

[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 200780050654.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/17 (2006.01)

C07C 229/40 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年1月27日

[11] 公开号 CN 101636155A

[22] 申请日 2007.11.26

[21] 申请号 200780050654.3

[30] 优先权

[32] 2006.11.29 [33] US [31] 60/867,695

[86] 国际申请 PCT/US2007/085543 2007.11.26

[87] 国际公布 WO2008/067257 英 2008.6.5

[85] 进入国家阶段日期 2009.7.29

[71] 申请人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 A·J·索尔斯 J·高

T·M·汉森 R·R·尹加

P·R·金 B·X·刘 Z·裴

V·叶 G·赵 Z·辛

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

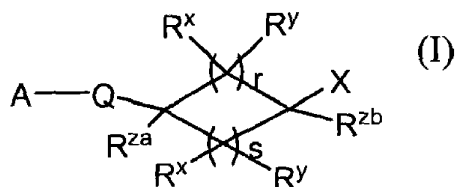
权利要求书 13 页 说明书 105 页

[54] 发明名称

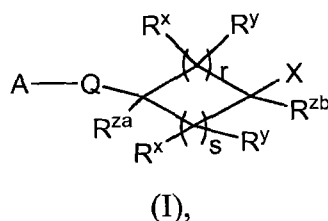
二酰甘油 O-酰基转移酶 1 型酶的抑制剂

[57] 摘要

式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合。式(I)的药物组合物及治疗或预防代谢疾病或病症的相关方法。



1. 一种具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合



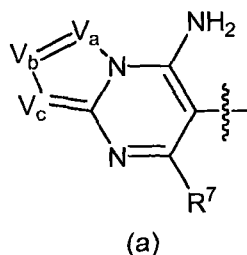
其中

Q 为任选用 1、2 或 3 个由 T 表示的取代基取代的苯基或单环杂芳基，其中各个 T 独立为烷基、烯基、炔基、卤素、-CN、-NO₂、-OR¹、-OC(O)(R²)、-N(R^w)(R¹)、-N(R^w)C(O)(R¹)、-N(R^w)-C(O)O(R¹)、-N(R^w)-C(O)N(R¹)₂、-N(R^w)-S(O)₂(R²)、-C(O)O(R¹)、-C(O)N(R^w)(R¹)、-C(O)R¹、-SR¹、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-S(O)₂N(R^w)(R¹)、-(CR^gR^h)_t-CN、-(CR^gR^h)_t-NO₂、-(CR^gR^h)_t-OR¹、-(CR^gR^h)_t-OC(O)(R²)、-(CR^gR^h)_t-N(R^w)(R¹)、-(CR^gR^h)_t-N(R^w)C(O)(R¹)、-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-C(O)O(R¹)、-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-C(O)N(R¹)₂、-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-S(O)₂(R²)、-(CR^gR^h)_t-C(O)O(R¹)、-(CR^gR^h)_t-C(O)N(R^w)(R¹)、-(CR^gR^h)_t-C(O)R¹、-(CR^gR^h)_t-SR¹、-(CR^gR^h)_t-S(O)R²、-(CR^gR^h)_t-S(O)₂R²、-(CR^gR^h)_t-S(O)₂N(R^w)(R¹)或卤代烷基；或者，两个相邻的 T 取代基与它们结合的碳原子一起形成选自苯基、杂环和杂芳基的单环，其中各环任选进一步用 1、2 或 3 个选自氧代、烷基、烯基、炔基、卤素、-CN、-NO₂、-OR¹、-OC(O)(R²)、-N(R^w)(R¹)、-N(R^w)C(O)(R¹)、-N(R^w)-C(O)O(R¹)、-N(R^w)-C(O)N(R¹)₂、-N(R^w)-S(O)₂(R²)、-C(O)O(R¹)、-C(O)N(R^w)(R¹)、-C(O)R¹、-SR¹、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-S(O)₂N(R^w)(R¹)、-(CR^gR^h)_t-CN、-(CR^gR^h)_t-NO₂、-(CR^gR^h)_t-OR¹、-(CR^gR^h)_t-OC(O)(R²)、-(CR^gR^h)_t-N(R^w)(R¹)、-(CR^gR^h)_t-N(R^w)C(O)(R¹)、-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-C(O)O(R¹)、

$-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-N}(\text{R}^{\text{w}})\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-N}(\text{R}^{\text{w}})\text{-S}(\text{O})_2(\text{R}^2)$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^1)$ 、 $-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{w}})(\text{R}^1)$ 、 $-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-C}(\text{O})\text{R}^1$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-SR}^1$ 、 $-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{gR}^{\text{h}}})_t\text{-S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{w}})(\text{R}^1)$ 和卤代烷基的取代基取代；

A 为苯基或选自杂芳基和杂环的 4-、5-、6-或 7-元单环，其中各个 A 独立未取代或进一步用 1、2、3、4 或 5 个由 R^{a} 表示的取代基取代， R^{a} 选自氧代、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{w}})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、卤代烷基、 G^1 、 $-(\text{CR}^{\text{eR}^{\text{f}}})_q\text{-G}^1$ 、 $-\text{Y}^1\text{-Y}^3$ 、 $-\text{Y}^1\text{-(CR}^{\text{eR}^{\text{f}}})_q\text{-Y}^3$ 、 $-\text{Y}^1\text{-(CR}^{\text{eR}^{\text{f}}})_q\text{-Y}^2\text{-Y}^3$ 和 $-\text{Y}^1\text{-(CR}^{\text{eR}^{\text{f}}})_q\text{-Y}^2\text{-(CR}^{\text{eR}^{\text{f}}})_q\text{-Y}^3$ ；或者

A 为式(a)



其中

V_a 为 $\text{C}(\text{R}^4)$ ， V_b 为 N 或 $\text{C}(\text{R}^5)$ ，并且 V_c 为 N；或者

V_a 为 N， V_b 为 $\text{C}(\text{R}^5)$ ，并且 V_c 为 N 或 $\text{C}(\text{R}^6)$ ；

R^4 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^d)$ 或杂环，

R^5 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环；

R^6 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环；或者

R^4 和 R^5 与它们结合的碳原子一起形成未取代或进一步用 1、2、3 或 4 个选自烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 和卤代烷基的取代基取代的苯基环；

R^7 为氢、烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 或卤代烷基；

G^1 为环烷基、环烯基、杂环、杂芳基或芳基；

Y^1 和 Y^2 在各出现处分别独立为 O、S、S(O)、S(O)₂、N(R^w)、-C(O)、-OC(O)-、-N(R^w)C(O)-、-N(R^w)S(O)₂-、-N(R^w)C(O)N(R^w)-、-OC(O)N(R^w)-、-N(R^w)C(O)O-、-C(O)O-、-C(O)N(R^w)-或-S(O)₂N(R^w)-；其中 -OC(O)-、-N(R^w)C(O)-、-N(R^w)S(O)₂-、-N(R^w)C(O)N(R^w)-、-OC(O)N(R^w)-、-N(R^w)C(O)O-、-C(O)O-、-C(O)N(R^w)-和-S(O)₂N(R^w)-部分的右侧连接到-(CR^eR^f)_q-或 Y^3 ；

Y^3 在各出现处独立为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烯基、杂环、杂芳基或芳基；

r 和 s 独立为 1 或 2；

X 为 X^1 、-(CR^kR^m)_u- X^1 、-(CR^kR^m)_u-C(O)- X^2 或 -C(O)- X^2 ，

X^1 在各出现处独立为杂环或杂芳基；

X^2 在各出现处独立为杂芳基、杂环、-OR¹¹、-N(R^w)(R³)、-N(R^w)-(CRⁿR^q)_w-C(O)OR¹¹、-N(R^w)-(CRⁿR^q)_w-OR¹¹ 或 -N(R^w)-(CRⁿR^q)_w-S(O)₂R¹²；

R^{11} 在各出现处独立为氢、烷基、卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；

R^{12} 在各出现处为烷基、卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；

其中由 G^1 、 Y^3 、 X^1 、 X^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 和 R^{12} 表示的环烯基、环烷基、杂环、杂芳基、芳基、芳基烷基的芳基部分和杂芳基烷基的杂芳基部分分别任选进一步用 1、2、3、4 或 5 个选自烷基、烯基、炔基、卤素、氧代、亚乙二氧基、亚甲二氧基、-CN、-NO₂、-OR¹、-OC(O)(R²)、-N(R^w)(R¹)、-N(R^w)C(O)(R¹)、-N(R^w)-C(O)O(R¹)、-N(R^w)-S(O)₂(R²)、-C(O)O(R¹)、-C(O)N(R^w)(R¹)、-C(O)R¹、-SR¹、-S(O)R²、-S(O)₂R²、-S(O)₂N(R^w)(R¹)、卤代烷基、-(CR^gR^h)_v-CN、-(CR^gR^h)_v-NO₂、-(CR^gR^h)_v-OR¹、-(CR^gR^h)_v-OC(O)(R²)、-(CR^gR^h)_v-N(R^w)(R¹)、-(CR^gR^h)_v-N(R^w)C(O)(R¹)、-(CR^gR^h)_v-N(R^w)-C(O)O(R¹)、-(CR^gR^h)_v-N(R^w)-S(O)₂(R²)、-(CR^gR^h)_v-C(O)O(R¹)、

$-(\text{CR}^g\text{R}^h)_v\text{-C(O)N(R}^w)(\text{R}^1)$ 、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_v\text{-C(O)R}^1$ 、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_v\text{-SR}^1$ 、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_v\text{-S(O)R}^2$ 、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_v\text{-S(O)}_2\text{R}^2$ 、 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_v\text{-S(O)}_2\text{N(R}^w)(\text{R}^1)$ 和卤代烷基的取代基取代;

q 、 t 、 u 、 v 和 w 在各出现处分别独立为1、2、3、4、5或6;

R^3 为氢、烷基、卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{C(O)OR}^1$ 、杂环或杂芳基,其中杂芳基通过环碳原子连接到氮原子,杂环和杂芳基任选进一步用1或2个选自烷基、卤素、卤代烷基、 $-\text{C(O)OR}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 和 $-\text{N(R}^w)(\text{R}^1)$ 的取代基取代;

R^b 、 R^d 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 R^w 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^k 、 R^m 、 R^n 、 R^q 和 R^1 在各出现处独立为氢、烷基或卤代烷基;

R^c 和 R^2 在各出现处独立为烷基或卤代烷基;并且

R^f 在各出现处独立为氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O(烷基)}$ 或 $-\text{O(卤代烷基)}$ 。

2. 权利要求1的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合,其中 X 为 $-(\text{CR}^k\text{R}^m)_u\text{-C(O)-X}^2$ 或 C(O)-X^2 。

3. 权利要求1的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合,其中 X 为 $-(\text{CR}^k\text{R}^m)_u\text{-C(O)-X}^2$, Q 为任选进一步用1、2或3个 T 取代的苯基。

4. 权利要求1的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合,其中

X 为 $-(\text{CR}^k\text{R}^m)_u\text{-C(O)-X}^2$;

Q 为任选进一步用1、2或3个 T 取代的苯基;

A 为任选进一步用1、2、3、4或5个由 R^a 表示的取代基取代的苯基;并且

r 和 s 为2。

5. 权利要求1的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合,其中

X 为 $-(\text{CR}^k\text{R}^m)_u\text{-C(O)-X}^2$;

Q 为任选进一步用 1、2 或 3 个 T 取代的苯基；

r 和 s 为 2，并且

A 为任选进一步用 1、2、3、4 或 5 个由 R^a 表示的取代基取代的 5-或 6-元单环杂芳基。

6. 权利要求 1 的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合，其中

X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ，

Q 为任选进一步用 1、2 或 3 个 T 取代的苯基；

r 和 s 为 2，并且

A 为式(a)。

7. 权利要求 1 的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合，其中

X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ，

Q 为任选进一步用 1、2 或 3 个 T 取代的单环杂芳基；

r 和 s 为 2，并且

A 为任选进一步用 1、2、3、4 或 5 个由 R^a 表示的取代基取代的苯基。

8. 权利要求 1 的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合，其中

X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ，

Q 为任选进一步用 1、2 或 3 个 T 取代的单环杂芳基；

r 和 s 为 2，并且

A 为任选进一步用 1、2、3、4 或 5 个由 R^a 表示的取代基取代的 5-或 6-元单环杂芳基。

9. 权利要求 1 的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合，其中

X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ，

Q 为任选进一步用 1、2 或 3 个 T 取代的单环杂芳基；

r 和 s 为 2, 并且

A 为式(a)。

10. 权利要求 1 的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合, 所述化合物选自:

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-羟基乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式[4-(4-{3-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式{4-[4-(3-{[2-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲氧基}-4-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式{4-[4-(4-[2-(三氟甲氧基)苄基]-3-{[2-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式{4-[4-(3-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(3-苯氧基丙氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[3-(4-苯氧基丁氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式{4-[4-(3-{[2-(二氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(环戊基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

- 反式(4-{4-[3-(环丁基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(环己基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸乙酯;
- 反式(4-{4-[5-(环丁基甲氧基)-1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(苜基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(环戊基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式{4-[4-(3-{[4-(三氟甲基)苜基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基}环己基]乙酸};
- 反式[4-(4-{3-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;
- 反式{4-[4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基}环己基}乙酸;
- 反式[4-(4-{5-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]-1-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]-1H-吡唑-3-基}苯基)环己基]乙酸;
- 反式 N-甲基-N-[(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰基]甘氨酸;
- 反式(4-{4-[3-(环丁基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式 2-(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)-N-羟基乙酰胺;
- 反式(4-{4-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[4-溴-3-(环丁基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式 N-羟基-2-(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰胺;

反式 N-(甲基磺酰基)-2-(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰胺;

反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸;

反式{4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[4-溴-3-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-羟基乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸乙酯;

反式 N-甲基-N-[(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰基]甘氨酸甲酯;

反式[4-(4-{3-[(6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并吡喃-4-基)甲氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式 N-2H-四唑-5-基-2-(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰胺;

反式{4-[4-(3-{[2-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸甲酯;

反式 5-{4-[4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)环己基]苯基}-1H-吡唑-3-甲酸乙酯;

反式[4-(4-{3-[(2-羟基环己基)氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式{4-[4-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(环己基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯;

反式[4-(4-{2-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;

反式2-甲基-N-[(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰基]丙氨酸;

反式{4-[4-(4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[4-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式{4-[4-(2-{[2-(三氟甲基)苯基]氨基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]环己基}乙酸;

反式[4-(4-{2-[(3,5-二氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式(4-{4-[3-(环戊基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯;

反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸乙酯;

反式[4-(4-{2-[(2-氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式(4-{4-[1,2-双(环丁基甲基)-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸;

反式{4-[4-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(环戊基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯;

反式(4-{4-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;

- 反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸甲酯;
- 反式[4-(4-{2-[(2-甲基苯基)氨基]-1,3-噁唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;
- 反式[4-(4-{2-[(4-氯苯基)氨基]-1,3-噁唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;
- 反式[4-(4-{2-[(3-氯苯基)氨基]-1,3-噁唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;
- 反式(4-{4-[3-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;
- 反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[2-(甲酰基氨基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;
- 反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸酰胺;
- 反式(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;
- 反式 2-甲基-N-[(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰基]丙氨酸叔丁酯;
- 反式(4-{4-[2-(甲酰基氨基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式[4-(4-{2-[(2-氟苯基)氨基]-1,3-噁唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;
- 反式{4-[4-(4-溴-3-[(2R)-3-羟基-2-甲基丙基]氧基)-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸乙酯;
- [4-(4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)环己基]乙酸;
- (4-{4'-[({2-氟-5-(三氟甲基)苯基}氨基)羰基]氨基]-1,1'-联苯-4-基}环己基)乙酸;
- [4-(4-吡嗪-2-基苯基)环己基]乙酸;
- (4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]苯基}环己基)乙酸;

- 3-(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)丙酸;
- 2-{4-[4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]环己基}丙酸;
- 反式{4-[4-(7-氨基-3-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;
- {4-[4-(7-氨基-5-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;
- 反式(4-{4-[7-氨基-2-(甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式{4-[4-(7-氨基-2-噻吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;
- 反式{4-[4-(7-氨基-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;
- 反式{4-[4-(7-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;
- 反式{4-[4-(5-氨基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸乙酯;
- 反式(4-{4-[7-氨基-2-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式{4-[4-(7-氨基-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;
- 反式{4-[4-(7-氨基-2-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;
- 反式 2-{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}-N-甲基乙酰胺;
- 反式 2-{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酰胺;
- 反式{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;

{4-[5-(5-{2-(三氟甲氧基)苄基}氧基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基]环己基}乙酸;

反式{4-[4-(7-氨基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;

反式 3-({4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮; 和

反式 5-({4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。

11. 一种治疗疾病的方法, 所述疾病选自 2 型糖尿病、肥胖症、血浆甘油三酯升高、代谢综合征、非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪肝病, 所述方法包括给予需要的受试者权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的步骤。

12. 权利要求 11 的方法, 所述方法进一步包括与一种或多种选自非诺贝特、利莫纳班、西布曲明、奥利司他、烟酸和抑制素的药剂共同给药的步骤。

13. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物与药学上可接受的载体的组合。

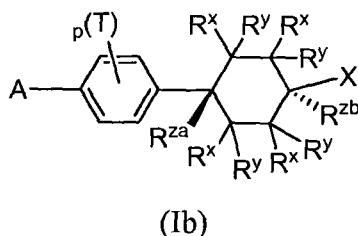
14. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、一种或多种选自非诺贝特、利莫纳班、西布曲明、奥利司他、抑制素和烟酸的药剂与药学上可接受的载体的组合。

15. 一种治疗疾病的方法, 所述疾病选自 2 型糖尿病、肥胖症、血浆甘油三酯升高、代谢综合征、非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪肝病, 所述方法包括给予需要的受试者权利要求 13 的药物组合物的步骤。

16. 一种治疗疾病的方法, 所述疾病选自 2 型糖尿病、肥胖症、血浆甘油三酯升高、代谢综合征、非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂

肪肝病，所述方法包括给予需要的受试者权利要求 14 的药物组合物的步骤。

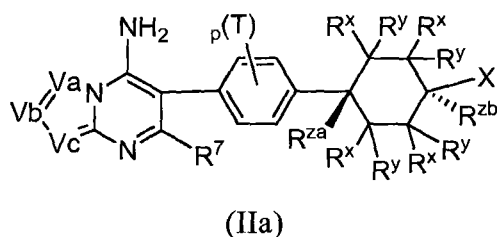
17. 权利要求 1 的具有式(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合，



其中

p 为 0、1、2 或 3，并且 A、T、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 和 X 如权利要求 1 所限定。

18. 权利要求 1 的具有式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合，



其中

p 为 0、1、2 或 3，并且 V_a 、 V_b 、 V_c 、 R^7 、T、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 和 X 如权利要求 1 所限定。

二酰甘油 O-酰基转移酶 1 型酶的抑制剂

本申请要求于 2006 年 11 月 29 日提交的美国申请 60/867,695 的优先权，所述申请全文通过引用结合到本文中。

发明领域

本发明涉及为二酰甘油 O-酰基转移酶 1 型(DGAT-1)酶的抑制剂的化合物。本发明还包括用此类化合物抑制二酰甘油 O-酰基转移酶 1 型的活性的方法和包含此类化合物的药物组合物。

发明背景

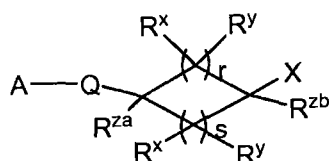
甘油三酯代表真核生物能量储存的主要形式，甘油三酯代谢的疾病或失调牵涉肥胖症、胰岛素抵抗、II 型糖尿病、非酒精性脂肪肝病和冠心病的病理和风险的增加(Lewis 等人, *Endocrine Reviews* 23:201, 2002)。在瘦肌肉组织(如肝、肌肉和其他周围组织)储存过量甘油三酯导致那些组织的脂诱导功能紊乱；因此，减少无脂肪部位脂肪积累似乎有益于脂毒性的治疗(Unger, R. H. *Endocrinology*, 144:5159-5165, 2003)。在白脂肪组织(WAT)积累过量甘油三酯导致肥胖症、与减少寿命有关的病症、II 型糖尿病、冠状动脉病、高血压、中风和某些癌症的发生(Grundy, S. M. *Endocrine* 13(2):155-165, 2000)。肥胖症在现代社会是一种非常普遍的慢性疾病，而当前的药理学治疗选择受到限制，造成需要开发治疗肥胖症的安全有效的药剂。

二酰甘油 O-酰基转移酶(DGATs)是催化甘油三酯生物合成末端步骤的膜结合酶。显示 DGAT 活性的两种酶表现为 DGAT-1(二酰甘油 O-酰基转移酶 1 型)(美国专利 6,100,077, Cases 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95:13018-13023, 1998)和 DGAT-2 (二酰甘油 O-酰基转移酶 2

型)(Cases 等人, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001)。DGAT-1 和 DGAT-2 只共享 12% 序列同源性。值得注意的是, DGAT-1 敲除小鼠抵抗饮食引起的肥胖症, 并对胰岛素和勒帕茄碱的敏感性增加(Smith 等人, Nature Genetics 25:87-90, 2000; Chen 和 Farese, Trends Cardiovasc Med. 10:188, 2000; Chen 等人, J. Clin. Invest. 109:10049, 2002)。DGAT-1 缺陷小鼠不易患肝脂肪变性, 表明能量消费增加, 而组织的甘油三酯的水平降低。除了改善的甘油三酯代谢外, DGAT-1 缺陷小鼠也具有改善的葡萄糖代谢, 并且与野生型鼠比较, 在糖负荷后葡萄糖和胰岛素水平较低。与野生型和纯合同窝生仔畜相比, 杂合 DGAT-1+/- 动物中的部分 DGAT-1 缺陷足以对体重、肥胖以及胰岛素和葡萄糖代谢传递中间表型(Chen 和 Farese, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 25:482-486, 2005), 并且已报告小分子 DGAT-1 抑制剂使饮食引起的肥胖(DIO)小鼠减重(US 2004/0224997)。DGAT-1 缺陷鼠的表型和用 DGAT-1 抑制剂报告的药理学活性表明, 通过抑制 DGAT-1 酶有效阻断二酰甘油转化成甘油三酯的小分子的发现可用于治疗肥胖症和与甘油三酯失调相关的其他疾病。

发明概述

本发明一方面涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合,



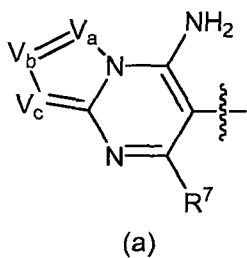
其中:

Q 为任选用 1、2 或 3 个由 T 表示的取代基取代的苯基或单环杂芳基, 其中各个 T 独立为烷基、烯基、炔基、卤素、-CN、-NO₂、-OR¹、-OC(O)(R²)、-N(R^w)(R¹)、-N(R^w)C(O)(R¹)、-N(R^w)-C(O)O(R¹)、

$-N(R^w)-C(O)N(R^1)_2$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ 、 $-C(O)O(R^1)$ 、 $-C(O)N(R^w)(R^1)$ 、
 $-C(O)R^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-S(O)_2N(R^w)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-CN$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-NO_2$ 、 $-(CR^gR^h)_t-OR^1$ 、 $-(CR^gR^h)_t-OC(O)(R^2)$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)C(O)(R^1)$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-C(O)O(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-C(O)N(R^1)_2$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-C(O)O(R^1)$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-C(O)N(R^w)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-C(O)R^1$ 、 $-(CR^gR^h)_t-SR^1$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-S(O)R^2$ 、 $-(CR^gR^h)_t-S(O)_2R^2$ 、 $-(CR^gR^h)_t-S(O)_2N(R^w)(R^1)$ 或卤代
 烷基；或者，两个相邻的 T 取代基与它们结合的碳原子一起形成选自
 苯基、杂环和杂芳基的单环，其中各环任选进一步用 1、2 或 3 个选
 自氧代、烷基、烯基、炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)(R^2)$ 、
 $-N(R^w)(R^1)$ 、 $-N(R^w)C(O)(R^1)$ 、 $-N(R^w)-C(O)O(R^1)$ 、 $-N(R^w)-C(O)N(R^1)_2$ 、
 $-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ 、 $-C(O)O(R^1)$ 、 $-C(O)N(R^w)(R^1)$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)R^2$ 、
 $-S(O)_2R^2$ 、 $-S(O)_2N(R^w)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-CN$ 、 $-(CR^gR^h)_t-NO_2$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-OR^1$ 、 $-(CR^gR^h)_t-OC(O)(R^2)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)(R^1)$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)C(O)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-C(O)O(R^1)$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-C(O)N(R^1)_2$ 、 $-(CR^gR^h)_t-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-C(O)O(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-C(O)N(R^w)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_t-C(O)R^1$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-SR^1$ 、 $-(CR^gR^h)_t-S(O)R^2$ 、 $-(CR^gR^h)_t-S(O)_2R^2$ 、
 $-(CR^gR^h)_t-S(O)_2N(R^w)(R^1)$ 和卤代烷基的取代基取代；

A 为苯基或选自杂芳基和杂环的 4-、5-、6-或 7-元单环，其中各
 个 A 独立未取代或进一步用 1、2、3、4 或 5 个由 R^a 表示的取代基取
 代， R^a 选自氧代、 $-N(R^w)C(O)H$ 、烷基、烯基、炔基、卤素、 $-NO_2$ 、
 $-CN$ 、卤代烷基、 G^1 、 $-(CR^eR^f)_q-G^1$ 、 $-Y^1-Y^3$ 、 $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^3$ 、
 $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ 和 $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^2-(CR^eR^f)_q-Y^3$ ；或者

A 为式(a)



其中：

V_a 为 $C(R^4)$ ， V_b 为 N 或 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 N，或者

V_a 为 N， V_b 为 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 N 或 $C(R^6)$ ；

R^4 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、-N(R^b)(R^d)或杂环，

R^5 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环；

R^6 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基或杂环；或者

R^4 和 R^5 与它们结合的碳原子一起形成未取代或进一步用 1、2、3 或 4 个选自烷基、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b 和卤代烷基的取代基取代的苯基环；

R^7 为氢、烷基、卤素、-CN 或卤代烷基；

G^1 为环烷基、环烯基、杂环、杂芳基或芳基；

Y^1 和 Y^2 在各出现处分别独立为 O、S、S(O)、S(O)₂、N(R^w)、-C(O)、-OC(O)-、-N(R^w)C(O)-、-N(R^w)S(O)₂-、-N(R^w)C(O)N(R^w)-、-OC(O)N(R^w)-、-N(R^w)C(O)O-、-C(O)O-、-C(O)N(R^w)-或-S(O)₂N(R^w)-；其中 -OC(O)-、-N(R^w)C(O)-、-N(R^w)S(O)₂-、-N(R^w)C(O)N(R^w)-、-OC(O)N(R^w)-、-N(R^w)C(O)O-、-C(O)O-、-C(O)N(R^w)-和-S(O)₂N(R^w)-部分的右侧连接到-(CR^eR^f)_q-或 Y^3 ；

Y^3 在各出现处独立为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烯基、杂环、杂芳基或芳基；

r 和 s 独立为 1 或 2；

X 为 X^1 、 $-(CR^kR^m)_u-X^1$ 、 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ 或 $-C(O)-X^2$;

X^1 在各出现处独立为杂环或杂芳基;

X^2 在各出现处独立为杂芳基、杂环、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^w)(R^3)$ 、 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ 、 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-OR^{11}$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-S(O)_2R^{12}$;

R^{11} 在各出现处独立为氢、烷基、卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;

R^{12} 在各出现处为烷基、卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;

其中由 G^1 、 Y^3 、 X^1 、 X^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 和 R^{12} 表示的环烯基、环烷基、杂环、杂芳基、芳基、芳基烷基的芳基部分和杂芳基烷基的杂芳基部分分别任选进一步用 1、2、3、4 或 5 个选自烷基、烯基、炔基、卤素、氧代、亚乙二氧基、亚甲二氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)(R^2)$ 、 $-N(R^w)(R^1)$ 、 $-N(R^w)C(O)(R^1)$ 、 $-N(R^w)-C(O)O(R^1)$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ 、 $-C(O)O(R^1)$ 、 $-C(O)N(R^w)(R^1)$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-S(O)_2N(R^w)(R^1)$ 、卤代烷基、 $-(CR^gR^h)_v-CN$ 、 $-(CR^gR^h)_v-NO_2$ 、 $-(CR^gR^h)_v-OR^1$ 、 $-(CR^gR^h)_v-OC(O)(R^2)$ 、 $-(CR^gR^h)_v-N(R^w)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_v-N(R^w)C(O)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_v-N(R^w)-C(O)O(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_v-N(R^w)-S(O)_2(R^2)$ 、 $-(CR^gR^h)_v-C(O)O(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_v-C(O)N(R^w)(R^1)$ 、 $-(CR^gR^h)_v-C(O)R^1$ 、 $-(CR^gR^h)_v-SR^1$ 、 $-(CR^gR^h)_v-S(O)R^2$ 、 $-(CR^gR^h)_v-S(O)_2R^2$ 、 $-(CR^gR^h)_v-S(O)_2N(R^w)(R^1)$ 和 卤代烷基的取代基取代;

q 、 t 、 u 、 v 和 w 在各出现处分别独立为 1、2、3、4、5 或 6;

R^3 为氢、烷基、卤代烷基、 $-OH$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、杂环或杂芳基，其中杂芳基通过环碳原子连接到氮原子，杂环和杂芳基任选进一步用 1 或 2 个选自烷基、卤素、卤代烷基、 $-C(O)OR^1$ 、 $-OR^1$ 和 $-N(R^w)(R^1)$ 的取代基取代;

R^b 、 R^d 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 R^w 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^k 、 R^m 、 R^n 、 R^q 和 R^1 在各出现处独立为氢、烷基或卤代烷基;

R^c 和 R^2 在各出现处独立为烷基或卤代烷基；并且

R^f 在各出现处独立为氢、烷基、卤素、卤代烷基、-OH、-O(烷基)或-O(卤代烷基)。

本发明另一个方面提供治疗哺乳动物(例如人)的各种疾病或病症的方法，其中所述方法包括给予需要的哺乳动物本文所述本发明的化合物或其药学上可接受的盐、或包含本文所述本发明的化合物或化合物的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明另一个方面提供预防或治疗脂水平(如血浆脂水平)提高或甘油三酯水平提高的哺乳动物与此水平提高相关的疾病或病症的方法。本发明还涉及具有降低哺乳动物的脂水平(如甘油三酯水平)的治疗能力的新化合物。本发明另一方面提供包含本文所述本发明的化合物、药学上可接受的盐或其前药和药学上可接受的载体的药物组合物。另外，本发明提供治疗患者的不同病症的各种方法，所述方法包括给予患者包含本发明的化合物、药学上可接受的盐或其前药和药学上可接受的载体的药物组合物的步骤。

发明详述

对于任何取代基中不只一次出现的变量，在各出现处的定义不依赖于每个其他出现处的定义。取代基的组合只在此组合产生稳定化合物时许可。稳定化合物为可以有用纯度从反应混合物分离的化合物。

如说明书和附加权利要求中所用，除非规定相反，否则以下术语具有以下指明的含义。

本文所用术语“烯基”是指含2至10个碳并且包含至少一个由去掉两个氢而形成的碳-碳双键的直链或支链烃基。烯基的代表实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和3-癸烯基。

本文所用术语“烷基”是指包含1至10个碳原子，优选具有1至6个碳原子的直链或支链烃基。术语“低级烷基”或“ C_{1-6} 烷基”是指含1

至 6 个碳原子的直链或支链烷基。术语“C₁₋₃ 烷基”是指含 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基。烷基的代表实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

术语“亚烷基”表示从 1 至 10 个碳原子的直链或支链烃衍生的二价基团。亚烷基的代表实例包括但不限于 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-和 -CH₂CH(CH₃)CH₂-。

本文所用术语“炔基”是指包含 2 至 10 个碳原子并且包含至少一个碳-碳叁键的直链或支链烷基。炔基的代表实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和 1-丁炔基。

本文所用术语“芳基”是指苯基或双环芳基。双环芳基为萘基、稠合到单环环烷基的苯基或稠合到单环环烯基的苯基。本发明的苯基和双环芳基未取代或经取代。双环芳基通过双环芳基内包含的任何碳原子结合到母体分子部分。芳基的代表实例包括但不限于二氢茚基、茚基、萘基、二氢萘基和 5,6,7,8-四氢萘基。

本文所用术语“芳基烷基”是指通过本文定义的烷基结合到母体部分的本文定义的芳基。

本文所用术语“环烷基”或“环烷烃”是指单环或双环环烷基。单环环烷基具有 3 至 8 个碳原子，0 个杂原子和 0 个双键。单环环烷基可通过单环环烷基内包含的任何可取代原子结合到母体分子部分。单环环系统的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。双环环烷基为稠合到单环环烷基的单环环烷基，或其中单环环烷基的两个非相邻碳原子通过 1、2、3 或 4 个碳原子的亚烷基桥连接的单环环烷基。双环环烷基可通过双环环烷基环内包含的任何可取代原子结合到母体分子部分，并且可包含连接(相同或不同环的)两个非相邻碳原子的 1、2、3 或 4 个碳原子的另外的亚烷基桥。双环环烷基的

代表实例包括但不限于金刚烷基。本发明的单环环烷基和双环环烷基可未取代或经取代。

本文所用术语“环烯基”或“环烯烃”是指单环或双环烃环系统。单环环烯基具有 4、5、6、7 或 8 个碳原子和 0 个杂原子。四元环系统具有一个双键，五元或六元环系统具有一或二个双键，七元或八元环系统具有一、二或三个双键。单环环烯基可通过单环环烯基内包含的任何可取代原子结合到母体分子部分。单环环烯基的代表实例包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。双环环烯基为稠合到单环环烷基的单环环烯基，稠合到单环环烯基的单环环烯基，或其中单环环烯基的两个非相邻碳原子通过 1、2、3 或 4 个碳原子的亚烷基桥连接的单环环烯基。双环环烯基可通过双环环烯基内包含的任何可取代原子结合到母体分子部分。双环环烯基的代表实例包括但不限于 4,5,6,7-四氢-3aH-茛、八氢萘基和 1,6-二氢-并环戊二烯。本发明的单环环烯基和双环环烯基可未取代或经取代。

本文所用术语“卤”和“卤素”是指 -Cl、-Br、-I 或 -F。

本文所用术语“卤代烷基”是指其中 1、2、3、4、5 或 6 个氢原子由卤素代替的本文定义的烷基。卤代烷基的代表实例包括但不限于氯甲基、二氟甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基和 2-氯-3-氟戊基。

本文所用术语“杂环”或“杂环的”是指单环杂环或双环杂环。单环杂环为包含至少一个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的三、四、五、六或七元环。三或四元环包含 0 或 1 个双键和 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子。五元环包含 0 或 1 个双键和 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子。六元环包含 0、1 或 2 个双键和 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子。七元环包含 0、1、2 或 3 个双键和 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子。单环杂环通过单环杂环内包含的任何碳原子或任何氮原子结合到母体分子部分。单环杂环的代表实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、2,5-二氢-1H-吡唑基(包括 2,5-二氢-1H-吡唑-3-基)、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂

环戊烷基、1,3-二硫杂环戊烷基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基)、四氢噻吩基、四氢吡喃基(包括四氢-2H-吡喃-2-基、四氢-2H-吡喃-4-基)、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫吗啉基、1,1-二氧化硫吗啉基(硫吗啉砜)、噻喃基和三噻烷基。双环杂环为稠合到苯基的单环杂环,或稠合到单环环烷基的单环杂环,或稠合到单环环烯基的单环杂环,或稠合到单环杂环的单环杂环。双环杂环通过双环杂环内包含的任何碳原子或任何氮原子结合到母体分子部分。本发明的单环杂环和双环杂环可未取代或经取代。双环杂环的代表实例包括但不限于2,3-二氢-1,4-苯并二氧基(包括2,3-二氢-1,4-苯并二氧基-2-基)、1,3-苯并二硫醇基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、2H-苯并吡喃-2-基、2H-苯并吡喃-3-基、2H-苯并吡喃-4-基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢-1H-吲哚基、2,3-二氢异吲哚-2-基、2,3-二氢异吲哚-3-基、1,3-二氧代-1H-异吲哚基和1,2,3,4-四氢喹啉基。

本文所用术语“杂芳基”是指单环杂芳基或双环杂芳基。单环杂芳基为五元或六元环。五元环包含2个双键和1、2、3或4个氮原子和任选1个氧原子或硫原子。六元环包含3个双键和1、2、3或4个氮原子。单环杂芳基的代表实例包括但不限于呋喃基(包括呋喃-2-基)、咪唑基、异噁唑基(包括异噁唑-3-基)、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基(包括1,3-噁唑-4-基)、吡啶基(包括吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(包括吡嗪-2-基)、吡唑基(包括1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-5-基)、吡咯基、四唑基(包括2H-四唑-5-基)、噻二唑基、噻唑基(包括1,3-噻唑-4-基)(包括1,3-噻唑-4-基)、噻吩基(包括噻吩-2-基)、三唑基(包括1,2,4-三唑-5-基)和三嗪基。双环杂芳基包括稠合到苯基的单环杂芳基,或稠合到单环环烷基的单环杂芳基,或稠合到单

环烯基的单环杂芳基，或稠合到单环杂芳基的单环杂芳基或稠合到单环杂环的单环杂芳基。本发明的单环杂芳基和双环杂芳基可经取代或未取代。单环杂芳基和双环杂芳基通过基团内包含的任何碳原子或任何氮原子结合到母体分子部分。双环杂芳基的代表实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、6,7-二氢-1,3-苯并噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、萘啶基、吡啶并咪唑基、喹啉基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基和5,6,7,8-四氢喹啉-5-基。

本文所用术语“杂芳基烷基”是指通过本文定义的烷基结合到母体部分的本文定义的杂芳基。

术语“杂原子”是指氮、氧或硫原子。

式(I)化合物中可变基团的优选值如下。适当时，以前或以后限定的任何其他值、定义、权利要求或实施方案可利用这些值。

在一个实施方案中，Q为未取代或进一步如概述部分所述取代的苯基。在另一个实施方案中，Q为任选进一步如概述部分所述取代的单环杂芳基。Q的实例为吡啶基。当Q为苯基或6-元杂芳基时，优选A相对于式(I)的Q和环烷基环之间的连接点位于环Q的4-位上。

由T表示的Q的任选取代基具有概述部分所述值。例如，T为卤素。

在另一个实施方案中，A为未取代或进一步如概述部分所述取代的苯基。或者，A为选自杂芳基和杂环的4-、5-、6-或7-元单环，各个A独立未取代或进一步如概述部分所述取代。

在另一个实施方案中，A为未取代或进一步如概述部分所述取代的5-或6-元单环杂芳基。作为杂芳基环的A的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。优选A为吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基或吡嗪基。更优选A为吡唑基(例如，1H-吡唑-3-基、1H-吡唑

-5-基)或三唑基(例如, 1,2,4-三唑-5-基)。A 的各实例独立未取代或进一步如概述中所述取代。

在另一个实施方案中, A 为任选取代的单环杂环。例如, A 为任选取代的 2,5-二氢-1H-吡唑-3-基。

A 可未取代或进一步如概述部分所述用 1、2、3、4 或 5 个取代基取代。优选 A 任选用 1、2 或 3 个取代基取代。A 的取代基的实例包括但不限于氧代、 $N(R^w)C(O)H$ 、卤素、烷基(例如 C_{1-6} 烷基, 如甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基等)、卤代烷基(例如 C_{1-6} 卤代烷基, 如二氟甲基或三氟甲基)、 $-(CR^eR^f)_q-G^1$ 、 $-Y^1-Y^3$ 、 $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^3$ 和 $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ 。

在一个实施方案中, 当 A 用 $-(CR^eR^f)_q-G^1$ 取代时, q 为 1 或 2, R^e 和 R^f 为氢或烷基, 如 C_{1-6} 烷基(优选为甲基), 并且 G^1 如概述中所述。优选 R^e 和 R^f 为氢, 并且 G^1 为环烷基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基)、芳基(例如苯基)或杂芳基(例如但不限于咪唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基, 优选咪唑基), 其中各个 G^1 独立未取代或进一步如概述部分所述取代。例如, G^1 为苯基、环丁基或咪唑基, 其中各环独立未取代或进一步如概述中所述取代。 G^1 上的取代基的实例包括但不限于烷基(例如甲基、乙基)、卤素、卤代烷基(例如二氟甲基、三氟甲基等)和 $-OR^1$ (其中 R^1 为氢、甲基、乙基、二氟甲基或三氟甲基)。优选各个 G^1 独立未取代或用 1、2 或 3 个选自三氟甲基和三氟甲氧基的取代基取代。

在另一个实施方案中, 在 A 用 $-Y^1-Y^3$ 取代时, Y^1 为 O、 $N(R^w)$ 、 $-N(R^w)C(O)-$ 、 $-N(R^w)C(O)N(R^w)-$ 或 $-C(O)O-$, 其中 $-N(R^w)C(O)-$ 和 $-C(O)O-$ 部分的右侧连接到 Y^3 , R^w 为氢, Y^3 为氢、烷基、环烷基、杂芳基(如咪唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二

唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基)、杂环或芳基。Y³的实例包括但不限于氢、C₁₋₆烷基、环烷基、呋喃基、异噁唑基、吡啶基、苯基或杂环(如2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基、2H-苯并吡喃-4-基、四氢呋喃基或四氢吡喃基)。优选Y³为氢、甲基、乙基、金刚烷基(adamentyl)、环丁基、环戊基、环己基、苯基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。由Y³表示的各环独立未取代或进一步如概述部分所述取代。Y³的取代基的实例包括但不限于氧代、-OR¹(其中R¹为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基)、卤代烷基(例如三氟甲基、二氟甲基)、卤素和烷基(例如C₁₋₆烷基)。在一个实施方案中,由Y³表示的各环独立未取代或进一步用1、2或3个选自氧代、-OH、-O(甲基)、-O(乙基)、-O(二氟甲基)、-O(三氟甲基)、二氟甲基、三氟甲基、Cl、Br、F、I、甲基和乙基的取代基取代。

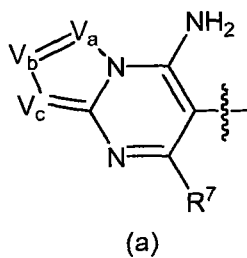
另一个实施方案涉及这样一些化合物,其中当A用-Y¹-(CR^eR^f)_q-Y³取代时,Y¹为O,R^e为氢或烷基,如C₁₋₆烷基(优选为甲基),R^f为氢、烷基(如C₁₋₆烷基(优选为甲基))或-OH;q为1、2、3或4,优选q为1或2a,Y³为环烷基、杂环、杂芳基或芳基,各基团独立未取代或如概述部分所述取代。Y³的实例包括但不限于金刚烷基(adamentyl)、C₁₋₆环烷基、杂环、杂芳基(如呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基)或苯基。优选Y³为金刚烷基、苯基、呋喃基、吡啶基、异噁唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基、2H-苯并吡喃-4-基、四氢呋喃基或四氢-2H-吡喃基,其中各环可未取代或进一步如概述部分所述取代。Y³的取代基的实例包括但不限于氧代、-OR¹(其中R¹为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基)、卤代烷基(例如C₁₋₆卤代烷基,如二氟甲基、三氟甲基)、卤素和烷基(例如C₁₋₆烷基)。例如,由Y³表示的各环独立未取代或进一步用1、2或3个选

自氧代、-OH、-O(甲基)、-O(乙基)、-O(二氟甲基)、-O(三氟甲基)、二氟甲基、三氟甲基、Cl、Br、F、I、甲基和乙基的取代基取代。

在另一个实施方案中，当 A 用 $-Y^1-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ 取代时，q 为 1、2、3 或 4， R^e 为氢或烷基，如 C_{1-6} 烷基(优选为甲基)， R^f 为氢、烷基(如 C_{1-6} 烷基(例如甲基))或 -OH， Y^1 为 O， Y^2 为 O 或 C(O)， Y^3 为氢、烷基(如 C_{1-6} 烷基)、环烷基、杂环、杂芳基或芳基，由 Y^3 表示的各环独立未取代或如概述部分所述取代。 Y^3 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基、金刚烷基(adamentyl)、 C_{1-6} 环烷基、杂环、杂芳基(如咪唑基、咪唑基、异咪唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基)或苯基。优选 Y^3 为氢、甲基、乙基、金刚烷基、苯基、咪唑基、吡啶基、异咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基、2H-苯并吡喃-4-基、四氢咪唑基或四氢-2H-吡喃基，其中各环独立未取代或进一步如概述部分所述取代。 Y^3 的取代基的实例包括但不限于氧代、-OR¹(其中 R^1 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基)、卤代烷基(例如 C_{1-6} 卤代烷基，如二氟甲基、三氟甲基等)、卤素和烷基(例如 C_{1-6} 烷基)。由 Y^3 表示的各环可未取代或用 1、2 或 3 个选自氧代、-OH、-O(甲基)、-O(乙基)、-O(二氟甲基)、-O(三氟甲基)、二氟甲基、三氟甲基、Cl、Br、F、I、甲基和乙基的取代基取代。

在一个实施方案中，A 未经取代。

在另一个实施方案中，A 为式(a)

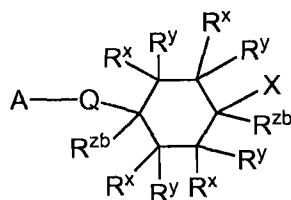


其中 V_a 、 V_b 、 V_c 和 R_7 如概述部分限定。在一个实施方案中， V_a 为 N， V_b 为 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 $C(R^6)$ 。在另一个实施方案中， V_a 为 N，

V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N 。在另一个实施方案中, V_a 为 $C(R^4)$, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N 。 R^4 的实例包括但不限于氢和杂环(如吗啉基)。 R^5 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基)、 $-OR^b$ (如 $-OH$ 和 $-O(C_{1-6}$ 烷基))、 $-SR^b$ (其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基, 如甲基)、芳基(如苯基)、杂芳基(如噻吩基)和环烷基(如环丙基)。 R^6 的实例包括但不限于氢和芳基(如苯基)。 R^7 的实例包括但不限于氢和 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)。或者, R^4 和 R^5 与它们结合的碳原子一起形成未取代或如概述中所述取代的苯基环。 R^4 、 R^5 和 R^6 的芳基、环烷基、杂环和杂芳基分别独立进一步任选如概述中所述取代。任选取代基的实例包括但不限于 C_{1-6} 烷基(例如甲基)、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基(例如三氟甲基、二氟甲基)、 $-OH$ 、 $-O$ (甲基)、 $-O$ (三氟甲基)和 $-O$ (二氟甲基)。

R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 在各出现处独立为氢、烷基或卤代烷基。在一个实施方案中, R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 为氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。在另一个实施方案中, R^{za} 为氢, R^x 、 R^y 、和 R^{zb} 为氢或甲基。在另一个实施方案中, R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 为氢。

r 和 s 独立为 1 或 2。在一个实施方案中, r 和 s 为 2。因此, 本发明的一个实施方案涉及式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐,



(Ia)

其中 A 、 Q 、 R^x 、 R^y 、 X 、 R^{za} 和 R^{zb} 具有如概述和详述部分所述的值。

X 为 X^1 、 $-(CR^kR^m)_u-X^1$ 、 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ 或 $-C(O)-X^2$, 其中 R^k 、 R^m 、 u 、 X^1 和 X^2 如概述部分所述。

在一个实施方案中, X 为 X^1 或 $-(CR^kR^m)_u-X^1$, 其中 u 、 R^k 和 R^m 以及 X^1 如概述部分所述。优选 u 为 1 或 2。 R^k 和 R^m 在各出现处独立为氢、烷基(如 C_{1-6} 烷基)或卤代烷基(如 C_{1-6} 卤代烷基), 优选 R^k 和 R^m

为氢或甲基。 X^1 为杂芳基,如呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。例如, X^1 为四唑基、噁唑基或噁二唑基(包括1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)。由 X^1 表示的各环任选如概述部分所述取代。

在另一个实施方案中, X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$,其中 u 为1或2, R^k 和 R^m 在各出现处独立为氢、烷基(如 C_{1-6} 烷基,例如甲基)或卤代烷基(如 C_{1-6} 卤代烷基)。 R^k 和 R^m 的实例包括但不限于氢和甲基。 R^k 和 R^m 优选为氢。 X^2 为 $-OR^{11}$ (其中 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,例如 R^{11} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基或苄基)、 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ (其中 R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, w 为1, R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,例如 R^{11} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基或苄基)、杂环(如任选用一个选自 $-C(O)NH_2$ 和 $-C(O)OR^1$ 的取代基取代的吡咯烷基,其中 R^1 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基)或 $-N(R^w)(R^3)$ (其中 R^w 为氢或甲基, R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 $-OH$ 、未取代或如概述部分所述取代的杂芳基(如四唑基)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基,如甲基、乙基、正丙基或异丙基,优选 R^1 为甲基))。

在另一个实施方案中, X 为 $-CH_2C(O)OH$ 。

在另一个实施方案中, X 为 $-C(O)-X^2$,其中 X^2 为 $-OR^{11}$, R^{11} 如概述中所限定。 R^{11} 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基)、芳基烷基(如苄基)和杂芳基烷基。优选 R^{11} 为氢。

在另一个实施方案中, X 为 $-C(O)-X^2$,其中 X^2 为 $-N(R^w)(R^3)$, R^w 和 R^3 如概述中所述。 R^w 和 R^3 的实例包括但不限于氢和 C_{1-6} 烷基(例如甲基或乙基)。

应了解,本发明包括具有以上实施方案(包括优选和更优选的实施方案)的组合物(I)的化合物。

因此,本发明一方面涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合,其中X为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ 或 $C(O)-X^2$, u 、 R^k 、 R^m 、 X^2 、A、Q、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 r 和 s 如概述和详述部分所述。例如, R^k 和 R^m 独立为氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。优选 u 为1或2。例如 X^2 为 $-OR^{11}$ 、杂环(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ (其中 w 为1, R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 $-OH$ 、杂芳基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基),并且 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基)。更优选 u 为1或2, X^2 为 $-OR^{11}$ 、吡咯烷基(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ (其中 w 为1, R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基或乙基)、 $-OH$ 、四唑基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为甲基),并且 R^{11} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或苄基)。在一个实施方案中,X为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ 或 $C(O)-X^2$,其中 u 为1或2, R^k 和 R^m 独立为氢或甲基,并且 X^2 为 $-OR^{11}$,其中 R^{11} 为氢。

本发明另一方面涉及一组式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合,其中X为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$,Q为任选1、2或3个T取代的苯基, u 、 R^k 、 R^m 、 X^2 、A、T、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 r 和 s 如概述和详述部分所述。例如,Q为未取代或用1、2或3个卤素取代的苯基。优选 u 为1或2。 X^2 的实例包括但不限于 $-OR^{11}$ 、杂环(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ (其中 w 为1, R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 $-OH$ 、杂芳基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基),并且 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基)。更

优选 u 为 1 或 2, X^2 为 $-OR^{11}$ 、吡咯烷基(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ (其中 w 为 1, R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, R^3 为氢、甲基、乙基、 $-OH$ 、四唑基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为甲基), 并且 R^{11} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或苄基)。在一个实施方案中, X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$, 其中 u 为 1 或 2, R^k 和 R^m 独立为氢或甲基, 并且 X^2 为 $-OR^{11}$, 其中 R^{11} 为氢。

在此组化合物内, A 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 如概述和详述部分所述。 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 的实例包括但不限于氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。在一个实施方案中, A 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中, A 为任选取代的单环杂环。例如, A 为任选取代的 2,5-二氢-1H-吡唑-3-基。在另一个实施方案中, A 为任选取代的 5-或 6-元单环杂芳基。作为杂芳基环的 A 的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。优选 A 为吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基或吡嗪基。更优选 A 为吡唑基或三唑基。各个 A 任选进一步如上所述取代。在另一个实施方案中, A 为式(a), 其中 V_a 、 V_b 、 V_c 和 R_7 如概述部分限定。在一个实施方案中, V_a 为 N , V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 $C(R^6)$ 。在另一个实施方案中, V_a 为 N , V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N 。在另一个实施方案中, V_a 为 $C(R^4)$, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N 。 R^4 的实例包括但不限于氢和杂环(如吗啉基)。 R^5 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基)、 $-OR^b$ (如 $-OH$ 和 $-O(C_{1-6} \text{烷基})$)、 $-SR^b$ (其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基, 如甲基)、芳基(如苯基)、杂芳基(如噻吩基)和环烷基(如环丙基)。 R^6 的实例包括但不限于氢和芳基(如苯基)。 R^7 的实例包括但不限于氢和 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)。或者, R^4 和 R^5 与它们结合的碳原子一起形成未取代或如概述中所述取代的苯基环。 R^4 、 R^5 和 R^6 的芳基、环烷基、杂环和杂芳基分别独立进一步任选如概述和详述部分所述取代。

在此组化合物中，亚组的实例包括其中 r 为 2 并且 s 为 2 的那些化合物。

在此组化合物中，亚组的实例包括其中 r 为 2 并且 s 为 1 的那些化合物。

在此组化合物中，亚组的实例包括其中 r 为 1 并且 s 为 2 的那些化合物。

本发明另一方面提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合，其中 X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ， Q 为任选进一步用 1、2 或 3 个由 T 表示的取代基取代的单环杂芳基， u 、 R^k 、 R^m 、 X^2 、 A 、 T 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 r 和 s 如概述和详述部分所述。例如， Q 为未取代或进一步用 1、2 或 3 个卤素取代的吡啶基。例如， R^k 和 R^m 独立为氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。优选 u 为 1 或 2。 X^2 的实例包括但不限于 $-OR^{11}$ 、杂环(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ ，其中 w 为 1， R^w 、 R^n 和 R^q 独立为氢或甲基， R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 $-OH$ 、杂芳基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基)，并且 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基。更优选 u 为 1 或 2， X^2 为 $-OR^{11}$ 、吡咯烷基(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ ，其中 w 为 1， R^w 、 R^n 和 R^q 独立为氢或甲基， R^3 为氢、甲基、乙基、 $-OH$ 、四唑基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为甲基)，并且 R^{11} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或苄基。在一个实施方案中， X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ ，其中 u 为 1 或 2， R^k 和 R^m 独立为氢或甲基，并且 X^2 为 $-OR^{11}$ ，其中 R^{11} 为氢。

在此组化合物内， A 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 如概述中所限定。 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 的实例包括但不限于氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。在一个实施方案中， A 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中， A 为任选取代的单环杂环。例如， A 为任选取代的 2,5-二氢-1H-吡唑-3-基。在

另一个实施方案中，A 为任选取代的 5-或 6-元单环杂芳基。作为杂芳基环的 A 的实例包括但不限于咪唑基、咪唑基、异咪唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。优选 A 为吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基或吡嗪基。更优选 A 为吡唑基或三唑基。各 A 任选进一步如概述和详述部分所述取代。在另一个实施方案中，A 为式(a)，其中 V_a 、 V_b 、 V_c 和 R_7 如概述部分所限定。在一个实施方案中， V_a 为 N， V_b 为 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 $C(R^6)$ 。在另一个实施方案中， V_a 为 N， V_b 为 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 N。在另一个实施方案中， V_a 为 $C(R^4)$ ， V_b 为 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 N。 R^4 的实例包括但不限于氢和杂环(如吗啉基)。 R^5 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基)、 $-OR^b$ (如 $-OH$ 和 $-O(C_{1-6}$ 烷基))、 $-SR^b$ (其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基，如甲基)、芳基(如苯基)、杂芳基(如噻吩基)和环烷基(如环丙基)。 R^6 的实例包括但不限于氢和芳基(如苯基)。 R^7 的实例包括但不限于氢和 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)。或者， R^4 和 R^5 与它们结合的碳原子一起形成未取代或如概述中所述取代的苯基环。 R^4 、 R^5 和 R^6 的芳基、环烷基、杂环和杂芳基分别独立进一步任选如概述和详述部分所述取代。

在此组化合物中，亚组的实例包括其中 r 为 2 并且 s 为 2 的那些化合物。

在此组化合物中，亚组的实例包括其中 r 为 2 并且 s 为 1 的那些化合物。

在此组化合物中，亚组的实例包括其中 r 为 1 并且 s 为 2 的那些化合物。

本发明另一方面提供式(I)的化合物，其中 X 为 $-C(O)-X^2$ ，Q 为任选进一步用 1、2 或 3 个 T 取代的苯基， X^2 、r、s、T、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 和 A 如概述和详述部分所述。例如，Q 为未取代或用 1、2 或 3 个卤素取代的苯基。例如， X^2 为 $-OR^{11}$ 或 $N(R^w)(R^3)$ ，其中 R^{11} 、 R^w 和 R^3 如概述和详述部分所述。 R^{11} 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲

基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基)或芳基烷基(如苄基)。优选 R^{11} 为氢。 R^w 和 R^3 的实例包括但不限于氢和 C_{1-6} 烷基(如但不限于甲基和乙基)。

在此组化合物内, A 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 如概述中所限定。 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 的实例包括但不限于氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。在一个实施方案中, A 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中, A 为任选取代的单环杂环。例如, A 为任选取代的 2,5-二氢-1H-吡唑-3-基。在另一个实施方案中, A 为任选取代的 5-或 6-元单环杂芳基。作为杂芳基环的 A 的实例包括但不限于咪唑基、咪唑基、异咪唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。优选 A 为吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基或吡嗪基。更优选 A 为吡唑基或三唑基。各 A 任选进一步如概述和详述部分所述取代。在另一个实施方案中, A 为式(a), 其中 V_a 、 V_b 、 V_c 和 R_7 如概述部分所限定。在一个实施方案中, V_a 为 N, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 $C(R^6)$ 。在另一个实施方案中, V_a 为 N, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N。在另一个实施方案中, V_a 为 $C(R^4)$, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N。 R^4 的实例包括但不限于氢和杂环(如吗啉基)。 R^5 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基)、 $-OR^b$ (如 $-OH$ 和 $-O(C_{1-6} \text{烷基})$)、 $-SR^b$ (其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基, 如甲基)、芳基(如苯基)、杂芳基(如噻吩基)和环烷基(如环丙基)。 R^6 的实例包括但不限于氢和芳基(如苯基)。 R^7 的实例包括但不限于氢和 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)。或者, R^4 和 R^5 与它们结合的碳原子一起形成未取代或如概述中所述取代的苯基环。 R^4 、 R^5 和 R^6 的芳基、环烷基、杂环和杂芳基分别独立进一步任选如概述和详述部分所述取代。

在此组化合物中, 亚组的实例包括其中 r 为 2 并且 s 为 2 的那些化合物。

在此组化合物中, 亚组的实例包括其中 r 为 2 并且 s 为 1 的那些化合物。

在此组化合物中，亚组的实例包括其中 r 为 1 并且 s 为 2 的那些化合物。

本发明另一方面提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合，其中 X 为 $-C(O)-X^2$ ， Q 为任选用 1、2 或 3 个由 T 表示的取代基取代的单环杂芳基， X^2 、 A 、 T 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 r 和 s 如概述和详述部分所述。例如， Q 为未取代或用 1、2 或 3 个卤素取代的吡啶基。例如， X^2 为 $-OR^{11}$ 或 $N(R^w)(R^3)$ ，其中 R^{11} 、 R^w 和 R^3 如概述和详述部分所述。 R^{11} 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基)或芳基烷基(如苄基)。优选 R^{11} 为氢。 R^w 和 R^3 的实例包括但不限于氢和 C_{1-6} 烷基(如但不限于甲基和乙基)。

在此组化合物内， A 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 如概述中所限定。 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 的实例包括但不限于氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。在一个实施方案中， A 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中， A 为任选取代的单环杂环。例如， A 为任选取代的 2,5-二氢-1H-吡唑-3-基。在另一个实施方案中， A 为任选取代的 5-或 6-元单环杂芳基。作为杂芳基环的 A 的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。优选 A 为吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基或吡嗪基。更优选 A 为吡唑基或三唑基。各 A 任选进一步如概述和详述部分所述取代。在另一个实施方案中， A 为式(a)，其中 V_a 、 V_b 、 V_c 和 R_7 如概述部分所限定。在一个实施方案中， V_a 为 N ， V_b 为 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 $C(R^6)$ 。在另一个实施方案中， V_a 为 N ， V_b 为 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 N 。在另一个实施方案中， V_a 为 $C(R^4)$ ， V_b 为 $C(R^5)$ ，并且 V_c 为 N 。 R^4 的实例包括但不限于氢和杂环(如吗啉基)。 R^5 的实例包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基)、 $-OR^b$ (如 $-OH$ 和 $-O(C_{1-6} \text{ 烷基})$)、 $-SR^b$ (其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基，如甲基)、芳基(如苯基)、杂芳基(如噻吩基)和环烷基(如环丙基)。 R^6 的实例包括

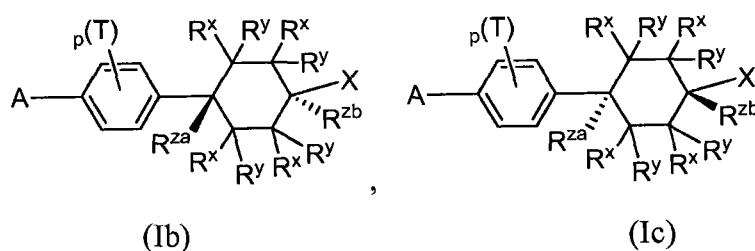
但不限于氢和芳基(如苯基)。R⁷ 的实例包括但不限于氢和 C₁₋₆ 烷基(例如甲基、乙基)。或者, R⁴ 和 R⁵ 与它们结合的碳原子一起形成未取代或如概述中所述取代的苯基环。R⁴、R⁵ 和 R⁶ 的芳基、环烷基、杂环和杂芳基分别独立进一步任选如概述和详述部分所述取代。

在此组化合物中, 亚组的实例包括其中 r 为 2 并且 s 为 2 的那些化合物。

在此组化合物中, 亚组的实例包括其中 r 为 2 并且 s 为 1 的那些化合物。

在此组化合物中, 亚组的实例包括其中 r 为 1 并且 s 为 2 的那些化合物。

本发明另一方面涉及式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐, 其中式(Ia)中的 A、Q、T、R^x、R^y、R^{za}、R^{zb} 和 X 如式(I)中所述。一个实施方案涉及其中 Q 为苯基的式(Ia)的化合物。此类化合物可作为顺式异构体或反式异构体存在。因此, 本发明的一个实施方案涉及由(Ib)表示的反式异构体, 但应了解, (Ib)的结构图不仅包括(Ib)中描绘的一个反式异构体, 而且包括其他反式异构体(例如(Ic))及其混合物(包括外消旋体)。



其中 p 为 0、1、2 或 3, 并且式(Ib)和(Ic)中的 A、T、R^x、R^y、R^{za}、R^{zb} 和 X 如式(I)中所述。应了解, 式(I)中所述变量的实施方案和实施方案(包括优选和更优选实施方案)的组合也适用于式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物。

因此, 具有式(Ia)或(Ib)的一组化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合的实例包括其中 X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ 或 $C(O)-X^2$, 并且 u、T、R^k、R^m、X²、A、R^x、R^y、R^{za} 和 R^{zb} 如概述和

详述部分所述的那些化合物。例如, T为卤素。优选 u 为 1 或 2。例如, R^k 、 R^m 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 分别独立为氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。 X^2 的实例包括但不限于 $-OR^{11}$ 、杂环(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 和 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$, 其中 w 为 1, R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如但不限于甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 $-OH$ 、杂芳基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基), 并且 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基。更优选 u 为 1 或 2, X^2 为 $-OR^{11}$ 、吡咯烷基(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$, 其中 w 为 1, R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如但不限于甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 $-OH$ 、四唑基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为甲基), 并且 R^{11} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或苄基。在一个实施方案中, X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ 或 $C(O)-X^2$, 其中 u 为 1 或 2, R^k 和 R^m 独立为氢或甲基, 并且 X^2 为 $-OR^{11}$, 其中 R^{11} 为氢。

在式(Ia)或(Ib)的此组化合物内, 亚组的实例包括其中 A 为任选如概述和详述部分所述取代的苯基的那些化合物。

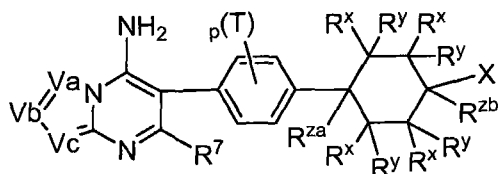
另一个亚组的实例包括其中 A 为任选取代的 5-或 6-元单环杂芳基环的那些化合物。单环杂芳基环及其任选取代基的实例描述于概述和详述部分。

另一个亚组的实例包括其中 A 为任选取代的 5-或 6-元单环杂环的那些化合物。单环杂环及其任选取代基的实例描述于概述和详述部分。

另一个亚组的实例包括其中 A 为式(a)的那些化合物, 其中 V_a 、 V_b 、 V_c 和 R_7 如概述和详述部分所述。在一个实施方案中, V_a 为 N, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 $C(R^6)$ 。在另一个实施方案中, V_a 为 N, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N。在另一个实施方案中, V_a 为 $C(R^4)$, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N。 R^4 的实例包括但不限于氢和杂环(如吗啉基)。 R^5 的实例

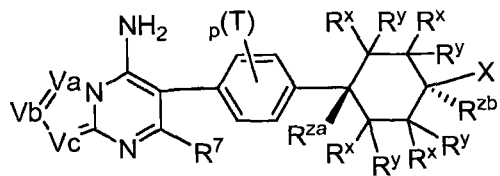
包括但不限于氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基)、 $-OR^b$ (如 $-OH$ 和 $-O(C_{1-6}$ 烷基))、 $-SR^b$ (其中 R^b 为 C_{1-6} 烷基,如甲基)、芳基(如苯基)、杂芳基(如噻吩基)和环烷基(如环丙基)。 R^6 的实例包括但不限于氢和芳基(如苯基)。 R^7 的实例包括但不限于氢和 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基)。或者, R^4 和 R^5 与它们结合的碳原子一起形成未取代或如概述中所述取代的苯基环。 R^4 、 R^5 和 R^6 的芳基、环烷基、杂环和杂芳基分别独立进一步任选如概述和详述部分所述取代。

本发明另一方面涉及式(I)的化合物,其中A为式(a),Q为苯基, r 和 s 为2。因此,本发明的一个实施方案提供式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,

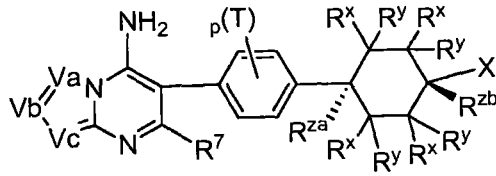


(II)

其中 p 为0、1、2或3,并且 V_a 、 V_b 、 V_c 、 R^7 、 T 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 和 X 如关于式(I)的概述和详述部分所述。应了解,此类化合物可以为顺式或反式异构体的形式。一个实施方案涉及如式(IIa)描绘的此类化合物的反式异构体。但应了解,(IIa)的结构图不仅包括(IIa)中描绘的一个反式异构体,而且包括其他反式异构体(例如(IIb))及其混合物(包括外消旋体)。



(IIa)



(IIb)

其中 p 为0、1、2或3,并且式(IIa)和(IIb)中的 V_a 、 V_b 、 V_c 、 R^7 、 T 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 和 X 如式(I)中所述。应了解,式(I)中所述 V_a 、

V_b 、 V_c 、 R^7 、 T 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 和 X 的实施方案和实施方案(包括优选和更优选实施方案)的组合也适用于式(II)、(IIa)和(IIb)的化合物。

因此,具有式(II)或(IIa)的一组化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合的实例为其中 X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ 或 $C(O)-X^2$,并且 u 、 R^k 、 R^m 、 X^2 、 V_a 、 V_b 、 V_c 、 R^7 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 如概述和详述部分所述的那些化合物。例如, R^7 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 和 R^{zb} 分别独立为氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。例如, T 为卤素。优选 u 为1或2。 X^2 的实例包括 $-OR^{11}$ 、杂环(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 和 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$,其中 w 为1, R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如但不限于甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 $-OH$ 、杂芳基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基),并且 R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷基或杂芳基烷基。更优选 u 为1或2, X^2 为 $-OR^{11}$ 、吡咯烷基(未取代或如概述部分所述取代)、 $-N(R^w)(R^3)$ 或 $-N(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$,其中 w 为1, R^w 、 R^n 和 R^q 分别独立为氢或甲基, R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基(如但不限于甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 $-OH$ 、四唑基(未取代或如概述部分所述取代)或 $-S(O)_2R^1$ (其中 R^1 为甲基),并且 R^{11} 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基或苄基。在一个实施方案中, X 为 $-(CR^kR^m)_u-C(O)-X^2$ 或 $C(O)-X^2$,其中 u 为1或2, R^k 和 R^m 独立为氢或甲基,并且 X^2 为 $-OR^{11}$,其中 R^{11} 为氢。

式(II)或(IIa)的另一组化合物的实例包括其中 X 为 $-(CR^kR^m)_u-X^1$ 的那些化合物,其中 R^k 、 R^m 、 u 和 X^1 如概述和详述部分所述。例如, R^k 和 R^m 为氢。例如 u 为1或2。例如, X^1 为任选取代的杂芳基,如但不限于任选取代的1,2,4-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基。 X^1 的任选取代基的实例如详述部分所述。

在式(II)或(IIa)的这两组化合物内,亚组的实例包括其中 V_a 为 N 、 V_b 为 $C(R^5)$,并且 V_c 为 $C(R^6)$ 的那些化合物,其中 R^5 和 R^6 具有如概述和详述部分所述的值。

另一个亚组的实例包括其中 V_a 为 N, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为 N 的那些化合物, 其中 R^5 具有如概述和详述部分所述的值。

其他亚组的实例包括其中 V_a 为 $C(R^4)$, V_b 为 $C(R^5)$, 并且 V_c 为的那些化合物, 其中 R^4 和 R^5 具有如概述和详述部分所述的值。

示例性化合物包括但不限于,

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-羟基乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式[4-(4-{3-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式{4-[4-(3-{[2-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲氧基}-4-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式{4-[4-(4-[2-(三氟甲氧基)苄基]-3-{[2-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式{4-[4-(3-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(3-苯氧基丙氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[3-(4-苯氧基丁氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式{4-[4-(3-{[2-(二氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

- 反式(4-{4-[3-(环戊基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(环丁基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(环己基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸乙酯;
- 反式(4-{4-[5-(环丁基甲氧基)-1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(苜基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(环戊基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式{4-[4-(3-{[4-(三氟甲基)苜基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基}环己基]乙酸};
- 反式[4-(4-{3-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;
- 反式{4-[4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基}环己基}乙酸;
- 反式[4-(4-{5-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]-1-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]-1H-吡唑-3-基}苯基)环己基]乙酸;
- 反式 N-甲基-N-[(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰基]甘氨酸;
- 反式(4-{4-[3-(环丁基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式(4-{4-[3-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;
- 反式 2-(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)-N-羟基乙酰胺;
- 反式(4-{4-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[3-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[4-溴-3-(环丁基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式 N-羟基-2-(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰胺;

反式 N-(甲基磺酰基)-2-(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰胺;

反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸;

反式{4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[4-溴-3-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-羟基乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸乙酯;

反式 N-甲基-N-[(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰基]甘氨酸甲酯;

反式[4-(4-{3-[(6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并吡喃-4-基)甲氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式 N-2H-四唑-5-基-2-(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰胺;

反式{4-[4-(3-{2-(三氟甲氧基)苄基}氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基}乙酸甲酯;

反式 5-{4-[4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)环己基]苯基}-1H-吡唑-3-甲酸乙酯;

反式[4-(4-{3-[(2-羟基环己基)氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸;

反式{4-[4-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(环己基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯;

反式[4-(4-{2-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;

反式2-甲基-N-[(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰基]丙氨酸;

反式{4-[4-(4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[4-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式{4-[4-(2-{[2-(三氟甲基)苯基]氨基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]环己基}乙酸;

反式[4-(4-{2-[(3,5-二氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式(4-{4-[3-(环戊基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯;

反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸乙酯;

反式[4-(4-{2-[(2-氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式(4-{4-[1,2-双(环丁基甲基)-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸;

反式{4-[4-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]环己基}乙酸;

反式(4-{4-[3-(环戊基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯;

反式(4-{4-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;

反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸甲酯;

反式[4-(4-{2-[(2-甲基苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式[4-(4-{2-[(4-氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式[4-(4-{2-[(3-氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式(4-{4-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;

反式(4-{4-[3-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;

反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸;

反式(4-{4-[2-(甲酰基氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;

反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸酰胺;

反式(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯;

反式 2-甲基-N-[(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰基]丙氨酸叔丁酯;

反式(4-{4-[2-(甲酰基氨基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}环己基)乙酸;

反式[4-(4-{2-[(2-氟苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸;

反式{4-[4-(4-溴-3-[(2R)-3-羟基-2-甲基丙基]氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基}乙酸乙酯;

[4-(4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)环己基]乙酸;

(4-{4'-[({2-氟-5-(三氟甲基)苯基}氨基)羰基]氨基]-1,1'-联苯-4-基}环己基)乙酸;

[4-(4-吡嗪-2-基苯基)环己基]乙酸;
(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]苯基}环己基)乙酸;
3-(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)丙酸;
2-{4-[4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基]环己基}丙酸;
反式{4-[4-(7-氨基-3-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙
酸;
{4-[4-(7-氨基-5-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}
乙酸;
反式(4-{4-[7-氨基-2-(甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]苯
基}环己基)乙酸;
反式{4-[4-(7-氨基-2-噻吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己
基}乙酸;
反式{4-[4-(7-氨基-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}
乙酸;
反式{4-[4-(7-氨基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙
酸;
反式{4-[4-(5-氨基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸乙
酯;
反式(4-{4-[7-氨基-2-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]苯基}环
己基)乙酸;
反式{4-[4-(7-氨基-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙
酸;
反式{4-[4-(7-氨基-2-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙
酸;
反式 2-{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}-N-甲
基乙酰胺;
反式 2-{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酰胺;

反式{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;

{4-[5-(5-{2-(三氟甲氧基)苄基}氧基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基]环己基}乙酸;

反式{4-[4-(7-氨基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸;

反式 3-({4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}甲基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮; 和

反式 5-({4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。

本文公开的化合物可包含不对称取代的碳或硫原子,因此可以单一立体异构体(例如单一对映异构体或单一非对映异构体)、立体异构体的混合物(例如任何对映异构体或非对映异构体的混合物)或其外消旋混合物存在并且可从中分离。例如,通过从旋光原料合成、手性合成、酶法拆分、生物转化或层析分离,可制备化合物的单独旋光形式。应了解,本发明包括任何外消旋、旋光、立体异构体形式或其不同比例的混合物,这些形式具有抑制 DGAT-1 活性所用的特性。在未规定本文所示化学结构中存在的立体中心的立体化学时,化学结构旨在包括包含在化合物中存在的各手性中心的立体异构体的化合物。

在本发明的化合物中可存在几何异构体。本发明包括由布置碳-碳双键、环烷基或杂环烷基周围的取代基产生的各种几何异构体及其混合物。将碳-碳双键周围的取代基称为 Z 或 E 构型,将环烷基或杂环烷基周围的取代基称为顺式或反式构型。

在本发明内应了解,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)和(IIb)的化合物可显示互变异构现象,并且本说明书内的式图可只表示可能的互变异构形式之一。应了解,本发明包括任何互变异构形式,并且不局限于在化合物命名或式图内利用的任何一种互变异构形式。

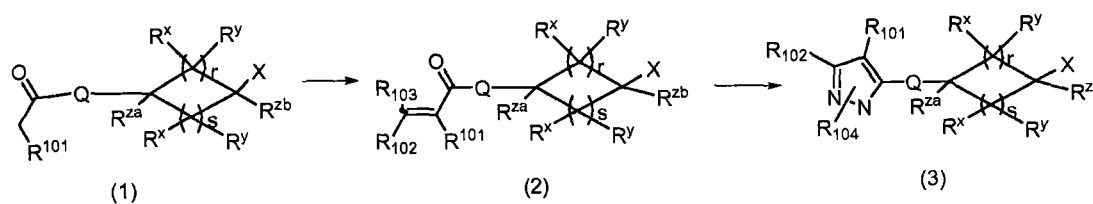
合成方法

本发明旨在包括由合成方法或代谢方法制备时本发明的化合物。由代谢方法制备本发明的化合物包括在人或动物体内(体内)进行的制备或在体外进行的方法。

在方案 1-9 中举例说明式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(IIa)或(IIb) 化合物的合成, 其中除非另外提到, V_a 、 V_b 、 V_c 、 Q 、 A 、 R^a 、 R^x 、 R^y 、 R^{za} 、 R^{zb} 、 R^w 、 R^e 、 R^f 、 r 、 s 、 T 、 X 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 q 具有与概述中所述相同的含义。如方案和实施例的说明中所用, 某些术语具有以下含义: CDI 代表羰基二咪唑, DMSO 代表二甲亚砜, Et 代表乙基, TBTU 代表四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脌, MeOH 代表甲醇, RP-HPLC 代表制备反相高效液相色谱法。

其中 A 为任选取代的吡唑基的式(I)的化合物可使用方案 1 概括的一般方法制备。

方案 1



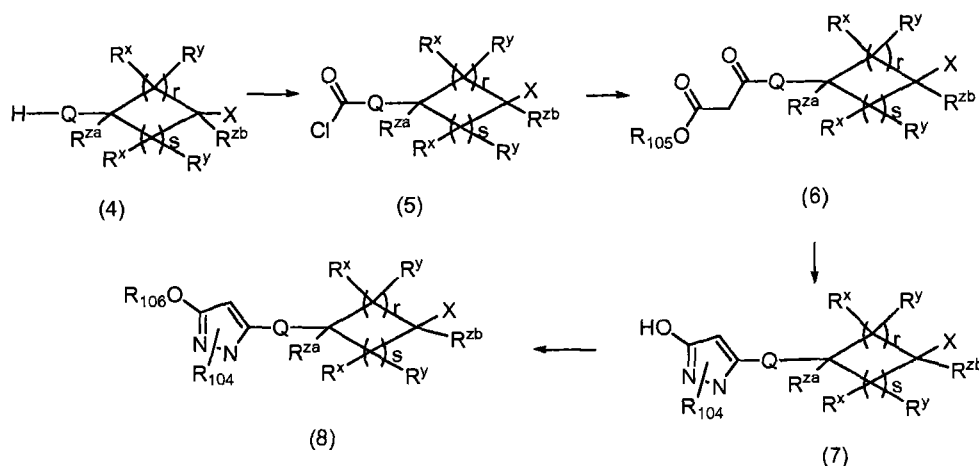
其中 R_{101} 为氢、卤素或烷基的(1)与其中 R_{102} 为氢或烷基的式 $C(OCH_3)(OCH_3)(N(CH_3)_2)(R_{102})$ 的试剂在升高的温度(例如约 60°C 至约 110°C) 在溶剂(如但不限于 N,N -二甲基甲酰胺)的缩合提供其中 R_{103} 为 $N(CH_3)_2$ 的式(2)的中间体。

或者, 可使其中 R_{101} 为 R^a 的式(1)的中间体与其中 Z 为 O -烷基并且 R_{102} 为烷基的式 $R_{102}C(O)Z$ 的酰化剂和碱在约室温至约 100°C 温度反应, 以提供其中 R_{103} 为 OH 的式(2)的中间体。反应可在溶剂中进行, 如但不限于甲苯或甲基叔丁基醚。适用于转化的碱的非限制实例包括叔丁醇钾和乙醇钠。

其中 R_{103} 为 OH 或 $N(CH_3)_2$ 的式(2)的中间体在约 35°C 至约 100°C 温度在溶剂(如但不限于乙酸和 1,4-二氧杂环己烷)中用其中 R_{104} 为氢、烷基或苯基的式 $NH_2N(H)(R_{104})$ 的胍或其盐处理提供其中 R_{104} 连接到

氮原子之一的式(3)的化合物。胍试剂的非限制实例包括胍、甲胍和苯胍。

方案 2



方案 2 说明通式(I)化合物的合成, 其中 A 为任选取代的吡唑基, R^a 之一为 $-O-Y^3$ 、 $-O-(CR^eR^f)_q-Y^3$ 、 $-O-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ 或 $-O-(CR^eR^f)_q-Y^2-(CR^eR^f)_q-Y^3$, 由 R_{104} 表示的其他基团为氢、烷基或苯基。

在氯化铝存在下在溶剂(如但不限于二氯甲烷)中约 $0^\circ C$ 至约室温温度用草酰氯处理式(4)的化合物提供式(5)的化合物。

在碱(如但不限于 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU))存在下在约 $0^\circ C$ 至约室温温度在溶剂(如但不限于乙腈)中用乙酸酯相当物(如但不限于丙二酸镁乙酯或丙二酸(三甲基甲硅烷基)乙酯)处理, 可使式(5)的化合物转化成其中 R_{105} 为烷基的式(6)的化合物。

可利用如方案 1 所述(2)转化成(3)的反应条件, 使式(6)的化合物转化成其中 R_{104} 连接到环中氮原子之一的式(7)的化合物。

在碱性反应条件并且任选在 18-冠醚-6 存在下, 在溶剂(如但不限于 N,N-二甲基甲酰胺)在约室温至约 $180^\circ C$ 温度用式 $R_{106}X^3$ 的烷基化试剂处理, 其中 R_{106} 为 Y^3 、 $-(CR^eR^f)_q-Y^3$ 、 $-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ 或 $-(CR^eR^f)_q-Y^2-(CR^eR^f)_q-Y^3$, X^3 为离去基团, 如但不限于卤化物基团、三氟乙酸酯基团、甲磺酸酯基团、对甲苯磺酸酯基团或苯磺酸酯基团,

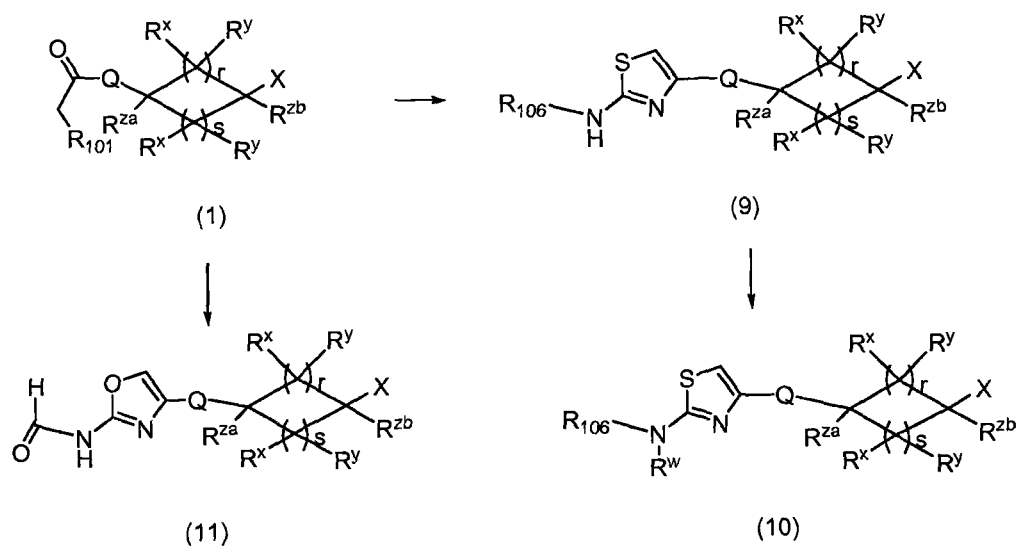
可使式(7)的化合物转化成式(8)的化合物。碱的非限制实例包括无机碱,如碳酸钾或碳酸钠、碳酸铯和氯化钾或氯化钠。反应也可在微波炉中进行。

或者,在金属催化剂(如但不限于铜金属、CuI 或乙酸钯)存在下,任选在配位体(如但不限于 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘或三叔丁基膦)并且任选在碱(如但不限于吡啶、三乙胺、叔丁醇钠、碳酸铯或氯化钠)存在下,也可实现(7)到(8)的转化。反应一般在约室温至约 180°C 温度在溶剂中进行,溶剂如但不限于甲苯或 N,N-二甲基甲酰胺。

在约 70°C 至约 100°C 温度,通过使芳基膦(如但不限于三苯膦)与偶氮二羰基试剂(如但不限于偶氮二甲酸二乙酯)化合,也可在 Mitsunobu 反应条件下使式(7)的化合物与烷基醇反应,从而提供其中 R_{106} 为烷基的式(8)的化合物。反应可在溶剂中进行,如但不限于甲苯或二氯甲烷。

其中 A 为任选取代的噁唑基或任选取代的噻唑基的通式(I)的化合物可使用方案 3 概括的一般方法制备。

方案 3



如方案 3 中所示,可在约 70°C 至约 100 温度,使其中 R_{101} 为 I、Br 或 Cl 的式(1)的化合物与式 $R_{106}N(H)C(=S)NH_2$ 的硫脲缩合,其中

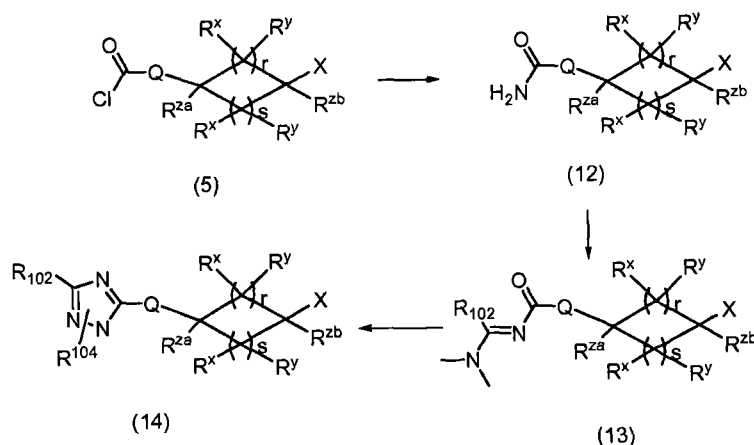
R_{106} 为 Y^3 、 $-(CR^eR^f)_q-Y^3$ 、 $-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ 或 $-(CR^eR^f)_q-Y^2-(CR^eR^f)_q-Y^3$ ，以提供式(9)的化合物。反应可在溶剂中进行，如但不限于乙醇。

利用在有机合成文献中可利用的很多合成方法，可使式(9)的化合物烷基化成式(10)的化合物。例如，在环境温度或升高的温度，在适合的碱和式 R^wX^3 的试剂存在下，其中 X^3 为离去基团，如但不限于卤化物基团、三氟甲磺酸酯基团、甲磺酸酯基团、对甲苯磺酸酯基团或苯磺酸酯基团，可使(9)转化成(10)。

在约 35°C 至约 100°C 温度，也可使其中 R_{101} 为 I、Br 或 Cl 的式(1)的化合物与脲在 N,N -二甲基甲酰胺中反应，以提供式(11)的化合物。

其中 A 为任选取代的三唑基的通式(I)的化合物可使用方案 4 所示的一般方法制备。

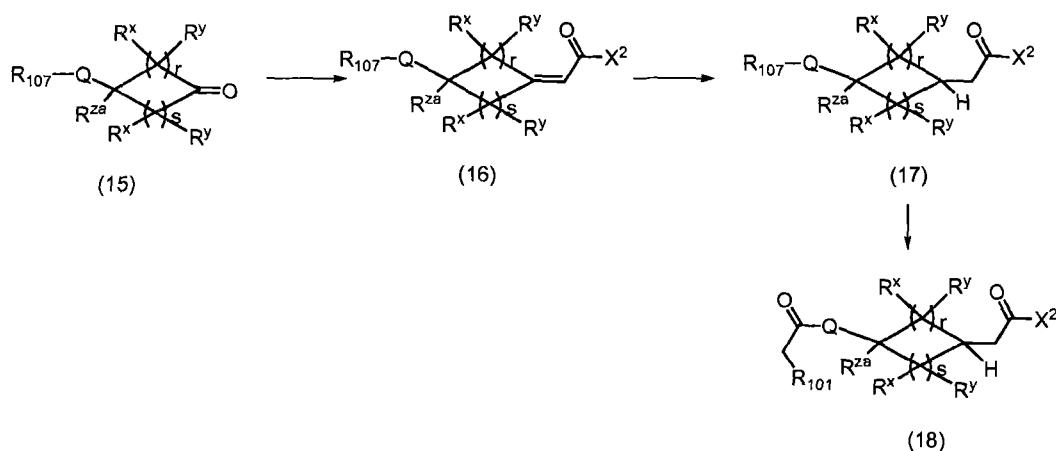
方案 4



在室温用氢氧化铵(或其他氨源，如气态氨或在适合溶剂中的氨)处理，可使式(5)的中间体转化成式(12)的酰胺。可在升高的温度(例如约 70°C 至约 100°C)使式(12)的酰胺与其中 R_{102} 为氢或烷基的式 $C(OCH_3)(OCH_3)(N(CH_3)_2)(R_{102})$ 的试剂(例如二甲基甲酰胺二甲缩醛或 1,1-二甲氧基- N,N -二甲基乙胺)缩合，以提供式(13)的中间体。反应可在溶剂中进行，如但不限于 N,N -二甲基甲酰胺。

利用方案 1 中在(2)转化成(3)中所述的反应条件，用其中 R_{104} 为氢、烷基或苯基的式 $NH_2N(H)(R_{104})$ 的胍处理，可使式(13)的中间体转化成(14)。

方案 5



如方案 5 中所示, 可在约室温至约 75°C 温度, 使其中 R_{107} 为氢、卤素、苄基氧基、烷氧基或受保护的羟基的式(15)的中间体与同系化剂在溶剂(如但不限于四氢呋喃、 N,N -二甲基甲酰胺或二氧杂环己烷)中反应, 以提供其中 X^2 为 $-O$ (烷基)或 $-O$ (芳基烷基)的式(16)的中间体。同系化试剂的非限制实例包括磷酰乙酸三甲酯和磷酰乙酸甲酯二乙酯。在催化剂(如但不限于钨-碳)存在下, 可在升高的压力用氢气在溶剂(如但不限于乙醇或乙酸乙酯)中使式(16)的中间体氢化, 以提供式(17)的化合物。反应一般在室温或升高的温度进行。

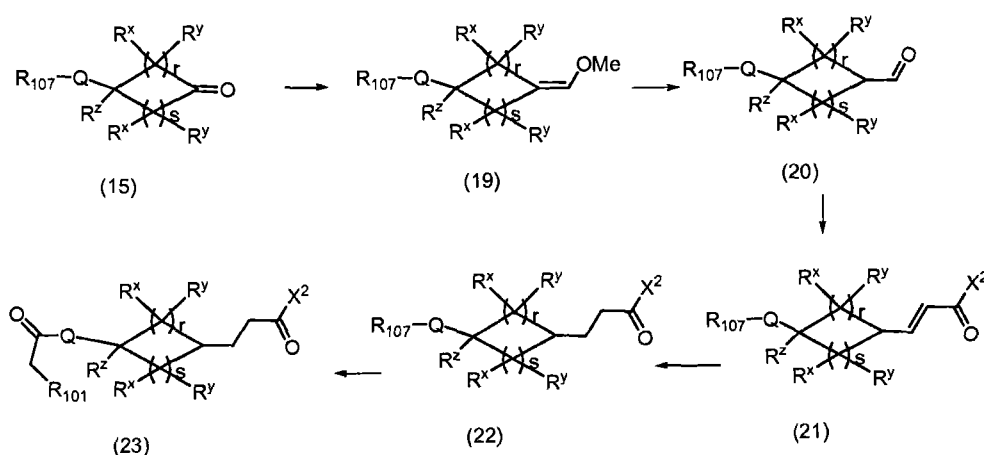
可在约 0°C 至约室温温度在溶剂(如但不限于二氯甲烷)中用氯化铝和其中 R_{101} 为氢或者 R^a 和 Z 为卤素的式 $R_{101}CH_2C(O)Z$ 的酰化试剂处理其中 R_{107} 为氢的式(17)的中间体, 以提供式(18)的中间体。酰化试剂的非限制实例包括乙酰氯、丁酰氯、2-苯基乙酰氯等。

可通过酸或碱水解或氢化使其中 X^2 为 $-O$ (烷基)或 $-O$ (芳基烷基)(例如苄基)的式(17)或(18)的中间体转化成其中 X^2 为 OH 的中间体。此转化为本领域的技术人员所熟悉。碱水解的一个实例是利用氢氧化锂或氢氧化钠。

使所得酸转化成相应的酰胺可通过与适合的胺偶合来完成。标准偶合反应条件同样为本领域的技术人员所熟悉。一种条件是, 首先使酸转化成活化的酯, 例如, 用 N -羟基琥珀酰胺或 N -(3-二甲基氨基丙

基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐和碱(如 N-甲基吗啉)在溶剂(如二氯甲烷)处理这种酸,在不分离下,随后用其中 X^2 为 $N(H)(R^w)(R^3)$ 、 $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ 、 $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-OR^{11}$ 或 $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-S(O)_2R^{11}$ 的式的胺处理活化的酯。此操作也可在引入不同的 A 基团后进行。

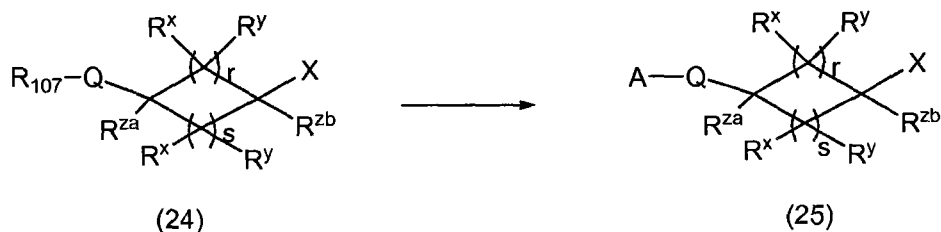
方案 6



如方案 6 中所示,可使其中 R_{107} 为氢、卤素、苄基氧基、烷氧基或受保护的羟基的式(15)的中间体与同系化试剂(如,氯化(甲氧基甲基)三苯基磷鎓)在碱(如但不限于正丁基锂)存在下反应,以提供式(19)的中间体。反应一般在约 -78°C 至约 75°C 温度在溶剂(如但不限于四氢呋喃)中进行。可在约室温至约 90°C 温度用含水酸(如但不限于盐酸)处理式(19)的中间体,以提供式(20)的中间体。利用方案 5 中在(15)转化成(17)中所述的反应条件,可使其中 R_{107} 为氢、卤素、苄基氧基、烷氧基或受保护的羟基的式(20)的中间体转化成其中 X^2 为 $-O(\text{烷基})$ 或 $-O(\text{芳基烷基})$ 的式(22)的化合物。

利用方案 5 中所述的反应条件,可从其中 R_{107} 为氢的(22)得到其中 R_{101} 为氢或 R^a 的式(23)的化合物。利用方案 5 中概括的反应条件,可制备式(22)或(23)的化合物的酸或酰胺,其中 X^2 为 OH 、 $N(H)(R^w)(R^3)$ 、 $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(O)OR^{11}$ 、 $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-OR^{11}$ 或 $N(H)(R^w)-(CR^nR^q)_w-S(O)_2R^{11}$ 。

方案 7

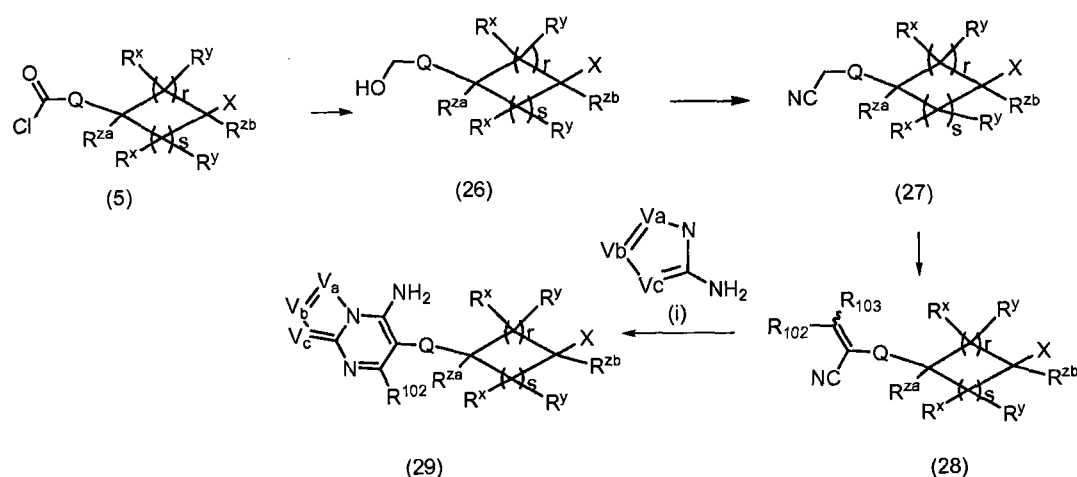


在钯催化剂和碱存在下，通过与 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)反应，可使其中 R_{107} 为卤素或三氟甲磺酸酯的(24)式的中间体(由相应的醇制备)转化成其中 R_{107} 为有机硼酸酯或有机硼酸的式(24)的中间体。溶剂的非限制实例包括二氧杂环己烷和四氢呋喃，碱的非限制实例包括乙酸钾、碳酸钾、氟化钾等。可使用另外的膦试剂。然后可利用 Suzuki 反应条件，使这些中间体与其中 R_{108} 为卤化物、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯的式 $A-R_{108}$ 的试剂反应，以提供式(25)的化合物。也应了解，利用 Suzuki 反应条件，通过其中 R_{107} 为卤素、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯的(24)与其中 R_{108} 为有机硼酸或有机硼酸酯的 $A-R_{108}$ (很多可以购得，或者可如上所述由相应的三氟甲磺酸酯或卤化物制备)偶联，也可制备式(25)的化合物。

或者，在钯源存在下，如四(三苯基膦)合钯(0)，通过用式((烷基) $_3$ Sn) $_2$ 的六烷基二锡烷处理，可使其中 R_{107} 为卤化物或三氟甲磺酸酯的式(24)转化成其中 R_{107} 为-Sn(烷基) $_3$ 的式(24)的锡烷。或者，在约-78°C由其中 R_{107} 为溴化物的式(24)的化合物与正丁基锂进行金属-卤素交换，随后与卤化三丁基锡在约-78°C至约室温温度在溶剂(如四氢呋喃)中反应，可得到式(24)的锡烷。然后，可在钯源存在下，如三(二亚苄基(dibenzylidene)丙酮)合二钯、四(三苯基膦)合钯(0)，任选在配位体存在下，如三(2-咪唑基)膦或三苯基膦，用其中 R_{108} 为卤化物基团、三氟甲磺酸酯基团或甲苯磺酸酯基团的 $A-R_{108}$ 处理其中 R_{107} 为-Sn(烷基) $_3$ 的式(24)的锡烷，以提供式(25)的化合物。应了解，利用上述反应条件，通过其中 R_{107} 为卤化物基团、三氟甲磺酸酯基团或甲苯磺酸酯基团的式(24)的化合物与其中 R_{108} 为-Sn(烷基) $_3$ 的 $A-R_{108}$ 反应，可实现

类似转化。其中 R_{108} 为 $-\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 的式 A- R_{108} 的试剂可以购得，或者可用如上所述的类似条件从相应的卤化物或三氟甲磺酸酯制备。

方案 8



方案 8 说明通式(I)化合物的合成，其中 A 为式(a)， R^7 为氢或烷基。

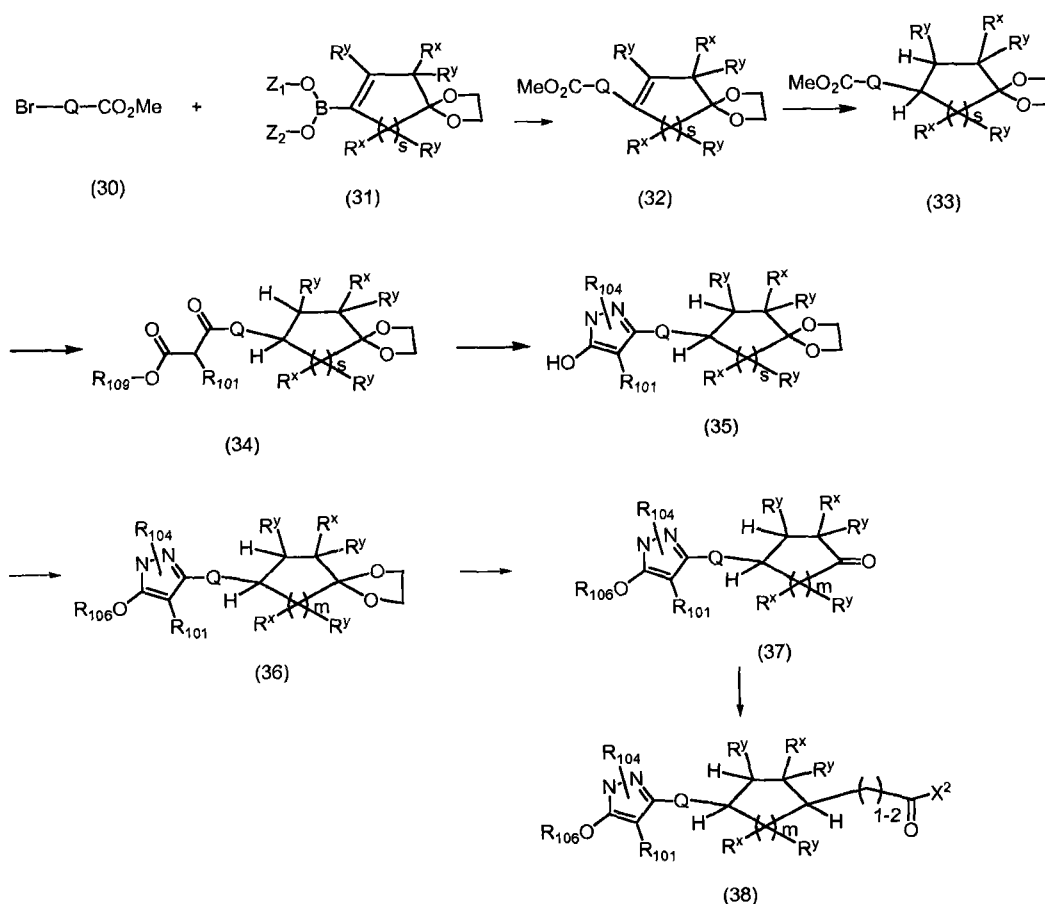
在室温用还原剂(如但不限于硼氢化钠)在适合的溶剂(如但不限于四氢呋喃)中处理，可使式(5)的化合物转化成式(26)的化合物。可在约 0°C 至室温温度，在溶剂(如但不限于二氯甲烷)中碱性反应条件下用活化剂(如但不限于甲磺酰氯和三溴化磷)处理式(29)的化合物。在溶剂(如但不限于 N,N -二甲基甲酰胺)中约室温至约 50°C 温度用氰化物源(如但不限于氰化四丁基铵)处理时，可使活化的中间体转化成式(27)的化合物。

(27)与其中 R_{102} 为氢或烷基的式 $\text{C}(\text{OCH}_3)(\text{OCH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)(R_{102})$ 的试剂在升高的温度(例如约 60°C 至约 110°C)在溶剂(如但不限于 N,N -二甲基甲酰胺)的缩合提供其中 R_{103} 为 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的式(28)的中间体。

或者，可使式(27)的中间体与其中 Z 为 O-烷基并且 R_{102} 为烷基的式 $R_{102}\text{C}(\text{O})\text{Z}$ 的酰化剂和碱在约室温至约 100°C 温度反应，以提供其中 R_{103} 为 OH 的式(28)的中间体。反应可在溶剂中进行，如但不限于甲苯或甲基叔丁基醚。适用于转化的碱的非限制实例包括叔丁醇钾和乙醇钠。

其中 R_{103} 为 OH 或 $N(CH_3)_2$ 的式(28)的中间体在约 35°C 至约 100°C 温度在溶剂(如但不限于乙酸和 1,4-二氧杂环己烷)中用式(i)的胺化杂环(例如氨基吡唑、氨基三唑和氨基苯并咪唑)处理, 提供式(29)的化合物。

方案 9



在钼催化剂(如但不限于乙酸钼(II))存在和碱(如但不限于磷酸钾)存在下, 可在包含水和有机溶剂(如但不限于二氧杂环己烷)的混合溶剂系统中使式(30)的化合物与其中 Z_1 和 Z_2 均为氢或烷基或者 Z_1 和 Z_2 一起为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 的式(31)的化合物反应。反应可在约 70°C 至约 110°C 升高的温度进行。在催化剂(如但不限于钼-碳)存在下, 可在升高的压力用氢气在溶剂(如但不限于乙醇或乙酸乙酯)中使式(32)的中间体氢化, 以提供式(33)的化合物。反应一般在室温或升高的温度进行。

在溶剂(如但不限于四氢呋喃)中用其中 R_{109} 为烷基或芳基并且 R_{101} 为氢、烷基、芳基或烷氧基的式 $R_{109}OC(O)C(R_{101})(H)C(O)O$ (烷基)的酯和碱(如但不限于六甲基二硅基氨基锂(lithium hexamethyl disilylazide))处理,可使式(33)的化合物转化成式(34)的化合物。反应一般在约 -78°C 进行,然后温热至室温。

可利用如方案 1 所述(2)转化成(3)的反应条件,使式(34)的化合物转化成其中 R_{111} 连接到环中氮原子之一的式(35)的化合物。

在碱性反应条件并且任选在 18-冠醚-6 存在下,在溶剂(如但不限于 N,N -二甲基甲酰胺)在约室温至约 180°C 温度用式 $R_{106}X^3$ 的烷基化试剂处理,其中 R_{112} 为 Y^3 、 $-(CR^eR^f)_q-Y^3$ 、 $-(CR^eR^f)_q-Y^2-Y^3$ 或 $-(CR^eR^f)_q-Y^2-(CR^eR^f)_q-Y^3$, X^3 为离去基团,如但不限于卤化物基团、三氟乙酸酯基团、甲磺酸酯基团、对甲苯磺酸酯基团或苯磺酸酯基团,可使式(35)的化合物转化成式(36)的化合物。碱的非限制实例包括无机碱,如碳酸钾或碳酸钠、碳酸铯和氢化钾或氢化钠。反应也可在微波炉中进行。

在约 50°C 至约 100°C 温度用路易斯酸和包含水和溶剂(如但不限于甲醇)的混合含水溶剂系统处理,可使式(36)的化合物转化成式(37)的化合物。通过在升高温度在含水酸混合物(如但不限于含水 HCl)中搅拌,可使(36)转化成(37)。

利用方案 5 和 6 中讨论的反应条件,可使式(37)的化合物转化成式(38)的化合物,其中 X^2 为 $-\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{H})(R^w)(R^3)$ 、 $\text{N}(\text{H})(R^w)-(CR^nR^q)_w-C(\text{O})OR^{11}$ 、 $\text{N}(\text{H})(R^w)-(CR^nR^q)_w-OR^{11}$ 或 $\text{N}(\text{H})(R^w)-(CR^nR^q)_w-S(\text{O})_2R^{11}$ 。

各单独步骤所用的最佳反应条件和反应时间可根据所用的优选反应剂和所用反应剂中存在的取代基变化。除非另外规定,溶剂、温度和其他反应条件可很容易地由本领域的技术人员选择。具体步骤在合成实施例部分中提供。反应可以常规方式整理,例如,根据本领域一般已知的方法从残余物除去溶剂并进一步纯化,如但不限于结晶、

蒸馏、萃取、研磨和层析。除非另外描述，原料和试剂可以购得，或者可用化学文献中所述的方法从购得的物质由本领域的技术人员制备。

常规实验(包括反应条件的适当操作)、合成路线的试剂和次序、与反应条件不相容的化学官能团的保护以及在方法反应次序中的适合点去保护基均包括在本发明的范围内。适合的保护基和用这些适合保护基保护不同取代基及去保护的方法为本领域的技术人员所熟悉；其实例可发现于 T. Green 和 P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis*(化学合成中的保护基)(第 3 版), John Wiley and Sons, NY(1999), 所述文献全文通过引用结合到本文中。通过类似于以上所述合成方案和具体实施例所述的方法, 可合成本发明的化合物。

如果不能购得, 可通过选自标准有机化学技术、类似于已知结构类似化合物合成的技术或者类似于上述方案或合成实施例部分所述方法的技术的方法制备原料。

在需要本发明化合物的旋光形式时, 可通过用旋光原料(例如, 通过不对称引入适合反应步骤制备)进行本文所述方法之一, 或者通过用标准方法(如层析分离、重结晶或酶法拆分)拆分化合物或中间体的立体异构体的混合物获得旋光形式。

类似在需要本发明化合物的纯几何异构体时, 可通过用纯几何异构体作为原料进行以上方法之一, 或者通过用标准方法(如层析分离)拆分化合物或中间体的几何异构体的混合物获得纯几何异构体。

应了解, 合成方案和合成实施例部分所示的具体实例为说明性, 不应理解为对附加权利要求限定的本发明范围的限制。合成方法和具体实例的所有替代、改进和相当均包含在权利要求的范围内。

生物学数据

DGAT-1 的抑制

利用高通量筛选 FlashPlate 分析,可很容易将本发明的化合物确定为 DGAT-1 抑制剂。在此分析中,在杆状病毒表达系统中产生包含 N-端 His₆-附加表位的重组人 DGAT-1。将昆虫细胞(例如 Sf9 或 High Five)侵染 24 至 72 小时,并离心收集。使细胞团块重新悬浮于均化缓冲液[250mM 蔗糖, 10mM Tris-HCl(pH 7.4), 1mM EDTA],并用均化装置溶胞,如 Micro fluidizer(单程, 4℃)。通过以 10,000 x g 离心 30 分钟除去细胞碎片,并通过以 100,000 x g 超离心 30 分钟收集微粒体膜。

DGAT-1 活性如下测定。将含 50 μ M 酶底物 (二癸酰甘油)和 7.5 μ M 放射性标记的酰基-CoA 底物[1-¹⁴C]癸酰-CoA)的分析缓冲液[20mM HEPES(pH 7.5), 2mM MgCl₂, 0.04%BSA]加入到磷脂 FlashPlate(PerkinElmer Life Sciences)的每个孔中。加入膜的少量等分试样(1 μ g/孔),以使反应开始,使反应进行 60 分钟。在加入等体积(100 μ L)异丙醇时使反应终止。将板密封,培养过夜,第二天早晨在 TopCount Scintillation Plate Reader(PerkinElmer Life Science)上计数。得到的放射性标记的三癸酰甘油(甘油三癸酸酯)优先结合到磷脂 FlashPlate 上的疏水涂层上。放射性标记的产物接近结合到 FlashPlate 底部的固体闪烁体诱导从闪烁体释放荧光,这在 TopCount Plate Reader 上检测。在加膜前将不同浓度(例如 0.0001 μ M、0.001 μ M、0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ M、10.0 μ M)本发明的代表性化合物加到各孔。通过计算 IC₅₀ 值测定本发明化合物的 DGAT-1 抑制效价,IC₅₀ 值定义为酶活性抑制 50%所在 S 形剂量反应曲线的抑制剂浓度。本发明的化合物有效抑制 DGAT-1 活性,因此可用作治疗剂治疗与 DGAT-1 活性相关的病症和疾病。

表 1

本发明代表性化合物的 DGAT-1 抑制(IC₅₀ μ M)

| | | | | |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 0.009 | 0.01 | 0.01822 | 0.04621 | 0.04853 |
| 0.04877 | 0.05837 | 0.0614 | 0.07624 | 0.08328 |
| 0.09187 | 0.11817 | 0.12658 | 0.14811 | 0.19452 |
| 0.2129 | 0.21796 | 0.2227 | 0.23764 | 0.25735 |
| 0.27779 | 0.30743 | 0.41902 | 0.43 | 0.45694 |
| 0.5349 | 0.66221 | 0.70673 | 0.73239 | 0.76144 |
| 0.78474 | 0.80472 | 0.87534 | 0.89934 | 0.92475 |
| 0.96194 | 1.17354 | 1.18377 | 1.27251 | 1.28722 |
| 1.36715 | 1.48264 | 1.6751 | 2.17373 | 2.21226 |
| 2.39756 | 2.51059 | 3.19025 | 4.2726 | 4.53091 |
| 4.66003 | 4.77726 | 5.04715 | 5.07958 | 5.11289 |
| 5.16178 | 5.16214 | 5.35292 | 5.89437 | 5.90296 |
| 6.04016 | 6.12551 | 6.23909 | 6.67693 | 6.76644 |
| 7.34 | 7.73 | 7.79243 | 7.912 | 7.94302 |
| 8.03249 | 8.58021 | 8.95247 | 9.49225 | 9.64461 |
| 9.69462 | 9.76121 | 9.94464 | 4.82 | 0.0569 |
| 0.0706 | 0.515 | 0.353 | 0.524 | 0.0396 |
| 4.210 | 0.0949 | 0.597 | 6.230 | 0.0452 |
| 0.0211 | 0.010 | 0.2110 | 0.0190 | 0.014 |
| 0.0170 | | | | |

对减轻饮食诱导肥胖鼠体重的化合物效力的评价

本方案的目的是确定长期给予化合物对自动随意消耗高脂肪饮食产生肥胖的鼠的体重和其他代谢疾病参数的影响。啮齿类的饮食诱导肥胖症(DIO)模拟人肥胖症和代谢综合征的关键方面。在此研究中使用的 DIO 鼠已显示为血胰岛素过多和胰岛素抵抗、血瘦素过多和瘦素抵抗,并且具有明显的内脏性肥胖(关于 DIO 鼠的回顾,参见 Collins 等人, *Physiol. Behav.* 81:243-248, 2004)。

使单养雄性 C57BL/6J 鼠随意进食水和低脂肪饮食(D12450B)或高脂肪含量饮食(D12492, 含 60%来自脂肪的热量 kcal, 均购自 Research

Diets Inc., New Brunswick, NJ)约 18 星期。在主动给药前, 利用研究媒介物经 7 天给鼠每日假饲一次, 以使它们适应操作和经口管饲。在活性化合物给药前的一天, 将鼠分成相同平均体重和差异的各组。一般试验包括 80-100 只动物, 每剂量 10 只动物包括以媒介物服用的低脂肪和高脂肪饮食组。体重和食物摄入由差别称重测量。

本发明的代表性化合物一般以 3、10 或 30mg/kg(口服, 一日两次)作为在水中 1% Tween 80 的制剂用药, 如果在至少 7 天治疗时间后观察到被治疗动物相对于媒介物治疗的对照动物有统计意义的体重减轻, 则认为化合物为活性。在此模型中, 在至少 7 天治疗时间后, 代表性化合物使体重相对于媒介物治疗的对照动物有统计意义地减轻。

利用 Infinity™试剂(Thermo Electron Corporation, Louisville, CO, USA), 从乙醇萃取的肝样品测定用本发明的化合物治疗至少 7 天治疗时间的 DIO 鼠的肝脏甘油三酯水平, 本发明的化合物一般以 3、10 或 30mg/kg(口服, 一日两次)作为在水中 1% Tween 80 的制剂给药。在至少 7 天治疗时间后, 本发明的代表性化合物使 DIO-鼠的肝甘油三酯相对于媒介物治疗的对照动物有统计意义地降低。

测定用本发明的化合物治疗至少 7 天治疗时间的 DIO 鼠的血浆甘油三酯水平, 本发明的化合物一般以 3、10 或 30mg/kg(口服, 一日两次)作为在水中 1% Tween 80 的制剂给药。将来自药物治疗动物的 50 μ L 混合血浆样品装到 Superose 6 PC 3.2/30 柱(Amersham Biosciences)上, 并用 SMART FPLC 系统(Pfizer)分离成脂蛋白级分, 系统以 40 μ L/min 洗脱流速运行, 运行缓冲液包含 0.15M NaCl 和 0.05M 磷酸钠 pH 7.0。收集 40 μ L 级分, 并用酶试剂盒分析(Infinity)测定甘油三酯含量。在至少 7 天治疗时间后, 本发明的代表性化合物使 DIO-鼠的脂蛋白分布的极低密度脂蛋白(VLDL)级分的甘油三酯水平相对于媒介物治疗的对照动物有统计意义地降低。

在研究结束在 4 小时禁食后还进行 DIO 鼠的胰岛素耐量试验。在单一腹腔内注射 0.25U/kg 胰岛素(Humulin-R, Lilly)后, 在 30 分钟

之前和在 30 分钟用 Precision PCx 葡萄糖监测器(Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)通过剪尾巴监测血糖水平。本发明的代表性化合物使经至少 7 天治疗的动物的血糖相对于媒介物治疗的对照动物有统计意义地降低。

同样评价本发明的代表性化合物与利莫纳班共同给药对 DIO-鼠的效果。本发明的化合物一般以 3、10 或 30mg/kg(口服, 一日两次)作为在水中 1% Tween 80 的制剂给药, 利莫纳班一般以 1 或 3mg/kg 的剂量(口服, 一日四次)作为在水中 1% Tween 的制剂共同给药。如果与单独服用利莫纳班的 DIO 鼠相比化合物使体重有意义地减轻或使甘油三酯有意义地降低, 则认为化合物为活性。在此模型中, 在至少 7 天治疗时间后, 代表性化合物相对于单独用利莫纳班治疗的动物使体重有统计意义地减轻或使甘油三酯明显降低和/或使甘油三酯有统计意义地降低。

同样评价本发明的代表性化合物与西布曲明共同给药对 DIO-鼠的效果。本发明的化合物一般以 3、10 或 30mg/kg(口服, 一日两次)作为在水中 1% Tween 80 的制剂给药, 西布曲明一般以 3 或 5mg/kg 的剂量(口服, 一日两次)作为在水中 1% Tween 的制剂共同给药。如果与单独服用西布曲明的 DIO 鼠相比化合物使体重有意义地减轻或使甘油三酯有意义地降低, 则认为化合物为活性。在此模型中, 在至少 7 天治疗时间后, 代表性化合物相对于单独用西布曲明治疗的动物使体重有统计意义地降低和/或甘油三酯有统计意义地降低。

同样评价本发明的代表性化合物与非诺贝特共同给药对 DIO-鼠的效果。本发明的化合物一般以 3、10 或 30mg/kg(口服, 一日两次)作为在水中 1% Tween 80 的制剂给药, 非诺贝特一般以 100mg/kg 的剂量(口服, 一日两次)作为在水中 1% Tween 的制剂共同给药。如果与单独服用非诺贝特的 DIO 鼠相比化合物使甘油三酯有意义地降低, 则认为化合物为活性。在此模型中, 在至少 7 天治疗时间后, 代表性

化合物相对于单独服用非诺贝特的动物使甘油三酯有统计意义地降低。

本发明的化合物和药学上可接受的盐可用作治疗剂。因此，本发明的一个实施方案包括治疗需要的受试者(包括哺乳动物)的不同病症的方法，所述方法包括给予受试者一种药物组合物，所述药物组合物包含有效治疗目标病症的一定量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体。

本发明另一方面提供治疗或预防患者(如哺乳动物，优选为人)的由 DGAT-1 介导的不同病症的方法，所述方法包括给予患者本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合或包含它们的药物组合物。

本发明另一方面提供预防或治疗患者的肥胖症和诱导患者体重减轻的方法，所述方法包括给予患者本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合。本发明进一步提供预防或治疗患者的肥胖症和诱导患者体重减轻的方法，所述方法包括给予患者一种药物组合物，所述药物组合物包含有效治疗肥胖症或诱导体重减轻的量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合和药学上可接受的载体。本发明另一方面提供一种通过给予足以防止体重增加的量的至少一种本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、前药的盐或其组合防止患者体重增加的方法。

本发明还涉及本发明的化合物用于治疗肥胖症相关疾病的用途，这些疾病包括相关的血脂异常和其他肥胖症-和超重相关-的疾病并发症，例如胆固醇胆结石、胆囊疾病、痛风、癌症(例如，结肠癌、直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、胆囊癌和胆管癌)、月经异常、不育症、多囊卵巢、骨关节炎和睡眠窒息，以及与其相关的多种其他药物用途，例如调节食欲和食物摄入、血脂异常、高甘油三酯血症、代谢综合征或 X 综合征、2 型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病)、动脉粥样硬化性疾病(如心力衰竭)、高脂血症、高胆固醇

血症、低 HDL 水平、高血压、心血管疾病(包括动脉粥样硬化、冠心病、冠状动脉病和高血压)、脑血管疾病(如中风)和外周血管疾病。本发明的化合物也可用于治疗生理疾病,例如涉及调节胰岛素敏感性、炎症反应、肝脂肪变性、肝甘油三酯升高、非酒精性脂肪肝病、非酒精脂肪性肝炎、血浆甘油三酯、HDL、LDL 和胆固醇水平等。代谢综合征的特征是一组人的代谢风险因素。这些因素包括但不限于腹部肥胖、致动脉粥样化的血脂异常(血脂疾病,如高甘油三酯、低 HDL 胆固醇和高 LDL 胆固醇)、高血压、胰岛素抵抗(或葡萄糖不耐受)、血栓前状态(例如,血液中的高纤维蛋白原或纤溶酶原激活物抑制剂-1)和促炎状态(例如,血液中的 C-反应蛋白升高)。在一个实施方案中,本发明提供治疗以上所列疾病的方法,其中所述方法包括给予需要的受试者本发明的化合物或其药学上可接受的盐或包含它们的药物组合物的步骤。本发明的化合物或其药学上可接受的盐或包含它们的药物组合物也用于降低血浆甘油三酯水平。因此,在一个实施方案中,本发明提供降低需要的受试者(包括哺乳动物)的血浆甘油三酯的方法,其中所述方法包括给予需要的受试者本发明的化合物或其药学上可接受的盐或包含它们的药物组合物的步骤。

术语“处理”或“治疗”包括其中以直接或间接改善受试者的病症或减缓受试者病症或疾病的发展为目的为受试者(包括人)提供医疗帮助的任何过程、活动、应用、疗法等。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可单独给药,或与一种或多种另外的药剂组合给药(即,共同给药)。组合治疗包括给予包含本发明的化合物和一种或多种另外药剂的单一药物剂量制剂,也包括以其自身单独的药物剂量制剂形式给予本发明的化合物和每种另外的药剂。例如,本发明的化合物和一种或多种药剂可以具有各活性成分固定比例的单一口服剂量组合物(例如片剂或胶囊剂)一起给予患者,或者各剂可以单独口服剂量制剂给予。

在使用单独剂量制剂时,本发明的化合物和一种或多种另外的药剂可在基本相同时间(例如同时)或在单独的错开时间(例如依次)给药。

例如,本发明的化合物可与一种或多种以下药剂组合使用,包括但不限于减肥药,包括 β -3激动剂,例如CL-316,243;CB-1拮抗剂和/或逆激动剂(例如利莫纳班);神经肽Y5抑制剂;食欲抑制剂,例如西布曲明(Meridia®或Reductil®);MCHr1拮抗剂和脂肪酶抑制剂,例如奥利司他(Xenical),和调节消化和/或代谢的药物化合物,例如调节产热、脂解、肠活动性、脂肪吸收和饱满感的药物。

另外,本发明的化合物可与一种或多种以下药剂组合给药,包括PPAR配体(激动剂,拮抗剂)、胰岛素促分泌素(例如磺酰脲药物和非磺酰脲促分泌素)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素敏化剂、降肝葡萄糖输出的化合物和胰岛素及胰岛素衍生物。此类药剂可在本发明化合物给药之前、同时或之后给药。胰岛素和胰岛素衍生物包括胰岛素的长作用剂型和制剂及短作用剂型和制剂两者。PPAR配体可包括任何PPAR受体或其组合的激动剂和/或拮抗剂。例如,PPAR配体可包括PPAR- α 、PPAR- γ 、PPAR- δ 或任何两种或三种PPAR的受体的组合的配体。PPAR配体包括例如罗格列酮、曲格列酮和吡格列酮。磺酰脲药物包括例如格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲和格列吡嗪。 α -葡萄糖苷酶抑制剂包括阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖。胰岛素敏化剂包括PPAR- γ 激动剂,如格列酮类(例如曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、罗格列酮等)和其他噻唑烷二酮和非噻唑烷二酮化合物;双胍,如二甲双胍和苯乙双胍;蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PP-1B)抑制剂;二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂和11 β -HSD抑制剂。降肝葡萄糖输出的化合物包括胰高血糖素拮抗剂和二甲双胍,如Glucophage和Glucophage XR。胰岛素促分泌素包括磺酰脲和非磺酰脲药物:GLP-1、GIP、PACAP、分泌素及其衍生物;那格列奈、美格列奈、瑞格列奈、格列本脲、格列美脲、氯磺丙脲、格列吡嗪。GLP-1包括比本身GLP-1

具有更长半衰期的 GLP-1 的衍生物，如脂肪酸衍生的 GLP-1 和 exendin。

在本发明的方法中，本发明的化合物也可与一种或多种以下药剂组合使用，包括但不限于 HMG-CoA 还原酶抑制剂、烟酸(例如 Niaspan®)、降脂肪酸化合物(例如，阿西莫司)、降脂药(例如，甾烷醇酯、甾醇糖苷(如替奎安)和氮杂环丁酮(如依泽麦布))、ACAT 抑制剂(如阿伐麦布)、胆汁酸螯合剂、胆汁酸再摄取抑制剂、微粒体甘油三酯输送抑制剂和纤维酸衍生物。HMG-CoA 还原酶抑制剂包括例如抑制素，如洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、立伐他汀(rivastatin)、伊伐他汀、西立伐他汀和 ZD-4522。纤维酸衍生物包括例如氯贝特、非诺贝特、苯扎贝特、环丙贝特、beclofibrate、依托贝特和吉非贝齐。螯合剂包括例如消胆胺、考来替泊和交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物。

本发明的化合物也可与抗高血压药组合使用，例如 β -阻断剂和 ACE 抑制剂。与本发明化合物组合使用的另外的抗高血压剂的实例包括钙通道阻断剂(L-型和 T-型，例如地尔硫草、维拉帕米、硝苯地平、氟氯地平和 mybefradil)、利尿剂(例如，氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、methylchlorothiazide、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、ethacrynic acid tricrynafen、氯噻酮、呋塞米、musolimine、布美他尼、triamtrenene、阿米洛利、螺内酯)、肾素抑制剂、ACE 抑制剂(例如，卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、ceranopril、cilazopril、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利)、AT-1 受体拮抗剂(例如，氟沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦)、ET 受体拮抗剂(例如，西他生坦、atsentan、中性内肽酶(NEP)抑制剂、血管肽酶抑制剂(双 NEP-ACE 抑制剂)(例如，奥马曲拉和 gemopatrilat)及硝酸盐。

通过给予需要的受试者适当配制的药物组合物，可用本发明的化合物取得所需的药理作用。受试者例如可以为需要优选病症或疾病治

疗的哺乳动物，包括人。因此，本发明包括药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的由本文所述方法确定的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的组合。利用任何有效的常规剂量单位形式，例如即时释放和择时释放制剂，可用药学上可接受的载体以口服、胃肠外、局部等方式给予由本文所述方法确定的化合物。

为了口服给药、胃肠外注射或直肠给药，可以固体或液体形式配制药物组合物。

本文所用术语“药学上可接受的载体”是指无毒、固体、半固体或液体填料、稀释剂、包囊物质或任何类型的制剂助剂。药学上可接受的赋形剂的实例包括糖；纤维素及其衍生物；油；二醇；溶液；缓冲剂、着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂等。这些治疗组合物可胃肠外、脑池内、口服、直肠、静脉内或腹膜内给药。

用于本发明化合物口服给药的液体剂型包括乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酏剂制剂。除了所述化合物外，液体剂型也可包含稀释剂和/或增溶剂或乳化剂。除了惰性稀释剂外，口服组合物也可包含湿润剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

本发明化合物的可注射制剂包括无菌、可注射、含水和含油溶液剂、混悬剂或乳剂，任何这些制剂可任选用胃肠外可接受的稀释剂、分散剂、湿润剂或悬浮剂配制。这些可注射制剂可通过阻菌过滤器灭菌，或者用溶解或分散于可注射介质的灭菌剂配制。

由本发明的化合物抑制 DGAT-1 可用具有不良水溶解性的结晶或非晶物质的液体混悬剂延迟。化合物的吸收速率取决于它们的溶解速率，这又取决于它们的结晶性。通过使化合物在油中溶解或悬浮，可延迟胃肠外给药化合物的吸收。通过使化合物在生物可降解聚合物中微囊化，也可制备化合物的可注射长效剂型。根据化合物与聚合物的比率和所用聚合物的性质，可控制释放速率。通过使化合物截留于与身体组织相容的脂质体或微乳液，也可制备长效可注射制剂。

用于本发明化合物口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类剂型中，使化合物与至少一种惰性、治疗上可接受的赋形剂混合，例如载体、填料、填充剂、崩解剂、缓溶剂、湿润剂、吸收剂或润滑剂。对于胶囊剂、片剂和丸剂，赋形剂也可包含缓冲剂。通过化合物与在常温为固体但在直肠中为流体的可接受非刺激性赋形剂混合，也可以制备直肠给药用的栓剂。

本发明的化合物可用一种或多种以上讨论的赋形剂包微囊。可用包衣料和壳制备片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型，例如肠溶释放和控制释放。在这些剂型中，化合物可与至少一种惰性稀释剂混合，并可任选包含压片润滑剂和助剂。胶囊剂也可任选包含延迟化合物在肠道所需部分释放的遮剂(opacifying agent)。

透皮贴剂有控制化合物输送到身体的另外的优点。通过使化合物溶解或分配于适合介质，可制备此类剂型。可用吸收促进剂增加化合物穿过皮肤的通量，并可通过提供速率控制膜或在聚合物基质或凝胶中使化合物分散来控制吸收速率。

本发明的化合物可以药学上可接受的盐、酯或从无机或有机酸衍生的酰胺形式使用。本文所用术语“药学上可接受的盐、酯和酰胺”包括在合理医疗判断范围内，与人和低等动物的组织接触使用可以接受而没有过分毒性、刺激、过敏反应等，与合理利/害比相称，并且有效用于预期用途的本文公开化合物的盐、两性离子、酯和酰胺。

药学上可接受的盐在本领域熟知。盐可在化合物的最终分离和纯化期间制备，或者通过化合物的氨基与适合的酸反应分离。代表性盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸酯盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、羟乙基磺酸盐、富马酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(naphthylsulfonate)、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、草酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、

琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、谷氨酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。化合物的氨基也可用例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂基等的烷基氯、烷基溴和烷基碘季铵化。

碱性加成盐可在本发明化合物的最终分离和纯化期间通过羧基与适合碱反应制备，碱如金属阳离子(如锂、钠、钾、钙、镁或铝)的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或有机伯胺、仲胺或叔胺。在本发明的范围内也涵盖由甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、二乙基胺、乙基胺、三丁基胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己基胺、普鲁卡因、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙基胺、1-phenamine 和 N,N'-二苄基乙二胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等衍生的季胺盐。

本文所用术语“药学上可接受的酯”是指在体内水解的本发明的化合物的酯，并且包括在人体内容易分解从而留下母体化合物或其盐的那些化合物的酯。本发明的药学上可接受的无毒酯的实例包括 C₁₋₆ 烷基酯和 C₅₋₇ 环烷基酯，虽然 C₁₋₄ 烷基酯是优选的。本发明化合物的酯可根据常规方法制备。通过含羟基的化合物与酸和烷基羧酸(如乙酸)或与酸和芳基羧酸(如苯甲酸)反应，可使药学上可接受的酯附加到羟基上。在含羧酸基团的化合物的情况下，通过化合物与碱(如三乙胺)和烷基卤、三氟甲磺酸烷基酯反应，例如与甲基碘、苄基碘、环戊基碘反应，由含羧酸基团的化合物制备药学上可接受的酯。它们也可通过化合物与酸(如盐酸)和烷基羧酸(如乙酸)或与酸和芳基羧酸(如苯甲酸)反应来制备。

本文所用术语“药学上可接受的酰胺”是指由氨、伯 C₁₋₆ 烷基胺和仲 C₁₋₆ 二烷基胺衍生的本发明的无毒酰胺。在仲胺的情况下，胺也可以为含一个氮原子的 5-或 6-元杂环的形式。由氨衍生的酰胺、C₁₋₃ 烷基伯酰胺和 C₁₋₂ 二烷基仲酰胺是优选的。式(I)、(Ia)或(IIa)化合物的酰胺可根据常规方法制备。通过含氨基的化合物与烷基酰、芳基酰、酰

卤或芳甲酰卤反应，可由含伯胺基或仲胺基的化合物制备药学上可接受的酰胺。在含羧酸基团的化合物的情况下，通过化合物与碱(如三乙胺)、脱水剂(如二环己基碳二亚胺或羰基二咪唑)和烷基胺、二烷基胺反应，例如与甲基胺、二乙基胺、哌啶反应，可由含羧酸基团的化合物制备药学上可接受的酯。它们也可通过化合物与酸(如硫酸)和烷基羧酸(如乙酸)或与酸和芳基羧酸(如苯甲酸)在脱水条件(与加分子筛一样)下反应来制备。组合物可包含药学上可接受的前药形式的本发明的化合物。

本文所用术语“药学上可接受的前药”或“前药”表示在合理医疗判断范围内，与人和低等动物的组织接触使用可以接受而没有过分毒性、刺激、过敏反应等，与合理利/害比相称，并且有效用于预期用途的本发明化合物的那些前药。本发明的前药可例如通过在血液中水解在体内快速转变成本发明的母体化合物。前药的详尽讨论提供于 T. Higuchi 和 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*(作为新释药系统的前药), V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 以及 Edward B. Roche 编辑的 *Bioreversible Carriers in Drug Design*(药物设计中的生物可逆载体), American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(1987)。

通过经取得需要效果所必需的时间和量给予患者治疗有效量的本发明的化合物，可治疗或预防患者的疾病。术语“治疗有效量”是指通过抑制 DGAT-1 以合理利害比有效改善疾病的适用于任何医学治疗的本发明化合物的足够量。对于任何优选患者的具体治疗有效剂量水平取决于多种因素，包括要治疗疾病和疾病的严重性；所用化合物的活性；所用的具体组合物；患者的年龄、体重，一般健康状况、性别和饮食；给药时间、给药途径和排泄速率；治疗的持续时间；以及组合或同时治疗使用的药物。

可单次或分开给药的抑制 DGAT-1 活动所需的本发明化合物的总每日剂量可以为例如约 0.01 至 50mg/kg 体重的量。在更优选的范围中，

本发明的化合物以约 0.05 至 25mg/kg 体重的量抑制 DGAT-1 的活动，可单次或分开给药。单剂量组合物可包含组成每日剂量的本发明化合物的这种量或其因数剂量。一般治疗方案包括给予需要这种治疗的患者约 1mg 至约 1,000mg 化合物/天，分一次或多次给药。

由本文所述方法确定的化合物可作为唯一药剂给药，或者在组合不产生不可接受的不利作用时与一种或多种其他药剂组合给药。例如，本发明的化合物可与减肥药组合，或者与已知的抗糖尿病药或其他适应药等组合。因此，本发明也包括药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的由本文所述方法确定的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的载体和一种或多种以上所述的药剂。

实施例

除非另外提到，用 Zorbax SB-C18 7 μ M 21.2x250mm 柱进行制备反相高效液相色谱(RP-HPLC)，利用 220 和 254nm UV 检测分析，用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的 CH₃CN)的溶剂系统洗脱，5-95%组分 B 梯度，30 分钟，15mL/min。

实施例 1

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-羟基乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸

实施例 1A

2-(4-苯基亚环己基)乙酸乙酯

向装配有搅拌棒、加料漏斗和矿物油打泡器的 250mL 三颈烧瓶加入 4-苯基环己酮(6.01g, 34.5mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺(17mL)，并在冰浴中冷却到 0 $^{\circ}$ C。然后分批加入 NaH(1.55g, 60%分散体, 38.6mmol)，并将混合物搅拌 30 分钟。在此时间后，滴加 6mL N,N-二甲基甲酰胺中的磷酸乙酸三乙酯(7.8mL, 38.7mmol)。在搅拌 40 分钟后，将反应混合物倒入 5% NaHSO₄，并用二氯甲烷萃取(x3)。将有机

层合并，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，并在真空中使溶剂蒸发。然后使残余物吸收到 8:1 己烷/乙酸乙酯中，用相同的溶剂系统通过柱层析纯化，得到 7.2 克标题化合物，收率 85%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.28 (t, 3 H), 1.55 - 1.75 (m, 2 H), 2.00 - 2.15 (m, 3 H), 2.24 - 2.48 (m, 2 H), 2.67 - 2.88 (m, 1 H), 3.88 - 4.03 (m, 1 H), 4.17 (q, $J=7.12$ Hz, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 1B

反式 2-(4-苯基环己基)乙酸乙酯

将实施例 1A 的产物(6.00g, 24.7mmol) 溶于 60mL 乙醇，并加入 10%Pd/C(600mg)。将反应混合物放在处于 60psi 的 Par 摇动器经历 2 小时。在此时间后，将催化剂过滤，并使溶剂蒸发，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.05 - 1.22 (m, 2 H), 1.22 - 1.30 (m, 3 H), 1.43 - 1.59 (m, 2 H), 1.64 - 1.75 (m, 2 H), 1.86 - 1.96 (m, 3 H), 2.24 (d, $J=6.44$ Hz, 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 1 H), 4.15 (q, $J=7.35$ Hz, 2 H), 7.17 - 7.23 (m, 3 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 1C

反式 2-(4-(4-(氯羰基)苯基)环己基)乙酸乙酯

向 0°C 在 30mL 二氯甲烷中含实施例 1B 的产物(2.46g, 10.0mmol) 和 AlCl_3 (2.66g, 20.0mmol)的溶液加入草酰氯(5mL, 二氯甲烷中的 2M 溶液, 10mmol)。在室温搅拌混合物 30 分钟。在此时间后，将反应混合物倒入在 100mL 水中含氯化钙(3g)的冰冷溶液。将反应混合物搅拌 2 小时，并用二氯甲烷萃取(2x100mL)。合并的有机层用盐水洗涤，并经无水硫酸钠干燥。过滤后，在减压下除去溶剂，得到的油通过快速层析(乙酸乙酯/己烷, 1/8)纯化，得到标题化合物，为一种无色油。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.06$ Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.57-1.85 (m, 5H), 2.22 (d, $J=6.75$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.07 (q, $J=7.06$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.29$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.29$ Hz, 2H).

实施例 1D

反式 3-(4-((1s,4s)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)环己基)苯基)-3-氧代丙酸乙酯

向 0°C 10mL 四氢呋喃中 3-乙氧基-3-氧代丙酸(264mg, 2.00mmol) 的溶液加入乙醇镁(456mg, 4.00mmol)。在室温 N₂ 下搅拌混合物过夜。然后通过旋转蒸发除去溶剂, 将得到的白色粉末在真空中干燥 2 小时, 然后倒入 20mL 四氢呋喃中。向 0°C 得到的悬浮体加入 5mL 四氢呋喃中实施例 1C 的产物(310mg, 1.00mmol)。在室温搅拌混合物 2 小时。向反应混合物加入水(50mL), 然后用乙酸乙酯萃取(2x100mL)。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。残余物在快速柱上纯化, 用己烷中的 0-5% 乙酸乙酯洗脱, 提供标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06-1.22 (m, 8H), 1.48 (m, 2H), 1.57-1.86 (m, 5H), 2.22 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 6H), 7.40 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 361.1 [M+H]⁺.

实施例 1E

反式 2-((1s,4s)-4-(4-(5-羟基-1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)乙酸乙酯

将 1,4-二氧杂环己烷(5mL)中实施例 1D 的产物(70mg, 0.20mmol)、乙酸(0.1mL)和胼(35%, 在水中, 0.2mL)的混合物在 90-95°C 加热 2 小时。将反应混合物浓缩, 残余物在乙酸乙酯中研磨。通过过滤作为白色沉淀收集标题产物, 并用乙酸乙酯洗涤。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.06 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.53-1.87 (m, 5H), 2.21 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.06 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 329.1 [M+H]⁺.

实施例 1F

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸乙酯

将 N,N-二甲基甲酰胺中实施例 1E 的产物(33mg, 0.10mmol)、1-金刚烷基·溴甲基酮(26mg, 0.1mmol)和碳酸钾(14mg, 0.10mmol)的混合物在 75°C N₂ 下加热 6 小时。反应混合物通过 celite 过滤, 用乙酸乙

酯洗涤, 浓缩, 并在快速柱上纯化(用己烷中的 15%乙酸乙酯洗脱), 提供标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.02$ Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.66-1.89 (m, 17H), 2.00 (m, 3H), 2.22 (d, $J = 6.71$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 6.71$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.12 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 505.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 1G

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-羟基乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸乙酯

将硼氢化钠(38mg, 0.1mmol)加入到在 0°C 保持的四氢呋喃(3mL)和乙醇(3mL)中来自实施例 1F 的产物(25mg, 0.05mmol)的溶液。经 30 分钟使反应温热至室温, 然后在室温搅拌 1 小时。在此时间后, 通过加水(5mL)使反应猝灭, 并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并, 用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤, 并浓缩成棕色油, 棕色油通过快速柱纯化(用己烷中的 15%乙酸乙酯洗脱), 提供标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H), 1.42-1.99 (m, 22H), 2.22 (d, $J = 6.71$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.89 (dd, $J_1 = 10.38$ Hz, $J_2 = 7.94$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 4.24 (dd, $J_1 = 10.37$ Hz, $J_2 = 2.74$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.21 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 507.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 1H

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-羟基乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸

向闪烁管加入来自实施例 1G 的产物(18mg, 0.036mmol)、氢氧化锂一水合物(5mg, 0.12mmol)和混合溶剂(2mL 四氢呋喃, 1mL H_2O)。将反应容器在室温摇动器中放置过夜。在此时间后, 将混合物用 10% HCl 酸化, 浓缩, 并用 Zorbax SB-C18 $7\mu\text{M}$ 21.2x250mm 柱通过

RP-HPLC 纯化(制备反相高压液相色谱)，利用 220 和 254nm UV 检测分析(制备方法：含有 0.1%三氟乙酸的水和含有 0.1%三氟乙酸的 CH₃CN，5-95%CH₃CN 梯度，30 分钟，15mL/min)，从而提供标题产物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (m, 2H), 1.42-1.86 (m, 19H), 1.94 (m, 3H), 2.14 (d, *J* = 7.01 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.89 (dd, *J*₁ = 10.38 Hz, *J*₂ = 7.94 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J*₁ = 10.68 Hz, *J*₂ = 2.74 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.49 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.13 (br s, 2H); MS (ESI) *m/z* 479.3 [M+H]⁺.

实施例 2

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸

用来自实施例 1E 的产物代替来自实施例 1G 的产物，用实施例 1H 中所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (m, 2H), 1.44-1.88 (m, 19H), 2.00 (m, 3H), 2.14 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.02 (br s, 1H), 12.21 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 477.3 [M+H]⁺.

实施例 3

反式[4-(4-{3-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸

将 N,N-二甲基甲酰胺中来自实施例 1E 的产物(33mg, 0.10mmol)、2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(26mg, 0.1mmol)和碳酸钾(14mg, 0.10mmol)的混合物在 75°C N₂ 下加热 6 小时。将反应混合物冷却，通过 celite 过滤，用乙酸乙酯洗涤并浓缩。残余物在快速柱上纯化，用己烷中的 15%乙酸乙酯洗脱。根据实施例 1H 所述的方法使分离的产物水解，提供标题化合物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.43-1.87 (m, 7H), 2.15 (d, J = 7.01 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.08 (d, J = 9.16 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 9.16 Hz, 2H), 12.25 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 4

反式{4-[4-(3-{[2-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

用 1-(溴甲基)-2-(三氟甲氧基)苄代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.68-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, J = 7.06 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.38 - 7.53 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.66 (dd, J_1 = 7.37 Hz, J_2 = 1.85 Hz, 1H), 12.32 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 5

反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪喃基]甲氧基}-4-{[5-(三氟甲基)-2-咪喃基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

用 2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)咪喃代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.68-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, J = 7.06 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.08 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 11.98 (br s, 1H), 12.26 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 597.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 6

反式{4-[4-(4-[2-(三氟甲氧基)苄基]-3-{[2-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

用 1-(溴甲基)-2-(三氟甲氧基)苄代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.66-1.87 (m, 5H), 2.13 (d, 2H, J = 6.76 Hz), 2.47 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.05-7.48 (m, 12H), 12.21 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 649.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 7

反式(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

使用实施例 1H 所述的方法, 由来自实施例 72 的产物制备标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.98-1.85 (m, 20H), 2.14 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.11 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 8反式{4-[4-(3-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

用 1-(溴甲基)-3-(三氟甲氧基)苄代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.42-1.85 (m, 7H), 2.14 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.00 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 9反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

使用实施例 1H 所述的方法, 由实施例 57 的产物制备标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.40 - 1.87 (m, 7H), 2.14 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 3.68$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 12.40 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 10反式(4-{4-[3-(3-苯氧基丙氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用(3-溴丙氧基)苄代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.43-1.87 (m, 7H), 2.15 (m, 4H), 2.47 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 12.40 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 435.2 [M+H]⁺.

实施例 11

反式(4-{4-[3-(4-苯氧基丁氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用(4-溴丁氧基)苯代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.68-1.90 (m, 9H), 2.15 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.92 (m, 3H), 7.27 (m, 4H), 7.57 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.26 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 449.2 [M+H]⁺.

实施例 12

反式(4-{4-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

使用实施例 1H 所述的方法, 由实施例 62 的产物制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.67-1.88 (m, 5H), 2.14 (d, *J* = 7.06 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.12 (dd, *J*₁ = 11.66 Hz, *J*₂ = 7.06 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.41 (dd, *J*₁ = 11.66 Hz, *J*₂ = 2.45 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.82-6.94 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 12.3 (br s, 2H); MS (ESI) *m/z* 449.2 [M+H]⁺.

实施例 13

反式{4-[4-(3-{[2-(二氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

用 1-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)苯代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.57-1.86 (m, 5H), 2.14 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 5H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 3H), 12.25 (br s, 2H); MS (ESI) *m/z* 457.2 [M+H]⁺.

实施例 14

反式(4-{4-[3-(环戊基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

使用实施例 1H 所述的方法,由实施例 56 的产物制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.44 - 1.83 (m, 13H), 2.14 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.11 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 383.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 15反式(4-{4-[3-(环丁基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用(溴甲基)环丁烷代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮,根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.68 - 1.95 (m, 10H), 2.05 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 6.67$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.29$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.29$ Hz, 2H), 12.25 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 369.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 16反式(4-{4-[3-(环己基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

使用实施例 1H 所述的方法,由实施例 47 的产物制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.2-1.56 (m, 9H), 1.67 - 1.86 (m, 7H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.20 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 383.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 17反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用 2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮,根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.42 - 1.86 (m, 12H), 2.05 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 6.67$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 5.49$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.21 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 399.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 18

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸乙酯

根据实施例 1F 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.02$ Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.66-1.89 (m, 17H), 2.00 (m, 3H), 2.22 (d, $J = 6.71$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 6.71$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.12 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 505.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 19

反式(4-{4-[5-(环丁基甲氧基)-1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸

用(溴甲基)环丁烷代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.66-2.12 (m, 17H), 2.22 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 6.72$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 6.72$ Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 11.77 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 437.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 20

反式(4-{4-[3-(苄基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用苄基溴代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.65-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, $J = 7.06$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.29$ Hz, 2H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.60 (d, $J = 8.29$ Hz, 2H), 12.22 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 21

反式(4-{4-[3-(环戊基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

使用实施例 1H 所述的方法, 由实施例 61 的产物制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.53 - 1.91 (m, 13H), 2.14 (d, $J = 7.01$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.12 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 22

反式{4-[4-(3-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

用 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苄代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.65-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, $J = 7.01$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.03 (br s, 1H), 12.33 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 23

反式[4-(4-{3-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸

用 4-(溴甲基)-5-甲基异噁唑代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.65-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.02 (br s, 1H), 12.36 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 24

反式{4-[4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

实施例 24A

反式 2-(4-(4-氨基甲酰基苯基)环己基)乙酸乙酯

将氢氧化铵(高过量)加入到室温来自实施例 1C 的产物(8.43g, 27.3mmol)。沉淀出白色固体, 过滤收集白色固体, 并用水洗涤, 得到标题化合物(7.9g, 100%), 为一种白色固体, 将白色固体带到下一步骤, 无需进一步纯化。MS (DCI) m/z 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 24B

反式{4-[4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

步骤 A:

将实施例 24A 的产物(250mg, 粗)与过量 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛混合, 并在 110°C 加热 1.5 小时。在冷却到室温后, 挥发物通过旋转蒸发除去, 将残余物放在高真空下 1 小时, 得到标题化合物, 为一种棕色油(200mg)。将此物质带到下一步骤, 无需进一步纯化。

步骤 B:

将来自步骤 A 的产物(200mg, 约 0.60mmol)与冰乙酸(2.9ml)在压力管中混合, 并加入水合肼(34 μ L, 0.70mmol)。将管加盖, 并将反应加热到 70°C 经历 1.5 小时。通过旋转蒸发除去挥发物, 使残余物通过硅胶塞, 然后在室温溶于乙醇。加入含水 NaOH(1N), 溶液变得混浊。将反应在 60°C 加热 1.5 小时, 此时溶液变清。通过旋转蒸发除去挥发物, 将含水部分转移到分液漏斗。碱性溶液用乙醚洗涤, 含水层用 1N HCl 酸化。沉淀出白色固体, 含水层用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤并通过旋转蒸发浓缩, 得到白色固体。将固体用乙酸乙酯/己烷研磨并过滤, 提供标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (300

MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.11 - 1.30 (m, 2 H), 1.49 - 1.66 (m, 2 H), 1.70 - 1.99 (m, 5 H), 2.23 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H), 2.43 - 2.64 (m, 1 H), 7.36 (d, $J=8.14$ Hz, 2 H), 7.90 (d, $J=8.14$ Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 25

反式[4-(4-{5-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]-1-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]-1H-吡唑-3-基}苯基)环己基]乙酸

用 3-(溴甲基)-5-甲基异噁唑代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.65 - 1.87 (m, 5H), 2.14 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.31 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.20 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 491.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 26

反式 N-甲基-N-[(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰基]甘氨酸

实施例 26A

反式 2-(4-(4-乙酰基苯基)环己基)乙酸乙酯

向具有搅拌棒的 500mL 圆底烧瓶加入实施例 1B 的产物(3g, 12.2mmol)和 60mL 二氯甲烷。使反应溶液冷却到 0°C , 并分批加入 AlCl_3 (4.86g, 36.5mmol)。将混合物搅拌 20 分钟, 然后滴加乙酰氯(954 μL , 13.4mmol)。在搅拌 15 分钟后, 将反应混合物缓慢倒入具有冰水的烧杯中, 并用 120mL 乙酸乙酯稀释。使层分离, 有机层用 1N NaHCO_3 (x2)、盐水(x2)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤。蒸发溶剂得到标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 - 1.17 (m, 2 H), 1.18 (t, 3 H), 1.39 - 1.62 (m, 3 H), 1.68 - 1.88 (m, 5 H), 2.17 - 2.26 (m, 2 H), 2.52 - 2.57 (s, 3 H), 4.07 (q, $J = 7.12$ Hz, 2 H), 7.25 - 7.46 (m, 2 H), 7.77 - 7.94 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 26B

反式 (4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸乙酯

向 50mL 烧瓶加入 6.6mL 甲基叔丁基醚和三氟乙酸乙酯(520 μL , 3.47mmol)。然后向此溶液缓慢加入 533 μL 乙醇钠(21%, 在乙醇中), 随后经 5 分钟加入 3mL 甲基叔丁基醚中的实施例 26A 的产物(1.00g, 3.47mmol)。搅拌过夜后, 溶液用饱和 NH_4Cl 猝灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(x2)。然后使乙酸乙酯层蒸发至干, 并使残余物吸收在乙醇(5mL)中。加入 2 当量水合肼(35%, 在水中), 并将溶液加热到 70°C 过夜。在此时间后, 使溶液冷却到室温, 并使溶剂在真空中蒸发。使残余物吸收在 1:1 甲醇/DMSO 中, 并通过 RP-HPLC 纯化, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.03 - 1.15 (m, 1 H), 1.19 (t, $J=7.12$ Hz, 3 H), 1.37 - 1.60 (m, 2 H), 1.69 - 1.86 (m, 5 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 4.07 (q, $J=7.12$ Hz, 2 H), 6.96 - 7.22 (m, 1 H), 7.26 - 7.43 (m, 2 H), 7.63 - 7.80 (m, 2 H), 13.98 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 26C

反式(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸

向圆底烧瓶加入来自实施例 26B 的产物(0.520g, 1.36mmol)和 6mL 20%含水四氢呋喃。加入氢氧化锂(114mg, 2.72mmol), 并在室温搅拌反应过夜。16 小时后, 反应用 1N HCl 猝灭, 混合物通过 celite 床过滤。使溶剂蒸发, 通过硅胶层析纯化(10-30%乙酸乙酯/己烷, 具有 1% 乙酸), 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 - 1.23 (m, 2 H), 1.41 - 1.57 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 1 H), 1.69 - 1.77 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 4 H), 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 7.05 - 7.17 (m, 1 H), 7.26 - 7.41 (m, 2 H), 7.62 - 7.82 (m, 2 H), 12.00 (s, 1 H), 13.89 - 14.07 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 26D

反式 N-甲基-N-[(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰基]甘氨酸甲酯

向 20mL 闪烁管加入来自实施例 26C 的产物(30mg, 0.085mmol)、2-(甲基氨基)乙酸甲酯(10.0mg, 0.097mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.85mL), 随后加入六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(39.0mg, 0.102mmol)和二异丙基乙基胺(30.0 μL , 0.176mmol)。在室温搅拌 4 小时后, 使溶剂蒸发, 残余物通过 RP-HPLC 纯化, 得到标题产物。NMR 谱包括旋转异构体的混合物, 报告主要旋转异构体。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.98 - 1.20 (m, 2 H), 1.38 - 1.55 (m, 2 H), 1.70 - 1.93 (m, 5 H), 2.20 - 2.33 (m, 2 H), 2.78 - 2.88 (m, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 4.08 (s, 2 H), 7.03 - 7.19 (m, 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.66 - 7.76 (m, 2 H), 13.80 - 14.09 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 26E

反式 N-甲基-N-[(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰基]甘氨酸

向 20mL 闪烁管加入来自实施例 26D 的产物(12mg, 0.027mmol)、80%在水中的四氢呋喃和氢氧化锂(2.00mg, 0.048mmol), 并摇动 6 小时。在此时间后, 反应混合物用 1N HCl 酸化, 过滤, 并蒸发至干, 得到标题产物。NMR 谱包括旋转异构体的混合物, 报告主要旋转异构体。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 - 1.20 (m, 2 H), 1.41 - 1.55 (m, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 5 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 2.78 - 2.80 (m, 1 H), 2.96 - 3.10 (m, 3 H), 3.98 (s, 2 H), 7.05 - 7.19 (m, 1 H), 7.27 - 7.45 (m, 2 H), 7.60 - 7.85 (m, 2 H), 13.98 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 27

反式(4-{4-[3-(环丁基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

将甲苯(2mL)中来自实施例 1E 的产物(40mg, 0.12mmol)、环丁醇(15mg, 0.15mmol)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)(30mg, 0.12mmol)和三丁基膦(20mg, 0.1mmol)的混合物在 90°C N_2 下加热 6 小时。将混合物浓缩, 并在 RP-HPLC 上纯化。根据实施例 1H 所述的方法使分离的产物水解, 提供标题化合物。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.53 - 1.86 (m, 7H), 2.03 (m, 2H), 2.14 (d, $J = 7.01$ Hz, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.19 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 28

反式 (4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸

根据实施例 26C 所述的方法制备标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 - 1.23 (m, 2 H), 1.41 - 1.57 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 1 H), 1.69 - 1.77 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 4 H), 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 7.05 - 7.17 (m, 1 H), 7.26 - 7.41 (m, 2 H), 7.62 - 7.82 (m, 2 H), 12.00 (s, 1 H), 13.89 - 14.07 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 29

反式(4-{4-[3-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用(溴甲基)环丙烷代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.31 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.56 - 1.86 (m, 5H), 2.14 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.20 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 355.1 [M+H]⁺.

实施例 30

反式 2-(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)-N-羟 基乙酰胺

向闪烁管加入来自实施例 72 的产物(16mg, 0.038mmol)、氢氧化钠(40mg, 0.10mmol)、羟胺(33mg, 0.1mmol)和 4mL 甲醇。将管在室温摇动器上放置过夜。将混合物用 10%HCl 酸化, 浓缩, 并在 RP-HPLC 上纯化, 提供标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97-1.84 (m, 20H), 1.88 (d, *J* = 6.71 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 8.67 (br s, 1H), 10.35 (s, 1H), 12.21 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 412.2 [M+H]⁺.

实施例 31

反式(4-{4-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

使用实施例 1H 所述的方法, 由来自实施例 67 的产物制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.65-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 12.20 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 392.1 [M+H]⁺.

实施例 32

反式(4-{4-[3-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)

乙酸

使用实施例 1H 所述的方法, 由实施例 68 的产物制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.61-1.91 (m, 8H), 1.98 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.21 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 385.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 33

反式(4-{4-[4-溴-3-(环丁基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

步骤 A:

将 N,N -二甲基甲酰胺中实施例 1E 的产物(65mg, 0.20mmol)、溴甲基环丁烷(30mg, 0.20mmol)和碳酸钾(28mg, 0.20mmol)的混合物在 75°C N_2 下加热 6 小时。然后用 4N HCl 酸化反应混合物, 通过 celite 过滤并浓缩。

步骤 B:

用如实施例 1H 所述的方法使来自步骤 A 的产物水解, 提供标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.68 - 1.95 (m, 10H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 12.56 (br s, 1H), 12.56 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 447.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 34

反式 N -羟基-2-(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰胺

向闪烁管加入来自实施例 28 的产物(38mg, 0.1mmol)、氢氧化钠(40mg, 0.1mmol)、盐酸羟胺(33mg, 0.1mmol)和 4mL 甲醇。将反应管在室温摇动器中放置过夜。在此时间后, 将混合物用 10% HCl 酸化, 浓缩, 并在 RP-HPLC 上纯化, 提供标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.10 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.67-1.85 (m, 5H), 1.88 (d, $J=6.75$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 8.63 (br s, 1H), 10.34 (s, 1H), 13.96 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 366.1 $[\text{M-H}]^+$.

实施例 35

反式 N-(甲基磺酰基)-2-(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰胺

向 20mL 闪烁管加入来自实施例 26C 的产物(30mg, 0.085mmol)、甲磺酰胺(9.00mg, 0.088mmol)和 N,N -二甲基甲酰胺(0.85mL), 随后加入六氟磷酸 O -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲鎓(39.0mg, 0.102mmol)和二异丙基乙基胺(30 μL , 0.176mmol)。搅拌 4 小时后, 使溶剂蒸发, 残余物通过 RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.06 - 1.20 (m, 2 H), 1.43 - 1.57 (m, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 5 H), 2.17 - 2.26 (m, 2 H), 2.41 - 2.46 (m, 1 H), 6.95 - 7.22 (m, 1 H), 7.23 - 7.44 (m, 2 H), 7.64 - 7.82 (m, 2 H), 11.68 (s, 1 H), 13.98 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 430 $[\text{M+H}]^+$.

实施例 36

反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸

将氢氧化锂一水合物(0.022g, 0.5mmol)加入到室温四氢呋喃(5mL)和水(2mL)中来自实施例 63 的产物(0.065g, 0.16mmol)的搅拌溶液。将反应在室温搅拌 12 小时, 然后通过加入 1N HCl 淬灭反应。然后用乙酸乙酯萃取(3x25mL), 有机萃取物用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 浓缩并通过 RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.05-1.18 (m, 2 H), 1.40-1.51 (m, 2 H), 1.70-1.95 (m, 8 H), 2.11-2.27 (m, 3 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 3.50-3.57 (m, 2 H), 4.22 (dd, $J=8.9, 4$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.65-7.69 (m, 3 H); MS (ESI) m/e 382.2 (M+H).

实施例 37

反式 {4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酸

实施例 37A

反式 (E)-2-(4-(4-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)苯基)环己基)乙酸乙酯

将 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中来自实施例 26A 的产物(2.14g, 7.42mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(1.42g, 11.9mmol)在 100°C 加热 16 小时。将溶液冷却至室温, 并经 10min 加水(20mL)。过滤收集沉淀, 用水洗涤(3x20mL), 并在 50°C 真空中干燥 24 小时, 得到粗产物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11-1.21 (m, 5H), 1.43-1.55 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 5H), 2.22 (d, *J* = 6.76 Hz, 2H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.07 (q, *J* = 7.06 Hz, 2H), 5.79 (d, *J* = 12.27 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 12.27 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 344.1.0 [M+H]⁺.

实施例 37B

反式 2-(4-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)环己基)乙酸乙酯

将来自实施例 37B 的产物(1.2g, 3.5mmol)溶于乙醇(20mL), 随后加入 35%含水肼(2.0g, 22mmol)。将溶液在 80°C 加热 2 小时, 然后蒸发至干。将粗产物重新溶于乙酸乙酯(100mL), 用 H₂O(2x10mL)、盐水(10mL)洗涤, 并经 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂得到粗产物, 然后在快速柱上纯化, 用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 提供标题化合物, 为灰白色固体。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11-1.21 (m, 5H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 5H), 2.22 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.46-2.49 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.06 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.84 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.36 Hz, 2H), 7.62-7.77 (m, 3H), 12.77(br, s, 1H); MS (ESI) *m/z* 313.0 [M+H]⁺.

实施例 37C

反式 {4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基} 乙酸

向闪烁管加入来自实施例 37B 的产物(31.3mg, 0.100mmol)、氢氧化锂(21mg, 0.50mmol)和 10mL 4:1 四氢呋喃/水, 并在室温摇荡器中

放置过夜。通过加入 4M HCl 中和反应，将所得混合物浓缩，通过 RP-HPLC 纯化，提供标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07-1.17 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.70-1.88 (m, 5H), 2.14 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.44-2.48 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.97$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.97$ Hz, 2H), 12.46 (br, s, 2H); MS (ESI) m/z 285.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 38

反式(4-{4-[4-溴-3-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用(溴甲基)环丙烷代替(溴甲基)环丁烷，根据实施例 33 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.34 (m, 2H), 0.56 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.68 - 1.87 (m, 5H), 2.14 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 7.06$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.00 (br s, 1H), 12.55 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 433.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 39

反式[4-(4-{3-[2-(1-金刚烷基)-2-羟基乙氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸乙酯

根据实施例 1G 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H), 1.42-1.99 (m, 22H), 2.22 (d, $J = 6.71$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.89 (dd, $J_1 = 10.38$ Hz, $J_2 = 7.94$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 4.24 (dd, $J_1 = 10.37$ Hz, $J_2 = 2.74$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.21 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 507.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 40

反式 N-甲基-N-[(4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰基]甘氨酸甲酯

向 20mL 闪烁管加入来自实施例 26B 的产物(30mg, 0.085mmol)、2-(甲基氨基)乙酸甲酯(10.0mg, 0.097mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.85mL)，随后加入六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲

基脲鎓(39.0mg, 0.102mmol)和二异丙基乙基胺(30 μ L, 0.176mmol)。搅拌 4 小时后, 使溶剂蒸发, 残余物通过 RP-HPLC 纯化, 得到标题产物。MS (ESI) m/z 438 $[M+H]^+$ 。

实施例 41

反式[4-(4-{3-[(6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并吡喃-4-基)甲氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸

用 4-(溴甲基)-6,7-二甲氧基-2H-苯并吡喃-2-酮代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.54-1.86 (m, 5H), 2.14 (d, $J=7.02$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.28 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 12.39 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 519.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 42

反式 N-2H-四唑-5-基-2-(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰胺

向 20mL 闪烁管加入来自实施例 28 的产物(30mg, 0.085mmol)、2H-四唑-5-胺(8.00mg, 0.088mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.85mL), 随后加入六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(39.0mg, 0.102mmol)和二异丙基乙基胺(30 μ L, 0.176mmol)。搅拌 4 小时后, 使溶剂蒸发, 残余物通过 RP-HPLC 纯化, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 - 1.26 (m, 2 H), 1.43 - 1.57 (m, 2 H), 1.76 - 1.92 (m, 5 H), 2.36 - 2.41 (m, 2 H), 6.96 - 7.23 (m, 1 H), 7.23 - 7.46 (m, 2 H), 7.57 - 7.80 (m, 2 H), 11.99 (s, 1 H), 13.98 (s, 1 H), 15.83 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 420 $[M+H]^+$ 。

实施例 43

反式{4-[4-(3-{2-(三氟甲氧基)苄基}氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基}乙酸甲酯

将 N,N-二甲基甲酰胺(mL)中实施例 1E 的产物(35mg, 0.10mmol)、1-(溴甲基)-2-(三氟甲氧基)苯(26mg, 0.10mmol)和碳酸钾(14mg, 0.10mmol)的混合物在 75 $^{\circ}$ C N_2 下加热 6 小时。在此时间后, 使反应冷

却到室温，通过 celite 过滤，用乙酸乙酯洗涤，然后蒸发，得到油。油直接用混合溶剂(2mL 四氢呋喃，1mL H₂O)中的氢氧化锂一水合物(10mg, 0.24mmol)处理，并在室温摇动过夜。将反应混合物浓缩，在不用酸化下使残余物吸收在 1:1 甲醇/DMSO 中，接着由剩余的非水解乙基酯生成甲基酯。经过 RP-HPLC 纯化得到标题产物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.38 - 7.53 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J*₁ = 7.37 Hz, *J*₂ = 1.84 Hz, 1H), 12.32 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 489.3 [M+H]⁺.

实施例 44

反式 5-{4-[4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)环己基]苯基}-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

向-78℃ 20mL 四氢呋喃中实施例 26A 的产物(0.9g, 0.3mmol)的溶液加入二异丙基氨基锂(3mL, 四氢呋喃中的 2M 溶液, 6mmol)。将混合物在-78℃搅拌 30 分钟，然后滴加 5mL 四氢呋喃中草酸二乙酯(0.46g, 30mmol)的溶液。经 30 分钟使反应温热至室温，然后在室温搅拌 1 小时。在此时间后，将反应倒入冰冷水中(100mL)，然后用乙酸乙酯萃取(2x100mL)。合并的有机层用盐水洗涤，并经无水硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂，得到的油在回流下用混合溶剂(50mL 1,4-二氧杂环己烷, 0.5mL 酸性酸)中的肼(2mL, 35%, 在水中)处理 2 小时。然后通过 celite 过滤反应混合物，用乙酸乙酯洗涤，浓缩，并在快速柱上纯化，用己烷中的 5%乙酸乙酯洗脱，提供标题化合物，为一种无色油。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 5H), 2.22 (d, *J* = 6.71 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.02 Hz, 2H), 4.80 (q, *J* = 7.02 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.32 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 385.2 [M+H]⁺.

实施例 45

反式[4-(4-{3-[(2-羟基环己基)氧基]-1H-吡唑-5-基}苯基)环己基]乙酸

将甲苯(2mL)中实施例 1E 的产物(40mg, 0.12mmol)、环己烷-1,2-二醇(15mg, 0.15mmol)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)(30mg, 0.12mmol)和三丁基膦(20mg, 0.1mmol)的混合物在 90°C N₂ 下加热 6 小时。将混合物浓缩, 并在 RP-HPLC 上纯化。根据实施例 1H 所述的方法使分离的产物水解, 提供标题产物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06-1.87 (m, 17H), 2.14 (d, *J* = 6.72 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.05 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 399.2 [M+H]⁺.

实施例 46

反式{4-[4-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸

用实施例 1E 的产物代替来自实施例 1G 的产物, 用实施例 1H 中所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.53-1.87 (m, 5H), 2.14 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 301.0 [M+H]⁺.

实施例 47

反式 (4-{4-[3-(环己基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯

将甲苯(2mL)中实施例 1E 的产物(40mg, 0.12mmol)、环己醇(15mg, 0.15mmol)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)(30mg, 0.12mmol)和三丁基膦(20mg, 0.1mmol)的混合物在 90°C N₂ 下加热 6 小时。通过 celite 过滤反应混合物, 用乙酸乙酯洗涤并浓缩。然后用混合溶剂(2mL 四氢呋喃, 1mL H₂O)中的氢氧化锂一水合物(10mg, 0.24mmol)使残余物经过水解。将其在室温摇动器中放置过夜。将反应混合物浓缩, 在

不用酸化下使残余物吸收在 1:1 甲醇/DMSO 中,接着由剩余的非水解乙基酯生成甲基酯。经过 RP-HPLC 纯化得到标题产物。

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.2-1.56 (m, 8H), 1.67 - 1.86 (m, 7H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (d, *J* = 6.71 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.39 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.20 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 383.2 [M+H]⁺.

实施例 48

反式[4-(4-{2-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸

实施例 48A

反式{4-[4-(溴乙酰基)苯基]环己基}乙酸乙酯

向 0°C 在 10mL 二氯甲烷中含实施例 1B 的产物(1.5g, 6.1mmol)和 AlCl₃(2.4g, 18mmol) 的溶液加入溴代乙酰溴 (bromoacetyl bromide)(0.55mL, 6.2mmol)。在室温搅拌混合物 30 分钟至 1 小时。在由薄层层析监测反应完成时,将反应混合物倒入冰冷水中(100mL),并用二氯甲烷萃取(2x100mL)。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤。在减压下除去溶剂,得到的油通过快速层析(乙酸乙酯/己烷, 1/8)纯化,得到标题化合物,为一种白色固体。

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.06 Hz, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 5H), 2.22 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.06 Hz, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 8.92 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 367.1 [M+H]⁺.

实施例 48B

反式[4-(4-{2-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸

将 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲(0.01g, 0.054mmol)加入到乙醇(0.5mL)中实施例 48A 的产物(0.02g, 0.054mmol)的溶液,并在 80°C 加热 1 小时。然后在真空中除去溶剂,使残余物吸收在四氢呋喃(1mL)和水(0.5mL)中。将氢氧化锂一水合物(0.005g, 0.1mmol)加入到反应混合物,

并在 50°C 搅拌 3 小时。然后除去溶剂，残余物通过 RP-HPLC 纯化，得到标题化合物，为一种白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
1.09-1.18 (m, 2 H), 1.45-1.54 (m, 2 H), 1.62-1.69 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.13 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 6.54 (dd, $J = 8.24, 1.83$ Hz, 1 H), 7.10-7.16 (m, 1 H), 7.20-7.27 (m, 1 H), 7.29 (d, $J = 8.24$ Hz, 2 H), 7.51-7.56 (m, 1 H), 7.79-7.83 (d, $J = 8.24$ Hz, 2 H), 10.25 (s, 1 H), 12.05 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 423.2 (M+H).

实施例 49

反式 (4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸乙酯
用如实施例 26B 所述的方法制备标题化合物。

实施例 50

反式 2-甲基-N-[(4-{4-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酰基]丙氨酸

向 20mL 闪烁管加入来自实施例 73 的产物(12.0mg, 0.027mmol)、二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(0.5mL)，并在室温摇动反应容器 6 小时。在此时间后，使反应溶剂蒸发，残余物吸收在甲苯中，蒸发得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 - 1.15 (m, 2 H), 1.23 - 1.30 (m, 1 H), 1.31 - 1.35 (m, 6 H), 1.40 - 1.53 (m, 2 H), 1.70 - 1.78 (m, 1 H), 1.76 - 1.87 (m, 4 H), 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 6.97 - 7.21 (m, 1 H), 7.24 - 7.46 (m, 2 H), 7.60 - 7.83 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 13.99 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺.

实施例 51

反式{4-[4-(4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酸

向具有搅拌棒的 100mL 圆底烧瓶加入实施例 1B 的产物(0.5g, 2.03mmol)和 16mL 二氯甲烷。使反应溶液冷却到 0°C，并分批加入 AlCl_3 (0.811g, 6.09mmol)。将混合物搅拌 20 分钟，然后滴加丁酰氯(251 μL , 2.44mmol)。在搅拌 15 分钟后，将反应混合物缓慢倒入具有冰水的烧杯中，并用 120mL 乙酸乙酯稀释。使层分离，有机层用 1N NaHCO_3 (x2)、盐水(x2)洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤。蒸发溶剂得到清

油。然后将此物质溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2mL), 并加入 140 μ L 二甲基甲酰胺二甲缩醛。然后将反应溶液加热到 95 $^{\circ}$ C, 并在此温度搅拌 10 小时。在此时间后, 使反应溶液冷却到室温, 并使溶剂蒸发。使残余物溶于 5mL 乙醇, 并加入甲胍(108 μ L, 2.03mmol)。将溶液加热到回流 6 小时。使溶剂蒸发, 溶于 4:1 四氢呋喃/H₂O, 随后加入氢氧化锂(100mg, 2.38mmol)。将反应混合物在室温摇动 10 小时(TLC 指示水解完成), 然后过滤。使溶剂蒸发, 残余物吸收在 1:1 DMSO/甲醇中, 并通过 RP-HPLC 纯化, 得到标题产物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 - 1.12 (m, 1 H), 1.12 - 1.18 (m, 3 H), 1.37 - 1.55 (m, 2 H), 1.55 - 1.68 (m, 1 H), 1.69 - 1.78 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 4 H), 2.09 - 2.19 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 3.76 - 3.84 (m, 3 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.45 - 7.55 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 327 [M+H]⁺.

实施例 52

反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用 4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃代替(溴甲基)环丁烷, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.55 - 1.86 (m, 7H), 2.00 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 6.71 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 6.40 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.20 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 383.2 [M+H]⁺.

实施例 53

反式(4-{4-[4-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

用 4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃代替(溴甲基)环丁烷, 根据实施例 33 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.61 - 1.88 (m, 7H), 2.03 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 7.06 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.44 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 11.99 (br s, 1H), 12.57 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 477.0 [M+H]⁺.

实施例 54

反式{4-[4-(2-{[2-(三氟甲基)苯基]氨基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]环己基}乙酸

用 1-(2-三氟甲基苯基)-2-硫脲代替实施例 48B 中的 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲, 根据实施例 48B 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07-1.18 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 8.24 Hz, 1 H), 7.68-7.75 (m, 4 H), 8.13 (d, *J* = 8.24 Hz, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H); MS (ESI) *m/e* 461.2 (M+H).

实施例 55

反式[4-(4-{2-[(3,5-二氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸

用 1-(3,5-二氯苯基)-2-硫脲代替实施例 48B 中的 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲, 根据实施例 48B 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07-1.18 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.57-1.69 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.14 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 7.32 (t, *J* = 8.24 Hz, 1 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.75-7.85 (m, 4 H), 10.68 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H); MS (ESI) *m/e* 461.1 (M+H).

实施例 56

反式(4-{4-[3-(环戊基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯

用(溴甲基)环戊烷代替 1-(溴甲基)-2-(三氟甲氧基)苯, 根据实施例 43 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.44 - 1.83 (m, 13H), 2.24 (d, $J = 6.71$ Hz, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.95 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.11 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 383.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 57

反式{4-[4-(3-{[5-(三氟甲基)-2-咪喃基]甲氧基}-1H-吡唑-5-基)苯基]环己基}乙酸乙酯

用 2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)咪喃代替 1-金刚烷基·溴甲基酮, 根据实施例 1F 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.06$ Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 5H), 2.22 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.06$ Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 3.68$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 12.35 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 477.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 58

反式[4-(4-{2-[(2-氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸

用 1-(2-氯苯基)-2-硫脲代替实施例 48B 中的 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲, 根据实施例 48B 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07-1.18 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.14 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 7.06 (dt, $J = 8, 1.53$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.24$ Hz, 2 H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (dt, $J = 8, 1.53$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8, 1.53$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 8.24$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 8.24$ Hz, 1 H), 9.66 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 427.1 (M+H).

实施例 59

反式(4-{4-[1,2-双(环丁基甲基)-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-3-基]苯基}环己基)乙酸

用(溴甲基)环丁烷代替 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮, 根据实施例 3 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.55-1.94 (m, 15H), 2.04 (m, 2H), 2.15 (d, *J* = 6.71 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.71 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 12.00 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 437.3 [M+H]⁺.

实施例 60

反式{4-[4-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]环己基}乙酸

用 1-(3-三氟甲基苯基)-2-硫脲代替实施例 48B 中的 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲, 根据实施例 48B 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07-1.18 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.15 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.35 (s, 1 H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.80-7.90 (m, 3 H), 8.38 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H); MS (ESI) *m/e* 461.2 (M+H).

实施例 61

反式(4-{4-[3-(环戊基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸甲酯

用环戊醇代替环己醇, 根据实施例 47 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.53 - 1.91 (m, 13H), 2.24 (d, *J* = 6.72 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.89 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.00 (br s, 2H); MS (ESI) *m/z* 383.2 [M+H]⁺.

实施例 62

反式(4-{4-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧芑-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯

用 2-(溴甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧芑代替 1-金刚烷基·溴甲酮, 根据实施例 1F 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.06 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 5H), 2.24 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.06 Hz, 2H), 4.12 (dd, *J*₁ = 11.35 Hz, *J*₂ = 7.06 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.41 (dd, *J*₁ = 11.35 Hz, *J*₂ = 2.45 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.82-6.94 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 12.33 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 477.3 [M+H]⁺.

实施例 63

反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸甲酯

将 L-脯氨酸甲酯盐酸盐(0.03g, 0.18mmol)加入到室温 N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中实施例 37C 的产物(0.05g, 0.17mmol)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐(0.042g, 0.22mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.03g, 0.22mmol)和 N-甲基吗啉(0.1mL, 0.87mmol)的搅拌溶液。将反应在室温搅拌 12 小时, 然后通过加水淬灭反应。然后用乙酸乙酯萃取(3x25mL), 有机萃取物用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 浓缩得到标题化合物, 为一种清油。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09-1.18 (m, 2 H), 1.40-1.51 (m, 2 H), 1.75-1.86 (m, 6 H), 1.88-1.94 (m, 2 H), 2.13-2.27 (m, 3 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 3.51-3.58 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 4.30 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 7.66-7.72 (m, 3 H).

实施例 64

反式[4-(4-{2-[(2-甲基苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸

用 1-(2-甲基苯基)-2-硫脲代替实施例 48B 中的 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲, 根据实施例 48B 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07-1.16 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.14 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 7.00-7.05 (m, 1 H), 7.15-7.19 (m, 2 H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.24 Hz, 2 H), 7.99 (d, *J* = 8.24 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H); MS (ESI) *m/e* 407.2 (M+H).

实施例 65

反式[4-(4-{2-[(4-氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸

用 1-(4-氯苯基)-2-硫脲代替实施例 48B 中的 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲, 根据实施例 48B 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.07-1.18 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.15 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 7.27-7.29 (m, 3 H), 7.39 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $J = 8.24$ Hz, 2 H), 10.4 (s, 1 H), 12.03 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 427.1 (M+H).

实施例 66

反式[4-(4-{2-[(3-氯苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸

用 1-(3-氯苯基)-2-硫脲代替实施例 48B 中的 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲, 根据实施例 48B 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.07-1.18 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.15 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 7.00 (dd, $J = 8, 1.53$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.24$ Hz, 2 H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.57 (dd, $J = 8, 1.53$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.24$ Hz, 2 H), 7.98 (t, $J = 1.53$ Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 12.03 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 427.1 (M+H).

实施例 67

反式(4-{4-[3-(吡啶-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸 乙酯

用 2-(溴甲基)吡啶代替 1-金刚烷基·溴甲基酮, 根据实施例 1F 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.14 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 5H), 2.22 (d, $J = 6.71$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.94 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 12.33 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 420.2 [M+H]⁺.

实施例 68

反式(4-{4-[3-(四氢呋喃-2-基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基) 乙酸乙酯

用 2-(溴甲基)四氢呋喃代替 1-金刚烷基·溴甲基酮, 根据实施例 1F 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.61-1.91 (m, 8H), 1.98 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.02 Hz, 3H), 4.14 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.21 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 413.2 [M+H]⁺.

实施例 69

反式(4-{4-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸

将甲苯(2mL)中实施例 1E 的产物(40mg, 0.12mmol)、四氢-2H-吡喃-4-醇(15mg, 0.15mmol)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)(30mg, 0.12mmol)和三丁基膦(20mg, 0.1mmol)的混合物在 90°C N₂ 下加热 6 小时。将混合物浓缩, 在 RP-HPLC 上纯化, 根据实施例 1H 所述的方法使分离的产物水解, 提供标题产物。

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.67-1.88 (m, 5H), 2.02 (m, 2H), 2.14 (d, *J* = 7.01 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.16 (br s, 2H); MS (ESI) *m/z* 385.1 [M+H]⁺.

实施例 70

反式(4-{4-[2-(甲酰基氨基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}环己基)乙酸乙酯

将 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中来自实施例 48A 的产物(100mg, 0.27mmol)和脲(33mg, 0.54mmol)的混合物在 90-95°C N₂ 下加热 2 小时。将混合物浓缩, 并在 RP-HPLC 上纯化, 提供标题产物。

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.05 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.69-1.85 (m, 5H), 2.22 (d, *J* = 6.75 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.05 Hz, 3H), 4.14 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 11.50 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 356.9 [M+H]⁺.

实施例 71

反式 1-({4-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]环己基}乙酰基)-L-脯氨酸

用 L-脯氨酸代替实施例 63 中的 L-脯氨酸甲酯盐酸盐, 根据实施例 63 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05-1.18 (m, 2 H), 1.40-1.51 (m, 2 H), 1.70-1.95 (m, 8 H), 2.11-2.27 (m, 3 H), 2.40-2.49 (m, 1 H), 3.34-3.62 (m, 2 H), 4.22 (dd, *J* = 8.9, 4 Hz, 1 H), 6.65 (d, *J* = 2.15 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.65-7.69 (m, 3 H); MS (ESI) *m/e* 381.2 (M+H).

实施例 72

反式(4-{4-[3-(环己基甲氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酸乙酯

用(溴甲基)环己烷代替 1-金刚烷基·溴甲基酮, 根据实施例 1F 所述的方法制备标题化合物。

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 - 1.84 (m, 23H), 2.22 (d, *J* = 6.71 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.02 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 12.21 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 425.2 [M+H]⁺.

实施例 73

反式 2-甲基-N-[4-{4-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}环己基)乙酰基]丙氨酸叔丁酯

向 20mL 闪烁管加入来自实施例 28 的产物(30mg, 0.085mmol)、2-氨基-2-甲基丙酸叔丁酯(15.0mg, 0.088mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.85mL), 随后加入六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(39.0mg, 0.102mmol)和二异丙基乙基胺(30μL, 0.176mmol)。搅拌 4 小时后, 使溶剂蒸发, 残余物通过 RP-HPLC 纯化, 得到标题产物。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 -

1.16 (m, 2 H), 1.26 - 1.31 (m, 6 H), 1.35 (s, 9 H), 1.40 - 1.53 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 1 H), 1.77 - 1.90 (m, 4 H), 1.93 - 2.02 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 13.98 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 494 [M+H]⁺.

实施例 74

反式(4-{4-[2-(甲酰基氨基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}环己基)乙酸

使用实施例 1H 所述的方法, 由实施例 70 的产物水解得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.13 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.63-1.91 (m, 5H), 2.15 (d, $J = 7.06$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.05$ Hz, 3H), 4.14 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 11.64 (br s, 2H); MS (ESI) m/z 329.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 75

反式[4-(4-{2-[(2-氟苯基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)环己基]乙酸

用 1-(2-氟苯基)-2-硫脲代替实施例 48B 中的 1-(3-甲氧基苯基)-2-硫脲, 根据实施例 48B 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.07-1.18 (m, 2 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 4 H), 2.15 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 7.00 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 3 H), 7.79 (d, $J = 8.24$ Hz, 2 H), 8.59 (t, $J = 7.32$ Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 12.03 (s, 1 H); MS (ESI) m/e 411.1 (M+H).

实施例 76

反式{4-[4-(4-溴-3-[(2R)-3-羟基-2-甲基丙基]氧基)-1H-吡唑-5-基]苯基]环己基}乙酸乙酯

用(R)-3-溴-2-甲基丙-1-醇代替(溴甲基)环丁烷, 根据实施例 33 的步骤 A 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.95 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.02$ Hz, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.71 - 1.84 (m, 6H), 2.01 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.02 (dd, $J_1 = 10.06$ Hz, $J_2 = 6.40$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 7.02$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J_1 = 10.06$ Hz, $J_2 = 6.40$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 12.57 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 481.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 77

[4-(4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)环己基]乙酸

实施例 77A

4-(4-苄基氧基苯基)环己酮

将 4-(4-羟基苯基)环己酮(4.98g, 26.18mmol)、苄基溴(4.92g, 28.79mmol)、 K_2CO_3 (5.06g, 36.65mmol)和 75mL 丙酮在装配有回流冷

凝器的反应烧瓶中混合。将混合物加热到回流，并搅拌过夜。将混合物冷却至室温，并加入水。混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。得到的固体在乙酸乙酯中重结晶，提供标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.80 - 2.00 (m, 2 H), 2.13 - 2.26 (m, 2 H), 2.43 - 2.55 (m, 4 H), 2.91 - 3.05 (m, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.94 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H), 7.28 - 7.48 (m, 5 H); MS (DCI) m/z 298 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

实施例 77B

2-(4-(4-(苄基氧基)苯基)-亚环己基)乙酸乙酯

用来自实施例 77A 的产物代替 4-苯基环己酮，用实施例 1A 所述的方法制备标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.29 (t, $J=7.12$ Hz, 3 H), 1.55 - 1.69 (m, 2 H), 1.95 - 2.10 (m, 3 H), 2.27 - 2.43 (m, 2 H), 2.67 - 2.81 (m, 1 H), 3.89 - 4.00 (m, 1 H), 4.16 (q, $J=7.12$ Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 6.91 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H), 7.28 - 7.46 (m, 5 H); MS (DCI) m/z 368 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

实施例 77C

[4-(4-羟基苯基)环己基]乙酸乙酯

用来自实施例 77B 的产物代替来自实施例 1A 的产物，以类似于实施例 1B 所述的方式使标题化合物氢化。产物为反式和顺式异构体的混合物，比率为 78:22。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.14 和 1.64 (m, 2H), 1.27 和 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.84 和 2.30 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.87 和 1.67 (m, 2H), 1.84 和 2.3 (m, 1H), 2.23 和 2.42 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); MS (DCI) m/z 280 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

实施例 77D

2-(4-(4-(三氟甲基磺酰基氧基)苯基)环己基)乙酸乙酯

将来自实施例 77C 的产物(1.83g, 6.99mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(85mg, 0.7mmol)和吡啶(15mL)在反应烧瓶中混合，并冷却到 0°C 。

通过注射器加入三氟乙酸酐(1.88mL, 11.18mmol)。在反应完成后, 加入乙酸乙酯和 1N HCl。合并的乙酸乙酯萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。粗混合物通过快速层析纯化(5%, 然后 10-14%乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.09 - 1.21 (m, 2 H), 1.27 (t, $J=7.12$ Hz, 3 H), 1.48 (dd, $J=12.38, 2.54$ Hz, 2 H), 1.80 - 1.96 (m, 3 H), 2.24 (d, $J=6.78$ Hz, 15 H), 2.39 - 2.44 (m, 5 H), 2.44 - 2.65 (m, 1 H), 4.15 (q, $J=7.23$ Hz, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H); MS (DCI) m/z 412 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

实施例 77E

2-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)环己基)

乙酸乙酯

将三(二亚苄基丙酮)合二钨(0)(60mg, 0.131mmol)和三环己基膦(1M, 313mL, 0.313mmol)在氮气下 2mL 二氧杂环己烷中混合 30 分钟。然后加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(738mg, 3.13mmol)、乙酸钾(385mg, 3.92mmol)和来自实施例 77D 的产物(1.03g, 2.61mmol)。将混合物加热到回流, 并搅拌过夜。然后使混合物冷却到室温, 用 75%乙酸乙酯/己烷稀释, 并且过滤。将滤液浓缩, 然后使所得残余物通过快速层析纯化(3%乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物。产物被 10-15%未反应的三氟甲磺酸酯原料污染。

MS (DCI) m/z 390 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

实施例 77F

[4-(4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)环己基]乙酸

将来自实施例 77E 的产物(65mg, 0.157mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)(9.9mg, 0.0122mmol)、4-碘苯酚(38.3mg, 0.174mmol)和 Na_2CO_3 (40.6mg, 0.383mmol)在微波反应管内 1.5mL 7:2:3/1,2-二甲氧基乙烷:乙醇: H_2O 中混合。将混合物加热到 100 $^\circ\text{C}$, 并搅拌 20 分钟。将混合物冷却到室温, 然后溶于约 2mL 1:1/DMSO:四

氢吡喃。将混合物过滤，滤液通过反相 HPLC 纯化。然后根据实施例 1H 的方法使分离的产物水解，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm
1.06 - 1.19 (m, 4 H), 1.38 - 1.53 (m, 2 H), 1.55 - 1.69 (m, 2 H), 1.68 - 1.87 (m, 3 H), 2.15 (d, $J=7.02$ Hz, 2 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 6.82 (d, $J=8.54$ Hz, 2 H), 7.21 - 7.34 (m, 2 H), 7.39 - 7.54 (m, 2 H), 9.47 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 309 (M-H) $^-$.

实施例 78

(4-{4'-[({2-氟-5-(三氟甲基)苯基}氨基)羰基]氨基}-1,1'-联苯-4-基}环己基)乙酸

用 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-碘苯基)脲代替碘苯酚，随后以类似于实施例 1H 所述的方式水解，根据实施例 77F 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CF_3COOD) δ ppm 1.29 - 1.48 (m, 3 H), 1.49 - 1.81 (m, 2 H), 1.80 - 1.98 (m, 2 H), 2.11 (m, 3 H), 2.46 - 2.70 (m, 1 H), 2.79 和 2.69 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.57 (m, 4 H), 7.58 - 7.73 (m, 2 H), 7.81 (dd, $J=8.54, 2.20$ Hz, 2 H), 8.09 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 515 (M+H) $^+$.

实施例 79

[4-(4-吡嗪-2-基苯基)环己基]乙酸

用 2-氯吡嗪代替碘苯酚，根据实施例 77F 所述的方法制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.23 (m, 2 H), 1.44 - 1.57 (m, 2 H), 1.59 - 1.90 (m, 5 H), 2.16 (d, $J=7.02$ Hz, 2 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 7.40 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 8.05 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 8.58 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H), 8.69 (dd, $J=2.59, 1.68$ Hz, 1 H), 9.22 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 12.03 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 297 (M+H) $^+$.

实施例 80

反式{4-[4-(7-氨基-3-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

实施例 80A

反式 2-4-(4-(羟基甲基)苯基)环己基)乙酸乙酯

将硼氢化钠(2.2g, 58.32mmol)一次加入到无水四氢呋喃(100mL)中实施例 1C 的产物(5.99g, 19.44mmol)的搅拌冷却(0℃)溶液。使所得溶液温热至室温, 并搅拌另外 12 小时。将溶液冷却(0℃), 并用 0.1N 盐酸猝灭反应。混合物用乙醚和水稀释, 并使相分离。有机相用盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。过滤后, 使溶剂蒸发, 残余物用己烷中的 30% 乙酸乙酯通过硅胶层析纯化, 得到标题化合物, 为无色油。

实施例 80B

反式 2-4-(4-(氰基甲基)苯基)环己基)乙酸乙酯

步骤 1

将二氯甲烷(10mL)中的四溴化碳(5.3g, 15.8mmol)滴加到二氯甲烷(60mL)中实施例 80A 的产物(3.37g, 12.20mmol)和三苯膦(4.2g, 15.86mmol)的搅拌冷却(0℃)溶液。在使溶剂蒸发前, 将所得溶液搅拌另外 2 小时。加乙醚沉淀出氧化三苯膦, 混合物通过硅胶垫过滤, 用乙醚洗涤。将滤液浓缩, 将产物用于步骤 2, 无需进一步纯化。

步骤 2

将氰化钠(3.50g, 69.65mmol)一次加入到无水 DMSO(30mL)中来自步骤 1 的产物 (12.20mmol)的搅拌溶液。在冷却并用乙醚和水分配前, 将得到的深棕色溶液加热(50℃)5 小时。有机层用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并且过滤。残余物用己烷中的 30%乙酸乙酯通过硅胶层析纯化, 得到标题化合物, 为一种无色油, 油在放置时固化。

实施例 80C

反式 2-(-4-(4-((Z)-1-氰基-2-(二甲基氨基)乙烯基)苯基)环己基)乙酸乙酯

将 1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺(2.55mL, 12.34mmol)滴加到无水甲苯(30mL)中实施例 80B 的产物(1.76g, 6.17mmol)的搅拌加热(120℃)溶液。在浓缩前, 将所得溶液加热另外 3 小时。残余物用己烷中的 50%乙酸乙酯通过硅胶层析纯化, 得到标题化合物, 为一种浅黄色油, 油在放置时固化。

实施例 80D

反式{4-[4-(7-氨基-3-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

将实施例 80C 的产物(40mg, 0.117mmol)和 4-苯基-1H-吡唑-5-胺(56mg, 0.351mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。使溶剂蒸发, 残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到, 使溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

¹H NMR

(300 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.02 - 1.41 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 2 H), 1.45 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 2.09 (m, *J*=12.21 Hz, 5 H), 2.24 (d, *J*=7.12 Hz, 1 H), 2.60 (t, *J*=12.21 Hz, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 7.25 - 7.30 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 6 H), 7.88 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 247.3 [M+H].

实施例 81

{4-[4-(7-氨基-5-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

实施例 81A

{4-[4-(7-氨基-5-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸乙酯

将 6-碘-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(205mg, 0.745mmol)、实施例 77E 的产物(308mg, 0.745mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)(128mg, 0.149mmol)、碳酸钠(174mg, 1.64mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷:乙醇:N,N-二甲基甲酰胺:水(1.75:0.5:0.75:0.3mL)在微波反应管中混合, 并加热到 110°C(Personal Chemistry Microwave)经历 15 分钟。混合物通过 Celite 塞过滤, 滤液

通过反相 HPLC 纯化(使用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min), 提供标题化合物。

实施例 81B

{4-[4-(7-氨基-5-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

将实施例 81A 的产物溶于甲醇。加入氢氧化钠(过量, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到, 使溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为~7:3/反式:顺式混合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm

8.53 (s, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.48 和 2.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.96-1.98 (m, 3.3 H), 1.76-1.79 (m, 2.3 H), 1.58-1.64 (m, 1.7H), 1.20-1.28 (m, 1.7H). MS (ESI) m/z 366 (M+H) $^+$.

实施例 82

反式(4-{4-[7-氨基-2-(甲基硫基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]苯基}环己基)乙酸

将实施例 80C 的产物(40mg, 0.117mmol)和 3-(甲基硫基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(50mg, 0.35mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。使溶剂蒸发, 残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到, 使溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组

分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

¹H NMR

(300 MHz, 甲醇 -d₄) δ ppm 1.16 - 1.31 (m, 2 H), 1.71 - 1.81 (m, *J*=3.73 Hz, 2 H), 1.89 - 2.01 (m, *J*=11.87 Hz, 4 H), 2.20 - 2.28 (m, 2 H), 2.44 - 2.50 (m, 2 H), 2.68 - 2.71 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 7.31 - 7.41 (m, 3 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.44 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H), 8.18 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z* 278.2 [M+H].

实施例 83

反式{4-[4-(7-氨基-2-噻吩-2-基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

将实施例 80C 的产物(40mg, 0.117mmol)和 3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-胺(60mg, 0.35mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。然后使溶剂蒸发, 残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到, 使溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

¹H NMR (300 MHz, 甲醇 -d₄) δ ppm 1.09 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 - 1.73 (m, 2 H), 1.78 - 2.05 (m, *J*=12.21 Hz, 5 H), 2.25 (d, *J*=6.78 Hz, 2 H), 2.48 - 2.69 (m, 1 H), 7.20 (dd, *J*=5.09, 3.73 Hz, 1 H), 7.36 - 7.53 (m, 5 H), 7.61 (dd, *J*=5.09, 1.02 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J*=3.73, 1.02 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 433.3 [M+H].

实施例 84

反式{4-[4-(7-氨基-2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

将实施例 80C 的产物(40mg, 0.117mmol)和 3-环丙基-1H-吡唑-5-胺(42mg, 0.35mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。然后使溶剂蒸发, 残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。

除非另外提到,使溶剂蒸发,残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化,利用 220 和 254nm UV 检测分析,用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后,标题化合物分离,为一种固体。

¹H NMR

(300 MHz, 甲醇 -d₄) δ ppm 0.96 - 1.09 (m, 2 H), 1.10 - 1.19 (m, 2 H), 1.17 - 1.38 (m, 2 H), 1.49 - 1.69 (m, 2 H), 1.70 - 2.05 (m, 5 H), 2.22 (无 1 H), 2.09 - 2.35 (m, 3 H), 2.49 - 2.71 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 7.27 - 7.61 (m, 4 H), 8.09 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 391.3 [M+H].

实施例 85

反式{4-[4-(7-ao[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

将实施例 80C 的产物(57mg, 0.167mmol)和 1H-1,2,4-三唑-5-胺(42mg, 0.50mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。使溶剂蒸发,残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N),并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到,使溶剂蒸发,残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化,利用 220 和 254nm UV 检测分析,用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后,标题化合物分离,为一种固体。

¹H NMR (300 MHz,

甲醇 -d₄) δ ppm 1.02 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 - 1.72 (m, 2 H) 1.79 - 2.08 (m, 7 H) 2.25 (d, J=7.12 Hz, 2 H) 2.51 - 2.80 (m, J=23.57, 11.02 Hz, 1 H) 7.45 (s, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 352.2 [M+H].

实施例 86

反式{4-[4-(5-氨基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸乙酯

将实施例 80C 的产物(57mg, 0.167mmol)、2-氨基咪唑硫酸盐(130mg, 0.50mmol)和乙酸钠(0.2g)在 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。除非另外提到,使

溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.09 - 1.37 (m, 5 H), 1.48 - 1.70 (m, 2 H), 1.78 - 2.05 (m, 7 H), 2.27 (d, $J=6.78$ Hz, 2 H), 2.51 - 2.69 (m, $J=12.21, 12.21$ Hz, 1 H), 4.14 (q, $J=7.12$ Hz, 2 H), 7.43 (s, 4 H), 7.93 (d, $J=2.71$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=2.71$ Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 379.2 [M+H].

实施例 87

反式(4-{4-[7-氨基-2-(4-氟苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]苯基}环己基)乙酸

将实施例 80C 的产物(57mg, 0.167mmol)和 3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺(90mg, 0.50mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。然后使溶剂蒸发, 残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到, 使溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.03 - 1.37 (m, 2 H), 1.48 - 1.72 (m, 2 H), 1.70 - 2.06 (m, 7 H), 2.25 (d, $J=7.12$ Hz, 2 H), 2.53 - 2.74 (m, $J=11.70, 11.70$ Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.25 (t, $J=8.82$ Hz, 2 H), 7.36 - 7.58 (m, 4 H), 8.01 - 8.27 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 445.3 [M+H].

实施例 88

反式{4-[4-(7-氨基-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

将实施例 80C 的产物(57mg, 0.167mmol)和 3-甲基-1H-吡唑-5-胺(50mg, 0.50mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。然后使溶剂蒸发, 残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到, 使溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

¹H NMR

(300 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.04 - 1.36 (m, 2 H), 1.49 - 1.69 (m, *J*=12.66, 12.66, 12.66 Hz, 2 H), 1.68 - 2.08 (m, 7 H), 2.24 (d, *J*=7.12 Hz, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.55 - 2.77 (m, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 7.12 - 7.65 (m, 4 H), 8.12 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 365.2 [M+H].

实施例 89

反式{4-[4-(7-氨基-2-羟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

将实施例 80C 的产物(57mg, 0.167mmol)和 5-氨基-1H-吡唑-3-醇(50mg, 0.50mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。然后使溶剂蒸发, 残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到, 使溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

¹H NMR (300 MHz,

甲醇-*d*₄) δ ppm 1.02 - 1.41 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 2 H), 1.45 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 2.09 (m, *J*=12.21 Hz, 5 H), 2.24 (d, *J*=7.12 Hz, 1 H), 2.60 (t, *J*=12.21 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 4 H), 8.22 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 367.2 [M+H].

实施例 90

反式 2-{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}-N-甲基乙酰胺

向实施例 92 的产物(40mg, 0.114mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.05mL, 0.25mmol)的无水 N,N-二甲基甲酰胺溶液(2mL)加入六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(56mg, 0.148mmol)。在加入甲基胺的溶液(0.5mL, 2M, 在四氢呋喃中)前, 将所得溶液搅拌 1 小时。除非另外提到, 在使溶剂蒸发前将所得溶液搅拌另外 1 小时, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

甲醇- d_4) δ ppm 1.02 - 1.41 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 2 H), 1.45 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 2.09 (m, $J=12.21$ Hz, 5 H), 2.24 (d, $J=7.12$ Hz, 1 H), 2.60 (t, $J=12.21$ Hz, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 6.52 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 4 H), 8.16 (s, 1 H), 8.20 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 350.2 [M+H].

实施例 91

反式 2-{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}-乙酰胺

向实施例 92 的产物(40mg, 0.114mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.05mL, 0.25mmol)的无水 N,N-二甲基甲酰胺溶液(2mL)加入六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(56mg, 0.148mmol)。在加入氨的溶液(0.5mL, 2M, 在异丙醇中)前, 将所得溶液搅拌 1 小时。除非另外提到, 在使溶剂蒸发前将所得溶液搅拌另外 1 小时, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的

乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm

1.02 - 1.41 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 2 H), 1.45 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 2.09 (m, $J=12.21$ Hz, 5 H), 2.24 (d, $J=7.12$ Hz, 1 H), 2.60 (t, $J=12.21$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 4 H), 8.16 (s, 1 H), 8.20 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 350.2 [M+H].

实施例 92

反式{4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙酸

将实施例 80C 的产物(57mg, 0.167mmol)和 1H-吡唑-5-胺(42mg, 0.50mmol)在甲苯(1mL)和乙酸(0.5mL)中加热(Personal Chemistry Microwave, 150°C, 20 分钟)。然后使溶剂蒸发, 残余物溶于甲醇(3mL)。加入氢氧化钠(1mL, 1N), 并将溶液加热 1 小时(50°C)。除非另外提到, 使溶剂蒸发, 残余物用 Zorbax SB-C18 7M 21.2x250mm 柱通过制备反相高压液相色谱(RP-HPLC)纯化, 利用 220 和 254nm UV 检测分析, 用包含组分 A(含有 0.1%三氟乙酸的水)和组分 B(含有 0.1%三氟乙酸的乙腈)的溶剂系统洗脱, 5-95%组分 B 梯度, 30 分钟, 15mL/min。蒸发后, 标题化合物分离, 为一种固体。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

甲醇- d_4) δ ppm 1.02 - 1.41 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 2 H), 1.45 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 2.09 (m, $J=12.21$ Hz, 5 H), 2.24 (d, $J=7.12$ Hz, 1 H), 2.60 (t, $J=12.21$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 4 H), 8.16 (s, 1 H), 8.20 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 351.2 [M+H].

实施例 93

{4-[5-(5-{[2-(三氟甲氧基)苄基]氧基}-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基]环己基}乙酸

实施例 93A

6-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)烟酸甲酯

将 6-溴烟酸甲酯(2.11g, 9.78mmol)、1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基硼酸(2g, 10.86mmol)、乙酸钡(II)(109mg, 0.48mmol)、二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦(0.40g, 0.97mmol)和磷酸钾(6.2g, 29.1mmol)放入 Schlenk 管, 将管放在真空下, 并用氩填充。加入二氧杂环己烷(30mL)

和水(4mL)，并将管加热过夜(80℃)。混合物用乙醚和水分配，将有机相用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并蒸发。残余物用己烷中的30%乙酸乙酯通过硅胶层析纯化，得到标题化合物，为一种微黄色油，油在放置时固化。

实施例 93B

6-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)烟酸甲酯

将氢氧化钯/碳(1g, 20%重量 Pd)加入到甲醇(40mL)和乙酸乙酯(10mL)中实施例 93A 的产物(2.66g, 9.66mmol)的溶液。将混合物放在真空下，用氢(气球)填充，并在通过 Celite 垫过滤(用甲醇洗涤)前搅拌3小时。使溶剂蒸发，将产物溶于二氯甲烷，并经 Na₂SO₄ 干燥。在过滤和浓缩后，将标题化合物分离为微黄色固体，将化合物用于下一步骤，无需进一步纯化。

实施例 93C

3-(6-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基)-3-氧代丙酸叔丁酯

将乙酸叔丁酯(2.40mL, 17.82 mmol)加入到无水四氢呋喃(10mL)中六甲基二硅基氨基锂(17.8mL, 1M, 在四氢呋喃中)的搅拌冷却(-78℃)溶液。在-78℃搅拌30分钟后，将四氢呋喃中实施例 93B 的产物(2.47g, 8.9mmol)的溶液滴加入溶液。在用氯化铵猝灭反应并温热到室温前，将所得混合物搅拌另一小时。混合物用乙醚和水分配，并使相分离。有机相用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物用己烷中的30%乙酸乙酯通过硅胶层析纯化，得到标题化合物，为一种黄色油。

实施例 93D

3-(6-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-醇

将水合肼(5mL)加入到二氧杂环己烷(10mL)中实施例 93C 的产物(1.07g, 2.96mmol)的溶液。在冷却并用四氢呋喃和盐水分配前，使得到的溶液回流3小时。水相用6N盐酸酸化至pH 2，并用四氢呋喃/乙酸乙酯混合物重复萃取。将合并的有机相干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。粗产物用乙酸乙酯和己烷重结晶，提供浅棕色固体。

实施例 93E

2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-5-(5-(2-(三氟甲氧基)苄基氧基)-1H-吡唑-3-基)吡啶

将 1-(溴甲基)-2-(三氟甲氧基)苯(0.4g, 1.57mmol)滴加到正回流的无水丙酮(7mL)中实施例 93D 的产物(0.43g, 1.42mmol)和碳酸钾(0.16g, 1.13mmol)的搅拌溶液。在溶剂蒸发并且残余物用盐水和乙酸乙酯分配前, 将所得溶液加热另外 1 小时(50℃)。将有机相干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物用己烷中的 0 至 100%乙酸乙酯通过硅胶层析纯化, 得到标题化合物, 为一种黄色油。

实施例 93F

4-(5-(5-(2-(三氟甲氧基)苄基氧基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)环己酮

将氯化铟(0.11g, 0.536mmol)加入到甲醇(3mL)和水(3mL)中实施例 93E 的产物(0.255g, 0.536mmol)的溶液。在使甲醇蒸发前, 将所得溶液加热 5 小时(85℃)。残余物用乙酸乙酯和水分配, 将有机相用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。将粗产物用于以下步骤, 无需进一步纯化。

实施例 93G

2-(4-(5-(5-(2-(三氟甲氧基)苄基氧基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基)亚环己基)乙酸乙酯

将 2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(0.76ml, 3.77mmol)滴加到无水 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中氢化钠(0.15g, 3.76mmol)的搅拌冷却(0℃)悬浮液。在室温搅拌 30 分钟后, 将实施例 93F 的产物(0.748g, 1.71mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液加到 0℃。加入后, 使溶液温热至室温, 并搅拌过夜。反应用饱和氯化铵溶液猝灭, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物用己烷中的 0 至 80%乙酸乙酯通过硅胶层析纯化, 得到标题化合物, 为一种白色固体。

实施例 93H

己基}乙酸
{4-[5-(5-{2-(三氟甲氧基)苄基}氧基)-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-基]环

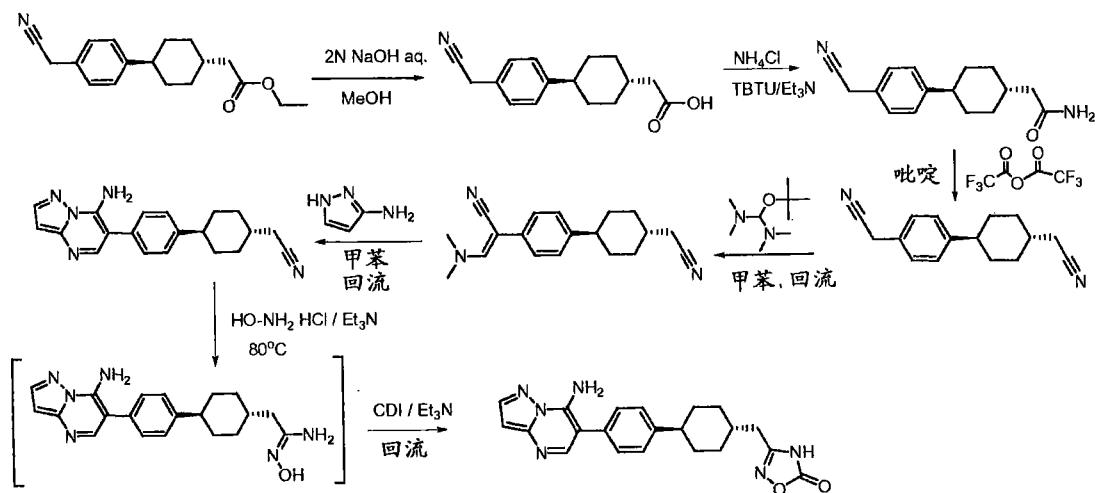
在氢氧化钯/碳(0.1g, 20%重量 Pd)和氢(气球)存在下在甲醇(10mL)中搅拌实施例 93G 的产物(0.439g, 0.87mmol)5 小时。将混合物过滤, 浓缩, 残余物溶于甲醇(10mL)和 1N 氢氧化钠(3mL), 并在 50°C 搅拌 2 小时。使甲醇蒸发, 将混合物酸化(pH 2), 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥(硫酸镁), 过滤并蒸发。残余物用二氯甲烷中的 0 至 15% 甲醇通过硅胶层析纯化, 得到标题化合物, 为一种油。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.18 - 1.37 (m, 2 H), 1.60 - 2.14 (m, 8 H), 2.22 - 2.29 (m, 1 H), 2.28 - 2.37 (m, 1 H), 2.47 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H), 2.80 - 3.13 (m, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 7.28 - 7.52 (m, 5 H), 7.66 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $J=12.66, 8.39$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 476.2 [M+H].

实施例 94

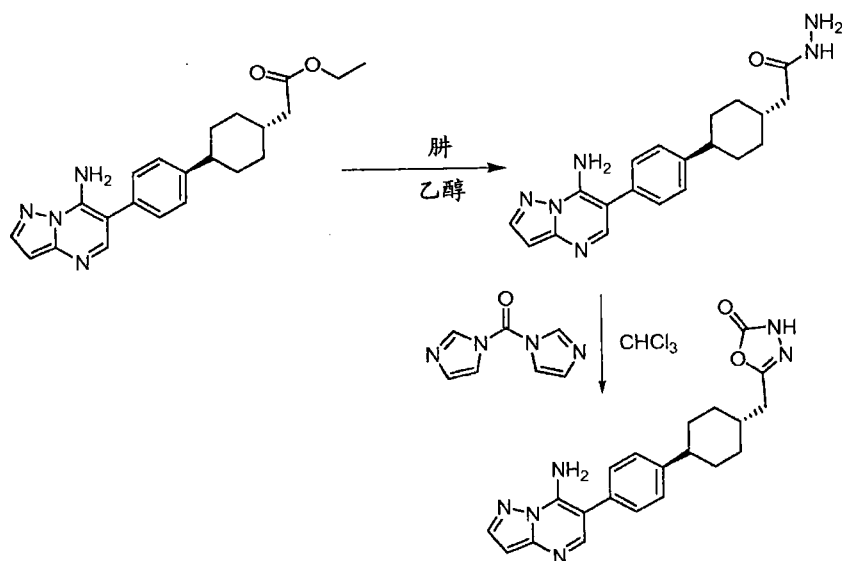
酸
反式{4-[4-(7-氨基-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}乙

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 - 1.21 (m, 2 H), 1.46 - 1.59 (m, 2 H), 1.62 - 1.71 (m, 1 H), 1.72 - 1.80 (m, 1 H), 1.83 - 1.92 (m, 3 H), 2.09 - 2.13 (m, 3 H), 2.14 - 2.18 (m, 2 H), 2.53 - 2.58 (m, 1 H), 6.32 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 7.17 - 7.31 (m, 2 H), 7.33 - 7.45 (m, 2 H), 8.06 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 12.0 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 365 [M+H] $^+$.



实施例 95**反式 3-({4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}甲基)-1,2,4-噁二唑 5(4H)-酮**

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.12 - 1.25 (m, 2 H), 1.42 - 1.56 (m, 2 H), 1.70 - 1.78 (m, 1 H), 1.79 - 1.92 (m, 4 H), 2.44 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H), 2.53 - 2.59 (m, 1 H), 6.44 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.49 (m, 6 H), 8.05 - 8.16 (m, 2 H), 12.0 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**实施例 96****反式 5-({4-[4-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)苯基]环己基}甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮**

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.06 - 1.32 (m, 2 H), 1.42 - 1.60 (m, 2 H), 1.65 - 1.79 (m, 2 H), 1.77 - 1.92 (m, 4 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.51 - 2.59 (m, 1 H), 6.44 (d, $J=2.37$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.48 (m, 6 H), 8.03 - 8.19 (m, 2 H), 12.1 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

应了解，前面详述和附随实施例仅为说明性，不应理解为对本发明范围的限制，本发明的范围只由附加权利要求及其相当限定。可在不脱离本发明的精神和范围下进行许多变化和改进，包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、制剂和/或使用方法相关的那些变化和改进。