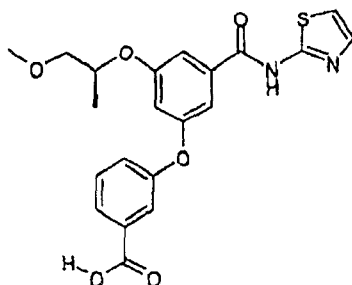
<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2-7.25 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.7 (d, 1H) 8.55 (t, 1H), 12.6 (s, 1H); m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>

以类似方式，还制得了实施例 2a:

实施例	结构	m/z	NMR
2a		508 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.25 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 9.0 (t, 1H)

实施例 2 所需的酸是如下所述制得的:

3-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸

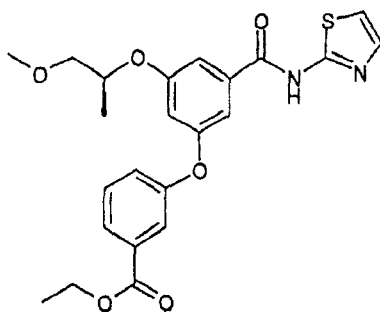


将 3-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸乙酯 (319 mg) 在 THF (10 mL) 中的溶液加到氢氧化锂一水合物 (78 mg) 在水 (5 mL) 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌 16 小时，真空除去 THF。用 1M 盐酸 (1.75 mL) 将水层酸化，过滤出固体沉淀，用水洗涤，并真空干燥，获得了所需化合物 (283 mg)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.75 (d, 1H); m/z 429 (M+H)<sup>+</sup>

3-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1,3-噻唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸乙酯



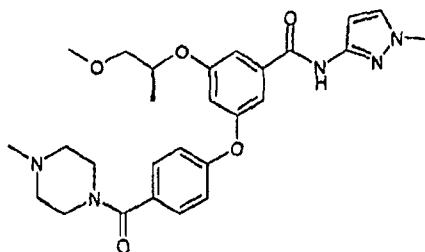


将 3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺 (1.0 g)、3-乙氧基羰基苯基硼酸 (1.18 g)、乙酸铜 (II) (1.19 g)、三乙胺 (2.25 mL) 和新活化的 4Å 分子筛 (4g) 在 DCM (50 mL) 中的溶液在室温于常压下搅拌 2 天。将该反应混合物经由硅藻土过滤, 用 DCM 洗涤 (2×10 mL), 真空除去 DCM, 并将残余油状物在乙酸乙酯 (75 mL) 与 1M 盐酸 (30 mL) 之间分配。分离出乙酸乙酯层, 依次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化 (用 30% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱), 获得了所需酯 (680 mg)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 11.6 (s, 1H); *m/z* 457 (M+H)<sup>+</sup>

3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺的合成描述在上述实施例 1 中。

实施例 3: 3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺

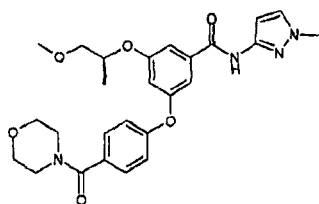
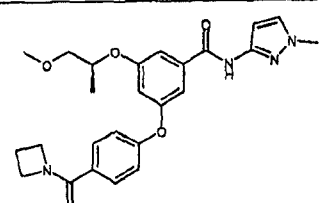
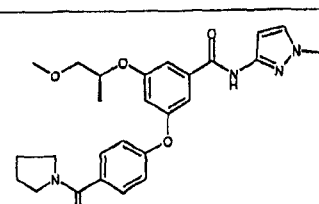
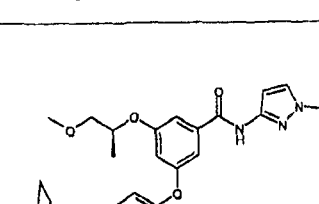


向 4-[(3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]羰基]苯基)氧基]苯甲酸 (212 mg)、HATU (400

mg) 和 *N*-甲基吡嗪 (105 mg) 在 DMF (10 mL) 内的悬浮液中加入 DIPEA (0.35 mL), 并将该混合物在室温搅拌 24 小时。加入水 (30 mL), 将该混合物用乙酸乙酯萃取 (3×15 mL)。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 0-50% 甲醇在乙酸乙酯中的混合物进行梯度洗脱, 获得了所需化合物 (130 mg)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (d, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.59 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.05 (t, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 8.30 (br s, 1H); *m/z* 508 (M+H)<sup>+</sup>

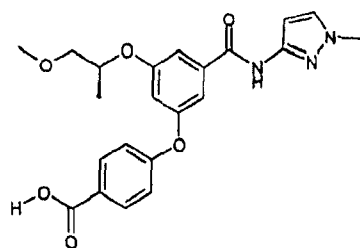
以类似于上述的方法, 还制得了实施例 3a - 3d:

实施例	结构	<i>m/z</i>	NMR
3a		495 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.31 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.46-3.61 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 8.31 (br s, 1H)
3b		464 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.30 (d, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20-4.40 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.72 (s, 1H)
3c		479 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.33 (d, 3H), 1.94 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.54 (d, 2H), 8.38 (brs, 1H)
3d		505 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.32 (d, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.38 (s, 1H)

实施例 3 所需的酸是如下所述制得的:

4-[(3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基])]-5-[(1-甲基-1*H*-吡

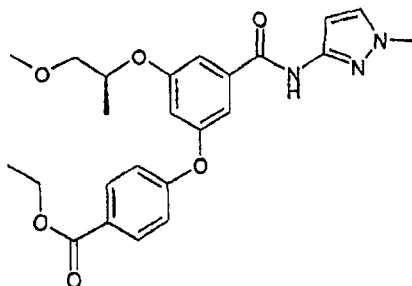
唑-3-基)氨基]羰基}苯基)氧基]苯甲酸



将 4-[(3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基])]-5-[(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯基)氧基]苯甲酸乙酯 (5.45 g) 在 THF (200 mL) 中的溶液加到氢氧化锂一水合物 (2.52 g) 在水 (100 mL) 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌 48 小时, 真空除去 THF。用 1M 盐酸 (60 mL) 将水层酸化, 并过滤出固体沉淀, 用水洗涤, 并真空干燥, 获得了所需的酸 (5 g)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.22 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.71 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 10.84 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H);  $m/z$  426 ( $M+H$ ) $^+$

4-[(3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基])]-5-[(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯基)氧基]苯甲酸乙酯

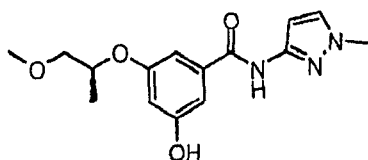


将 3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺 (10.0 g)、4-乙氧基羰基苯基硼酸 (9.4 g)、乙酸铜 (II) (9 g)、三乙胺 (23 mL) 和新活化的 4Å 分子筛 (36 g) 在 DCM (500 mL) 中的溶液在室温于常压下搅拌 2 天。将该反应混合物经由硅藻土过滤, 用 DCM 洗涤 (2×50 mL), 真空除去 DCM,

并将残余油状物在乙酸乙酯 (500 mL) 与 1M 盐酸 (200 mL) 之间分配。分离出乙酸乙酯层, 依次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 50 - 100% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物进行梯度洗脱, 获得了所需化合物 (5.47 g)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.01-7.1 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 8.61 (br s, 1H);  $m/z$  454 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

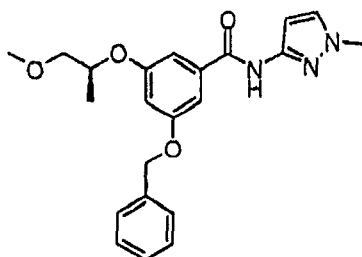
### 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺



向 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[(苯基甲基)氧基]苯甲酰胺 (7.07 g) 在 THF (50 mL) 和甲醇 (50 mL) 内的溶液中加入 10% 披钨碳 (727 mg) 在 THF (1 mL) 和甲醇 (1 mL) 中的浆液。将该混合物置于真空下, 并在氩气氛下搅拌 70 小时。将该混合物经由硅藻土过滤, 用甲醇 (2×100 mL) 洗涤硅藻土, 然后真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯 (10 mL) 中, 用异己烷 (40 mL) 处理, 将固体过滤, 并用异己烷 (50 mL) 洗涤, 获得了所需化合物 (5.17 g), 其不用进一步纯化而直接使用。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.22 (d, 3H), 3.28 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 9.63 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H);  $m/z$  306 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 304 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>

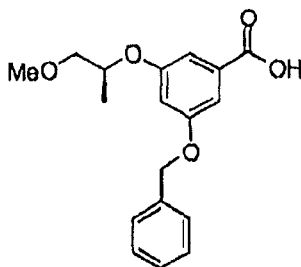
### 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[(苯基甲基)氧基]苯甲酰胺



将 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸 (8.73 g) 在 DCM (150 mL) 中的溶液冷却至 0°C。在搅拌下缓慢地加入草酰氯 (4.81 mL) 和 DMF (0.15 mL)。让该混合物温热至室温并搅拌 16 小时, 然后真空除去有机层, 将残余物与甲苯 (75 mL) 一起共沸。将该粗材料溶解在 DCM (75 mL) 中, 缓慢地加到 1-甲基-1*H*-吡唑-3-胺 (3.35 g) 和 DIPEA (14.4 mL) 在 DCM (75 mL) 内的搅拌着的悬浮液中。将该混合物在室温搅拌 18 小时, 然后将有机层真空蒸发, 把残余物溶解在乙酸乙酯 (150 mL) 中。将有机相用盐酸 (100 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 并干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 然后真空蒸发, 获得了粗材料。将其在 200g Biotage Flash 75 SiO<sub>2</sub> 柱上通过色谱法纯化 (用 30 - 90% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱), 并真空蒸发, 获得了所需化合物 (7.07 g)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.23 (d, 3H), 3.28 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32-7.47 (br m, 5H), 7.58 (m, 1H), 10.73 (s, 1H); *m/z* 396 (M+H)<sup>+</sup>.

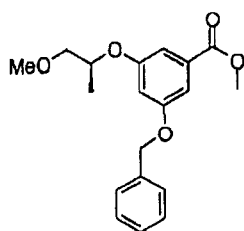
### 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸



将 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸甲酯 (77.4 mmol) 在 THF (232 mL) 和甲醇 (232 mL) 的混合物中的溶液用 2M 氢氧化钠溶液 (232 mmol) 处理, 将该反应混合物在室温搅拌 4 小时。将所得溶液用水 (250 mL) 稀释, 真空除去大部分有机溶剂。将所得悬浮液用乙醚 (3×200 mL) 洗涤, 弃去有机洗涤液。将所得水溶液酸化至 pH4 with 2M 盐酸溶液并用乙酸乙酯萃取 (2×200 mL)。合并萃取液, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发, 获得了所需化合物 (99% 产率)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.20 (d, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.83 (app t, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30-7.49 (m, 5H), 12.67 (br s, 1H)

### 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸甲酯

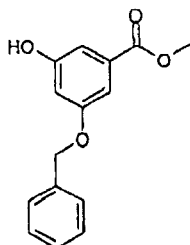


向 3-羟基-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸甲酯 (77.4 mmol) 在 THF 内的溶液中加入聚合物负载的三苯基膦 (51.7g of 3 mmol/g 负载量, 155 mmol) 和 (R)-(-)-1-甲氧基-2-丙醇 (102 mmol)。将该搅拌着的溶液用氩气覆盖, 并在冰浴中冷却。通过注射器用 10 分钟滴加 DIAD (116 mmol) 的溶液。将该溶液搅拌 20 分钟, 并过滤, 用 THF (500 mL) 洗涤残余物。将滤液和洗涤液合并, 并蒸发, 获得了所需化合物, 其不用进一步纯化而直接使用。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.63 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.30-7.47 (m, 5H)

$^1\text{H}$  NMR 光谱还含有与少量肼-1,2-二甲酸二(1-甲基乙基)酯一致的信号。

### 3-羟基-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸甲酯



向 3,5-二羟基苯甲酸甲酯 (5.95 mol) 在 DMF (6 L) 内的搅拌着的溶液中加入碳酸钾 (9 mol), 将该悬浮液在室温于氩气下搅拌。用 1 小时向其中缓慢地加入苄基溴 (8.42 mol), 发生轻微的放热, 将该反应混合物在室温搅拌过夜。依次用氯化铵溶液 (5 L) 和水 (35 L) 小心地中止该反应。将该水悬浮液用 DCM (1×3 L 和 2×5 L) 萃取。将合并的萃取液用水 (10 L) 洗涤, 并干燥过夜 ( $\text{MgSO}_4$ )。将该溶液真空蒸发, 将粗产物分 2 批进行色谱纯化 (快速柱, 3×2 kg 硅胶, 用含有 10%DCM 的己烷至纯 DCM 再至含有 50%乙酸乙酯的 DCM 进行梯度洗脱) 以除去原料。将粗的洗脱液以 175 g 的批量进一步色谱纯化 (Amicon HPLC, 5 kg 正相硅胶, 用含有 20% v/v 乙酸乙酯的异己烷洗脱), 获得了所需化合物 (21%产率)。

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO): 3.8 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 9.85 (br s, 1H)

#### 实施例 4: 制备卤代磺酰胺的一般方法

向合适的胺 (1.8 mmol) 在 DCM (2 mL) 内的溶液中加入在 DCM (2 mL) 中磺酰氯 (0.72 mmol), 将所得混合物搅拌 18 小时。将该混合物用 1M 盐酸 (4 mL) 处理, 分离出有机层。真空蒸发, 获得了氟磺酰胺粗产物, 其不用进一步纯化而直接使用。

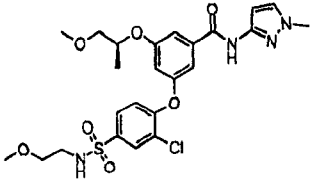
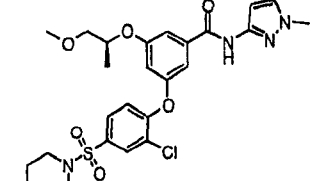
向氟磺酰胺粗产物 (7.2 mmol) 在乙腈 (3 mL) 内的溶液中加入 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑

-3-基) 苯甲酰胺 (0.36 mmol) 和碳酸钾 (1.8 mmol)。将该混合物在 ‘Smith Creator Microwave’ 中于 170°C 加热 100 分钟, 然后过滤, 将所得有机相真空蒸发。然后在使用 Isco Optix 色谱系统的 Redisep (12g, SiO<sub>2</sub>) 筒上通过色谱法纯化残余物, 使用 30 - 100% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物进行洗脱, 并真空蒸发, 获得了所需化合物。

使用上述一般制备方法合成了实施例 4a - 4d:

实施例	结构	<i>m/z</i>	NMR
4a		523, 525 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.65 (s, 6H), 3.27 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.72-4.81 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.91 (m, 1H), 10.84 (s, 1H)
4b		537, 539 (M+H) <sup>+</sup> 535, 537 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 0.95 (d, 6H), 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.27 (m, 1H, 被水遮蔽), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.84 (s, 1H)



4c		553, 555 (M+H) <sup>+</sup> 551, 553 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.23 (d, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.28 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.48 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 10.84 (s, 1H)
4d <sup>s</sup>		578, 580 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 2.94 (m, 4H), 3.28 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.90 (m, 1H), 10.84 (s, 1H)

<sup>s</sup>该实施例所必需的磺酰胺是使用 1:1 比例的胺:磺酰氯制得的, 并且通过用 1M 氢氧化钠水溶液处理来分离。

3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺描述在上述实施例 3 中。

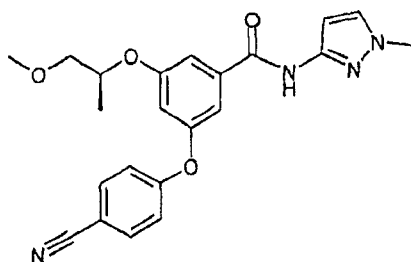
#### 实施例 5: 制备磺酰胺的一般方法

将得自上述实施例 4 的必需氯磺酰胺 (0.12 mmol) 在 THF (5 mL) 和甲醇 (5 mL) 中的溶液用 10% 披钨碳 (6 mg) 和三乙胺 (0.1 mL) 处理。将烧瓶置于真空下, 在氢气氛下搅拌。将所得混合物在室温搅拌直至原料消耗完, 然后经由硅藻土过滤, 用甲醇洗涤。将有机相真空蒸发, 与乙醚 (3×5 mL) 共沸, 然后真空干燥, 获得了所需化合物。

使用上述一般方法合成了实施例 5a - 5d:

实施例	结构	$m/z$	NMR
5a		489 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.23 (d, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.27 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5b		544 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.88 (s, 4H), 3.28 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5c		503 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMSO): 0.96 (d, 6H), 1.23 (d, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)
5d		519 (M+H) <sup>+</sup> 517 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.24 (d, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (s, 3H, 被水遮蔽), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)

**实施例 6: 3-(4-氰基苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺**

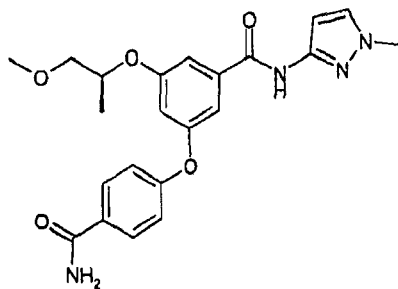


向 3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺 (0.164 mmol) 在 DMF (1 mL) 内的搅拌着的溶液中加入 1M 六甲基乙硅氮烷钠在 THF 中的溶液 (0.164 mmol)。将该反应在室温搅拌 10 分钟, 然后加入 4-氟苄腈 (0.164 mmol)。将该反应在室温搅拌过夜, 然后加热至 60°C, 并再搅拌 4 小时。让该反应冷却至室温, 再用 0.2 当量的 4-氟苄腈和六甲基乙硅氮烷钠处理, 加热至 70°C, 在该温度下搅拌 3 小时。让该反应冷却至室温, 进一步用 0.2 当量的六甲基乙硅氮烷钠处理, 温热至 70°C, 在该温度下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将残余油状物在乙酸乙酯与水之间分配。分离出水层, 用乙酸乙酯再萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 使用 0-1% 甲醇在 DCM 中的混合物作为洗脱剂, 获得了所需产物 (60% 产率)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.55 (br s, 1H); *m/z* 407 (M+H)<sup>+</sup>, 405 (M-H)<sup>-</sup>

3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺的合成描述在上述实施例 3 中。

实施例 7: 3-{[4-(氨基羰基)苯基]氧基}-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺



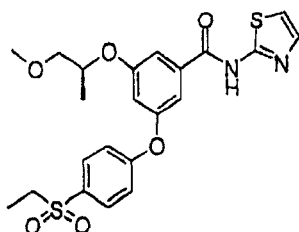
将 3-(4-氟基苯氧基)-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺 (0.25 mmol)、叠氮化钠 (0.28 mmol)

和溴化锌 (0.25 mmol) 在水 (2 mL) 中的悬浮液加热至回流, 在该温度下搅拌过夜。加入异丙醇 (2 mL), 将该反应再加热回流 24 小时。将该反应冷却至室温, 真空蒸发至一半体积, 将残余物在乙酸乙酯与水之间分配。分离出水层, 用乙酸乙酯再萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 0-10% 甲醇在 DCM 中的混合物作为洗脱剂, 获得了粗产物。将该粗产物溶解在乙酸乙酯中, 用 2M 氢氧化钠洗涤 2 次。将有机层用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并蒸发。将该残余物溶解在 DCM 中, 使用 'Isolute-NH2' 离子交换柱纯化, 使用 10% 甲醇:DCM 洗脱, 获得了所需产物。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.30 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.75 (br s, 1H);  
 $m/z$  423 (M-H)<sup>-</sup>

3-(4-氰基苯氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的制备描述在实施例 6 中。

实施例 8: 3-[4-(乙基磺酰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺

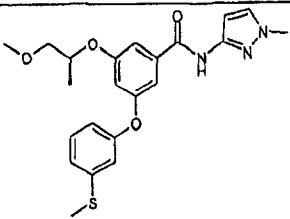
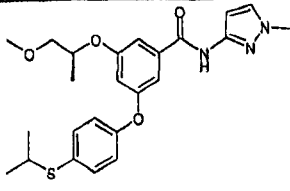


将 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺 (154 mg)、4-乙磺酰基苯硼酸 (203 mg)、乙酸铜(II) (183 mg)、三乙胺 (0.345 mL) 和新活化的 4Å 分子筛 (1 g) 在 DCM (10 mL) 中的溶液在室温于常压下搅拌 3 天。将该反应混合物经由硅藻土过滤, 用 DCM 洗涤 (10 mL), 真空除去 DCM, 并将残余油状物溶解在乙酸乙酯 (50 mL) 中。将有机溶液用 1M 盐酸、饱和碳酸氢

钠水溶液、盐水洗涤，然后干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并真空蒸发。将残余物在矾土上通过色谱法纯化，用 5% 甲醇在乙酸乙酯中的混合物作为洗脱剂。进一步通过硅胶色谱纯化，使用 50% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物作为洗脱剂，获得了所需化合物 (54 mg)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.35 (m, 6H), 3.15 (q, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.85 (d, 2H).  $m/z$  477 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

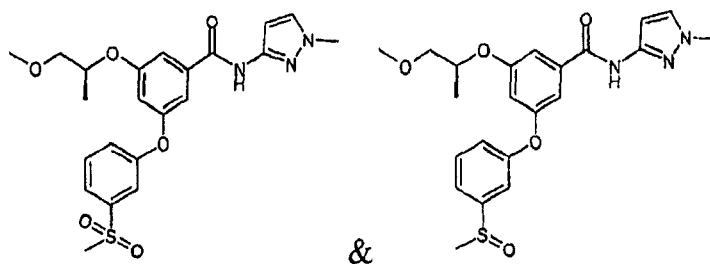
还以类似方式，由 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺制得了下列化合物：

实施例	结构	$m/z$	NMR
8a		428 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>	$^1\text{H NMR } \delta$ ( $d_6$ -DMSO): 1.22 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 10.81 (bs, 1H)
8b		456 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>	$^1\text{H NMR } \delta$ ( $d_6$ -DMSO): 1.11 (m, 9H), 3.26 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (m, 1H), 10.81 (bs, 1H)

3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-1,3-噻唑-2-基苯甲酰胺和 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的合成分别描述在实施例 1 和 3 中。

实施例 9a: 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺

实施例 9b: 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[3-(甲基亚磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺



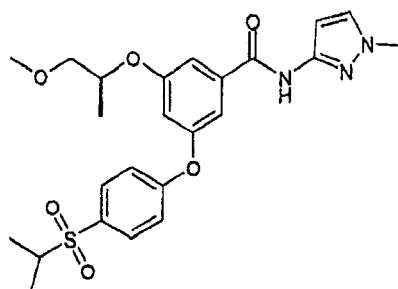
向 3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-5-{[3-(甲磺基)苯基]氧基}苯甲酰胺 (如上面实施例 8a 所述制得的, 270 mg) 在 DCM (5 mL) 内的溶液中加入间氯过苯甲酸 (1.3 当量), 将该反应在室温搅拌 1 小时。再加入 1.4 当量的间氯过苯甲酸, 将该反应在室温再搅拌 30 分钟。将该反应加到饱和焦亚硫酸氢盐水溶液内, 并搅拌 20 分钟。分离出有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发, 获得了白色泡沫状物。使用 20 g Redisep 柱纯化该粗产物混合物, 使用 0-5% 甲醇在 DCM 中的混合物洗脱, 获得了所需的砒 (117 mg)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.12 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 10.84 (br s, 1H); *m/z* 460 (M+H)<sup>+</sup>

从另一级份获得了所需的亚砒 (105 mg)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.12 (d, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.73 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 10.83 (br s, 1H); *m/z* 444 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 10: 3-({4-[(1-甲基乙基)磺酰基]苯基}氧基)-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺**



以类似于上述实施例 9 中描述的方法，由 3-({4-[(1-甲基乙基)磺基]苯基}氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺制得了 3-({4-[(1-甲基乙基)磺酰基]苯基}氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{d}_6$ -DMSO): 1.32 (m, 9H), 3.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.86 (br s, 1H);  $m/z$  488 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

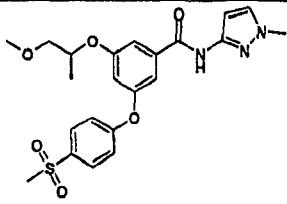
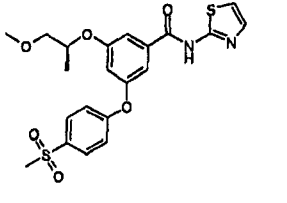
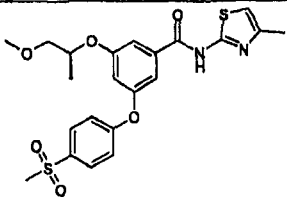
3-({4-[(1-甲基乙基)磺基]苯基}氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的合成描述在上面的实施例 8b 中。

#### 实施例 11: 酰胺合成的一般方法—HATU 偶联

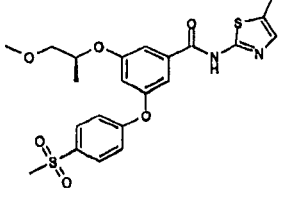
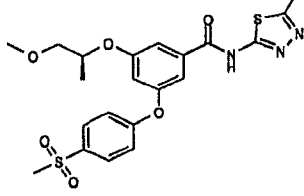
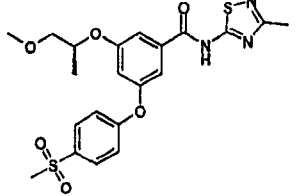
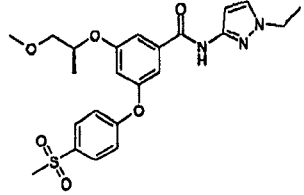
将 DIPEA (2.5 当量) 加到 3-({4-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1-甲基乙基)磺基]苯基}氧基)苯甲酸 (1 当量)、HATU (1.25 当量) 和胺 (1.25 当量) 在 DMF (20 mL) 内的悬浮液中。将初始悬浮液溶解到深橙色溶液内。将所得混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去 DMF，把残余物与甲苯共沸。加入水，将该混合物用乙酸乙酯萃取。合并萃取液，依次用 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将该溶液干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤，并真空蒸发，获得了粗产物，将其通过色谱法纯化 (50% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物)，获得了所需化合物 (40 - 70% 产率)。

实施例 11a - 11g 是使用类似于上述的方法由合适的酸和氨基杂环

制得的;

实施例	结构	$m/z$	NMR
11a		460 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
11b		463 (M+H) <sup>+</sup> 461 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 12.6 (br s, 1H)
11c		477 (M+H) <sup>+</sup> 475 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.6 (br s, 1H)



<b>11d</b>		477 (M+H) <sup>+</sup> 475 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.4 (br s, 1H)
<b>11e</b>		478 (M+H) <sup>+</sup> 476 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H)
<b>11f*</b>		478 (M+H) <sup>+</sup> 476 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 13.5 (br s, 1H)
<b>11g<sup>s</sup></b>		474 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.24 (d, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.79 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 10.89 (s, 1H)

\*实施例 11f 可以通过以下方法进行结晶：在封闭的系统中，让异己烷蒸气扩散到该化合物在乙酸乙酯中的溶液内，然后让该混合物在室温缓慢地蒸发 4 天，mp 109-112°C。

<sup>s</sup>实施例 11g 所必需的氨基吡啶是如下所述制得的：

于氩气氛下，将氢氧化钠（60%在矿物油中的分散液，39 mg，0.973 mmol）加到在无水 DMF（2 mL）内的 5-硝基-1H-吡啶（100mg，0.885 mmol）中。将该溶液搅拌 5 分钟，然后加入乙基碘（0.85 mL，1.062 mmol），将该反应在 80°C 温热 3 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液（30 mL），将该混合物用乙醚（40 mL）萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤，干燥（MgSO<sub>4</sub>），并蒸发至残余物，通过硅胶色谱纯化（用

含有乙酸乙酯的异己烷洗脱, 33%v/v), 获得了烷基化吡唑 (80 mg), 其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

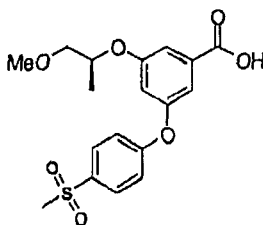
$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.58 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.48 (d, 1H).

在惰性气氛下, 向烷基化吡唑 (70 mg, 0.50 mmol) 在 THF (5 mL) 内的溶液中加入 10% 披钨碳 (15 mg)。将烧瓶抽空, 用氢气再填充 3 次, 在室温剧烈搅拌 3 小时。将该反应混合物用氢气再填充, 再加入一部分 10% 披钨碳 (50 mg), 然后如上所述用氢气再填充。将该反应搅拌 16 小时, 经由硅藻土过滤, 并蒸发, 获得了本标题化合物 (56 mg), 为无色油状物, 其不用进一步纯化而直接使用。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (t, 3H), 3.58 (br. s, 2H), 3.98 (q, 2H), 5.59 (d, 1H), 7.16 (d, 1H)

如下所述制得了实施例 s 11a - 11g 所必需的酸:

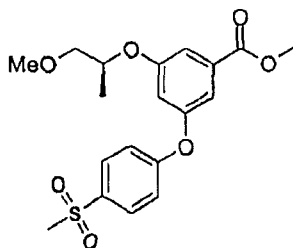
3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]氧基}苯甲酸



将 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]氧基}苯甲酸甲酯 (60.9 mmol) 在 THF (400 mL) 中的溶液用 1M 氢氧化钠溶液 (125 mmol) 处理, 将该反应混合物在室温搅拌 13 小时。真空除去大部分有机溶剂, 将剩余溶液用水 (150 mL) 稀释。用 1M 柠檬酸溶液将所得水溶液酸化至 pH4, 并用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取。合并萃取液, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并蒸发, 获得了所需化合物 (83% 产率)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (d, 2H);  $m/z$  479 (M-H) $^-$

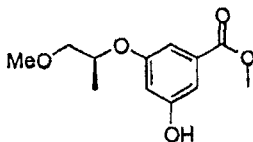
### 3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-5-{[4-(甲基磺酰基) 苯基] 氧基} 苯甲酸甲酯



将 3-羟基-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基] 苯甲酸甲酯 (154 mmol)、硼酸 (1.1 当量)、乙酸铜 (II) (1.1 当量)、三乙胺 (5 当量) 和新活化的 4Å 分子筛 (200 g) 在 DCM (500 mL) 中的悬浮液在室温于常压下搅拌 2 天。将该反应混合物过滤, 真空除去 DCM, 并将残余油状物在乙酸乙酯与 1-2M 盐酸之间分配。分离出乙酸乙酯层, 用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化 (用 20-60% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物作为洗脱剂), 获得了所需酯 (58% 产率)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (d, 2H)

### 3-羟基-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基] 苯甲酸甲酯



将 3-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-5-{[苯基甲基] 氧基} 苯甲酸甲酯 (50.0 g; 0.152 mmol) 溶解在 THF:乙醇混合物 (600 mL) 中, 将烧瓶抽空, 用氮气吹扫 (3 次)。加入 10% 披钨碳 (5.0 g), 将烧瓶再抽空, 最后用氮气吹扫。将该反应混合物在室温搅拌 20 小时直至完成。将该反应混合物抽空, 用氮气吹扫 (3 次)。过滤出催化剂, 将滤液真空浓缩, 获得了所需化合物 (36.7 g)。

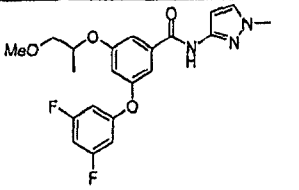
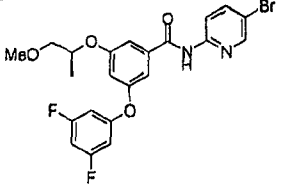
$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 9.8 (s, 1H)

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸甲酯的合成描述在实施例 1 中。

### 实施例 12: 酰胺合成的一般方法-草酰氯偶联

在氩气氛下, 向 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[3,5-二氟苯氧基]苯甲酸 (0.285 mmol) 在无水 DCM (2 mL) 内的搅拌着的溶液中滴加草酰氯 (2 当量) 和 DMF (1 滴)。将所得溶液在室温搅拌 1-2 小时。真空除去溶剂, 把粗混合物置于吡啶 (2 mL) 内, 并加到合适的胺 (2.2 当量) 中。将该反应混合物在室温搅拌或者如果需要的话加热, 通过 TLC 和/或 LCMS 监测。真空除去吡啶, 加入水和乙酸乙酯。将有机层依次用 1M 柠檬酸和盐溶液洗涤, 并干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 真空浓缩, 将残余物通过硅胶色谱纯化 (用 30-90% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱), 获得了所需产物 (通常 35-40% 产率)。

实施例 12a & 12b 是用合适的胺制备的:

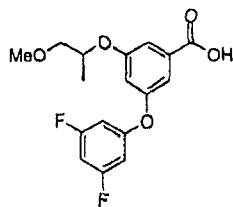
12a		419 (M+H) <sup>+</sup>	$^1\text{H NMR } \delta$ ( $d_6$ -DMSO): 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H 被溶剂峰遮蔽), 3.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H)
12b <sup>s</sup>		493, 495 (M+H) <sup>+</sup>	$^1\text{H NMR } \delta$ ( $d_6$ -DMSO): 1.23 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 6.80 (dd, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 11.01 (br s, 1H)

<sup>s</sup>在该实施例中, 将酰氯置于 THF 内, 然后加入吡啶与合适的胺。

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[3,5-二氟苯氧基]苯

甲酸的合成如下所述:

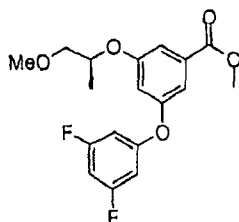
3-{(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基}-5-{3,5-二氟苯氧基}苯甲酸



该化合物是按照上面合成 3-{(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基}-5-{[4-(甲基磺酰基)苯基]氧基}苯甲酸的方法由 3-[(3,5-二氟苯基)氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酸甲酯制得的:

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.21 (d, 3H), 3.26 (s, 3H 被溶剂峰遮蔽), 3.46 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.96 – 7.08 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 13.13 (bs, 1H);  $m/z$  337 (M-H) $^-$

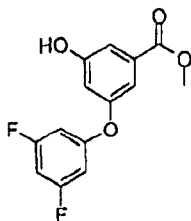
3-[(3,5-二氟苯基)氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酸甲酯



在 0°C, 向 3-[(3,5-二氟苯基)氧基]-5-羟基苯甲酸甲酯 (15.0 mmol)、(R)-(-)-1-甲氧基-2-丙醇 (18.75 mmol) 和三苯基膦 (18.0 mmol) 在无水的 THF (100 mL) 内的溶液中加入 DIAD (18.0 mmol)。将该反应在室温搅拌过夜, 真空浓缩, 把残余物用酸乙酯:异己烷的 1:1 混合物研制。通过过滤除去固体, 把滤液真空浓缩, 通过硅胶色谱纯化 (使用 Biotage Flash 75, 用 10-15% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱), 获得了本标题化合物 (75% 产率)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.21 (d, 3H), 3.27 (s, 3H 被溶剂峰遮蔽), 3.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 6.81 (dd, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)

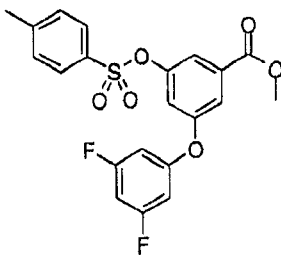
### 3-[(3,5-二氟苯基)氧基]-5-羟基苯甲酸甲酯



向 3-[(3,5-二氟苯基)氧基]-5-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基}苯甲酸甲酯 (16.3 mmol) 在甲醇 (60 mL) 内的溶液中加入 20% 氢氧化钾的甲醇溶液 (13.75 g)。将该混合物在 50°C 加热 1 小时, 然后让其冷却。加入水 (20 mL), 立即用 1M 盐酸将该混合物酸化。真空除去甲醇, 用乙酸乙酯萃取残余物。分离出有机相, 用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 真空浓缩, 获得了本标题化合物 (92% 产率)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 3.80 (s, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.98 – 7.05 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 10.18 (bs, 1H);  $m/z$  279 (M-H)<sup>-</sup>

### 3-[(3,5-二氟苯基)氧基]-5-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基}苯甲酸甲酯

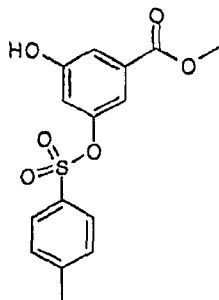


向 3-羟基-5-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基}苯甲酸甲酯 (30 mmol)、乙酸铜 (II) (36 mmol)、3,5-二氟苯基硼酸 (42 mmol) 和 4Å 分子筛 (30 g) 在 DCM (300 mL) 内的溶液中加入三乙胺 (150 mmol)。让该反应搅拌 40 小时, 然后过滤, 并真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中, 用 1M 柠檬酸溶液、1M 碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 然后干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化 (Biotage Flash 75), 用 10 – 25% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱, 获得了本标题

化合物 (55%产率)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 2.39 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.74 (dd, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.74 (d, 2H);  $m/z$  452 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 433 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$

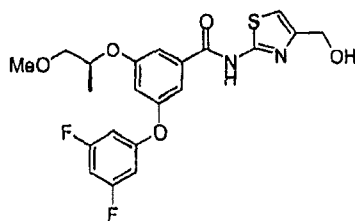
### 3-羟基-5-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基}苯甲酸甲酯



将 3,5-二羟基苯甲酸甲酯 (0.40 g) 和 4-甲苯磺酰氯 (0.45 g) 在乙醚 (20 mL) 中与饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 在室温搅拌 62 小时。除去水层, 将残余物依次用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 并真空浓缩, 获得了无色油状物。将粗产物溶解在乙醚中, 用饱和碳酸钾水溶液和盐水洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并真空浓缩, 获得了无色油状物, 将其在静置下结晶, 获得了本标题化合物 (0.51 g)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.66 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.75 (d, 2H);  $m/z$  340 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$

### 实施例 13: 3-(3,5-二氟苯氧基)-N-[4-(羟基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[2-(1S)-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酰胺

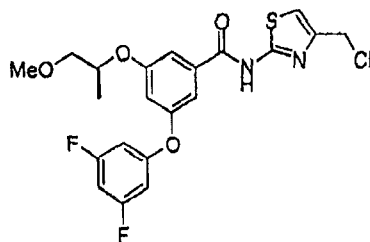


向 3-(3,5-二氟苯氧基)-N-[4-氯甲基-1,3-噻唑-2-基]-5-[(1S)-2-

甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酰胺 (0.107 mmol) 在 THF (1 mL) 内的溶液中加入 0.5M 氢氧化钠溶液 (1 mL)。将该反应在室温搅拌 2 小时, 并真空除去有机溶剂。用 1M 柠檬酸将残余物酸化, 在乙酸乙酯与水之间分配。分离出有机相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物, 用 80% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱, 获得了本标题化合物, 通过加入异己烷将其从浓乙醚溶液中沉淀出来, 获得了固体样本 (35% 产率)。

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  ( $\text{d}_6$ -DMSO): 1.24 (d, 3H), 3.28 (s, 3H 被溶剂峰遮蔽), 3.48 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (s, 1H);  $m/z$  451 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 449 ( $\text{M}-\text{H}^-$ )

3-(3,5-二氟苯氧基)-N-[4-氯甲基-1,3-噻唑-2-基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酰胺



向 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[3,5-二氟苯氧基]苯甲酸 (3.06 mmol) 在 DCM (20 mL) 内的搅拌着的溶液中滴加 3 滴 DMF 和草酰氯 (6.12 mmol; 2.0 当量), 将所得混合物在室温搅拌 5 小时。将该反应混合物真空浓缩, 与甲苯共沸, 减压干燥过夜。把残余物溶解在 DCM 中, 加入 4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-胺 (3.36 mmol)、三乙胺 (3.36 mmol) 和二甲基氨基吡啶 (0.31 mmol)。将所得混合物在室温搅拌 16 小时。将该反应混合物依次用 2M 盐酸和 1M 碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并真空浓缩。将残余物通过色谱法纯化 (用 15- - 20% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱), 获得了所需化合物 (33% 产率)。

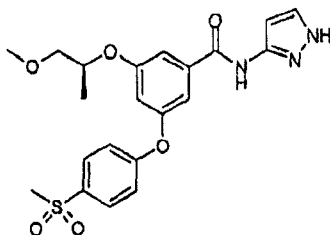


$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.24 (d, 3H), 3.28 (s, 3H 被溶剂峰遮蔽), 3.49 (m, 2H), 4.76 (m, 3H), 6.84 (dd, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 12.77 (bs, 1H);  $m/z$  469, 471 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 467, 469 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

3-{(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基}-5-{3,5-二氟苯氧基}苯甲酸的合成描述在上面的实施例 12 中。

4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-胺的制备描述在文献(*J. Indian Chem. Soc.* 1960, 37, 241) 中。

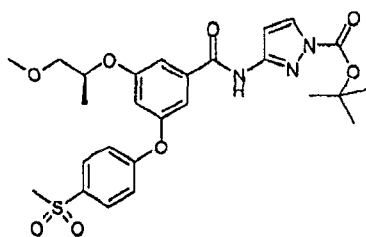
参考实施例 14: 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰基-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺



将三氟乙酸 (0.5 mL) 加到 3-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (180 mg, 0.330 mmol) 在无水的 DCM (3 mL) 内的溶液中, 将该溶液在氩气氛下搅拌 3 小时。然后再加入一部分三氟乙酸 (0.2 mL), 将该反应搅拌 30 分钟, 然后真空蒸发。将残余物置于乙酸乙酯 (30 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 中, 将残余物蒸发, 然后溶解在 DCM 和己烷中, 并蒸发, 获得了本标题化合物 (145 mg), 为无色泡沫状物。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.27 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.60 (m, 2H, 被 HOD 部分遮蔽), 4.78 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 10.86 (s, 1H);  $m/z$  444 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

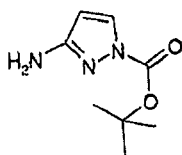
3-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯



将 HATU (375 mg, 1.17 mmol) 加到 3-((1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-[[4-(甲基磺酰基)苯基]氧基]苯甲酸 (300 mg, 0.79 mmol) 中, 然后加入 DMF (5 mL)、DIPEA (0.35 mL) 和 3-氨基-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (155 mg, 0.85 mmol)。将该反应在氩气下搅拌 4 小时, 将溶剂蒸发, 把残余物溶解在饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 中。分离出有机层, 用饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。通过柱色谱法纯化, 用 1:1 乙酸乙酯:己烷洗脱, 获得了本标题化合物 (185 mg, 43%), 为无色油状物。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.37 (d, 3H), 1.63 (s, 9H), 3.09 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.58 (br. s, 1H); *m/z* 544 (M-H)<sup>+</sup>

### 3-氨基-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯



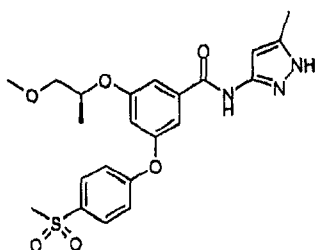
于 0°C, 将 1*H*-吡啶-3-胺 (428 mg, 5.15 mmol) 溶解在 DMF (5 mL) 中, 用氢氧化钠 (206 mg, 5.15 mmol) 处理, 然后搅拌 30 分钟。然后用 5 分钟通过注射器缓慢地加入二碳酸二叔丁酯 (1.12 g, 5.15 mmol), 让该反应温热至室温, 并搅拌 2 小时。将该反应置于饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL) 内。分离出有机层, 然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。通过柱色谱法纯化 (用 1:1 乙酸乙酯:己烷至纯净的乙酸乙酯洗脱), 获得了本标题化合物 (117 mg), 为

白色固体。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.62 (s, 9H), 4.00 (br. s, 2H), 5.81 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)

3-{(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基}-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]氧基}苯甲酸的合成描述在上面的实施例 11 中。

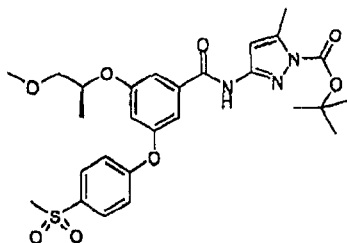
实施例 15: 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰胺



将三氟乙酸 (1.5 mL) 加到 3-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 0.330 mmol) 在无水的 DCM (6 mL) 内的溶液中, 将该反应于氩气下搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 将残余物置于乙酸乙酯 (30 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 中。分离出有机层, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 蒸发, 然后与 DCM/己烷一起再蒸发, 获得了本标题化合物 (350 mg), 为无色泡沫状物。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.23 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H) (被 H<sub>2</sub>O 遮蔽), 3.50 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 10.71 (br. s, 1H), 12.08 (br. s, 1H);  $m/z$  458 (M-H)<sup>+</sup>

3-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

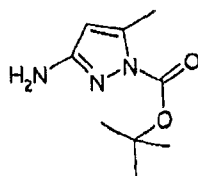


将 HATU (500 mg, 1.31 mmol) 加到 3-{(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基}-5-{{4-(甲基磺酰基)苯基}氧基}苯甲酸 (400 mg, 1.05 mmol) 中, 然后加入 DMF (6 mL)、DIPEA (0.47 mL) 和 3-氨基-5-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (380 mg, 1.93 mmol)。将该反应在氩气下搅拌 72 小时, 然后溶解在饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 内。分离出有机层, 用饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。通过柱色谱法纯化, 用 1:1 - 2:1 乙酸乙酯:己烷洗脱, 获得了本标题化合物 (500 mg, 85%), 为泡沫状物。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>):

1.37 (d, 3H), 1.62 (s, 9H), 2.54 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.52 (brs, 1H); *m/z* 558 (M-H)<sup>-</sup>

### 3-氨基-5-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯



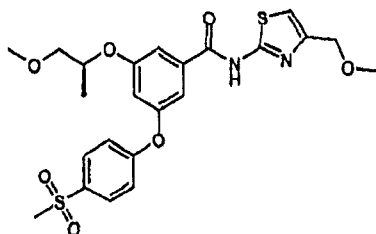
于 0°C 将 5-甲基-1*H*-吡唑-3-胺 (800 mg, 8.25 mmol) 溶解在 DMF (10 mL) 中, 用氢氧化钠 (336 mg, 8.25 mmol) 处理, 然后再搅拌 30 分钟。然后用 5 分钟通过注射器缓慢地加入温热的二碳酸二叔丁酯 (1.80 g, 8.25 mmol), 让该反应温热至室温, 并再搅拌 1 小时。将该反应置于饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL) 内。

然后干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并蒸发。通过柱色谱法纯化 (用 1:1 乙酸乙酯:己烷至 100%乙酸乙酯洗脱), 获得了本标题化合物 (380 mg, 23%), 为无色油状物。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.62 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3.87 (br. s, 2H), 5.60 (s, 1H)

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]氧基]苯甲酸的合成描述在上面的实施例 11 中。

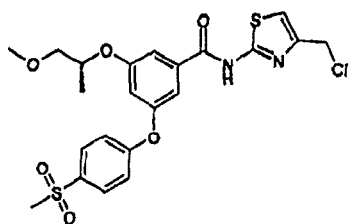
实施例 16: 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-[4-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]苯甲酰胺



向 *N*-[4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]苯甲酰胺 (280 mg; 0.55 mmol) 在甲醇 (5 mL) 内的搅拌着的溶液中加入甲醇钠 (1.1 mmol; 2.0 当量; 25%重量在甲醇中的溶液), 将该反应混合物加热至  $50^\circ\text{C}$ , 并搅拌过夜。将该反应混合物真空浓缩, 通过色谱法纯化 (用 50-70%乙酸乙酯:异己烷洗脱), 获得了本标题化合物 (71mg; 26%)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.21 (d, 3H), 2.50 (2s, 6H, 被水峰部分遮蔽), 3.21 (s, 3H), 3.43-3.54 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.69 (br s, 1H);  $m/z$  507 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 505 ( $\text{M}-\text{H}^-$ )

*N*-[4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]苯甲酰胺

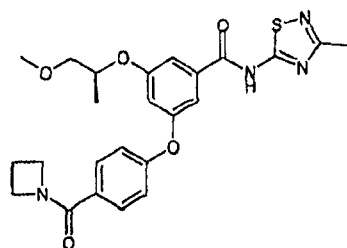


向 3-((1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-([4-(甲基磺酰基)苯基]氧基)苯甲酸 (1.0 mmol) 在 DCM (10 mL) 内的搅拌着的溶液中滴加 1 滴 DMF 和草酰氯 (2.0mmol; 2.0 当量)。将该反应混合物在室温于氩气下搅拌 2 小时, 任何真空浓缩, 与 DCM 共沸。将残余物溶解在 DCM 中, 加入在 DCM 中的 4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-胺 (1.0 mmol) 以及 DIPEA (2.5 mmol) 和二甲基氨基吡啶 (0.1 mmol)。将所得混合物在氩气下于室温搅拌 13 小时, 然后真空浓缩, 通过色谱法纯化 (用 50 - 60% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱), 获得了本标题化合物 (53% 产率)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.3 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H) 3.45 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.80 (br s, 1H)

3-((1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基)-5-([4-(甲基磺酰基)苯基]氧基)苯甲酸的合成描述在上面的实施例 11 中。

实施例 17: 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺

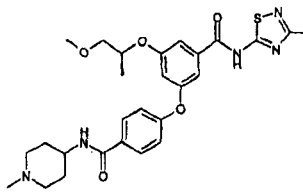
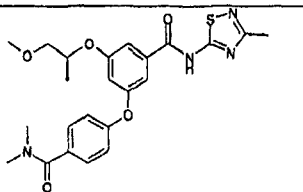


向 4-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(3-甲基-1,2,4-

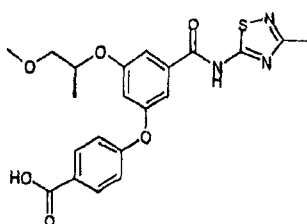
噻二唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸(300 mg)、HATU(336 mg)和氮杂环丁烷盐酸盐(190 mg)在DMF(5 mL)内的悬浮液中加入DIPEA(0.68 mL),并将该混合物在室温搅拌16小时。加入水(75 mL),并将该混合物用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。将合并的有机萃取液用1M盐酸(25 mL)、饱和氢氧化钠水溶液(25 mL)、盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),并蒸发至残余物,通过硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯作为洗脱剂,获得了所需化合物(190 mg)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 13.35 (s, 1H); *m/z* 483 (M+H)<sup>+</sup>

以类似方式,还制得了实施例17a和17b。

实施例	结构	<i>m/z</i>	NMR
17a		540 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.25 (d, 3H), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.95-2.0 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.2 (d, 1H)
17b		471 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.25 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 2H) 和 7.55 (s, 1H)

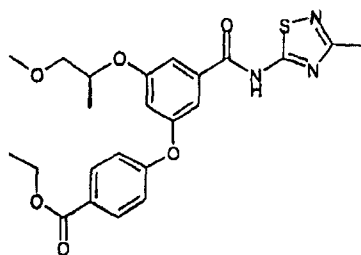
4-({3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[3-甲基-1,2,4-噻二唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸



将 4-({3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(3-甲基-1,2,4-噻二唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸乙酯 (1.3g) 在 THF (40 mL) 中的溶液加到氢氧化锂一水合物 (310 mg) 在水 (20 mL) 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌 16 小时, 并真空除去 THF。用 1M 盐酸 (6.9 mL) 将水层酸化, 并过滤出固体沉淀, 用水洗涤, 并真空干燥, 获得了所需化合物 (1.12 g)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 2H);  $m/z$  444 (M+H) $^+$

4-({3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(3-甲基-1,2,4-噻二唑-2-基氨基)羰基]苯基}氧基)苯甲酸乙酯

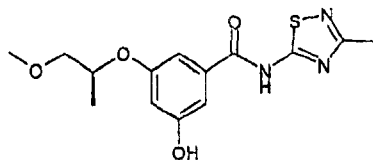


将 3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺 (3.23 g)、4-乙氧基羰基苯基硼酸 (3.63 g)、乙酸铜 (II) (3.63 g)、三乙胺 (6.9 mL) 和新活化的 4Å 分子筛 (12.5 g) 在 DCM (250 mL) 中的溶液在室温于常压下搅拌 2 天。将该反应混合物经由硅藻土过滤, 用 DCM 洗涤 (2×50 mL), 真空除去 DCM, 并将残余油状物在乙酸乙酯 (300 mL) 与 1M 盐酸 (200 mL) 之间分配。分离出乙酸乙酯层, 依次用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 40% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物作为洗脱剂, 获得了所需化合物 (1.35 g)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 10.5 (s, 1H);  $m/z$  472 (M+H) $^+$



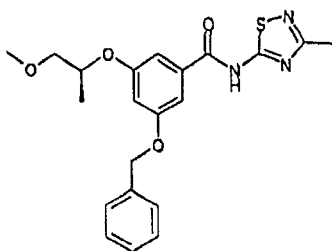
3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺



将 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-{苯基甲氧基}-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺 (9.53 g) 和茴香硫醚 (13.9 mL) 在三氟乙酸 (45 mL) 中的溶液于室温搅拌 16 小时。真空除去三氟乙酸, 并将残余油状物在乙酸乙酯 (100 mL) 与碳酸氢钠水溶液 (300 mL) 之间分配。分离出水层, 用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取, 并将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 50% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物作为洗脱剂, 获得了所需化合物 (4.5 g)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 13.2 (s, 1H); *m/z* 324 (M+H)<sup>+</sup>

3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-{苯基甲氧基}-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺



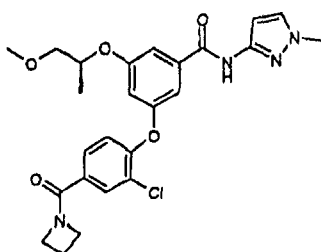
向 3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-{苯基甲氧基}苯甲酸 (15.8 g) 在 DCM (260 mL) 内的溶液中加入草酰氯 (5.24 mL), 然后加入 DMF (1 滴), 并将该混合物在室温搅拌 16 小时。将 DCM 和过量草酰氯真空除去, 将残余油状物溶解在 DCM (50 mL) 中, 在 0-5°C 加到 5-氨基-3-甲基-1,2,4-噻二唑 (6.05 g) 和三乙胺 (14.6 mL)

在 DCM (150 mL) 内的溶液中, 并将该混合物在室温搅拌 16 小时。将 DCM 和过量三乙胺真空除去, 并将残余油状物在乙酸乙酯 (250 mL) 与 1M 盐酸 (150 mL) 之间分配。分离出乙酸乙酯层, 依次用 1M 盐酸、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并蒸发至残余物, 将其通过矾土色谱纯化, 用乙酸乙酯作为洗脱剂, 然后通过硅胶色谱纯化, 使用 30% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物作为洗脱剂, 获得了所需化合物 (9.6 g)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 10.7 (s, 1H);  $m/z$  414 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

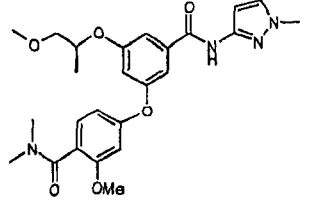
3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸的合成描述在上面的实施例 3 中。

实施例 18: 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氯苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺



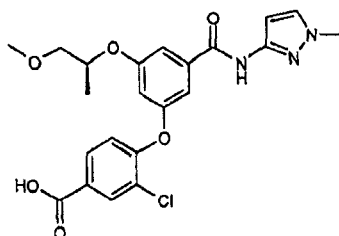
向 3-氯-4-[(3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯基)氧基]苯甲酸 (344 mg)、HATU (366 mg) 和氮杂环丁烷盐酸盐 (88 mg) 在 DMF (10 mL) 内的悬浮液中加入 DIPEA (0.50 mL), 并将该混合物在室温搅拌 24 小时。加入水 (30 mL), 并将该混合物用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 50 - 100% 乙酸乙酯在己烷中的混合物进行梯度洗脱, 获得了所需化合物 (197 mg)。



<b>18e</b>		483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.3 (d, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.6 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 8.5 (b, 1H)
------------	---	------------------------	---

用于制备实施例 18 & 18a-e 的所需酸是如下所述制得的:

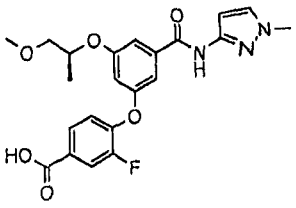
3-氯-4-[(3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯基)氧基]苯甲酸

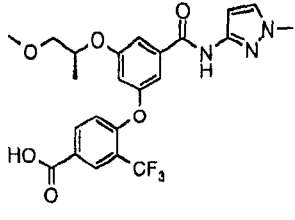
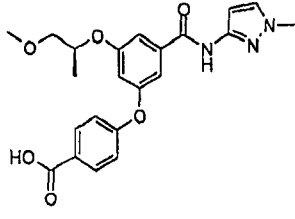
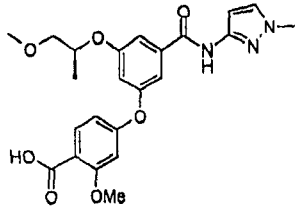


向 3-氯-4-[(3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)苯甲酸甲酯 (2.23 g) 在 THF (58 mL) 内的溶液中加入 1M 氢氧化锂一水合物在水中的溶液 (11.7 mL)。将该混合物在室温搅拌 18 小时, 真空除去 THF。将水层用 2M 盐酸 (5.85 mL) 酸化, 并过滤出固体沉淀, 用水洗涤, 并真空干燥, 获得了所需的酸 (1.87g)。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.4 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H); *m/z* 460 (M+H)<sup>+</sup>

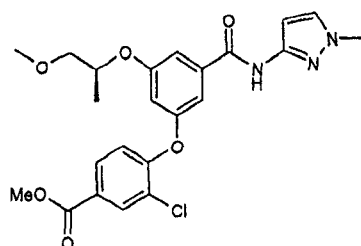
使用类似方法制得了用于合成实施例 18a-e 所必需的酸:

结构	<i>m/z</i>	NMR
	444 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.4 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 10.8 (s, 1H)

	494 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.1(d, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)
	426 (M+H) <sup>+</sup> 424 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0(d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
	456 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.35 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.3 (b, 1H)

实施例 18 & 18a-e 所必需的酯是如下所述制得的:

3-氯-4-(3-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)苯甲酸甲酯



向 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺 (832 mg, 2.72 mmol) 和 3-氯-4-氟苯甲酸甲酯 (504 mg, 2.72 mmol) 在乙腈 (20 mL) 内的溶液中加入碳酸钾 (364 mg, 2.72 mmol), 将该搅拌的混合物在 'Smith Creator Microwave' 中于 160°C 加热 30 分钟。让该混合物返回至室温 and 常压, 过滤并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 0-50% 乙酸乙酯在己烷中的混合物作为洗脱剂, 获得了所需化合物 (1.11 g)。

$m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>

合成实施例 18a - e 所需的酯是用类似方法制得的：

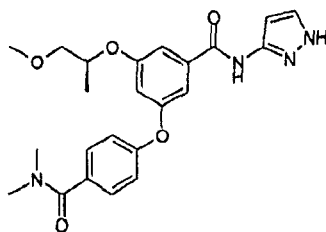
结构 <sup>s</sup>	<i>m/z</i>	NMR
	458 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.3(d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 8.6 (s, 1H)
	508 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 8.1(d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)
	454 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.3 (t, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0(d, 2H), 10.85 (br s, 1H)
	470 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1.3 (d, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.95 (m, 6H), 4.6 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.4 (b, 1H)

<sup>s</sup>用于实施例 18c 的前体是使用 1.2 当量氟代酯在 DMF 中于 150°C 反应 4 小时而制得的。用于实施例 18d-e 的前体是在 DMF 中于 150°C 反应 2 小时而制得的。

用于实施例 18d-e 的前体的制备的 4-氟-2-甲氧基苯甲酸甲酯是根据 WO98/13332 中描述的方法制得的。

3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的合成描述在实施例 3 中。

实施例 19: 3-{4-[(二甲基氨基)羧基]苯氧基}-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺

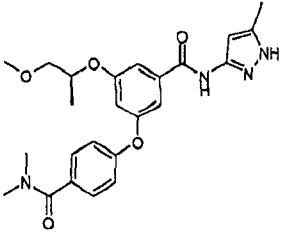
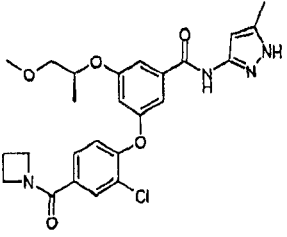


向 4-{3-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(1*H*-吡唑-3-基氨基)羰基]苯氧基}苯甲酸 (280 mg, 0.55 mmol)、HATU (260 mg, 0.685 mmol) 和二甲基胺 (0.345 mL 2.0M 在 THF 中的溶液, 0.685 mmol) 在 DMF (1 mL) 内的悬浮液中加入 DIPEA (0.238 mL, 1.37 mmol), 将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。然后将水加到该反应混合物内, 并且萃取到乙酸乙酯 (3 × 25 mL) 内。将有机层用饱和碳酸氢钠和饱和盐水溶液洗涤, 并干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。将滤液真空浓缩, 通过色谱法纯化残余物 (50 - 100% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物), 获得了白色固体 (95 mg; 40%)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 10.8 (s, 1H). *m/z* 439 (M+H)<sup>+</sup>

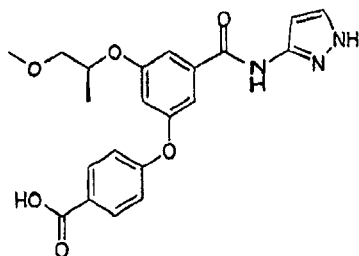
以类似方式, 还制得了实施例 19a-d。

实施例	结构	<i>m/z</i>	NMR
19a		451 (M+H) <sup>+</sup> , 449 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 10.8 (s, 1H), 12.4 (s, br, 1H)
19b		457 (M+H) <sup>+</sup> , 455 (M-H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 12.4 (s br, 1H)

<b>19c</b>		453 (M+H) <sup>+</sup> , 451 (M-H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H)
<b>19d</b>		499 (M+H) <sup>+</sup> , 497 (M-H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.5 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H)

制备实施例 19 和 19a 所需的酸是如下所述制得的:

4-{3-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[ (1H-吡唑-3-基氨基) 羰基] 苯氧基} 苯甲酸

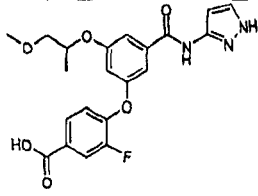
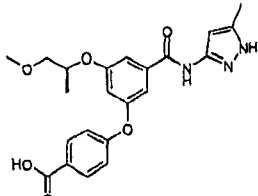
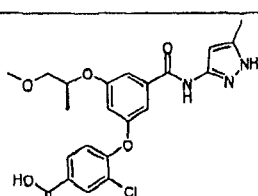


向 3-({3-[4-(乙氧基羰基)苯氧基]-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (1.75 g, 3.25 mmol) 在 THF (16 mL) 和水 (8 mL) 内的溶液中加入 1M 氢氧化钠溶液 (16 mL; 5.0 当量), 让该反应混合物在室温搅拌 16 小时。真空除去 THF, 加入 1M 柠檬酸直至 pH 3-4。过滤出浅黄色沉淀, 并用水洗涤, 获得了浅黄色固体, 将其真空干燥 (1.18g, 71%)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.85 (s, 1H); m/z 412 (M+H)<sup>+</sup>.

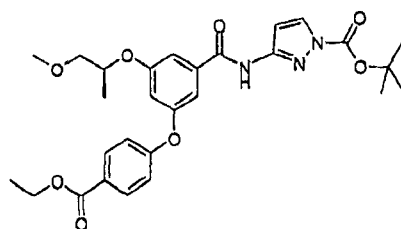


用于制备实施例 19b-d 所需的酸是用类似方式制得的:

结构	m/z	NMR
		<sup>1</sup> H NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 10.8 (brs, 1H)
		<sup>1</sup> H NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 10.7 (s, 1H)
		<sup>1</sup> H NMR (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.4 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)

用于制备实施例 19 和 19a 所需的酯是如下所述制得的:

3-( {3-[4-(乙氧基羰基)苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

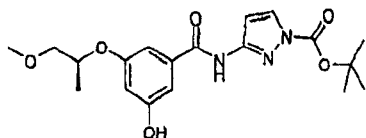


在新活化的 4Å 分子筛粉末(约 1 g)存在下,将 3-( {3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (391 mg, 1 mmol)、4-硼酸苯甲酸乙酯 (388 mg, 2.0 当量)、乙酸铜(II) (363 mg, 2.0 当量)和三乙胺 (0.7 mL; 5.0 当量)在无水中 DCM 中于常压下悬浮 7 小时。将该反应混合物经由硅藻土过滤,用 DCM 洗涤 (×3)。将滤液真空浓缩,置于乙酸乙酯内,用 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和盐水洗涤,并干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。过滤,将滤液真空浓

缩，并通过色谱法纯化（0-50%乙酸乙酯/异己烷），获得了棕色油状物（210 mg, 39%）。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.6 (s, 9H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.5 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.2 (s, br, 1H);  $m/z$  440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

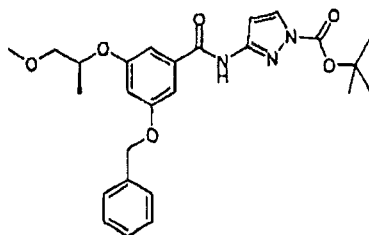
3-（{3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基）-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯



将 3-（{3-（苄氧基）-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基）-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯（23 g, 47.8 mmol）在 THF（140 mL）和乙醇（140 mL）中的溶液抽空，用氮气吹扫（ $\times 3$ ）。加入 10% 披钨碳（2.3 g; 10% w/w），将该反应混合物抽空，最后用氮气吹扫。让该反应混合物在室温于氢气囊下搅拌 16 小时。将 Pd/C 经由硅藻土过滤，把滤液真空浓缩，获得了白色泡沫状物（18 g, 97%）。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.65 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H);  $m/z$  392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

3-（{3-（苄氧基）-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基）-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯



向 3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸 (20.7 g, 65.6 mmol)、HATU (31.2 g, 82.0 mmol) 和 3-氨基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (15.0 g, 82.0 mmol) 在 DMF (30 mL) 内的悬浮液中加入 DIPEA (28.5 mL, 164 mmol), 将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。然后将水 (250 mL) 加到该反应混合物内, 并萃取到乙醚 (3 × 150 mL) 内。将有机层用饱和盐水溶液洗涤, 并干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。将滤液真空浓缩, 残余物在静置时结晶。用异己烷洗涤, 获得了黄色晶体 (23.4 g; 73%)。

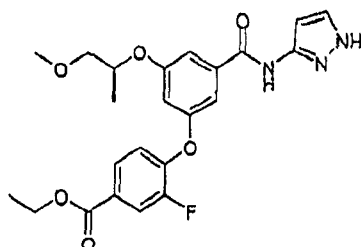
$m/z$  482 (M+H)<sup>+</sup>.

3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸的制备描述在实施例 3 中。

3-氨基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯的制备描述在实施例 14 中。

制备实施例 19b 所需的酯是如下所述制得的:

3-氟-4-[[3-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(1*H*-吡唑-3-基氨基)羰基]苯氧基]苯甲酸乙酯



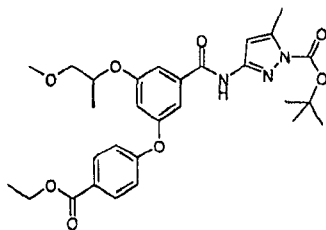
向 3-({3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (587 mg, 1.5 mmol)、碳酸铯 (488 mg, 1.5 mmol) 在 DMA (3 mL) 内的悬浮液中加入 3,4-二氟苯甲酸乙酯 (279 mg, 1.5 mmol)。将该混合物在 110°C 加热 16 小时。将该反应混合物过滤并真空浓缩, 然后将残余物通过硅胶色谱纯化, 用 0-70% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱, 获得了所需化合物, 为黄色油状物 (271 mg, 40%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)

3-({3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯的制备描述在实施例 19 中。

制备实施例 19c 所需的酯是如下所述制得的：

3-({3-[4-(乙氧基羰基)苯氧基]-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯

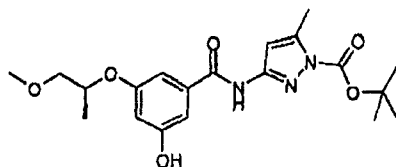


将新活化的 4Å 分子筛 (1.5 g) 加到 3-({3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (1.0 g, 2.47 mmol)、(4-乙氧基羰基苯基)硼酸 (718 mg, 3.7 mmol)、乙酸铜 (II) (672 mg, 3.7 mmol) 和三乙胺 (1.7 mL, 12.3 mmol) 在 DCM (40 mL) 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌 2 天, 然后经由硅藻土过滤并真空除去 DCM。将残余油状物在乙酸乙酯 (35 mL) 与 1*N* 盐酸 (35 mL) 之间分配, 分离出乙酸乙酯层, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (35 mL)、盐水 (35 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发至残余物, 通过硅胶色谱纯化, 用 40-60% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱, 获得了所需化合物, 为橙色油状物 (80mg, 6%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (d, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.6 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.4 (s, 1H)

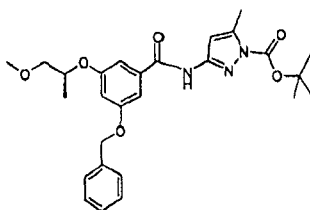
3-({3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯是按照类似于实施例 19 中描述的制备 3-({3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯的方法, 由 3-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-5-[[苯基甲基]氧基]苯甲酸和 3-氨基-5-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯制得的。

3-({3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯



$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55(s, 9H), 3.2-3.3 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.2-3.3 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 11.05 (brs, 1H);  $m/z$  406 (M+H) $^+$ .

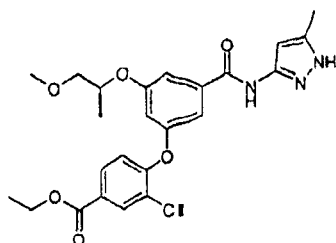
3-({3-(苄氧基)-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯



$^1\text{H NMR } \delta$  ( $d_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 11.15 (brs, 1H);  $m/z$  496 (M+H) $^+$ .

制备实施例 19d 所需的酯是如下所述制得的:

3-氯-4-(3-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-5-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]羰基}苯氧基)苯甲酸乙酯

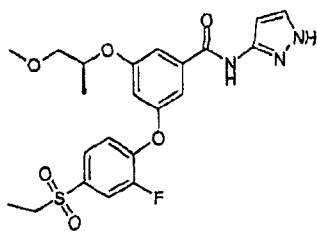


将 3-氯-4-氟苯甲酸乙酯 (242 mg, 1.2 mmol) 加到 3-({3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-

甲酸叔丁酯 (405 mg, 1 mmol) 和碳酸钾 (1 mmol) 在丁腈 (5 mL) 内的悬浮液中。将该混合物置于微波炉中, 在 190°C 加热 2.5 小时。将该反应混合物真空浓缩, 把残余物在乙酸乙酯与水之间分配, 然后用乙酸乙酯 (3×25 mL) 萃取。将有机相干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并真空浓缩。该粗产物混合物 (420mg, 86%) 不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

3-({3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的制备描述在实施例 19c 中。3-氯-4-氟苯甲酸乙酯的制备描述在文献 (*Journal of Fluorine Chemistry*, 1991, 53 (2), 301-305) 中。

实施例 20: 3-[4-(乙基磺酰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺



将 3-({3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (391 mg, 1 mmol)、碳酸铯 (325 mg, 1 mmol) 和 3,4-二氟苯基乙基砜 (206 mg, 1 mmol) 在 DMA (3 mL) 中的悬浮液于 120°C 加热 4 小时。将水 (20 mL) 加到该反应混合物中, 然后萃取到乙酸乙酯 (3 × 30 mL) 内, 用盐水洗涤。将有机相干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 真空浓缩, 通过色谱法纯化残余物 (50 - 100% 乙酸乙酯/异己烷), 获得了白色固体 (120 mg, 25%)。

<sup>1</sup>H NMR δ (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.1 (t, 3H), 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 10.8 (s, br 1H). m/z 477 (M+H)<sup>+</sup>

以类似方法制得了下列实施例。

实施例	结构	<i>m/z</i>	NMR
20a		463 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 10.8 (s, br 1H)
20b		492 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.11 (t, 3H), 1.23 (d, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.35 (假定的 q, 2H, 隐藏在H <sub>2</sub> O下面), 3.46 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.88 (s, br, 1H)
20c		483 (M+H) <sup>+</sup> 481 (M-H) <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H NMR δ (d <sub>6</sub> -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 4.05 (s, br, 2H), 4.35 (s, br, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (app d, 1H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)

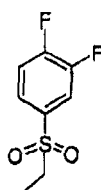
用于实施例 20 和 20a 的制备中的 3-({3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的制备描述在实施例 19 中。

用于实施例 20b 的制备的 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的制备描述在实施例 3 中。

用于实施例 20c 的制备的 3-({3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酰基}氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的制备描述在实施例 19 中。

用于实施例 20 和 20b 的制备中的 3,4-二氟苯基乙基砒是如下所述制得的。

### 3,4-二氟苯基乙基砒



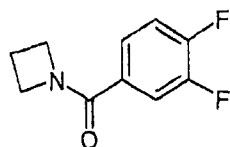
向 3,4-二氟苯基乙基硫化物 (1.50 g) 在 DCM (50 mL) 内的溶液中加入 75% 间氯过苯甲酸 (2.97 g), 并将该混合物在室温搅拌 16 小时。将该混合物依次用饱和碳酸钾 (20 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将所得澄清油状物通过硅胶色谱纯化 (用 0-50% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱), 分离出较快洗脱下来的产物 (0.90 g)。所需的 3,4-二氟苯基乙基砜不用进一步表征而直接使用。

用于实施例 20a 的制备的 3,4-二氟苯基甲基砜是按照类似方法由 3,4-二氟苯基甲基硫化物制得的。

结构	<i>m/z</i>	NMR
		<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 3.05 (s, 3H), 7.2 (q, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H)

用于实施例 20c 的制备的 1-(3,4-二氟苯甲酰基) 氮杂环丁烷是如下所述制得的。

### 1-(3,4-二氟苯甲酰基) 氮杂环丁烷



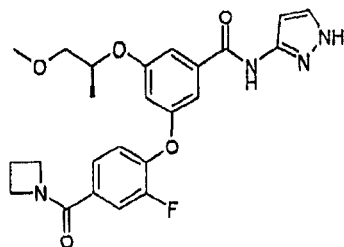
将草酰氯 (1.05 mL, 12.0 mmol) 加到 3,4-二氟苯甲酸 (1.58 g, 10 mmol) 在含有 DMF (1 滴) 的 DCM (50 mL) 内的溶液中。将该反应在在室温搅拌 16 小时, 然后蒸发至干。将残余物再溶解在 DCM (25 mL) 中, 加入氮杂环丁烷盐酸盐 (1.12 g, 12.0 mmol), 然后加



入三乙胺 (4.18 mL, 30.0 mmol)。将该混合物在室温搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。把残余物在乙酸乙酯与 1N 盐酸之间分配, 将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并真空浓缩。将本标题化合物从乙酸乙酯/己烷混合物中结晶, 获得了白色固体结晶 (1.0 g, 51%)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.4 (m, 2H), 4.3 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5 (t, 1H).

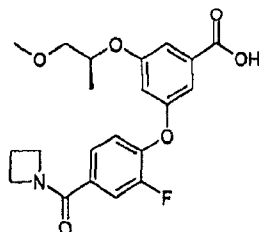
**实施例 21: 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酸-N-1H-吡唑-3-基苯甲酰胺**



向 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酸 (300 mg, 0.75 mmol)、HATU (356 mg, 0.938 mmol) 和 3-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (172 mg, 0.938 mmol) 在 DMF (2 mL) 内的悬浮液中加入 DIPEA (0.326 mL, 1.88 mmol), 将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。然后将水加到该反应混合物中, 萃取到乙酸乙酯 (3 × 25 mL) 内。将有机层用饱和碳酸氢钠和饱和盐水溶液洗涤, 并干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )。将滤液真空浓缩, 获得了橙色油状物。将该油状物溶解在 DCM (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.445 mL, 8.0 当量)。将该反应混合物在室温搅拌 8 小时。将饱和碳酸钠加到该反应混合物内, 分离各相。将有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并真空浓缩, 获得了白色泡沫状物 (26 mg, 7%)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.8 (app s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (app d, 1H), 7.5 (app s, 1H), 9.6 (s, br, 1H).  $m/z$  469 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 467 ( $\text{M}-\text{H}^-$ )

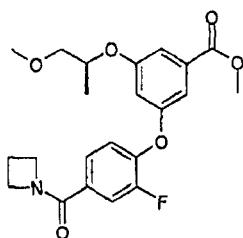
### 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酸



向 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酸甲酯 (400 mg, 1 mmol) 在 THF (6 mL) 和水 (1 mL) 内的溶液中加入 1M 氢氧化钠溶液 (3 mL; 5.0 当量), 让该反应混合物在室温搅拌 3 小时。真空除去 THF, 加入 1M 柠檬酸直至 pH 3-4。加入乙酸乙酯, 并分离各相。将有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 和真空浓缩, 获得了澄清油状物 (305 mg, 79%)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.3 (d, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.5 (d, 1H);  $m/z$  403 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

### 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氟苯氧基]-5-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]苯甲酸甲酯

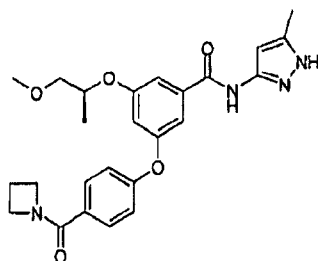


向 3-羟基-5-[(1S)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酸甲酯 (480 mg, 2 mmol) 在 DMA (2 mL) 内的溶液中加入碳酸钾 (552 mg, 4 mmol) 和 1-(3,4-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷 (394 mg, 2 mmol) 在 DMA (2 mL) 中的溶液。将该反应混合物加热至  $110^\circ\text{C}$ , 并搅拌 16 小时。将该反应混合物过滤, 向该反应混合物中加入水 (20 mL)。萃

取到乙酸乙酯内，用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将该溶液干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并真空浓缩，获得了油状物 (400 mg, 48%)。该残余物不用进一步纯化或表征而直接使用。

3-羟基-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]苯甲酸甲酯的制备描述在实施例 11 中。1-(3,4-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷的制备描述在实施例 20c 中。

实施例 22: 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)苯氧基]-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-*N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺



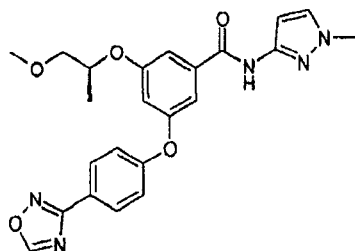
将 3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氯苯氧基]-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-*N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺 (100 mg, 0.2 mmol) 和三乙胺 (0.139 mL, 1 mmol) 在 THF (2.5 mL) 和乙醇 (2.5 mL) 中的溶液抽空，并用氮气吹扫 ( $\times 3$ )。加入 10% w/w 披钨碳 (10 mg)，将该反应混合物抽空并用氢气吹扫。让该反应混合物在室温于氢气下搅拌 48 小时。通过经由硅藻土过滤才除去固体残余物，将该混合物在乙酸乙酯与 1M 盐酸之间分配。将有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，并将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化，使用 0 - 70% 甲醇在乙酸乙酯中的混合物洗脱，获得了产物 (14 mg)。

$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{d}_6$ -DMSO): 1.2 (d, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H 被水峰遮蔽), 3.5 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 10.7 (s, 1H), 12.1 (s br, 1H).  $m/z$  465 (M+H) $^+$ , 463 (M-H) $^+$

3-[4-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-2-氯苯氧基]-5-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-*N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺的制备描述在实施

例 19d 中。

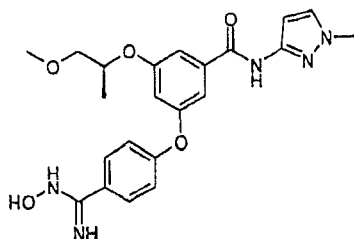
实施例 23: 3-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) -5-[4-(1,2,4-噁二唑-3-基) 苯氧基] 苯甲酰胺



将 3-{4-[ (羟基氨基) (亚氨基) 甲基] 苯氧基}-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺置于原甲酸三甲酯 (3 mL) 内, 加入 2 滴  $\text{BF}_3$ ·乙醚合物。将所得溶液在 CEM 探测微波炉中于  $55^\circ\text{C}$  加热 80 分钟。减压除去挥发物, 将所得油状物通过硅胶色谱纯化, 用 0 - 100% 乙酸乙酯在异己烷中的混合物洗脱, 获得了所需化合物, 为白色泡沫状物 (295 mg)。

$^1\text{H NMR}$   $\delta(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$  1.23 (d, 3H), 3.40 - 3.58 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.71 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 9.65 (s, 1H), 10.82 (s, 1H);  $m/z$  450 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

3-{4-[ (羟基氨基) (亚氨基) 甲基] 苯氧基}-5-[ (1S) -2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺



将羟基胺 (50% w/w 溶液, 1 mL) 加到 3-(4-氟基苯氧基)-5-[ (1S) -2-甲氧基-(1-甲基乙基) 氧基]-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯甲酰胺 (300 mg, 0.74 mmol) 在乙醇 (3 mL) 内的溶液中, 让该混合物在

室温搅拌 18 小时。真空除去挥发物，获得了所需化合物，为无色泡沫状物 (325 mg)。

$m/z = 440 (M+H)^+$

3-(4-氰基苯氧基)-5-[(1*S*)-2-甲氧基-(1-甲基乙基)氧基]-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺描述在实施例 6 中。

### 生物试验:

式 (I) 化合物的生物作用可以通过下列方法测试:

#### (1) 酶活性

重组人胰腺 GLK 的酶活性可以通过培养 GLK、ATP 和葡萄糖来测定。产物 (即 G-6-P) 形成的速率可以通过将该试验与 G-6-P 脱氢酶、NADP/NADPH 体系偶联并测定 340nm 下光密度随着时间的线性增加来测定 (Matschinsky 等人 1993)。化合物对 GLK 的激活可以使用该试验，在或不在 GLKRP 存在下来评估，如 Brocklehurst 等人所述 (Diabetes 2004, 53, 535-541)。

#### 重组 GLK 和 GLKRP 的制备

人 GLK 和 GLKRP cDNA 通过 PCR，分别由人胰腺和肝脏 mRNA，利用 Sambrook, Fritsch & Maniatis, 1989 中所述的建立的技术来获得。按照 Tanizawa 等 1991 和 Bonthron, D. T.等 1994 (后者在 Warner, J. P. 1995 修正) 中所述的 GLK 和 GLKRP cDNA 序列设计 PCR 引物。

#### 在 Bluescript II 载体中克隆

使用 pBluescript II (Short 等人 1998) 将 GLK 和 GLKRP cDNA 克隆在大肠杆菌中，pBluescript II 是类似于 Yanisch-Perron C 等 (1985) 所用的重组克隆载体体系，包含带有含多个独特限制位点的多连接体 DNA 片段的 *colEI*-基复制子，侧面具有噬菌体 T3 和 T7 启动子序列；复制的丝状噬菌体源和氨苄青霉素耐药性标记基因。

## 转化

大肠杆菌转化一般通过电穿孔来进行。菌株 DH5a 或 BL21 (DE3) 的 400 ml 培养物在 L-肉汤中生长至 OD 600 为 0.5 且通过在 2,000g 下离心来收获。细胞用冰冷的去离子水洗涤 2 次, 再次悬浮在 1ml 10% 甘油中并以等份试样保存在 -70°C。连接混合物用 Millipore V series™ 膜 (0.0025mm) 孔径) 脱盐。40ml 的细胞与 1ml 的连接混合物或质粒 DNA 在冰上在 0.2cm 电穿孔比色杯中培养 10 分钟, 并且随后利用 Gene Pulser™ 仪 (BioRad) 在  $0.5\text{kVcm}^{-1}$ , 250mF 下加脉冲。在补充有 10 mg/ml 四环素或 100 mg/ml 氨苄青霉素的 L-琼脂上选择转化体。

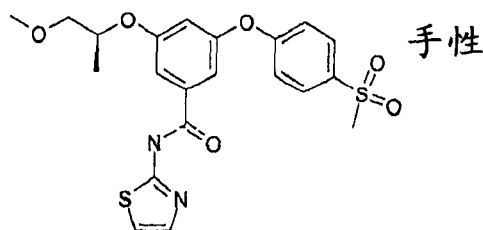
## 表达

GLK 由载体 pTB375NBSE 在大肠杆菌 BL21 细胞中表达, 产生重组蛋白, 该重组蛋白含有与 N-末端蛋氨酸紧邻的 6-His 标记。或者, 另一种适当的载体是 pET21 (+) DNA, Novagen, 登记号 697703。该 6-His 标记用于重组蛋白在填充有购自 Qiagen (cat no 30250) 的镍-次氨基三乙酸琼脂糖的柱上纯化。

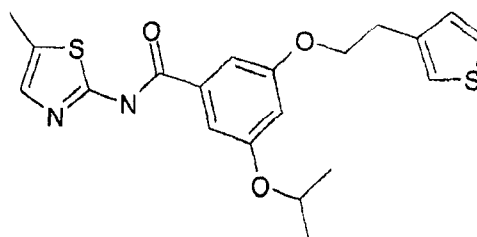
GLKRP 由载体 pFLAG CTC (IBI Kodak) 在大肠杆菌 BL21 细胞中表达, 生成重组蛋白, 该重组蛋白含有 C-末端 FLAG 标记。该蛋白首先通过 DEAE 琼脂糖离子交换纯化, 随后利用 FLAG 标记在购自 Sigma-Aldrich (登记号 A1205) 的 M2 抗-FLAG 免疫亲和性柱上进行最后纯化。

## (2) 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)

口服葡萄糖耐量试验是用意识清醒的 Zucker 肥胖 fa/fa 大鼠 (12 - 13 周龄或更大) 进行的, 在试验开始之前, 给大鼠喂养高脂肪饮食 (45% 千卡脂肪) 至少 2 周。在用于试验之前, 将动物禁食 2 小时。在口服给予葡萄糖溶液 120 分钟之前, 将测试化合物或载体以 2 g/kg 体重的剂量给药。血糖水平是用 Accucheck 葡萄糖测量仪从尾血样测定的, 所述血样是在给予葡萄糖之前和之后 (60 分钟的时间) 的不同时间点采集的。产生血糖水平的时间曲线, 计算 120 分钟的曲线下面积 (AUC) (给予葡萄糖的时间是时间 0)。使用在载体对照组中的 AUC 为 0 抑制百分比, 来确定抑制百分比。



实施例 11b



实施例 II107

对于葡糖激酶，本发明化合物一般具有激活活性，并且  $EC_{50}$  小于约 500nM。例如，实施例 11b 的  $EC_{50}$  为 30nM。

实施例 11b 和 WO 03/015774 中的实施例 II107 一般具有类似的  $EC_{50}$  值。然而，实施例 11b 具有优良的口服生物利用度，并且在 10 mg/kg 表现出 29% OGTT 活性，但是 WO 03/015774 中的实施例 II107 在 10 mg/kg 没有活性。

#### 参考文献

- 1 Printz, R. L., Magnuson, M. A.和 Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition 13, 463-96
- 2 DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes 37, 667-87
- 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J.和 Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine 328, 697-702
- 4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T.和 Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology 58, 171-86
- 5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P.和 Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation 98, 1755-61
- 6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M.和 Barbetti, F. (2002) Diabetes 51, 1240-6

- 6a Gloyn, A.L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P., Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C., Buettger, C., Magnuson, M.A., Matschinsky, F.M., 和 Hattersley, A.T.; *Diabetes* 52: 2433-2440
- 7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M.和 Herold, K. C. (1998) *New England Journal of Medicine* 338, 226-30
- 8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L.和 Dohm, G. L. (1995) *Hormone & Metabolic Research* 27, 19-22
- 9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M.和 Connelly, S. (2001) *Diabetes* 50, 2287-95
- 10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A.和 Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes* 50, 622-9
- 11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F.和 Valera, A. (1996) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 7225-30
- 12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. 和 Guinovart, J. J. (1999) *Journal of Biological Chemistry* 274, 31833-8
- 13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L.和 Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* 24, 1882-7
- 14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P.和 Blazquez, E. (2002) *Journal of Neurochemistry* 80, 45-53
- 15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A.和 Levin, B. E. (2000) *Diabetes* 49, 693-700
- 16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P.和 Blazquez, E. (2000) *Journal of Neurochemistry* 74, 1848-57
- 17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T.和 Mobbs, C. V. (1999) *Diabetes* 48, 1763-1772
- 18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H.和 Pipeleers, D. G.



- ( 2001 ) *Diabetes* 50, 1-11
- 19 Levin, B. E. ( 2001 ) *International Journal of Obesity* 25, supp 5, S68-S72
- 20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B.和 Blazquez, E. ( 1996 ) *Journal of Neurochemistry* 66, 920-7
- 21 Mobbs, C. V., Kow, L. M.和 Yang, X. J. ( 2001 ) *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism* 281, E649-54
- 22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A.和 Routh, V. H. ( 1999 ) *American Journal of Physiology* 276, R1223-31
- 23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D.和 Ashford, M. L. ( 1997 ) *Nature* 390, 521-5
- 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H.和 Ashford, M. L. ( 2000 ) *Nature Neuroscience* 3, 757-8
- 25 Levin, B. E.和 Dunn-Meynell, A. A. ( 1997 ) *Brain Research* 776, 146-53
- 26 Levin, B. E., Govek, E. K.和 Dunn-Meynell, A. A. ( 1998 ) *Brain Research* 808, 317-9
- 27 Levin, B. E., Brown, K. L.和 Dunn-Meynell, A. A. ( 1996 ) *Brain Research* 739, 293-300
- 28 Rowe, I. C., Boden, P. R.和 Ashford, M. L. ( 1996 ) *Journal of Physiology* 497, 365-77
- 29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y.和 Shiraishi, T. ( 1985 ) *Life Sciences* 37, 2475-82
- 30 Kurata, K., Fujimoto, K.和 Sakata, T. ( 1989 ) *Metabolism: Clinical & Experimental* 38, 46-51
- 31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H.和 Fukagawa, K. ( 1986 ) *Physiology & Behavior* 37, 615-20
- 32 Jetton T.L., Liang Y., Pettepher C.C., Zimmerman E.C., Cox F.G., Horvath K., Matschinsky F.M., 和 Magnuson M.A., *J. Biol. Chem.*, Feb 1994; 269: 3641-3654 .
- 33 Reimann F.和 Gribble F. M., *Diabetes* 2002 51: 2757-2763
- 34 Cheung A. T., Dayanandan B., Lewis J. T., Korbitt G. S., Rajotte

**R. V., Bryer-Ash M., Boylan M. O., Wolfe M. M., Kieffer T. J.,  
*Science*, Vol 290, Issue 5498, 1959-1962, 8 December 2000**