



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102256944 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 23

(21) 申请号 200980150798. 5	<i>C07D 233/61</i> (2006. 01)
(22) 申请日 2009. 10. 16	<i>C07D 233/64</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据	<i>C07D 235/14</i> (2006. 01)
61/196, 495 2008. 10. 17 US	<i>C07D 237/20</i> (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日	<i>C07D 403/06</i> (2006. 01)
2011. 06. 17	<i>C07D 409/14</i> (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据	<i>C07D 403/14</i> (2006. 01)
PCT/US2009/061044 2009. 10. 16	<i>C07D 417/12</i> (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据	<i>C07D 207/452</i> (2006. 01)
W02010/045580 EN 2010. 04. 22	<i>C07D 213/56</i> (2006. 01)
(71) 申请人 埃克塞利希斯股份有限公司	<i>C07D 209/08</i> (2006. 01)
地址 美国加利福尼亚州	<i>C07D 307/16</i> (2006. 01)
(72) 发明人 穆罕麦德 . A. 埃布拉希姆 郑俊元	<i>C07D 307/56</i> (2006. 01)
亨利 . W. B. 约翰逊	<i>C07D 207/277</i> (2006. 01)
帕特里克 . 基尔尼 詹姆斯 . W. 里希	
加里 . L. 刘易斯 罗宾 . T. 诺古奇	
约翰 . M. 纳斯	
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所	
11105	
代理人 刘蕾 沙捷	
(51) Int. Cl.	
<i>C07D 207/16</i> (2006. 01)	

权利要求书 10 页 说明书 137 页

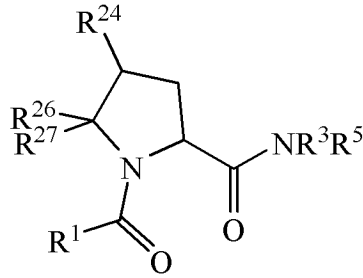
(54) 发明名称

鞘氨醇 -1- 磷酸受体拮抗剂

(57) 摘要

本发明涉及鞘氨醇 -1- 磷酸 (S1P) 受体拮抗剂、含有该 S1P 受体拮抗剂的组合物以及 S1P 受体拮抗剂的使用方法和制备方法。具体而言, 本发明涉及鞘氨醇 -1- 磷酸 1 (S1P1) 受体拮抗剂、含有该 S1P1 受体拮抗剂的组合物以及例如在治疗癌症中使用 S1P1 受体拮抗剂的方法, 以及用于制备 S1P1 受体拮抗剂的方法。

1. 式 IV 化合物或其可药用盐：



IV

其中：

R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)OR^7$ 、 $-X^1OC(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}OR^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1OC(O)R^8$ 、 $-X^1NR^7C(O)R^8$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 、 $-X^1OS(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1NR^7S(O)_{n1}R^8$ ，其中 $n1$ 为 0、1 或 2， X^1 为键或亚烷基， R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，或者

R^1 为 $-X^2CR^9R^9R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}OR^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2C(O)R^{11}$ 、 $-X^2OC(O)R^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}R^{11}$ 、 $-X^2OS(O)_{n2}R^{11}$ 或 $-R^{11}$ ，其中 $n2$ 为 0、1 或 2， X^2 为键或亚烷基， R^9 在每次出现时独立地为卤素， R^{10} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$ ，其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基且 R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

R^{12} 可被 $-X^4CR^{13}R^{13}R^{15}$ 、 $-X^4OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}OR^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4C(O)R^{15}$ 、 $-X^4OC(O)R^{15}$ 、 $-X^4NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}R^{15}$ 、 $-X^4OS(O)_{n3}R^{15}$ 或 $-R^{15}$ 取代，其中 $n3$ 为 0、1 或 2， X^4 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{13} 在每次出现时独立地为卤素， R^{14} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{15} 为 $-X^5R^{16}$ ，其中 X^5 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{16} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氨基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6OC(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}OR^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}R^{18}$ 、 $-X^6OS(O)_{n4}R^{18}$ 和 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}R^{18}$ 的基团取代，其中 $n4$ 为 0、1 或 2， X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基；

R^{24} 为 $-X^9R^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ，其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$ ，其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{30} 为苯基或杂芳基，其中 R^{30} 可被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、

卤素和三氟甲基的取代基取代；

R^{26} 和 R^{27} 均为氢或一起形成氧代或硫代；

R^3 为被 $-R^{31}$ 取代的苯基, 其中 R^{31} 为 $-OR^{33}$ 、 $-SR^{33}$ 或 $-CH_2R^{33}$, 其中 R^{33} 为 $-X^{12}R^{34}$, 其中 X^{12} 为键或亚甲基, R^{34} 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基；

R^4 为氢、烷基或如上述定义；以及

R^5 为氢或烷基, 其中式 IV 的化合物可为任何单独的立体异构体形式或立体异构体混合物的形式。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物及其可药用盐, 其中：

R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)OR^7$ 、 $-X^1OC(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}OR^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1OC(O)R^8$ 、 $-X^1NR^7C(O)R^8$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 、 $-X^1OS(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1NR^7S(O)_{n1}R^8$, 其中 $n1$ 为 0、1 或 2, X^1 为键或亚烷基, R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 或

R^1 为 $-X^2CR^9R^9R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}OR^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2C(O)R^{11}$ 、 $-X^2OC(O)R^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}R^{11}$ 、 $-X^2OS(O)_{n2}R^{11}$ 或 $-R^{11}$, 其中 $n2$ 为 0、1 或 2, X^2 为键或亚烷基, R^9 在每次出现时独立地为卤素, R^{10} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$, 其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基, R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中：

R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6OC(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}OR^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}R^{18}$ 、 $-X^6OS(O)_{n4}R^{18}$ 和 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}R^{18}$ 的基团取代, 其中 $n4$ 为 0、1 或 2, X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基；

R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为亚甲基, 且 R^{30} 为苯基或噻吩基, 其中苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代, 所述噻吩基可被 1 个选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代；

R^{26} 和 R^{27} 均为氢；

R^3 为 4-(4-氟苯基)苯基, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基；以及

R^5 为氢；其中式 IV 的化合物可为任何单独的立体异构体形式或立体异构体混合物的形式。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物及其可药用盐, 其中:

R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、硝基取代的烷基、氰基取代的烷基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1OC(O)R^8$, 其中 $n1$ 为 0、1 或 2, X^1 为键或亚烷基, R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 或

R^1 为 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 或 $-R^{11}$, 其中 X^2 为键或亚烷基, R^{10} 为氢、烷基或卤素取代的烷基且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$, 其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基, R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基、或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基、卤素、硝基、卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 和 $-X^6S(O)_{n4}R^{18}$ 的基团取代, 其中 X^6 为键或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基;

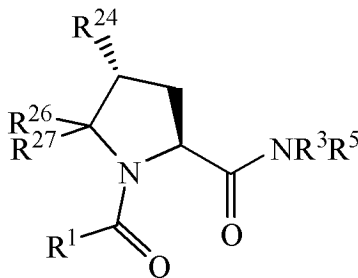
R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为亚甲基, 且 R^{30} 为苯基或噻吩基, 其中苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代, 噻吩基可被 1 个选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代;

R^{26} 和 R^{27} 均为氢;

R^3 为 4-(4-氟苯基) 苯, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基; 以及

R^5 为氢; 其中式 IV 的化合物可为任何单独的立体异构体形式或异构体混合物的形式。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 所述化合物为式 IV(a) 的化合物:



IV(a)。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 为 5 元杂芳基, R^3 为 4-(4-氟苯基) 苯基, R^5 为氢, R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为亚甲基, 且 R^{30} 为苯基或噻吩基, 其中所述苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代, 所述噻吩基可被 1 个选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代; 且 R^{26} 和 R^{27} 均为氢。

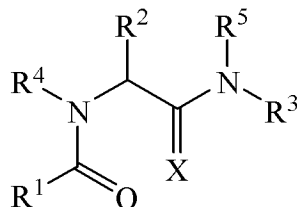
6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 是 2H-1,2,3-三唑-2-基甲基或 1H-1,2,4-三唑-1-基甲基或 1H-1,2,3-三唑-1-基; R^3 为 4-(4-氟苯氧基) 苯基, R^5 为氢, R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为亚甲基, 且 R^{30} 为苯基或噻吩基, 其中所述苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代, 所述噻吩基可被 1 个选自溴、氯和氟的取代基取代; 且 R^{26} 和 R^{27} 均为氢。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 所述的化合物选自: (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯苯

甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-(三氟甲基)苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噁吩-3-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-5-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(4-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(3-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-((5-氯噁吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4S)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-((5-氯噁吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4S)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-噁吩-2-基甲基吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

胺；(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺；2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酸和(2S,4R)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺；(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺；(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺；(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺；(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺；(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺；(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺；(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺；和(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺；或任何上述化合物的可药用盐。

8. 式 I 化合物或其可药用盐：



I

其中：

X 为 O 或 NR⁶；

R¹ 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、-X¹OR⁷、-X¹C(O)OR⁷、-X¹C(O)NR⁷R⁷、-X¹NR⁷C(O)OR⁷、-X¹OC(O)NR⁷R⁷、-X¹NR⁷C(O)NR⁷R⁷、-X¹S(O)_{n1}OR⁷、-X¹S(O)_{n1}NR⁷R⁷、-X¹NR⁷S(O)_{n1}NR⁷R⁷、-X¹NR⁷R⁷、-X¹C(O)R⁷、-X¹OC(O)R⁸、-X¹NR⁷C(O)R⁸、-X¹S(O)_{n1}R⁸、-X¹OS(O)_{n1}R⁸ 或 -X¹NR⁷S(O)_{n1}R⁸，其中 n1 为 0、1 或 2，X¹ 为键或亚烷基，R⁷ 在每次出现时独立地为氢、(C₁₋₄) 烷基、烷氧基取代的 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，且 R⁸ 为 (C₁₋₄) 烷基、烷氧基取代的 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，或

R¹ 为 -X²CR⁹R⁹R¹¹、-X²OR¹¹、-X²C(O)OR¹¹、-X²C(O)NR¹⁰R¹¹、-X²NR¹⁰C(O)OR¹¹、-X²OC(O)NR¹⁰R¹¹、-X²NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹、-X²S(O)_{n2}OR¹¹、-X²S(O)_{n2}NR¹⁰R¹¹、-X²NR¹⁰S(O)_{n2}NR¹⁰R¹¹、-X²NR¹⁰R¹¹、-X²C(O)R¹¹、-X²OC(O)R¹¹、-X²NR⁹C(O)R¹¹、-X²S(O)_{n2}R¹¹、-X²OS(O)_{n2}R¹¹ 或 -R¹¹，其中 n2 为 0、1 或 2，X² 为键或亚烷基，R⁹ 在每次出现时独立地为卤素，R¹⁰ 在每次出现时独立地为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，且 R¹¹ 为 -X³R¹²，其中 X³ 为键、亚烷基或羟基取代的烷基，R¹² 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

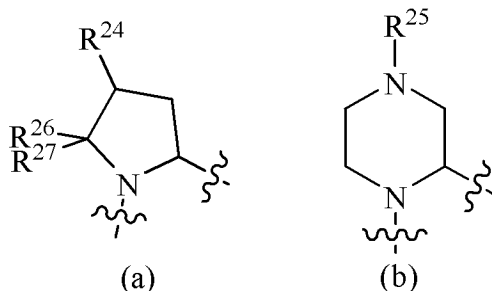
R¹² 可 被 -X⁴CR¹³R¹³R¹⁵、-X⁴OR¹⁵、-X⁴C(O)OR¹⁵、-X⁴C(O)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴NR¹⁴C(O)OR¹⁵、-X⁴OC(O)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴NR¹⁴C(O)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴S(O)_{n3}OR¹⁵、-X⁴S(O)_{n3}NR¹⁴R¹⁵、-X⁴NR¹⁴S(O)_{n3}NR¹⁴R¹⁵、-X⁴NR¹⁴R¹⁵、-X⁴C(O)R¹⁵、-X⁴OC(O)R¹⁵、-X⁴NR¹³C(O)R¹⁵、-X⁴S(O)_{n3}R¹⁵、-X⁴OS(O)_{n3}R¹⁵ 或 -R¹⁵

取代,其中 n_3 为 0、1 或 2, X^4 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{13} 在每次出现时独立地为卤素, R^{14} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{15} 为 $-X^5R^{16}$, 其中 X^5 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{16} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中:

R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6OC(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n_4}OR^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n_4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}S(O)_{n_4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-X^6S(O)_{n_4}R^{18}$ 、 $-X^6OS(O)_{n_4}R^{18}$ 和 $-X^6NR^{17}S(O)_{n_4}R^{18}$ 的基团取代, 其中 n_4 为 0、1 或 2, X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{17} 在每次出现时独立地为氢, (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基;

R^2 为 $-X^7NHC(O)R^{19}$ 、 $-X^7NR^{20}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^7CR^{21}R^{21}R^{22}$ 、 $-X^7OR^{22}$ 、 $-X^7S(O)_{n_5}OR^{22}$ 或 $-R^{22}$, 其中 n_5 为 0、1 或 2, X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{19} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, R^{20} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, R^{21} 为卤素, 且 R^{22} 为 $-X^8R^{23}$, 其中 X^8 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{23} 为苯基, 其中 R^{23} 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代, 或

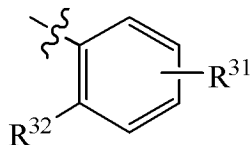
R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 的 5 元或者 6 元环:



其中 R^{24} 为 $-X^9R^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$, R^{25}

为 $-X^{10}OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$, 其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, X^{10} 为 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{30} 为苯基或杂芳基, 其中 R^{30} 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代, R^{26} 和 R^{27} 均为氢或一起形成氧代或硫代;

R^3 为被 $-R^{31}$ 取代的苯基, 或 R^3 为式 (c) 的基团:



(c)

其中 R^{31} 为 $-OR^{33}$ 、 $-SR^{33}$ 或 $-CH_2R^{33}$, 其中 R^{33} 为 $-X^{12}R^{34}$, 其中 X^{12} 为键或亚甲基, R^{34} 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基, 且 R^{32} 与 R^6 一起形成键, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基;

R^4 为氢、烷基或如上述定义; 以及

R^5 为氢或烷基, 其中式 I 的化合物可为任何单独的异构体或异构体混合物的形式。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物及其可药用盐, 其中:

X 为 0;

R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)OR^7$ 、 $-X^1OC(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}OR^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1OC(O)R^8$ 、 $-X^1NR^7C(O)R^8$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 、 $-X^1OS(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1NR^7S(O)_{n1}R^8$, 其中 $n1$ 为 0、1 或 2, X^1 为键或亚烷基, R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 或

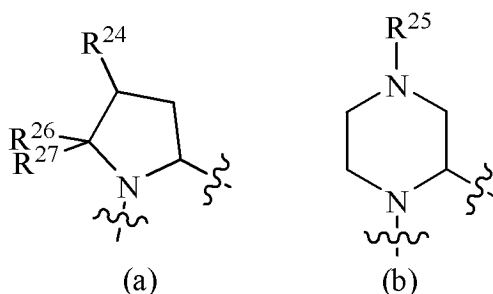
R^1 为 $-X^2CR^9R^9R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}OR^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2C(O)R^{11}$ 、 $-X^2OC(O)R^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}R^{11}$ 、 $-X^2OS(O)_{n2}R^{11}$ 或 $-R^{11}$, 其中 $n2$ 为 0、1 或 2, X^2 为键或亚烷基, R^9 在每次出现时独立地为卤素, R^{10} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$, 其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基, R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中:

R^{12} 可 被 $-X^4CR^{13}R^{13}R^{15}$ 、 $-X^4OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}OR^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4C(O)R^{15}$ 、 $-X^4OC(O)R^{15}$ 、 $-X^4NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}R^{15}$ 、 $-X^4OS(O)_{n3}R^{15}$ 或 $-R^{15}$ 取代, 其中 $n3$ 为 0、1 或 2, X^4 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{13} 在每次出现时独立地为卤素, R^{14} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{15} 为 $-X^5R^{16}$, 其中 X^5 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{16} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中:

R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6OC(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}OR^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}R^{18}$ 、 $-X^6OS(O)_{n4}R^{18}$ 和 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}R^{18}$ 的基团取代, 其中 $n4$ 为 0、1 或 2, X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基;

R^2 为 $-X^7NHC(O)R^{19}$ 、 $-X^7NR^{20}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^7CR^{21}R^{21}R^{22}$ 、 $-X^7OR^{22}$ 、 $-X^7S(O)_{n5}OR^{22}$ 或 $-R^{22}$, 其中 $n5$ 为 0、1 或 2, X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{19} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, R^{20} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, R^{21} 为卤素, 且 R^{22} 为 $-X^8R^{23}$, 其中 X^8 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{23} 为苯基, 或

R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环:

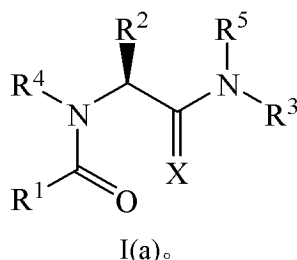


其中 R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ 和 R^{25} 为 $-X^{10}OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ，其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， X^{10} 为 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$ ，其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{30} 为苯基或杂芳基，其中 R^{30} 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代， R^{26} 和 R^{27} 均为氢或一起形成氧代或硫代；
 R^3 为被 $-R^{31}$ 取代的苯基，其中 R^{31} 为 $-OR^{33}$ 、 $-SR^{33}$ 或 $-CH_2R^{33}$ ，其中 R^{33} 为 $-X^{12}R^{34}$ ，其中 X^{12} 为键或亚甲基， R^{34} 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基，其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代，其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基；

R^4 为氢、烷基或如上述定义；以及

R^5 为氢或烷基，其中式 I 的化合物可为任何单独的立体异构体形式或立体异构体混合物的形式。

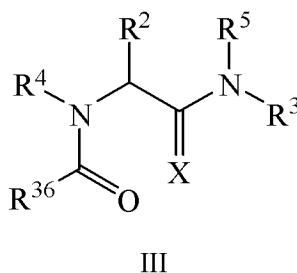
10. 根据权利要求 9 所述的化合物或其可药用盐，所述的化合物为式 I(a) 的化合物：



11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其可药用盐，其中 X 为 O ； R^1 为 5 元杂芳基甲基； R^2 为 $-X^7OR^{22}$ 或 $-X^7R^{22}$ ，其中 $n5$ 为 0、1 或 2， X^7 为亚烷基， R^{23} 为苯基，其中 R^{23} 可被 1 个或 2 个卤素取代；且 R^3 为 4-(4-氟苯氧基)苯，其中 R^3 内任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代，其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基；且 R^4 和 R^5 为氢。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其可药用盐，其中 R^1 为 2H-1,2,3-三唑-2-基甲基、1H-1,2,4-三唑-1-基甲基或 1H-1,2,3-三唑-1-基； R^2 为 $-X^7OR^{22}$ 或 $-X^7R^{22}$ ，其中 X^7 为亚烷基， R^{23} 为苯基，其中 R^{23} 可被一个卤素取代；且 R^3 为 4-(4-氟苯氧基)。

13. 式 III 的化合物或其可药用盐：



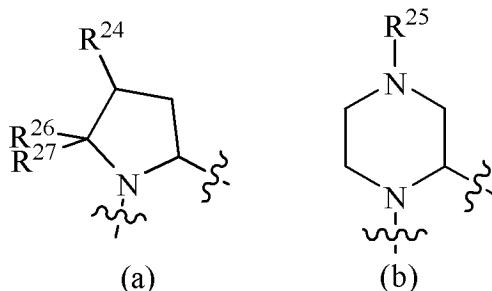
其中：

X 为 O 或 NR⁶；

R³⁶ 为 1-(4-氯苯甲基)-5-氧代吡啶-3-基, 2-氟苯甲基, 1H-咪唑-4-基甲基, 1H-咪唑-4-基, 2-甲基硫代吡啶-3-基, 1R-羟基-2-苯乙基, 2-羟基苯氧基甲基, 1S-乙酰氧基乙基, (R)-2-氯苯基(羟基)甲基, 四氢呋喃-2R-基, 3-甲基噁唑-5-基, 2,2,2-三氟乙基, 2-环丙基羰基乙基, 2-溴-5-氟苯基, 咪唑-4-基, 咪唑-5-基, 咪唑-6-基, 茚满-2-基, 3-甲基-2-硝基苯基, 甲基磺酰基甲基, 5-甲基吡啶-3-基, 4-乙酰氧基苯基, 3-羟基苯基(羟基)甲基, 5-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)戊基, 呋喃-2-基羰基, 2R-甲基-2-苯乙基, 3-氯-2-氟苯甲基, 5-氯-2-氟苯甲基, 3-氯-2-氟苯甲基, 1-乙酰基吡咯烷-2-基, N-苯甲酰基-N-甲基氨基甲基, 1H-咪唑基-4-基甲基, 1H-四唑-1-基甲基, 1-甲基咪唑-4-基, 2-氟苯甲基, 1H-1,2,4-三唑-1-基甲基, 噻吩-2-基甲基, 2,5-二氯苯甲基, ((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)甲基或 2,5-二氧化咪唑烷-4-基甲基；

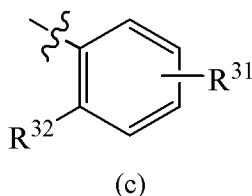
R² 为 -X⁷NHC(O)R¹⁹、-X⁷NR²⁰C(O)OR²²、-X⁷CR²¹R²¹R²²、-X⁷OR²²、-X⁷S(O)_{n5}OR²² 或 -R²², 其中 n5 为 0、1 或 2, X⁷ 为 (C₁₋₃) 亚烷基, R¹⁹ 为 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基, R²⁰ 为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基, R²¹ 为卤素, 且 R²² 为 -X⁸R²³, 其中 X⁸ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基, 且 R²³ 为苯基, 其中 R²³ 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代, 或

R² 和 R⁴ 以及与 R² 和 R⁴ 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环：



其中 R²⁴ 为 -X⁹OR²⁹、-X⁹NR²⁸C(O)OR²⁹、-X⁹NR²⁸R²⁹、-X⁹C(O)OR²⁹ 或 -R²⁹ 和 R²⁵ 为 -X¹⁰OR²⁹、-X¹⁰NR²⁸C(O)OR²⁹、-X¹⁰NR²⁸R²⁹、-X⁹C(O)OR²⁹ 或 -R²⁹, 其中 X⁹ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基, X¹⁰ 为 (C₁₋₃) 亚烷基, R²⁸ 为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基, 且 R²⁹ 为 -X¹¹R³⁰, 其中 X¹¹ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基, 且 R³⁰ 为苯基或杂芳基, 其中 R³⁰ 可被 1 个到 3 个单独选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代, 且 R²⁶ 和 R²⁷ 均为氢或一起形成氧代或硫代；

R³ 为被 -R³¹ 取代的苯基或 R³ 为式 (c) 的基团：

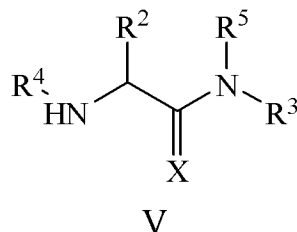


其中 R³¹ 为 -OR³³、-SR³³ 或 -CH₂R³³, 其中 R³³ 为 -X¹²R³⁴, 其中 X¹² 为键或亚甲基, R³⁴ 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基, 且 R³² 与 R⁶ 一起成键, 其中 R³ 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C₁₋₄) 烷基、卤素或 -OR³⁵ 取代, 其中 R³⁵ 为 (C₁₋₄) 烷基；

R⁴ 为氢、烷基或如上述定义 ; 以及

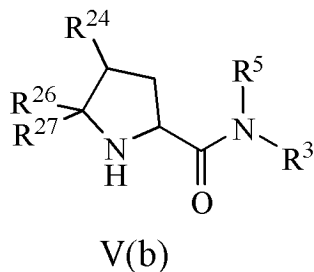
R⁵ 为氢或烷基, 其中式 III 的化合物可为任何单独的立体异构体或立体异构体混合物形式以及任何单独的立体异构体或立体异构体混合物的形式。

14. 一种用于制备根据权利要求 8 所述的化合物的方法, 所述方法包括将式 V 的化合物:



与式 R¹COOH 的化合物反应。

15. 一种制备根据权利要求 1 所述的化合物的方法, 所述方法包括将式 V(b) 的化合物:



与式 R¹COOH 的化合物反应。

16. 一种药物组合物, 其含有与一种或多种合适的赋形剂混合的根据权利要求 1 所述的化合物或其单独的异构体或异构体混合物、或其可药用盐。

17. 一种药物组合物, 其含有与一种或多种合适的赋形剂混合的根据权利要求 8 所述的化合物或其单独的异构体或其异构体的混合物、或其可药用盐。

18. 一种治疗癌症的方法, 所述方法包括向患有该疾病的患者单独施用或与一种或多种其它抗癌剂联合施用治疗有效量的根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐。

19. 一种治疗癌症的方法, 其中所述方法包括向患有该疾病的患者单独施用或与一种或多种其它抗癌剂联合施用治疗有效量的权利要求 8 所述的化合物或其可药用盐。

20. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中所述癌症选自: 非小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、头颈部癌、胃腺瘤、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、睾丸癌、横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤和成神经细胞瘤。

鞘氨醇-1-磷酸受体拮抗剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请与标题为“Synergistic Effects between Sphingosine-1-Phosphate Receptor Antagonists and Taxanes”的第 61/196,495 号美国申请同时提交,该专利通过引用并入本文。本申请要求第 61/196,495 号美国申请的优先权,该专利的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体拮抗剂、含有该 S1P 受体拮抗剂的组合物以及该 S1P 受体拮抗剂的使用方法和制备方法。具体而言,本发明涉及鞘氨醇-1-磷酸盐 1(S1P1)受体拮抗剂、含有 S1P1 受体拮抗剂的组合物以及 S1P1 受体拮抗剂的使用方法,例如治疗癌症,和 S1P1 受体拮抗剂的制备过程。

背景技术

[0004] 鞘氨醇-1-磷酸(S1P)是从鞘氨醇得到的,其对所有鞘脂类提供骨架。鞘氨醇(促凋亡脂质神经酰胺的代谢产物)磷酸化为 S1P 是由称为鞘氨醇激酶(SphK)的脂质激酶介导的。存在两种 SphK 同工酶:SphK1 或 SphK2。S1P 可通过几种磷酸酶的脱磷酸作用被可逆地减活化或者通过 S1P 裂合酶被不可逆地减活化。S1P 在细胞器和质膜中胞内产生然后被分泌。然后新产生的 S1P 被分泌并被白蛋白和其它血浆蛋白广泛结合。这提供了可能比组织中高的总浓度在胞外液中稳定的储存和到细胞表面受体的快速传递。S1P 通过其 5 个同源 G 蛋白偶联受体(GPCR)--S1P1-5R 调节不同生物学功能,包括炎症应答、细胞增殖、细胞凋亡、细胞迁移、淋巴细胞运输和细胞衰老。因此,生物合成和生物降解酶的协同活动帮助维持和调节 S1P 的浓度在生理活性所需的范围内。

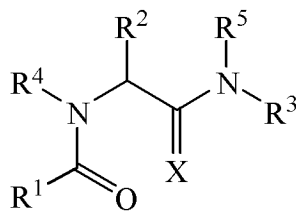
[0005] 已经证明 S1P 是血管发生和肿瘤发生的一种重要的调节剂。一种调节 S1P 水平的方式是针对 SphK,从而影响 S1P 的生物合成。已经证明 SphK1 在体外刺激增殖并且在体内是致瘤的。它还对放射治疗和化学治疗传递抗性并且在一些实体瘤中被提高。已经证明 SphK1 抑制剂在体内具有抗癌作用。这些作用归因于对 S1P 形成的抑制。此外,S1P 的单克隆抗体在鼠科动物异种移植和同种移植模型中减小肿瘤的进展或消除肿瘤。所以,通过抑制 SphK 或通过 S1P-特异性抗体降低 S1P 水平具有抗肿瘤发生的作用。

[0006] 因为在许多情况下,如果 S1P 的所有作用不都受 5 个 GPCR 介导,则可替代的癌症治疗方法可以是抑制 S1P 受体。在 5 个已知 S1P 受体中,已经证明 S1P1R 在血管渗透性中起到重要作用且 S1P1R 敲除小鼠具有胚胎致死表型。此外,越来越多的证据证明 S1P1R 和其它生长因子受体例如 PDGFR 之间存在交互作用。所以,S1P1R 受体拮抗剂具有提供作为抗癌治疗的临床益处的可能性。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明的一方面是式 I 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐:

[0009]



I

[0010] 其中

[0011] X 为 O 或 NR⁶；

[0012] R¹ 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、-X¹OR⁷、-X¹C(O)OR⁷、-X¹C(O)NR⁷R⁷、-X¹NR⁷C(O)OR⁷、-X¹OC(O)NR⁷R⁷、-X¹NR⁷C(O)NR⁷R⁷、-X¹S(O)_{n1}OR⁷、-X¹S(O)_{n1}NR⁷R⁷、-X¹NR⁷S(O)_{n1}NR⁷R⁷、-X¹NR⁷R⁷、-X¹C(O)R⁷、-X¹OC(O)R⁸、-X¹NR⁷C(O)R⁸、-X¹S(O)_{n1}R⁸、-X¹OS(O)_{n1}R⁸ 或 -X¹NR⁷S(O)_{n1}R⁸，其中 n1 为 0、1 或 2，X¹ 为键或亚烷基，R⁷ 在每次出现时独立地为氢、(C₁₋₄) 烷基、烷氧基取代的 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，且 R⁸ 为 (C₁₋₄) 烷基、烷氧基取代的 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，或

[0013] R¹ 为 -X²CR⁹R⁹R¹¹、-X²OR¹¹、-X²C(O)OR¹¹、-X²C(O)NR¹⁰R¹¹、-X²NR¹⁰C(O)OR¹¹、-X²OC(O)NR¹⁰R¹¹、-X²NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹、-X²S(O)_{n2}OR¹¹、-X²S(O)_{n2}NR¹⁰R¹¹、-X²NR¹⁰S(O)_{n2}NR¹⁰R¹¹、-X²NR¹⁰R¹¹、-X²C(O)R¹¹、-X²OC(O)R¹¹、-X²NR⁹C(O)R¹¹、-X²S(O)_{n2}R¹¹、-X²OS(O)_{n2}R¹¹ 或 -R¹¹，其中 n2 为 0、1 或 2，X² 为键或亚烷基，R⁹ 在每次出现时独立地为卤素，R¹⁰ 在每次出现时独立地为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，且 R¹¹ 为 -X³R¹²，其中 X³ 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基，R¹² 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

[0014] R¹² 可被 -X⁴CR¹³R¹³R¹⁵、-X⁴OR¹⁵、-X⁴C(O)OR¹⁵、-X⁴C(O)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴NR¹⁴C(O)OR¹⁵、-X⁴OC(O)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴NR¹⁴C(O)NR¹⁴R¹⁵、-X⁴S(O)_{n3}OR¹⁵、-X⁴S(O)_{n3}NR¹⁴R¹⁵、-X⁴NR¹⁴S(O)_{n3}NR¹⁴R¹⁵、-X⁴NR¹⁴R¹⁵、-X⁴C(O)R¹⁵、-X⁴OC(O)R¹⁵、-X⁴NR¹³C(O)R¹⁵、-X⁴S(O)_{n3}R¹⁵、-X⁴OS(O)_{n3}R¹⁵ 或 -R¹⁵ 取代，其中 n3 为 0、1 或 2，X⁴ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基，R¹³ 在每次出现时独立地为卤素，R¹⁴ 在每次出现时独立地为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，且 R¹⁵ 为 -X⁵R¹⁶，其中 X⁵ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基，且 R¹⁶ 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

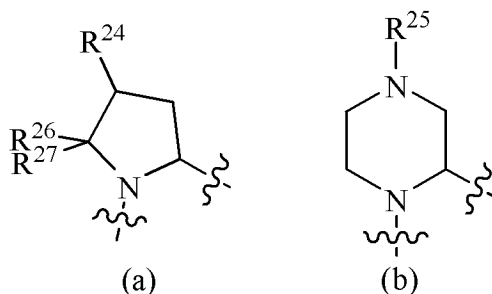
[0015] R¹ 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C₁₋₄) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基、硝基取代的 (C₁₋₄) 烷基、(C₂₋₄) 烯基、-X⁶OR¹⁷、-X⁶C(O)OR¹⁷、-X⁶C(O)NR¹⁷R¹⁷、-X⁶NR¹⁷C(O)OR¹⁷、-X⁶OC(O)NR¹⁷R¹⁷、-X⁶NR¹⁷C(O)NR¹⁷R¹⁷、-X⁶S(O)_{n4}OR¹⁷、-X⁶S(O)_{n4}NR¹⁷R¹⁷、-X⁶NR¹⁷S(O)_{n4}NR¹⁷R¹⁷、-X⁶NR¹⁷R¹⁷、-X⁶C(O)R¹⁷、-X⁶OC(O)R¹⁸、-X⁶NR¹⁷C(O)R¹⁸、-X⁶S(O)_{n4}R¹⁸、-X⁶OS(O)_{n4}R¹⁸ 和 -X⁶NR¹⁷S(O)_{n4}R¹⁸ 的基团取代，其中 n4 为 0、1 或 2，X⁶ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基，R¹⁷ 在每次出现时独立地为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，且 R¹⁸ 为 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基；

[0016] R² 为 -X⁷NHC(O)R¹⁹、-X⁷NR²⁰C(O)OR²²、-X⁷CR²¹R²¹R²²、-X⁷OR²²、-X⁷S(O)_{n5}OR²² 或 -R²²，其中 n5 为 0、1 或 2，X⁷ 为 (C₁₋₃) 亚烷基，R¹⁹ 为 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，R²⁰ 为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，R²¹ 为卤素，且 R²² 为 -X⁸R²³，其中 X⁸ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷

基,且 R^{23} 为苯基,其中 R^{23} 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代,或

[0017] R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 的 5 元或者 6 元环:

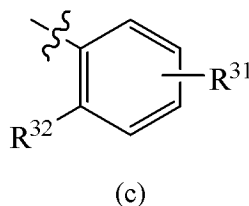
[0018]



[0019] 其中 R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$, R^{25} 为 $-X^{10}OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$, 其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, X^{10} 为 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{30} 为苯基或杂芳基, 其中 R^{30} 可被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代, 且 R^{26} 和 R^{27} 均为氢或一起形成氧代或硫代;

[0020] R^3 为被 $-R^{31}$ 取代的苯基或 R^3 为式 (c) 的基团:

[0021]



[0022] 其中 R^{31} 为 $-OR^{33}$ 、 $-SR^{33}$ 或 $-CH_2R^{33}$, 其中 R^{33} 为 $-X^{12}R^{34}$, 其中 X^{12} 为键或亚甲基, R^{34} 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基, 且 R^{32} 与 R^6 一起成键, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基;

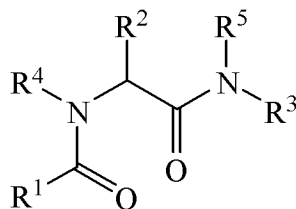
[0023] R^4 为氢、烷基或如上述定义; 以及

[0024] R^5 为氢或烷基。

[0025] 本发明的一方面是如上直接定义的式 I 的化合物、其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物、及其任何可药用盐, 假设当 X 为 0 且 R^2 为苯甲氧基甲基时, R^3 不是 4-苯氧基苯基;

[0026] 本发明的一方面是式 II 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐;

[0027]



II

[0028] 其中：

[0029] R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)OR^7$ 、 $-X^1OC(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}OR^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1OC(O)R^8$ 、 $-X^1NR^7C(O)R^8$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 、 $-X^1OS(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1NR^7S(O)_{n1}R^8$ ，其中 $n1$ 为 0、1 或 2， X^1 为键或亚烷基， R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，或

[0030] R^1 为 $-X^2CR^9R^9R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}OR^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2C(O)R^{11}$ 、 $-X^2OC(O)R^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}R^{11}$ 、 $-X^2OS(O)_{n2}R^{11}$ 或 $-R^{11}$ ，其中 $n2$ 为 0、1 或 2， X^2 为键或亚烷基， R^9 在每次出现时独立地为卤素， R^{10} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$ ，其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基， R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

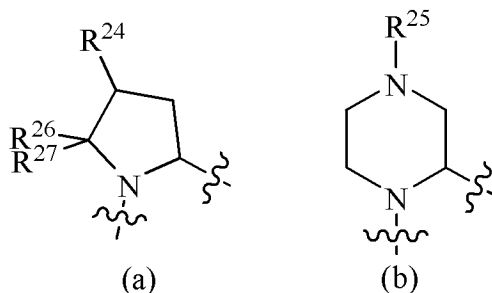
[0031] R^{12} 可被 $-X^4CR^{13}R^{13}R^{15}$ 、 $-X^4OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}OR^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4C(O)R^{15}$ 、 $-X^4OC(O)R^{15}$ 、 $-X^4NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}R^{15}$ 、 $-X^4OS(O)_{n3}R^{15}$ 或 $-R^{15}$ 取代，其中 $n3$ 为 0、1 或 2， X^4 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{13} 在每次出现时独立地为卤素， R^{14} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{15} 为 $-X^5R^{16}$ ，其中 X^5 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{16} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

[0032] R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6OC(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}OR^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}R^{18}$ 、 $-X^6OS(O)_{n4}R^{18}$ 和 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}R^{18}$ 的基团取代，其中 $n4$ 为 0、1 或 2， X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基；

[0033] R^2 为 $-X^7NHC(O)R^{19}$ 、 $-X^7NR^{20}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^7CR^{21}R^{21}R^{22}$ 、 $-X^7OR^{22}$ 、 $-X^7S(O)_{n5}OR^{22}$ 或 $-R^{22}$ ，其中 $n5$ 为 0、1 或 2， X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{19} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基， R^{20} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基， R^{21} 为卤素，且 R^{22} 为 $-X^8R^{23}$ ，其中 X^8 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{23} 为苯基，或

[0034] R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环：

[0035]



[0036] 其中 R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ 和 R^{25} 为 $-X^{10}OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ，其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， X^{10} 为 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$ ，其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{30} 为苯基或杂芳基，其中 R^{30} 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代， R^{26} 和 R^{27} 均为氢或一起形成氧代或硫代；

[0037] R^3 为被 $-R^{31}$ 取代的苯基，其中 R^{31} 为 $-OR^{33}$ 、 $-SR^{33}$ 或 $-CH_2R^{33}$ ，其中 R^{33} 为 $-X^{12}R^{34}$ ，其中 X^{12} 为键或亚甲基， R^{34} 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基，其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代，其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基；

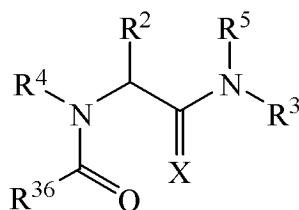
[0038] R^4 为氢、烷基或如上述定义；以及

[0039] R^5 为氢或烷基。

[0040] 本发明的一方面是如上直接定义的式 II 的化合物、其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物、及其任何可药用盐，假设当 X 为 0 且 R^2 为苯甲氧基甲基时， R^3 不是 4-苯氧基苯基。

[0041] 本发明的一方面是式 III 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐：

[0042]



III

[0043] 其中：

[0044] X 为 0 或 NR^6 ；

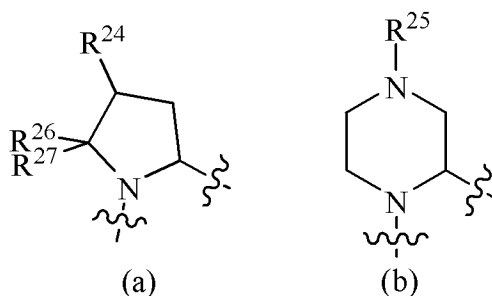
[0045] R^{36} 为 1-(4-氯苯甲基)-5-氧代吡啶-3-基、2-氟苯甲基、1H-咪唑-4-基甲基、1H-吡啶-4-基、2-甲基硫代吡啶-3-基、1R-羟基-2-苯乙基、2-羟基苯氧基甲基、1S-乙酰氧基乙基、(R)-2-氯苯基(羟基)甲基、四氢呋喃-2R-基、3-甲基噁唑-5-基、2,2,2-三氟乙基、2-环丙基羰基乙基、2-溴-5-氟苯基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、茛菪满-2-基、3-甲基-2-硝基苯基、甲基磺酰基甲基、5-甲基吡啶-3-基、4-乙酰氧基苯基、3-羟基苯基(羟基)甲基、5-(2,5-二氧化-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)戊基、呋喃-2-基羰基、2R-甲基-2-苯乙基、3-氯-2-氟苯甲基、5-氯-2-氟苯甲基、3-氯-2-氟苯甲基、

1-乙酰基吡咯烷-2-基、N-苯甲酰基-N-甲基氨基甲基、1H-咪唑基-4-基甲基、1H-四唑-1-基甲基、1-甲基咪唑-4-基、2-氟苯甲基、1H-1,2,4-三唑-1-基甲基、噻吩-2-基甲基、2,5-二氯苯甲基、((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)甲基或2,5-二氧代咪唑-4-基甲基

[0046] R^2 为 $-X^7NHC(O)R^{19}$ 、 $-X^7NR^{20}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^7CR^{21}R^{21}R^{22}$ 、 $-X^7OR^{22}$ 、 $-X^7S(O)_{n5}OR^{22}$ 或 $-R^{22}$ ，其中 $n5$ 为 0、1 或 2， X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{19} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基， R^{20} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基， R^{21} 为卤素，且 R^{22} 为 $-X^8R^{23}$ ，其中 X^8 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{23} 为苯基，其中 R^{23} 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代，或

[0047] R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环：

[0048]

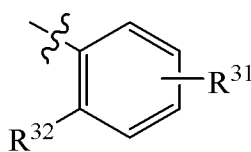


[0049] 其中 R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ， R^{25}

[0050] 为 $-X^{10}OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ，其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， X^{10} 为 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$ ，其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{30} 为苯基或杂芳基，其中 R^{30} 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代，且 R^{26} 和 R^{27} 均为氢或一起形成氧代或硫代；

[0051] R^3 为被 $-R^{31}$ 取代的苯基或 R^3 为式 (c) 的基团：

[0052]



(c)

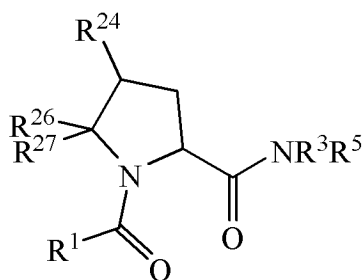
[0053] 其中 R^{31} 为 $-OR^{33}$ 、 $-SR^{33}$ 或 $-CH_2R^{33}$ ，其中 R^{33} 为 $-X^{12}R^{34}$ ，其中 X^{12} 为键或亚甲基， R^{34} 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基，且 R^{32} 与 R^6 一起成键，其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代，其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基；

[0054] R^4 为氢、烷基或如上述定义；以及

[0055] R^5 为氢或烷基。

[0056] 本发明的一方面是式 IV 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐；

[0057]



IV

[0058] 其中：

[0059] R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)OR^7$ 、 $-X^1OC(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}OR^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1OC(O)R^8$ 、 $-X^1NR^7C(O)R^8$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 、 $-X^1OS(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1NR^7S(O)_{n1}R^8$ ，其中 $n1$ 为 0、1 或 2， X^1 为键或亚烷基， R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，或

[0060] R^1 为 $-X^2CR^9R^9R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}OR^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2C(O)R^{11}$ 、 $-X^2OC(O)R^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}R^{11}$ 、 $-X^2OS(O)_{n2}R^{11}$ 或 $-R^{11}$ ，其中 $n2$ 为 0、1 或 2， X^2 为键或亚烷基， R^9 在每次出现时独立地为卤素， R^{10} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$ ，其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基， R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

[0061] R^{12} 可被 $-X^4CR^{13}R^{13}R^{15}$ 、 $-X^4OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}OR^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4C(O)R^{15}$ 、 $-X^4OC(O)R^{15}$ 、 $-X^4NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}R^{15}$ 、 $-X^4OS(O)_{n3}R^{15}$ 或 $-R^{15}$ 取代，其中 $n3$ 为 0、1 或 2， X^4 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{13} 在每次出现时独立地为卤素， R^{14} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{15} 为 $-X^5R^{16}$ ，其中 X^5 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{16} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

[0062] R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6OC(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}OR^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}R^{18}$ 、 $-X^6OS(O)_{n4}R^{18}$ 和 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}R^{18}$ 的基团取代，其中 $n4$ 为 0、1 或 2， X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基；

[0063] R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ，其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$ ，其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{30} 为苯基或杂芳基，其中 R^{30} 可被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代；

[0064] R^{26} 和 R^{27} 均为氢或共同形成氧代或硫代；

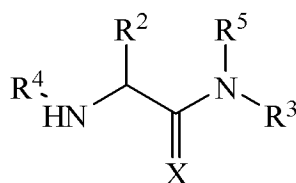
[0065] R^3 为被 $-R^{31}$ 取代的苯基，其中 R^{31} 为 $-OR^{33}$ 、 $-SR^{33}$ 或 $-CH_2R^{33}$ ，其中 R^{33} 为 $-X^{12}R^{34}$ ，其中 X^{12} 为键或亚甲基， R^{34} 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基，其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代，其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基；

[0066] R^4 为氢、烷基或如上述定义；以及

[0067] R^5 为氢或烷基。

[0068] 本发明的一方面是用于制备式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的方法，该方法包括将式 V 的化合物：

[0069]

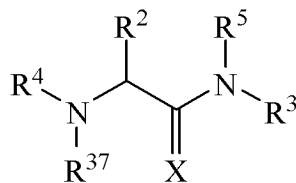


V

[0070] 与式 R^1COOH 的化合物反应，其中每个 X、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如发明概述中分别对于式 I、II、III 或 IV 所述。

[0071] 本发明的一方面是式 V(a) 的化合物：

[0072]

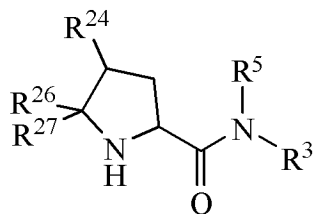


V(a)

[0073] 其中 R^{37} 为氢或氮原子保护基团，每个 X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如发明概述中对于式 II 所述。

[0074] 本发明的一方面是式 V(b) 的化合物：

[0075]

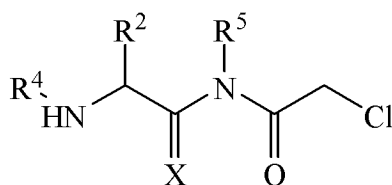


V(b)

[0076] 其中每个 R^3 、 R^5 、 R^{24} 、 R^{26} 和 R^{27} 如发明概述中对于式 IV 所述。

[0077] 本发明的一方面是用于制备式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的方法，其中 R^1 为 $-CH_2R^{12}$ ， R^{12} 为唑基衍生物，该方法包括将式 V(c) 的化合物：

[0078]



V(c)

[0079] 与唑衍生物反应,其中 L 为离去基团,每个 X、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如发明概述中对于式 I、II、III 或 IV 所述。

[0080] 本发明的一方面是药物组合物,其含有与一种或者多种合适的赋形剂混合的式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物或其单独的异构体或者异构体混合物及其可药用盐。

[0081] 本发明的一方面是治疗癌症的方法,该方法包括向患有所述疾病的患者单独施用或者与一种或多种其它抗癌剂联合施用治疗有效量的式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物或其可药用盐。

[0082] 发明详述

[0083] 定义:

[0084] “乙酰氨基”指 -NHC(O)CH₃。

[0085] 有关化合物的“施用”及其变体(例如,“施用”化合物)是指将化合物或者化合物的前药引入需要治疗的动物的系统中。当本发明的化合物或其前药与一种或多种其它活性剂和/或治疗方法(例如,手术、放疗、化疗等)组合提供时,“施用”及其变体各自被理解成包括同时或者相继引入该化合物或其前药和其它试剂。

[0086] “烯基”指含有 2 到 10 个碳原子和至少一个双键的直链或者支链烃基。代表性的实例包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、戊-3-烯基、己-5-烯基、4-甲基己-2-烯基、4-甲基庚-2,5-二烯基、二甲基辛基-2,5-二烯基等。

[0087] “烷氧基”指基团 -OR,其中 R 为如本文定义的烷基。代表性的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、4-甲基己氧基、4-甲基庚氧基、4,7-二甲基辛氧基等。

[0088] “烷氧基取代的亚甲基”指被 1 到 3 个独立地选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基的烷氧基取代的亚甲基。烷氧基取代的(C₁₋₄)烷基的代表性的实例包括甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、乙氧基乙基亚乙基等。

[0089] “烷基”指含有从 1 到 10 个碳原子或所示碳原子数目的直链或者支链烃基。烷基代表性的实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、4-甲基己基、4-甲基庚基、4,7-二甲基辛基等。(C₁₋₄)烷基是指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

[0090] “亚烷基”指未含有不饱和并且含有 1 到 8 个碳原子或所示碳原子数目的直链或支链二价烃。亚烷基的代表性实例包括亚甲基(-CH₂-)、甲基亚甲基(-CH(CH₃)-)、乙基亚甲基(-CH(CH₂CH₃)-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、2-甲基亚乙基(-CH₂CH(CH₃)-)、二甲基亚甲基(-C(CH₃)₂-)、1-甲基亚乙基(-CH(CH₃)CH₂-)、三亚甲基(-CH₂CH₂CH₂-)、2,2-二甲基三亚甲基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂-)等。(C₁₋₃)亚烷基指亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、亚乙基、2-甲基亚乙基、1-甲基亚乙基和三亚甲基。

[0091] “炔基”指含有 2 到 10 个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃基,包括乙炔基、

丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基等。

[0092] “氨基”指 $-\text{NH}_2$ 基团。

[0093] “芳基”指含有 6 到 14 个环碳原子的单价的单环基或多环基。单环芳基为芳香族的，而多环芳基可以是部分饱和的，至少一个含有多环基的环为芳香族的。多环芳基包括稠环、桥环和螺环体系。任何含有多环芳基的非芳香环中的任何 1 或 2 个环碳原子可被 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、或 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 基团取代。 R^x 为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。除非另外指明，在化合价规则允许的情况下，化合价可位于芳基的任何环的任何原子上。代表性的实例包括苯基、萘基、茚满基等。

[0094] “唑衍生物”指一类 5 元氮环化合物，其可含有其它杂原子，例如，氮、硫或氧。合适的唑类化合物包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑、四唑、五唑、噁唑、异噁唑、噻唑和异噻唑。唑类衍生物可被 1 到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-\text{X}^6\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_{n4}\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_{n4}\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_{n4}\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{X}^6\text{OS}(\text{O})_{n4}\text{R}^{18}$ 和 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{18}$ 的基团取代，其中 $n4$ 为 0、1 或 2， X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基。

[0095] “唑基衍生物”指一类 5 元氮环部分，其可含有其它杂原子，例如，氮、硫或氧。合适的唑基化合物包括吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、五唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。唑基衍生物可被 1 到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-\text{X}^6\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_{n4}\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_{n4}\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_{n4}\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{X}^6\text{OS}(\text{O})_{n4}\text{R}^{18}$ 和 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{18}$ 的基团取代，其中 $n4$ 为 0、1 或 2， X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基；

[0096] “氨基甲酰基”指氨基羰基，即 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 基团。

[0097] “羧基取代的烷基”指被 1、2、或 3 个 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 基团取代的如本文所定义的烷基。

[0098] “氰基”氨基指 $-\text{CN}$ 基团。

[0099] “氰基取代的烷基”或“氰基取代的烯基”指被至少一个氰基例如 1 个、两个或三个氰基取代的如本文定义的烷基或烯基。

[0100] “环烷基”指含有 1 到 13 个环碳原子的单环或多环烃基。环烷基可以是饱和或部分不饱和的，但是不含有芳环。环烷基包括稠环、桥环和螺环体系。该基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0101] “稠环体系”和“稠环”指含有桥环或稠环的多环体系；即，其中两个环在其环结构中具有多于一个共享的原子。本申请中，稠合多环和稠环体系不一定是芳香环体系。通常，但不一定，稠合多环共享相邻的原子，例如萘或 1,2,3,4-四氢萘。通过该定义，螺环体系不是稠合多环，但是本发明的稠合多环体系自身可以具有通过稠合多环的单环原子与其连接的螺环。在一些实施例中，如本领域普通技术人员应理解，芳香体系中的两个相邻基团

可稠合在一起以形成环状结构。稠环结构可含有杂原子并且可任选被一个或者多个基团取代。另外需要注意的是该稠合基团（即饱和环状结构）的饱和碳可含有 2 个取代基。

[0102] “卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0103] “卤素取代的烷基”或“卤素取代的烯基”指被 1 个或者多个卤原子取代的如本文所定义的烷基或者烯基。例如，卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基包括三氟甲基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氟乙基、全氯乙烷、2-溴丙基等。

[0104] “杂芳基”指含有 5 到 14 个环原子的单价单环或多环基，其中一个或者多个环原子，例如 1 个、2 个、3 个、4 个环原子，为独立地选自 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ (n 为 0、1 或 2)、 $-N-$ 、 $-N(R^x)-$ 的杂原子，其它的环原子为碳原子。单环杂芳基为芳香族的，而多环杂芳基可以是部分饱和的，至少一个含有多环基的环为芳香族的。多环杂芳基包括稠环、桥环和螺环体系。任何含有多环芳基的非芳香环中的任何 1 或 2 个环碳原子可被 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、或 $-C(=NH)-$ 基团取代。 R^x 为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。除非另有说明，在化合价规则允许的情况下，化合价的点可位于杂芳基的任何环的任何原子上。具体地，当化合价位于氮原子上， R^x 不存在。更具体地，术语杂芳基包括，但不限于：1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、邻苯二甲酰亚胺基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噁吩基、呋喃基、吡啶基、2,3-二氢-1H-吡啶基（包括例如 2,3-二氢-1H-吡啶-2 基、2,3-二氢-1H-吡啶-5 基等）、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、苯并间二氧杂环戊烯-4-基、苯并呋喃基、噌啉基、吡嗪基、茶啉-3-基、酞嗪-3-基、酞嗪-4-基、喋啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基（包括例如四氢异喹啉-4-基、四氢异喹啉-6-基等）、2,3,3a,7a-四氢-1H-异吡啶基、吡咯并 [3,2-c] 吡啶基（包括例如，吡咯并 [3,2-c] 吡啶-2 基、吡咯并 [3,2-c] 吡啶-7 基等）、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基，及其 N-氧化物衍生物。

[0105] “杂环烷基”是指含有 3 至 13 个环原子的单价、单环或多环烷基，所述 3 至 13 个环原子中有一个或多个环原子，例如 1、2、3 或 4 个环原子是独立地选自 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ (n 为 0、1 或 2)、 $-N=$ 和 $-N(R^y)-$ 的杂原子，其它环原子为碳，（其中 R^y 是氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基，如本文所定义）。杂环烷基可以是饱和或部分不饱和的，但是不含有芳环。杂环烷基包括稠环、桥环和螺环体系。任何 1 个或 2 个环碳原子可独立地被 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 基团取代。除非另外指明，在化合价规则允许的情况下，基团的化合价可位于基团中的任何环的任何原子上。具体地，当化合价的点位于氮原子上， R^y 不存在。更具体地，术语杂环烷基包括但不限于：氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧代哌啶基、硫代吗啉基 (thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基 (thiamorpholinyl)、全氢化氮杂环庚三烯基、吡唑基、咪唑基、咪唑烷基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基、1,4-二氧-8-氮杂螺 [4.5] 癸烷-8-基和四氢吡喃基及其 N-氧化物。

[0106] “羟基-取代的亚烷基”是指被至少一个，例如一个、两个或三个羟基取代的本文所定义的亚烷基，假设存在两个羟基，则它们不同时在相同的碳原子上。代表性的实例

包括但不限于：羟基亚甲基、2-羟基亚乙基、2-羟基三甲甲基、3-羟基三甲甲基、1-(羟基)-2-甲基三甲甲基、2-羟基四亚甲基、3-羟基四亚甲基、4-羟基四亚甲基、2,3-二羟基三甲甲基、1-(羟基)-2-羟乙基、2,3-二羟基四亚甲基、3,4-二羟基四亚甲基、2-(羟基)-3-羟基三甲甲基、2-羟基亚乙基、2,3-二羟基三甲甲基、1-(羟基)-2-羟基亚乙基等。

[0107] “硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 基团。

[0108] “硝基-取代的烷基”或“硝基取代的烯基”是指以至少一个，例如一个、两个或三个硝基取代的本文所定义的烷基或烯基、本文所定义的亚烷基，假设存在两个羟基，则它们不同时在相同的碳原子上。。

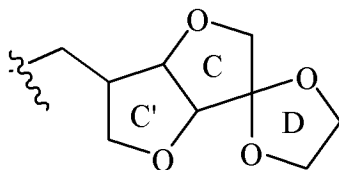
[0109] 术语“可被取代”是指可存在或不存在取代，并且包括所述取代存在的情况和所述取代不存在的情况。本领域技术人员将理解的是，对于含有一个或多个取代基的任何所述分子，其仅意图包括立体构象可得和 / 或适宜合成的化合物。

[0110] “丙酰胺基”是指丙酰基氨基，即 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0111] “饱和的桥环系统”是指非芳香族的双环系统或多环系统。该系统可含有隔离的或共轭的不饱和，但是其核结构中不含有芳香族环或杂芳香族环（但是其上可具有芳香族取代基）。例如，六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛、7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷和 1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢-萘都包括在“饱和的桥环系统”类中。

[0112] “螺环”是指源自于另一个环的特定环碳的环。例如，如下所示的：

[0113]



[0114] 饱和桥环系统（环 C 和 C'）的环原子（非桥头原子）可以是该饱和桥环系统及其相连的螺环（环 D）之间共享的原子。螺环代表性的实例是：2,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基。

[0115] “异构体”表示具有相同的分子式但是其原子键合的性质或顺序不同或者其原子的空间排列上不同的化合物。其原子的空间排列上不同的异构体称为“立体异构体”。互不为镜像的立体异构体称为“非对映体”，不可重叠的镜像的立体异构体称为“对映体”或有时候称为“光学异构体”。连接 4 个不同的取代基的碳原子称为“手性中心”。具有一个手性中心的化合物具有两种相反手性的对映体形式，这种化合物称为“外消旋混合物”。具有多于一个手性中心的化合物具有 2^{n-1} 个对映体对，其中 n 为手性中心的数目。具有多于一个手性中心的化合物可以以单独非对映体或非对映体的混合物（称为“非对映体混合物”）的形式存在。当存在一个手性中心的时候，立体异构体可利用该手性中心的绝对构型表征。绝对构型指连接至手性中心的取代基的空间排列。对映体利用其手性中心的绝对构型进行表征，并用 Cahn、Ingold 和 Prelog 的 R- 和 S- 排序规则进行描述。立体化学的命名规则、用于确定立体化学的方法以及用于分离立体异构体的方法是本领域熟知的（例如，参见“Advanced Organic Chemistry”，第 3 版，March, Jerry, John Wiley&Sons, New York, 1985）。除非另外指明，本申请中用于描述本发明化合物的名称和图例均表示包括所有可能

的立体异构体及其任何混合物、外消旋体等。

[0116] 本文公开的化合物以及其相应的代谢物、可药用盐、酯、前药、溶剂合物、水合物或其它衍生物可以同位素标记的形式存在,其中化合物中的一个或多个原子被具有相同的原子数但具有与通常天然存在的原子质量不同的原子质量的原子代替。可掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,其实例分别为 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。同位素标记的本发明化合物以及其可药用盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或其它衍生物一般可通过用容易可得同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂进行下文的流程和 / 或实施例和制备例中公开的方法而制备。

[0117] 除非另外指明,在本发明化合物中,任何未明确指示为具体同位素的任何原子表示任何以其天然丰度存在的稳定的同位素原子。当一个位置被指示为“H”或“氢”时,该位置被理解成以天然丰度同位素组合物的氢,并且应该理解的是合成化合物中天然同位素的丰度根据合成中所用的化学材料的来源会出现一些变化。当特定的位置被指示为“D”或“氘”时,应该理解的是该位置的氘的丰度远高于氘的天然丰度(为 0.015%),并且在该位置通常引入了至少 50% 的氘。

[0118] 本发明公开的方法也包括通过单独施用或以药物组合物的形式施用本发明的氘化合物或本发明的其它同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在这些情况的一些中,用氘的较重同位素(例如氘)代替氢可具有由于更好的代谢稳定性引起的某些治疗优势(例如体内半衰期延长或需要的剂量降低)。

[0119] 而且,某些同位素标记的化合物(例如引入了例如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素的化合物)可用于药物和 / 或底物组织分布测定,例如正电子发射断层摄影术(PET)。氘化的(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素由于其可检测性,可用于这些实施方案中。

[0120] 本发明也包括本发明化合物的 N-氧化物衍生物。N-氧化物衍生物是指 N 处于氧化状态(即 $\text{N} \rightarrow \text{O}$) 并且其具有期望的药理学活性的本发明的化合物的衍生物,例如吡啶 N-氧化物。

[0121] “癌症”是指任何细胞增殖性疾病状态,包括但不限于肺癌、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卵巢癌和乳腺癌。因此,本文提供的术语“癌细胞”包括受上文鉴定的任一种病症折磨的细胞。

[0122] “代谢物”是指在动物或人体内经代谢或生物转化产生的化合物或其盐的分解产物或终产物,例如经例如氧化、还原或水解的生物转化过程形成极性更大的分子或偶联物(见 goodman 和 gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 第 8 增补本, Pergamon Press, gilman 等(编辑), 1990 中关于生物转化的讨论)。如本文所用的,本发明化合物或其盐的代谢物在体内可以是生物活性形式。在一个实例中,可以使用前药使得生物活性形式(代谢物)在体内释放。在另一个实例中,生物活性代谢物是偶然发现的,即未采用前药设计。本领域技术人员在本发明公开内容的启示下会获知本发明化合物的代谢物的活性测定法。

[0123] 用于本发明目的的“患者”包括人和其它动物,特别是哺乳动物,以及其它生物体。因此该方法可用于人类治疗和兽类应用。在另一实施方案中,患者是哺乳动物,在另一实施方案中,患者是人。

[0124] 化合物的“可药用盐”是指可药用的并且具有母体化合物的所需药理学活性的盐。

应该理解的是可药用盐是无毒的。关于合适的可药用盐的另外的信息可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 该文献通过引用并入本文, 或 S. M. Berge 等人, "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci., 1977 ;66 : 1-19, 此两篇文献通过引用并入本文。也应该理解的是该化合物可具有一种或多种与其缔合的可药用盐。

[0125] 可药用的酸加成盐的实例包括与以下无机酸以及有机酸形成的盐, 无机酸例如: 盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等; 有机酸例如: 乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基) 苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸和水杨酸等。

[0126] 可药用的碱加成盐的实例包括存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子替代形成的盐, 例如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的盐为铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自可药用的有机无毒碱的盐包括但不限于以下物质的盐: 伯、仲和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨基丁三醇(tromethamine)、N-甲基葡糖胺、聚胺树脂等。示例性的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0127] “前药”是指例如通过在血液中水解, 在体内转化(通常快速)得到上式的母体化合物的化合物。常见的实例包括但不限于具有含有羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。本发明化合物的可药用的酯的实例包括但不限于烷基酯(例如含有约 1 个至约 6 个碳), 所述烷基为直链或支链的。可接受的酯还包括环烷基酯和芳基烷基酯(例如但不限于苯酯)。本发明化合物的可药用的酰胺的实例包括但不限于伯酰胺和仲和叔烷基酰胺(例如含有约 1 至约 6 个碳)。可根据常规的方法制备本发明化合物的酰胺和酯。T. Higuchi 和 V. Stella 的“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, A. C. S. Symposium Series 第 14 卷, 以及 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 编辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供了对前药全面的讨论, 这两篇文献为了所有目的均通过引用并入本文。

[0128] “治疗有效量”是指当给患者本发明化合物时有效治疗疾病的本发明化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量随多种因素而变化, 这些因素包括所述化合物的活性、代谢稳定性、排泄速率和作用持续时间, 患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食和种群, 化合物的施用模式和时间, 佐剂或其它治疗剂的共同施用, 以及治疗效果所针对的疾病的严重程度。在特定环境中的治疗有效量无需特别的实验便可确定。

[0129] 如本文所用的, 疾病、病症或综合征的“治疗”包括:(i) 预防疾病、病症或综合征在人体中发生, 即在可能暴露于或易感疾病、病症或综合征, 但还未经历或显示出疾病、病症或综合征的症状的动物中不引起这些疾病、病症或综合征的临床症状的发展;(ii) 抑制疾

病、病症或综合征,即阻止其发展;和(iii)缓解疾病、病症或综合征,即引起疾病、病症或综合征消退。如本领域已知的,根据患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和种群,施用化合物的模式和时间,佐剂或其它治疗活性成分的共同施用,饮食、施用次数、药物相互作用和病症的严重性,治疗效果所针对的疾病的严重程度,有必要调整全身用药或局部用药,且可根据常规实验确定。

[0130] 本发明的其他方面:

[0131] 本发明的一方面是式 I 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐,其中:

[0132] X 为 O 或 NR^6 ;

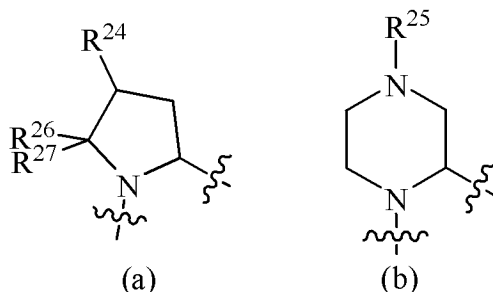
[0133] R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、硝基取代的烷基、氰基取代的烷基、 $-\text{X}^1\text{OR}^7$ 、 $-\text{X}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{X}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{X}^1\text{NR}^7\text{R}^7$ 、 $-\text{X}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{X}^1\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^8$ 或 $-\text{X}^1\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, 其中 n1 为 0、1 或 2, X^1 为键或亚烷基, R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 或

[0134] R^1 为 $-\text{X}^2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{X}^2\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{X}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{X}^2\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 或 $-\text{R}^{11}$, 其中 X^2 为键或亚烷基, R^{10} 为氢、烷基或卤素取代的烷基和 R^{11} 为 $-\text{X}^3\text{R}^{12}$, 其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基, R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R^{12} 可被 $-\text{X}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 或 $-\text{R}^{15}$ 取代, 其中 X^4 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基和 R^{15} 为 $-\text{X}^5\text{R}^{16}$, 其中 X^5 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基和 R^{16} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基、或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基、卤素、硝基、卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基、 $-\text{X}^6\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{X}^6\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 和 $-\text{X}^6\text{S}(\text{O})_{\text{n}}\text{R}^{18}$ 的基团取代, 其中 X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基;

[0135] R^2 为 $-\text{X}^7\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{X}^7\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{X}^7\text{OR}^{22}$ 或 $-\text{R}^{22}$, 其中 n5 为 0、1 或 2, X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{19} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, R^{20} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{22} 为 $-\text{X}^8\text{R}^{23}$, 其中 X^8 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{23} 为苯基, 其中 R^{23} 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代, 或

[0136] R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环:

[0137]

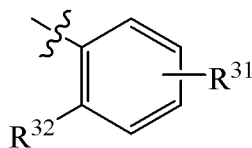


[0138] 其中 R^{24} 为 $-\text{X}^9\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{X}^9\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{X}^9\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ 、 $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 或 $-\text{R}^{29}$ 和 R^{25} 为 $-\text{X}^{10}\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{X}^{10}\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{X}^{10}\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ 、 $-\text{X}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{29}$ 或 $-\text{R}^{29}$, 其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, X^{10} 为 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{29} 为 $-\text{X}^{11}\text{R}^{30}$, 其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{30} 为苯基或杂芳基, 其中 R^{30} 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷

基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代, R²⁶ 和 R²⁷ 均为氢或一起形成氧代;

[0139] R³ 为被 -R³¹ 取代的苯基或 R³ 为式 (c) 的基团:

[0140]



[0141] (c)

[0142] 其中 R³¹ 为 -OR³³、-SR³³ 或 -CH₂R³³, 其中 R³³ 为 -X¹²R³⁴, 其中 X¹² 为键或亚甲基, R³⁴ 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基, 且 R³² 与 R⁶ 一起成键, 其中 R³ 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C₁₋₄) 烷基、卤素或 -OR³⁵ 取代, 其中 R³⁵ 为 (C₁₋₄) 烷基;

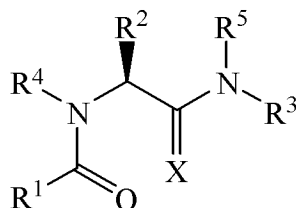
[0143] R⁴ 为氢、烷基或如上述定义; 和

[0144] R⁵ 为氢或烷基。

[0145] 本发明的一方面是如上直接定义的式 I 的化合物、其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物、及其任何可药用盐, 假设当 X 为 O 和 R² 为苯甲氧基甲基时 R³ 不是 4- 苯氧基苯基。

[0146] 本发明的一方面是式 I(a) 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐:

[0147]



[0148] 其中 X、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如发明概述或本发明的任何其它方面中对于式 I 的化合物所定义。

[0149] 本发明的一方面是式 II 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐, 其中:

[0150] R¹ 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、硝基取代的烷基、氰基取代的烷基、-X¹OR⁷、-X¹C(O)OR⁷、-X¹C(O)NR⁷R⁷、-X¹NR⁷R⁷、-X¹C(O)R⁷、-X¹S(O)_{n1}R⁸ 或 -X¹OC(O)R⁸, 其中 n₁ 为 0、1 或 2, X¹ 为键或亚烷基, R⁷ 在每次出现时独立地为氢、(C₁₋₄) 烷基、烷氧基取代的 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基, 且 R⁸ 为 (C₁₋₄) 烷基、烷氧基取代的 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基, 或

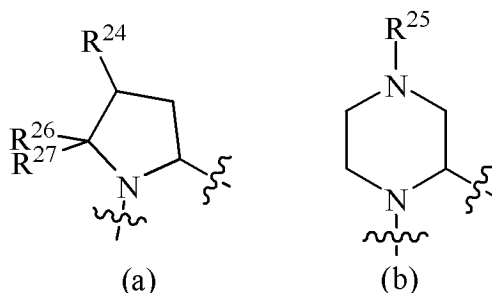
[0151] R¹ 为 -X²NR¹⁰R¹¹、-X²OR¹¹、-X²C(O)OR¹¹、-X²NR⁹C(O)R¹¹ 或 -R¹¹, 其中 X² 为键或亚烷基, R¹⁰ 为氢、烷基或卤素取代的烷基且 R¹¹ 为 -X³R¹², 其中 X³ 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基, R¹² 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R¹² 可被 -X⁴C(O)R¹⁵ 或 -R¹⁵ 取代, 其中 X⁴ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基且 R¹⁵ 为 -X⁵R¹⁶, 其中 X⁵ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基且 R¹⁶ 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R¹ 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基、或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C₁₋₃) 烷基、卤素、硝基、卤素取代的 (C₁₋₃) 烷基、-X⁶OR¹⁷、-X⁶C(O)OR¹⁷、-X⁶NR¹⁷R¹⁷、-X⁶C(O)R¹⁷、-X⁶C(O)NR¹⁷R¹⁷、-X⁶OC(O)R¹⁸ 和 -X⁶S(O)_{n4}R¹⁸ 的基团取代, 其中 X⁶ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基, R¹⁷

在每次出现时独立地为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基且 R¹⁸ 为 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基；

[0152] R² 为 -X⁷NHC(O)R¹⁹、-X⁷NR²⁰C(O)OR²²、-X⁷OR²² 或 -R²²，其中 n5 为 0、1 或 2，X⁷ 为 (C₁₋₃) 亚烷基，R¹⁹ 为 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，R²⁰ 为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，且 R²² 为 -X⁸R²³，其中 X⁸ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基，且 R²³ 为苯基，其中 R²³ 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代，或

[0153] R² 和 R⁴ 以及与 R² 和 R⁴ 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环：

[0154]



[0155] 其中 R²⁴ 为 -X⁹OR²⁹、-X⁹NR²⁸C(O)OR²⁹、-X⁹NR²⁸R²⁹、-X⁹C(O)OR²⁹ 或 -R²⁹ 和 R²⁵ 为 -X¹⁰OR²⁹、-X¹⁰NR²⁸C(O)OR²⁹、-X¹⁰NR²⁸R²⁹、-X⁹C(O)OR²⁹ 或 -R²⁹，其中 X⁹ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基，X¹⁰ 为 (C₁₋₃) 亚烷基，R²⁸ 为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基，且 R²⁹ 为 -X¹¹R³⁰，其中 X¹¹ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基，且 R³⁰ 为苯基或杂芳基，其中 R³⁰ 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代，且 R²⁶ 和 R²⁷ 均为氢或一起形成氧代；

[0156] R³ 为被 -R³¹ 取代的苯基，其中 R³¹ 为 -OR³³、-SR³³ 或 -CH₂R³³，其中 R³³ 为 -X¹²R³⁴，其中 X¹² 为键或亚甲基，R³⁴ 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基，其中 R³ 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C₁₋₄) 烷基、卤素或 -OR³⁵ 取代，其中 R³⁵ 为 (C₁₋₄) 烷基。

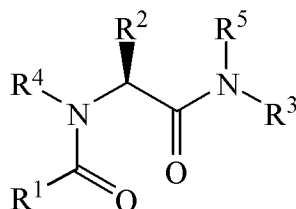
[0157] R⁴ 为氢、烷基或如上述定义；以及

[0158] R⁵ 为氢或烷基。

[0159] 本发明的一方面是如上直接定义的式 II 的化合物、其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物、及其任何可药用盐，假设当 X 为 O 且 R² 为苯甲氧基甲基时，R³ 不是 4- 苯氧基苯基。

[0160] 本发明的一方面是式 II (a) 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐：

[0161]



[0162] 其中 X、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如发明概述或本发明的任何其它方面中对于式 II 化合物所定义。

[0163] 本发明的一方面是式 III 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混

合物及其任何可药用盐,其中:

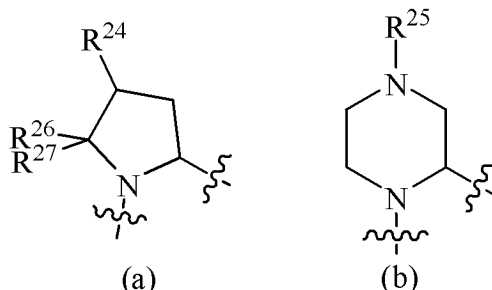
[0164] X 为 O 或 NR⁶;

[0165] R³⁶ 为 1-(4-氯苯甲基)-5-氧代吡啶-3-基、2-氟苯甲基、1H-咪唑-4-基甲基、1H-吡啶-4-基、2-甲基硫代吡啶-3-基、1R-羟基-2-苯乙基、2-羟基苯氧基甲基、1S-乙酰氧基乙基、(R)-2-氯苯基(羟基)甲基、四氢呋喃-2R-基、3-甲基噁唑-5-基、2,2,2-三氟乙基、2-环丙基羰基乙基、2-溴-5-氟苯基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、茚满-2-基、3-甲基-2-硝基苯基、甲基磺酰基甲基、5-甲基吡啶-3-基、4-乙酰氧基苯基、3-羟基苯基(羟基)甲基、5-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)戊基、呋喃-2-基羰基、2R-甲基-2-苯乙基、3-氯-2-氟苯甲基、5-氯-2-氟苯甲基、3-氯-2-氟苯甲基、1-乙酰基吡咯烷-2-基、N-苯甲酰基-N-甲基氨基甲基、1H-咪唑基-4-基甲基、1H-四唑-1-基甲基、1-甲基咪唑-4-基、2-氟苯甲基、1H-1,2,4-三唑-1-基甲基、噻吩-2-基甲基、2,5-二氯苯甲基、((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)甲基或 2,5-二氧代咪唑烷-4-基甲基;

[0166] R² 为 -X⁷NHC(O)R¹⁹、-X⁷NR²⁰C(O)OR²²、-X⁷OR²² 或 -R²², 其中 n5 为 0、1 或 2, X⁷ 为 (C₁₋₃) 亚烷基, R¹⁹ 为 (C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基, R²⁰ 为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基, 且 R²² 为 -X⁸R²³, 其中 X⁸ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基, 且 R²³ 为苯基, 其中 R²³ 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代, 或

[0167] R² 和 R⁴ 以及与 R² 和 R⁴ 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环:

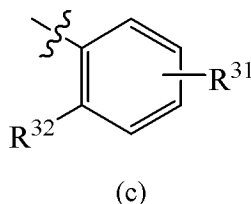
[0168]



[0169] 其中 R²⁴ 为 -X⁹OR²⁹、-X⁹NR²⁸C(O)OR²⁹、-X⁹NR²⁸R²⁹、-X⁹C(O)OR²⁹ 或 -R²⁹ 和 R²⁵ 为 -X¹⁰OR²⁹、-X¹⁰NR²⁸C(O)OR²⁹、-X¹⁰NR²⁸R²⁹、-X⁹C(O)OR²⁹ 或 -R²⁹, 其中 X⁹ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基, X¹⁰ 为 (C₁₋₃) 亚烷基, R²⁸ 为氢、(C₁₋₄) 烷基或卤素取代的 (C₁₋₄) 烷基, 且 R²⁹ 为 -X¹¹R³⁰, 其中 X¹¹ 为键或 (C₁₋₃) 亚烷基, 且 R³⁰ 为苯基或杂芳基, 其中 R³⁰ 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代, 且 R²⁶ 和 R²⁷ 均为氢或一起形成氧代;

[0170] R³ 为被 -R³¹ 取代的苯基或 R³ 为式 (c) 的基团:

[0171]



[0172] 其中 R³¹ 为 -OR³³、-SR³³ 或 -CH₂R³³, 其中 R³³ 为 -X¹²R³⁴, 其中 X¹² 为键或亚甲基, R³⁴ 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基, 且 R³² 与 R⁶ 一起成键, 其中 R³ 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C₁₋₄) 烷基、卤素或 -OR³⁵ 取代, 其中 R³⁵ 为 (C₁₋₄) 烷

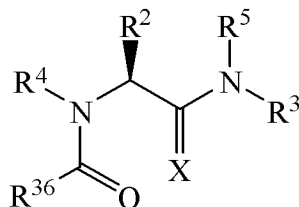
基；

[0173] R^4 为氢、烷基或如上述定义；以及

[0174] R^5 为氢或烷基。

[0175] 本发明的一方面是式 III (a) 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐；

[0176]



[0177] 其中 X、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如发明概述或本发明任何其它方面中对于式 II 的化合物所定义。

[0178] 本发明的一方面是式 IV 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐，其中：

[0179] R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)OR^7$ 、 $-X^1OC(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}OR^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1OC(O)R^8$ 、 $-X^1NR^7C(O)R^8$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 、 $-X^1OS(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1NR^7S(O)_{n1}R^8$ ，其中 $n1$ 为 0、1 或 2， X^1 为键亚烷基， R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，或

[0180] R^1 为 $-X^2CR^9R^9R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}OR^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2C(O)R^{11}$ 、 $-X^2OC(O)R^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}R^{11}$ 、 $-X^2OS(O)_{n2}R^{11}$ 或 $-R^{11}$ ，其中 $n2$ 为 0、1 或 2， X^2 为键或亚烷基， R^9 在每次出现时独立地为卤素， R^{10} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$ ，其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基且 R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中：

[0181] R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6OC(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}OR^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}R^{18}$ 、 $-X^6OS(O)_{n4}R^{18}$ 和 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}R^{18}$ 的基团取代，其中 $n4$ 为 0、1 或 2， X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基；

[0182] R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$ ，其中 X^{11} 为亚甲基，且 R^{30} 为苯基或噻吩基，其中苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代，噻吩基可被 1 个选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代；

[0183] R^{26} 和 R^{27} 均为氢；

[0184] R^3 为 4-(4-氟苯基)苯, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基; 以及

[0185] R^5 为氢。

[0186] 本发明的一方面是式 IV 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物及其任何可药用盐, 其中:

[0187] R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、硝基取代的烷基、氰基取代的烷基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1S(O)_nR^8$ 或 $-X^1OC(O)R^8$, 其中 n 为 0、1 或 2, X^1 为键或亚烷基, R^7 在每次出现时独立地为氢、(C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 或

[0188] R^1 为 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 或 $-R^{11}$, 其中 X^2 为键或亚烷基, R^{10} 为氢、烷基或卤素取代的烷基且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$, 其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基, R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基、或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基、卤素、硝基、卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 和 $-X^6S(O)_nR^{18}$ 的基团取代, 其中 X^6 为键或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基;

[0189] R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为亚甲基, 且 R^{30} 为苯基或噻吩基, 其中所述苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代, 所述噻吩基可被选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代;

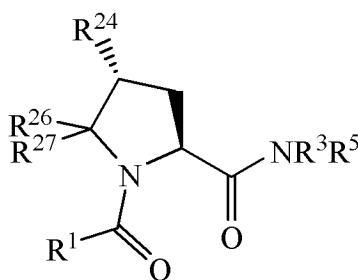
[0190] R^{26} 和 R^{27} 均为氢;

[0191] R^3 为 4-(4-氟苯基)苯, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基; 以及

[0192] R^5 为氢。

[0193] 本发明的一方面是式 IV(a) 的化合物及其任何可药用盐:

[0194]

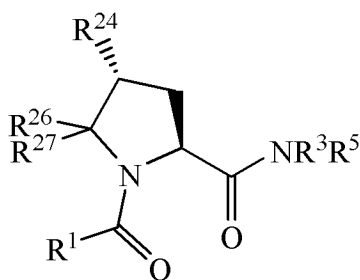


IV(a)

[0195] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如发明概述或本发明的任何其它方面中对于式 IV 的化合物所定义。

[0196] 本发明的一方面是式 IV(a) 的化合物及其任何可药用盐:

[0197]



IV(a)

[0198] 其中 R^1 为 5 元杂芳基, R^3 为 4-(4-氟苯基)苯基, R^5 为氢, R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为亚甲基, 且 R^{30} 为苯基或噻吩基, 其中苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代, 噻吩基可被 1 个选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代; 且 R^{26} 和 R^{27} 均为氢。

[0199] 本发明的一方面是式 IV(a) 的化合物, 其中 R^1 为 2H-1,2,3-三唑-2-基甲基、1H-1,2,4-三唑-1-基甲基或 1H-1,2,3-三唑-1-基, R^3 为 4-(4-氟苯氧基)苯基, R^5 为氢, R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为亚甲基, R^{30} 为苯基或噻吩基, 其中苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代, 噻吩基可被 1 个选自溴、氯和氟的取代基取代; 且 R^{26} 和 R^{27} 均为氢。

[0200] 本发明的一方面是选自由以下组成的化合物:

[0201] (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0202] (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0203] (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0204] (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0205] (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-(三氟甲基)苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噻吩-3-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺; (2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0206] (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟

苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0207] (2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-5-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(4-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0208] (2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(3-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0209] (2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4S)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4S)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4S)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-噻吩-2-基甲基吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0210] 2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酸和(2S,4R)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0211] (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;

[0212] (2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(2H1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺;和(2S,4R)-1-(2-(1H1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;或任何上述化合物的可药用盐。

[0213] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、IV 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、卤素取代的烯基、硝基取代的烷基、硝基取代的烯基、氰基取代的烷基、氰基取代的烯基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)OR^7$ 、 $-X^1OC(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}OR^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7S(O)_{n1}NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1OC(O)R^8$ 、 $-X^1NR^7C(O)R^8$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 、 $-X^1OS(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1NR^7S(O)_{n1}R^8$, 其中 $n1$ 为 0、1 或 2, X^1 为键亚烷基, R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 或

[0214] R^1 为 $-X^2CR^9R^9R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}OR^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}S(O)_{n2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2C(O)R^{11}$ 、 $-X^2OC(O)R^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-X^2S(O)_{n2}R^{11}$ 、 $-X^2OS(O)_{n2}R^{11}$ 或 $-R^{11}$, 其中 $n2$ 为 0、1 或 2, X^2 为键或亚烷基, R^9 在每次出现时独立地为卤素, R^{10} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$, 其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基且 R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中:

[0215] R^{12} 可被 $-X^4CR^{13}R^{13}R^{15}$ 、 $-X^4OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、 $-X^4OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}OR^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}S(O)_{n3}NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4NR^{14}R^{15}$ 、 $-X^4C(O)R^{15}$ 、 $-X^4OC(O)R^{15}$ 、 $-X^4NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-X^4S(O)_{n3}R^{15}$ 、 $-X^4OS(O)_{n3}R^{15}$ 或 $-R^{15}$ 取代, 其中 $n3$ 为 0、1 或 2, X^4 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{13} 在每次出现时独立地为卤素, R^{14} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{15} 为 $-X^5R^{16}$, 其中 X^5 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{16} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中:

[0216] R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、亚烷基、叠氮基、氰基、卤素、硝基、氧代、硫代、卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基、硝基取代的 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6OC(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}OR^{17}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 、 $-X^6NR^{17}C(O)R^{18}$ 、 $-X^6S(O)_{n4}R^{18}$ 、 $-X^6OS(O)_{n4}R^{18}$ 和 $-X^6NR^{17}S(O)_{n4}R^{18}$ 的基团取代, 其中 $n4$ 为 0、1 或 2, X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基。

[0217] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、IV 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^1 为烷基、烯基、卤素取代的烷基、硝基取代的烷基、氰基取代的烷基、 $-X^1OR^7$ 、 $-X^1C(O)OR^7$ 、 $-X^1C(O)NR^7R^7$ 、 $-X^1NR^7R^7$ 、 $-X^1C(O)R^7$ 、 $-X^1S(O)_{n1}R^8$ 或 $-X^1OC(O)R^8$, 其中 $n1$ 为 0、1 或 2, X^1 为键或亚烷基, R^7 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^8 为 (C_{1-4}) 烷基、烷氧基取代的 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 或

[0218] R^1 为 $-X^2NR^{10}R^{11}$ 、 $-X^2OR^{11}$ 、 $-X^2C(O)OR^{11}$ 、 $-X^2NR^9C(O)R^{11}$ 或 $-R^{11}$, 其中 X^2 为键或亚烷基, R^{10} 为氢、烷基或卤素取代的烷基且 R^{11} 为 $-X^3R^{12}$, 其中 X^3 为键、亚烷基或羟基取代的亚烷基, R^{12} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R^{12} 可被 $-X^4C(O)R^{15}$ 或 $-R^{15}$ 取代, 其中 X^4 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基且 R^{15} 为 $-X^5R^{16}$, 其中 X^5 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基且 R^{16} 为环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基, 其中 R^1 中的任何环烷基、芳基、杂环烷基、或杂芳基可独立地被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基、卤素、硝基、卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基、 $-X^6OR^{17}$ 、 $-X^6C(O)OR^{17}$ 、 $-X^6NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6C(O)$

R^{17} 、 $-X^6C(O)NR^{17}R^{17}$ 、 $-X^6OC(O)R^{18}$ 和 $-X^6S(O)_nR^{18}$ 的基团取代,其中 X^6 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{17} 在每次出现时独立地为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基且 R^{18} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基。

[0219] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、IV 或 IV(a) 的化合物,其中 R^1 为 4- 吗啉-4-基哌啶-1-基甲基、3-二乙基氨基吡咯烷-1-基甲基、2-甲基吡咯烷-1-基甲基、4-乙基哌嗪-1-基甲基、3-氟-4-三氟甲基苯甲基、3-哌啶-1-基甲基、4-吡咯烷-1-基哌啶-1-基甲基、氮杂环庚烷-1-基甲基、戊-3-烯基、1H-咪唑-4-基甲基、4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基、4-甲氧基-3-氯苯乙基、4-噻啶-2-基哌嗪-1-基甲基、4-(3-三氟甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基甲基、2-(1-甲基吡咯烷-2-基甲基)基哌啶-1-基甲基、4-四氢呋喃-2-基甲基哌嗪-1-基甲基、4-甲基基哌啶-1-基甲基、4-异丙基哌嗪-1-基甲基、4-叔丁氧基羰基吡咯烷-1-基甲基、3-三氟甲氧基苯甲基、4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基甲基、4-吡啶-2-基哌嗪-1-基甲基、十氢喹啉-1-基甲基、4-苯基丁基、十氢异喹啉-2-基甲基、3-甲基丁基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基甲基、3-溴苯甲基、4-(四氢呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基甲基、4-(4-乙酰基苯基)哌嗪-1-基甲基、4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基甲基、4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基、4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基、4-苯甲基哌啶-1-基甲基、吡啶-4-基、2,4-氯苯甲基、异吡啶啉-2-基甲基、吡咯烷-1-基甲基、4-乙酰基哌嗪-1-基、噻啶烷-3-基、4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基甲基、苯甲基、4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基、4-苯基哌嗪-1-基甲基、3-二乙基氨基甲酰基哌啶-1-基甲基、2R,6-二甲基庚-5-烯基、顺式-2,6-二甲基吗啉-4-基甲基、2-二甲基氨基乙基、2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基甲基、噻吩-2-基甲基、4-呋喃-2-基羰基哌嗪-1-基甲基、1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基甲基、硫代吗啉-4-基甲基、1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-甲基乙基、4-甲酰基哌嗪-1-基甲基、5-氟吡啶-3-基甲基、2,5-二氢吡咯-1-基甲基、3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基甲基、哌嗪-1-基甲基、2-硝基乙基、4-(2-氯-6-氟苯基)哌嗪-1-基、1,6-二甲基吗啉-4-基甲基、1-(1H-咪唑-4-基)-1-甲基乙基、吡啶-3-基甲基、2-(1H-咪唑-4-基)乙基、噻啶-5-基甲基、1H-1,2,3-三唑-1-基甲基、吡啶-2-基甲基、3,5-二甲基噁唑-4-基甲基、1,2,3,4-四唑-1-基甲基、1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲基、1-(1H-咪唑-4-基)乙基、吗啉-4-基甲基、4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基、2-甲基-1H-咪唑-1-基甲基、5-甲基-1H-吡啶-3-基甲基、3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基甲基、吡嗪-2-基甲基、2-甲基-1H-咪唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-2-基甲基、3,5-二甲基噁唑-4-基氨基、1H-1,2,4-三唑-2-基甲基、氯甲基或 1H-咪唑-1-基甲基。

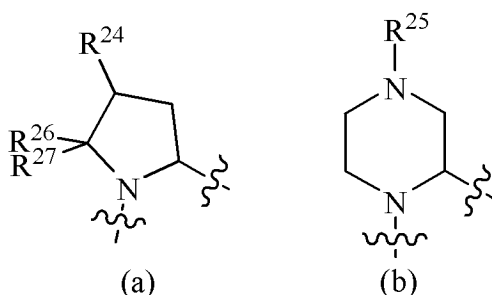
[0220] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、IV 或 IV(a) 的化合物,其中 R^1 为 5 元杂芳基甲基。

[0221] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、IV 或 IV(a) 的化合物。其中 R^1 为 2H-1,2,3-三唑-2-基甲基、1H-1,2,4-三唑-1-基甲基或 1H-1,2,3-三唑-1-基。

[0222] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物,其中 R^2 为 $-X^7NHC(O)R^{19}$ 、 $-X^7NR^{20}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^7CR^{21}R^{21}R^{22}$ 、 $-X^7OR^{22}$ 、 $-X^7S(O)_nOR^{22}$ 或 $-R^{22}$,其中 n 为 0、1 或 2, X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{19} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, R^{20} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, R^{21} 为卤素,且 R^{22} 为 $-X^8R^{23}$,其中 X^8 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基,且 R^{23} 为苯基,其中 R^{23} 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代,或

[0223] R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环：

[0224]



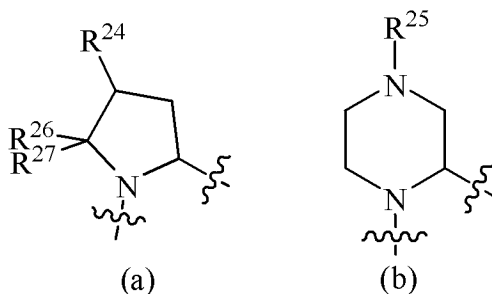
[0225] 其中 R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ， R^{25}

[0226] 为 $-X^{10}OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ，其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， X^{10} 为 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$ ，其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{30} 为苯基或杂芳基，其中 R^{30} 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代，且 R^{26} 和 R^{27} 均为氢或一起形成氧代或硫代。

[0227] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物，其中 R^2 为 $-X^7NHC(O)R^{19}$ 、 $-X^7NR^{20}C(O)OR^{22}$ 、 $-X^7OR^{22}$ 或 $-R^{22}$ ，其中 n_5 为 0、1 或 2， X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{19} 为 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基， R^{20} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{22} 为 $-X^8R^{23}$ ，其中 X^8 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{23} 为苯基，其中 R^{23} 可被 1 个或者 2 个独立地选自卤素、三氟甲氧基或三氟甲基的取代基取代，或

[0228] R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (a) 或 (b) 中的 5 元或者 6 元环：

[0229]



[0230] 其中 R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ 和 R^{25} 为 $-X^{10}OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^{10}NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$ ，其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基， X^{10} 为 (C_{1-3}) 亚烷基， R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$ ，其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{30} 为苯基或杂芳基，其中 R^{30} 可被 1 个到 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代，且 R^{26} 和 R^{27} 均为氢或一起形成氧。

[0231] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物，其中 R^2 为 $-X^7OR^{22}$ 或 $-X^7R^{22}$ ，其中 n_5 为 0、1 或 2， X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{23} 为苯基，其中 R^{23} 可被 1 个或者 2 个卤素取代。

[0232] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物，其中 R^2 为 $-X^7OR^{22}$ 或 $-X^7R^{22}$ ，其中 X^7 为 (C_{1-3}) 亚烷基，且 R^{23} 为苯基，其中 R^{23} 可被 1 个或者 2 个卤素取代。

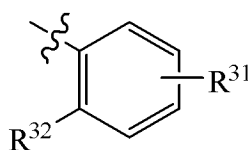
[0233] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物，其中 R^2 为 3- 苯基丙基或 4- 氟苯甲氧基甲基。

[0234] 本发明的一方面是 IV 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}C(O)OR^{29}$ 、 $-X^9NR^{28}R^{29}$ 、 $-X^9C(O)OR^{29}$ 或 $-R^{29}$, 其中 X^9 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, R^{28} 为氢、 (C_{1-4}) 烷基或卤素取代的 (C_{1-4}) 烷基, 且 R^{29} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为键或 (C_{1-3}) 亚烷基, 且 R^{30} 为苯基或杂芳基, 其中 R^{30} 可被 1 至 3 个独立地选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素和三氟甲基的取代基取代;

[0235] 本发明的一方面是式 IV 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^{24} 为 $-X^{11}R^{30}$, 其中 X^{11} 为亚甲基, 且 R^{30} 为苯基或噻吩基, 其中所述苯基可被 1 个或 2 个独立地选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代, 所述噻吩基可被 1 个选自氯、氟、甲氧基、甲基和三氟甲基的取代基取代。

[0236] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^3 为被 $-R^{31}$ 取代的苯基或 R^3 为式 (c) 的基团:

[0237]



(c)

[0238] 其中 R^{31} 为 $-OR^{33}$ 、 $-SR^{33}$ 或 $-CH_2R^{33}$, 其中 R^{33} 为 $-X^{12}R^{34}$, 其中 X^{12} 为键或亚甲基, R^{34} 为 5 元或 6 元环烷基或杂环烷基、苯基或 5 元或 6 元杂芳基, 且 R^{32} 与 R^6 一起成键, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基。

[0239] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a) 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^3 为 4-(4-氟苯氧基) 苯基, 其中 R^3 中的任何环状部分可独立地被 1 个或 2 个 (C_{1-4}) 烷基、卤素或 $-OR^{35}$ 取代, 其中 R^{35} 为 (C_{1-4}) 烷基。

[0240] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^3 为 4-(4-氟苯氧基) 苯基。

[0241] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物, 其中 X 为 0 或 NR^6 。

[0242] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物, 其中 X 为 0。

[0243] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物, 其中 R^4 为氢或烷基。

[0244] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III 或 III(a) 的化合物, 其中 R^4 为氢。

[0245] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^5 为氢或烷基。

[0246] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物, 其中 R^5 为氢。

[0247] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^3 为 $-OR^{20}$ 取代的苯基, 其中 R^{20} 为 $-X^9R^{21}$, 其中 X^9 为键或亚烷基且 R^{21} 为环己基、苯基或杂芳基, 其中 R^3 中的任何环己基、苯基或杂芳基可独立地被烷基、卤素或 $-OR^{22}$ 取代, 其中 R^{22} 为烷基。

[0248] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^3 为 $-OR^{20}$ 取代的苯基, 其中 R^{20} 为 $-X^9R^{21}$,

其中 X^9 为键且 R^{21} 为苯基或杂芳基, 其中 R^3 中的任何苯基或杂芳基可独立地被烷基或卤素取代。

[0249] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^3 为 $-OR^{20}$ 取代的苯基, 其中 R^{20} 为 $-X^9R^{21}$, 其中 R^{20} 为 $-X^9R^{21}$, X^9 为键且 R^{21} 为苯基或杂芳基, 其中 R^{21} 可被烷基或卤素取代。

[0250] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^3 为 4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基、4-环己氧基苯基、4-苯甲氧基苯基、4-(4-甲氧基苯氧基)苯基、3-氯-4-苯氧基苯基、3-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基、4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯基、4-(4-甲基苯氧基)苯基、4-苯氧基苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或 4-(4-氟苯氧基)苯基。

[0251] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^3 为 3-氯-4-苯氧基苯基、3-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基、4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯基、4-(4-甲基苯氧基)苯基、4-苯氧基苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或 4-(4-氟苯氧基)苯基。

[0252] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^3 为 4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯基、4-(4-甲基苯氧基)苯基、4-苯氧基苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或 4-(4-氟苯氧基)苯基。

[0253] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^3 为 4-苯氧基苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或 4-(4-氟苯氧基)苯基。

[0254] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^4 为氢或烷基, 或 R^2 或 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成 5 元或者 6 元环, 其中该环可被 $-X^6C(O)OR^{20}$ 、 $-X^8NR^{18}C(O)OR^{20}$ 、 $-X^8NR^{18}R^{18}$ 或 $-X^8R^{19}$ 取代, 其中 X^8 为键或亚烷基, R^{18} 为且卤素, 且 R^{19} 为苯基, 其中 R^{19} 可被 1 个或 2 个卤素取代。

[0255] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^4 为氢或 R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成的 5 元环, 其中该环可被 $-X^8R^{19}$ 取代, 其中 X^8 为键或亚烷基, 且 R^{19} 为苯基, 其中 R^{19} 可被 1 个或 2 个卤素取代。

[0256] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^4 为氢或甲基或 R^2 或 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成 4-苯甲氧基羰基哌嗪-1,2-亚基、4-苯甲氧基羰基氨基吡咯烷-1,2-亚基、4-苯基吡咯烷-1,2-亚基、4-苯甲氧基羰基氨基吡咯烷-1,2-亚基或 4-苯甲基吡咯烷-1,2-亚基。

[0257] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^4 为氢或者 R^2 或 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成 4-苯甲基吡咯烷-1,2-亚基。

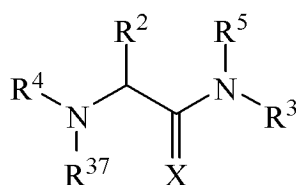
[0258] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^5 为氢或烷基。

[0259] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^5 为氢或烷基。

[0260] 本发明的一方面是式 I 的化合物, 其中 R^5 为氢。

[0261] 本发明的一方面是式 V(a) 的化合物:

[0262]



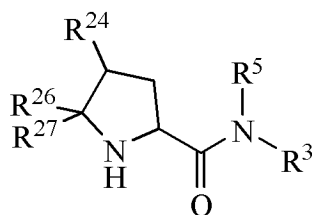
V(a)

[0263] 其中 R^{37} 为氢或氮保护基团, 每个 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如发明概述中对于式 II 所

述。

[0264] 本发明的一方面是式 V(b) 的化合物：

[0265]



V(b)

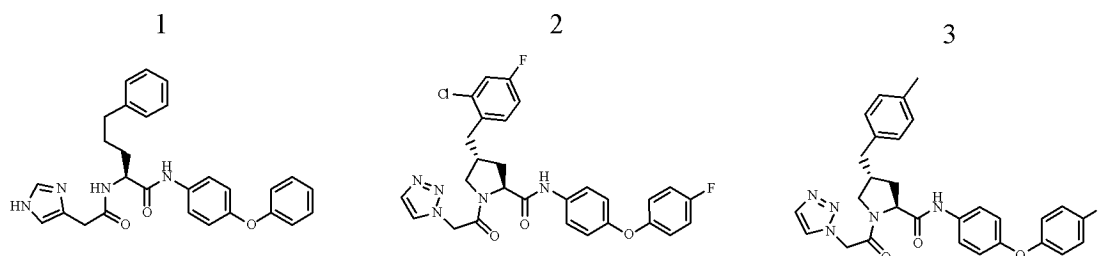
[0266] 其中每个 R^3 、 R^5 、 R^{24} 、 R^{26} 和 R^{27} 如发明概述中所述式 IV 所述。

[0267] 本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、IV 或 IV(a) 的化合物和其任何单独的立体异构体或立体异构体混合物，其中各个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的任何上述公开的替代方面与各个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的任何其它上述公开的替代方面组合存在；以及任何所述组合的任何可药用盐。此外，本发明的一方面是式 I、I(a)、II、II(a)、IV 或 IV(a) 的化合物，其中任何 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 和 R^{37} 的任何亚组，及其任何取代基的任何亚组与 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 和 R^{37} 的任何其它亚组及其任何取代基的任何亚组组合存在。

[0268] 下表 1 中列出了本发明的代表性的化合物。

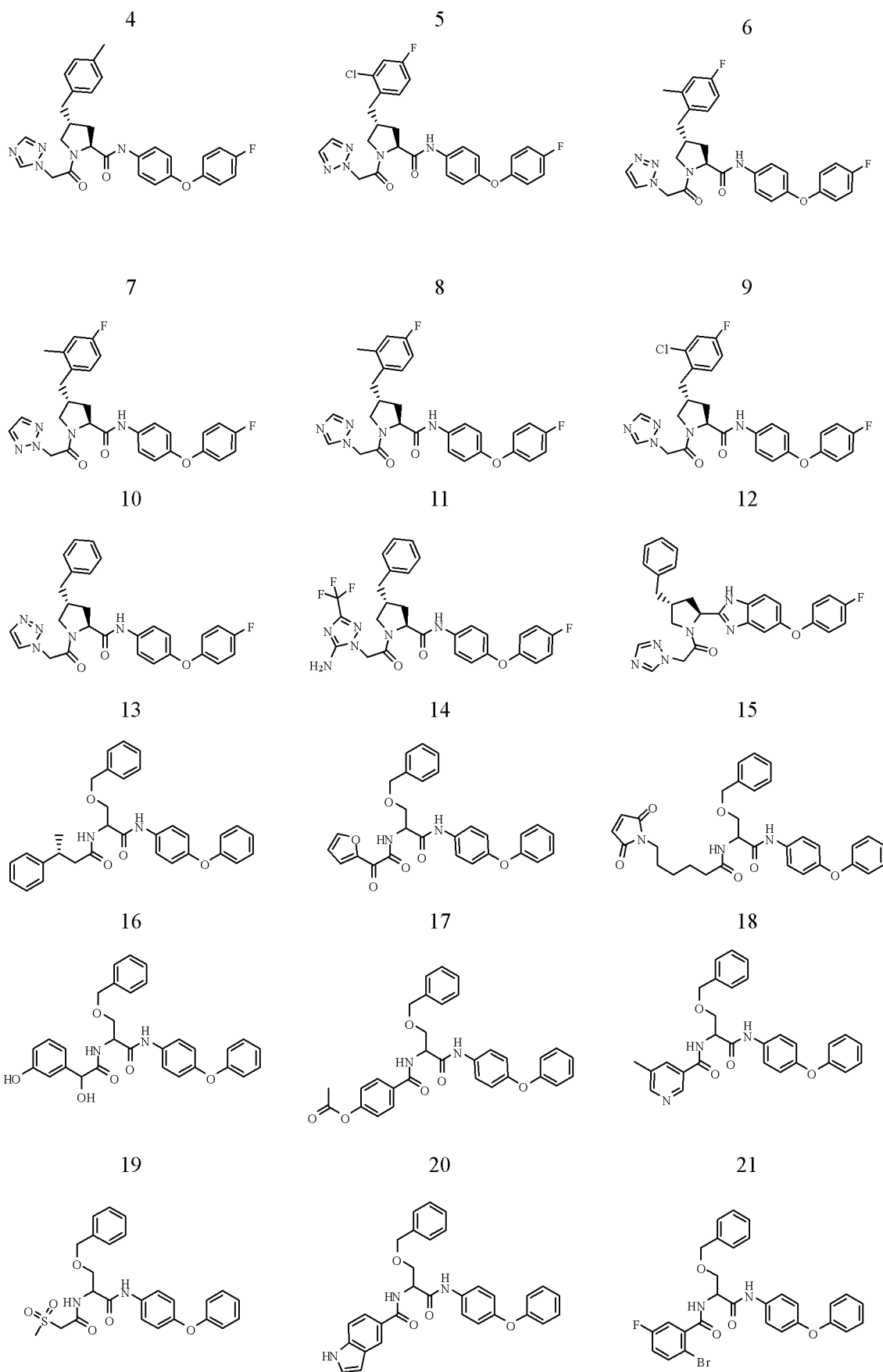
[0269] 表 1

[0270]



[0271] 表 1

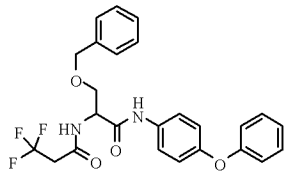
[0272]



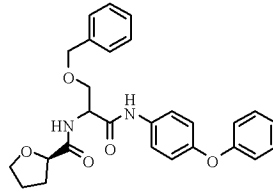
[0273] 表 1

[0274]

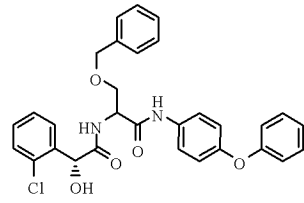
22



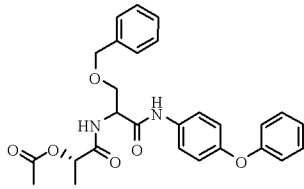
23



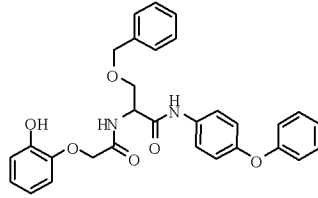
24



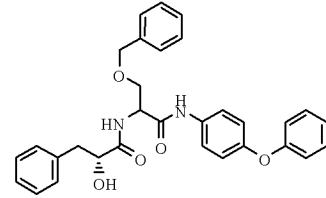
25



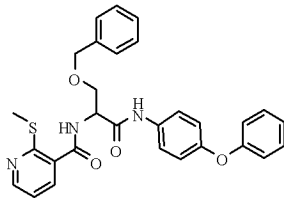
26



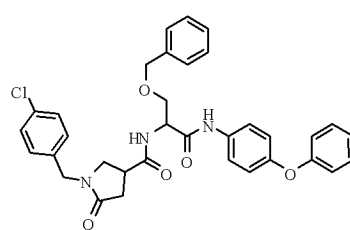
27



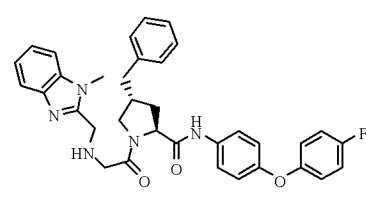
28



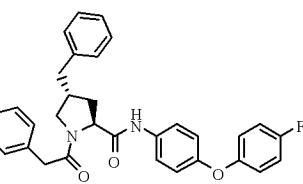
29



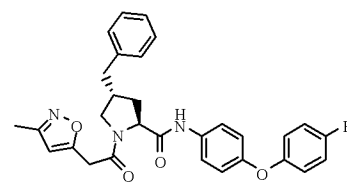
30



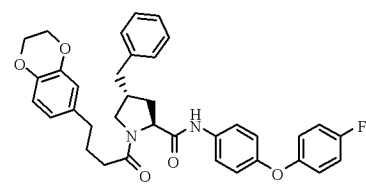
31



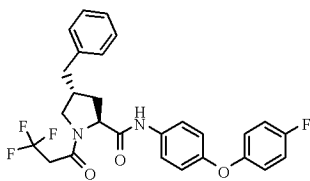
32



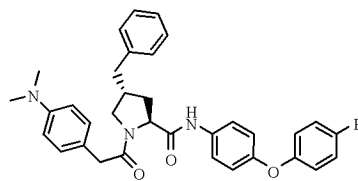
33



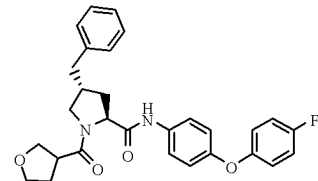
34



35



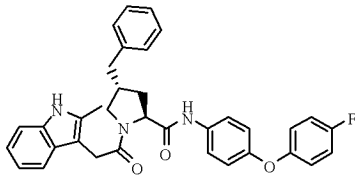
36



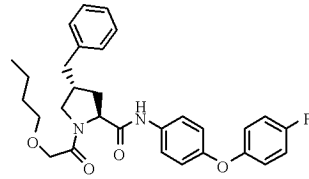
[0275] 表 1

[0276]

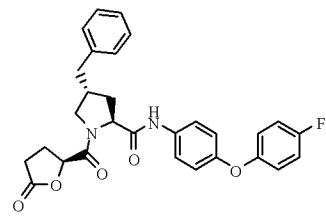
37



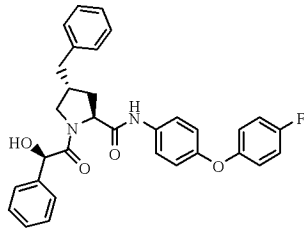
38



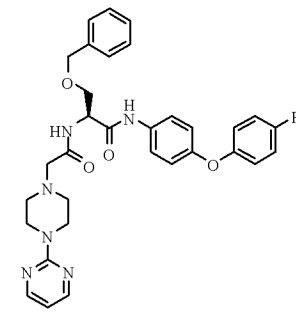
39



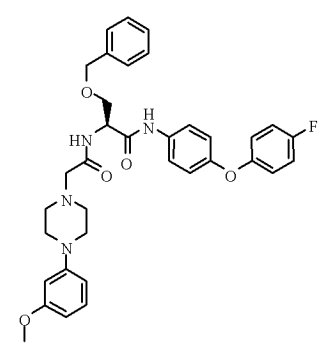
40



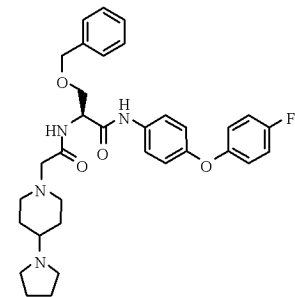
41



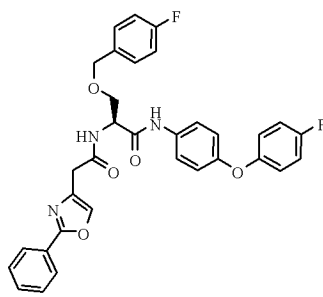
42



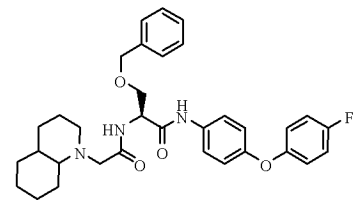
43



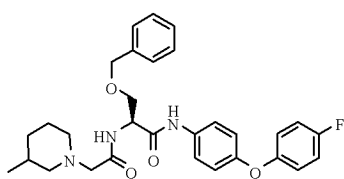
44



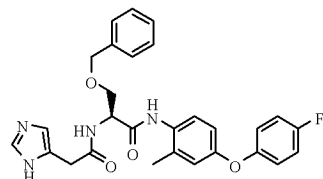
45



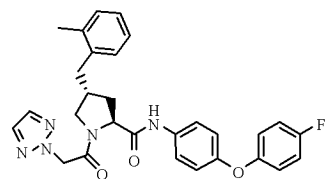
46



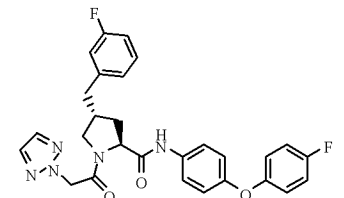
47



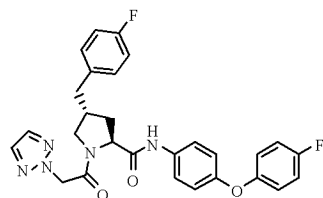
48



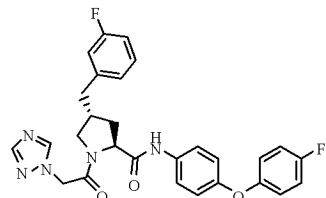
49



50



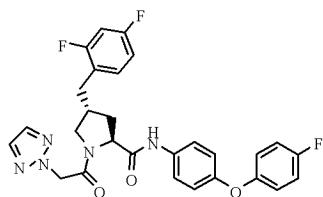
51



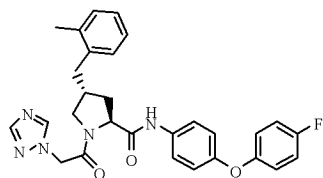
[0277] 表 1

[0278]

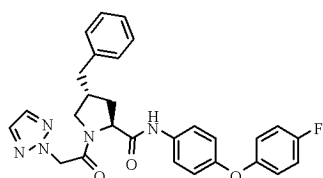
52



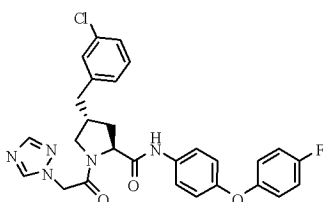
55



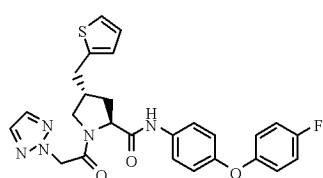
58



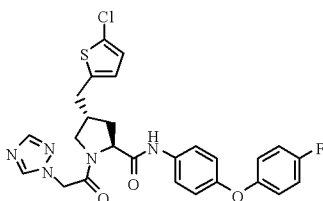
61



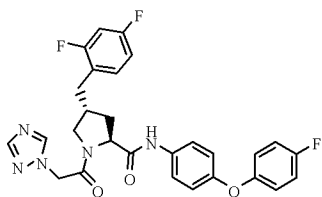
64



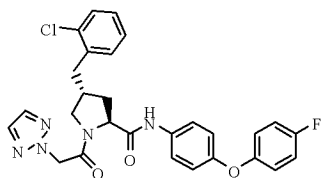
67



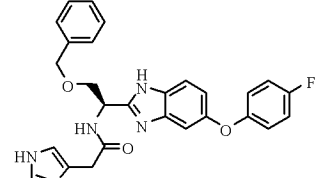
53



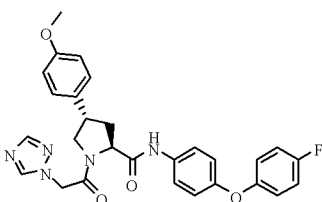
56



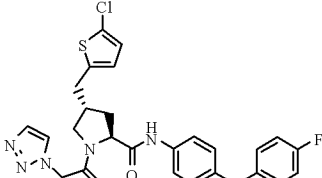
59



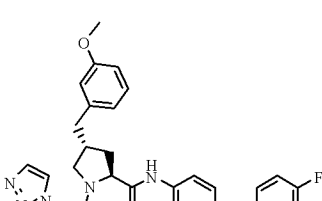
62



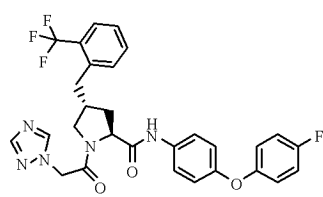
65



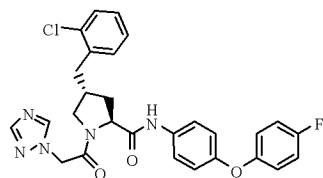
68



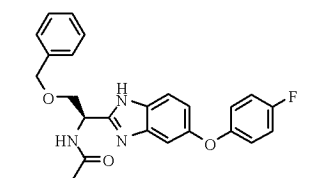
54



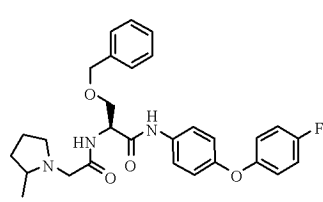
57



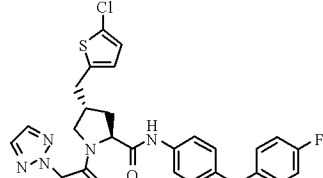
60



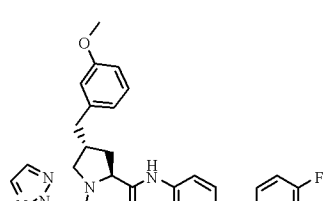
63



66



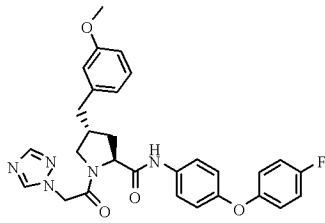
69



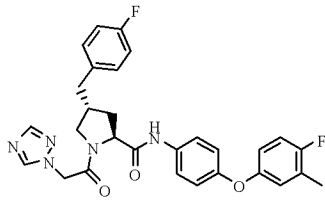
[0279] 表 1

[0280]

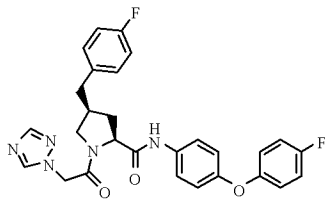
70



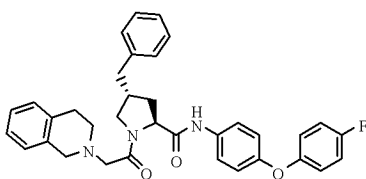
73



76



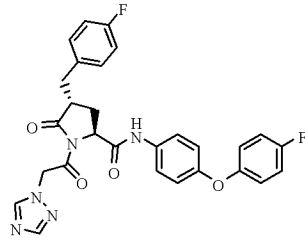
82



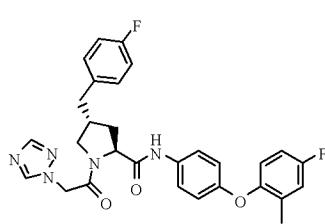
[0281] 表 1

[0282]

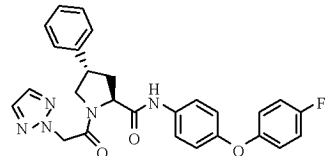
71



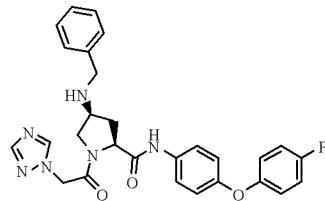
74



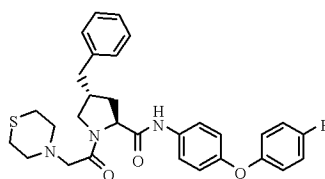
77



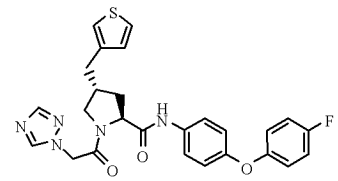
80



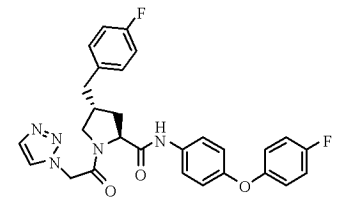
83



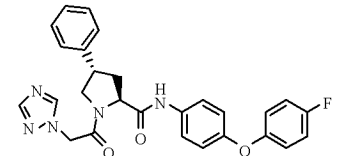
72



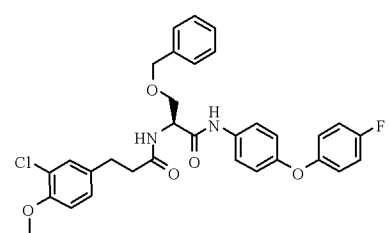
75



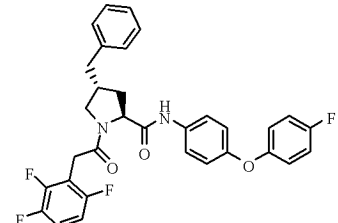
78



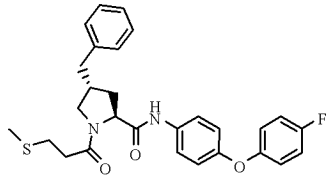
81



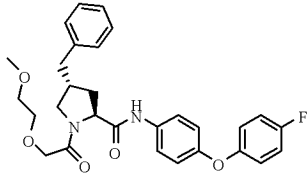
84



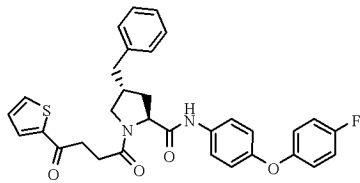
85



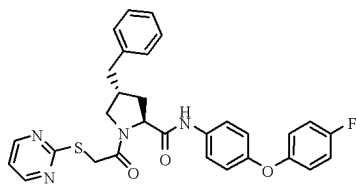
88



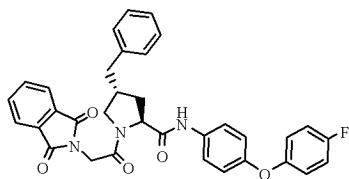
91



94



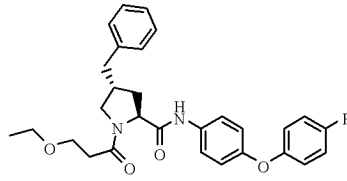
97



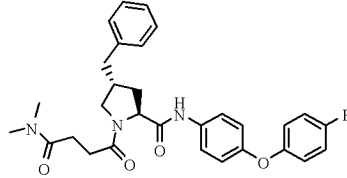
[0283] 表 1

[0284]

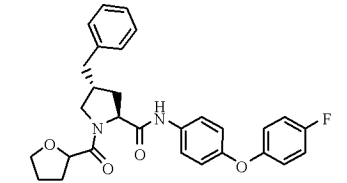
86



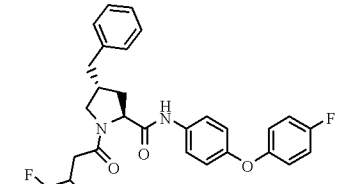
89



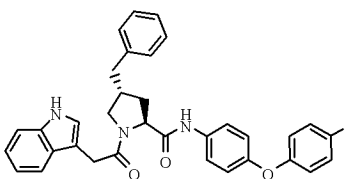
92



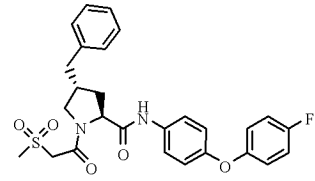
95



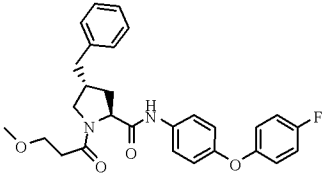
98



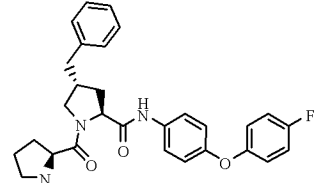
87



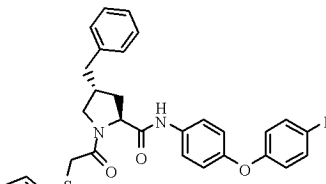
90



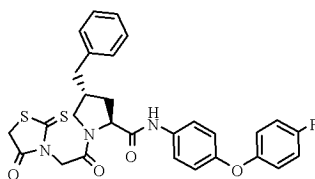
93



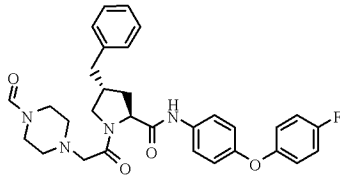
96



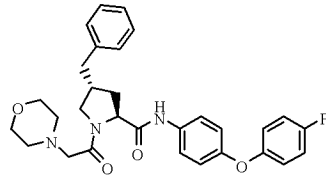
99



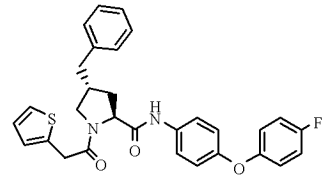
115



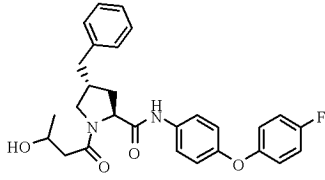
116



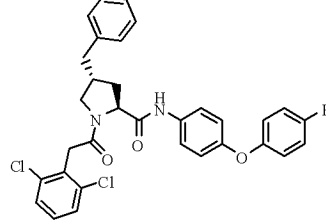
117



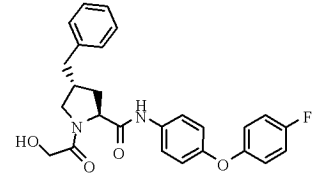
118



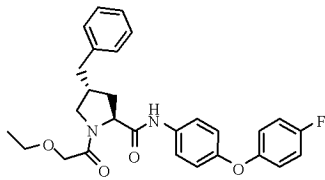
119



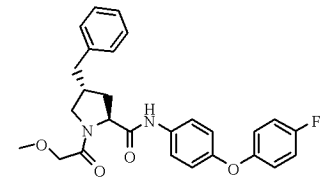
120



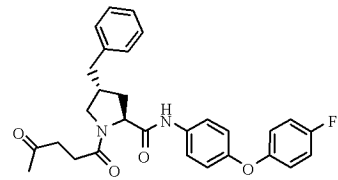
121



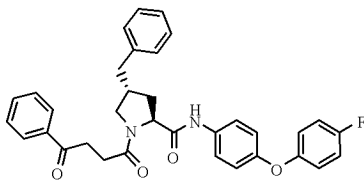
122



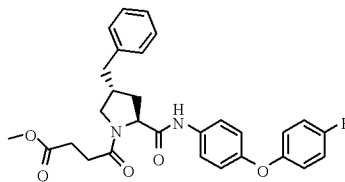
123



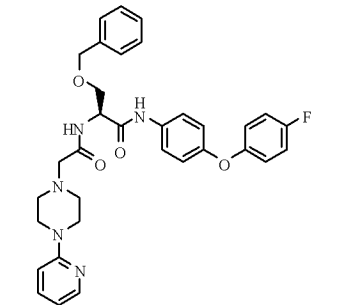
124



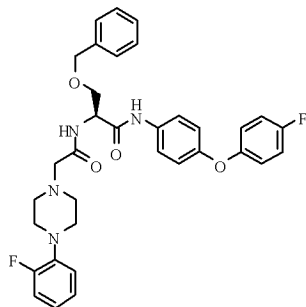
125



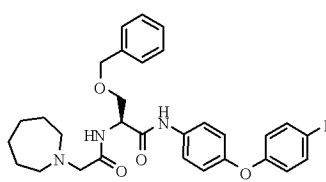
126



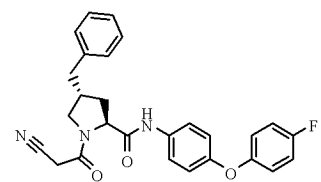
127



128



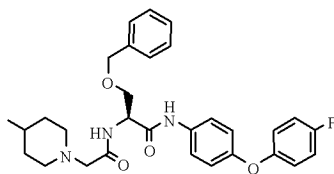
129



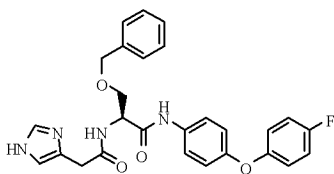
[0287] 表 1

[0288]

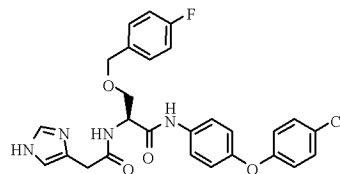
130



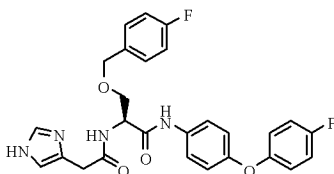
131



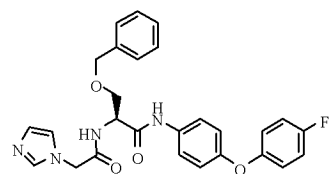
132



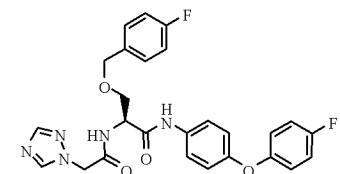
133



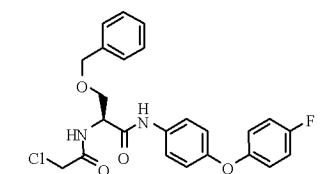
134



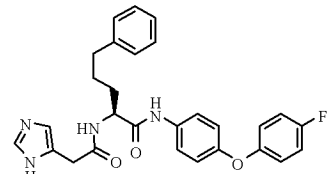
135



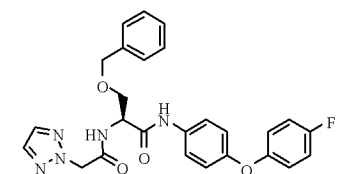
136



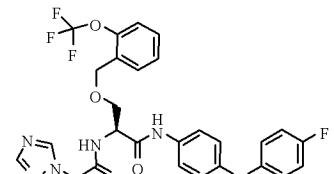
137



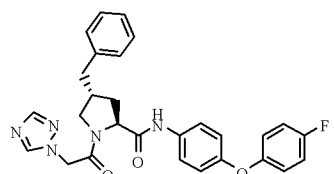
138



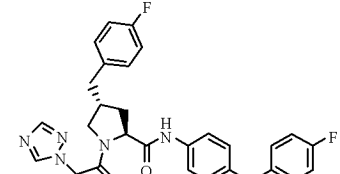
139



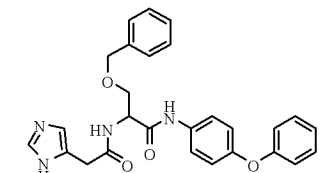
140



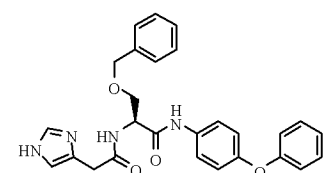
141



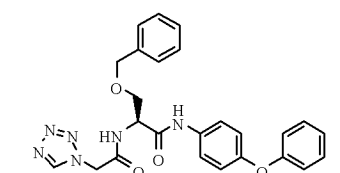
142



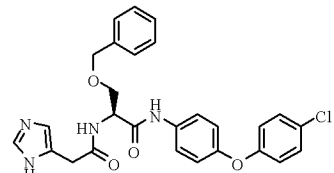
143



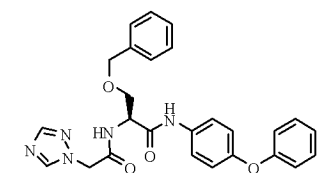
144



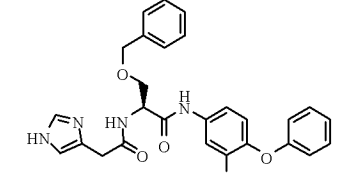
145



146



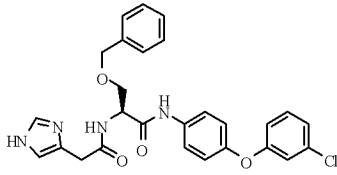
147



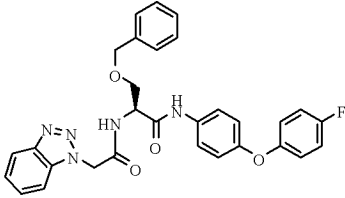
[0289] 表 1

[0290]

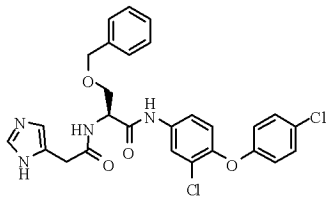
148



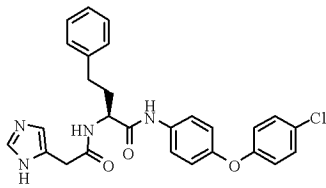
151



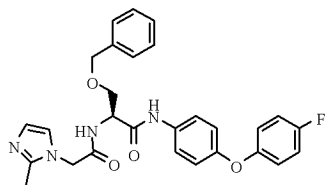
154



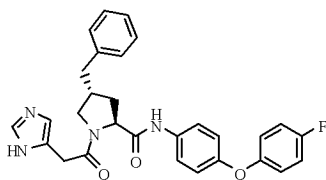
157



160



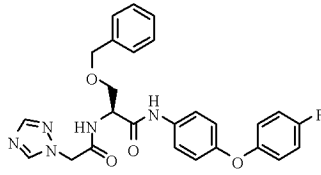
163



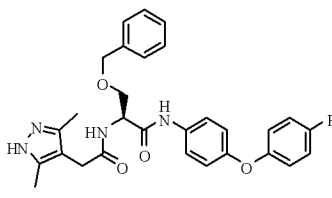
[0291] 表 1

[0292]

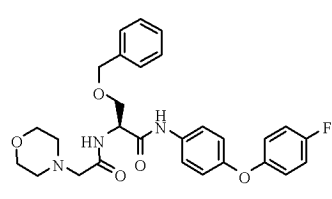
149



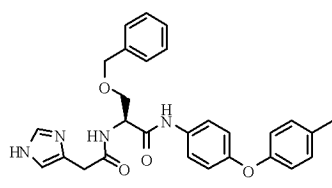
152



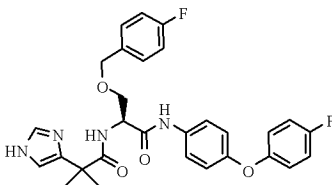
155



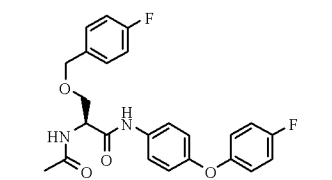
158



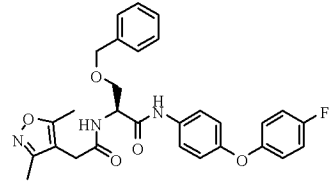
161



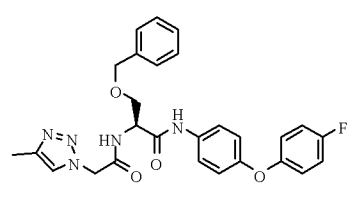
164



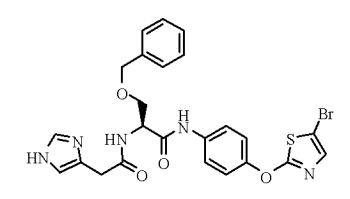
150



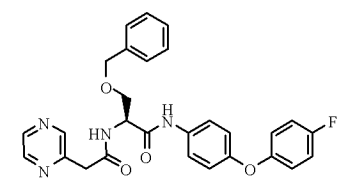
153



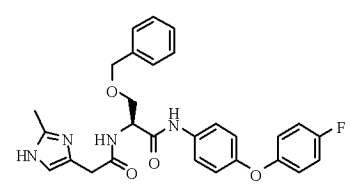
156



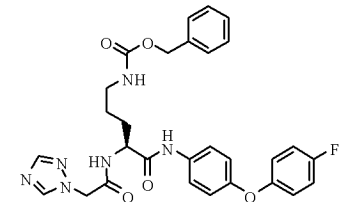
159



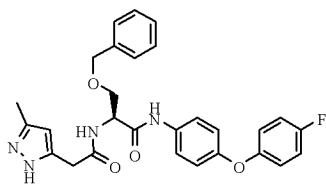
162



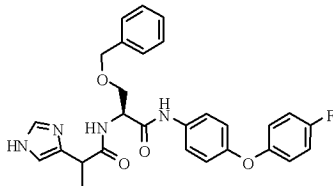
165



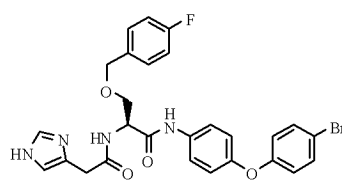
166



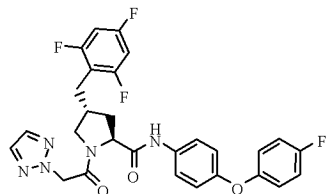
167



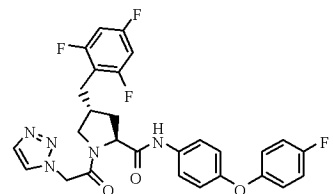
168



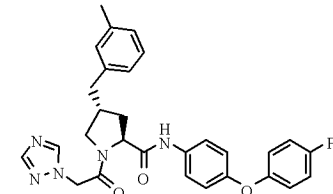
169



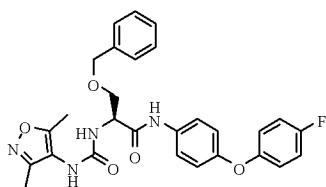
170



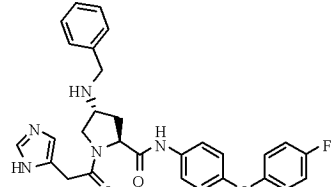
171



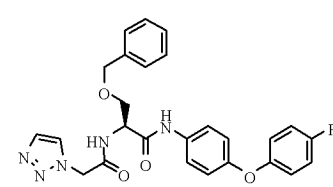
172



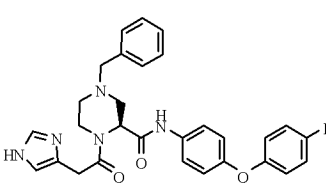
173



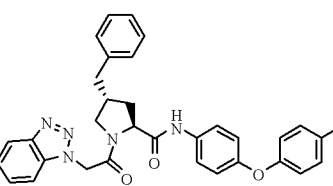
174



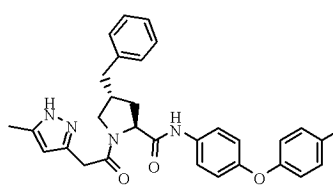
175



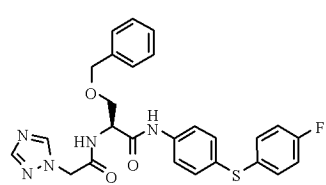
176



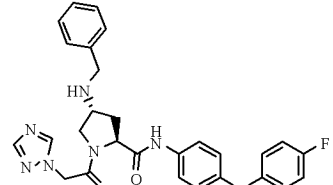
177



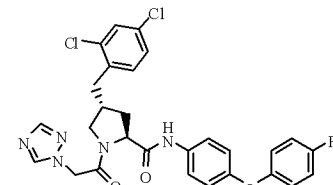
178



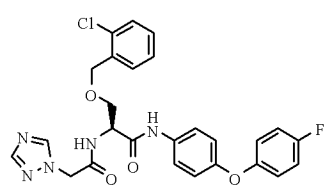
179



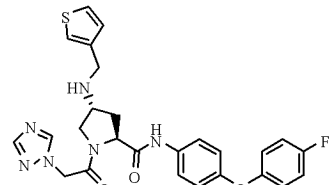
180



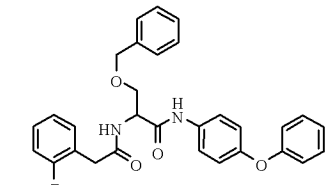
181



182



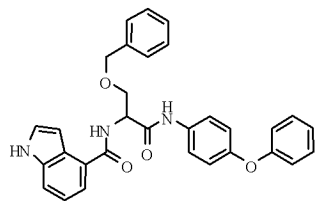
183



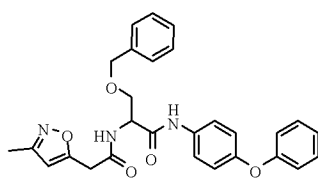
[0293] 表 1

[0294]

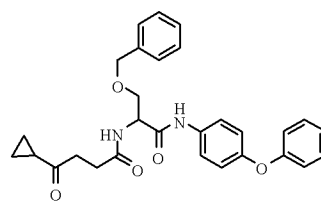
184



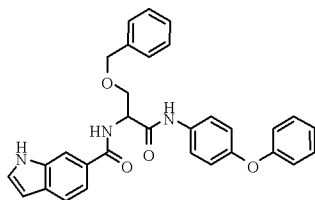
185



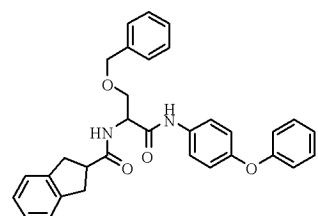
186



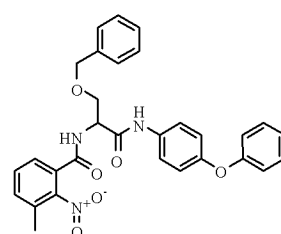
187



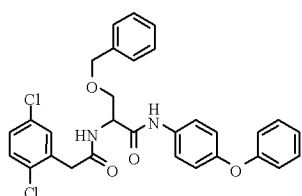
188



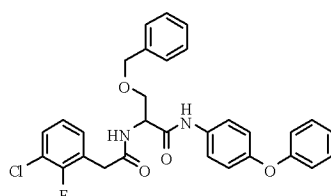
189



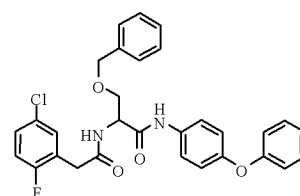
190



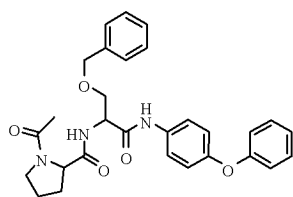
191



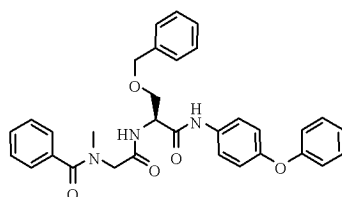
192



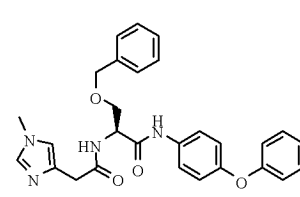
193



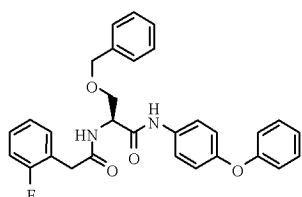
194



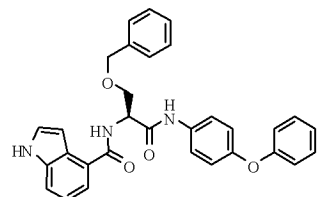
195



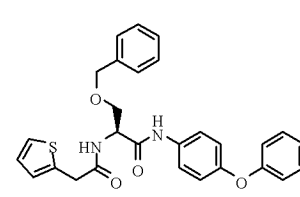
196



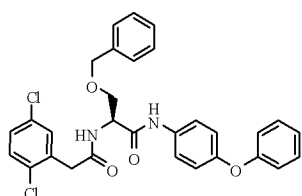
197



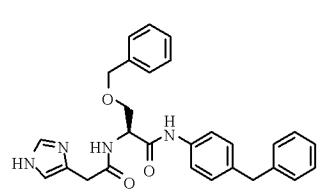
198



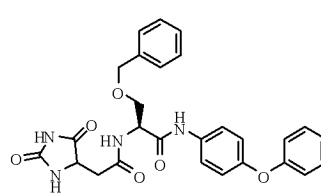
199



200



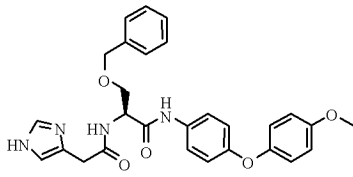
201



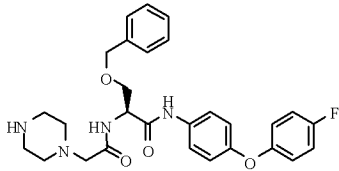
[0295] 表 1

[0296]

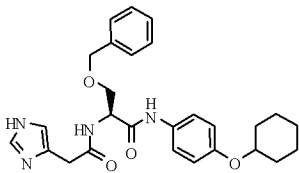
202



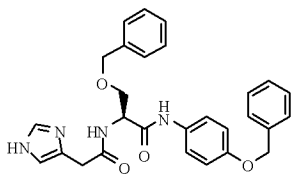
205



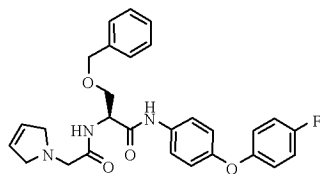
208



211



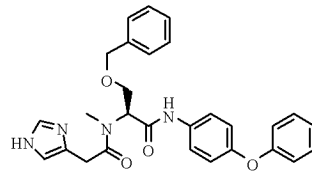
214



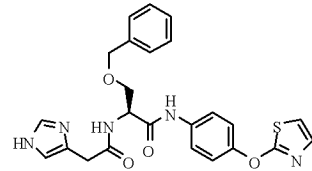
[0297] 表 1

[0298]

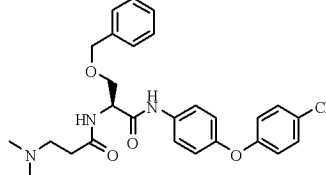
203



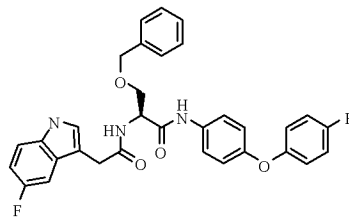
206



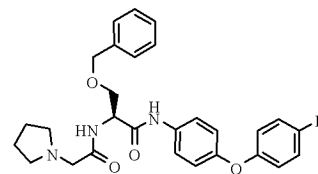
209



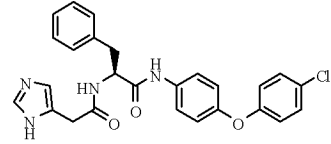
212



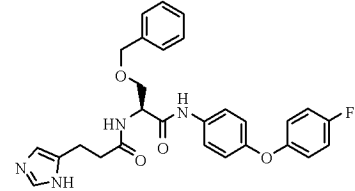
215



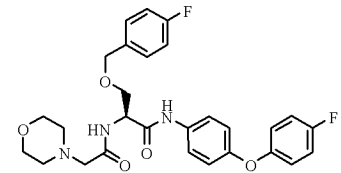
204



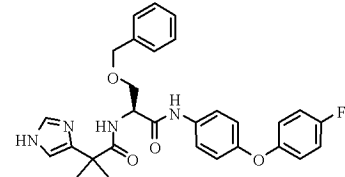
207



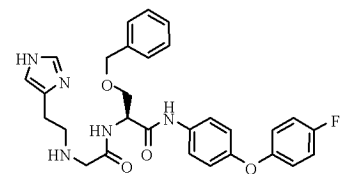
210



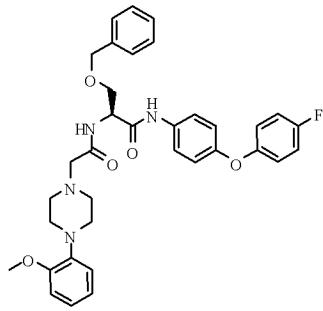
213



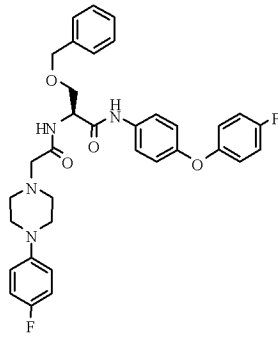
216



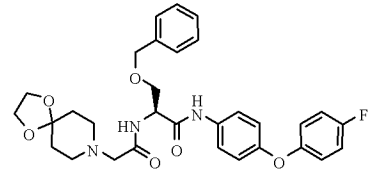
217



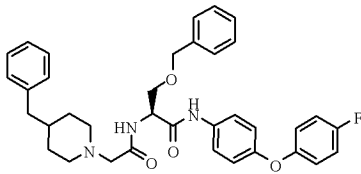
218



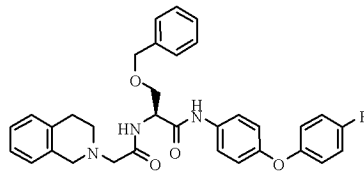
219



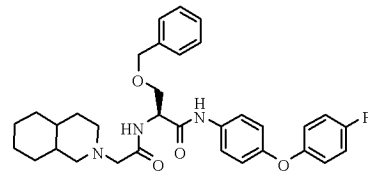
220



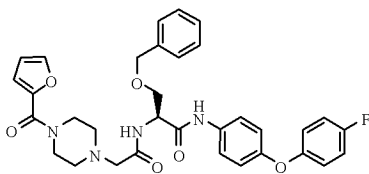
221



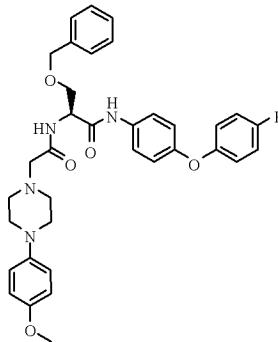
222



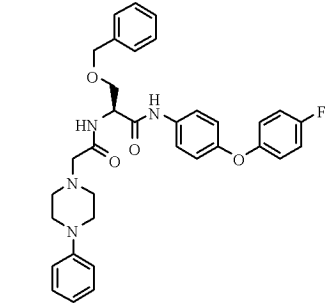
223



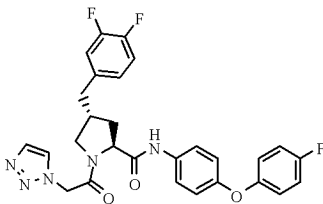
224



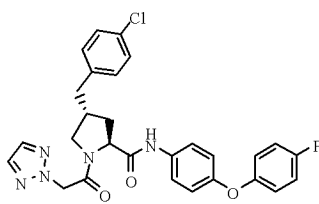
225



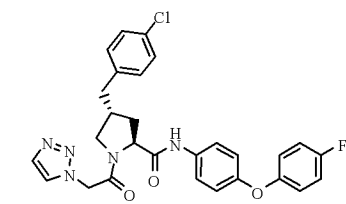
226



227



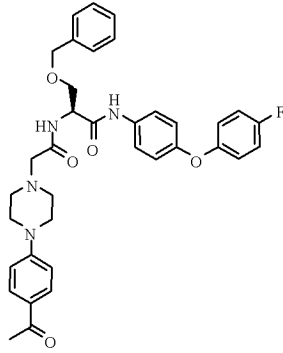
228



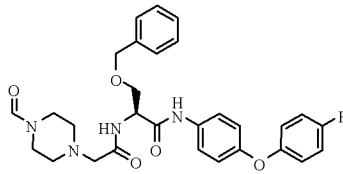
[0299] 表 1

[0300]

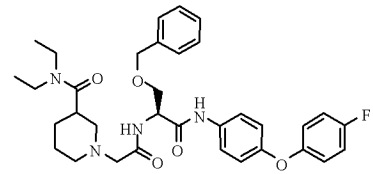
229



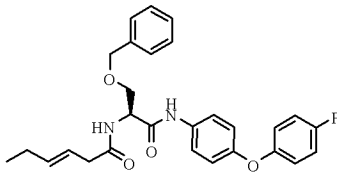
230



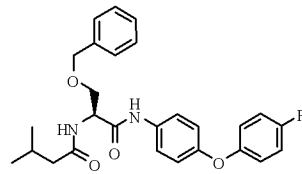
231



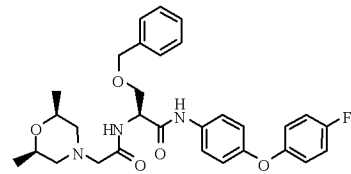
232



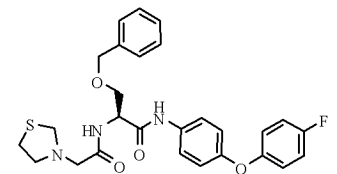
233



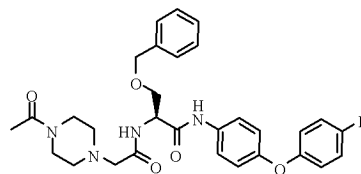
234



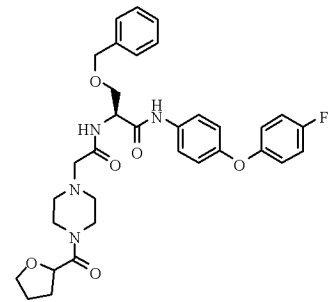
235



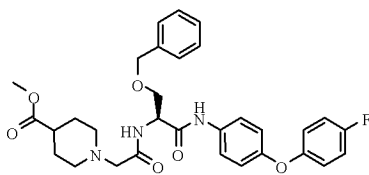
236



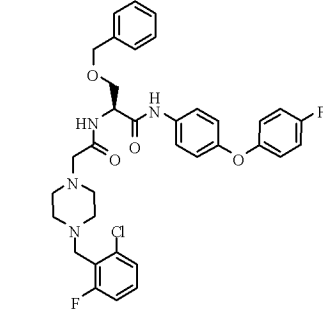
237



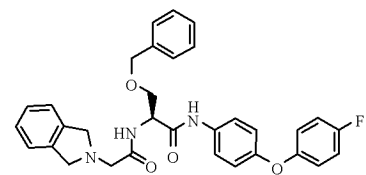
238



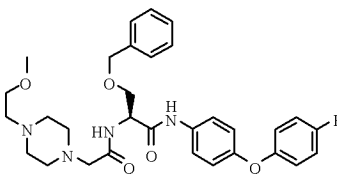
239



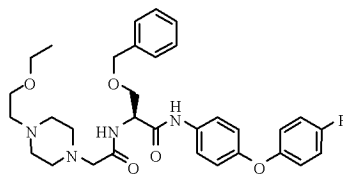
240



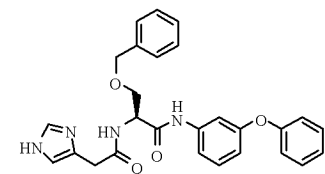
241



242



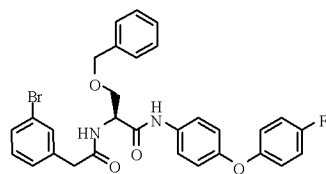
243



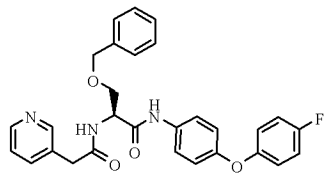
[0301] 表 1

[0302]

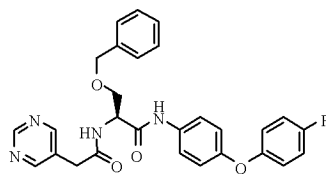
244



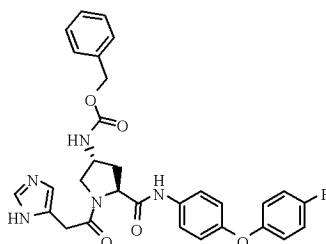
247



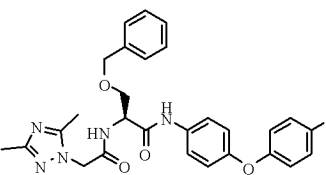
250



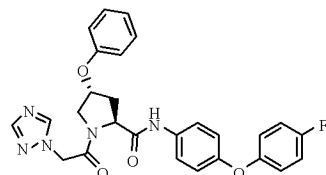
253



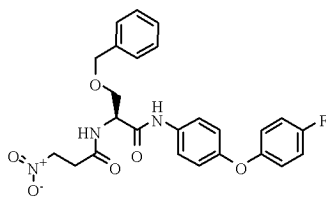
256



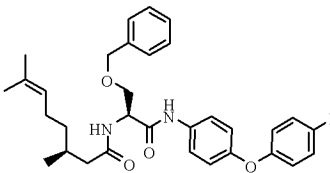
259



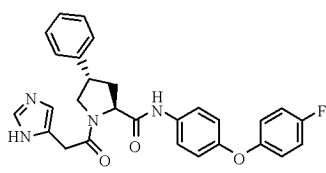
245



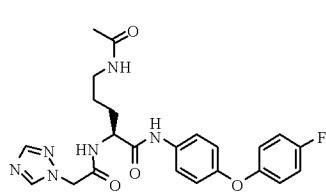
248



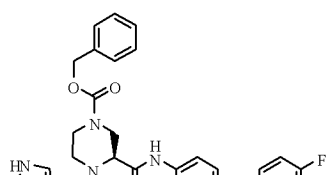
251



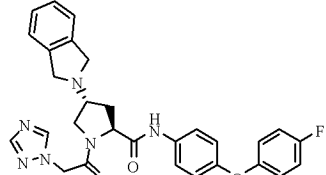
254



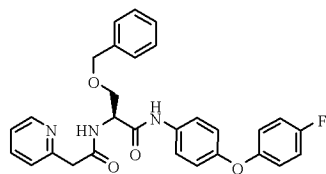
257



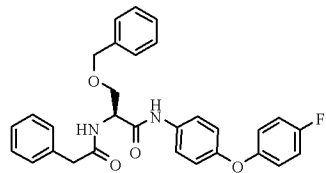
260



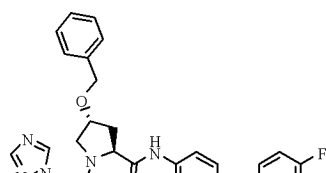
246



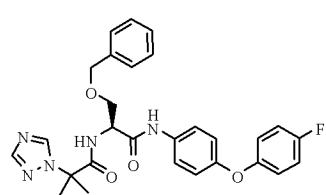
249



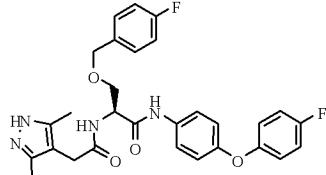
252



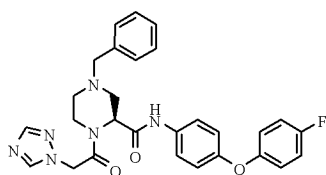
255



258



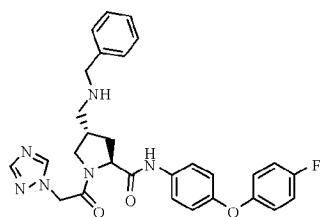
261



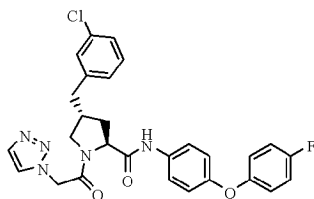
[0303] 表 1

[0304]

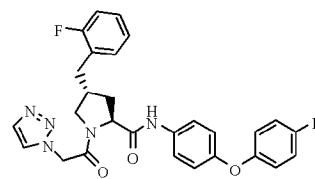
262



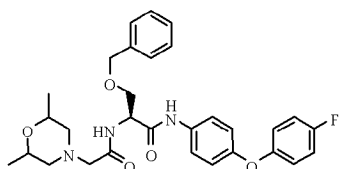
263



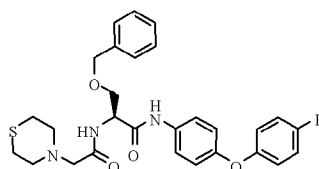
264



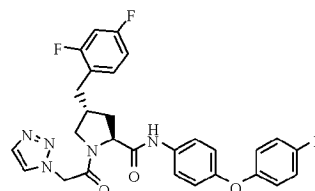
265



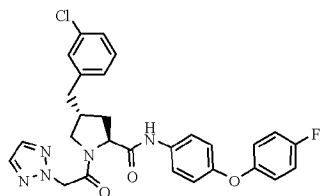
266



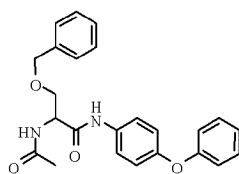
267



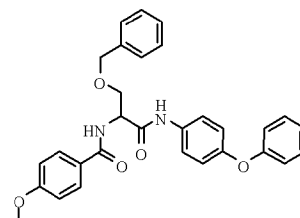
268



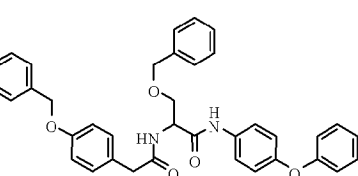
269



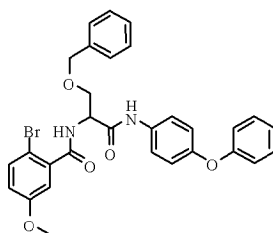
270



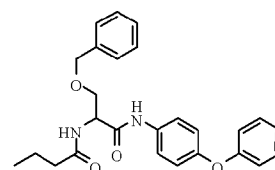
271



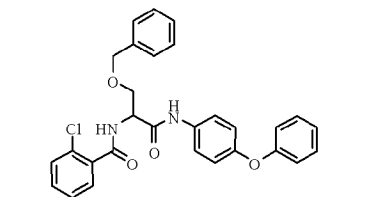
272



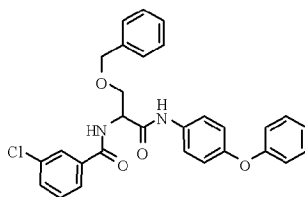
273



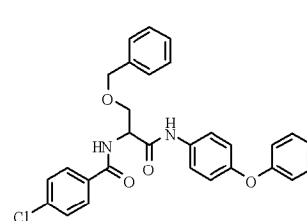
274



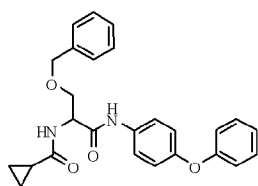
275



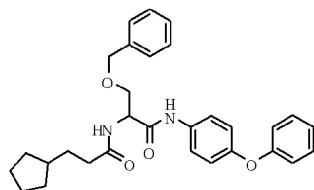
276



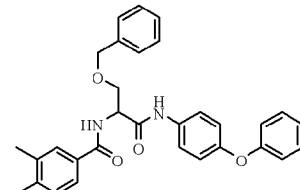
277



278



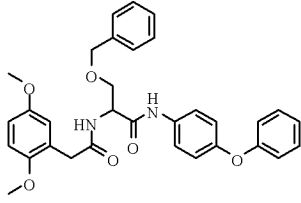
279



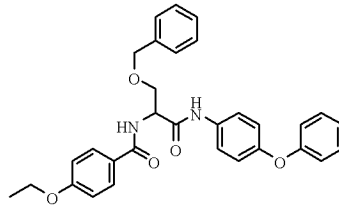
[0305] 表 1

[0306]

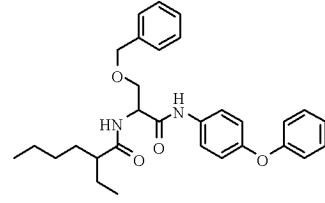
280



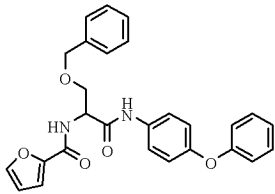
281



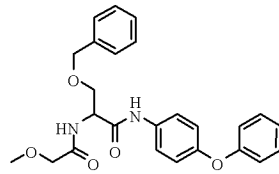
282



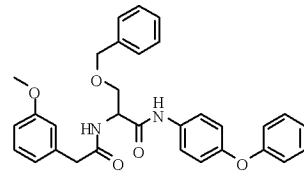
283



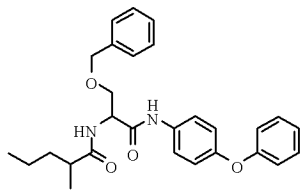
284



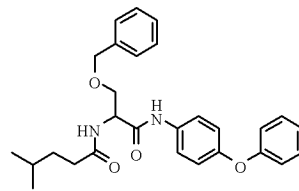
285



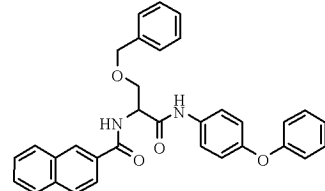
286



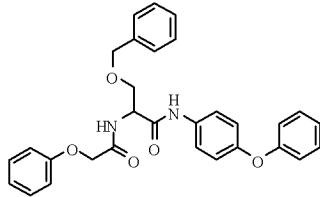
287



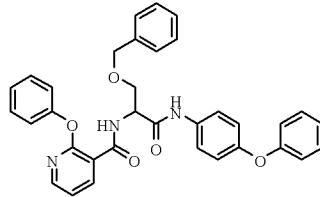
288



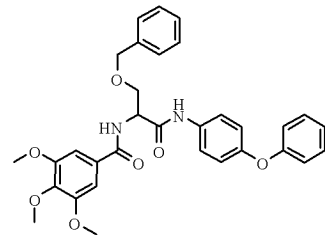
289



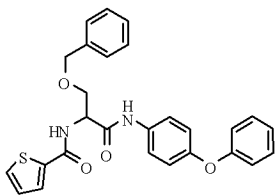
290



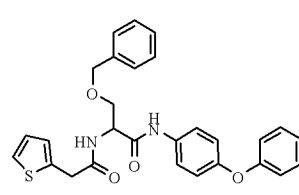
291



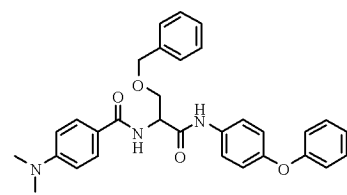
292



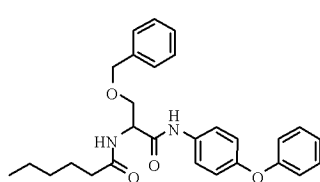
293



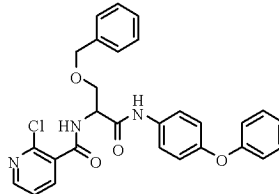
294



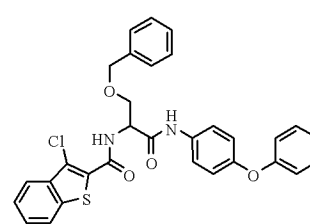
295



296



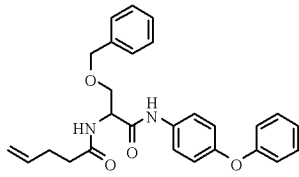
297



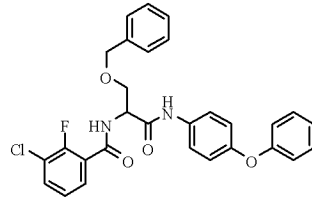
[0307] 表 1

[0308]

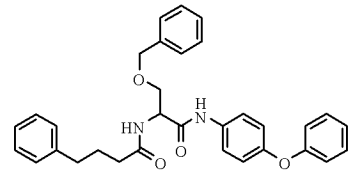
298



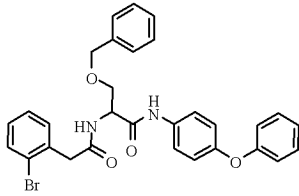
299



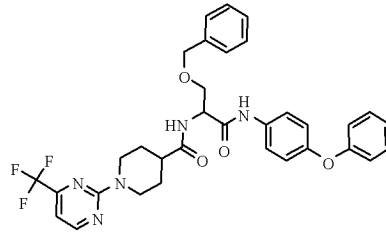
300



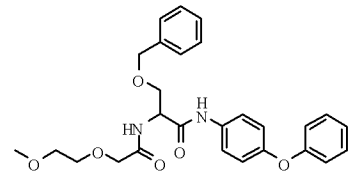
301



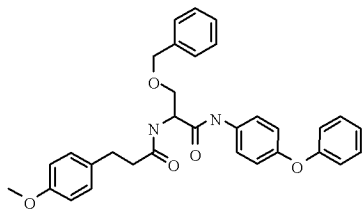
302



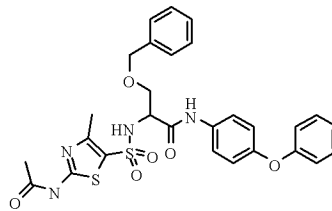
303



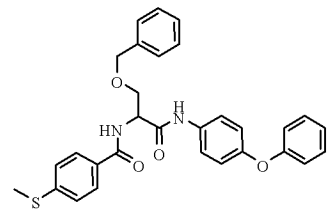
304



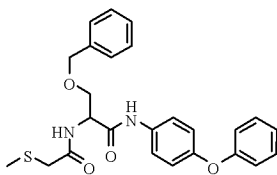
305



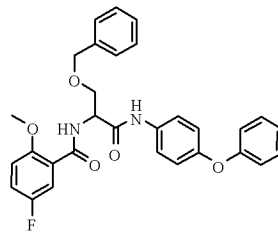
306



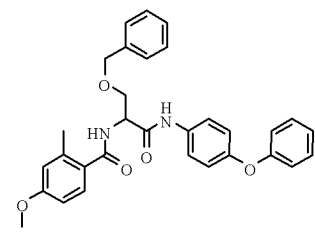
307



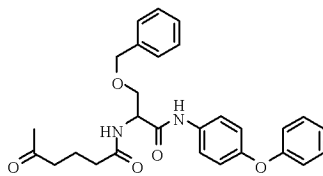
308



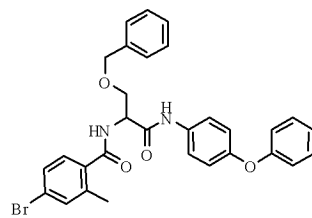
309



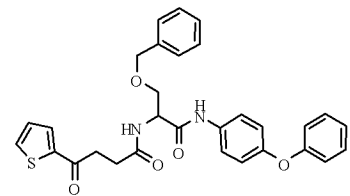
310



311



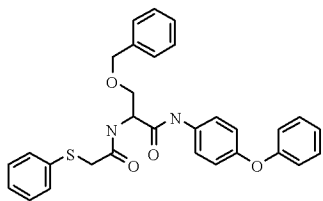
312



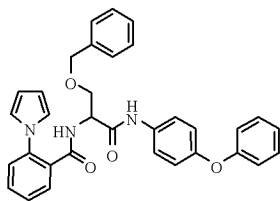
[0309] 表 1

[0310]

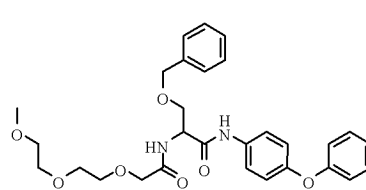
313



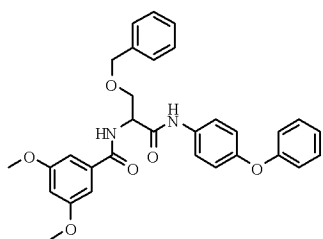
314



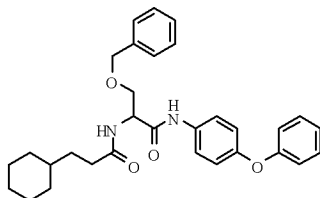
315



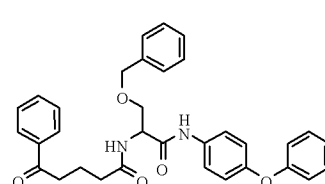
316



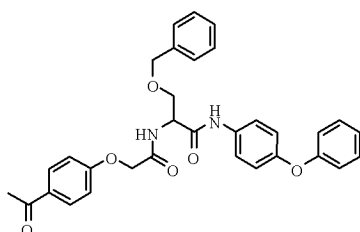
317



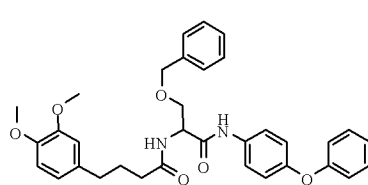
318



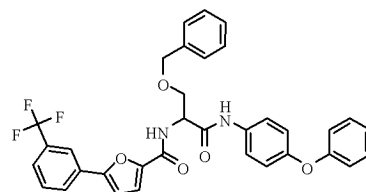
319



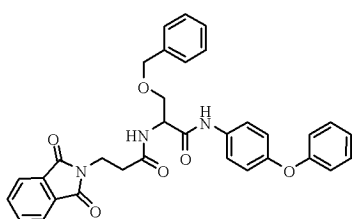
320



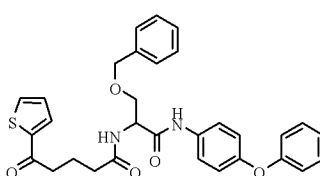
321



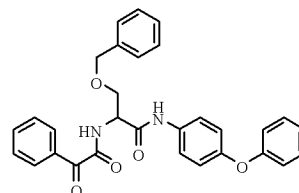
322



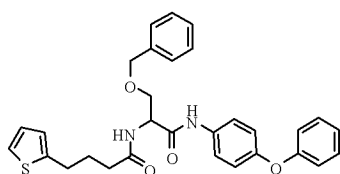
323



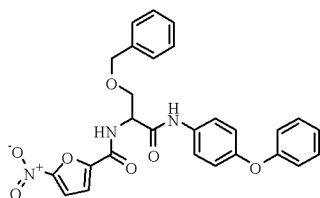
324



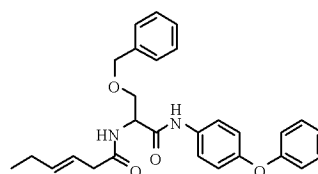
325



326



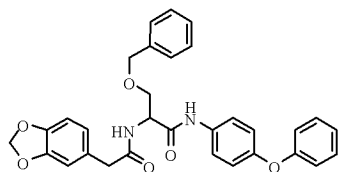
327



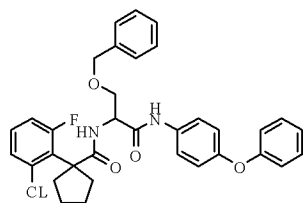
[0311] 表 1

[0312]

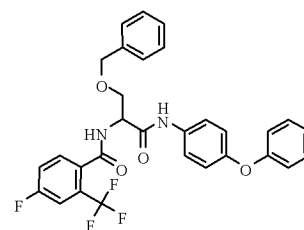
328



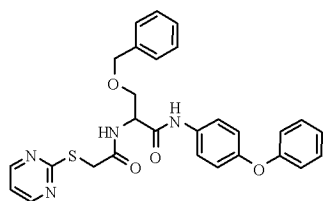
329



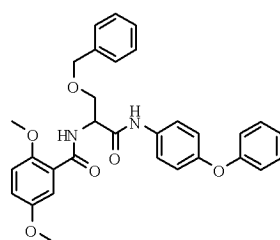
330



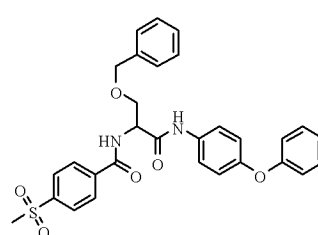
331



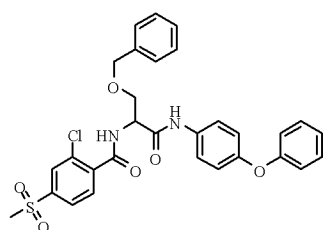
332



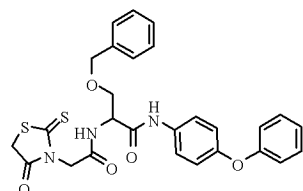
333



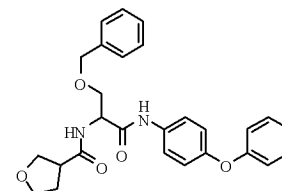
334



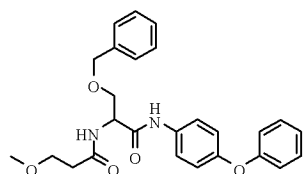
335



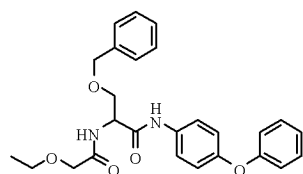
336



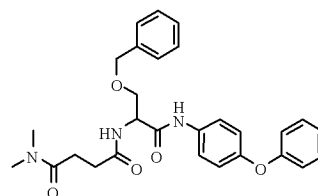
337



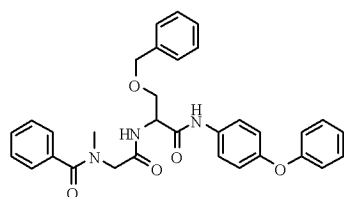
338



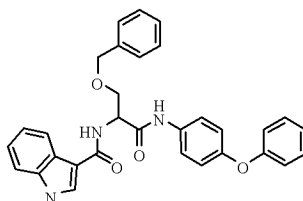
339



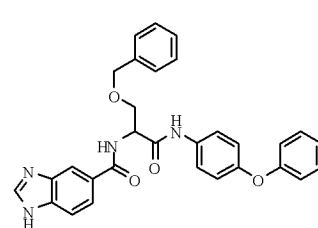
340



341



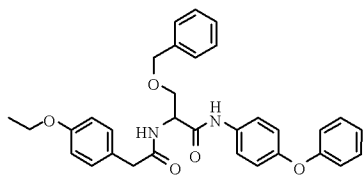
342



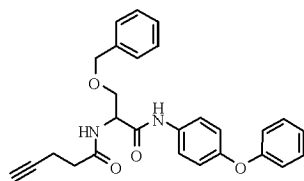
[0313] 表 1

[0314]

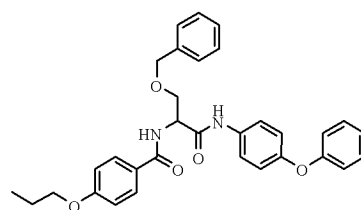
343



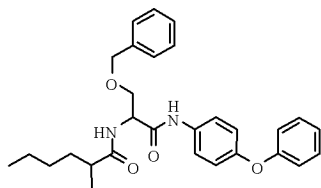
344



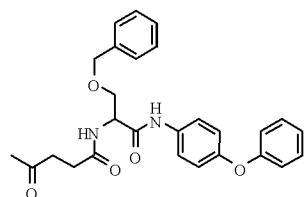
345



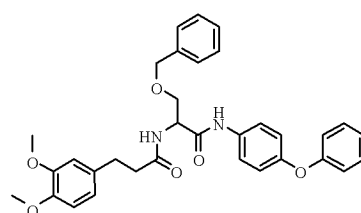
346



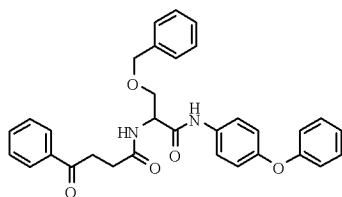
347



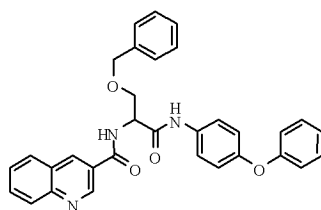
348



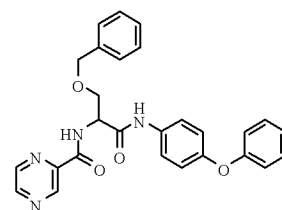
349



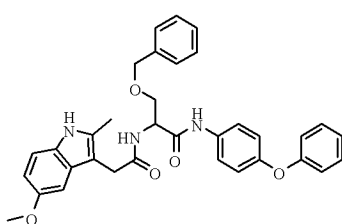
350



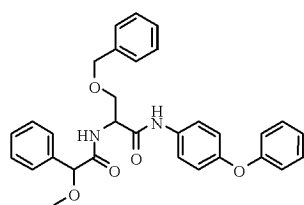
351



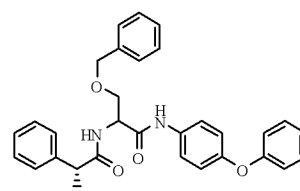
352



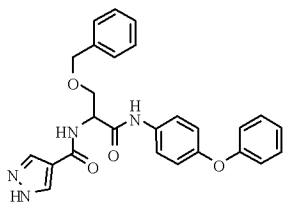
353



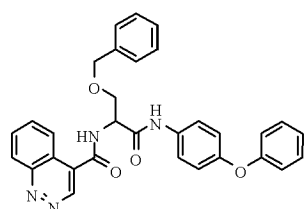
354



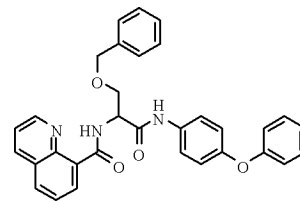
355



356

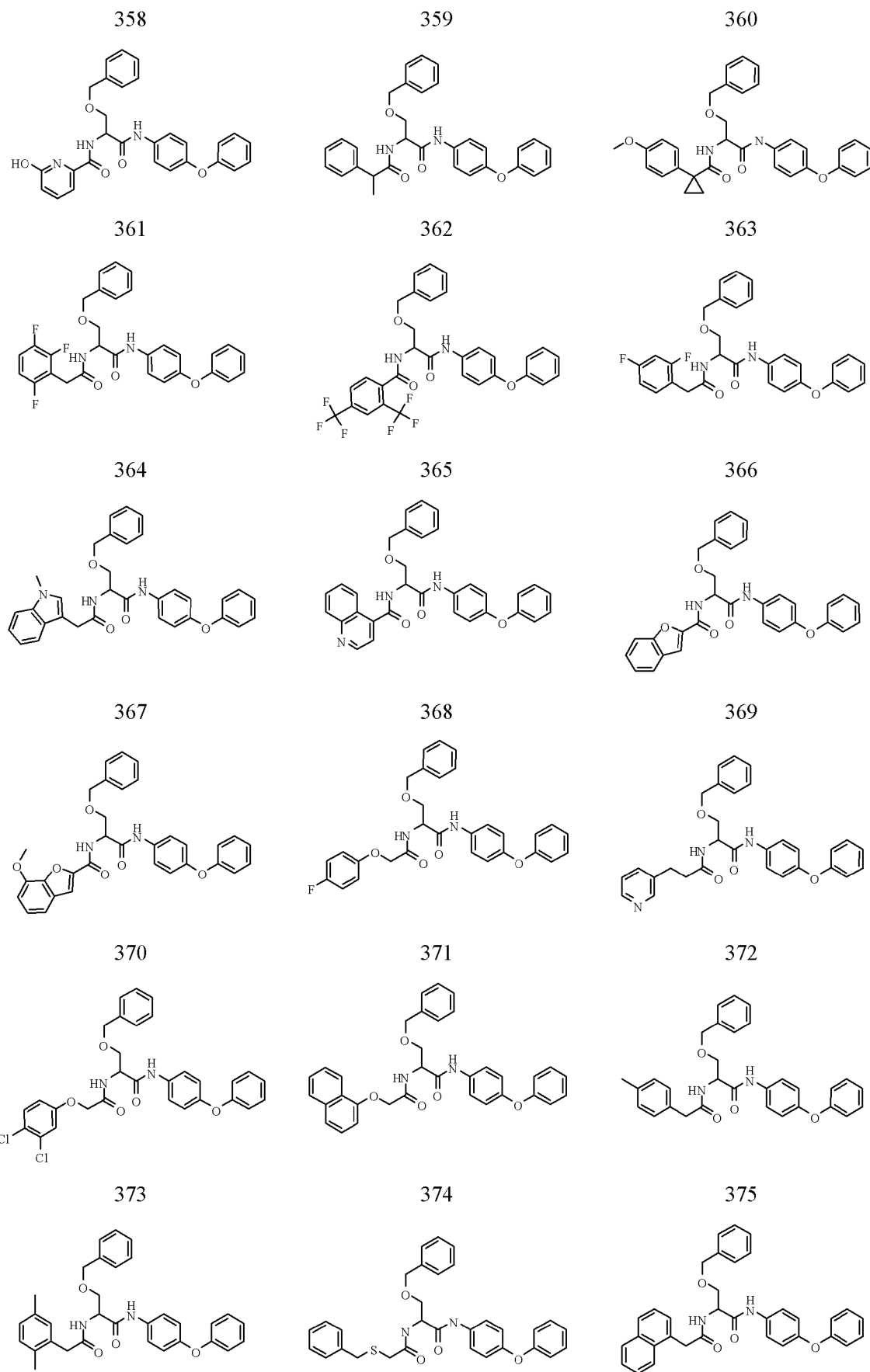


357



[0315] 表 1

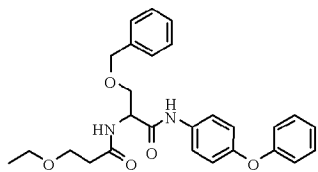
[0316]



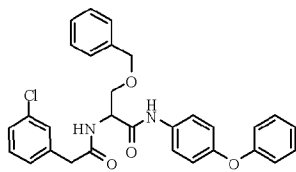
[0317] 表 1

[0318]

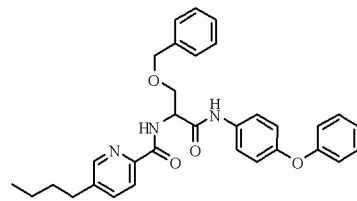
376



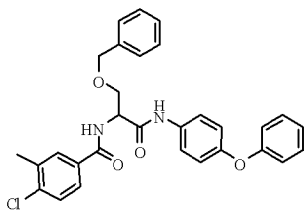
377



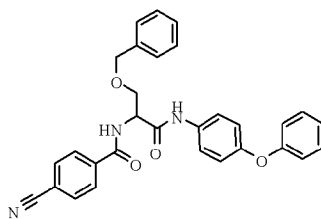
378



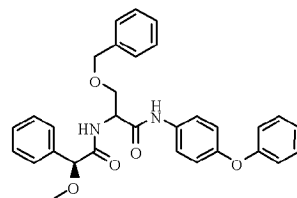
379



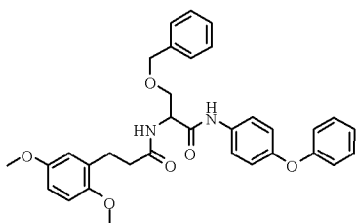
380



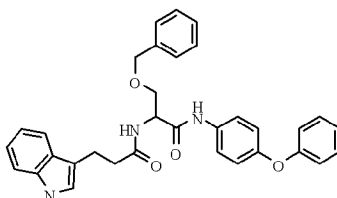
381



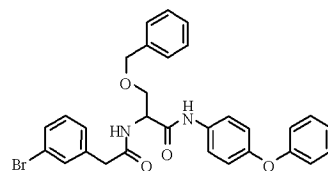
382



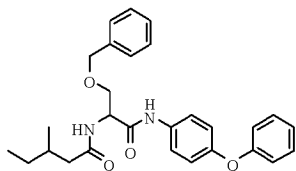
383



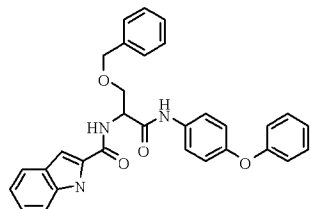
384



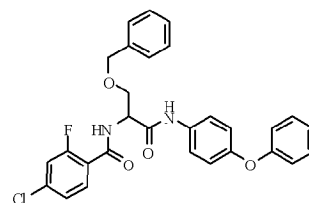
385



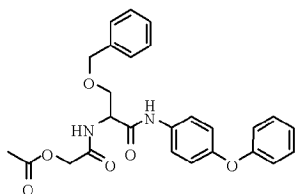
386



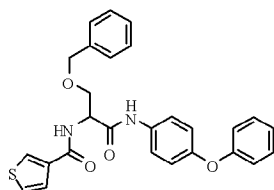
387



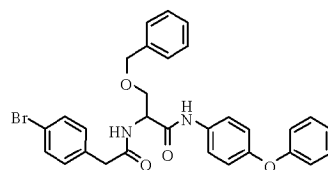
388



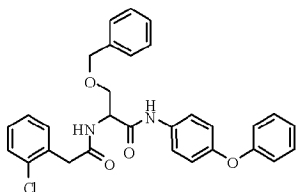
389



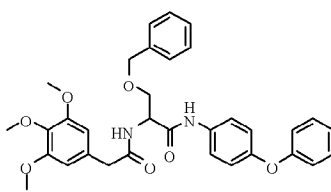
390



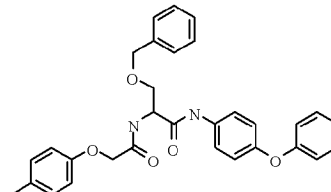
391



392



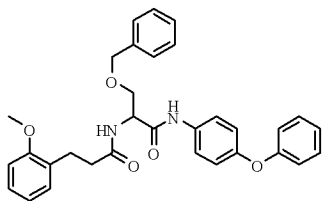
393



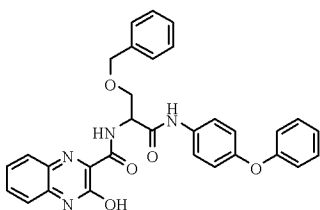
[0319] 表 1

[0320]

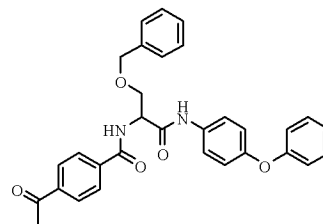
394



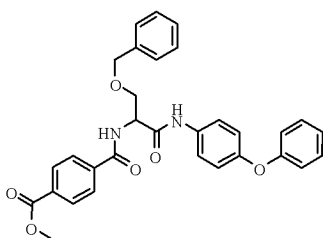
395



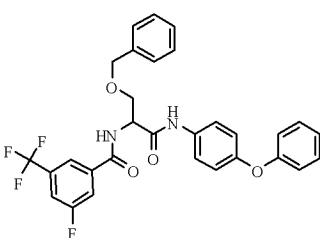
396



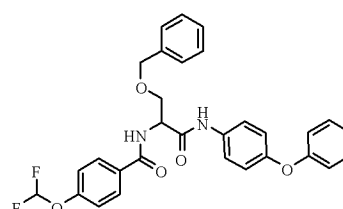
397



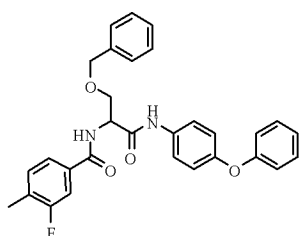
398



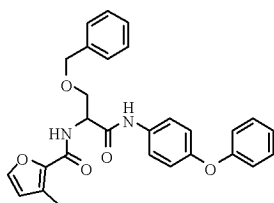
399



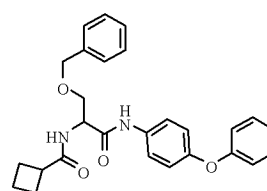
400



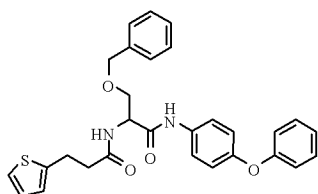
401



402



403



[0321] 本发明的化合物包括整个化合物组或任何连续或非连续编号的化合物亚组或任何单独的化合物。

[0322] 组合物与施用：

[0323] 本发明化合物可通过任何可接受的施用途径施用。可接受的施用路径包括但不限于：颊、皮肤、子宫颈内、鼻窦内 (endosinusal)、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、囊内 (intrabursal)、脑内、脑池内、冠状动脉内、真皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、牙龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内、瘤内、子宫内、血管内、静脉内、鼻内、鼻胃、口服、肠胃外、经皮、硬膜外、直肠、呼吸道 (吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局部、透皮、跨粘膜、经气管、输尿管、尿道和阴道。

[0324] 本发明化合物可以任何可接受的固体、半固体、液体或气体剂型施用。可接受的剂型包括但不限于：气溶胶、霜剂、乳剂、气体、凝胶剂、颗粒剂、搽剂、洗剂、软膏剂、糊剂、粉末剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和片剂。可接受的输送系统包括但不限于：可生物降解植入物 (例如聚 (DL-丙交酯)、丙交酯 / 乙交酯共聚物和丙交酯 / 己内酯共聚物)、胶囊剂、灌洗器、灌

肠剂、吸入器、宫内避孕器、喷雾器、贴片、泵和栓剂。

[0325] 本发明的剂型可仅包含本发明的化合物或者本发明的化合物可与常规的赋形剂、药用载体、佐剂和 / 或其它医用试剂或药用试剂。可接受的赋形剂包括但不限于：(a) 抗粘剂，例如交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉羟乙酸钠、微晶纤维素、淀粉和滑石；(b) 粘合剂，例如纤维素、明胶、羟丙基纤维素、乳糖、麦芽糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、山梨糖醇、淀粉、糖、蔗糖、木糖醇；(c) 包衣，例如纤维素、虫胶和玉米蛋白；(d) 崩解剂，例如纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、微晶纤维素、淀粉羟乙酸钠和淀粉；(e) 填充剂，例如碳酸钙、纤维素、磷酸氢钙、葡萄糖、乳糖、麦芽糖、山梨糖醇和蔗糖；(f) 调味剂；(g) 着色剂；(h) 助流剂，例如硬脂酸钙、胶体二氧化硅、甘油二十二烷酸酯、硬脂酸镁、三硅酸镁、矿物油、聚乙二醇、二氧化硅、淀粉、硬脂酸盐、硬脂酸、滑石、硬脂酰富马酸钠、苯甲酸钠和苯甲酸锌；(i) 润滑剂，例如硬脂酸钙、氢化植物油、硬脂酸镁、矿物油、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、硬脂精、硬脂酸和滑石；以及 (j) 防腐剂，例如三氯叔丁醇、柠檬酸、半胱氨酸、蛋氨酸、对羟苯甲酸甲酯、苯酚、对羟苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、硒、柠檬酸钠、山梨酸、维生素 A、维生素 C 和维生素 E。药用载体包括可溶性聚合物、由不溶性或可生物降解的天然和合成聚合物制成的微粒、微囊、脂蛋白、脂质体和胶束。

[0326] 本发明的药物组合物含有治疗有效量的本发明化合物或其单独的立体异构体或其立体异构体的混合物或其可药用盐，该组合物的其它成分包括一种或多种可药用的赋形剂。通常，本发明的化合物或其单独的立体异构体或其立体异构体的混合物或其可药用盐将占可药用组合物的 1% 至 99% 重量，该组合物的其它成分包括一种或多种可药用赋形剂。典型地，本发明的化合物或其单独的立体异构体或其立体异构体的混合物或其可药用盐将占可药用组合物的 5% 至 75% 重量，该组合物的其它成分包括一种或多种可药用赋形剂。用于制备本发明剂型的方法对本领域技术人员而言是已知的或是明显的，例如见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。

[0327] 本发明化合物的治疗有效量将随多种因素而变化，所述因素包括所述化合物的活性、代谢稳定性、排泄速率和作用持续时间，患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食和种群，化合物的施用模式和时间，组合物中存在的佐剂或其它的治疗活性成分，以及治疗效果所针对的疾病的严重程度。

[0328] 本发明的化合物可以在约 0.1mg 至约 10,000mg 每天的剂量范围内的剂量水平施用至人患者。因此，给体重为约 70 千克的正常成人施用的剂量可在从约 0.15 μ g 至约 150mg 每千克体重每天的范围。典型地，给正常成人施用的剂量为约 3mg 至约 100mg 每千克体重每天。对于特定患者的本发明化合物的最佳剂量可由本领域普通技术人员确定。

[0329] 本发明的化合物可以作为唯一的治疗活性成分单独施用或与一种或多种其它的治疗活性成分和 / 或治疗方法联合施用。可与本发明化合物联合使用的适用于治疗癌症的治疗活性成分和 / 或治疗方法包括但不限于：(a) 拓扑异构酶 I 抑制剂，例如喜树碱、托泊替康、9-硝基喜树碱、9-氨基喜树碱、karenitecin、伊立替康等；(b) 拓扑异构酶 II 抑制剂，例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、表鬼臼毒素衍生物、雷佐生、右雷佐生 (Zinecard) 等；(c) 经典烷化剂，例如 (i) 氮芥，例如二氯乙基二乙胺、环磷酰胺、异磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等；(ii) 氮丙啶，例如噻替派、三亚胺醌、三亚乙基蜜胺等；(iii) 环氧

化物,例如卫康醇、二溴卫矛醇等;(iv) 烷基磺酸烷基酯,例如白消安、硫酸二甲酯等;(v) 亚硝基脲,例如氯乙基亚硝基脲、BCNU、CCNU(环己亚硝基脲)、甲基-CCNU(甲基环己亚硝基脲)、链脲菌素、氯脲霉素等;(vi) 烷化剂-类固醇甾合物,例如泼尼莫司汀(苯丁酸氮芥-强的松龙)、雌氮芥(降氮芥-雌二醇)等;(d) 非经典烷化剂,例如甲基苄肼、达卡巴嗪、六甲蜜胺、五甲蜜胺、替莫唑胺等;(e) 其他 DNA 损伤剂/结合剂,例如顺铂类,例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、博莱霉素等;(f) 抗生素,例如放线菌素 D、光辉霉素、丝裂霉素 C 等;(g) 葱环类/葱二酮类,例如柔红霉素、阿霉素、表柔比星、去甲氧柔红霉素等;(h) 抗代谢剂,例如(i) 叶酸拮抗剂,例如甲氨喋呤、依达曲沙、甲氧苄氨嘧啶、诺拉曲塞、雷替曲塞(Tomudex)、羟基脲等;及(ii) 核酸类似物,例如 5-氟尿嘧啶、呋氟尿嘧啶、卡培他滨、氟铁龙、恩尿嘧啶、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖)、5-氮杂胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁等;(i) 核糖核酸相关剂,例如反义 DNA、反义 RNA、反义 DNA/RNA 杂种、核酶等;(j) 辐射,例如紫外线等;(k) 长春花生物碱,例如长春新碱、长春碱等;(l) 具有可能或可能不涉及 DNA 损伤的作用机理的其它抗癌药物;(m) 紫杉烷类,如 axel、多西紫杉醇(docetaxel)、tesetaxel、欧塔紫杉醇(ortataxel)、ARG100 等;(n) 酶,例如 L-天冬酰胺酶等;(o) 天然产物;(p) 其它剂,例如激酶抑制剂、伊马替尼等;(q) 米托坦;(r) 氨鲁米特;(s) 激素和拮抗剂,例如己烯雌酚、炔雌醇、他莫西芬、阿那曲唑、丙酸睾酮、氟羟甲睾酮、氟他米特、亮丙瑞林、强的松、己酸羟孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮等;(t) 伊沙匹隆;(u) 埃博霉素(epothilonesan);(v) 靶向微管蛋白的血管破坏剂(例如 OXi4503、CYT997、BNC-105、MPC-6827、吡地布林、克林布林、德尼布林、tosbretabulin、plinabulin、E7974 和 ABT751);(w) 5-氟尿嘧啶;(x) 生物学应答调节剂,例如干扰素- α 、白细胞介素等;及(y) 抗体(例如 VEGF-trap(aflibercept))、与微管蛋白活性药物缀合的抗体,例如曲妥单抗-DM1、SAR-3419、brentuximab vedotin、MEDI-547、BIIB-015 和 huN901-DM1。

[0330] 在另一个实施方案中,可适用于与本发明化合物组合使用的治疗活性成分和/或治疗包括但不限于:本发明化合物可以作为唯一的治疗活性成分单独施用或与一种或多种其它的治疗活性成分和/或治疗方法联合施用。可与本发明化合物联合使用的适用于治疗癌症的治疗活性成分和/或治疗方法包括但不限于:(a) 拓扑异构酶 I 抑制剂,例如喜树碱、托泊替康、9-硝基喜树碱、9-氨基树碱、karenitecin、伊立替康等;(b) 拓扑异构酶 II 抑制剂,例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、表鬼臼毒素衍生物、雷佐生、右雷佐生(Zinecard)等;(c) 经典烷化剂,例如(i) 氮芥,例如二氯乙基二乙胺、环磷酰胺、异磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等;(ii) 氮丙啶,例如噻替派、三亚胺醌、三亚乙基蜜胺等;(iii) 环氧化物,例如卫康醇、二溴卫矛醇等;(iv) 烷基磺酸烷基酯,例如白消安、硫酸二甲酯等;(v) 亚硝基脲,例如氯乙基亚硝基脲、BCNU、CCNU(环己亚硝基脲)、甲基-CCNU(甲基环己亚硝基脲)、链脲菌素、氯脲霉素等;(vi) 烷化剂类固醇甾合物,例如泼尼莫司汀(苯丁酸氮芥-强的松龙)、雌氮芥(降氮芥-雌二醇)等;(d) 非经典烷化剂,例如甲基苄肼、达卡巴嗪、六甲蜜胺、五甲蜜胺、替莫唑胺等;(e) 其他 DNA 损伤剂/结合剂,例如顺铂类,例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、博莱霉素等;(f) 抗生素,例如放线菌素 D、光辉霉素、丝裂霉素 C 等;(g) 葱环类/葱二酮类,例如柔红霉素、阿霉素、表柔比星、去甲氧柔红霉素等;(h) 抗代谢剂,例如(i) 叶酸拮抗剂,例如甲氨喋呤、依达曲沙、甲氧苄氨嘧啶、诺拉曲塞、雷替曲塞(Tomodex)、羟基脲等;及(ii) 核酸类似物,例如 5-氟尿嘧啶、呋氟尿嘧啶、卡培他滨、氟铁龙、恩尿嘧啶、阿

糖胞苷（胞嘧啶阿拉伯糖）、5-氮杂胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁等；(i) 核糖核酸相关剂，例如反义 DNA、反义 RNA、反义 DNA/RNA 杂种、核酶等；(j) 辐射，例如紫外线等；(k) 长春花生物碱，例如长春新碱、长春碱等；(l) 具有可能或可能不涉及 DNA 损伤的作用机理的其它抗癌药物；(m) 紫杉烷类、如 axel、多西紫杉醇 (docetaxel)、tesetaxel、欧塔紫杉醇、ARG100 等；(n) 酶，例如 L-天冬酰胺酶等；(o) 天然产物；(P) 其它剂，例如激酶抑制剂、伊马替尼等；(q) 米托坦；(r) 氨鲁米特；(s) 激素和拮抗剂，例如己烯雌酚、炔雌醇、他莫西芬、阿那曲唑、丙酸睾酮、氟羟甲睾酮、氟他米特、亮丙瑞林、强的松、己酸羟孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮等；(t) 伊沙匹隆；(u) 埃博霉素 (epothilonesan)；(v) 靶向微管蛋白的血管破坏剂（例如 OXi4503、CYT997- α 、BNC-105、MPC-6827、吡地布林、克林布林、德尼布林、tosbretabulin、plinabulin、E7974 和 ABT751）；(w) 5-氟尿嘧啶；(x) 生物学应答调节剂，例如干扰素、白细胞介素等；及 (y) 抗体（例如 VEGF-trap (aflibercept)）、与微管蛋白活性药物缀合的抗体，例如曲妥单抗 -DM1、SAR-3419、brentuximab vedotin、MEDI-547、BIIB-015 和 huN901-DM1。

[0331] 在另一个实施方案中，可与本发明化合物联合使用的适用于治疗癌症的治疗活性成分和 / 或治疗方法包括但不限于：(a) 拓扑异构酶 I 抑制剂，例如喜树碱、托泊替康、9-硝基喜树碱、9-氨基喜树碱、karenitecin、伊立替康等；(b) 拓扑异构酶 II 抑制剂，例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、表鬼臼毒素衍生物、雷佐生、右雷佐生 (Zinecard) 等；(c) 经典烷化剂，例如 (i) 氮芥，例如二氯乙基二乙胺、环磷酰胺、异磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等；(ii) 氮丙啶，例如噻替派、三亚胺醌、三亚乙基蜜胺等；(iii) 环氧化物，例如卫康醇、二溴卫矛醇等；(iv) 烷基磺酸烷基酯，例如白消安、硫酸二甲酯等；(v) 亚硝基脲，例如氯乙基亚硝基脲、BCNU、CCNU（环己亚硝脲）、甲基 -CCNU（甲基环己亚硝脲）、链脲菌素、氯脲霉素等；(vi) 烷化剂 - 类固醇甾合物，例如泼尼莫司汀（苯丁酸氮芥 - 强的松龙）、雌氮芥（降氮芥 - 雌二醇）等；(d) 非经典烷化剂，例如甲基苄肼、达卡巴嗪、六甲蜜胺、五甲蜜胺、替莫唑胺等；(e) 其他 DNA 损伤剂 / 结合剂，例如顺铂类，例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、博来霉素等；(f) 抗生素，例如放线菌素 D、光辉霉素、丝裂霉素 C 等；(g) 葱环类 / 葱二酮类，例如柔红霉素、阿霉素、表柔比星、去甲氧柔红霉素等；(h) 抗代谢剂，例如 (i) 叶酸拮抗剂，例如甲氨喋呤、依达曲沙、甲氧苄氨嘧啶、诺拉曲塞、雷替曲塞 (Tomudex)、羟基脲等；及 (ii) 核酸类似物，例如 5-氟尿嘧啶、呋氟尿嘧啶、卡培他滨、氟铁龙、恩尿嘧啶、阿糖胞苷（胞嘧啶阿拉伯糖）、5-氮杂胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁等；(i) 核糖核酸相关剂，例如反义 DNA、反义 RNA、反义 DNA/RNA 杂种、核酶等；(j) 辐射，例如紫外线等；(k) 酶，例如 L-天冬酰胺酶等；(l) 天然产物；(m) 其它剂，例如激酶抑制剂、伊马替尼等；(n) 米托坦；(o) 氨鲁米特；(p) 激素和拮抗剂，例如己烯雌酚、炔雌醇、他莫西芬、阿那曲唑、丙酸睾酮、氟羟甲睾酮、氟他米特、亮丙瑞林、强的松、己酸羟孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮等；(q) 伊沙匹隆；(r) 埃博霉素 (epothilonesan)；(s) 靶向微管蛋白的血管破坏剂（例如 OXi4503、CYT997、BNC-105、MPC-6827、吡地布林、克林布林、德尼布林、tosbretabulin、plinabulin、E7974 和 ABT751）；(t) 5-氟尿嘧啶；(u) 生物学应答调节剂，例如干扰素、白细胞介素等；及 (v) 抗体（例如 VEGF-trap (aflibercept)）、与微管蛋白活性药物缀合的抗体，例如曲妥单抗 -DM1、SAR-3419、brentuximab vedotin、MEDI-547、BIIB-015 和 huN901-DM1。

[0332] 在另一个实施方案中,可与本发明化合物联合使用的适用于治疗癌症的治疗活性成分和 / 或治疗方法包括但不限于:(a) 拓扑异构酶 I 抑制剂;(b) 拓扑异构酶 II 抑制剂;(c) 经典烷化剂;(d) 非经典烷化剂;(e) 其他 DNA 损伤剂 / 结合剂;(f) 抗生素;(g) 生物反应调节剂;(h) 抗体;(i) 核糖核酸相关剂;(j) 辐射;(k) 酶;(L) 天然产物;(m) 激酶抑制剂;(n) 米托坦;(o) 氨鲁米特;(p) 激素和拮抗剂;(q) 伊沙匹隆;(r) 埃博霉素;及 (s) 5- 氟尿嘧啶。在另一个实施方案中,可与本发明化合物联合使用的适用于治疗癌症的的治疗活性成分和 / 或治疗方法包括但不限于:紫杉烷类(如紫杉醇、多西紫杉醇、tesetaxel、欧塔紫杉醇和 ARG100)、靶向微管蛋白的血管破坏剂(例如 OXi4503、CYT997、BNC-105、MPC-6827、吡地布林、克林布林、德尼布林、tosbretabulin、plinabulin、E7974 和 ABT751)、长春新碱、长春碱,伊沙匹隆、5- 氟尿嘧啶和埃博霉素。

[0333] 在另一个实施方案中,可与本发明化合物联合使用的适用于治疗癌症的治疗活性成分和 / 或治疗方法包括但不限于:紫杉醇、多西紫杉醇和长春新碱。

[0334] 适合于与本发明化合物联合使用的其它剂公开于:“Cancer Chemotherapy and Biotherapy:Principles and Practice”, 第三版, B. A. Chabner 和 D. L. Longo 编辑, 2001, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, U. S. A. ;P. Calabresi 和 B. A. Chabner, “Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics” 中的 “Chemotherapy of Neoplastic Diseases”, 第 10 版, J. g. Hardman 和 L. E. Limbird 编辑, 2001, McGraw-Hill, New York, USA, 第 1381-1388 页;以及 B. A. Chabner, D. P. Ryan, L. Paz-Ares, R. Garcia-Carbonero 和 P. Calabresi, “Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics” 中的 “Antineoplastic Agents”, 第 10 版, J. g. Hardman 和 L. E. Limbird 编辑, 2001, McGraw-Hill, New York, USA, 第 1389-1459 页。

[0335] 本发明化合物可通过任何施用方法施用至患者,可单独施用或与上述的用于治疗疾病、病症或综合症的其他治疗活性成分和 / 或治疗方法联合施用。在另一个实施方案中,被治疗的疾病是癌症,被施用的化合物是单独或与上述的其他治疗活性成分和 / 或治疗方法联合的式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物或其可药用盐。在上述实施方案中可被治疗的癌症的非限制性实例包括但不限于: NSCLC、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、头颈部癌、胃癌、胃腺瘤、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、睾丸癌、恶性肿瘤(例如横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤、成神经细胞瘤)。

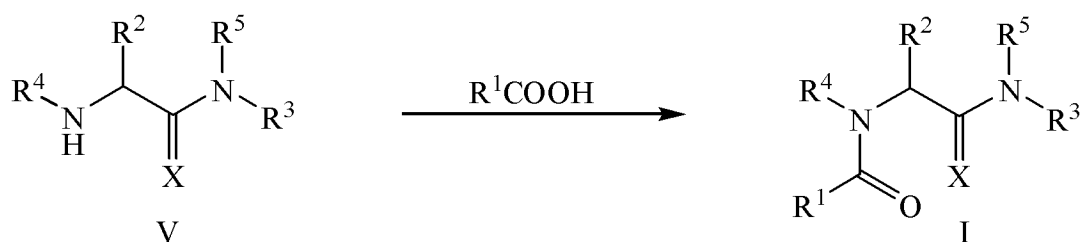
[0336] 含有式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物或其可药用盐的代表性的药物制剂在如下药物组合物实例中被描述。

[0337] 化学:

[0338] 式 I 的化合物可按照如流程 1 中的过程制备:

[0339] 流程 1

[0340]



[0341] 其中 X、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中的每个如发明概述中对于式 I 所定义。

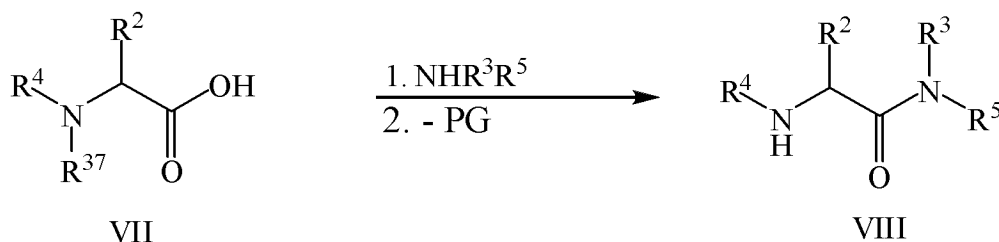
[0342] 式 II、III 和 IV 的化合物可通过类似流程中的过程制备。

[0343] 流程 1 描述了式 I 的化合物的一般制备过程, 其中将式 V 的化合物与式 R¹COOH 的羧酸反应。该反应在合适的偶联剂和合适的碱存在下、在合适的非质子溶剂中、于室温到回流温度下进行, 并且反应完全需 0.25 至 20 小时, 所述偶联剂例如二环己基碳二亚胺 (DCC)、二异丙基碳二亚胺 (DIC)、1-苯并三唑 (BTA)、1-环己基-3-(2-吗啉基乙基) 碳二亚胺二乙基磷酸盐 (BDP)、1-(3-二甲氨基丙基-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (EDC)、苯并三唑-1-基-氧基三(二甲氨基) 磷六氟磷酸盐 (BOP)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲 (HBTU)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU) 等, 优选 HATU; 所述碱例如二异丙基乙基胺 (DIEA)、N-甲基吗啉 (NMM)、N-甲基哌啶、哌啶、三丁胺 (TBA)、三乙胺 (TEA)、三甲胺 (TMA) 等, 优选 DIEA; 所述非质子溶剂例如丙酮、乙腈 (ACN)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、乙酸乙酯 (EA)、甲基乙基酮 (MEK)、四氢呋喃 (THF) 等, 优选 DMF。根据流程 1 制备式 I 的化合物的过程在下文实施例 1、2 和 13 中详细描述。

[0344] 式 V 的化合物 (其中 X 为 O) 可按照如流程 2 中的方法制备:

[0345] 流程 2

[0346]



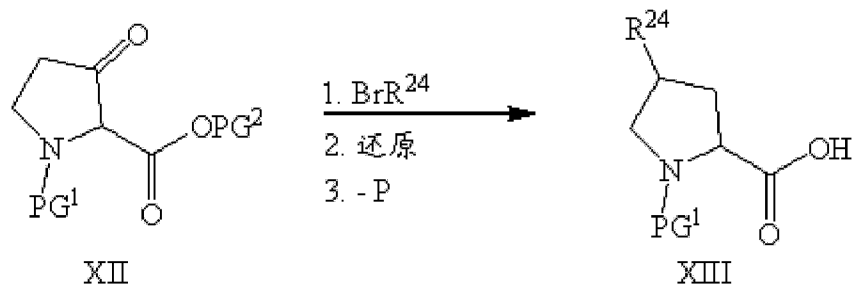
[0347] 其中 R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R³⁷ 中的每个如发明概述中对于式 II 化合物所定义。

[0348] 流程 2 描述了其中 X 为 O (式 VIII) 的式 V 化合物的一般制备过程, 其中将式 VII 的化合物与式 NHR³R⁵ 的胺反应, 然后当 R³⁷ 为氮保护基团时进行脱保护步骤。与胺的反应在合适的偶联剂和合适的碱存在下、在合适的非质子溶剂中、于室温到回流温度下进行, 并且反应完全需 0.25 至 20 小时, 所述偶联剂例如 DCC、DIC、BTA、BDP、EDC、BOP、HBTU、HATU 等, 优选 HATU; 所述碱例如 DIEA、NMM、N-甲基哌啶、哌啶、TBA、TEA、TMA 等, 优选 DIEA; 所述非质子溶剂例如丙酮、ACN、DMF、DMSO、EA、MEK、THF 等, 优选 DMF。脱保护步骤在合适的酸和合适的溶剂中、于室温到回流温度下进行, 并且反应完全需要 1 至 20 小时, 所述酸例如三氟醋酸、盐酸等, 所述溶剂例如二氧六环、己烷、二氯甲烷、乙醚等。根据流程 2 制备式 VIII 的化合物的详细描述在下文参照例 5、6 和 10 以及实施例 13 中列出。

[0349] 权利要求 VII 的化合物可商购或可用本领域通常公知的方法制备。例如, 其中 R² 和 R⁴ 以及与 R² 和 R⁴ 连接的原子一起形成 5 元环的式 VII 的化合物可用如流程 3 中的过程制备:

[0350] 流程 3

[0351]



[0352] 其中 PG¹ 为氮保护基团, PG² 为氧保护基团, R²⁴ 如发明概述中对于式 IV 的化合物所定义。

[0353] 流程 3 说明了其中 R² 和 R⁴ 以及与 R² 和 R⁴ 连接的原子一起形成 5 元环 (式 XIII) 的式 VII 化合物的一般制备过程, 其中 (1) 将式 XII 的化合物与式 BrR²⁴ 的溴化物反应得到相应的 4-取代的 3-氧代吡咯烷, (2) 将该 3-氧代吡咯烷还原成相应的 4-取代的 3-吡咯烷, (3) 移除氧保护基团 (PG²)。与溴化物的反应在强碱的存在下、在合适的溶剂中、于 -78°C 下进行, 并且反应完全需要 1 至 3 小时, 所述强碱例如六甲基二硅基氨基钠 (NaHMDS)、双(三甲基甲硅烷)氨基钾 (KHMDS)、六甲基二硅基氨基锂 (LiHMDS) 等, 优选 LiHMDS; 所述溶剂例如丙酮、ACN、DMF、DMSO、EA、MEK、THF 等, 优选 THF。

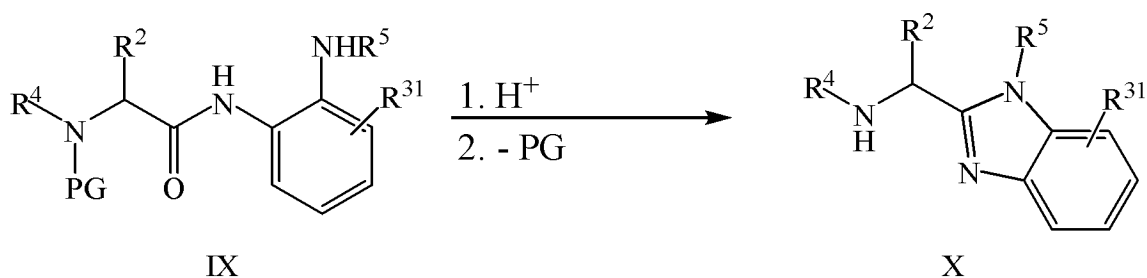
[0354] 还原反应在合适的还原条件下、在合适的溶剂中、于 0°C 到室温下进行, 并且反应完全需要 1 至 2 小时, 所述条件例如硼烷和三氟化硼乙醚的混合物, 所述溶剂例如二氧六环、己烷、二氯甲烷、乙醚等。脱保护在合适的碱和合适的溶剂中、于室温下进行, 并且反应完全需要 1 至 2 小时, 所述碱例如氢氧化锂, 所述溶剂例如水和甲醇的混合物。根据流程 3 制备式 XIII 的化合物的详细描述在下文的参照例 3 和 4 中列出。

[0355] 式 NHR³R⁵ 的化合物可商购或通过本领域通常公知的方法制备。例如, 具有式 NHR³R⁵ 的化合物的制备方法在下文参照例 1 和 2 中阐述。

[0356] 其中 X 为 NR⁶ 的式 VI 的化合物, 可按照如流程 4 中的过程制备:

[0357] 流程 4

[0358]

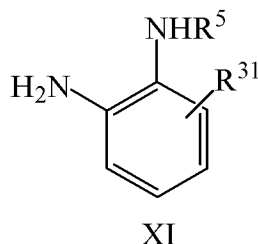


[0359] 其中 PG 为氮保护基团, R²、R⁴、R⁵ 和 R³¹ 中的每个如发明概述中对于式 II 的化合物所定义。

[0360] 流程 4 描述了其中 X 为 NR⁶ (式 X) 的式 VI 化合物的一般制备过程, 其中将式 IX 的苯胺用酸实现关环, 然后移除氮保护基团 (PG)。关环反应在合适的酸中、于 50°C 至回流温度下进行, 并且反应完全需要 0.5 至 2 小时, 所述酸例如醋酸等。脱保护在合适的酸和合适的溶剂中、于室温至回流温度下进行, 并且反应完全需要 0.5 至 20 小时, 所述酸例如三氟醋酸、盐酸等, 所述溶剂例如二氧六环、己烷、二氯甲烷、乙醚等。根据流程 4 制备式 X 的化合物的详细描述在下文参照例 9 的步骤 (d) 中列出。

[0361] 式 IX 的化合物可通过如上所述的其中 R³⁷ 为氮保护基团的式 VII 化合物与式 XI 的化合物反应而制备：

[0362]



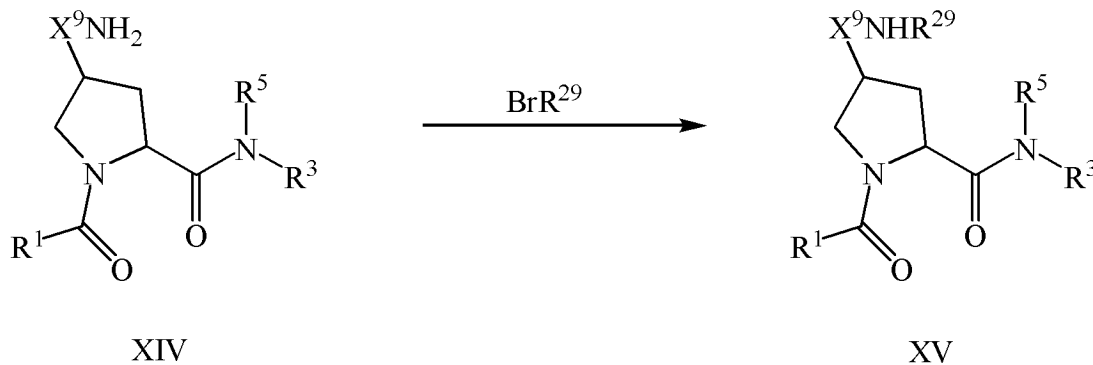
[0363] 其中 R⁵ 和 R³¹ 中的每个如发明概述中对于式 I 化合物所定义。反应在合适的偶联剂和合适的碱存在下、在合适的非质子溶剂中、于室温到回流温度下进行，并且反应完全需 0.25 至 20 小时，所述偶联剂例如 DCC、DIC、BTA、BDP、EDC、BOP、HBTU、HATU 等，优选 HATU；所述碱例如 DIEA、NMM、N-甲基哌啶、哌啶、TBA、TEA、TMA 等，优选 DIEA；所述非质子溶剂例如丙酮、ACN、DMF、DMSO、EA、MEK、THF 等，优选 DMF。

[0364] 式 XI 的化合物可通过还原相应的 2-硝基苯胺而制备。还原反应在合适的还原条件下、在合适的溶剂中、于室温到回流温度下进行，并且反应完全需要 0.5 至 5 小时，所述还原条件例如在 10% 钨碳的和氢气的存在下、在甲酸铵和 10% 钨碳的存在下等的条件，所述溶剂例如甲醇、乙醇等。合适的 2-硝基苯胺可商购或可通过本领域通常公知的方法制备。用于制备式 IX 的化合物的详细描述在下文参照例 11 中列出。

[0365] 其中 R²⁴ 为 -X⁹NHR²⁹ 的式 IV 化合物可通过如流程 5 的过程制备：

[0366] 流程 5

[0367]



[0368] 其中 X⁹、R¹、R³、R⁵ 和 R²⁹ 中的每个如本发明概述中对于式 IV 的化合物所定义。

[0369] 流程 5 描述了其中 R²⁶ 和 R²⁷ 为氢、R²⁴ 为 -X⁹NHR²⁹ 的式 IV 化合物的一般制备过程，其中将式 XIV 的化合物与式 BrR²⁹ 的化合物反应。反应在合适的碱的存在下、在合适的溶剂中、于室温到回流温度下进行，并且反应完全需要 0.5 至 1 小时，所述碱例如碳酸钾等，所述溶剂例如丙酮、ACN、DMF、DMSO、EA、MEK、THF 等，优选 DMF。根据流程 5 制备式 IV 化合物的详细描述在下文的实施例 5、6 和 7 中列出。其中 R²⁴ 为异吲哚啉-2-基的式 IV 化合物通过如流程 5 的过程制备，但是用 1,2-双(溴甲基)苯代替。

[0370] 其中 R²⁴ 为 -X⁹NHX¹⁰R³⁰ 的式 IV 的化合物（其中 X⁹、X¹⁰ 和 R³⁰ 如发明概述中对于式 IV 的化合物所定义）可通过将式 XIV 的化合物与式 C(O)X¹³R³⁰ 的醛反应制备，其中 X¹³ 为键或者 (C₁₋₂) 亚烷基。反应在合适的还原条件下、在催化量的酸存在下、在合适的溶剂中、于

室温到回流温度下进行,并且反应完全需要 16 至 24 小时,见下文实施例 8,所述还原条件例如在三乙酰氧基硼氢化钠等的存在下,所述酸例如醋酸等,所述溶剂例如丙酮、CAN、DMF、DMSO、EA、MEK、THF 等,优选 DMF。

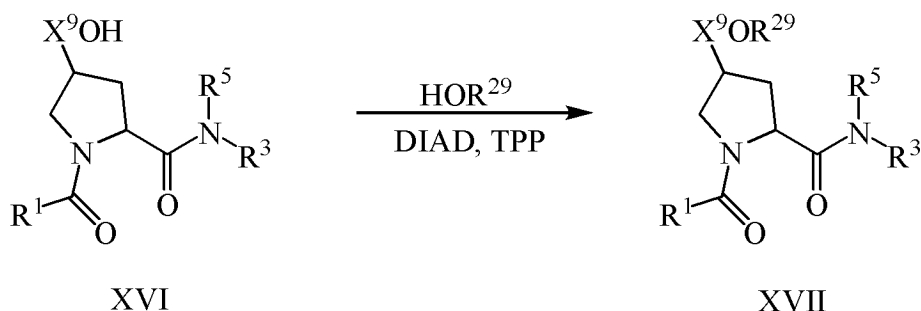
[0371] 式 XIV 的化合物可由相应的式 IV 的化合物制备,其中 R^{28} 为苯甲氧基羰基或(9H-芴-9-基)甲基氧基羰基。(9H-芴-9-基)甲基氧基羰基可在碱性条件下移除。惰性溶剂(例如 DMF)中的仲胺碱(例如哌啶、哌嗪或吗啉)对该目的是特别有用的。反应在室温到回流温度下进行,并且反应完全需要 0.5 到 1 小时,见下文实施例 6。

[0372] 苯甲氧基羰基在合适的还原条件下、在合适的溶剂中、于室温到回流温度下移除,并且反应完全需要 1 至 2 小时,见下文实施例 5,所述条件例如在 10% 钨碳和氢气的存在下,所述溶剂例如甲醇、乙醇等,优选甲醇。可选地,其中 X^9 为亚甲基的式 XIV 的化合物可通过还原相应的吡咯烷-3-甲腈而制备。反应在酸和合适的还原条件的存在下、在合适的溶剂中、于室温到回流温度下进行,并且反应完全需要 18 至 24 小时,例如见下文实施例 7,所述酸例如盐酸,所述还原条件例如在 10% 钨碳和氢气的存在下,所述溶剂例如甲醇、乙醇等,优选甲醇。该腈通过与用于制备式 I 化合物方法类似的方法制备,见下文参照例 11。

[0373] 其中 R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 的式 IV 的化合物可通过如流程 6 的过程制备:

[0374] 流程 6

[0375]



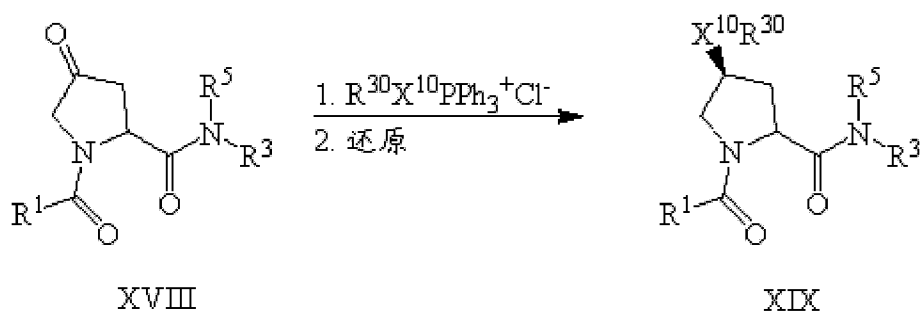
[0376] 其中 X^9 、 R^1 、 R^3 、 R^5 和 R^{29} 中的每个如本发明概述中对于式 IV 的化合物所定义。

[0377] 流程 6 描述了其中 R^{26} 和 R^{27} 为氢, R^{24} 为 $-X^9OR^{29}$ 的式 IV 化合物的一般制备过程,其中将式 XVI 的化合物与式 HOR^{29} 的化合物的醇反应。反应在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯或偶氮二甲酸二乙酯的存在下、在合适的溶剂中、于室温到回流温度下进行,并且反应完全需要 0.5 到 1 小时,见下文实施例 3,所述溶剂例如丙酮、CAN、DMF、DMSO、EA、MEK、THF 等,优选 THF。

[0378] 其中 R^{24} 为 $-X^{10}R^{30}$ 的式 IV 的化合物可通过如流程 7 的过程制备:

[0379] 流程 7

[0380]



[0381] 其中 X^{10} 、 R^1 、 R^3 、 R^5 和 R^{30} 中的每个如本发明概述中对于式 IV 化合物所定义。

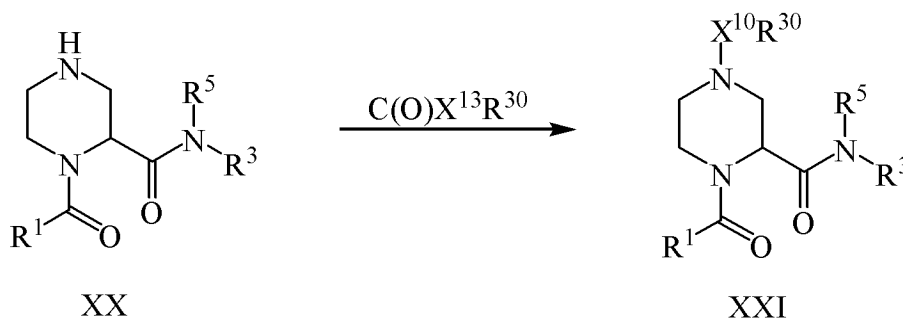
[0382] 流程 7 描述了其中 R^{26} 和 R^{27} 为氢, R^{24} 为 $-X^{10}R^{30}$ 的式 IV 的化合物的一般制备过程, 其中将式 XVIII 的 4-氧代吡咯烷-2-甲酰胺与式 $R^{30}X^{10}PPh_3^+Cl^-$ 的三苯基膦氯化物反应得到相应的 4-亚基吡咯烷-2-甲酰胺, 然后将该甲酰胺还原得到式 XIX 的化合物。与三苯基膦的反应在过量的强碱的存在下、在合适的溶剂中、于室温到回流温度下进行, 并且反应完全需要 12 至 24 小时, 所述强碱例如氰化钠、二异丙胺锂等, 所述溶剂例如丙酮、ACN、DMF、DMSO、EA、MEK、THF 等, 优选 DMSO。

[0383] 还原反应在合适的还原条件下、在合适的溶剂中、于室温到回流温度下进行, 并且反应完全需要 1 至 3 小时, 所述还原条件例如在 10% 钨碳和氢气的存在下等, 合适的溶剂例如甲醇、乙醇等。式 XVIII 的化合物可由相应的 4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺通过本领域通常公知的方法制备。根据流程 7 制备式 IV 的化合物的详细描述在下文实施例 12 中列出。合适的三苯基膦氯化物可商购或可通过将式 $R^{30}X^{10}Cl$ 的化合物与三苯基膦反应制备。

[0384] 其中 R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (b) 的哌嗪环的式 I 的化合物可通过如流程 8 中的过程制备:

[0385] 流程 8

[0386]



[0387] 其中 X^{13} 为 (C_{1-2}) 亚烷基, 并且 X^{10} 、 R^1 、 R^3 、 R^5 和 R^{30} 中的每个如本发明概述中对于式 I 化合物所定义。

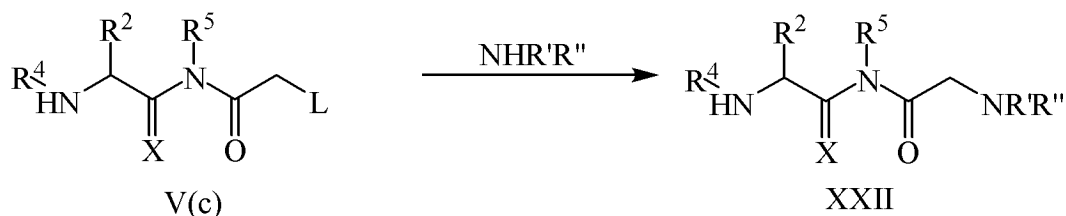
[0388] 流程 8 描述了其中 R^2 和 R^4 以及与 R^2 和 R^4 连接的原子一起形成式 (b) 的哌嗪环的式 I 的化合物的一般制备过程, 其中将式 XX 的化合物与式 $C(O)X^{13}R^{30}$ 的醛反应, 其中 X^{13} 为键或者 (C_{1-2}) 亚烷基。反应在还原条件下、在合适的溶剂中、于室温至回流温度下进行, 并且反应完全需要 0.5 至 1 小时, 所述还原条件例如在三乙酰氧基硼氢化钠下等, 所述溶剂例如甲醇、乙醇等, 见下文实施例 14 的步骤 (b)。

[0389] 式 XX 的化合物可通过还原相应的式 I 的化合物 (其中 R^{25} 为苯甲氧基羰基) 制备。还原反应在合适的还原条件下、在合适的溶剂中、于室温到回流温度下进行, 并且反应完全需要 12 至 24 小时, 所述还原条件例如在 10% 钨碳和氢气的存在下等, 所述溶剂例如甲醇、乙醇等, 见实施例 14 的步骤 (a)。

[0390] 式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物 (其中 R^1 为 $-CH_2R^{12}$, 其中 R^{12} 为唑基衍生物) 可通过如流程 9 中的过程制备:

[0391] 流程 9

[0392]



[0393] 其中 L 为离去基团, R' 和 R'' 与连接它们的氮原子一起形成唑或唑基衍生物, R²、R⁴ 和 R⁵ 中的每个如发明概述中对于式 I 的化合物所定义。

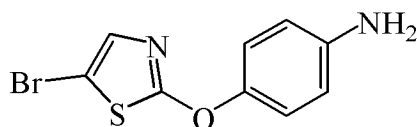
[0394] 流程 9 描述了式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物 (其中 R¹ 为 -CH₂R¹², 其中 R¹² 为唑基衍生物) 的一般制备过程, 其中将式 V(c) 的化合物与式 NHR' R'' 的唑衍生物反应。反应在合适的溶剂中、于室温至回流温度下进行, 并且反应完全需要 0.5 至 1 小时, 所述溶剂例如丙酮、ACN、DMF、DMSO、EA、MEK、THF 等, 优选 DMF。合适的离去基团包括氯、溴、碘等。根据流程 9 制备式 XXII 的化合物的详细描述在下文实施例 16 中列出。

[0395] 式 V(c) 的化合物可通过与流程 1 列出的方法类似的方法制备。用于制备式 V(c) 的化合物的详细描述在下文实施例 15 中列出。

[0396] 参照例 1

[0397] 4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯胺

[0398]

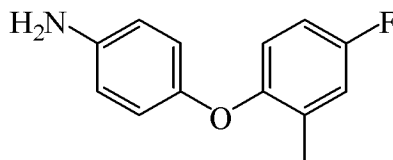


[0399] 将氢氧化钠 (在矿物油中的 60% 分散液, 342mg, 8.55mmol) 加入到装有 4-硝基苯酚 (1g, 7.19mmol) 和 DMF (10mL) 的烧瓶中。将混合物在 100°C 下搅拌 16 小时, 然后用乙酸乙酯 (20mL) 稀释。稀释液用盐酸 (1N, 20mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残渣与甲醇 (20mL)、钯碳 (100mg) 和甲酸铵 (1g, 16.1mmol) 合并。将反应混合物在 70°C 加热 1 小时然后冷却到室温, 过滤并浓缩。将残渣经过反相 HPLC 纯化以提供 4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯胺 (600mg, 2.20mmol, 31%), 为灰白色固体。C₉H₇BrN₂OS 的 MS (EI): 实测值 273.2 (MH⁺)。

[0400] 参照例 2

[0401] 4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯胺

[0402]



[0403] 将 4'-溴乙酰苯胺 (1.19g, 5.56mmol)、2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮 (0.23mL, 1.1mmol)、氯化亚铜 (I) (0.22g, 2.2mmol)、碳酸铯 (5.42g, 16.7mmol)、4-氟-2-甲基苯酚 (0.70g, 5.6mmol) 和 N-甲基-2-吡咯烷酮 (5mL) 装入微波容器。将反应混合物在微波炉中于 200°C 下加热 20 分钟。然后将反应混合物冷却到室温, 然后用去离子水 (20mL) 稀释。将稀释液用乙酸乙酯 (20mL) 萃取, 然后将萃取物与饱和的碳酸氢钠 (水溶液, 100mL) 溶液合并。将混合物用盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残渣用浓盐酸 (15mL) 稀释, 并将稀释液在 100°C 下加热 2 小时。将反应混合物冷却到室温, 并用 4N 氢氧化钠稀释

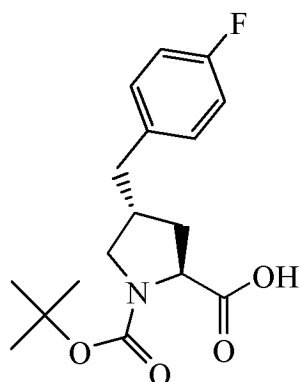
至碱性。用二氯甲烷 (30mL) 萃取稀释液,用盐水 (30mL) 洗涤萃取液,用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。残渣经过反相 HPLC 纯化得到产物 4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯胺 (0.33g, 1.5mmol, 收率:27%), 为灰白色固体。C₁₃H₁₂FNO 的 MS(EI): 实测值 218.1(MH⁺)。

[0404] 过程与参照例 2 相同,但是用 4-氟-3-甲基苯酚代替,得到 4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯胺 (0.35g, 1.6mmol, 收率:28%)。C₁₃H₁₂FNO 的 MS(EI): 实测值 218.1(MH⁺)。

[0405] 参照 3

[0406] (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸

[0407]



[0408] 步骤 (a): 将原甲酸三乙酯 (16.6mL, 100mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (0.95g, 5mmol) 加入到 (S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (12.9g, 100mmol) 的干燥乙醇 (100mL) 溶液中。将溶液加热回流 1.5 小时, 蒸馏出甲酸乙酯 (~18mL)。继续回流 2.5 小时, 然后将混合物在减压下蒸馏浓缩。将残渣在置于 50°C 的真空中达 30 分钟以除去剩余的溶剂。将残渣溶于乙腈 (80mL) 中, 并将该溶液冷却到 0°C。将二碳酸二叔丁酯 (24g, 110mmol) 和 4-(二甲基氨基)吡啶 (1.22g, 10mmol) 加入到该溶液, 将该混合物在室温下搅拌 16 小时。浓缩该混合物, 且在二氯甲烷 (100mL) 和 0.1N 盐酸 (100mL) 之间分配残渣。分离有机相, 先后用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。将残渣溶于己烷 (100mL) 和甲基叔丁基醚 (50mL), 在室温下边搅拌时边向溶液加入晶种以诱发结晶。将混合物在 0°C 下冷却, 通过冷过滤收集固体, 用一部分己烷洗涤并干燥得到 5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸 (S)-1-叔丁酯 2-乙酯 (14.9g, 58%), 为灰白色细针状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.6(dd, J = 3.2, 9.6, 1H), 4.24(q, J = 7.2, 2H), 2.69-2.59(m, 1H), 2.53-2.46(m, 1H), 2.38-2.27(m, 1H), 2.07-1.99(m, 1H), 1.50(s, 9H), 1.30(t, J = 7.2, 3H)。

[0409] 步骤 (b): 在 -78°C 下, 将 1M LiHMDS (27.5mL, 27.5mmol) 加入到 5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸 (S)-1-叔丁酯 2-乙酯 (6.4g, 25mmol) 的 THF (20mL) 溶液中。将混合物搅拌 50 分钟, 然后滴加 4-氟苯甲基溴 (3.25mL, 26.5mmol) 的 THF (2mL) 溶液。将混合物搅拌 1 小时 40 分钟, 然后用过量的饱和氯化铵淬灭。将混合物加热到室温, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液先后用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。将固体残渣溶于 3:1 己烷/甲基叔丁基醚溶剂混合物 (100mL) 中, 并在室温下缓慢结晶。将混合物冷却到 0°C, 过滤收集固体, 用 3:1 己烷/甲基叔丁基醚溶剂混合物 (50mL) 洗涤并干燥, 得到 4-(4-氟苯甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸 (2S,4R)-1-叔丁酯 2-乙酯 (3.59g, 39%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.12(m, 2H), 7.01-6.96(m, 2H), 4.47(dd, J = 2.0, 9.2, 1H), 4.22-4.17(m, 2H), 3.22(dd, J = 4.4, 14.4, 1H), 2.94-2.85(m, 1H), 2.71-2.65(m, 1H),

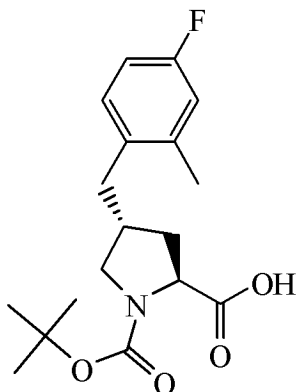
2.08-1.94(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.26(t, 3H)。

[0410] 步骤(c):在0℃下、将1M甲硼烷的THF溶液(10mL, 10mmol)加入到4-(4-氟苯甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸(2S, 4R)-1-叔丁酯2-乙酯(1.8g, 5mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液, 然后加入三氟化硼乙醚(1.25mL, 10mmol)。在搅拌下允许反应升温至室温达1小时。将混合物冷却到0℃然后缓慢加入饱和氯化铵溶液(25mL)。加入水以溶解析出的固体, 然后用二氯甲烷萃取混合物。将萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残渣溶于甲醇(15mL), 然后先后将水(5mL)和氢氧化锂(1.05g, 25mmol)加入到该溶液中。将混合物在室温下搅拌1小时, 减压浓缩, 然后用水(20mL)稀释。用甲基叔丁基醚分配水溶液, 并将水相分离、过滤, 冷却到0℃, 用6N盐酸酸化(pH ≤ 3), 然后用二氯甲烷萃取两次。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到(2S, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(1.31g, 81%), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.22-7.18(m, 2H), 7.03-6.99(m, 2H), 4.29-4.22(m, 2H), 3.57-3.50(m, 1H), 3.07(dd, J = 8.0, 10.4, 1H), 2.68-2.65(m, 2H), 2.58-2.50(m, 1H), 2.04-1.97(m, 2H), 1.44, 1.41(2s, 9H); C₁₇H₂₂FNO₄的MS(EI): 实测值 322.1 (M-H)⁻。

[0411] 参照例4

[0412] (2S, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸

[0413]



[0414] 步骤(a):将高氯酸水溶液(70%, 5mL)在室温下加入到(S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(20g, 154.9mmol)的醋酸叔丁酯(260mL)溶液中。将混合物在室温下在500ml橡胶隔片密封的圆底烧瓶中搅拌18小时, 然后小心倒入到饱和碳酸氢钠溶液(200mL)中。用乙酸乙酯(2×200mL)萃取混合物, 用无水硫酸钠干燥合并的萃取液, 然后进行真空浓缩。将粗产物在高真空下固化。固体用10:1己烷/乙醚混合物处理。过滤收集固体然后干燥, 得到5-氧代吡咯烷-2-羧酸(S)-叔丁酯(21.65g, 116.9mmol, 75.5%), 为白色固体。

[0415] 步骤(b):将5-氧代吡咯烷-2-羧酸(S)-叔丁酯(21.65g, 116.9mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.29g, 10.6mmol)溶于乙腈(300mL)中, 将混合物在0℃冷浴中冷却。将二碳酸二叔丁酯(33.20g, 152.0mmol)的乙腈(30mL)溶液在5分钟内缓慢加入到混合溶液中。30分钟后移掉冷浴, 将混合物在室温下搅拌48小时。将混合物真空浓缩, 将残渣溶于1:1己烷/乙醚混合物(400mL)中。将溶液先后用饱和碳酸氢钠(2x20mL)和盐水(40mL)洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 将残渣通过硅胶短柱(用4:1己烷/乙酸乙酯混合物洗脱), 得到浅黄色油状物, 静置固化。固体用己烷处理, 过滤收集固体, 干燥后得到白色固体(24.22g)。将母液浓缩得到白色固体(4.05g)。将固体合并得到5-氧代吡咯

烷-1,2-二羧酸(S)-二叔丁酯(28.27g,99.2mmol,84.8%)。

[0416] 步骤(c):将5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸(S)-二叔丁酯(1.15g,4.0mmol)溶于干燥THF(20mL)中,将溶液冷却至-78℃。然后在氮气下滴加LiHMDS(1M的己烷溶液,4.4mL,4.4mmol)。将混合物在-78℃冷却40分钟,然后缓慢加入2-甲基-4-氟苯甲基溴(975mg,4.8mmol)的THF(5mL)溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小时,然后用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭。将混合物用乙醚(3×70mL)萃取,将合并的萃取液用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。通过闪式柱(用4:1己烷/乙醚混合物洗脱)从该残渣纯化产物,得到4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸(2S,4R)-二叔丁酯(810mg,2.0mmol,49.7%),为白色固体。

[0417] 步骤(d):将4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸(2S,4R)-二叔丁酯(810mg,2.0mmol)溶于干燥THF(5mL)中。将溶液在-78℃的冷浴下冷却,然后滴加三乙基硼氢化锂溶液(1M的THF溶液,2.4mL,2.4mmol)。30分钟后移掉冷浴,然后加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL)。将反应混合物容器浸入冰水浴,加入30%过氧化氢(10滴)溶液。将混合物在0℃搅拌20分钟,然后真空浓缩。将残渣用水(10mL)稀释,稀释液用二氯甲烷(3×40mL)萃取。将合并后的萃取液用无水硫酸钠干燥,然后真空浓缩。将残渣溶于二氯甲烷(20mL)和三乙基硅烷(0.31mL,2.0mmol)中。将溶液在-78℃下冷却,然后滴加三氟化硼乙醚(0.27mL,2.13mmol)。将混合物在-78℃下搅拌3分钟,然后另外加入三乙基硅烷(0.31mL,2.0mmol)和三氟化硼乙醚(0.27mL,2.13mmol)。将混合物在-78℃下搅拌2小时,移掉冷浴,加入饱和碳酸氢钠(4mL)溶液。将混合物静置5分钟,然后用二氯甲烷(3×40mL)萃取。将合并的萃取液用无水硫酸钠干燥,然后真空浓缩。将残渣溶于二氯甲烷(5mL)中,然后将三氟醋酸(5mL)加入到溶液中。将混合物在室温下搅拌5小时,然后真空浓缩。将残渣在高真空下干燥,得到(2S,4R)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸三氟醋酸盐(651mg,100%),为淡黄色油状物。

[0418] 步骤(e):将(2S,4R)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸三氟醋酸盐(703mg,2.0mmol)在室温下溶于二氧六环(10mL)、乙腈(16mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.94mL)中,然后加入二碳酸二叔丁酯(640mg,2.94mmol)的乙腈(6mL)溶液。将混合物在室温下搅拌24小时,然后真空浓缩。将残渣溶于饱和碳酸氢钠溶液(60mL)中,将溶液用乙醚(3×40mL)洗涤。水层用柠檬酸酸化至pH 4,然后用二氯甲烷萃取。将合并的萃取液在无水硫酸钠中干燥,真空浓缩得到(2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(540mg,1.6mmol,76.8%),为无色油状物。

[0419] 如参照例4中所述进行,但是用2-氯-4-氟苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸。

[0420] 如参照例4中所述进行,但是用4-甲基苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-(4-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(100mg,50%)。

[0421] 如参照例4中所述进行,但是用苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-(苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(200mg,60%)。

[0422] 如参照例4中所述进行,但是用3-氟苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-(3-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(200mg,50%)。

[0423] 如参照例4中所述进行,但是用2-氟甲基苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁

氧基羰基)-4-(2-氟甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(180mg,55%)。

[0424] 如参照例4中所述进行,但是用2-氯苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氯苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(185mg,50%)。

[0425] 如参照例4中所述进行,但是用3-氯苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氯苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(200mg,60%)。

[0426] 如参照例4中所述进行,但是用2-甲基苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(210mg,50%)。

[0427] 如参照例4中所述进行,但是用4-甲氧基苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(200mg,50%)。

[0428] 如参照例4中所述进行,但是用5-氯噻吩-2-基甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(5-氯噻吩-2-基)吡咯烷-2-羧酸(180mg,50%)。

[0429] 如参照例4中所述进行,但是用3-甲氧基苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(180mg,50%)。

[0430] 如参照例4中所述进行,但是用2,4-二氯苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,4-二氯苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(180mg,50%)。

[0431] 如参照例4中所述进行,但是用2-氟苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸(180mg,55%)。

[0432] 如参照例4中所述进行,但是用苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(苯基)吡咯烷-2-羧酸(180mg,55%)。

[0433] 如参照例4中所述进行,但是用3-甲基苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸。

[0434] 如参照例4中所述进行,但是用(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,4-二氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替。

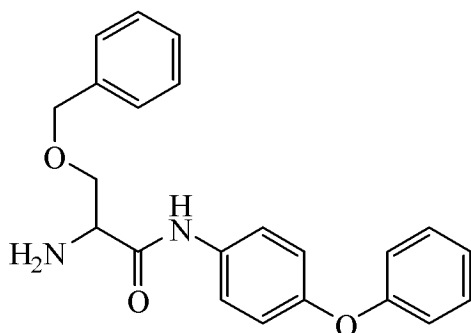
[0435] 如参照例4中所述进行,但是用4-氯苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氯苯甲基)吡咯烷-2-羧酸。

[0436] 如参照例4中所述进行,但是用2,4,6-三氟苯甲基溴代替,得到(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸。

[0437] 参照5

[0438] 2-氨基-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺

[0439]



[0440] 烧瓶中装入3-苯甲氧基-2-叔丁氧基羰基氨基丙酸(5.0g,16.9mmol)、HATU(7.0g,18.6mmol)和DMF(5mL)。加入DIEA(8.8mL,50.7mmol),搅拌该混合物15分钟。

将 4- 苯氧基苯胺 (3.4g, 18.6mmol) 加入该混合物, 在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和去离子水之间分配。分离水层, 然后用乙酸乙酯萃取 2 次。将合并的萃取液依次用 5% 氯化锂 (3×10mL)、1N 碳酸氢钠溶液 (2×10mL)、5% 柠檬酸 (2×10mL)、去离子水 (2×10mL) 和盐水 (1×10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤然后真空浓缩。将粗产物在甲醇中重结晶, 得到白色固体。将该固体与 4N 盐酸在二氧六环 (25mL) 中混合。将混合物在室温下搅拌 18 小时。在旋转蒸发下除去挥发性物质。得到的油状物在 1N 碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分配。水层用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液用盐水 (2×10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤然后真空浓缩。粗产物在甲醇中重结晶以得到 2- 氨基 -3- 苯甲基氧基 -N-(4- 苯氧基苯基) 丙酰胺 (2g, 5.47mmol, 收率 :33%), 为灰白色固体。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 9.55 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 5H), 7.08 (t, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 4.57 (t, 2H), 3.85-3.70 (m, 3H), 1.97 (2, 2H)。C₂₂H₂₂N₂O₃ 的 MS(EI) : 实测值 363.0 (MH⁺)。

[0441] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5- 苯基戊酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -N-(4- 苯氧基苯基)-5- 苯基戊酰胺 (200mg, 90%)。

[0442] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 3- 苯氧基苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(3- 苯氧基苯基) 丙酰胺 (250mg, 90%)。

[0443] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(4- 苯氧基苯基) 丙酰胺 (2700mg, 44%)。

[0444] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 4-(对- 甲苯氧基) 苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(4-(对- 甲苯氧基) 苯基) 丙酰胺 (350mg, 92%)。

[0445] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 4-(苯甲氧基) 苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(4-(苯甲氧基) 苯基) 丙酰胺 (160mg, 84%)。

[0446] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 4-(4- 氯苯氧基) 苯胺和 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4- 苯基丁酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -N-(4-(4- 氯苯氧基) 苯基)-4- 苯基丁酰胺 (320mg, 94%)。

[0447] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 4-(4- 氟苯氧基) 苯胺和 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5- 苯基戊酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-5- 苯基戊酰胺 (165mg, 21%)。

[0448] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 4-(4- 氯苯氧基) 苯胺和 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3- 苯基丙酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -N-(4-(4- 氯苯氧基) 苯基)-3- 苯基丙酰胺 (45mg, 13%)。

[0449] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 4-(噻唑 -2- 基氧基) 苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸代替, 得到 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(4- 噻唑 -2- 基氧基苯基) 丙酰胺 (200mg, 60%)。

[0450] 如参照例 5 中所述进行, 但是用 4-(4- 氟苯氧基) 苯胺和 (S)-5- 乙酰氨基 -2-(叔丁氧基羰基氨基) 戊酸代替, 得到 (S)-5- 乙酰氨基 -2- 氨基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 戊酰胺 (200mg, 56%)。

[0451] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(环己基氧基)苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(环己基氧基)-N-(4-(苯甲氧基)苯基)丙酰胺 (200mg, 50%)。

[0452] 如参照例 5 中所述进行,但是用 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)丙酸代替,得到 (S)-3-(苯甲氧基)-2-甲氨基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (192mg, 90%)。

[0453] 如参照例 5 中所述进行,但是用 3-氯-4-苯氧基苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(3-氯-4-苯氧基苯基)丙酰胺 (470mg, 70%)。

[0454] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-氟苯氧基)苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (443mg, 69%)。

[0455] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-氯苯氧基)苯胺 (329mg, 1.5mmole) 和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (487mg, 1.65mmole) 代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)丙酰胺 (290mg, 48%)。

[0456] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(3-氯苯氧基)苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(3-氯苯氧基)苯基)丙酰胺 (349mg, 90%)。

[0457] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-氯苯基硫代)苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯基硫代)苯基)丙酰胺 (200mg, 90%)。

[0458] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-甲氧基苯氧基)苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)丙酰胺 (710mg, 90%)。

[0459] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯基)丙酰胺 (200mg, 20%)。

[0460] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-氟苯氧基)苯胺和 (S)-5-(苯甲氧基羰基氨基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊酸代替,得到 4-氨基-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基)-5-氧戊基氨基甲酸 (S)-苯甲酯 (1901mg, 80%)。

[0461] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-氟苯氧基)苯胺和 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟苯甲氧基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (200mg, 84%)。

[0462] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-溴苯氧基)苯胺和 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟苯甲氧基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-N-(4-(4-溴苯氧基)苯基)-3-(4-氟苯甲氧基)丙酰胺 (200mg, 50%)。

[0463] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-氯苯氧基)苯胺和 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-氟苯甲氧基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-(4-氟苯甲氧基)丙酰胺 (200mg, 50%)。

[0464] 如参照例 5 中所述进行,但是用 3-氯-4-(4-氯苯氧基)苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(3-氯-4-(4-氯苯氧基)苯基)丙酰胺 (80mg, 89%)。

[0465] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯胺和 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)丙酰胺 (613mg, 58%)。

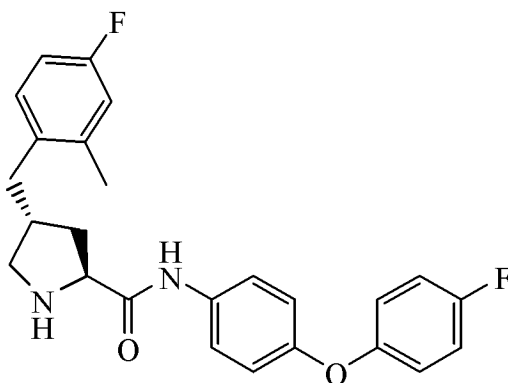
[0466] 如参照例 5 中所述进行,但是用 4-(4-氟苯氧基)苯胺和 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯甲氧基)丙酸代替,得到 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯甲氧基)丙酰胺 (150mg, 80%)。

[0467] 如参照例 5 中所述进行,但是用 (2S, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸和 4-(4-氟苯氧基)苯胺代替,得到 2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸 (2S, 4R)-叔丁酯。

[0468] 如参照例 5 中所述进行,但是用 (2S, 4S)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)吡咯烷-2-羧酸和 4-(4-氟苯氧基)苯胺代替,得到 (2S, 4S)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)吡咯烷-2-羧酸。

[0469] 参照例 6

[0470]



[0471] (2S, 4R)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟醋酸

[0472] 步骤 (a): 将 (2S, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸 (540mg, 1.54mmol) (如参照例 4 中所述制备) 和 4,4-(4-氟苯氧基)苯胺 (313mg, 1.54mmol)、DIEA (0.4mL) 和 HATU (586mg, 1.54mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。该混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL),然后用盐水 (20mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。通过闪式柱 (用 3 : 1 己烷 / 乙醚混合物洗脱) 从该残渣纯化产物,得到 4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸 (2S, 4R)-叔丁酯 (826mg, 1.59mmol, 103%),为淡红色油状物。

[0473] 步骤 (b): 将 4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸 (2S, 4R)-叔丁酯 (826mg, 1.59mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中,然后将三氟乙酸 (5mL) 加入到该溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 小时,真空浓缩,高真空干燥,得到 (2S, 4R)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-2-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟醋酸 (826mg, 1.54mmol, 100%),为黄色油状物。

[0474] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (200mg, 50%)。

[0475] 如参照例 6 中所述进行,但是用 4-(4-氯苯氧基)苯胺和 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (190mg, 47%)。

[0476] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (340mg, 45%)。

[0477] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,4-二氯苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(2,4-二氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (54mg, 77%)。

[0478] 如参照例 6 中所述进行,但是用 4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯胺和 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸,得到 (2S,4R)-N-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (282mg, 73%)。

[0479] 如参照例 6 中所述进行,但是用 4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯胺和 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (359mg, 93%)。

[0480] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (262mg, 38%)。

[0481] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氯苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (460mg, 73%)。

[0482] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(3-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (360mg, 92%)。

[0483] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (3S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (200mg, 75%)。

[0484] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-三氟甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-(三氟甲基)苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (90mg, 74%)。

[0485] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氯-4-氟甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (90mg, 95%)。

[0486] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,4-二氟甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (475mg, 79%)。

[0487] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(苯基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (375mg,68%)。

[0488] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (200mg,70%)。

[0489] 如参照例 6 中所述进行,但是用可商购获得的 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(苯甲氧基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (190mg,29%)。

[0490] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (525mg,47%)。

[0491] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(5-氯噁吩-2-基甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-((5-氯噁吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (600mg,46%)。

[0492] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(噁吩-3-基甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噁吩-3-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (348mg,90%)。

[0493] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-甲基苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0494] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,4-二氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(3,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0495] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氯苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。

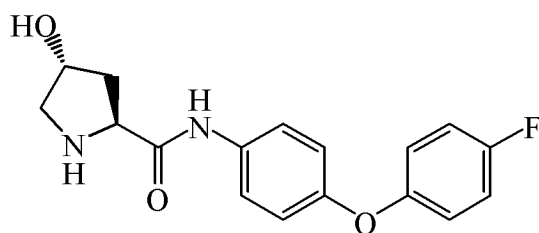
[0496] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0497] 如参照例 6 中所述进行,但是用 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0498] 参照例 7

[0499] (2S,4S)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺

[0500]



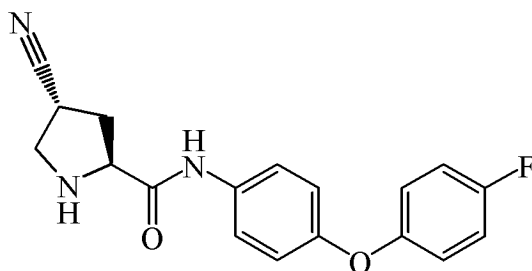
[0501] 步骤 (a) : 烧瓶中装入 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸 (2.1g, 9.1mmol)、HATU (3.80g, 10.0mmol)、4-(4-氟苯氧基)苯胺 (1.85g, 9.09mmol)、DIEA (4.8mL, 27mmol) 和 DMF (20mL)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 20mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (60mL) 萃取, 将萃取液先后用去离子水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 得到粗品 2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸 (2S,4R)-叔丁酯。

[0502] 步骤 (b) : 将 2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸 (2S,4R)-叔丁酯与氯化氢 (4N 的二氧六环溶液, 20mL) 合并, 将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 100mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (30mL) 萃取混合物, 将萃取液先后用去离子水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残渣用乙酸乙酯研磨, 得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺 (1.47g, 4.65mmol, 收率 : 51%), 为灰白色固体。

[0503] 参照例 8

[0504] (2S,4R)-4-氰基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0505]



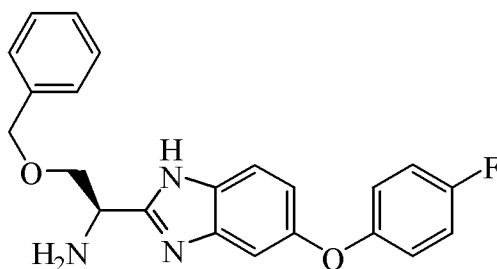
[0506] 步骤 (a) : 烧瓶中装入 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氰基吡咯烷-2-羧酸 (1.0g, 4.16mmol)、HATU (1.74g, 4.58mmol)、4-(4-氟苯氧基)苯胺 (0.844g, 4.16mmol)、DIEA (4.8mL, 27mmol) 和 DMF (20mL)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 20mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (60mL) 萃取, 将萃取液先后用去离子水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 得到 4-氰基-2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸 (2S,4R)-叔丁酯。粗品混合物无需进一步纯化直接使用。

[0507] 步骤 (b) : 将粗品 4-氰基-2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸 (2S,4R)-叔丁酯与氯化氢 (4N 的二氧六环溶液, 20mL) 合并。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 100mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (30mL) 萃取混合物, 将萃取液先后用去离子水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残渣用乙酸乙酯研磨, 得到 (2S,4R)-4-氰基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (0.88g, 2.69mmol, 2 步收率 : 65%), 为灰白色固体。

[0508] 参照例 9

[0509] (R)-2-(苯甲氧基)-1-(5-(4-氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙胺

[0510]



[0511] 步骤 (a): 将 5-氯-2-硝基苯胺 (345mg, 2.00mmol)、4-氟苯酚 (224mg, 2mmol)、碳酸钾 (549mg, 4mmol) 和 DMF (8mL) 在 120°C 下搅拌 1 天。将混合物冷却, 然后加入水 (10mL)。用乙酸乙酯 (4×2mL) 萃取该混合物。将合并的萃取液用硫酸镁干燥并浓缩。通过硅胶柱层析 (用 6 : 1 己烷 / EtOAc 混合液洗脱) 从残渣纯化产物, 得到 5-(4-氟苯氧基)-2-硝基苯胺 (510mg, 定量), 为黄色粉末。

[0512] 步骤 (b): 将 5-(4-氟苯氧基)-2-硝基苯胺 (410mg, 1.65mmol)、甲酸铵 (520mg, 8.26mmol)、10% 钨碳 (123mg, 0.116mmol) 和甲醇 (10mL) 的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物过滤, 并浓缩滤液。通过硅胶柱层析 (用 2 : 3 → 1 : 2 的己烷 / 乙酸乙酯混合液洗脱) 从残渣纯化产物, 得到 4-(4-氟苯氧基) 苯基-1,2-二胺 (370mg, 定量), 为褐色油状物。

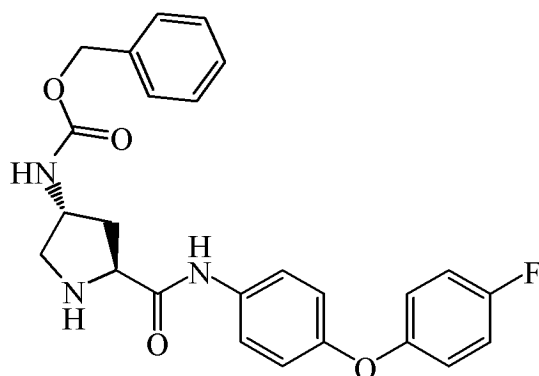
[0513] 步骤 (c): 在室温下, 将 DIEA (0.88mL, 5.10mmol) 和 HATU (750mg, 2mmol) 加入到搅拌的 4-(4-氟苯氧基) 苯基-1,2-二胺 (370mg, 1.7mmol)、(S)-3-(苯甲氧基)-2-(叔丁基氧基羰基氨基) 丙酸 (550mg, 1.86mmol) 和 DMF (4mL) 的溶液。将混合物搅拌 1 小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (8mL)。将得到的溶液用乙酸乙酯 (4×2mL) 萃取, 将合并的萃取液用硫酸镁干燥并浓缩。通过硅胶柱层析 (用 3 : 1 → 2 : 1 己烷 / 乙酸乙酯混合液洗脱) 从残渣纯化产物, 得到 1-(2-氨基-4-(4-氟苯氧基) 苯基氨基)-3-(苯甲氧基)-1-氧代-丙-2-基氨基甲酸 (S)-叔丁酯 (610mg, 72%), 为褐色泡沫。

[0514] 步骤 (d): 将 1-(2-氨基-4-(4-氟苯氧基) 苯基氨基)-3-(苯甲氧基)-1-氧代-丙-2-基氨基甲酸 (S)-叔丁酯 (610mg, 1.23mmol) 和醋酸 (6mL) 的混合物在 60°C 下搅拌 1 小时。在真空下除去乙酸, 将残渣溶于氯化氢 (4mL, 4N 的二氧六环溶液)。得到的溶液在室温下搅拌 30 分钟, 然后浓缩。通过 HPLC 从残渣纯化产物, 得到 (R)-2-(苯甲氧基)-1-(5-(4-氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 乙胺 (250mg, 54%), 为黄色泡沫。

[0515] 参照例 10

[0516] (3R,5S)-5-(4-(4-氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸苯甲酯

[0517]



[0518] 步骤 (a) :将氯甲酸苯甲酯 (1.40mL, 9.79mmol) 加入到装有 2- 甲基 4- 氨基吡咯烷 -1,2- 二羧酸 (2S,4R)-1- 叔丁酯盐酸盐 (2.5g, 8.9mmol)、DIEA (5.0mL, 29mmol) 和 THF (20mL) 的烧瓶中。将反应混合物在室温下搅拌 5 分钟,然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 20mL) 淬灭。用二氯甲烷 (40mL) 萃取混合液,将萃取液用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残渣用甲醇 (30mL) 和 2N 氢氧化钾 (10mL, 20mmol) 稀释,将混合物在室温下搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩至约一半体积,用冷 1N 盐酸 (30mL, 30mmol) 淬灭。将混合物用二氯甲烷 (30mL) 萃取,将萃取液用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,得到 (2S,4R)-4- 苯甲氧基羰基氨基)-1-(叔丁基氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸 (2.51g, 6.86mmol), 为白色固体。

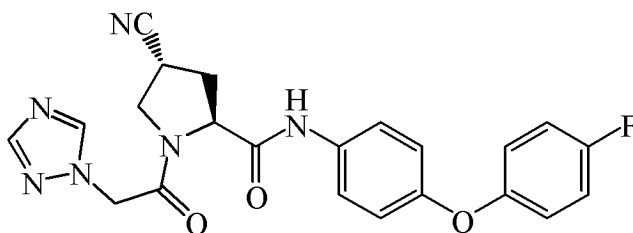
[0519] 步骤 (b) :烧瓶装入 (2S,4R)-4- 苯甲氧基羰基氨基)-1-(叔丁基氧基羰基)吡咯烷-2-羧酸 (2.51g, 6.86mmol)、HATU (2.87g, 7.55mmol)、4- 氟苯氧基苯胺 (1.41g, 6.86mmol)、DIEA (5.0mL, 29mmol) 和 DMF (20mL)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 20mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (60mL) 萃取,将萃取液先后用去离子水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩,得到为粗混合物的 4-(苯甲氧基羰基氨基)-2-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 吡咯烷-1-羧酸 (2S,4R)-叔丁酯,其无需纯化直接投入下步反应。

[0520] 步骤 (c) :烧瓶中装入 4-(苯甲氧基羰基氨基)-2-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 吡咯烷-1-羧酸 (2S,4R)-叔丁酯与氯化氢 (4N 的二氧六环溶液, 20mL)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 100mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (30mL) 萃取混合物,将萃取液先后用去离子水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残渣用乙酸乙酯研磨,得到 (3R,5S)-5-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸苯甲酯 (1.20g, 2.67mmol, 4 步收率 :30%), 为灰白色固体。

[0521] 参照例 11

[0522] (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4- 三唑-1-基) 乙酰基)-4- 氰基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺

[0523]



[0524] 烧瓶装入 (2S,4R)-4- 氰基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺

(0.88g, 2.69mmol) (如参照例 8 中所述制备)、2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸(340mg, 2.69mmol)、DIEA(3.0mL, 17mmol)、HATU(1.12g, 2.96mmol)和DMF(10mL)。将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟,然后用饱和碳酸氢钠溶液(水溶液, 10mL)淬灭。用乙酸乙酯(20mL)萃取混合物,将萃取液先后用去离子水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩。通过柱层析(EtOAc 至 EtOAc/MeOH(9 : 1)+1% NEt₃)从残渣纯化产物,得到(2S, 4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氰基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(0.72g, 1.66mmol, 收率:62%),为灰白色固体。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.20(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.57(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.22-7.17(m, 2H), 7.03-6.95(m, 4H), 5.38-5.26(m, 2H), 4.59-4.55(m, 1H), 4.08-3.94(m, 2H), 3.84-3.50(m, 2H), 2.39-2.32(m, 1H)。C₂₂H₁₉FN₆O₃的MS(EI):实测值 517.3(MH⁺)。

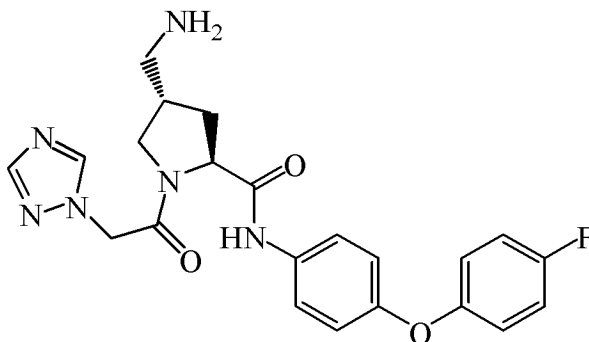
[0525] 如参照例 11 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸和 2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸(2S,4R)-叔丁酯代替,得到(2S, 4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺。

[0526] 如参照例 11 中所述进行,但是用(2R,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺和 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸代替,得到灰白色固体(2R, 4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺(1.37g, 3.25mmol, 收率为 70%)。

[0527] 参照例 12

[0528] (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐

[0529]

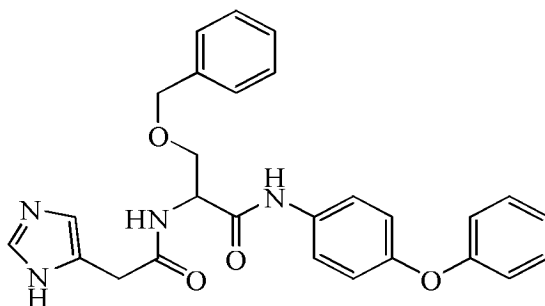


[0530] 烧瓶装入(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氰基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(260mg, 0.599mmol) (如参照例 11 中所述制备)、甲醇(4mL)、氯化氢(4N的六环溶液, 16mmol)和钯碳(10%, 100mg)。将混合物置于氢气氛(气球)中。将混合物在室温下搅拌 18 小时,过滤并浓缩,得到(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.247g, 0.564mmol)。

[0531] 实施例 1

[0532] 2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺

[0533]



[0534] 烧瓶装入 2-氨基-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (150mg, 0.42mmol) (如参照例 5 中所述制备)、1H-咪唑-4-基乙酸盐 (81mg, 0.50mmol)、HATU (188mg, 0.50moles) 和 DMF (1mL)。加入 DIEA (370 μ L, 2.1mmol), 将该混合物室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和去离子水之间分配。分离水层, 用乙酸乙酯萃取。先后用 5% 氯化锂 (3 \times 5mL)、1N 碳酸氢钠 (2 \times 5mL) 和去离子水 (2 \times 5mL) 洗涤合并的有机层, 真空浓缩。通过制备型 HPLC (醋酸铵 / 乙腈) 从残渣纯化产物。将经纯化的产物加入甲醇, 溶液用碱性树脂中和, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 142, 2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (118mg, 收率: 60%), 为白色固体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 9.23 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.35-7.27 (m, 6H), 7.08 (t, 1H), 7.00-6.92 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.55 (dd, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.70-3.58 (m, 3H)。C₂₇H₂₆N₄O₄ 的 MS (EI): 实测值 471.0 (MH⁺)。

[0535] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 145, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)丙酰胺 (250mg, 71%)。主要异构体:¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆): σ 11.95 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H), 7.05-6.98 (m, 5H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H)。C₂₇H₂₅ClN₄O₄ 的 MS (EI): 实测值 505.0 (MH⁺)。

[0536] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 143, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (45mg, 20%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 9.23 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.35-7.27 (m, 6H), 7.08 (t, 1H), 7.00-6.92 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.55 (dd, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.70-3.58 (m, 3H)。C₂₇H₂₆N₄O₄ 的 MS (EI): 实测值 471.0 (MH⁺)。

[0537] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-(1H-四唑-1-基)乙酸盐代替, 得到化合物 144, (S)-2-(2-(1H-四唑-1-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (25mg, 66%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.38 (m, 9H), 7.13 (t, 1H), 6.99 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.62 (t, 1H)。C₂₅H₂₄N₆O₄ 的 MS (EI): 实测值 473.1 (MH⁺)。

[0538] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酸盐代替, 得到化合物 185, 2-(2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (125mg, 63%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.40 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 8H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.73-4.53 (dd, 2H), 3.98 (m,

1H), 3.75(s, 2H), 3.60(t, 1H), 2.28(s, 3H)。C₂₈H₂₇N₃O₅ 的 MS(EI) : 实测值 486.0(MH+)。

[0539] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-((苯甲酰基)(甲基)氨基)乙酸盐代替, 得到化合物 194, (S)-2-{2-((苯甲酰基)(甲基)氨基)乙酰胺基}-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (63mg, 84%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 8.80(s, 1H), 7.63(d, 2H), 7.53-7.30(m, 11H), 7.10-6.92(m, 5H), 4.72(m, 1H), 4.60(dd, 2H), 4.28-4.15(m, 2H), 4.10-4.00(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.17(s, 3H)。C₃₂H₃₁N₃O₅ 的 MS(EI) : 实测值 538.0(MH+)。

[0540] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸盐代替, 得到化合物 195, (S)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (10.1mg, 8%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 9.25(s, 1H), 7.51-7.34(m, 3H), 7.35-7.30(m, 7H), 7.10-7.59(m, 1H), 6.99-6.96(m, 4H), 6.79(s, 1H), 4.79-4.75(m, 1H), 4.62(d, 1H), 4.53(d, 1H), 4.14(dd, 1H), 3.68-3.65(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.59(d, 2H)。C₂₈H₂₈N₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 485.3(MH+)。

[0541] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1-乙酰基吡咯烷-2-基)乙酸盐代替, 得到化合物 193, 2-(2-(1-乙酰基吡咯烷-2-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (11mg, 5%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 8.78(s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.39-7.25(m, 8H), 7.10-6.94(m, 5H), 4.68-4.58(m, 2H), 4.54-4.45(m, 2H), 4.21-4.15(m, 1H), 3.72-3.66(m, 1H), 3.63-3.48(m, 2H), 2.23-2.16(m, 2H), 2.09(s, 3H), 2.05-1.91(m, 2H)。C₂₉H₃₁N₃O₅ 的 MS(EI) : 实测值 502.0(MH+)。

[0542] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-(噻吩-2-基)乙酸盐代替, 得到化合物 198, (S)-2-(2-(噻吩-2-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (80mg, 59%); 主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : 10.28(br s, 1H), 8.57-8.59(d, 1H), 7.64-7.62(d, 2H), 7.38-7.24(m, 8H), 7.14-7.07(t, 1H), 7.03-6.90(m, 6H), 4.74-4.69(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.76(s, 2H), 3.67-3.65(m, 2H)。C₂₈H₂₆N₂O₄S 的 MS(EI) : 实测值 487.0(MH+)。

[0543] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-(1H-四唑-2-基)乙酸盐代替, 得到化合物 196, (S)-2-(2-(2-氟苯基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (165mg, 48%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 8.43(s, 1H), 7.40-7.22(m, 10H), 7.18-7.04(m, 2H), 7.01-6.89(m, 3H), 6.60(d, 1H), 4.76-4.68(m, 1H), 4.64-4.47(m, 2H), 4.03-3.95(m, 1H), 3.66(s, 2H), 3.61-3.54(m, 1H)。C₃₀H₂₇FN₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 498.9(MH+)。

[0544] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-(2,5-二氯苯基)乙酸盐代替, 得到化合物 199, (S)-2-(2-(2,5-二氯苯基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (60mg, 79%); 主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : 10.23(br s, 1H), 8.62(d, 1H), 7.66-7.62(d, 2H), 7.50-7.44(m, 2H), 7.39-7.34(m, 3H), 7.32-7.25(m, 5H), 7.13-7.08(t, 1H), 7.03-6.96(m, 4H), 4.78-4.70(m, 1H), 4.55(s, 2H), 3.76-3.65(m, 4H)。C₃₀H₂₆Cl₂N₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 549.0(MH+)。

[0545] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-(1H-吡啶-4-基)乙酸盐代替, 得到化合物 197, (S)-2-(2-(1H-吡啶-4-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (111mg, 80%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 8.36(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.38-7.24(m, 14H), 7.12-7.07(m, 1H), 7.09-6.95(m, 4H), 4.93(s, 2H), 4.67-4.64(m, 2H),

4.55(d, 1H), 4.00(dd, 1H), 3.57(t, 1H)。C₃₁H₂₇N₃O₄ 的 MS(EI) : 实测值 506.2(MH+)。

[0546] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 131, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (184mg, 22%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 11.94(s, 1H), 10.23(s, 1H), 8.43(d, 1H), 7.61(d, 2H), 7.31-7.14(m, 8H), 7.04-6.94(m, 4H), 4.70-4.64(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.73-3.63(m, 2H), 3.54-3.25(m, 2H)。C₂₇H₂₅FN₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 489.3(MH+)。

[0547] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(4-氟)苯甲氧基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 133, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (24mg, 8%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : σ 9.27(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.49-7.44(m, 2H), 7.29-7.23(m, 3H), 7.04-6.87(m, 8H), 4.82-4.76(m, 1H), 4.51(q, 2H), 4.06(dd, 1H), 3.70-3.56(m, 3H)。C₂₇H₂₄F₂N₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 506.9(MH+)。

[0548] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-N-(4-苯氧基苯基)-5-苯基戊酰胺代替, 得到化合物 1, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-5-苯基-N-(4-苯氧基苯基)戊酰胺 (40mg, 6%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : σ 9.17(s, 1H), 7.60-7.40(m, 4H), 7.33-7.19(m, 4H), 7.18-7.02(m, 4H), 6.98-6.86(m, 3H), 6.81(s, 1H), 4.66-4.55(m, 1H), 3.62-3.49(m, 2H), 2.68-2.51(m, 2H), 2.07-1.91(m, 1H), 1.81-1.59(m, 3H)。C₂₈H₂₈N₄O₃ 的 MS(EI) : 实测值 469.0(MH+)。

[0549] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-5-苯基戊酰胺代替, 得到化合物 137, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-5-苯基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)戊酰胺 (69mg, 84%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 12.03(s, 1H), 10.18(s, 1H), 8.32(d, 1H), 7.64-7.57(m, 3H), 7.30-7.13(m, 7H), 7.06-6.94(m, 4H), 6.90(s, 1H), 4.49-4.40(m, 1H), 3.48-3.37(m, 2H), 2.64-2.54(m, 2H), 1.82-1.49(m, 4H)。C₂₈H₂₇FN₄O₃ 的 MS(EI) : 实测值 487.1(MH+)。

[0550] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 132, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)丙酰胺 (250mg, 60%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : δ 10.10(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.50-7.25(m, 7H), 7.15-6.90(m, 8H), 4.60.00(m, 1H), 4.40(s, 2H), 3.60-3.80(m, 4H)。C₂₇H₂₄ClFN₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 523(MH+)。

[0551] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺和 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐代替, 得到化合物 135, (S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (75mg, 55%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 8.40(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.40-7.25(m, 7H), 7.15-6.90(m, 6H), 5.00(s, 2H), 4.79-4.60(m, 3H), 4.00(m, 1H), 3.70-3.60(m, 1H)。C₂₆H₂₃F₂N₅O₄ 的 MS(EI) : 实测值 508(MH+)。

[0552] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺和 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐代替, 得到化合物 149,

(S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(45mg,66%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.26(br s, 1H), 8.84-8.78(d, 1H), 8.48(s, 1H) 7.96(s, 2H), 7.63-7.59(d, 2H), 7.32-7.28(m, 5H), 7.23-7.19(t, 2H), 7.04-6.98(m, 4H), 5.03(s, 2H), 4.76-4.69(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.69-3.67(d, 2H)。C₂₆H₂₄FN₅O₄的MS(EI):实测值490.0(MH+)。

[0553] 如实施例1中所述进行,但是用(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺和3,5-二甲基异噁唑-4-基氨基甲酸盐代替,得到化合物172,(S)-2-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)脲基)-3-苯甲氧基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 11.99(br s, 1H), 9.62(br s, 1H), 8.40-8.38(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.36-7.19(m, 8H), 7.07-7.02(m, 2H), 6.94-6.76(m, 3H), 4.74-4.69(m, 1H), 4.53(s, 2H), 3.77-3.64(m, 2H), 3.53-3.42(m, 2H), 2.06(s, 3H)。C₂₈H₂₇FN₄O₄的MS(EI):实测值503.0(MH+)。

[0554] 如实施例1中所述进行,但是用(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺和2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸盐代替,得到化合物138,(S)-2-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): σ 8.33(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.38-7.21(m, 7H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.96-6.89(m, 4H), 5.29-5.20(m, 2H), 4.71-4.61(m, 3H), 4.53(d, 1H), 4.03(dd, 1H), 3.53(t, 1H)。C₂₆H₂₄FN₅O₄的MS(EI):实测值489.9(MH+)。

[0555] 如实施例1中所述进行,但是用(S)-2-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯基丁酰胺代替,得到化合物157,(S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯基丁酰胺(89mg,23%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.23(s, 1H), 8.52(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.23-7.15(m, 2H), 7.08-6.94(m, 4H), 4.46-4.37(m, 1H), 3.58-3.47(m, 2H), 2.74-2.53(m, 2H), 2.11-1.84(m, 2H)。C₂₇H₂₅ClN₄O₃的MS(EI):实测值489.2(MH+)。

[0556] 如实施例1中所述进行,但是用4-氨基-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基)-5-氧代戊基氨基甲酸(S)-苯甲酯和2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐代替,得到化合物165,2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺基)-5-(4-(4-氟苯氧基)-苯基氨基)-5-氧代戊基氨基甲酸(S)-苯甲酯(90.1mg,20%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.19(s, 1H), 8.69(d, 1H), 8.48(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.39-7.29(m, 5H), 7.21(m, 2H), 7.04-6.96(m, 4H), 5.00-4.97(m, 4H), 4.46-4.39(m, 1H), 3.04-2.99(m, 2H), 1.75-1.39(m, 4H)。C₂₉H₂₉FN₆O₅的MS(EI):实测值560.9(MH+)。

[0557] 如实施例1中所述进行,但是用1-(4-氯苯基)-5-氧代吡咯烷-3-羧酸盐代替,得到化合物29,N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。C₃₄H₃₂ClN₃O₅的MS(EI):实测值598.4(MH+)。

[0558] 如实施例1中所述进行,但是用2-(2-氟苯基)乙酸盐代替,得到化合物183,3-(苯甲氧基)-2-(2-(2-氟苯基)乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。C₃₀H₂₇F N₂O₄的MS(EI):实测值499.4(MH+)。

[0559] 如实施例1中所述进行,但是用1H-吡啶-4-羧酸盐代替,得到化合物184,

N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺。
 $C_{31}H_{27}N_3O_4$ 的 MS(EI) :实测值 506.4 (MH⁺)。

[0560] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-甲基硫代吡啶-3-羧酸盐代替,得到化合物 28, N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-2-(甲基硫代)吡啶-3-甲酰胺。 $C_{29}H_{27}N_3O_4S$ 的 MS(EI) :实测值 514.4 (MH⁺)。

[0561] 如实施例 1 中所述进行,但是用 3-苯基-2R-羟基丙酸盐代替,得到化合物 27, 3-(苯甲氧基)-2-((R)-2-羟基-3-苯基丙酰胺)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。 $C_{31}H_{30}N_2O_5$ 的 MS(EI) :实测值 511.4 (MH⁺)。

[0562] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(2-羟基苯氧基)乙酸盐代替,得到化合物 26, 3-(苯甲氧基)-2-(2-(2-羟基苯氧基)乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。 $C_{30}H_{28}N_2O_6$ 的 MS(EI) :实测值 513.4 (MH⁺)。

[0563] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2S-乙酰氧基丙酸盐代替,得到化合物 25, 乙酸(2S)-1-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基氨基)-1-氧丙-2-基酯。 $C_{27}H_{28}N_2O_6$ 的 MS(EI) 结果:实测值 477.3 (MH⁺)。

[0564] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(2-氯苯基)-2R-羟基乙酸盐代替,得到化合物 24, 3-(苯甲氧基)-2-((R)-2-(2-氯苯基)-2-羟基乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。 $C_{30}H_{27}ClN_2O_5$ 的 MS(EI) :实测值 531.3 (MH⁺)。

[0565] 如实施例 1 中所述进行,但是用四氢呋喃-2R-羧酸盐代替,得到化合物 23, (2R)-N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)四氢呋喃-2-甲酰胺。 $C_{27}H_{28}N_2O_5$ 的 MS(EI) :实测值 461.2 (MH⁺)。

[0566] 如实施例 1 中所述进行,但是用 3,3,3-三氟丙酸盐代替,得到化合物 22, (2R)-N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-3,3,3-三氟丙酰胺。 $C_{25}H_{23}F_3N_2O_4$ 的 MS(EI) :实测值 473.3 (MH⁺)。

[0567] 如实施例 1 中所述进行,但是用 3-环丙基羧基丙酸盐代替,得到化合物 186, (2R)-N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-4-环丙基-4-氧代丁酰胺。 $C_{29}H_{30}N_2O_5$ 的 MS(EI) :实测值 487.3 (MH⁺)。

[0568] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-溴-5-氟苯甲酸盐代替,得到化合物 21, N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-2-溴-5-氟苯甲酰胺。 $C_{29}H_{24}BrFN_2O_4$ 的 MS(EI) :实测值 563.2 (MH⁺)。

[0569] 如实施例 1 中所述进行,但是用吡啶-6-羧酸盐代替,得到化合物 187, N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺。 $C_{31}H_{27}N_3O_4$ 的 MS(EI) :实测值 506.3 (MH⁺)。

[0570] 如实施例 1 中所述进行,但是用茚满-2-羧酸盐代替,得到化合物 188, N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺。 $C_{32}H_{30}N_2O_4$ 的 MS(EI) :实测值 507.4 (MH⁺)。

[0571] 如实施例 1 中所述进行,但是用吡啶-5-羧酸盐代替,得到化合物 20, N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺。 $C_{31}H_{27}N_3O_4$ 的 MS(EI) :实测值 506.3 (MH⁺)。

[0572] 如实施例 1 中所述进行,但是用 3-甲基-2-硝基-苯甲酸盐代替,得到化合

物 189, N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-3-甲基-2-硝基苯甲酰胺。C₃₀H₂₇N₃O₆ 的 MS(EI) : 实测值 526.3 (MH⁺)。

[0573] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-甲基磺酰基乙酸盐代替, 得到化合物 19, 3-(苯甲氧基)-2-(2-(2-甲基磺酰基)乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。C₂₅H₂₆N₂O₆S 的 MS(EI) : 实测值 483.2 (MH⁺)。

[0574] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 5-甲基烟酸盐代替, 得到化合物 18, (2R)-N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-5-甲基烟酰胺。C₂₉H₂₇N₃O₄ 的 MS(EI) : 实测值 482.3 (MH⁺)。

[0575] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2,5-二氯苯基乙酸盐代替, 得到化合物 190, 3-(苯甲氧基)-2-(2-(2,5-二氯苯基)乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。C₃₀H₂₆C₁₂N₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 549.3 (MH⁺)。

[0576] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 4-乙酰氧基苯甲酸盐代替, 得到化合物 17, 乙酸 4-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基氨基甲酰基)苯酯。C₃₁H₂₈N₂O₆ 的 MS(EI) : 实测值 525.3 (MH⁺)。

[0577] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2-羟基苯基)-2-羟基乙酸盐代替, 得到化合物 16, 3-(苯甲氧基)-2-(2-羟基-2-(羟基苯基)乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。C₃₀H₂₈N₂O₆ 的 MS(EI) : 实测值 513.3 (MH⁺)。

[0578] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酸盐代替, 得到化合物 15, N-(3-(苯甲氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙-2-基)-6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰胺。C₃₂H₃₃N₃O₆ 的 MS(EI) : 实测值 556.4 (MH⁺)。

[0579] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(呋喃-2-基)-2-氧代乙酸盐代替, 得到化合物 14, 3-(苯甲氧基)-2-(2-(呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。C₂₈H₂₄N₂O₆ 的 MS(EI) : 实测值 485.3 (MH⁺)。

[0580] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 3S-苯基-3-羟基丙酸盐代替, 得到化合物 13, 3-(苯甲氧基)-2-((S)-3-羟基-3-苯基丙酰胺)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。C₃₂H₃₂N₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 509.4 (MH⁺)。

[0581] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(3-氯-2-氟苯基)乙酸盐代替, 得到化合物 191, 3-(苯甲氧基)-2-(2-(3-氯-2-氟苯基)乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。C₃₀H₂₆ClFN₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 533.3 (MH⁺)。

[0582] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(5-氯-2-氟苯基)乙酸盐代替, 得到化合物 192, 3-(苯甲氧基)-2-(2-(5-氯-2-氟苯基)乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺。C₃₀H₂₆ClFN₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 533.3 (MH⁺)。

[0583] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1,2,4)-三唑-1-基乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 146, (S)-2-(2-(1H-(1,2,4)-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (106mg, 82%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : σ 8.69(s, 1H), 8.41(br s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.44(d, 2H), 7.39-7.25(m, 6H), 7.10-7.06(m, 2H), 6.99-6.97(m, 4), 5.03-4.99(m, 1H), 4.76(d, 1H), 4.65(d, 1H), 4.25(dd, 1H), 3.78(dd, 1H)。C₂₆H₂₅N₅O₄ 的 MS(EI) : 实测值 472.1 (MH⁺)。

[0584] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(3-氯-4-苯氧基苯基)丙酰胺代替,得到化合物 147, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(3-氯-4-苯氧基苯基)丙酰胺 (394mg, 46%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.41 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36-7.25 (m, 7H), 7.13 (d, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.89 (d, 2H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.73-3.32 (m, 4H)。C₂₇H₂₅ClN₄O₄ 的 MS(EI): 实测值 504.9 (MH⁺)。

[0585] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-苯甲基苯基)丙酰胺代替,得到化合物 200, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-苯甲基苯基)丙酰胺 (225mg, 47%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): σ 11.95 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 9H), 6.96 (s, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.51-3.32 (m, 2H)。C₂₈H₂₈N₄O₃ 的 MS(EI): 实测值 469.3 (MH⁺)。

[0586] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(2,4-二氧化咪唑啉-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺代替,得到化合物 201, (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(2,4-二氧化咪唑啉-1-基)乙酰胺基)-N-(4-苯氧基苯基)丙酰胺 (54.1mg, 45%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.62 (d, 1H), 10.15 (d, 1H), 8.47-8.41 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.10 (t, 1H), 7.02-6.96 (m, 4H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H)。C₂₇H₂₆N₄O₆ 的 MS(EI): 实测值 503.1 (MH⁺)。

[0587] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(3-氯苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 148, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(3-氯苯氧基)苯基)丙酰胺 (235mg, 51%); 主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.32 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.69-7.66 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41-7.36 (t, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.17-7.15 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H)。C₂₇H₂₅ClN₄O₄ 的 MS(EI): 实测值 505.0 (MH⁺)。

[0588] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 202, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)丙酰胺 (251mg, 63%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.2 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.31-7.21 (m, 5H), 6.94-6.82 (m, 7H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H)。C₂₈H₂₈N₄O₅ 的 MS(EI): 实测值 501.2 (MH⁺)。

[0589] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 150, (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (48mg, 72%); 主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.22 (br s, 1H), 8.52-8.50 (d, 1H), 7.63-7.60 (d, 2H), 7.33-7.27 (m, 5H), 7.23-7.19 (t, 2H), 7.03-6.98 (m, 4H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。C₂₉H₂₈FN₃O₅ 的 MS(EI): 实测值 518.0 (MH⁺)。

[0590] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -1- 基) 乙酸盐酸盐和 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替,得到化合物 151, (S)-2-(2-(1H- 苯并 [d][1,2,3] 三唑 -1- 基) 乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺 (41mg, 59%); 主要异构体: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6): σ 10.25 (br s, 1H), 9.04-9.02 (d, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.78-7.76 (d, 1H), 7.64-7.60 (d, 2H), 7.53-7.49 (t, 1H), 7.41-7.38 (t, 1H), 7.33-7.28 (m, 5H), 7.23-7.19 (t, 2H), 7.05-6.98 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.73-3.72 (d, 2H)。 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$ 的 MS(EI): 实测值 540.0 (MH+)。

[0591] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(甲基氨基)-N-(4- 苯氧基苯基) 丙酰胺代替,得到化合物 203, (S)-2-(2-(1H- 咪唑 -4- 基)-N- 甲基乙酰胺基)-3- 苯甲氧基 -N-(4- 苯氧基苯基) 丙酰胺 (55mg, 22%)。1 : 1 的旋转异构体混合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6): σ 12.3 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 11.9 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40-7.27 (m, 14H), 7.14-7.09 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 9H), 5.35-5.30 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 4H), 4.04 (d, 1H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.75 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI): 实测值 485.2 (MH+)。

[0592] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙酸盐酸盐和 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替,得到化合物 152, (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙酰胺基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺 (28mg, 42%); 主要异构体: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6): σ 11.96 (br s, 1H) 10.20 (br s, 1H), 8.12-8.10 (d, 1H), 7.63-7.59 (d, 2H), 7.33-7.27 (m, 5H), 7.23-7.19 (t, 2H), 7.04-6.96 (m, 4H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.68-3.61 (d, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.07 (s, 6H)。 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI): 实测值 517.0 (MH+)。

[0593] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4- 甲基 -1,2,3- 三唑 -1- 基) 乙酸盐酸盐和 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替,得到化合物 153, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-2-(2-(4- 甲基 -1H-1,2,3- 三唑 -1- 基) 乙酰胺基) 丙酰胺 (13mg, 18%); 主要异构体: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6): σ 10.24 (br s, 1H), 8.84-8.82 (d, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.63-7.59 (d, 2H), 7.32-7.27 (m, 5H), 7.23-7.19 (t, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.70-3.68 (d, 2H), 2.23 (s, 3H)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$ 的 MS(EI): 实测值 504.0 (MH+)。

[0594] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-2- 氨基 -N-(4-(4- 氯苯氧基) 苯基)-3- 苯基丙酰胺代替,得到化合物 204, (S)-2-(2-(1H- 咪唑 -5- 基) 乙酰胺基)-N-(4-(4- 氯苯氧基) 苯基)-3- 苯基丙酰胺 (21mg, 4%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6): σ 11.98 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 4H), 7.07-6.95 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 3.44-3.27 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 的 MS(EI): 实测值 474.9 (MH+)。

[0595] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-2- 氨基 -3-(苯甲氧基)-N-(3- 氯 -4-(4- 氯苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替,得到化合物 154, (S)-2-(2-(1H- 咪唑 -4- 基) 乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(3- 氯 -4-(4- 氯苯氧基) 苯基) 丙酰胺 (105mg, 40%); 主要异构体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) : σ 11.96 (brs, 1H), 10.46 (br s, 1H), 8.49-8.47 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56-7.50 (d, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 5H), 7.23-7.20 (d, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.53-3.35 (m, 2H)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 539.0 (MH+)。

[0596] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-吗啉-4-基乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 155, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-吗啉代乙酰胺基)丙酰胺 (23mg, 17%) ; 主要异构体 : $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) : σ 10.20 (br s, 1H), 7.98-7.96 (d, 1H), 7.61-7.57 (d, 2H), 7.33-7.26 (m, 5H), 7.23-7.19 (t, 2H), 7.04-6.97 (m, 4H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.59-3.57 (t, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.47-2.42 (m, 4H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_5$ 的 MS(EI) : 实测值 508.0 (MH+)。

[0597] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-哌嗪-1-基乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 205, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (15mg, 11%) ; 主要异构体 : $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) : σ 10.18 (br s, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.61-7.57 (d, 2H), 7.33-7.27 (m, 5H), 7.23-7.19 (t, 2H), 7.04-6.97 (m, 4H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.77-2.75 (t, 4H), 2.42 (s, 4H), 1.91 (s, 1H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 507.0 (MH+)。

[0598] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 156, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯基)丙酰胺 (170mg, 69%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) : σ 11.92 (br s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.46 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 7H), 6.91 (br s, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 3.74-3.56 (m, 3H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}$ 的 MS(EI) : 实测值 556.2 (MH+)。

[0599] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 3-(1H-咪唑-5-基)丙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 207, (S)-2-(3-(1H-咪唑-5-基)丙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (18.4mg, 5%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) : σ 10.19 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 6H), 7.01-6.94 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 503.2 (MH+)。

[0600] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(环己基氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 208, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-(环己基氧基)苯基)丙酰胺 (70mg, 60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 8.95 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 7H), 6.96-6.87 (m, 3H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 1.20-1.80 (m, 10H)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 477 (MH+)。

[0601] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 3-二甲基氨基丙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 209, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-2-(3-(二甲基氨基)丙酰胺基)丙酰胺 (6mg,

10 %) ; 主要异构体 : $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) : σ 10.15 (br s, 1H), 8.48-8.47 (d, 1H), 7.65-7.61 (d, 2H), 7.42-7.39 (d, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.06-6.96 (m, 4H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.65-3.64 (d, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.12 (s, 6H)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 496.0 (MH+)。

[0602] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(对苯甲氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 158, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(对苯甲氧基)苯基)丙酰胺 (136mg, 28%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : σ 9.18-9.05 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.37-7.25 (m, 6H), 7.12 (d, 2H), 6.96-6.87 (m, 4H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 3H), 2.32 (s, 3H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 485.3 (MH+)。

[0603] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(吡嗪-2-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 159, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(吡嗪-2-基)乙酰胺基)丙酰胺 (66mg, 46%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : σ 8.63-8.44 (m, 4H), 7.40-7.19 (m, 9H), 7.05-6.92 (m, 3H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (dd, 1H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 501.2 (MH+)。

[0604] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-吗啉-4-基乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 210, (S)-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-吗啉代乙酰胺基)丙酰胺 (60mg, 55%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 8.45 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.10-6.90 (m, 7H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 6H), 3.20-3.10 (s, 2H), 2.60-2.45 (m, 4H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 的 MS(EI) : 实测值 526 (MH+)。

[0605] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-咪唑-4-基)-2-甲基丙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 161, (S)-3-(1H-咪唑-4-基)-2-甲基丙酰胺基)-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (92.2mg, 60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 9.31 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.02-6.88 (m, 7H), 6.83 (s, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.63 (dd, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 535 (MH+)。

[0606] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(苯甲氧基氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 211, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(苯甲氧基)苯基)丙酰胺 (40mg, 41%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : σ 7.55 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 6H), 7.35-7.26 (m, 6H), 6.94-6.90 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.71 (dd, 1H), 4.59-4.50 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.60 (s, 2H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 的 MS(EI) : 实测值 485.2 (MH+)。

[0607] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(5-氟-1H-吡唑-3-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 212, (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(5-氟-1H-吡唑-3-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (78mg, 70%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) : σ 10.98 (s, 1H), 10.17 (s,

1H), 8.37 (d, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.39-7.16 (m, 9H), 7.05-6.95 (m, 4H), 6.93-6.86 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.70-3.53 (m, 4H)。C₃₂H₂₇F₂N₃O₄ 的 MS(EI) : 实测值 555.9 (MH⁺)。

[0608] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-咪唑-4-基)-2-甲基丙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 213, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)-2-甲基丙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (93.4mg, 58%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 9.30 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。C₂₉H₃₀FN₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 517 (MH⁺)。

[0609] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 162, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)丙酰胺 (52mg, 7%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.19 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.32-7.18 (m, 6H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.74 (br s, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.67-3.54 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。C₂₈H₂₇FN₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 503.2 (MH⁺)。

[0610] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 214, (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (25.7mg, 65.6%) ; 主要异构体 : ¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) : 10.21 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.27-7.32 (m, 5H), 7.21 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.13 (d, 1H), 2.56 (d, 2H), 1.72 (s, 1H)。C₂₈H₂₈FN₃O₄ 的 MS(EI) : 实测值 490.5 (MH⁺)。

[0611] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(吡咯烷-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 215, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (29.4mg, 74.8%) ; 主要异构体 : ¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) : 10.21 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.27-7.31 (m, 5H), 7.21 (d, 2H), 6.99-7.03 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 2.55 (d, 4H), 1.72 (m, 4H)。C₂₈H₃₀FN₃O₄ 的 MS(EI) : 实测值 492.5 (MH⁺)。

[0612] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 225, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (13.4mg, 28.7%) ; 主要异构体 : ¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) : 10.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.28-7.29 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 5H), 6.99-7.04 (m, 4H), 6.92 (d, 2H), 6.78 (t, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 2.63 (m, 4H)。C₃₄H₃₅FN₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 583.6 (MH⁺)。

[0613] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 217, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(2-甲氧基苯基)哌

嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(19mg,38.8%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): 10.23(1H), 5.02(d, 1H), 7.61(d, 2H), 7.25-4.30(m, 4H), 7.20-7.23(m, 3H), 4.00-7.04(m, 3H), 6.85-6.98(m, 5H), 4.71(m, 1H), 4.53(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.72(m, 1H), 3.05(d, 2H), 2.99(m, 4H), 2.62(m, 4H)。C₃₅H₃₇FN₄O₅的MS(EI):实测值613.6(MH+)。

[0614] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物218, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(13.3mg,27.7%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆):10.21(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.26-7.30(m, 5H), 7.19-7.25(m, 2H), 6.98-7.01(m, 6H), 6.92-6.95(m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.72-3.80(m, 2H), 3.07(m, 6H), 2.59-2.65(m, 4H)。C₃₄H₃₄F₂N₄O₄的MS(EI):实测值601.6(MH+)。

[0615] 如实施例1中所述进行,但是用2-(2,6-二甲基吗啉代)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物265, (2S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(2,6-二甲基吗啉代)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(11.1mg,25.9%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆):10.20(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.27-7.32(m, 5H), 7.19-7.23(m, 2H), 6.98-7.04(m, 4H), 4.69-4.71(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.71-3.77(m, 2H), 3.54-3.5(m, 2H), 2.93-3.03(m, 2H), 2.74(dd, 2H), 1.73-1.80(m, 2H), 1.00(dd, 6H)。C₃₀H₃₄FN₃O₅的MS(EI):实测值536.6(MH+)。

[0616] 如实施例1中所述进行,但是用2-硫代吗啉代乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物266, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-硫代吗啉代乙酰胺基)丙酰胺(14.2g, 33.9%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆):10.21(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.28-7.34(m, 5H), 7.19-7.23(m, 2H), 6.98-7.04(m, 4H), 4.68-4.69(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.70-3.77(m, 2H), 3.01(s, 2H), 2.67-2.73(m, 4H), 2.60-2.63(m, 4H)。C₂₈H₃₀FN₃O₄S的MS(EI):实测值524.6(MH+)。

[0617] 如实施例1中所述进行,但是用2-(2,3-二氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物219, (2S)-2-(2-(2,3-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(21.7mg,48.1%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆):10.21(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.27-7.33(m, 5H), 7.20-7.23(m, 2H), 6.98-7.04(m, 4H), 4.68-4.70(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.88(s, 4H), 3.69-3.79(m, 2H), 3.00(s, 2H), 2.51-2.54(m, 4H), 2.63-2.65(m, 4H)。C₃₁H₃₄FN₃O₆的MS(EI):实测值564.6(MH+)。

[0618] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物130, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(19.2mg, 46.2%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆):10.21(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.29-7.33(m, 5H), 7.19-7.27(m, 2H), 6.98-7.04(m, 4H), 4.67-4.71(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.68-.80(m, 2H), 2.94(d, 2H), 2.77-2.90(m, 2H), 2.00-2.06(m, 2H), 1.54-1.60(m, 2H), 1.30-1.33(m, 1H), 1.13-1.19(m, 2H), 0.89(d, 3H)。C₃₀H₃₄FN₃O₄的MS(EI):实测值

520.6(MH⁺)。

[0619] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-苯甲基哌啶-1-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 220,(S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(4-苯甲基哌啶-1-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(21.4mg,44.9%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):10.21(s,1H),7.93(d,1H),7.60(d,2H),7.26-7.34(m,7H),7.14-7.24(m,5H),6.98-7.04(m,4H),4.67-4.71(m,1H),4.52(s,2H),3.68-3.80(m,2H),2.92(d,2H),2.78-2.87(m,2H),2.47-2.50(m,2H),1.94-2.02(m,2H),1.43-1.55(m,3H),1.17-1.24(m,2H)。C₃₆H₃₈FN₃O₄的MS(EI):实测值596.7(MH⁺)。

[0620] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 126,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(15.7g,33.6%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):10.23(s,1H),8.11-8.12(m,1H),8.05(d,1H),7.60(d,2H),7.51-7.55(m,1H),7.28-7.33(m,5H),7.19-7.25(m,2H),6.98-7.04(m,4H),6.81(d,1H),6.63-6.66(m,1H),4.71(m,1H),4.52(s,2H),3.72-3.78(m,2H),3.47-3.49(m,4H),3.06(s,2H),2.55-2.59(m,4H)。C₃₃H₃₄FN₅O₄的MS(EI):实测值584.6(MH⁺)。

[0621] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 221,(S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(15.6mg,35.2%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):10.20(s,1H),8.03(d,1H),7.60(d,2H),7.22-7.26(m,5H),7.19-7.21(m,2H),7.12-7.15(m,3H),6.98-7.04(m,5H),4.73(m,1H),4.50(s,2H),3.71-3.79(m,2H),3.70(s,2H),3.18(s,2H),2.83-2.86(m,2H),2.71-2.81(m,2H)。的MS(EI):C₃₃H₃₂FN₃O₄:554.6(MH⁺)。

[0622] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(氮杂环庚烷-1-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 128,(S)-2-(2-(氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(21.7mg,52.2%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):10.22(s,1H),7.99(d,1H),7.60(d,2H),7.27-7.33(m,5H),7.19-7.23(m,2H),6.99-7.04(m,4H),4.70(m,1H),4.52(s,2H),3.67-3.79(m,2H),3.10(m,2H),2.51-2.63(m,4H),1.55-1.60(m,8h)。C₃₀H₃₄FN₃O₄的MS(EI):实测值520.6(MH⁺)。

[0623] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(八氢异喹啉-2(1H)-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 222,(2S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(八氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰胺基)丙酰胺(20.6mg,46%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):10.21(s,1H),7.96(d,1H),7.60(d,2H),7.29-7.31(m,5H),7.19-7.23(m,2H),6.98-7.04(m,4H),4.68(m,1H),4.49(s,2H),3.29-3.79(m,2H),2.77-3.01(m,2H),2.63-2.73(m,2H),2.01-2.99(m,2H),0.81-1.86(m,12H)。C₃₃H₃₈FN₃O₄的MS(EI):实测值560.6(MH⁺)。

[0624] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-(咪喃-2-羰基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐

和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物223,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(咪唑-2-羰基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(17mg,35.4%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):10.22(s,1H),8.04(d,1H),7.84(s,1H),7.61(d,2H),7.26-7.31(m,5H),7.19-7.23(m,2H),6.98-7.04(m,5H),6.63(dd,1H),4.71(m,1H),4.53(s,2H),3.73-3.77(m,2H),3.65(s,2H),3.06(m,2H),2.51-2.54(m,4H)。C₃₃H₃₄FN₄O₆的MS(EI):实测值601.6(MH+)。

[0625] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物127,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(13.1mg,27.3%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):10.23(s,1H),8.02(d,1H),7.60(d,2H),7.25-7.30(m,5H),7.19-7.23(m,2H),7.10-7.19(m,2H),6.98-7.04(m,6H),4.71(m,1H),4.53(s,2H),3.72-3.80(m,2H),3.07(d,2H),3.00(m,4H),2.63(m,4H)。C₃₄H₃₄F₂N₄O₄的MS(EI):实测值601.6(MH+)。

[0626] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物224,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(17.2g,35.1%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):10.21(s,1H),8.00(d,1H),7.60(d,2H),7.30-7.65(m,5H),7.19-7.25(m,2H),6.98-7.04(m,4H),6.87-6.90(d,2H),6.81-6.84(d,2H),4.71(m,1H),4.52(s,2H),3.70-3.80(m,2H),3.69(s,3H),3.06(s,2H),3.02(m,4H),2.59-2.67(m,4H)。C₃₅H₃₇FN₄O₅的MS(EI):实测值613.6(MH+)。

[0627] 如实施例1中所述进行,但是用(2S,3S)-3-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物163,(2S,3S)-1-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基)-3-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(95mg,60%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆): σ 12.28(br s,1H),10.06(s,1H),7.73-7.75(m,3H),7.33-7.15(m,7H),7.05-6.92(m,5H),4.54-4.48(m,1H),3.76-3.45(m,5H),2.74-2.54(m,4H),1.98-1.87(m,2H)。C₂₈H₂₇FN₄O₃的MS(EI):实测值499.0(MH+)。

[0628] 如实施例1中所述进行,但是用2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物216,(S)-2-(2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基)乙酰胺基)-3-苯甲氧基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(11.2mg,26.3%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆): σ 10.24(s,1H),8.25(d,1H),7.61(d,2H),7.51(s,1H),7.28(m,6H),7.19(t,2H),7.02(m,4H),6.78(s,1H),4.70(m,1H),4.52(s,2H),3.68(m,3H),3.20(s,2H),2.75(m,2H),2.64(m,2H)。C₂₉H₃₀FN₅O₄的MS(EI):532.6(MH+)。

[0629] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-(4-乙酰基苯基)哌嗪-1-基)乙酸盐酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物229,(S)-2-(2-(4-(4-乙酰基苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(10.2mg,20.4%);主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆): σ 10.23(s,1H),8.04(d,1H),7.81(d,2H),7.60(d,2H),7.23(m,7H),7.01(m,6H),4.71(m,1H),4.52(s,

2H), 3.74(m, 1H), 3.33(m, 5H), 3.07(s, 2H), 2.61(m, 4H), 2.46(s, 3H)。C₃₆H₃₇FN₄O₅ 的 MS(EI) : 625.6(MH⁺)。

[0630] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 230, (S)-2-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (13.4mg, 31.3%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.22(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.99(s, 1H), 7.61(d, 2H), 7.30(m, 5H), 7.21(t, 2H), 7.00(m, 4H), 4.70(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.73(m, 2H), 3.34(m, 4H), 3.06(s, 2H), 2.41(m, 4H)。C₂₉H₃₁FN₄O₅ 的 MS(EI) : 535.4(MH⁺)。

[0631] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(3-(二乙基氨基甲酰基)哌啶-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 231, 1-(2-((S)-3-(苯甲氧基)-1-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺 (20.2mg, 41.8%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.22(s, 1H), 8.01(t, 1H), 7.61(d, 2H), 7.27(m, 6H), 7.00(m, 4H), 4.70(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.71(m, 2H), 3.27(m, 4H), 3.02(m, 6H), 2.15(m, 2H), 1.63(m, 3H), 1.35(m, 1H), 1.06(m, 3H), 0.93(m, 3H)。C₃₄H₄₁FN₄O₅ 的 MS(EI) : 605.8(MH⁺)。

[0632] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(3-甲基哌啶-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 46, (2S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(3-甲基哌啶-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (17.8mg, 42.8%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.20(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.56(d, 2H), 7.29(m, 5H), 7.21(m, 2H), 7.01(m, 4H), 4.69(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.73(m, 2H), 2.93(m, 2H), 2.73(m, 2H), 1.98(s, 1H), 1.58(m, 5H), 0.81(m, 4H)。C₃₀H₃₄FN₃O₄ 的 MS(EI) : 520.7(MH⁺)。

[0633] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(八氢喹啉-1(2H)-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 45, (2S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(八氢喹啉-1(2H)-基)乙酰胺基)丙酰胺 (20.1mg, 44.9%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.22(s, 1H), 7.84(m, 1H), 7.59(d, 2H), 7.28(m, 7H), 7.02(m, 4H), 4.69(m, 1H), 4.51(m, 2H), 3.73(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.33(m, 2H), 2.97(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.42(m, 11H)。C₃₃H₃₈FN₃O₄ 的 MS(EI) : 560.5(MH⁺)。

[0634] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2-甲基吡咯烷-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 63, (2S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(2-甲基吡咯烷-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (19mg, 47%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.22(s, 1H), 7.93(t, 1H), 7.60(d, 2H), 7.29(m, 5H), 7.19(m, 2H), 7.00(m, 4H), 4.73(s, 1H), 4.52(s, 2H), 3.69(m, 2H), 3.05(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.46(m, 1H), 2.23(m, 1H), 1.91(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.33(m, 1H), 1.03(d, 3H)。C₂₉H₃₂FN₃O₄ 的 MS(EI) : 506.5(MH⁺)。

[0635] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 43, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (22.1mg, 48.1%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.22(s, 1H), 7.96(d,

1H), 7.59(d, 2H), 7.30(m, 5H), 7.21(m, 2H), 7.01(m, 4H), 4.68(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.75(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.95(s, 2H), 2.83(m, 2H), 2.09(t, 2H), 2.00(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.68(m, 5H), 1.44(m, 2H)。C₃₃H₃₉FN₄O₄的MS(EI):575.8(MH⁺)。

[0636] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物42,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(15.7mg,32%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.22(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.26(m, 7H), 7.11(t, 1H), 7.01(m, 4H), 6.50(d, 1H), 6.43(s, 1H), 6.37(d, 1H), 4.70(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.77(m, 1H), 3.73(m, 4H), 3.13(m, 4H), 3.06(s, 2H), 2.61(m, 4H)。C₃₅H₃₇FN₄O₅的MS(EI):613.7(MH⁺)。

[0637] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物41,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(17.1mg,36.6%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.22(s, 1H), 8.36(d, 2H), 8.06(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.23(m, 7H), 7.02(m, 4H), 6.63(t, 1H), 4.71(m, 1H), 4.53(s, 2H), 3.73(m, 7H), 3.06(s, 2H), 2.54(m, 5H)。C₃₂H₃₃FN₆O₄的MS(EI):585.6(MH⁺)。

[0638] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物236,(S)-2-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(14.4mg,32.8%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.21(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.30(s, 5H), 7.20(t, 2H), 7.02(m, 4H), 4.70(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.74(m, 2H), 3.41(m, 5H), 3.03(s, 2H), 2.40(m, 3H), 1.98(s, 3H)。C₃₀H₃₃FN₄O₅的MS(EI):549.7(MH⁺)。

[0639] 如实施例1中所述进行,但是用2-(噻唑烷-3-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物235,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(噻唑烷-3-基)乙酰胺基)丙酰胺(9.3mg,22.8%)。C₂₇H₂₈FN₃O₄S的MS(EI):实测值510.5(MH⁺)。

[0640] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物114,(S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(20.6mg,48.2%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.21(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.31-7.25(m, 5H), 7.21(t, 2H), 7.04-6.99(m, 4H), 4.69(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.76(m, 1H), 3.71(m, 1H), 2.97(s, 2H), 2.46(m, 3H), 2.38(m, 3H), 2.33-2.28(m, 4H), 0.98(t, 3H)。C₃₀H₃₅FN₄O₄的MS(EI):实测值535.6(MH⁺)。

[0641] 如实施例1中所述进行,但是用2-(2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物113,(2S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺基)丙酰胺(20.9mg,43.3%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.27(d, 1H), 8.51(s, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.31(m, 5H), 7.21(t, 2H), 7.03-6.98(m, 4H), 4.72(m, 1H), 4.52(d,

2H), 4.16 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.51 (m, 4H), 1.37 (m, 2H)。C₃₅H₄₃FN₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 603.7 (MH⁺)。

[0642] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-((2R, 6S)-2,6-二甲基吗啉代) 乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 234, (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-((2R, 6S)-2,6-二甲基吗啉代) 乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺 (14.8mg, 34.5%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.21 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.21 (t, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.77 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 1.76 (dd, 2H), 1.02 (d, 3H), 0.98 (d, 3H)。C₃₀H₃₄FN₃O₅ 的 MS(EI) : 实测值 536.6 (MH⁺)。

[0643] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-(3-(三氟甲基) 吡啶-2-基) 哌嗪-1-基) 乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 112, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-(2-(4-(3-(三氟甲基) 吡啶-2-基) 哌嗪-1-基) 乙酰胺基) 丙酰胺 (16.9mg, 32.4%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.23 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.06 (t, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.20 (t, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.63 (m, 4H)。C₃₄H₃₃F₄N₅O₄ 的 MS(EI) : 实测值 652.6 (MH⁺)。

[0644] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 111, (2S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-(2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 乙酰胺基) 丙酰胺 (19.8mg, 45.1%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.22 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.21 (t, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.96 (d, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.50 (t, 8H), 0.95 (d, 6H)。C₃₁H₃₇FN₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 549.7 (MH⁺)。

[0645] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-(四氢呋喃-2-羰基) 哌嗪-1-基) 乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 237, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-(2-(4-(四氢呋喃-2-羰基) 哌嗪-1-基) 乙酰胺基) 丙酰胺 (19.3mg, 39.9%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.24 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.21 (t, 2H), 7.04-6.99 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.35 (m, 6H), 3.04 (s, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.97 (dd, 2H), 1.80 (m, 2H)。C₃₃H₃₇FN₄O₆ 的 MS(EI) : 实测值 605.7 (MH⁺)。

[0646] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-(甲氧基羰基) 哌啶-1-基) 乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 238, 1-(2-(3-(苯甲氧基)-1-(4-(4-氟苯氧基) 苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基)-2-氧代乙基)-哌啶-4-羧酸 (S)-羧酸酯 (22.7mg, 50.3%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.21 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.21 (t, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H), 4.69 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.12 (t, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。C₃₁H₃₄FN₃O₆ 的 MS(EI) : 实测值 564.6 (MH⁺)。

[0647] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 241, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(3-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (18.8mg, 41.6%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.21(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.30(m, 5H), 7.21(t, 2H), 7.03-6.97(m, 4H), 4.68(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.77(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.41(t, 4H), 3.22(s, 3H), 2.96(s, 2H), 2.44(t, 8H)。C₃₁H₃₇FN₄O₅ 的 MS(EI): 实测值 565.7(MH⁺)。

[0648] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(异吲哚啉-2-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 240, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(异吲哚啉-2-基)乙酰胺基)丙酰胺 (11.7g, 27.1%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.23(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.26(m, 5H), 7.22(m, 6H), 7.04-6.98(m, 4H), 4.75(m, 1H), 4.52(s, 2H), 4.00(s, 4H), 3.73(m, 2H), 3.42(s, 2H)。C₃₂H₃₀FN₃O₄ 的 MS(EI): 实测值 540.6(MH⁺)。

[0649] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-(2-氯-6-氟苯基)哌嗪-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 239, (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(4-(2-氯-6-氟苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (20.8mg, 40.1%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.21(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.37(m, 2H), 7.29(m, 5H), 7.21(t, 3H), 7.04-6.98(m, 4H), 4.68(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.77(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.60(s, 2H), 2.96(m, 2H), 2.51(m, 8H)。C₃₅H₃₅ClF₂N₄O₄ 的 MS(EI): 实测值 650.1(MH⁺)。

[0650] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 242, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-(2-乙氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (22.8mg, 49.2%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.21(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.30(m, 5H), 7.21(t, 2H), 7.04-6.98(m, 4H), 4.69(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.77(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.46-3.38(m, 6H), 2.97(s, 2H), 2.45(t, 8H), 1.09(t, 3H)。C₃₂H₃₉FN₄O₅ 的 MS(EI): 实测值 579.7(MH⁺)。

[0651] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 110, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(4-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (23.1mg, 48.9%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.21(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.29(m, 5H), 7.21(t, 2H), 7.03-6.97(m, 4H), 4.69(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.89(m, 1H), 3.79-3.68(m, 3H), 3.59(m, 1H), 2.96(s, 2H), 2.45(m, 5H), 2.34(m, 5H), 1.89(m, 1H), 1.76(m, 2H), 1.44(m, 1H)。C₃₃H₃₉FN₄O₅ 的 MS(EI): 实测值 591.7(MH⁺)。

[0652] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 109, (2S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (21.7mg, 48.2%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.22(s,

1H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.21 (t, 2H), 7.03-6.98 (m, 4H), 4.71 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.48 (m, 5H), 1.88 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.92 (t, 6H)。C₃₂H₃₉FN₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 563.7 (MH⁺)。

[0653] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4-吗啉代哌啶-1-基) 乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 105, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-(2-(4-吗啉代哌啶-1-基) 乙酰胺基) 丙酰胺 (22.4mg, 47.4%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.21 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.22 (t, 2H), 7.03-6.98 (m, 4H), 4.69 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.56 (t, 4H), 2.96-2.83 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.05 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)。C₃₃H₃₉FN₄O₅ 的 MS(EI) : 实测值 591.7 (MH⁺)。

[0654] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2-苯基噁唑-4-基) 乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 44, (S)-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-2-(2-(2-苯基噁唑-2-基) 乙酰胺基) 丙酰胺 (160g, 70%)。 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 8.45 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 7H), 7.05-6.80 (m, 8H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.00-3.70 (m, 4H)。C₃₃H₂₇F₂N₃O₅ 的 MS(EI) : 实测值 584 (MH⁺)。

[0655] 如实施例 1 中所述进行, 但是用乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 164, (S)-2-乙酰胺基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺 (35mg, 60%)。 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.10-6.90 (m, 7H), 6.45-6.40 (m, 1H), 4.80-4.45 (m, 3H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)。C₂₄H₂₂F₂N₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 441 (MH⁺)。

[0656] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 1H-咪唑-4-基乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(3-苯氧基苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 243, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基) 乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(3-苯氧基苯基) 丙酰胺 (100mg, 21%)。 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 11.87 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.42-8.41 (d, 1H), 7.54-7.43 (m, 10H), 7.18-7.14 (t, 1H), 7.05-7.03 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.75-6.67 (d, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H)。C₂₇H₂₆N₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 471.0 (MH⁺)。

[0657] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 3-甲基丁酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 233, (S)-N-3-(苯甲氧基)-1-(4-(4-氟苯氧基) 苯基氨基)-1-氧代丙-2-基)-3-甲基丁酰胺 (3mg, 53.8%)。C₂₇H₂₉FN₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 465.5 (MH⁺)。

[0658] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (E)-己-3-烯酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 232, (S, E)-N-(3-(苯甲氧基)-1-(4-(4-氟苯氧基) 苯基氨基)-1-氧代丙-2-基) 己-3-烯酰胺 (3mg, 52.5%)。C₂₈H₂₉FN₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 477.5 (MH⁺)。

[0659] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(3-溴苯基) 乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 丙酰胺代替, 得到化合物 244, (S)-3-(苯甲氧基)

基)-2-(2-(3-溴苯基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(3mg,43.3%)。 $C_{30}H_{26}BrFN_2O_4$ 的MS(EI):实测值578.4(MH+)。

[0660] 如实施例1中所述进行,但是用5-苯基戊酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物104,(S)-N-(3-(苯甲氧基)-1-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基)-5-苯基戊酰胺(3mg,46.2%)。

[0661] 如实施例1中所述进行,但是用3-硝基丙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物245,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(3-硝基丙酰胺基)丙酰胺(3mg,46.2%)。 $C_{25}H_{24}FN_3O_6$ 的MS(EI):实测值482.5(MH+)。

[0662] 如实施例1中所述进行,但是用2-(吡嗪-2-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物246,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(吡嗪-2-基)乙酰胺基)丙酰胺(3mg,50%)。 $C_{29}H_{26}FN_3O_4$ 的MS(EI):实测值500.5(MH+)。

[0663] 如实施例1中所述进行,但是用2-(吡啶-3-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物247,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(吡啶-3-基)乙酰胺基)丙酰胺(3mg,50%)。 $C_{29}H_{26}FN_3O_4$ 的MS(EI):实测值500.5(MH+)。

[0664] 如实施例1中所述进行,但是用2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物101,(S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(3mg,42.8%)。 $C_{31}H_{25}F_5N_2O_4$ 的MS(EI):实测值585.5(MH+)。

[0665] 如实施例1中所述进行,但是用2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物102,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺基)丙酰胺(3mg,42.9%)。 $C_{31}H_{26}F_4N_2O_5$ 的MS(EI):实测值583.5(MH+)。

[0666] 如实施例1中所述进行,但是用(S)-3,7-二甲基辛-6-烯酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物248,(S)-N-((S)-3-(苯甲氧基)-1-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基)-3,7-二甲基辛-6-烯酰胺(3mg,46.9%)。 $C_{32}H_{37}FN_2O_4$ 的MS(EI):实测值533.7(MH+)。

[0667] 如实施例1中所述进行,但是用(S)-2-(2-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-1-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物103,1-(2-((S)-3-(苯甲氧基)-1-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基)-1-氧代丙-2-基氨基)-2-氧代乙基)吡咯烷-2-羧酸(S)-叔丁酯(3mg,42.3%)。 $C_{33}H_{38}FN_3O_6$ 的MS(EI):实测值592.7(MH+)。

[0668] 如实施例1中所述进行,但是用3-(3-氯-4-甲基苯基)丙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物81,(S)-3-(苯甲氧基)-2-(3-(3-氯-4-甲基苯基)丙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺(3mg,43.3%)。 $C_{32}H_{30}ClFN_2O_5$ 的MS(EI):实测值578.1(MH+)。

[0669] 如实施例1中所述进行,但是用2-苯基乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯

甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 249, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-苯基乙酰胺基)丙酰胺 (3mg, 50.1%)。C₃₀H₂₇FN₂O₄ 的 MS(EI): 实测值 499.6 (MH⁺)。

[0670] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 166, (S)-2-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酰胺基)丙酰胺 (48mg, 49%) ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 12.07 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.35-7.17 (m, 6H), 7.06-6.95 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。C₂₈H₂₇FN₄O₄ 的 MS(EI): 实测值 503.0 (MH⁺)。

[0671] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-咪唑-4-基)丙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 167, (2S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (49mg, 21%)。 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.80 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 7.80-7.15 (m, 9H), 7.00-6.79 (m, 6H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 2H), 4.01-3.59 (m, 3H), 1.45-1.34 (m, 3H)。C₂₈H₂₇FN₄O₄ 的 MS(EI): 实测值 503 (MH⁺)。

[0672] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)丙酰胺代替,得到化合物 47, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)-2-甲基苯基)丙酰胺 (18mg, 14%); 主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.19 (brs, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.63-7.60 (d, 2H), 7.32-7.25 (m, 5H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 4H), 6.68-6.63 (d, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.76-3.63 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。C₂₈H₂₇FN₄O₅ 的 MS(EI): 实测值 519.0 (MH⁺)。

[0673] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (2S,4S)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 251, (2S,4S)-1-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺 (97mg, 33%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 11.90 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 7.39-7.16 (m, 8H), 7.07-6.93 (m, 5H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.75-3.44 (m, 4H), 2.41-2.22 (m, 2H)。C₂₈H₂₅FN₄O₃ 的 MS(EI): 实测值 484.9 (MH⁺)。

[0674] 如实施例 1 中所述进行,但是用 (S)-2-氨基-N-(4-(4-溴苯氧基)苯基)-3-(4-氟苯甲氧基)丙酰胺代替,得到化合物 168, (S)-2-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-溴苯氧基)苯基)-3-(4-氟苯甲氧基)丙酰胺 (150mg, 70%)。 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.20 (s, 1H), 7.60-7.20 (m, 9H), 7.10-6.80 (m, 7H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 3H)。C₂₇H₂₄BrFN₄O₄ 的 MS(EI): 实测值 567 (MH⁺)。

[0675] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 252, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (36mg, 30%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆):

σ 10.14 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.19 (t, 2H), 7.06-6.92 (m, 4H), 5.27 (q, 2H), 4.58 (d, 2H), 4.49 (t, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 2.42-2.22 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H)。C₂₈H₂₆FN₅O₄ 的 MS(EI) : 实测值 516.0 (MH⁺)。

[0676] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-甲基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 255, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-甲基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酰胺基)丙酰胺 (93.3mg, 36%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.39-7.24 (m, 7H), 7.11 (d, 1H), 7.05-6.91 (m, 5H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。C₂₈H₂₈FN₅O₄ 的 MS(EI) : 实测值 518 (MH⁺)。

[0677] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 256, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (219mg, 27%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : σ 8.38 (s, 1H), 7.40-7.16 (m, 7H), 7.05-6.92 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 4.70-4.64 (m, 3H), 4.55 (d, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。C₂₈H₂₈FN₅O₄ 的 MS(EI) : 实测值 518.0 (MH⁺)。

[0678] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 174, (S)-2-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (17.6mg, 7%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : σ 8.37 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 6H), 7.02 (t, 2H), 6.96-6.91 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 5.19-5.11 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.58 (t, 1H)。C₂₆H₂₄FN₅O₄ 的 MS(EI) : 实测值 490.2 (MH⁺)。

[0679] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替, 得到化合物 258, (S)-2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺基)-3-(4-氟苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (70mg, 50%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.55 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 6H), 7.15-6.90 (m, 7H), 6.50 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.80-3.50 (m, 4H), 2.20 (s, 6H)。C₂₉H₂₈F₂N₄O₄ 的 MS(EI) : 实测值 535 (MH⁺)。

[0680] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯甲氧基)丙酰胺代替, 得到化合物 139, (S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯甲氧基)丙酰胺 (170mg, 65%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50-7.25 (m, 7H), 7.15-6.90 (m, 6H), 5.00 (s, 2H), 4.79-4.60 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H)。C₂₇H₂₃F₄N₅O₅ 的 MS(EI) : 实测值 574 (MH⁺)。

[0681] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物

176, (2S,4R)-1-(2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(17mg,12%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):σ 9.95(s,1H),8.04(d,1H),7.77-7.64(m,1H),7.59-7.49(m,3H),7.44-7.12(m,8H),7.07-6.90(m,4H),5.80(q,2H),4.56-4.48(m,1H),4.02-3.93(m,1H),3.55-3.46(m,1H),2.85-2.69(m,3H),2.08-1.94(m,2H)。C₃₂H₂₈FN₅O₃的MS(EI):实测值549.9(MH+)。

[0682] 如实施例1中所述进行,但是用2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸盐和(2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物177,(2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺(42mg,45%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):σ 12.25(s,1H),9.92(s,1H),7.63-7.54(m,2H),7.33-7.26(m,2H),7.25-7.15(m,6H),7.05-6.93(m,4H),5.87(s,1H),4.52-4.45(m,1H),3.77-3.45(m,2H),3.34-3.27(m,2H),2.24-1.85(m,6H)。C₃₀H₂₉FN₄O₃的MS(EI):实测值513.0(MH+)。

[0683] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物140,(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(63mg,70%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):σ 9.99(s,1H),8.43(s,1H),7.95(s,1H),7.55(d,2H),7.36-7.15(m,8H),7.05-6.91(m,4H),5.23(q,2H),4.54-4.47(m,1H),3.84-3.79(m,1H),2.78-2.63(m,3H),2.02-1.87(m,2H)。C₂₈H₂₆FN₅O₃的MS(EI):实测值500.0(MH+)。

[0684] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,4R)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物141,(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(39mg,33%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):σ 10.00(s,1H),8.43(s,1H),7.95(s,1H),7.57(d,2H),7.35-7.08(m,7H),7.05-6.90(m,4H),5.23(q,2H),4.56-4.47(m,1H),3.87-3.74(m,1H),3.39-3.29(m,1H),2.79-2.62(m,3H),2.04-1.89(m,2H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃的MS(EI):实测值517.9(MH+)。

[0685] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯基硫代)苯基)丙酰胺代替,得到化合物178,(S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯基硫代)苯基)丙酰胺(100.1mg,18%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ 8.57(s,1H),8.19(s,1H),8.03(s,1H),7.38-7.21(m,13H),7.03-6.96(m,2H),4.92(s,2H),4.73-4.67(m,1H),4.61(d,1H),4.52(d,1H),3.97-3.91(dd,1H),3.57(t,1H)。C₂₆H₂₅FN₅O₃S的MS(EI):实测值506(MH+)。

[0686] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,4R)-4-(2,4-二氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物180,(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2,4-二氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(48mg,35%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):σ 10.03(s,1H),8.43(s,1H),7.96(s,1H),7.68-7.35(m,5H),7.19(t,2H),7.07-6.88(m,4H),5.24(q,2H),4.57-4.48(m,1H),3.91-3.78(m,1H),2.97-2.70(m,3H),2.11-1.88(m,3H)。C₂₈H₂₄FN₅O₃的MS(EI):实测值569.8(MH+)。

[0687] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (S)-2-氨基-3-(2-氯苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物 181, (S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-3-(2-氯苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (100mg, 50%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.40(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.50-7.25(m, 7H), 7.15-6.90(m, 6H), 5.00(s, 2H), 4.79-4.60(m, 3H), 4.00(m, 1H), 3.70-3.60(m, 1H)。C₂₆H₂₃ClFN₅O₄ 的 MS(EI): 实测值 524(MH⁺)。

[0688] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 2-((2S,4R)-4-苯甲基吡咯烷-2-基)-5-(4-氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑代替,得到化合物 12, 1-((2S,4R)-4-苯甲基-2-(5-(4-氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-yl)吡咯烷-1-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮 (133.3mg, 56%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 10.28(br s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.35-7.20(m, 7H), 7.03-6.91(m, 5H), 5.45(d, 1H), 5.00(d, 1H), 4.89(d, 1H), 3.57(t, 1H), 3.32-3.11(m, 4H), 2.65(dd, 1H), 2.06-1.96(m, 1H)。C₂₈H₂₅FN₆O₂ 的 MS(EI): 实测值 497(MH⁺)。

[0689] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 79, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氯苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (187mg, 37%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.04(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.27-7.18(m, 4H), 6.93(d, 2H), 6.88(d, 2H), 5.03(d, 1H), 4.95(d, 1H), 4.81(d, 1H), 3.63(dd, 1H), 3.25(dd, 1H), 3.05-2.90(m, 3H), 2.70-2.63(m, 2H)。C₂₈H₂₆ClN₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 515.9(MH⁺)。

[0690] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 78, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺 (187mg, 68%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.08(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.46(d, 2H), 7.40-7.37(m, 2H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.04-6.99(m, 2H), 6.96-6.92(m, 4H), 5.04(d, 2H), 4.96(d, 1H), 4.06(t, 1H), 3.96-3.86(m, 1H), 3.61(t, 1H), 2.90(dd, 1H), 2.20-2.11(m, 1H)。C₂₇H₂₄FN₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 486.2(MH⁺)。

[0691] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸盐和 (2S,4S)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 77, (2S,4S)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺 (170mg, 62%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.21(s, 1H), 7.74(s, 2H), 7.48(d, 2H), 7.40-7.36(m, 2H), 7.32-7.29(m, 3H), 7.04-6.99(m, 2H), 6.96-6.92(m, 4H), 5.35(s, 2H), 5.00(d, 1H), 3.93(t, 1H), 3.89-3.80(m, 1H), 3.54(t, 1H), 2.91(dd, 1H), 2.18-2.09(m, 1H)。C₂₇H₂₄FN₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 486.1(MH⁺)。

[0692] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 58, (2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (120mg, 43%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 9.95(s, 1H), 7.73(s, 2H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.34-7.12(m, 4H), 7.03-6.89(m, 4H), 5.46(q, 2H),

4.51-4.44(m, 1H), 3.85-3.76(m, 1H), 2.77-2.60(m, 3H), 2.17-1.85(m, 3H)。C₂₈H₂₆FN₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 500.0(MH⁺)。

[0693] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(5-氨基-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 11, (2S,4R)-1-(2-(5-氨基-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (100.1mg, 51%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.90(s, 1H), 7.37-7.14(m, 7H), 7.02-6.81(m, 6H), 5.43(s, 2H), 4.82(d, 1H), 4.73(d, 1H), 4.65(d, 1H), 3.71(t, 1H), 3.24(t, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.80(dd, 1H), 2.65(dd, 1H), 2.38(dd, 1H), 1.99(br s, 2H), 1.81-1.71(m, 1H)。C₂₉H₂₇F₄N₆O₃ 的 MS(EI) : 实测值 583(MH⁺)。

[0694] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 57, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (71mg, 55%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.03(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.59-7.52(m, 2H), 7.49-7.15(m, 6H), 7.05-6.90(m, 4H), 5.25(q, 2H), 4.60-4.49(m, 1H), 3.92-3.79(m, 1H), 2.97-2.73(m, 3H), 2.30-1.88(m, 2H)。C₂₈H₂₅FN₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 533.9(MH⁺)。

[0695] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 10, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (75.2mg, 44%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.00(s, 1H), 7.74(d, 2H), 7.42-7.17(m, 7H), 7.03-6.83(m, 6H), 5.28(d, 1H), 5.12(d, 1H), 4.73(d, 1H), 3.71-64(m, 1H), 3.31-3.22(m, 1H), 3.006-2.93(m, 1H), 2.89(dd, 1H), 2.71-2.64(m, 1H), 2.52(dd, 1H), 1.79-1.70(m, 1H)。C₂₈H₂₇FN₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 500(MH⁺)。

[0696] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 56, (2S,4R)-2-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (70mg, 55%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.00(s, 1H), 7.80(s, 2H), 7.58-7.51(m, 2H), 7.48-7.39(m, 2H), 7.35-7.25(m, 2H), 7.23-7.15(m, 2H), 7.06-6.91(m, 4H), 5.50(q, 2H), 4.56-4.48(m, 1H), 3.92-3.81(m, 1H), 3.44-3.36(m, 1H), 2.94-2.73(m, 3H), 2.28-1.86(m, 2H)。C₂₈H₂₅ClFN₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 533.9(MH⁺)。

[0697] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 55, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (36mg, 28%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.00(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.26-7.08(m, 6H), 7.05-6.91(m, 4H), 5.24(q, 2H), 4.56-4.49(m, 1H), 3.88-3.80(m, 1H), 2.82-2.64(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.28-1.89(m, 2H)。C₂₉H₂₈FN₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 514.0(MH⁺)。

[0698] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,

4R)-N-(4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 74, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (189mg, 42%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): σ 8.96(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.37(d, 2H), 7.17-7.14(m, 2H), 7.01(t, 2H), 6.96-6.93(m, 1H), 6.83-6.76(m, 4H), 5.02(d, 1H), 4.95(d, 1H), 4.80(d, 1H), 3.63(t, 1H), 3.23(t, 1H), 3.03-2.86(m, 2H), 2.69-2.60(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.72-1.57(m, 1H)。C₂₉H₂₇F₂N₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 532.2(MH⁺)。

[0699] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 73, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟-3-甲基苯氧基)苯基)-4-(4-氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (149mg, 84%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): σ 8.90(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.17-7.14(m, 2H), 7.00(t, 2H), 6.95-6.88(m, 3H), 6.79-6.72(m, 2H), 5.03(d, 1H), 4.95(d, 1H), 4.80(d, 1H), 3.64(t, 1H), 3.23(t, 1H), 3.05-2.85(2H), 2.69-2.61(m, 2H), 2.22(s, 3H), 1.72-1.67(m, 1H)。C₂₉H₂₇F₂N₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 530.2(MH⁻)。

[0700] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4S)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 62, (2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (7mg, 30%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.35(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.40-7.20(m, 6H), 6.90-6.80(m, 7H), 5.00(dd, 2H), 4.20(m, 2H), 3.80(m, 1H), 3.7(s, 3H), 3.20(m, 1H), 3.20-3.00(m, 2H)。C₂₈H₂₆FN₅O₄ 的 MS(EI): 实测值 516(MH⁺)。

[0701] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-(三氟甲基)苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 54, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-(三氟甲基)苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (36mg, 28%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.02(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.75-7.42(m, 6H), 7.24-7.15(m, 2H), 7.03-6.91(m, 4H), 5.25(q, 2H), 4.56-4.50(m, 1H), 3.91-3.84(m, 1H), 3.39(t, 1H), 2.99-2.71(m, 3H), 2.29-1.88(m, 2H)。C₂₉H₂₅F₄N₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 567.9(MH⁺)。

[0702] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-氰基乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 129, (2S,4R)-4-苯甲基-1-(2-氰基乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (6.4mg, 23.3%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.99(s, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.29-7.32(m, 2H), 7.17-7.23(m, 5H), 6.95-7.02(m, 4H), 4.49(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.64(m, 1H), 3.22(m, 2H), 3.67(m, 3H), 1.93(m, 2H)。C₂₇H₂₄FN₃O₃ 的 MS(EI): 实测值 458.5(MH⁺)。

[0703] 如实施例 1 中所述进行,但是用 4-甲氧基-4-氧代丁酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 125, 4-((2S,4R)-4-苯甲基-2-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷)-1-基)-4-氧代丁酸甲酯 (8.3mg, 27.4%); 主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.90(s, 1H), 7.54-7.60(m,

2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 5H), 6.93-7.02 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.10-3.11 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 19.2 (m, 2H)。的 MS(EI) : $C_{29}H_{29}FN_2O_5$, 实测值 505.5 (MH⁺)。

[0704] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 4-氧代-4-苯基丁酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 124, ((2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(4-氧代-4-苯基丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (13.1mg, 39.7%) ; 主要异构体 : $^1H-NMR(400MHz, DMSO-D_6)$: σ 9.87 (s, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 7.60-7.605 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 5H), 6.95-7.02 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 2.66 (m, 3H), 1.93 (m, 2H)。 $C_{34}H_{31}FN_2O_4$ 的 MS(EI) : 实测值 551.6 (MH⁺)。

[0705] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 4-氧代戊酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 123, ((2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(4-氧代戊酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (2.2mg, 7.5%) ; 主要异构体 : $^1H-NMR(400MHz, DMSO-D_6)$: σ 9.88 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 5H), 6.95-7.02 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 3H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.92 (m, 2H)。 $C_{29}H_{29}FN_2O_4$ 的 MS(EI) : 实测值 489.5 (MH⁺)。

[0706] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-甲氧基乙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 122, ((2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-甲氧基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (12mg, 43.2%) ; 主要异构体 : $^1H-NMR(400MHz, DMSO-D_6)$: σ 9.97 (s, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 5H), 6.94-7.02 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 1.90 (m, 2H)。 $C_{27}H_{27}FN_2O_4$ 的 MS(EI) : 实测值 463.5 (MH⁺)。

[0707] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-乙氧基乙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 121, (2S, 4R)-4-苯甲基-1-(2-乙氧基乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.4mg, 32.9%) ; 主要异构体 : $^1H-NMR(400MHz, DMSO-D_6)$: σ 9.99 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 5H), 6.95-7.02 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 1H), 2.50-2.89 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.08 (m, 3H)。 $C_{28}H_{29}FN_2O_4$ 的 MS(EI) : 实测值 477.5 (MH⁺)。

[0708] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-羟基乙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 120, ((2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-羟基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.1mg, 33.8%) ; 主要异构体 : $^1H-NMR(400MHz, DMSO-D_6)$: σ 9.97 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 5H), 6.94-7.02 (m, 4H), 4.50-4.52 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 3H), 1.89-1.93 (m, 2H)。 $C_{26}H_{25}FN_2O_4$ 的 MS(EI) : 实测值 449.4 (MH⁺)。

[0709] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2,6-二氯苯基)乙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯

甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 119, (2S,4R)-4-苯甲基-1-(2-(2,6-二氯苯基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (12.1mg, 34.9%); 主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.92(s, 1H), 7.54-7.60(m, 2H), 7.44(d, 2H), 7.25-7.34(m, 5H), 7.15-7.24(m, 3H), 6.93-7.03(m, 4H), 4.48-4.51(m, 1H), 3.95(m, 2H), 3.50-3.59(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.63-2.73(m, 3H), 1.89-1.93(m, 2H)。C₃₂H₂₇C₁₂FN₂O₃的MS(EI): 实测值 578.4(MH⁺)。

[0710] 如实施例 1 中所述进行,但是用 3-羟基丁酸盐和 (3S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 118, ((2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(3-羟基丁酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.5mg, 29.7%); 主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.93(s, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.28-7.35(m, 2H), 7.17-7.24(m, 5H), 6.94-7.02(m, 4H), 4.67(m, 1H), 4.47-4.50(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.68-3.70(m, 1H), 3.25-3.30(m, 1H), 2.63-2.73(m, 3H), 2.35-2.47(m, 1H), 2.70-2.30(m, 1H), 1.86-1.96(m, 2H), 1.01-1.13(m, 3H)。C₂₈H₂₉FN₂O₄的MS(EI): 实测值 477.5(MH⁺)。

[0711] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(噻吩-2-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 117, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-(噻吩-2-基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (12.3mg, 39.8%); 主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.34(s, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.37-7.39(m, 2H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.17-7.23(m, 5H), 6.94-7.03(m, 6H), 4.48-4.51(m, 1H), 3.90(d, 2H), 3.75-3.80(m, 1H), 3.56(m, 1H), 2.63-2.73(m, 3H), 1.88-1.97(m, 2H)。C₃₀H₂₇FN₂O₃S的MS(EI): 实测值 515.6(MH⁺)。

[0712] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 99, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-(4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (13.5mg, 39.9%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.92(s, 1H), 7.51(d, 2H), 7.30-7.16(m, 9H), 6.93(m, 2H), 4.76(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.35(m, 2H), 2.87(s, 2H), 2.68(m, 3H), 1.95(m, 2H)。C₂₉H₂₆FN₃O₄S₂的MS(EI): 实测值 564.7(MH⁺)。

[0713] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-咪唑-3-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 98, (2S,4R)-1-(2-(1H-咪唑-3-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (12.9mg, 39.3%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.91(s, 1H), 9.99(s, 1H), 7.56(m, 3H), 7.35-7.07(m, 10H), 7.01-6.94(m, 5H), 4.50(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.69(s, 2H), 2.61(m, 3H), 1.90(m, 2H)。C₃₄H₃₀FN₃O₃的MS(EI): 实测值 548.6(MH⁺)。

[0714] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 97, (2S,4R)-4-苯甲基-1-(2-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (13.9mg, 40.1%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.94(s, 1H), 7.86(m, 4H), 7.51(d, 2H), 7.31-7.13(m, 9H), 6.91(m, 2H), 4.52(d, 1H), 4.47-4.40(m, 2H), 3.84(m, 1H), 3.39(m, 1H), 2.67(m, 3H),

1. 94(m, 2H)。C₃₄H₂₈FN₃O₅ 的 MS(EI) : 实测值 578. 6(MH⁺)。

[0715] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(吡啶-4-基硫代) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺代替, 得到化合物 96, (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-1-(2-(吡啶-4-基硫代) 乙酰基) 吡咯烷-2- 甲酰胺 (4mg, 12. 3%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9. 97(s, 1H), 8. 34(d, 2H), 7. 55(m, 2H), 7. 33-7. 28(m, 5H), 7. 25-7. 18(m, 6H), 6. 95(m, 2H), 4. 49(m, 1H), 4. 14(m, 2H), 3. 86(m, 1H), 3. 56(m, 1H), 2. 69(m, 3H), 1. 95(m, 2H)。C₃₁H₂₈FN₃O₃S 的 MS(EI) : 实测值 542. 6(MH⁺)。

[0716] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2, 6- 二氟苯基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺代替, 得到化合物 95, (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-1-(2-(2, 6- 二氟苯基) 乙酰基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺 (12. 3mg, 37. 6%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9. 92(s, 1H), 7. 53(m, 3H), 7. 28(m, 3H), 7. 24-7. 14(m, 6H), 6. 97-6. 91(m, 4H), 4. 46(m, 1H), 3. 82(m, 1H), 3. 70(m, 2H), 3. 37(m, 1H), 2. 70(m, 3H), 1. 19(m, 2H)。C₃₂H₂₇F₃N₂O₃ 的 MS(EI) : 实测值 545. 6(MH⁺)。

[0717] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(咪啶-2-基硫代) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺代替, 得到化合物 94, (2S, 4R)-2- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-1-(2-(咪啶-2-基硫代) 乙酰基) 吡咯烷-2- 甲酰胺 (10. 9mg, 33. 5%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9. 92(s, 1H), 8. 59(d, 2H), 7. 53(m, 2H), 7. 27(m, 2H), 7. 23-7. 15(m, 8H), 6. 93(m, 2H), 4. 47(m, 1H), 4. 09(m, 2H), 3. 78(m, 1H), 3. 39(m, 1H), 2. 68(m, 3H), 1. 93(m, 2H)。C₃₀H₂₇FN₄O₃S 的 MS(EI) : 实测值 543. 6(MH⁺)。

[0718] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-1- 乙酰吡咯烷-2- 羧酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺代替, 得到化合物 93, (2S, 4R)-1-((S)-1- 乙酰吡咯烷-2- 羰基)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺 (11. 5mg, 36. 2%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9. 96(s, 1H), 7. 54(m, 2H), 7. 29-7. 24(m, 4H), 7. 20-7. 14(m, 5H), 6. 93(m, 2H), 4. 46(m, 2H), 3. 47-3. 37(m, 4H), 2. 66(m, 2H), 1. 95-1. 83(m, 8H), 1. 76-1. 69(m, 2H)。C₃₁H₃₂FN₃O₄ 的 MS(EI) : 实测值 530. 6(MH⁺)。

[0719] 如实施例 1 中所述进行, 但是用四氢呋喃-2- 羧酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺代替, 得到化合物 92, (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-1-(四氢呋喃-2- 羰基) 吡咯烷-2- 甲酰胺 (9. 8mg, 33. 4%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9. 97(s, 1H), 7. 54(m, 2H), 7. 27(m, 2H), 7. 21-7. 15(m, 7H), 6. 93(m, 2H), 4. 55-4. 43(m, 2H), 3. 73(m, 2H), 2. 64(m, 3H), 2. 03-1. 90(m, 4H), 1. 86-1. 76(m, 4H)。C₂₉H₂₉FN₂O₄ 的 MS(EI) : 实测值 489. 5(MH⁺)。

[0720] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 4- 氧代-4-(噻吩-2-基) 丁酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2- 甲酰胺代替, 得到化合物 91, ((2S, 4R)-4- 苯甲基-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-1-(4- 氧代-4-(噻吩-2-基) 丁酰基) 吡咯烷-2- 甲酰胺 (10. 8mg, 32. 3%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9. 84(s, 1H), 7. 95(m, 2H), 7. 53(m, 2H), 7. 29(m, 2H), 7. 24-7. 14(m, 8H), 6. 91(m, 2H), 4. 43(t, 1H),

3.69 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 5H), 1.91 (m, 2H)。C₃₂H₂₉FN₂O₄S 的 MS(EI): 实测值 557.7 (MH⁺)。

[0721] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 3-甲氧基丙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 90, (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(3-甲氧基丙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (6.9mg, 24.1%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.90 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 6H), 6.92 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.88 (m, 2H)。C₂₈H₂₉FN₂O₄ 的 MS(EI): 实测值 477.5 (MH⁺)。

[0722] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 4-(二甲基氨基)-4-氧代丁酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 89, (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(二甲基氨基)-4-氧代丁酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (6.2mg, 20%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.68 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 7H), 6.93 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.44 (m, 3H), 1.91 (m, 2H)。C₃₀H₃₂FN₃O₄ 的 MS(EI): 实测值 518.6 (MH⁺)。

[0723] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 88, (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.1mg, 26.6%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.95 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 7H), 6.93 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.62-3.42 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2.63 (m, 3H), 1.88 (m, 2H)。C₂₉H₃₁FN₂O₅ 的 MS(EI): 实测值 507.6 (MH⁺)。

[0724] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(甲基磺酰基)乙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 87, (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-(甲基磺酰基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (7.6mg, 24.8%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.96 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 7H), 6.94 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.63 (m, 3H), 1.92 (m, 2H)。C₂₇H₂₇FN₂O₅S 的 MS(EI): 实测值 511.6 (MH⁺)。

[0725] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 3-乙氧基丙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 86, (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(3-乙氧基丙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.4mg, 28.5%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.91 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 7H), 6.93 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.63 (m, 5H), 1.88 (m, 2H), 1.04 (m, 3H)。C₂₉H₃₁FN₂O₄ 的 MS(EI): 实测值 491.6 (MH⁺)。

[0726] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 3-(甲基硫代)丙酸盐和 (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 85, (2S, 4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(3-(甲基硫代)丙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.3mg, 28.1%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.91 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.27 (m, 2H),

7.22-7.15(m, 7H), 6.93(m, 2H), 4.46(t, 1H), 3.66(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.65-2.59(m, 6H), 2.56(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.90(m, 2H)。C₂₈H₂₉FN₂O₃S 的 MS(EI): 实测值 493.6(MH⁺)。

[0727] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2,3,6-三氟苯基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 84, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (16.8mg, 49.8%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.93(s, 1H), 7.52(d, 2H), 7.39(m, 1H), 7.32-7.15(m, 9H), 7.09(m, 1H), 6.93(m, 2H), 4.46(m, 1H), 3.79(m, 3H), 3.38(m, 1H), 2.70(m, 3H), 1.93(m, 2H)。C₃₂H₂₆F₄N₂O₃ 的 MS(EI): 实测值 563.6(MH⁺)。

[0728] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (R)-2-羟基-2-苯基乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 40, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-((R)-2-羟基-2-苯基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.4mg, 26.7%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.03(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.27(m, 11H), 6.97(m, 5H), 5.20(s, 1H), 4.44(t, 1H), 2.86(t, 2H), 2.71(s, 1H), 2.45(d, 2H), 1.80(m, 2H)。C₃₂H₂₉FN₂O₄ 的 MS(EI): 实测值 525.4(MH⁺)。

[0729] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 (S)-5-氧代四氢呋喃-2-羧酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 39, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-((S)-5-氧代四氢呋喃-2-羧基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.8mg, 29.2%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.04(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.18(m, 5H), 6.94(m, 4H), 5.28(m, 1H), 4.52(dd, 1H), 3.65(m, 1H), 2.39(m, 3H), 2.46(m, 3H), 2.15(m, 2H), 2.89(m, 2H)。C₂₉H₂₇FN₂O₅ 的 MS(EI): 503.5(MH⁺)。

[0730] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-丁氧基乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 38, (2S,4R)-4-苯甲基-1-(2-丁氧基乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.1mg, 30.1%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.95(s, 1H), 7.56(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.19(m, 5H), 6.96(m, 4H), 4.47(t, 1H), 4.03(t, 1H), 3.60(m, 1H), 3.42(m, 2H), 3.29(m, 2H), 2.65(m, 3H), 1.89(m, 2H), 1.35(m, 4H), 0.85(t, 3H)。C₃₀H₃₃FN₂O₄ 的 MS(EI): 实测值 505.4(MH⁺)。

[0731] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 37, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (12.2mg, 36.2%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.78(s, 1H), 9.91(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.41(d, 1H), 7.15(m, 8H), 6.94(m, 6H), 4.59(m, 1H), 3.67(m, 2H), 3.54(m, 1H), 3.33(m, 1H), 3.19(t, 1H), 2.87(s, 2H), 2.60(m, 2H), 2.24(s, 3H)。C₃₅H₃₂FN₃O₃ 的 MS(EI): 实测值 562.8(MH⁺)。

[0732] 如实施例 1 中所述进行, 但是用四氢呋喃-3-羧酸和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺代替, 得到化合物 36, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(四氢呋喃-2-羧基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.3mg, 28.3%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.95(s, 1H), 7.56(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.19(m, 5H), 6.92(m, 4H), 4.46(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.66(m, 4H), 3.31(m, 2H), 2.63(m, 3H), 1.94(m, 4H)。

$C_{29}H_{29}FN_2O_4$ 的 MS(EI) :实测值 489.5 (MH⁺)。

[0733] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙酸和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 35, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (2.5mg, 7.6%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9.95(s, 1H), 7.56(m, 2H), 7.23(t, 2H), 7.12(m, 5H), 6.98(m, 6H), 6.64(m, 2H), 4.46(m, 1H), 3.49(s, 2H), 3.24(m, 1H), 2.84(s, 6H), 2.60(m, 3H), 1.87(m, 2H)。 $C_{30}H_{34}FN_3O_4$ 的 MS(EI) :552.6 (MH⁺)。

[0734] 如实施例 1 中所述进行,但是用 3,3,3-三氟丙酸和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 34, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(3,3,3-三氟丙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.2mg, 30.6%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9.98(s, 1H), 7.54(m, 2H), 7.22(m, 2H), 7.17(m, 5H), 6.93(m, 4H), 4.49(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.26(m, 1H), 2.65(m, 3H), 1.91(m, 2H)。 $C_{27}H_{24}F_4N_2O_3$ 的 MS(EI) :实测值 501.5 (MH⁺)。

[0735] 如实施例 1 中所述进行,但是用 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)丁酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 33, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.4mg, 23.5%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9.93(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.26(t, 2H), 7.18(m, 5H), 6.98(m, 4H), 6.71(d, 1H), 6.45(m, 2H), 4.45(m, 1H), 4.17(m, 4H), 3.57(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.64(m, 3H), 2.64(t, 2H), 2.19(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.70(m, 2H)。 $C_{36}H_{35}FN_2O_5$ 的 MS(EI) :实测值 595.7 (MH⁺)。

[0736] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 32, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9mg, 29.2%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9.97(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.27(t, 2H), 7.19(m, 4H), 6.67(m, 4H), 6.20(d, 1H), 4.48(1H), 3.88(m, 3H), 2.66(m, 4H), 2.15(s, 3H), 1.91(m, 2H)。 $C_{30}H_{28}FN_3O_4$ 的 MS(EI) :实测值 514.6 (MH⁺)。

[0737] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-苯基乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 31, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-苯基乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (13.4mg, 43.9%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9.97(s, 1H), 7.54(t, 2H), 7.19(m, 12H), 6.97(m, 4H), 3.74(m, 1H), 3.65(s, 2H), 3.27(m, 2H), 2.62(m, 4H)。 $C_{32}H_{29}FN_2O_3$ 的 MS(EI) :实测值 509.6 (MH⁺)。

[0738] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-吗啉代乙酸盐和 (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 116, (2S,4R)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1-(2-吗啉代乙酰基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.2mg, 25.4%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9.99(s, 1H), 7.52-7.60(m, 2H), 7.29-7.32(m, 2H), 7.17-7.23(m, 5H), 6.95-7.02(m, 4H), 4.67-4.71(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.42-3.50(m, 1H), 3.28-3.35(m, 2H), 3.11-3.28(m, 4H), 2.56-2.73(m, 3H), 2.33-2.40(m, 2H), 2.11-2.28(m, 2H), 1.88-1.97(m, 2H)。 $C_{30}H_{32}FN_3O_4$ 的 MS(EI) :实测值 518.5 (MH⁺)。

[0739] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙酸盐和 (2S,

4R)-4- 苯甲基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺代替, 得到化合物 115, (2S, 4R)-1-(2-(4- 乙酰基哌嗪 -1- 基) 乙酰基)-4- 苯甲基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺 (9.5mg, 24.9%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.96(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.14-7.22(m, 5H), 6.92-6.99(m, 4H), 4.67-4.71(m, 1H), 3.70-3.75(m, 1H), 3.45-3.50(m, 1H), 3.23-3.30(m, 2H), 3.10-3.27(m, 4H), 2.53-2.62(m, 3H), 2.37-2.45(m, 2H), 2.14-2.30(m, 2H), 1.85-1.99(m, 2H)。C₃₁H₃₃FN₄O₄ 的 MS(EI): 实测值 545.6(MH⁺)。

[0740] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2- 硫代吗啉代乙酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯甲基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺代替, 得到化合物 83, (2S, 4R)-4- 苯甲基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-1-(2- 硫代吗啉代乙酰基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺 (13.9mg, 37.2%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.95(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.27(m, 2H), 7.21-7.16(m, 7H), 6.93(m, 2H), 4.44(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.13(m, 2H), 2.87(m, 4H), 2.63(m, 3H), 2.55(m, 4H), 1.85(m, 2H)。C₃₀H₃₂FN₃O₃S 的 MS(EI): 实测值 534.7(MH⁺)。

[0741] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(3, 4- 二羟基异喹啉 -2(1H)- 基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺代替, 得到化合物 82, (2S, 4R)-4- 苯甲基 -1-(2-(3, 4- 二羟基异喹啉 -2(1H)- 基) 乙酰基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺 (13.7mg, 34.7%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.98(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.23-7.15(m, 10H), 7.09(m, 3H), 6.94(m, 2H), 4.49(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.63(d, 2H), 3.36(m, 1H), 3.29(s, 2H), 2.78-2.73(m, 4H), 2.61(m, 3H), 1.91(m, 2H)。C₃₅H₃₄FN₃O₃ 的 MS(EI): 实测值 564.7(MH⁺)。

[0742] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(4- 氧代 -2- 硫代噻唑烷 -1- 基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺代替, 得到化合物 100, (2S, 4R)-4- 苯甲基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-1-(2-(4- 氧代 -2- 硫代噻唑烷 -3- 基) 乙酰基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺 (10.6mg, 26.3%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.96(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.22-7.13(m, 5H), 6.99-6.92(m, 4H), 4.45(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.39(m, 2H), 3.23(t, 1H), 3.20(s, 2H), 3.13(s, 2H), 3.07(m, 1H), 2.63(m, 2H), 2.48(m, 8H), 2.43(t, 2H), 2.09(t, 1H), 1.91(m, 2H)。C₃₃H₃₉FN₄O₄ 的 MS(EI): 实测值 575.7(MH⁺)。

[0743] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-((1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) 甲基氨基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4- 苯甲基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺代替, 得到化合物 30, (2S, 4R)-4- 苯甲基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基)-1-(2-((1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) 甲基氨基) 乙酰基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺 (12.6mg, 30.4%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.95(s, 1H), 7.93(m, 2H), 7.26(m, 4H), 7.17(m, 8H), 6.96(m, 3H), 4.15(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.49(m, 2H), 3.14(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.64(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.89(m, 2H)。C₃₅H₃₄FN₅O₃ 的 MS(EI): 592.7(MH⁺)。

[0744] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1, 2, 4- 三唑 -1- 基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4-(2- 氯 -4- 氟苯甲基)-N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷 -2- 甲酰胺代替, 得到化合物 9, (2S, 4R)-1-(2-(1H-1, 2, 4- 三唑 -1- 基) 乙酰基)-4-(2- 氯 -4- 氟

苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(35.4mg,36%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ 9.08(s,1H),8.27(s,1H),7.98(s,1H),7.37-7.33(m,2H),7.23-7.19(m,1H),7.16-7.12(m,1H),7.02-6.82(m,7H),5.07(d,1H),5.00(d,1H),4.73(d,1H),3.75-3.69(m,1H),3.31(t,1H),3.08-2.98(m,1H),2.88(d,2H),2.46(dd,1H),1.82-1.73(m,1H)。C₂₈H₂₄ClF₂N₅O₃的MS(EI):实测值552(MH+)。

[0745] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噻吩-3-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物72,(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噻吩-3-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(172mg,35%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ 9.03(s,1H),8.24(s,1H),7.99(s,1H),7.42(d,2H),7.32-7.30(m,1H),7.03-6.90(m,8H),5.05(d,1H),4.97(d,1H),4.81(d,1H),3.87(t,1H),3.24(t,1H),3.05-2.97(m,1H),2.96-2.89(m,1H),2.77-2.64(m,2H),1.73-1.65(m,1H)。C₂₆H₂₄FN₅O₃S的MS(EI):实测值505.9(MH+)。

[0746] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,4R)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物53,(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(2,4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):σ 10.02(s,1H),8.43(s,1H),7.96(s,1H),7.56(d,2H),7.47-7.37(m,1H),7.27-7.15(m,4H),7.10-6.92(m,7H),5.24(q,2H),4.55-4.49(m,1H),3.88-3.80(m,1H),3.39-3.30(m,1H),2.84-2.65(m,3H),2.02-1.92(m,1H)。C₂₈H₂₄F₃N₅O₃的MS(EI):实测值535.9(MH+)。

[0747] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,4R)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物71,(2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(18.2mg,4%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):σ 8.17(s,1H),8.01(s,1H),7.79(s,1H),7.39(d,2H),7.19-7.15(m,1H),7.04-6.99(m,4H),9.95-6.91(m,4H),5.67(d,1H),5.59(d,1H),4.67(d,1H),3.48-3.40(m,1H),3.25(dd,1H),2.78(dd,1H),2.46(dd,1H),2.06-1.97(m,1H)。C₂₈H₂₃F₂N₅O₄的MS(EI):实测值532.2(MH+)。

[0748] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,4R)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物61,(3S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(65mg,60%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ 9.00(s,1H),8.20(s,1H),8.00(s,1H),7.40-7.20(m,6H),6.90-6.80(m,6H),5.00(dd,2H),4.90(d,1H),3.80(m,1H),3.20(m,1H),3.00-2.80(m,5H)。C₂₈H₂₅ClFN₅O₃的MS(EI):实测值534(MH+)。

[0749] 如实施例1中所述进行,但是用2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸盐和(2S,4R)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物52,(2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(77mg,63%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆):σ 10.00(s,1H),7.80(s,2H),7.60-7.52(m,2H),7.47-7.36(m,1H),7.29-7.14(m,4H),7.11-6.92(m,6H),5.49(q,2H),4.54-4.46(m,1H),3.92-3.80(m,1H),2.86-2.63(m,3H),

2.20-1.88(m, 2H)。C₂₈H₂₄F₃N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 535.9(MH⁺)。

[0750] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4-(3-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 51, (2S, 4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙酰基)-4-(3-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺 (59mg, 31%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 10.00(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.40-7.31(m, 1H), 7.25-6.92(m, 10H), 5.24(q, 2H), 4.55-4.48(m, 1H), 3.89-3.76(m, 1H), 2.84-2.66(m, 3H), 2.03-1.90(m, 2H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 517.9(MH⁺)。

[0751] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-4-(4-甲基苯甲基) 吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 4, (2S, 4R)-5-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-4-(4-甲基苯甲基) 吡咯烷-2-甲酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 9.02(br s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.40(m, 2H), 7.12(d, 2H), 7.08(d, 2H), 7.03-6.98(m, 2H), 6.94-6.87(m, 4H), 4.98(dd, 2H), 4.78(d, 1H), 3.62(m, 1H), 3.23(t, 1H), 3.02-2.87(m, 2H), 2.65-2.60(m, 2H), 2.34(s, 3H), 1.74-1.66(m, 1H)。C₂₉H₂₈FN₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 514.1(MH⁺)。

[0752] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-4-(4-甲基苯甲基) 吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 3, (2S, 4R)-5-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基)-4-(4-甲基苯甲基) 吡咯烷-2-甲酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : σ 8.96(br s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.42(m, 2H), 7.13(d, 2H), 7.08(d, 2H), 7.03-6.98(m, 2H), 6.94-6.87(m, 4H), 5.27(d, 1H), 5.13(d, 1H), 4.76(d, 1H), 3.66(m, 1H), 3.26(t, 1H), 3.02-2.85(m, 2H), 2.66-2.57(m, 2H), 2.33(s, 3H), 1.76-1.68(m, 1H)。C₂₉H₂₈FN₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 514.1(MH⁺)。

[0753] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4-(3-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 49, (2S, 4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 乙酰基)-4-(3-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺 (74mg, 39%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) : σ 9.96(s, 1H), 7.79(s, 2H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.38-7.29(m, 1H), 7.22-6.90(m, 10H), 5.56-5.41(m, 2H), 4.52-4.54(m, 1H), 3.84-3.77(m, 1H), 2.79-2.63(m, 3H), 2.01-1.87(m, 2H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 517.9(MH⁺)。

[0754] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙酸盐和 (2S, 4R)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 8, (2S, 4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺 (127.6mg, 41%)。主要异构体: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 9.02(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.42-7.37(m, 2H), 7.31-6.82(m, 9H), 5.06(d, 1H), 4.98(d, 1H), 4.79(d, 1H), 3.69(t, 1H), 3.27(t, 1H), 3.04-2.91(m, 1H), 2.84(dd, 1H), 2.70(dd, 1H), 2.59(dd, 1H), 2.33(s, 3H), 1.76-1.67(m, 1H)。C₂₉H₂₈F₂N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 532(MH⁺)。

[0755] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 乙酸盐和 (2S,

4R)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 7, (2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (106.7mg, 34%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.15(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.09-6.81(m, 9H), 5.29(d, 2H), 4.84(d, 1H), 3.59-3.53(m, 1H), 3.19(t, 1H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.82(dd, 1H), 2.72-2.59(m, 2H), 2.32(s, 3H)。C₂₉H₂₈F₂N₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 532(MH⁺)。

[0756] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 6, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟-2-甲基苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (142mg, 46%)。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.96(s, 1H), 7.76(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.11-6.83(m, 9H), 5.31(d, 1H), 5.15(d, 1H), 4.77(d, 1H), 3.71(t, 1H), 3.30(t, 1H), 3.02-2.91(m, 1H), 2.82(dd, 1H), 2.71(dd, 1H), 2.57(dd, 1H), 2.33(s, 3H), 1.78-1.68(m, 1H)。C₂₉H₂₈F₂N₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 532(MH⁺)。

[0757] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 70, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (160mg, 82%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.00(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.41(d, 2H), 7.00(t, 2H), 6.93-6.89(m, 4H), 6.80-6.73(m, 4H), 5.03(d, 1H), 4.95(d, 1H), 4.80(d, 1H), 3.81(s, 3H), 3.63(dd, 1H), 3.27-3.16(m, 1H), 3.02-2.88(m, 2H), 2.68-2.59(m, 2H), 1.76-1.68(m, 1H)。C₂₉H₂₈FN₅O₄ 的 MS(EI): 实测值 530.2(MH⁺)。

[0758] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸盐和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 69, (2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (180mg, 93%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.15(s, 1H), 7.71(s, 2H), 7.42(d, 2H), 7.00(t, 2H), 6.93-6.89(m, 4H), 6.80-6.72(m, 4H), 5.32-5.23(m, 1H), 4.84(d, 1H), 4.80(d, 1H), 3.81(s, 3H), 3.51(dd, 1H), 3.17(t, 1H), 2.99-2.88(m, 2H), 2.69-2.59(m, 2H), 1.73-1.65(m, 1H)。C₂₉H₂₈FN₅O₄ 的 MS(EI): 实测值 530.2(MH⁺)。

[0759] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 68, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (176mg, 91%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.95(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.00(t, 2H), 6.93-6.89(m, 4H), 6.79-6.88(m, 4H), 5.27(d, 1H), 5.15(d, 1H), 4.78(d, 1H), 4.80(d, 1H), 3.81(s, 3H), 3.67(dd, 1H), 3.27(t, 1H), 3.07-2.88(m, 2H), 2.66-2.61(m, 2H), 1.77-1.69(m, 1H)。C₂₉H₂₈FN₅O₄ 的 MS(EI): 实测值 530.2(MH⁺)。

[0760] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S,4S)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,

得到化合物 67, (2S, 4S)-1-(2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)乙酰基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (23.1mg, 28%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): σ 9.01(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.42(d, 2H), 7.00(t, 2H), 6.95-6.90(m, 4H), 6.75(d, 1H), 6.63(d, 1H), 5.03(dd, 2H), 4.83(d, 1H), 3.76(dd, 1H), 3.27(t, 1H), 3.06-2.93(m, 2H), 2.85-2.79(m, 1H), 2.71(dd, 1H), 1.73-1.66(m, 1H)。C₂₆H₂₃ClFN₅O₃S 的 MS(EI): 实测值 540.1(MH⁺)。

[0761] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)乙酸盐和 (2S, 4S)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 66, (2S, 4S)-1-(2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)乙酰基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (58.3mg, 58%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): σ 9.14(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.42(d, 2H), 7.00(t, 2H), 6.95-6.90(m, 4H), 6.75(d, 1H), 6.61(d, 1H), 5.39(s, 2H), 4.86(d, 1H), 3.62(dd, 1H), 3.19(t, 1H), 3.03-2.85(m, 2H), 2.83-2.77(m, 1H), 2.72(dd, 1H), 1.72-1.64(m, 1H)。C₂₆H₂₃ClFN₅O₃S 的 MS(EI): 实测值 540.1(MH⁺)。

[0762] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S, 4S)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 65, (2S, 4S)-1-(2-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基)乙酰基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (60.2mg, 65%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): σ 8.95(s, 1H), 7.77(d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.00(t, 2H), 6.94-6.89(m, 4H), 6.76(d, 1H), 6.63(d, 1H), 5.30(d, 1H), 5.17(d, 1H), 4.80(d, 1H), 3.79(dd, 1H), 3.30(t, 1H), 3.04-2.93(m, 2H), 2.87-2.78(m, 1H), 2.68(dd, 1H), 1.75-1.68(m, 1H)。C₂₆H₂₃ClFN₅O₃S 的 MS(EI): 实测值 540.1(MH⁺)。

[0763] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)乙酸盐和 (2S, 4R)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 5, (2S, 4R)-1-(2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.15(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.40-7.36(m, 2H), 7.23-7.12(m, 2H), 7.02-6.84(m, 7H), 5.31(s, 2H), 4.80(d, 1H), 3.62-3.57(m, 1H), 3.24(t, 1H), 3.04-2.95(m, 1H), 2.90-2.85(m, 1H), 2.53(dd, 1H), 1.79-1.70(m, 1H)。C₂₈H₂₅ClF₂N₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 552(MH⁺)。

[0764] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S, 4R)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 2, (2S, 4R)-1-(2-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氯-4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.96(s, 1H), 7.79-7.75(m, 2H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.25-7.13(m, 2H), 7.03-6.86(m, 7H), 5.32(d, 1H), 5.18(d, 1H), 4.77(d, 1H), 3.76-3.70(m, 1H), 3.36(t, 1H), 3.08-2.96(m, 1H), 2.94-2.88(m, 2H), 2.60-2.53(m, 1H), 1.82-1.73(m, 1H)。C₂₈H₂₅ClF₂N₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 552(MH⁺)。

[0765] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)乙酸盐和 (2S, 4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 48, (2S, 4R)-1-(2-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2-甲

基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 9.98(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.24-7.08(m, 6H), 7.04-6.92(m, 4H), 5.49(q, 2H), 4.53-4.48(m, 1H), 3.90-3.83(m, 1H), 2.80-2.62(m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.05-1.88(m, 2H)。C₂₉H₂₈FN₅O₃的MS(EI):实测值 514.2(MH⁺)。

[0766] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,4S)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)吡咯烷-2-羧酸代替,得到(3S,5S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯。

[0767] 如实施例1中所述进行,但是用4-咪唑乙酸盐和苯甲基(3R,5S)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯代替,得到化合物253,(3R,5S)-1-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰基)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸苯甲酯(1.01g,1.80mmol,收率:67%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.92(s, 1H), 10.06(s, 1H), 7.92-7.42(m, 4H), 7.40-7.28(m, 5H), 7.23-7.17(m, 2H), 7.06-6.94(m, 5H), 5.02(s, 2H), 4.50(m, 1H), 4.28-4.13(m, 1H), 3.85-3.41(m, 4H), 2.38-2.02(m, 2H)。C₃₀H₂₈FN₅O₅的MS(EI):实测值 557.9(MH⁺)。

[0768] 如实施例1中所述进行,但是用苯甲基(3R,5S)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯和2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸代替,得到(3R,5S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸苯甲酯(1.57g,2.81mmol,收率:72%)。

[0769] 如实施例1中所述进行,但是用(R)-2-(苯甲氧基)-1-(5-(4-氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酰胺和4-咪唑乙酸盐代替,得到化合物59,(R)-N-(2-(苯甲氧基)-1-(5-(4-氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺(75mg,39%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.56(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.33-7.25(m, 5H), 7.20-7.16(m, 3H), 7.00-6.96(m, 3H), 6.89(dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 5.35-5.30(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.95-3.84(m, 2H), 3.56-3.46(m, 2H);ESI MS: m/z 486.2(M+1)。

[0770] 如实施例1中所述进行,但是用乙酸盐和(R)-2-(苯甲氧基)-1-(5-(4-氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙酰胺代替,得到化合物60,(R)-N-(2-(苯甲氧基)-1-(5-(4-氟苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)乙酰胺(22mg,32%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.50(d, 1H), 7.38-7.30(m, 5H), 7.13(br s, 1H), 7.03-6.93(m, 5H), 6.71(d, 1H), 5.33(q, 1H), 4.68-4.58(m, 2H), 4.19(dd, 1H), 3.86(dd, 1H), 2.06(s, 3H)。C₂₄H₂₂FN₃O₃的MS(EI):实测值 420.2(MH⁺)。

[0771] 如实施例1中所述进行,但是用2-(咪唑-5-基)乙酸盐和(S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺代替,得到化合物250,(S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(咪唑-5-基)乙酰基)丙酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.17(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.42-7.21(m, 7H), 7.06-6.91(m, 5H), 6.68(d, 1H), 4.70-4.63(m, 3H), 4.57(d, 1H), 3.98(dd, 1H), 3.60-3.54(m, 3H)。C₂₈H₂₅FN₄O₄的MS(EI):实测值 501.2(MH⁺)。

[0772] 如实施例1中所述进行,但是用2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸盐和(2S,

4R)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 263, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.00(s, 1H), 7.80(d, 2H), 7.40-7.20(m, 6H), 6.90-6.80(m, 6H), 5.30(dd, 2H), 4.90(d, 1H), 3.75(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.00-2.80(m, 5H)。C₂₈H₂₅ClFN₅O₃的MS(EI):实测值 534(MH+)。

[0773] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸盐和 (2S, 4R)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 264, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.96(s, 1H), 7.76(d, 2H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.26-7.19(m, 2H), 7.14-6.85(m, 8H), 5.29(d, 1H), 5.18(d, 1H), 4.76(d, 1H), 3.74-3.68(m, 1H), 3.33(t, 1H), 3.03-2.77(m, 3H), 2.58(dd, 1H), 1.83-1.74(m, 1H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃的MS(EI):实测值 518(MH+)。

[0774] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸和 (2S, 4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 171, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(3-甲基苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 10.00(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.23-7.15(m, 3H), 7.08-6.91(m, 8H), 5.23(q, 2H), 4.53-4.48(m, 1H), 3.83-3.76(m, 1H), 2.73-2.61(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.00-1.89(m, 2H)。C₂₉H₂₈FN₅O₃的MS(EI):实测值 514.2(MH+)。

[0775] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸和 (2S,4R)-4-(3,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 226, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(3,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): σ 9.97(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.42-7.31(m, 2H), 7.24-7.06(m, 3H), 7.04-6.91(m, 4H), 5.44(q, 2H), 4.55-4.49(m, 1H), 3.88-3.78(m, 1H), 3.42-3.33(m, 2H), 2.80-2.68(m, 3H), 2.02-1.94(m, 2H)。C₂₈H₂₄F₃N₅O₃的MS(EI):实测值 536.2(MH+)。

[0776] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸和 (2S, 4R)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 227, (2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.14(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.42(d, 2H), 7.29-7.26(m, 2H), 7.12(d, 2H), 7.00(t, 2H), 6.94-6.89(m, 4H), 5.28(d, 2H), 4.85(d, 1H), 3.51(t, 1H), 3.15(t, 1H), 2.96-2.85(m, 2H), 2.68-2.62(m, 2H), 1.70-1.61(m, 1H)。C₂₈H₂₅ClFN₅O₃的MS(EI):实测值 534.2(MH+)。

[0777] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸和 (2S, 4R)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 228, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.94(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.14(d, 2H), 7.00(t, 2H), 6.94-6.89(m, 4H), 5.28(d, 1H), 5.14(d, 1H), 4.78(d, 1H), 3.68(dd, 1H), 3.26(t, 1H), 3.04-2.91(m, 1H),

2.88(dd, 1H), 2.71-2.59(m, 2H), 1.73-1.65(m, 1H)。C₂₈H₂₅ClFN₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 534.2(MH+)。

[0778] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸和 (2S,4R)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 106, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.00(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.42-7.38(m, 2H), 7.27-7.18(m, 3H), 7.13-6.86(m, 7H), 5.06(d, 1H), 4.98(d, 1H), 4.78(d, 1H), 3.72-3.66(m, 1H), 3.31(t, 1H), 3.004-2.92(m, 1H), 2.90-2.77(m, 2H), 2.60(dd, 1H), 1.81-1.72(m, 1H), 1.45-1.38(m, 1H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 518(MH+)。

[0779] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸和 (2S,4R)-4-(2-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 107, (2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.14(s, 1H), 7.71(s, 2H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.27-7.17(m, 3H), 7.12-6.86(m, 7H), 5.30(d, 2H), 4.83(d, 1H), 3.59-3.53(m, 1H), 3.23(t, 1H), 2.98-2.76(m, 3H), 2.62(dd, 1H), 1.78-1.69(m, 1H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 518(MH+)。

[0780] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 108, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.96(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.38(d, 2H), 7.03-6.85(m, 6H), 6.73-6.64(m, 2H), 5.08(d, 1H), 5.02(d, 1H), 4.76(d, 1H), 3.78-3.72(m, 1H), 3.31(t, 1H), 3.00-2.68(m, 3H), 2.56(dd, 1H), 1.82-1.72(m, 1H)。C₂₈H₂₃F₄N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 554(MH+)。

[0781] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 169, (2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.12(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.03-6.86(m, 6H), 6.72-6.64(m, 2H), 5.12(s, 2H), 4.82(d, 1H), 3.63-3.57(m, 1H), 3.22(t, 1H), 2.92-2.74(m, 3H), 2.59(dd, 1H), 1.78-1.69(m, 1H)。C₂₈H₂₃F₄N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 554(MH+)。

[0782] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸和 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 170, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(2,4,6-三氟苯甲基)吡咯烷-2-甲酰胺。主要异构体:¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.93(s, 1H), 7.80-7.74(m, 2H), 7.44-7.38(m, 2H), 7.03-6.85(m, 6H), 6.74-6.62(m, 2H), 5.31(d, 1H), 5.20(d, 1H), 4.76(d, 1H), 3.79-3.73(m, 1H), 3.34(t, 1H), 2.98-2.76(m, 3H), 2.55(dd, 1H), 1.83-1.74(m, 1H)。C₂₈H₂₃F₄N₅O₃ 的 MS(EI) : 实测值 554(MH+)。

[0783] 如实施例 1 中所述进行, 但是用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸和 (2S,4R)-4-(2,

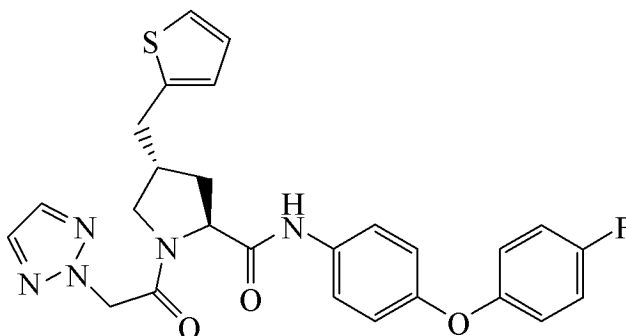
4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 267, (2S, 4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(2,4-二氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0784] 如实施例 1 中所述进行,但是用 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸和 (2S, 4R)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替,得到化合物 268, (2S, 4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(3-氯苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0785] 实施例 2

[0786] (2S, 4S)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-噻吩-2-基甲基吡咯烷-2-甲酰胺

[0787]



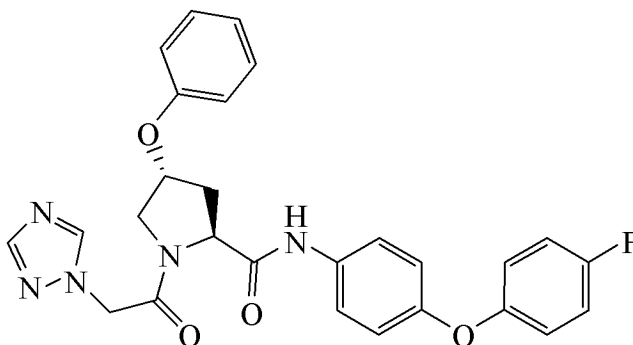
[0788] 步骤 (a):烧瓶中装入 (2S, 4S)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (340mg, 0.861mmol) (如参照例 6 中所述制备)、钯碳 (10%, 50mg)、甲酸铵 (200mg, 3.33mmol) 和甲醇 (10mL), 将混合物加热至 80℃。将混合物在 80℃ 下搅拌 30 分钟, 过滤然后浓缩, 得到粗品 (2S, 4S)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噻吩-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (0.252mg, 0.636mmol), 其无需进一步纯化直接直接下步反应。

[0789] 步骤 (b):烧瓶中装入 (2S, 4S)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噻吩-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (84mg, 0.21mmol)、2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)乙酸 (29mg, 0.23mmol)、DIEA (0.5mL, 2.9mmol)、HATU (81mg, 0.21mmol) 和 DMF (10mL)。将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 10mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (20mL) 萃取混合物, 将萃取液先后用去离子水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤然后浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到化合物 64, (2S, 4S)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噻吩-2-基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺 (6.1mg, 0.012mmol, 收率:6%), 为灰白色固体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 9.15 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.03-6.82 (m, 8H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (d, J = 8.0Hz), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 13.6, 4.8Hz, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 12.4, 5.2Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H)。C₂₆H₂₄FN₅O₃S 的 MS(EI): 实测值 506.2 (MH⁺)。

[0790] 实施例 3

[0791] (2S, 4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺

[0792]

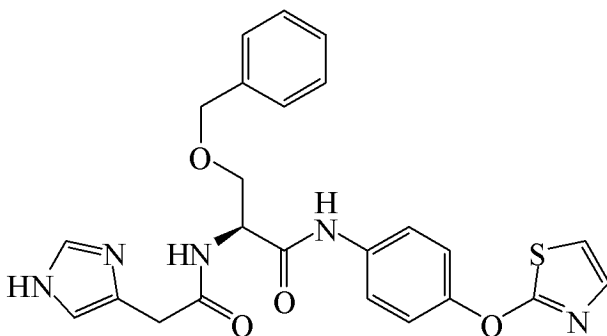


[0793] 将偶氮二甲酸二异丙酯 (0.111mL, 0.551mmol) 加入到装有 (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺 (233mg, 0.551mmol) (如参照例 11 中所述制备)、苯酚 (52mg, 0.55mmol)、三苯基膦 (145mg, 0.551mmol) 和 THF (3mL) 的烧瓶中。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 30 分钟, 然后浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到化合物 259, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺 (15mg, 0.012mmol, 收率: 5%), 为灰白色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 7H)。C₂₇H₂₄FN₅O₄ 的 MS (EI): 实测值 502.3 (MH⁺)。

[0794] 实施例 4

[0795] (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(噻唑-2-基氧基)苯基)丙酰胺

[0796]



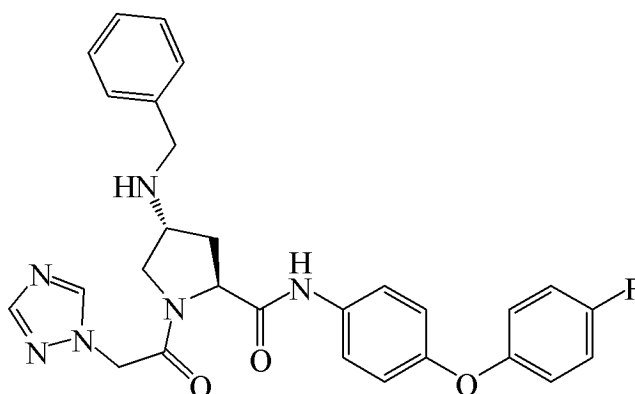
[0797] 烧瓶中装入 (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(5-溴噻唑-2-基氧基)苯基)丙酰胺 (25mg, 0.045mmol) (如实施例 1 中所述制备)、甲醇 (20mL)、甲酸铵 (300mg, 4.84mmol) 和钯碳 (10%, 100mg), 将混合物在 70℃ 下加热 30 分钟。然后将混合物冷却到室温, 过滤。通过柱层析 (EtOAc 至 EtOAc/MeOH (9:1)) 从残渣纯化产物, 然后进一步通过反相 HPLC 纯化, 得到化合物 206, (S)-2-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(噻唑-2-基氧基)苯基)丙酰胺 (10.6mg, 51%), 为灰白色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.35 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.68 (d, J = 11.2Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 8H), 6.95 (s, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H)。C₂₄H₂₃N₅O₄S 的 MS (EI): 实测值 478.2 (MH⁺)。

[0798] 实施例 5

[0799] (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(苯甲基氨基)-N-(4-(4-氟

苯氧基) 苯基) 吡咯烷-2-甲酰胺

[0800]



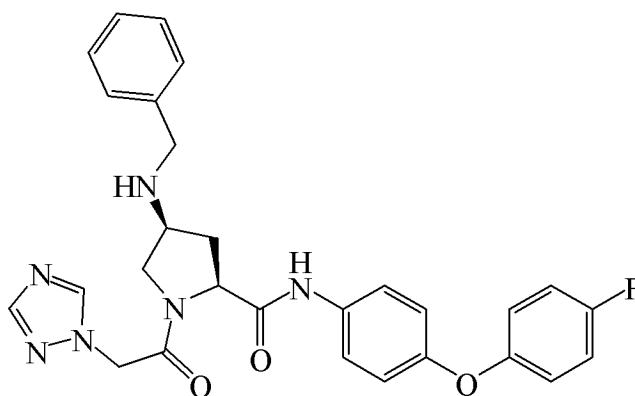
[0801] 步骤(a): 烧瓶中装入 (3R,5S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸苯甲酯 (1.20g, 2.15mmol) (如实施例1中所述制备)、钯碳 (10%, 120mg) 和甲醇 (20mL), 将混合物置于氢气氛 (气球) 中。将混合物在室温下搅拌2小时, 过滤并浓缩, 得到 (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (1.44g, 3.39mmol), 其无需进一步纯化直接投入下步反应。

[0802] 步骤(b): 将苯甲基溴 (0.111mL, 0.934mmol) 加入到装有 (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (0.330g, 0.778mmol)、DMF (3mL) 和碳酸钾 (0.429g, 3.11mmol) 的烧瓶中。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后用甲醇 (2mL) 稀释。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到化合物 179, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(苯甲基氨基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (97mg, 0.19mmol, 收率: 24%), 为灰白色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.08 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.6Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.03-6.93 (m, 4H), 5.24-5.21 (m, 2H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.17 (d, J = 6.0Hz, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H)。C₂₈H₂₇FN₆O₃ 的 MS (EI): 实测值 515.2 (MH⁺)。

[0803] 实施例 6

[0804] (2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(苯甲基氨基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0805]



[0806] 步骤(a): 将吗啉 (10mL) 加入到装有 (3S,5S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙

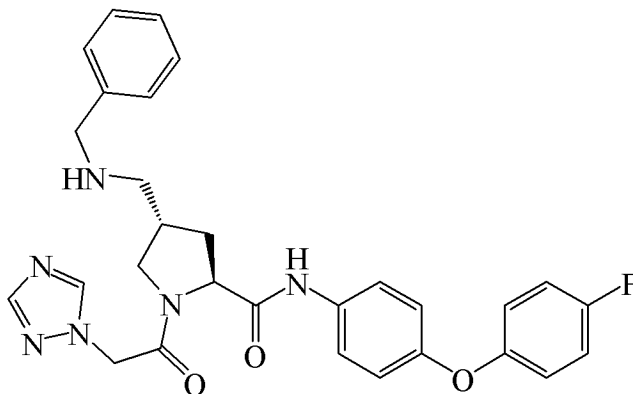
酰基)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(0.859g, 1.33mmol)(如实施例1中所述制备)和DMF(10mL)的烧瓶中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用去离子水(20mL)稀释。稀释液用乙酸乙酯(60mL)萃取,将萃取液用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到(2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(0.465g, 1.10mmol),其无需进一步纯化直接投入下一步反应。

[0807] 步骤(b):将苯甲基溴(0.131mL, 1.10mmol)加入到装有(2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(0.465g, 1.10mmol)、DMF(3mL)和碳酸钾(0.607g, 4.40mmol)的烧瓶中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用1N盐酸(30mL)稀释。稀释液用乙酸乙酯(30mL)洗涤。水层用2N氢氧化钠(40mL)碱化,然后用二氯甲烷(40mL)萃取。将萃取液用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC从残渣纯化产物,得到化合物80, (2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(苯甲基氨基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(126mg, 0.245mmol, 收率:22%),为灰白色固体。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃):12.08(br. s, 1H), 11.13(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.24-8.16(m, 1H), 7.99-7.94(m, 1H), 7.41-7.20(m, 4H), 7.04-6.82(m, 7H), 5.21(d, J = 16.0Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 4.93(d, J = 16.0Hz, 1H), 4.74-4.57(m, 1H), 3.96-5.59(m, 3H), 3.14-3.07(m, 2H), 2.62-2.00(m, 2H)。C₂₈H₂₇FN₆O₃的MS(EI):实测值515.2(MH⁺)。

[0808] 实施例7

[0809] (2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-((苯甲基氨基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0810]



[0811] 将苯甲基溴(0.067mL, 0.56mmol)加入到(2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.247g, 0.564mmol)、DMF(10mL)和K₂CO₃(0.312g, 2.26mmol)的混合物中,如参照例12中所述制备。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用1N盐酸(30mL)稀释。稀释液用乙酸乙酯(30mL)洗涤。水层用2N氢氧化钠(40mL)碱化,然后用二氯甲烷(40mL)萃取。将萃取液用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC从残渣纯化残渣,得到化合物262, (2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-((苯甲基氨基)甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(23mg, 0.044mmol, 收率:8%),为灰白色固体。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆):10.03(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.58(d, J

= 7.6Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.03-6.94 (m, 5H), 5.30, 5.19 (m, 2H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.16-1.87 (m, 2H)。C₂₉H₂₉FN₆O₃ 的 MS(EI): 实测值 529.3 (MH⁺)。

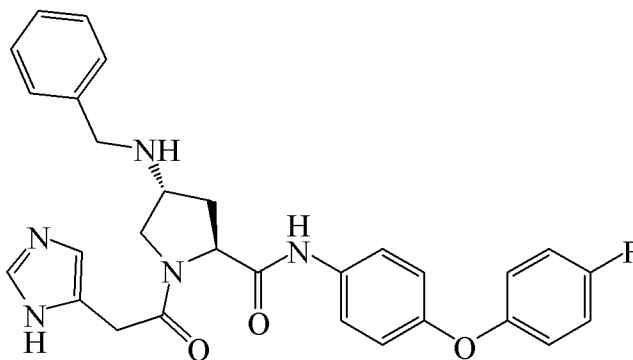
[0812] 如实施例 7 中所述进行, 但是用 1,2-二(溴甲基)苯和 (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 260, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(异吲哚啉-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (47mg, 0.088mmol, 11%)。1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.10 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (d, J = 10.0Hz, 2H), 7.29-7.17 (m, 6H), 7.03-6.95 (m, 4H), 5.34-5.30 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H)。C₂₉H₂₇FN₆O₃ 的 MS(EI): 实测值 527.2 (MH⁺)。

[0813] 如实施例 7 中所述进行, 但是用 2-(氯甲基)噻吩和 (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺代替, 得到化合物 182, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-(噻吩-3-基甲基氨基)吡咯烷-2-甲酰胺 (30mg, 0.058mmol, 12%)。1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.05 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.6Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 2H)。C₂₆H₂₅FN₆O₃S 的 MS(EI): 实测值 521.2 (MH⁺)。

[0814] 实施例 8

[0815] (2S,4R)-1-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰基)-4-(苯甲基氨基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0816]



[0817] 步骤 (a): 烧瓶中装入 (3R,5S)-1-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰基)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸苯甲酯 (800mg, 1.43mmol) (如实施例 1 中所述制备)、钯碳 (10%, 80mg) 和甲醇 (30mL), 将混合物置于 40psi 的氢气 (parr 振荡器) 中。使反应进行 4 小时, 将混合物过滤并浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到 (2S,4R)-1-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰基)-4-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (516mg, 1.22mmol, 85%), 为灰白色固体。

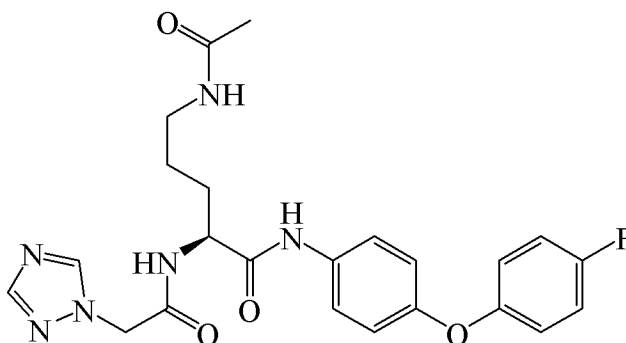
[0818] 烧瓶中装入 (2S,4R)-1-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰基)-4-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (150mg, 0.302mmol)、苯甲醛 (0.031mL, 0.30mmol)、二氯甲烷 (5mL)、乙酸 (0.140mL, 2.45mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (22mg, 0.45mmol)。将反应

混合物在室温下搅拌 16 小时,然后用 2N 氢氧化钠 (10mL) 稀释。用乙酸乙酯 (20mL) 萃取稀释液,将萃取液用盐水 (10mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物,得到化合物 173, (2S,4R)-1-(2-(1H-咪唑-5-基)乙酰基)-4-(苯甲基氨基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (47mg,0.091mmol, 收率:30%), 为灰白色固体。¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆): δ 11.94(s, 1H), 10.09(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.34-7.28(m, 4H), 7.25-7.17(m, 3H), 7.03-6.96(m, 6H), 4.48(t, 1H), 3.60-3.32(m, 7H), 2.12-1.99(m, 2H)。C₂₉H₂₈FN₅O₃ 的 MS(EI): 实测值 513.9(MH⁺)。

[0819] 实施例 9

[0820] (S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰氨基)-5-乙酰胺基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)戊酰胺

[0821]



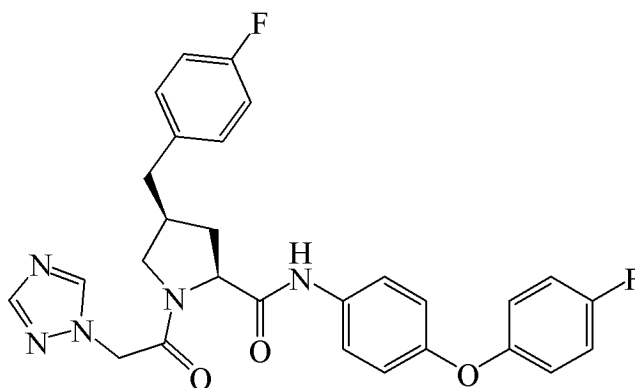
[0822] 步骤 (a): 烧瓶中装入 4-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰氨基)-5-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基)-5-氧代戊基氨基甲酸(S)-苯甲酯 (700mg, 1.25mmol) (如实施例 1 中所述制备)、钨碳 (10%, 70mg) 和甲醇 (20mL), 将混合物置于氢气氛 (气球) 中。将混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后浓缩并过滤。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到 (S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰氨基)-5-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)戊酰胺 (420mg, 0.985mmol, 79%), 为灰白色固体。

[0823] 步骤 (b): 将 DIEA (0.10mL, 0.57mmol) 和醋酸酐 (0.025mL, 0.27mmol) 加入到 (S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰氨基)-5-氨基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)戊酰胺 (115mg, 0.269mmol) 的 THF (5mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 2h, 然后浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到化合物 254, (S)-2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰氨基)-5-乙酰胺基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)戊酰胺 (34mg, 0.073mmol, 27%), 为灰白色固体。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.21(s, 1H), 8.75-8.73(m, 1H), 8.47(s, 1H), 7.85-7.82(m, 1H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.24-7.18(m, 2H), 7.04-6.92(m, 4H), 4.99(s, 2H), 4.46-4.38(m, 1H), 3.12-3.01(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.79-1.37(m, 4H)。C₂₃H₂₅FN₆O₄ 的 MS(EI): 实测值 469.1(MH⁺)。

[0824] 实施例 10

[0825] (2S,4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0826]



[0827] 步骤 (a) :在 -78°C 下、将 DMSO (3.78mmol, 0.268mL) 滴加到装有草酰氯 (0.165mL, 1.89mmol) 和二氯甲烷 (4mL) 的烧瓶中。将混合物搅拌 15 分钟, 然后用注射器加入 (2S, 4R)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺 (0.20g, 0.47mmol) (如参照例 11 中所述制备) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液。将反应混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 然后用三乙胺 (2.0mL, 15mmol) 淬灭。将混合物再搅拌 5 分钟, 然后加入饱和氯化铵 (水溶液, 20mL) 溶液。通过柱层析 (EtOAc 到 EtOAc/MeOH (9 : 1)+1% NEt₃) 从有机层纯化产物, 得到 (S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (0.11g, 0.25mmol, 收率 :53%), 为油状物。

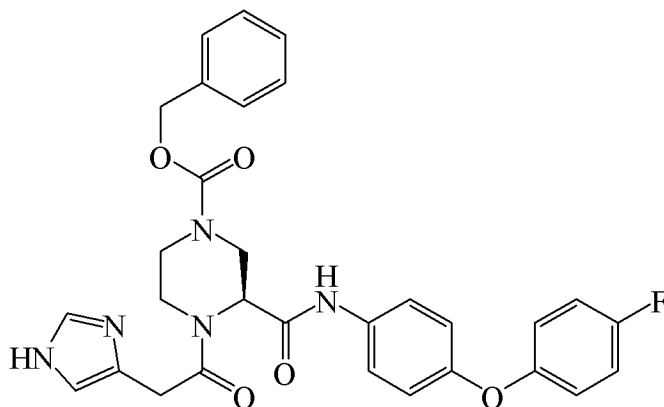
[0828] 步骤 (b) :将 4-氟苯甲基三苯基膦氯化物 (1g, 2.46mmol) 的 DMSO (2mL) 溶液加入到装有氢氧化钠 (在油中的 60% 分散液, 124mg, 3.10mmol) 和 DMSO (2mL) 的烧瓶中。将反应混合物在 70°C 搅拌 3 小时, 然后加入 (S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (0.11g, 0.25mmol) 的 DMSO (2mL) 溶液。将混合物在 70°C 下搅拌 16 小时, 然后用饱和氯化铵溶液 (水溶液, 10mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (20mL) 萃取, 将萃取液用去离子水 (10mL) 洗涤。通过柱层析 (EtOAc 到 EtOAc/MeOH (9 : 1)+1% NEt₃) 直接从混合物纯化产物, 得到 (S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯亚甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (15mg, 0.027mmol, 收率 :11%), 为油状物。

[0829] 步骤 (c) :烧瓶中装入 (S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯亚甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (15mg, 0.027mmol)、钯碳 (10%, 50mg) 和甲醇 (5mL), 将混合物置于氢气氛 (气球) 中。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后浓缩。通过柱层析 (EtOAc 到 EtOAc/MeOH (9 : 1)+1% NEt₃) 从残渣纯化产物, 得到化合物 76, (2S, 4S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-(4-氟苯亚甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (10mg, 0.019mmol, 收率 :69%), 为灰白色固体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :8.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.45 (d, J = 10.0Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.03-6.91 (m, 8H), 5.00 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 11.2, 7.6Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 12.8, 7.6Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 12.8, 7.6Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.30 (m, 2H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃ 的 MS (EI) :实测值 518.2 (MH⁺)。

[0830] 实施例 11

[0831] 4-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基)-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-羧酸 (S)-苯甲基酯

[0832]



[0833] 步骤 (a) :烧瓶中装有可商购得到的 (S)-4-(苯甲氧基羰基)-1-(叔丁氧基羰基) 哌嗪 -2- 羧酸 (1g, 2.74mmol)、4-(4- 氟苯氧基) 苯胺 (558mg, 2.75mmol)、DIEA(3mL, 17.3mmol)、HATU(1.15g, 3.03mmol) 和 DMF(8mL)。将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 10mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (20mL) 萃取, 将萃取液先后用去离子水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 哌嗪 -1,4- 二羧酸 (S)-4- 苯甲酯 1- 叔丁酯 (1.46g, 2.75mmol), 其无需纯化直接投入下步反应。

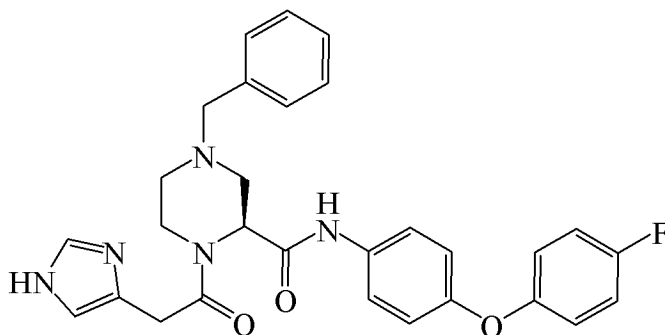
[0834] 步骤 (b) :烧瓶中装入 2-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 哌嗪 -1,4- 二羧酸 (S)-4- 苯甲酯 1- 叔丁酯 (1.46g, 2.75mmol) 和氯化氢 (4N 的二氧六环溶液, 10mL)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 40mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (30mL) 萃取, 将萃取液先后用去离子水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 3-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 哌嗪 -1- 羧酸 (S)- 苯甲酯 (1.08g, 2.41mmol), 其无需纯化直接投入下步反应。

[0835] 步骤 (c) :烧瓶中装有 3-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 哌嗪 -1- 羧酸 (S)- 苯甲酯 (1.08g, 2.41mmol)、4- 咪唑 乙 酸 盐 酸 盐 (392mg, 2.41mmol)、DIEA(1.0mL, 5.8mmol)、HATU(1.01g, 2.65mmol) 和 DMF(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 10mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (20mL) 萃取混合物, 将萃取液先后用去离子水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到化合物 257, 4-(2-(1H- 咪唑 -4- 基) 乙酰基)-3-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基氨基甲酰基) 哌嗪 -1- 羧酸 (S)- 苯甲酯 (0.80g, 1.43mmol, 收率 :67%), 为灰白色固体。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) :10.27(s, 1H), 9.18(s, 1H), 7.60-7.49(m, 3H), 7.47-7.21(m, 5H), 7.06-6.91(m, 6H), 5.45(s, 1H), 5.17(s, 2H), 5.09-5.00(m, 2H), 4.04(m, 2H), 4.09-3.97(m, 2H), 3.81-3.73(m, 2H), 3.46-3.77(m, 1H), 3.17(ddJ = 13.6, 4.8Hz, 1H), 3.13-3.00(m, 1H)。C₃₀H₂₈FN₅O₅ 的 MS(EI) :实测值 558.2 (MH⁺)。

[0836] 实施例 12

[0837] (S)-1-(2-(1H- 咪唑 -4- 基) 乙酰基)-4- 苯甲基 -N-(4-(4- 氟苯氧基) 苯基) 哌嗪 -2- 甲酰胺

[0838]



[0839] 步骤 (a) :烧瓶中装入 4-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基)-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-羧酸 (S)-苯甲酯 (0.80g, 1.4mmol) (如实施例 13 中所述制备)、甲醇 (10mL) 和钯碳 (10%, 100mg), 将混合物在室温下搅拌。将反应混合物置于氢气氛 (气球) 中 14 小时, 然后暴露至空气中, 将其滤过硅藻土并浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到 (S)-1-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)哌嗪-2-甲酰胺 (0.5g, 收率: 83%), 为灰白色固体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.02 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.05-6.93 (m, 7H), 5.34 (s, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H)。C₂₂H₂₂FN₅O₃ 的 MS (EI): 实测值 424.2 (MH⁺)。

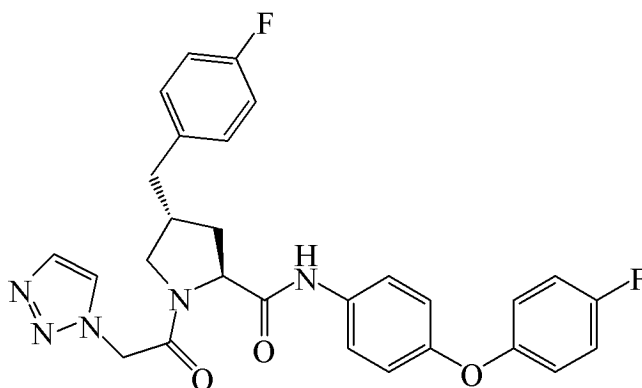
[0840] 步骤 (b) :烧瓶中装入 (S)-1-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)哌嗪-2-甲酰胺 (107mg, 0.252mmol)、苯甲醛 (0.031mL, 1.51mmol)、甲醇 (10mL)、乙酸 (0.140mL, 2.45mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (534mg, 2.52mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后用去离子水 (15mL) 稀释。将混合物用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 水层用 2N 氢氧化钠 (40mL) 碱化, 并用乙酸乙酯萃取。将萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 175, (S)-1-(2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)哌嗪-2-甲酰胺 (41mg, 收率: 32%), 为灰白色固体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.23 (s, 1H), 7.63-7.18 (m, 8H), 7.02-6.82 (m, 7H), 5.42 (s, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.58-3.34 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H)。C₂₉H₂₈FN₅O₃ 的 MS (EI): 实测值 514.3 (MH⁺)。

[0841] 如实施例 11 和 12 中所述进行, 但是分别用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸盐和 4-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-羧酸 (S)-苯甲酯代替, 得到化合物 261, (S)-1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)-4-苯甲基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)哌嗪-2-甲酰胺 (67.9mg, 19%)。主要异构体:¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): σ 9.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.28-7.13 (m, 7H), 7.06-6.98 (m, 4H), 5.49 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 3.68-3.38 (m, 5H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H)。C₂₈H₂₇FN₆O₃ 的 MS (EI): 实测值 515.3 (MH⁺)。

[0842] 实施例 13

[0843] (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0844]



[0845] 烧瓶中装入 (2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸 (0.310g, 0.963mmol)、HATU (0.439g, 1.16mmol)、4-氟苯氧基苯胺 (0.196g, 0.963mmol)、DIEA (1.0mL, 5.63mmol) 和 DMF (5mL)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 20mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (60mL) 萃取混合物, 将萃取液先后用去离子水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残渣无需进一步纯化直接使用。

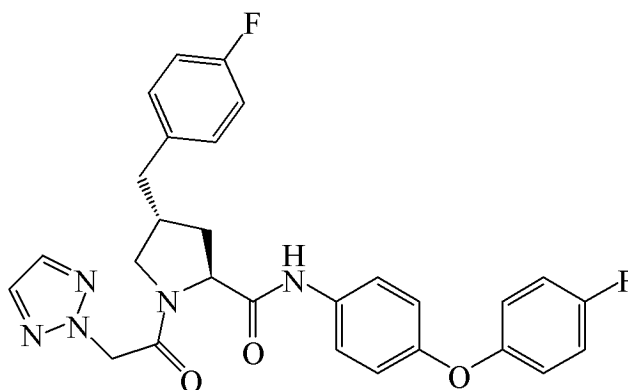
[0846] 将残渣与氯化氢 (4N 的二氧化六环溶液, 10mL) 合并, 将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 50mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (30mL) 萃取, 将萃取液先后用去离子水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺。

[0847] 烧瓶中装入粗品 (2S,4R)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺 (0.452g)、2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸 (169g, 1.33mmol)、DIEA (3.0mL, 17mmol)、HATU (0.506g, 1.33mmol) 和 DMF (10mL)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (水溶液, 10mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (20mL) 萃取混合物, 将萃取液先后用去离子水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到化合物 75, (2S,4R)-1-(2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基)-4-(氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (0.115g, 0.222mmol, 收率: 23%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.16 (dd, 2H), 7.04-6.98 (m, 4H), 6.94-6.89 (m, 3H), 5.28 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.26 (t, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃ 的 MS (EI): 实测值 518.2 (MH⁺)。

[0848] 实施例 14

[0849] (2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0850]

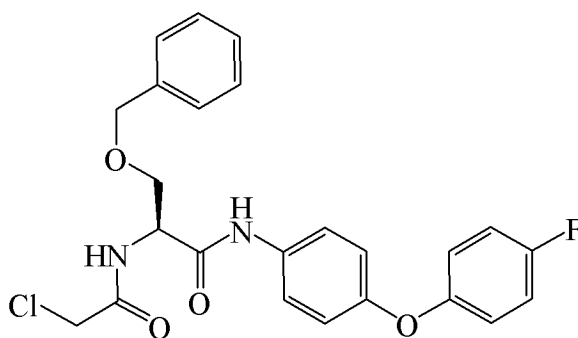


[0851] 圆底烧瓶中装入 (2S,4R)-4-(4-(4-氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (150mg, 0.37mmole, 1 当量) (如参照例 6 中所述制备)、2H-1,2,3-三唑-2-基乙酸 (51mg, 0.40mmole, 1.1 当量)、HATU (152mg, 0.40mmole, 1.1 当量) 和 DMF (1mL)。加入 DIEA (195 μ L, 1.11mmole, 3 当量), 将混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和去离子水之间分配。分离水层, 用乙酸乙酯萃取 2 次。将合并的有机相先后用 5% 氯化锂 (3 \times 5mL)、1N 碳酸氢钠 (2 \times 5mL) 和去离子水 (2 \times 5mL) 洗涤, 真空浓缩。通过闪式柱 (二氧化硅, 5% 甲醇, 95% 乙酸乙酯) 从残渣纯化产物。合并干净馏分, 然后真空浓缩, 得到化合物 50, (2S,4R)-1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙酰基)-4-(氟苯甲基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺 (171mg, 收率: 89%), 为白色固体。主要异构体: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) : δ 9.97 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.34-7.07 (m, 6H), 7.04-6.90 (m, 4H), 5.48 (q, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 2H)。C₂₈H₂₅F₂N₅O₃ 的 MS (EI) : 实测值 517.9 (MH⁺)。

[0852] 实施例 15

[0853] (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-氯乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺

[0854]

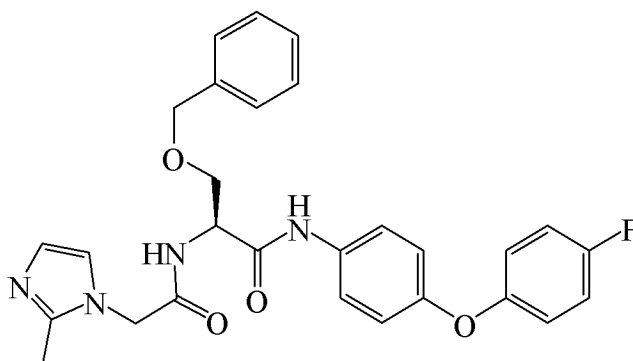


[0855] 在 0 $^{\circ}$ C 下、将氯乙酰氯 (0.92g, 12.20mmol) 缓慢加入到装有 (S)-2-氨基-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺二-三氟乙酸盐 (4.95g, 8.13mmol)、DIEA (7.1mL, 40.1mmol) 和二氯甲烷 (100mL) 溶液的烧瓶中。将混合物在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时, 然后用二氯甲烷 (100mL) 和水 (100mL) 稀释。稀释液用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 2 : 1 至 1 : 1) 从残渣纯化产物, 得到化合物 136, (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-氯乙酰胺基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (2.58g, 5.65mmol), 为灰白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃) : 8.41 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 6.4Hz), 7.39-7.33 (m, 7H), 7.04-6.91 (m, 6H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 11.6Hz), 4.10 (s, 2H), 4.00 (dd, 1H, J = 10.0, 4.4Hz), 3.63 (t, 1H, J = 8.8Hz)。C₂₄H₂₂ClFN₂O₄ 的 MS (EI) : 实测值 457.0 (MH⁺)。

[0856] 实施例 16

[0857] (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺基)丙酰胺

[0858]



[0859] 将 2-甲基咪唑 (64mg, 0.786mmol) 加入装有 (S)-3-(苯甲氧基)-2-(2-氯乙酰氨基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (150mg, 0.393mmol) (如实施例 15 中所述制备) 和 DMF (3mL) 的烧瓶中。将混合物在 40℃ 下搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯 (20mL) 稀释。稀释液用盐水 (20mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过反相 HPLC 从残渣纯化产物, 得到化合物 160, (S)-3-(苯甲氧基)-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺基)丙酰胺 (100.8mg, 0.201mmol, 收率: 51%), 为灰白色固体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.38 (s, 1H), 7.38-7.21 (m, 7H), 7.05-6.89 (m, 7H), 6.45 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.55 (t, 1H), 2.38 (s, 3H)。C₂₈H₂₇FN₄O₄ 的 MS (EI): 实测值 502.9 (MH⁺)。

[0860] 如实施例 16 中所述进行, 但是用咪唑代替, 得到化合物 134, (S)-2-(2-(1H-咪唑-1-基)乙酰氨基)-3-苯甲氧基-N-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙酰胺 (57mg, 45%); 主要异构体:¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆): 10.25 (br s, 1H), 8.71-8.67 (d, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 5H), 7.23-7.19 (t, 2H), 7.09-7.08 (s, 1H), 6.97-6.86 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.68-3.67 (d, 2H)。C₂₇H₂₅FN₄O₄ 的 MS (EI): 实测值 489.0 (MH⁺)。

[0861] 通过与上述方法类似的方法进行, 制备如下化合物: 化合物 269, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)乙酰胺; 化合物 270, 4-(甲基氧基)-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺; 4-苯甲基氧基-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯基乙酰胺; 化合物 272, 2-溴-5-(甲基氧基)-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺; 化合物 273, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)丁酰胺; 化合物 274, 2-氯-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺; 化合物 275, 3-氯-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺; 化合物 276, 4-氯-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺; 化合物 277, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯

基氧基)苯基]氨基}乙基)环丙酰胺;化合物 278,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-环戊基丙酰胺;化合物 279,3,4-二甲基-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 280,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2,5-二甲氧基苯基乙酰胺;化合物 281,4-(乙基氧基)-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 282,N-(3-(苯甲基氧基)-1-氧代-1-(4-苯氧基苯基氨基)丙烷-2-基)-2-乙基己酰胺;化合物 283,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)呋喃-2-甲酰胺;化合物 284,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-甲氧基乙酰胺;化合物 285,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-甲氧基苯基乙酰胺;化合物 286,2-甲基-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)戊酰胺;化合物 287,4-甲基-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)戊酰胺;化合物 288,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)萘-2-甲酰胺;化合物 289,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯氧基乙酰胺;化合物 290,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(苯基氧基)吡啶-3-甲酰胺;化合物 291,3,4,5-三(甲基氧基)-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 292,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)噻吩-2-甲酰胺;化合物 293,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)噻吩-2-基乙酰胺;化合物 294,4-(二甲基氨基)-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 295,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)己酰胺;化合物 296,2-氯-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)吡啶-3-甲酰胺;化合物 297,3-氯-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1-苯并噻吩-2-甲酰胺;化合物 298,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)戊-4-烯基胺;化合物 299,3-氯-2-氟-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 300,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-4-苯基丁酰胺;化合物 301,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-溴苯基乙酰胺;化合物 302,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-甲酰胺;化合物 303,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-甲氧基乙氧基乙酰胺;化合物 304,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺;化合物 305,N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-乙酰基氨基-4-甲基噻

唑-5-基磺酰胺;化合物 306,4-(甲基硫代)-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺;化合物 307,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-2-(甲基硫代)乙酰胺;化合物 308,5-氟-2-(甲基氧基)-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺;化合物 309,2-甲基-4-(甲基氧基)-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺;化合物 310,5-氧代-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)己酰胺;化合物 311,4-溴-2-甲基-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺;化合物 312,4-氧代-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-4-(2-噻吩基)丁酰胺;化合物 313,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-2-(苯基硫代)乙酰胺;化合物 314,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-2-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺;化合物 315,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-2-[2-(甲氧基)乙氧基]乙氧基乙酰胺;化合物 316,3,5-双(甲基氧基)-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺;化合物 317,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-3-环己基丙酰胺;化合物 318,5-氧代-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-5-苯基戊酰胺;化合物 319,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-4-乙酰基苯氧基乙酰胺;化合物 320,4-[3,4-双(甲基氧基)苯基]-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)丁酰胺;化合物 321,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]呋喃-2-甲酰胺;化合物 322,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-3-(1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)丙酰胺;化合物 323,5-氧代-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-5-(2-噻吩基)戊酰胺;化合物 324,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-2-氧代-2-苯基乙酰胺;化合物 325,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-4-(2-噻吩基)丁酰胺;化合物 326,5-硝基-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)呋喃-2-甲酰胺;化合物 328,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基乙酰胺;化合物 329,1-(2-氯-6-氟苯基)-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)环戊烷甲酰胺;化合物 330,4-氟-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;化合物 331,N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)-2-(嘧啶-2-基硫代)乙酰胺;化合物 332,2,5-双(甲基氧基)-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)氧基]甲基]-2-[[4-(苯基氧基)苯基]氨基]乙基)苯甲酰胺;化合物 333,4-(甲基磺酰基)-N-(2-氧代-1-[[[(苯基甲基)

氧基}甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 334, 2-氯-4-(甲基磺酰基)-N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 335, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)2-(4-氧代-2-硫代噻唑烷-3-基)乙酰胺;化合物 336, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)四氢呋喃-3-甲酰胺;化合物 337, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-甲氧基丙酰胺;化合物 338, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-乙氧基乙酰胺;化合物 339, N, N'-二甲基-N'-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)丁二酰胺;化合物 340, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-N-苯甲酰基-N-甲基氨基乙酰胺;化合物 341, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;化合物 342, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺;化合物 343, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(4-乙氧基苯基)乙酰胺;化合物 344, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)戊-4-基酰胺;化合物 345, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-4-(丙氧基)苯甲酰胺;化合物 346, 2-甲基-N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)己酰胺;化合物 347, 4-氧代-N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)戊酰胺;化合物 348, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰胺;化合物 349, 4-氧代-N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-4-苯基丁酰胺;化合物 350, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)喹啉-3-甲酰胺;化合物 351, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)吡嗪-2-甲酰胺;化合物 352, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰胺;化合物 353, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-甲氧基-2-苯基乙酰胺;化合物 354, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2R-苯基丙酰胺;化合物 355, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;化合物 356, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)噌啉-4-甲酰胺;化合物 357, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)喹啉-8-甲酰胺;化合物 358, 6-羟基-N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)吡啶-2-甲酰胺;化合物 359, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-苯基丙酰胺;化合物 360, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙基甲酰胺;化合物 361, N-(2-氧代-1-{[(苯基甲基)氧基]甲基}-2-{[4-(苯

基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰胺;化合物 362, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2,4-双(三氟甲基)苯甲酰胺;化合物 363, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(2,4-二氟苯基)乙酰胺;化合物 364, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰胺;化合物 365, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)喹啉-4-甲酰胺;化合物 366, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1-苯并呋喃-2-甲酰胺;化合物 367, 7-(甲基氧基)-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1-苯并呋喃-2-甲酰胺;化合物 368, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺;化合物 369, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-(吡啶-3-基)丙酰胺;化合物 370, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰胺;化合物 371, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(萘-1-基氧基)乙酰胺;化合物 372, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-对甲苯基乙酰胺;化合物 373, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(2,5-二甲基苯基)乙酰胺;化合物 374, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(苯甲基硫代)乙酰胺;化合物 375, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(萘-1-基)乙酰胺;化合物 376, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-乙氧基丙酰胺;化合物 377, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺;化合物 378, 5-丁基-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)吡啶-2-甲酰胺;化合物 379, 4-氯-3-甲基-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 380, 4-氟基-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 381, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2S-甲氧基-2-苯基乙酰胺;化合物 382, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-(2,5-二甲氧基苯基)丙酰胺;化合物 383, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙酰胺;化合物 384, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-2-(3-溴苯基)乙酰胺;化合物 385, 3-甲基-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)戊酰胺;化合物 386, N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)-1H-吡啶-2-甲酰胺;化合物 387, 4-氯-2-氟-N-(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)苯甲酰胺;化合物 388, 乙酸 2-氧代-2-[(2-氧代-1-[(苯基甲基)氧基]甲基)-2-{[4-(苯基氧基)苯基]氨基}乙基)氨基]乙酯;化合物 389, N-(2-氧

代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基) 噻吩-3-甲酰胺; 化合物 390, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基)-2-(4-溴苯基) 乙酰胺; 化合物 391, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基)-2-(2-氯苯基) 乙酰胺; 化合物 392, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙酰胺; 化合物 393, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基)-2-(对甲苯基氧基) 乙酰胺; 化合物 394, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基)-3-(2-甲氧基苯基) 丙酰胺; 化合物 395, 3-羟基-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基) 喹噁啉-2-甲酰胺; 化合物 396, 4-乙酰基-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基) 苯甲酰胺; 化合物 397, 4-[(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基) 氨基] 羰基] 苯甲酸甲酯; 化合物 398, 3-氟-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺; 化合物 399, 4-[(二氟甲基) 氧基]-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基) 苯甲酰胺; 化合物 400, 3-氟-4-甲基-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基) 苯甲酰胺; 化合物 401, 3-甲基-N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯基氧基) 苯基] 氨基] 乙基) 呋喃-2-甲酰胺; 化合物 402, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯氧基) 苯基] 氨基] 乙基) 环丁烷甲酰胺; 和化合物 403, N-(2-氧代-1-[[(苯基甲基) 氧基] 甲基]-2-[[4-(苯氧基) 苯基] 氨基] 乙基)-3-(噻吩-2-基) 丙酰胺。

[0862] 实施例 17

[0863] S1P1R 拮抗剂检测

[0864] S1P1R 拮抗剂测试是荧光膜电位染料测量检测, 其指示由于 G 蛋白偶联受体活化而导致的细胞内 cAMP 变化。从 BD Biosciences, 80300-250 获得被改造成表达人 S1P1 受体的 HEK293 细胞以及环核苷酸门控 (CNG) 通道。CNG 通道被升高水平的 cAMP 活化, 从而导致离子流动和细胞膜去极化。用膜电位染料检测膜去极化。用 5'-(N-乙基甲酰氨基) 腺苷 (NECA) --A2b 受体激动剂 (Sigma, E2387) 对细胞的刺激引起 A2bR- 依赖性 cAMP 增加。

[0865] 接下来, 细胞暴露于 S1P1R 激动剂通过抑制腺苷酸环化酶的 S1P1R 特异性信号传导以及通过由 ATP 形成 cAMP 抑制了 NECA 诱导的 cAMP 增加。试验化合物克服 S1P1R 激动剂对 NECA 诱导的 cAMP 增加的抑制的程度是 S1P1R 拮抗剂活性的量度标准。以 IC₅₀ (即, 引起试验化合物最大响应的一半所需的浓度) 和 / 或 EC₅₀ (即, 引起 NECA 诱导的刺激的一半所需的浓度) 对拮抗剂活性进行定量。

[0866] 第 1 天: 将 20 μL 完全培养基中的新融化的细胞以 14,000 细胞 / 孔的密度置于 384 孔板 (Corning, 3683) 并在 37°C、5% CO₂ 和 99% 相对湿度下孵育 16 小时。完全培养基包括 Dulbecco' s 改性的 Eagle' s 培养基 (Invitrogen, 11965-092)、10% 胎牛血清 (Hyclone, SH30071.03)、250 μg/mL 遗传霉素 (Invitrogen, 10131-027) 和 1 μg/mL 嘌呤霉素 (Fluka, 82595)。

[0867] 第 2 天: 将膜电位染料 (20 μL, BD Biosciences, 341833) 加入到各个孔并将板在

环境温度下孵育 2.5 小时。将试验化合物以 NECA 基液中的不同浓度 ($\leq 10 \mu\text{M}$, 1 至 3 次稀释) 加入到孔中并在 S1P1R 激动剂 {4-((4-苯基-5-三氟甲基-2-噻吩基)甲氧基)苄基}-3-吡啶甲酸 (10nM) 存在下孵育 90 分钟。NECA 基液含 Dulbecco's 磷酸缓冲盐溶液 (Invitrogen, 14190-136)、2.5% DMSO (Fluka, 41648)、 $25 \mu\text{M}$ Ro 20-1724 (Sigma, B8279) 和 500nM NECA。

[0868] 使用表达人 CB1 受体的 HEK293 细胞系和 CNG 通道 (BDBiosciences, 80500-211) 作为反向筛选。用 500nM NECA 和 CB1R 激动剂 CP-55940 (10nM) 刺激 CB1R 细胞, 引起 NECA 诱导的升高的 cAMP 水平的 CB1R-特异性下降。特异性 S1P1R 拮抗剂对 CB1R 活化没有影响。

[0869] 在时间 $T = 0$ 分钟、在化合物添加前和在时间 $T = 90$ 分钟用 PerkinElmer EnVision 读数器 (激发 350nm, 发射 590nm) 对检测板进行读数。以 T_{90}/T_0 比计算信号。在 ActivityBase XE 中对数据进行分析, 形成显示化合物浓度的 log 值 (X-轴) 对活性 (Y-轴) 的图用于 IC_{50} 确定。用下式计算百分比活性: $(\text{信号} - \text{激动剂对照信号}) / (\text{NECA 对照信号} - \text{激动剂对照信号}) \times 100$ 。

[0870] 用于 S1P1R 拮抗剂检测的适合的 S1P1R 和 CB1R 激动剂在本领域是已知的。例如, 芬戈莫德或 2-氨基-2-(4-壬基苯乙基)丙烷-1,3-二醇是已知的 S1P1R 激动剂。在欧洲专利申请 EP0627406 中可找到制备和使用芬戈莫德的方法。{4-((4-苯基-5-三氟甲基-2-噻吩基)甲氧基)苄基}-3-吡啶甲酸是已知的 S1P1R 激动剂, 在 WO 03/062252 中可找到制备和使用它的方法。适合的 CB1R 激动剂在本领域是已知的, 例如 WIN55,212-2 和 CP-55940 分别从 Sigma、W102 和 C1112 市售可得。

[0871] 通过实施例 17 所述的方法检测本发明的 S1P1R 拮抗剂, 发现本发明的 S1P1R 拮抗剂以约 1nM 至约 $2 \mu\text{M}$ 浓度的 IC_{50} 和 / 或 EC_{50} 值抑制 S1P1R 激动剂诱导的作用。相反, 发现本发明的 S1P1R 拮抗剂不抑制 CB1R 诱导的作用。表 2 指出本发明的 S1P1R 拮抗剂的活性, 其中字母 A、B 和 C 分别指化合物具有 (i) 小于或等于 $0.3 \mu\text{M}$, (ii) 大于 $0.3 \mu\text{M}$, 但小于或等于 $1 \mu\text{M}$ 和 (iii) 大于 $1 \mu\text{M}$ 的 EC_{50} 或 IC_{50} 值。

[0872] 表 2

[0873]

1	A	2	A	3	A	4	A	5	A	6	A	7	A	8	A
9	A	10	A	11	A	12	B	13	C	14	C	15	C	16	C
17	C	18	C	19	C	20	C	21	C	22	B	23	C	24	C
25	C	26	C	27	C	28	C	29	C	30	A	31	A	32	A
33	A	34	A	35	A	36	A	37	A	38	A	39	A	40	A
41	C	42	C	43	C	44	C	45	C	46	C	47	C	48	A
49	A	50	A	51	A	52	A	53	A	54	A	55	A	56	A
57	A	58	A	59	B	60	C	61	A	62	A	63	C	64	A
65	A	66	A	67	A	68	A	69	A	70	A	71	A	72	A
73	A	74	A	75	A	76	A	77	B	78	B	79	A	80	B
81	C	82	A	83	A	84	A	85	A	86	A	87	A	88	A
89	A	90	A	91	A	92	A	93	A	94	A	95	A	96	A
97	A	98	A	99	A	100	A	101	C	102	C	103	C	104	C
105	C	106	A	107	A	108	A	109	C	110	C	111	C	112	C
113	C	114	C	115	A	116	A	117	A	118	A	119	A	120	A
121	A	122	A	123	A	124	A	125	A	126	C	127	C	128	C
129	A	130	C	131	A	132	A	133	A	134	A	135	A	136	A
137	A	138	A	139	A	140	A	141	A	142	A	143	A	144	A
145	A	146	A	147	A	148	A	149	A	150	A	151	A	152	A
153	A	154	A	155	A	156	A	157	A	158	A	159	A	160	A
161	A	162	A	163	A	164	A	165	A	166	A	167	A	168	A
169	A	170	A	171	A	172	A	173	A	174	A	175	A	176	A
177	A	178	A	179	A	180	A	181	A	182	A	183	B	184	B
185	A	186	B	187	B	188	B	189	B	190	B	191	B	192	B
193	B	194	B	195	A	196	B	197	B	198	B	199	B	200	A
201	A	202	A	203	A	204	B	205	A	206	B	207	A	208	B

[0874] 表 2

[0875]

209	B	210	A	211	A	212	A	213	A	214	A	215	B	216	B
217	B	218	B	219	B	220	B	221	B	222	B	223	B	224	B
225	B	226	A	227	A	228	A	229	B	230	B	231	B	232	C
233	B	234	B	235	B	236	B	237	B	238	B	239	A	240	B
241	B	242	B	243	A	244	B	245	A	246	A	247	A	248	B
249	B	250	A	251	A	252	A	253	A	254	A	255	B	256	A
257	B	258	A	259	B	260	B	261	B	262	B	263	A	264	A
265	A	266	B	267	A	268	A	269	B	270	C	271	C	272	C
273	C	274	C	275	C	276	C	277	A	278	C	279	C	280	C
281	C	282	C	283	C	284	C	285	C	286	C	287	C	288	C
289	C	290	C	291	C	292	C	293	C	294	C	295	C	296	C
297	C	298	C	299	C	300	C	301	B	302	C	303	B	304	C
305	A	306	C	307	A	308	C	309	C	310	C	311	C	312	C
313	B	314	C	315	C	316	C	317	C	318	C	319	C	320	C
321	C	322	C	323	B	324	C	325	B	326	A	327	B	328	C
329	C	330	C	331	C	332	B	333	C	334	C	335	C	336	A
337	C	338	C	339	C	340	B	341	C	342	C	343	C	344	C
345	C	346	B	347	C	348	B	349	B	350	C	351	C	352	C
353	C	354	B	355	B	356	B	357	B	358	C	359	C	360	C
361	C	362	B	363	C	364	C	365	C	366	C	367	C	368	C
369	C	370	B	371	C	372	C	373	C	374	C	375	C	376	C
377	B	378	B	379	C	380	C	381	C	382	C	383	C	384	C
385	C	386	C	387	C	388	C	389	B	390	C	391	C	392	B
393	C	394	C	395	C	396	C	397	B	398	C	399	C	400	C
401	C	402	C	403	B										

[0876] 实施例 18

[0877] 含有本发明化合物的代表性的药物制剂

[0878] 表 3

[0879]

口服制剂

API	10-100mg
一水合柠檬酸	105mg
氢氧化钠	18mg
调味剂	
水	适量至 100mL

静脉内制剂

API	0.1-10mg
一水合葡萄糖	适量至等渗

片剂

API	1%
微晶纤维素	73%
硬脂酸	25%
胶体二氧化硅	1%

[0880] 上述代表性药物制剂中的活性药物成分 (API) 指式 I、I(a)、II、II(a)、III、III(a)、IV 或 IV(a) 的化合物。