

新型EP4拮抗剂的合成及其在癌症和炎症中的用途

相关申请的交叉引用

本申请基于下列申请提出，并要求这件中国专利申请的优先权，这件中国专利申请的全部内容在此引入本申请作为参考：

申请号为：202010144983.1，申请日为2020年3月4日的中国专利申请。

技术领域

本发明涉及化学及医药领域，具体地，本发明涉及吡唑衍生物及其用途。

背景技术

前列腺素 E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)是一种内源性生物活性脂质，PGE₂通过激活前列腺素受体引起广泛的上下游依赖性生物应答 (Legler, D. F. et al, *hit. J Biochem. Cell Biol.* 2010, 42, p. 198-201)，参与调控包括炎症、疼痛、肾功能、心血管系统、肺功能以及癌症等诸多生理和病理过程。据报道，PGE₂在各种癌症的癌变组织中高度表达，并且已证实 PGE₂与患者的癌症和疾病状况的发生、成长和发展相关。普遍认为，PGE₂与细胞增殖和细胞死亡(凋亡)的激活相关，并且在癌细胞增殖、疾病进展和癌症转移的过程中起重要作用。

PGE₂的受体中，存在 EP1、EP2、EP3 和 EP4 这 4 个种类的亚型，它们广泛分布于各种组织中。这些亚型之中，PGE₂介由 EP4 受体干预炎症反应 (包括免疫炎症反应)、平滑肌的松弛、发痛、淋巴细胞分化、血管系膜细胞的肥大或增殖、肠胃粘液的分泌等。因而，可以认为 EP4 受体拮抗剂有望作为消炎和/或镇痛药治疗与 PGE₂-EP4 通路相关的疾病，例如炎症性疾病、伴有各种疼痛的疾病等。

EP4 是类风湿性关节炎和骨关节炎啮齿动物模型中关节炎性疼痛中涉及的主要受体(参见例如 *J.Pharmacol.Exp.Ther.*,325,425(2008))，其在活化后导致细胞内信号分子 cAMP 累积。已有研究在痛觉感受器的外周神经末梢、巨噬细胞及嗜中性球上检测到 EP4 受体的表达，经证实这些细胞类型对于子宫内膜异位症极其重要。有研究报道口服 EP4 拮抗剂可减轻 2 型糖尿病小鼠的蛋白尿，抑制糖尿病肾病的进展。另有研究报道膀胱粘液中 EP4 的激活和 PGE₂ 的产生增加可能是前列腺炎引起膀胱过度活动的重要原因，膀胱内注射 EP4 拮抗剂可有效改善前列腺炎后的膀胱过度活动。因此，选择性 EP4 拮抗剂可用于治疗关节炎、包括关节炎疼痛

以及子宫内膜异位症、糖尿病肾病、膀胱过度活动症。现有关节炎的治疗药以传统 NSAID(非甾体抗炎药)或选择性 COX-2 抑制剂为主,它们可产生心血管和/或胃肠副作用。而选择性 EP4 拮抗剂产生心血管副作用的可能较小。

PGE₂ 在肿瘤微环境中持续地激活肿瘤微环境中的 EP 受体(由肿瘤细胞大量产生)(Ochs et al, J Neurochem. 2016, 136, p. 1142-1154; Zelenay, S. et al, Cell 2015, 162, p. 1257-1270), 会促进多种免疫抑制细胞的积累并增强其活性, 包括 2 型肿瘤相关巨噬细胞(TAMS)、Treg 细胞和髓系来源的抑制细胞(MDSCs)。免疫抑制肿瘤微环境的主要特征之一是存在大量的 MDSCs 和 TAM, 它们反过来又与胃癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、肝细胞癌(HCC)、头颈癌和其他类型的癌症患者的总体生存率低密切相关。此外, 据报道 PGE₂ 通过抑制抗原提呈树突状细胞(DC)在肿瘤中的积聚以及抑制肿瘤浸润性 DC 的激活来诱导免疫耐受(Wang et al, Trends in Molecular Medicine 2016, 22, p. 1-3)。所有这些 PGE₂ 介导的作用将共同帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。PGE₂ 在促进肿瘤发生发展中发挥十分重要的作用。在包括结肠癌、肺癌、乳腺癌、和头颈癌等各类恶性肿瘤中都发现 PGE₂ 及其相关受体 EP2、EP4 的表达水平升高, 并往往和不良预后密切相关(Bhooshan, N. et al. Lung Cancer 101, 88-91)。因此, 选择性阻断 EP2 和 EP4 信号通路可以通过改变肿瘤微环境、调控肿瘤免疫细胞抑制肿瘤发生发展。

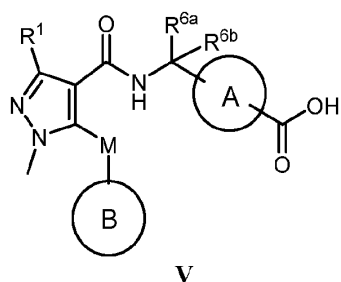
现有的临床前研究数据显示, EP2 和 EP4 特异性拮抗剂在结肠癌、食道癌、肺癌和乳腺癌等动物模型中可以不同程度的预防或抑制肿瘤的生长。在进入临床的 PGE₂ 受体药物中, 辉瑞公司研发的 EP4 拮抗剂 Grapiprant 已被 FDA 批准用于狗的关节炎的治疗, 同时于 2015 年进入抗肿瘤的临床 II 期研究, 用于治疗前列腺癌、非小细胞肺癌和乳腺癌等多种类型的实体肿瘤(De Vito, V. et al. J Pharm Biomed Anal 118, 251-258)。卫材公司研发的 EP4 拮抗剂 E7046 也于 2015 年展开临床 I 期的相关研究, 2017 年开展联合放疗或放化疗治疗直肠癌的 Ib 期临床试验。Ono Pharmaceutical 研发的 ONO-4578 于 2017 年开展晚期或转移性实体瘤的临床 I 期研究, 2018 年开展单药或联合 nivolumab 治疗晚期实体瘤的 I/II 期临床试验。

目前 EP4 拮抗剂在炎症疾病、疼痛、癌症等领域的治疗取得了一定的进展, 但仍有待进一步开发新型的药物, 以作为目前药物的改进或者替换。

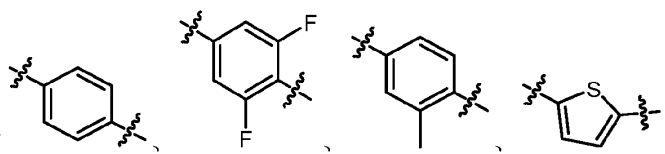
发明内容

本发明旨在提出一种能够有效拮抗 EP4 的化合物, 其能够作为目前药物或者 EP4 拮抗剂的改进或者替换。

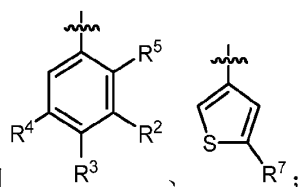
为此, 在本发明的第一方面, 本发明提出了一种化合物, 其为式 V 所示化合物或式 V 所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、盐或前药:



其中, 环 A 选自



环 B 选自



R^1 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$;

R^2 选自 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、苯基、三氟甲基、被卤素取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基、被卤素取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、被羟基取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基、被氰基取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{X-R}^{2a}$;
其中 X 选自氧、硫、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$; R^{2a} 选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^3 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、被氟取代的 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、苯基;

R^4 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基;

R^5 选自氢、卤素;

R^{6a} 和 R^{6b} 之一是氢, 且另一个是甲基; 或 R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成环丁基环;

R^7 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$;

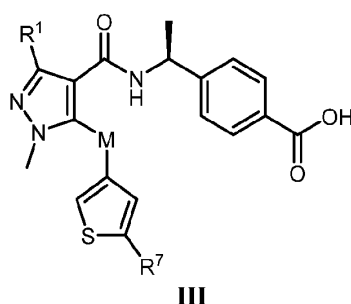
M 选自氧、硫、亚甲基;

条件是, 当 R^2 为三氟甲基、M 为氧、 R^{6a} 和 R^{6b} 之一是氢, 且另一个是甲基时, 环 A 选

自 ; 当 R^2 为三氟甲基、M 为氧、环 A 为 时, R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成环丁基环。

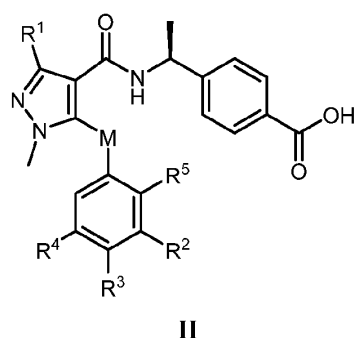
根据本发明的实施例, 上述化合物还可以进一步包括如下附加技术特征至少之一:

根据本发明的实施例,上述化合物为式 III 所示化合物或式 III 所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、盐或前药:



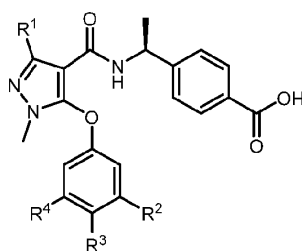
其中, R^1 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$; R^7 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$; M 选自氧、硫、亚甲基。

根据本发明的实施例,所述化合物为式 II 所示化合物或式 II 所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、盐或前药,



其中, R^1 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$; 较佳地, R^1 为 $-\text{CHF}_2$; R^2 选自乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、氟代乙基、氟代丙基、氟代异丙基、氟代丁基、氟代异丁基、羟基乙基、羟基异丙基、氰甲基、氰乙基、苯基、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{X}-\text{R}^{2a}$; 其中 X 选自氧、硫、 $-\text{CO}-$; R^{2a} 选自甲基、乙基、氟代甲基、氟代乙基; R^3 选自氢、氟、氯、甲基、乙基、氟代甲基、氟代乙基、苯基; R^4 选自氢、氟、氯、甲基、乙基、氟代甲基、氟代乙基; R^5 选自氢、氟、氯; M 选自氧、硫、亚甲基。

根据本发明的实施例,所述化合物为式 I 所示化合物(式 I 所示化合物,也称为化合物 I),其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学可接受的盐或前药:



I ,

其中,

R^1 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$; R^2 选自 C_2 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、被卤素取代的 C_2 - C_6 烷基、被卤素取代的 C_3 - C_6 环烷基; R^3 选自氢、卤素、 C_1 - C_2 烷基、被氟取代的 C_1 - C_2 烷基; R^4 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、被卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、被卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基。

根据本发明的实施例,上述化合物还可以进一步包括如下附加技术特征至少之一:

根据本发明的实施例, R^2 选自 C_2 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、被氟取代的 C_2 - C_3 烷基、被氟取代的 C_3 - C_6 环烷基。

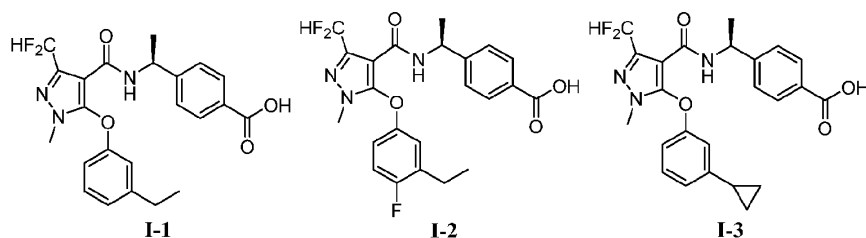
根据本发明的实施例,优选地, R^2 选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

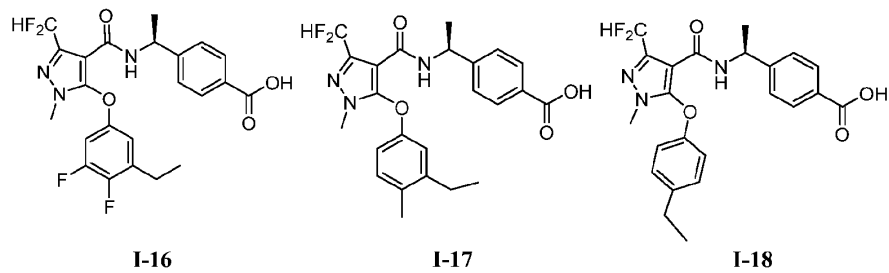
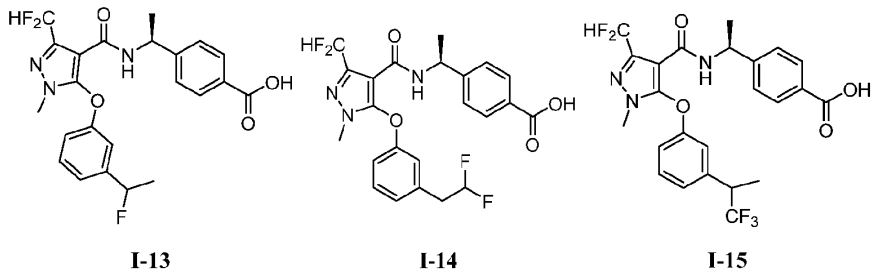
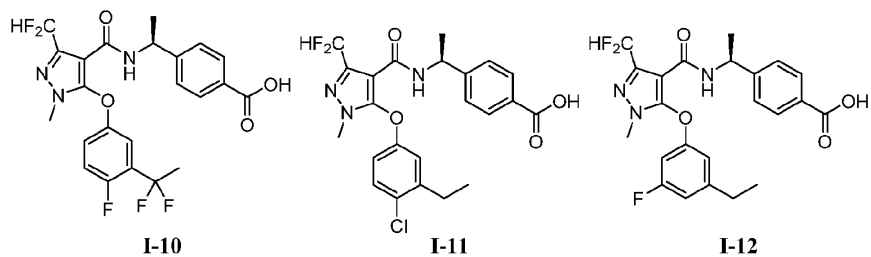
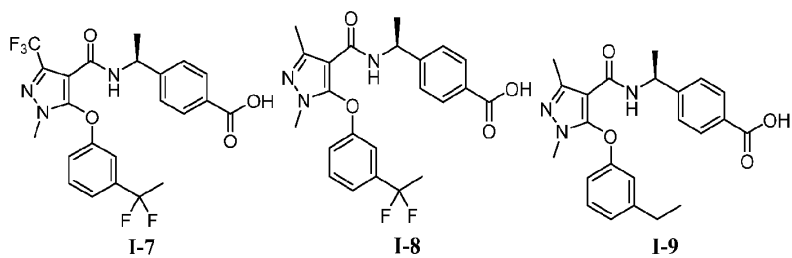
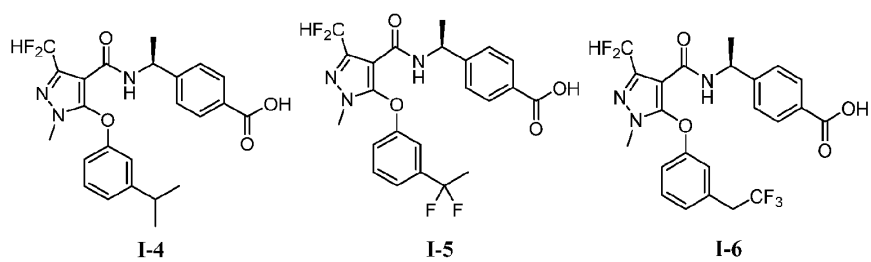
根据本发明的实施例, R^3 选自氢、氟和氯。

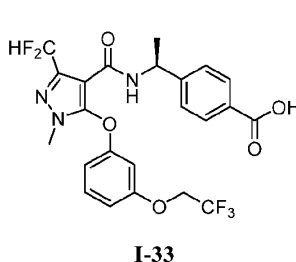
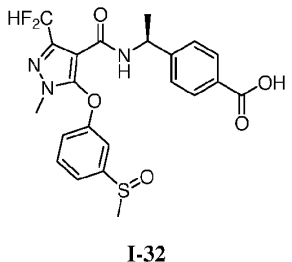
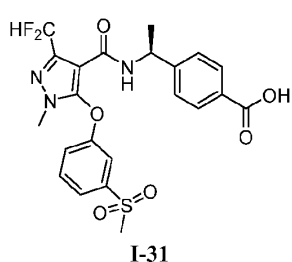
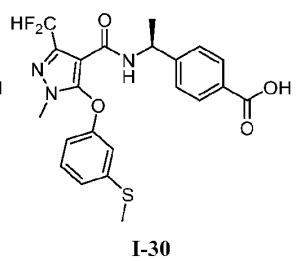
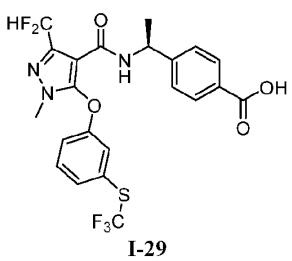
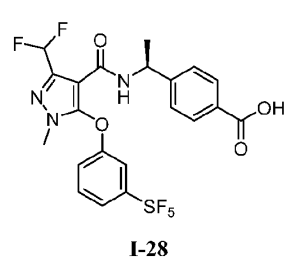
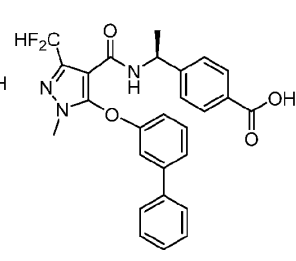
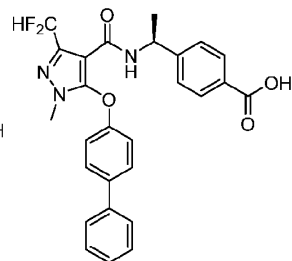
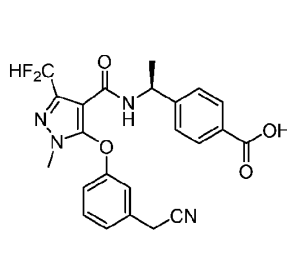
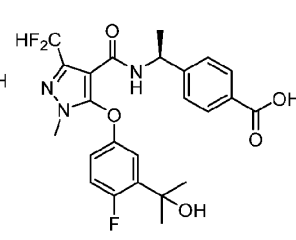
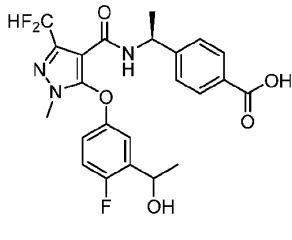
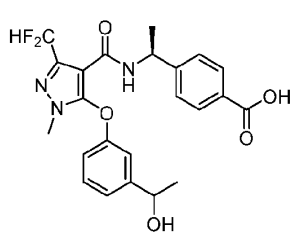
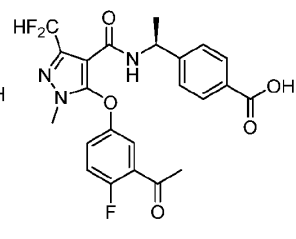
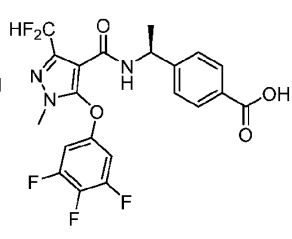
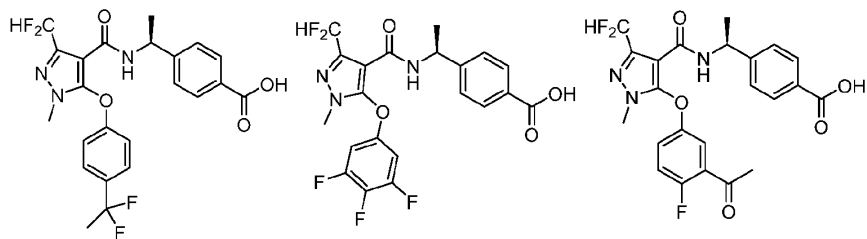
根据本发明的实施例, R^4 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、被卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、被卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基。

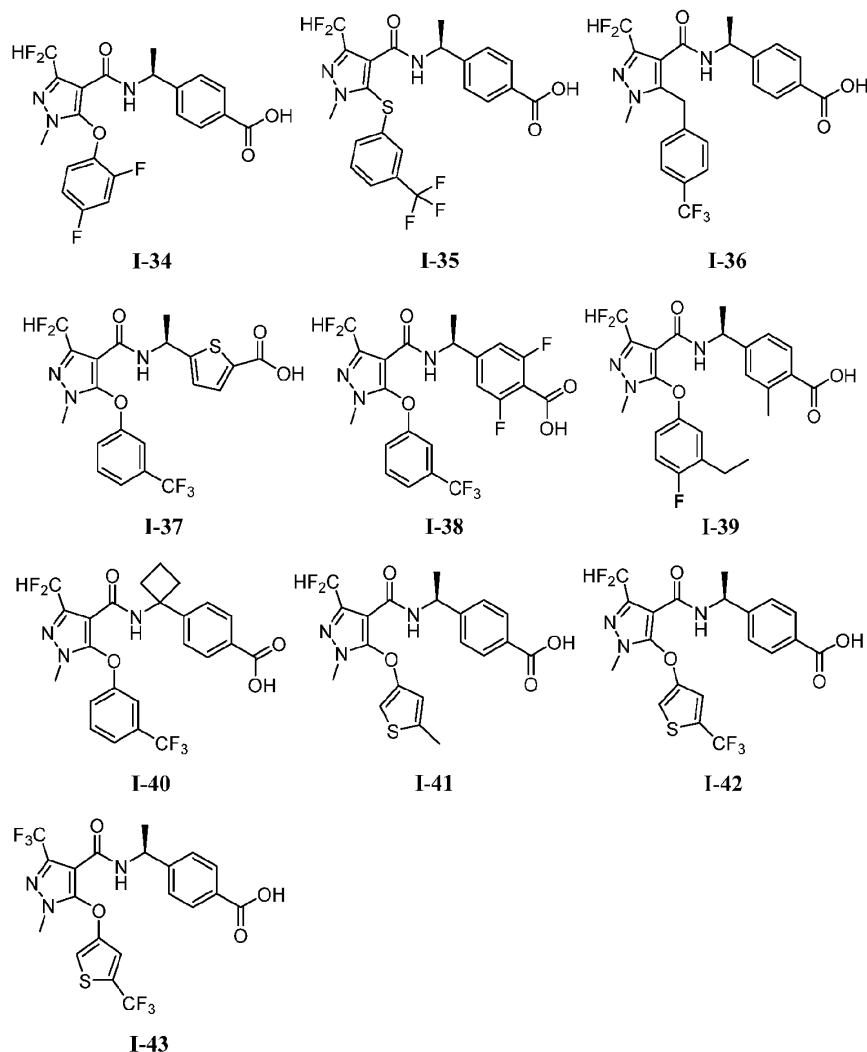
根据本发明的某些实施例, R^4 选自氢、氟、氯、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、被氟或者氯取代的 C_1 - C_4 烷基、被氟或者氯取代的 C_1 - C_4 烷氧基;优选地, R^4 选自氢、氟、氯。

根据本发明的实施例,所述化合物为下列化合物之一或者下列化合物之一的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学可接受的盐或前药:









根据本发明的实施例，所述盐包括药学上可以接受的盐，选自下列的至少之一：硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐藻酸、氨基酸、樟脑酸、柠檬酸、乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟萘酸、泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或三氟甲磺酸。本领域技术人员能够理解的是，除了药学可接受的盐外，本发明还可以采用其他的盐类型，可以用于在化合物纯化中或在制备其它药学上可以接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

在本发明的第二方面，本发明提出了一种药物组合物。根据本发明的实施例，所述药物

组合物包含：药学上可接受的赋形剂以及前面所述的化合物。

在本发明的第三方面，本发明提出了前面所述的化合物或者前面所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或者预防 EP4 相关疾病。

根据本发明的实施例，所述用途还可以进一步包括如下附加技术特征至少之一：

根据本发明的实施例，所述 EP4 相关疾病包括选自下列的至少之一：炎性疾病、疼痛、癌症、代谢疾病、泌尿系统疾病。

根据本发明的实施例，所述炎性疾病包括选自下列的至少之一：关节炎、类风湿关节炎。

根据本发明的实施例，所述疼痛包括骨关节炎疼痛、子宫内膜异位导致的疼痛。

根据本发明的实施例，化合物或者前面所述的药物组合物可以与放射疗法和/或抗体疗法联合施用，其中所述抗体疗法选自 CTLA4 抗体疗法、PDL1 抗体疗法和 PD1 抗体疗法之一或其组合。

根据本发明的实施例，所述癌症包括实体癌。

根据本发明的实施例，所述癌症包括乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、髓母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌和尿道癌。

根据本发明的实施例，所述代谢疾病包括糖尿病，所述泌尿系统疾病包括膀胱过动症。

根据本发明的实施例，利用本发明的化合物或者药物组合物，可以为有需要的患者提供更优、更有效的临床治疗药物或方案。根据本发明的实施例，本发明提出了一系列结构新颖、药代动力学性质更优良、药效更好、成药性好的 EP4 拮抗剂，能够有效治疗 EP4 相关的疾病或病症。

本发明还涉及治疗与 EP4 有关的疾病方法，该方法包括给以患者治疗上有效剂量的包含本发明所述化合物或其药学上可接受的盐的药物制剂。

本发明还涉及炎性疾病、疼痛、癌症、代谢疾病、泌尿系统疾病的治疗方法，该方法包括给以患者治疗上有效剂量的包含本发明所述化合物或其药学上可接受的盐的药物制剂。本发明还涉及将所述化合物或药物组合物与放射疗法和/或抗体疗法联合施用治疗疾病的方法，其中抗体疗法选自 CTLA4 抗体疗法、PDL1 抗体疗法和 PD1 抗体疗法之一或其组合。

术语定义和说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请说明书记载的范围内。

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义，以本章的定义为准。

除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/Vis 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本申请的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言， CH_2O 等同于 OCH_2 。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被理解为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“1~6 的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。当该数值范围被理解为“数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如，“1~10 的数”应当被理解为不仅记载了 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的每一个整数，还至少记载了其中每一个整数分别与 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 的和。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体。本发明使用的立体化学定义和惯例大体上按照 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 来定义。本发明化合物可含有不对称中心或手性中心，因此以不同的立体异构形式存在。所预期的是，本发明化合物

的所有立体异构体形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体 (atropisomer) 和几何 (或构象) 异构体及它们的混合物,如外消旋混合物,均在本发明的范围之内。

许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。当描述具有光学活性的化合物时,使用前缀 **D** 和 **L** 或 **R** 和 **S** 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 **D** 和 **L** 或 (+) 和 (-) 是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号,其中 (-) 或 **L** 表示化合物是左旋的。前缀为(+) 或 **D** 的化合物是右旋的。就给定的化学结构而言,除了这些立体异构体互为镜像外,这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体,并且所述异构体的混合物通常称作对映异构体的混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性时,可出现所述外消旋混合物或外消旋体。

依据原料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在,例如作为纯旋光异构体,或作为异构体混合物,如作为外消旋和非对映异构体混合物,这取决于不对称碳原子的数量。旋光性的(**R**)-或(**S**)-异构体可使用手性合成子或手性制剂制备,或使用常规技术拆分。如果此化合物含有一个双键,取代基可能为 **E** 或 **Z** 构型;如果此化合物中含有二取代的环烷基,环烷基的取代基可能为顺式或反式 (**cis**-或 **trans**-) 构型。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时,应当理解为,手性碳的(**R**)和(**S**)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。除非另有说明,用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

含有不对称取代的碳原子的本发明化合物能够以旋光活性形式或外消旋形式分离。化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任一种来进行。示例性方法包括使用手性拆分酸的分级重结晶,该手性拆分酸是旋光活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的适合的拆分剂例如是旋光活性酸,例如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光活性樟脑磺酸如 β -樟脑磺酸的 **D** 和 **L** 形式。适合于分级结晶方法的其它的拆分剂包括立体异构纯形式的 α -甲基-苯胺(例如, **S** 和 **R** 形式或者非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、降麻黄碱、麻黄碱、**N**-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1, 2-二氨基环己烷等。外消旋混合物的拆分还可以通过在填充有旋光活性拆分剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱子上洗脱来进行。可以采用高效液相色谱 (HPLC) 法也可以采用超临界流体色谱法 (SFC) 进行。具体方法的选择以及洗脱条件、色谱柱的选择可以由本领域技术人员根据化合物的结构以及试验结果选择。进一步的,还可以使用已知构型的光学纯的起始原料或试剂,通过立体有机合成,获得本发明所描述化合物的任何对映体或非对映体。

烯烃、C=N 双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中，且所有这种稳定的异构体在本发明中均被考虑。当本文所描述化合物含有烯双键时，除非另外说明，否则，这种双键包括 E 和 Z 几何异构体。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

术语“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物，其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂，当溶剂为水时，则为水合物。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(^3H)，碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。

术语“**C₁-C₆烷基**”应理解为表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地，所述基团具有 1、2 或 3 个碳原子(“**C₁-C₃烷基**”)，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

术语“**C₃-C₆环烷基**”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环，其具有3~6个碳原子，包括耦合或桥接的多环系统。如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“**C₁-C₆烷基**”应理解为-O-(C₁₋₆烷基)，其中“C₁₋₆烷基”具有上述定义。

术语“**卤代基**”或“**卤素**”为氟、氯、溴和碘。

“**卤代烷基**”指包括具有特定数目的碳原子、被一或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂族烷基(如-C_vF_w，其中v=1至3，w=1至(2v+1))。卤代烷基的实例包括，但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。

有益效果

根据本发明的实施例，本发明所述化合物和/或其组合物能够有效拮抗EP4受体活性，具有更为优良的肝代谢稳定性和心脏安全优势，具有更好的药代动力学性质，在体内暴露量更高，给药量低、顺应性更好。在制备治疗与EP4相关疾病的药物方面具有广阔的应用前景。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

附图说明

图1是根据本发明实施例的化合物对肿瘤的抑制结果。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

如无特别说明，本发明的化合物均是通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)来确定。NMR位移的单位为10⁻⁶(ppm)。NMR测定的溶剂为氘代二甲基亚砜、氘代氯仿、氘代甲醇等，内标为四甲基硅烷(TMS)。

本发明的缩写定义如下：

BAST：双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫

m-CPBA：间氯过氧苯甲酸

L-selectride：三仲丁基硼氢化锂

Pd(dppf)Cl₂：1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯

DCM: 二氯甲烷

HATU: O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

DIPEA: 二异丙基乙胺, 即 N,N-二异丙基乙胺

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

N: 当量浓度, 例如 1N 盐酸表示 1 mol/L 盐酸溶液

THF: 四氢呋喃

DMA: N,N-二甲基乙酰胺

DMSO: 二甲基亚砷

EA: 乙酸乙酯

IC₅₀: 半数抑制浓度, 指达到最大抑制效果一半时的浓度。

CHO: Chinese hamster ovary cells, 中国仓鼠卵巢细胞

HBSS: Hank's Balanced Salt Solution, Hank's 平衡盐溶液

BSA: Albumin from bovine serum, 牛血清白蛋白

HEPES: 羟乙基哌嗪乙磺酸

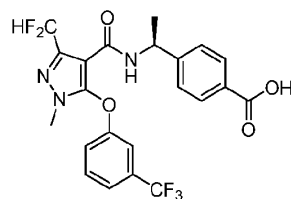
IBMX: 3-isobutyl-1-methyl-7H-xanthine, 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤

FLIPR: Fluorescence Imaging Plate Reader, 实时荧光成像分析系统

EC₈₀: concentration for 80% of maximal effect, 能引起 80%最大效应的浓度

除非作出相反的指示, 本文例举的化合物使用 ChemBioDraw Ultra 13.0 命名和编号。

对照例 1: 对照化合物的制备



对照化合物

对照化合物参考专利申请 WO2012039972A1 合成。

下文测试例的对照化合物均指对照例 1 所述化合物。

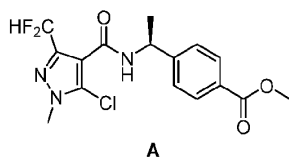
制备例 1: 中间体 A 的制备

(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 A)

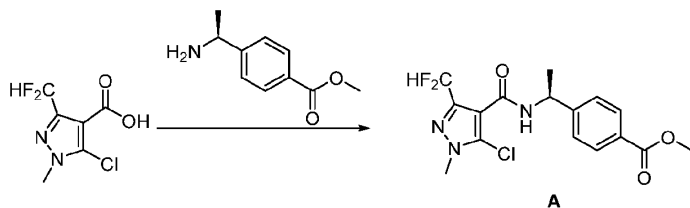
methyl

(S)-4-(1-(5-chloro-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxam

ido)ethyl)benzoate (中间体 A)



中间体 A 的合成路线如下所示:



室温下将原料 5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(5g, 23.8mmol) (参照专利申请 WO2011151369A1 合成), 加入到 DCM(200 mL)中, 加入(*S*)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯(5.1g, 28.6mmol), HATU(10.9g, 28.6mmol), DIPEA(4.6g, 35.7mmol), 室温搅拌 16 h, 加入水(200 mL), 用 DCM(50 mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得白色固体(*S*)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 A) (5.6g, 产率 63.3%)。

LCMS (ESI) m/z : 372.5 $[M+H]^+$

制备例 2: 酸性制备方法 A

此实施例为产品纯化实施例, 在此纯化过程中, 采用高效液相色谱法进行纯化, 纯化条件如下所示:

Welch, Ultimate C18 柱, 10 μm , 21.2 mm×250 mm。

流动相 A 为 1%的三氟醋酸纯水溶液, 流动相 B 为乙腈溶液。梯度条件: 0~3 分钟, 流动相 A 保持 90%, 3~18 分钟梯度洗脱, 流动相 A 由 90%变为 5%, 18~22 分钟保持流动相 A 为 5%)。

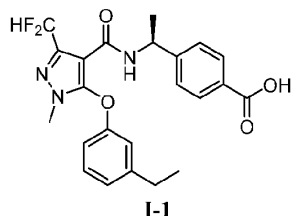
以下实施例中所述的“酸性制备方法 A”均指该制备例 2 的酸性制备方法 A。

实施例 1: 化合物 I-1 的制备

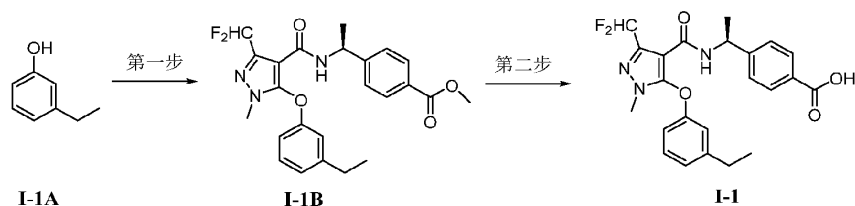
(*S*)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-1)

(*S*)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethylphenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid

)benzoic acid (化合物 **I-1**)

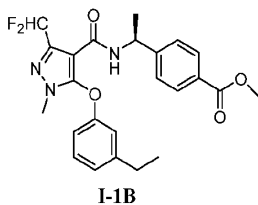


化合物 **I-1** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-1B**)

methyl (S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethylphenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-1B**)

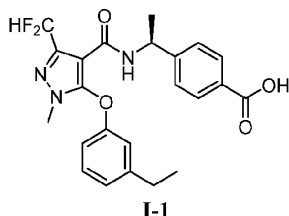


室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**) (370mg, 1.0mmol) 加入到 DMF (10mL) 中, 加入 3-乙基苯酚(**I-1A**) (183mg, 1.5mmol), KOH (168mg, 3.0mmol), 加热至 120℃, 搅拌 6h。冷却至室温, 加入水 (40mL) 稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=7, 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品 (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-1B**) (220mg, 产率 48.1%)。

LCMS (ESI) *m/z*: 458.1 [M+H]⁺

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-1**)

(*S*)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethylphenoxy))-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-1**)



室温下将原料(*S*)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基苯氧基))-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-1B**) (220mg, 0.48mmol)加入到 THF(4mL)中, 加入水(2mL), 一水合氢氧化锂(42mg, 1.0mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(*S*)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基苯氧基))-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-1**)(80mg, 产率 37.5%)。

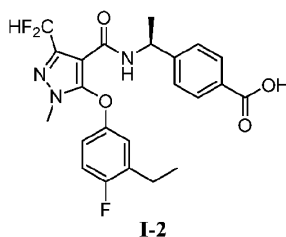
^1H NMR (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.90 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.61 (q, 2H), 1.22 (d, 3H), 1.14 (t, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 444.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

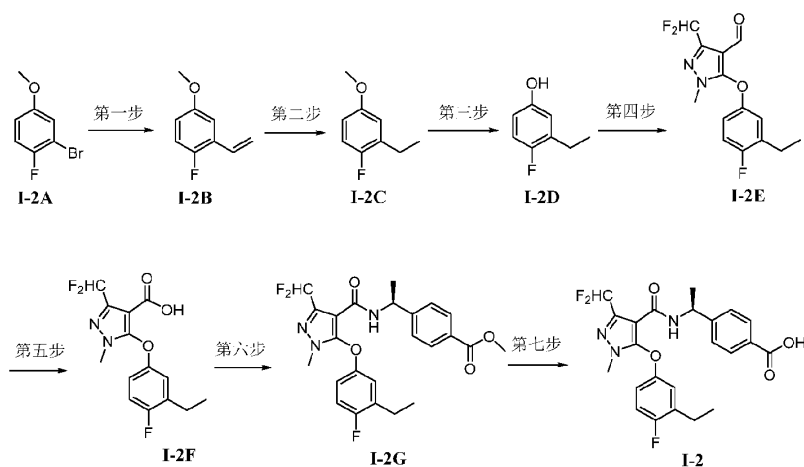
实施例 2: 化合物 **I-2** 的制备

(*S*)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基))-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-2**)

(*S*)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-fluorophenoxy))-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-2**)

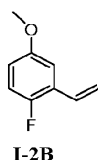


化合物 **I-2** 的合成路线如下所示:



第一步：1-氟-4-甲氧基-2-乙烯基苯（化合物 **I-2B**）

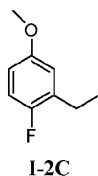
1-fluoro-4-methoxy-2-vinylbenzene（化合物 **I-2B**）



室温下将 2-溴-1-氟-4-甲氧基苯（化合物 **I-2A**）(1.02g, 5.0mmol)加入到 1,4-二氧六环 (20mL) 中，加入乙烯基氟硼酸钾(740mg, 5.52mmol)，[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (430mg, 0.50mmol)，碳酸钾(1.52g, 11.0mmol)，氮气保护下加热至 100℃，搅拌 14h。冷却至室温，加入水(200mL)稀释，用 DCM(80mL×3)萃取，分液，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化(纯石油醚)得无色液体粗品 1-氟-4-甲氧基-2-乙烯基苯(化合物 **I-2B**)(680mg, 产率 89.9%)。

第二步：2-乙基-1-氟-4-甲氧基苯（化合物 **I-2C**）

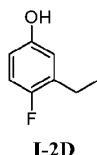
2-ethyl-1-fluoro-4-methoxybenzene（化合物 **I-2C**）



室温下将 1-氟-4-甲氧基-2-乙烯基苯(3.60g, 23.7mmol)，加入到甲醇 (50mL)中，加入 10% 钯碳(200mg)，通入 H₂，室温搅拌 16h。过滤用甲醇(30mL×3)洗涤，合并有机相，浓缩，得无色液体粗品 2-乙基-1-氟-4-甲氧基苯（化合物 **I-2C**）(2.90g, 产率 79.5%)。

第三步：3-乙基-4-氟苯酚（化合物 **I-2D**）

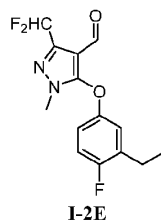
3-ethyl-4-fluorophenol（化合物 **I-2D**）



室温下将2-乙基-1-氟-4-甲氧基苯(100mg, 0.65mmol), 加入到 DCM (3mL) 中, 冷却至 -60℃, 加入 1mol/L 的 BBr₃ DCM 溶液(2mL), 自然升至室温, 室温搅拌 4h。加入水(3mL)淬灭, 用 DCM(5mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得无色液体 3-乙基-4-氟苯酚(化合物 **I-2D**)(60mg, 产率 89.9%)。

第四步：3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛（化合物 **I-2E**）

3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde（化合物 **I-2E**）



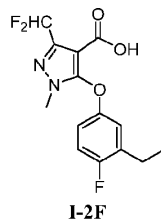
室温下将化合物 5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛 (350mg, 1.18mmol) 加入到 DMF(5mL) 中, 加入 3-乙基-4-氟苯酚(379mg, 2.70mmol), 碳酸钾(546mg, 3.95mmol), 加热至 100℃, 搅拌 1.5h。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得无色液体粗品 3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(化合物 **I-2E**) (600mg, 产率 100%)。

LCMS (ESI) *m/z*: 299.1 [M+H]⁺

第五步：3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸（化合物 **I-2F**）

3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic

acid (化合物 **I-2F**)

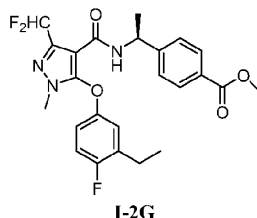


室温下将化合物 3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(350mg, 1.80mmol)加入到叔丁醇(10mL)和水(2mL)中, 加入 2-甲基-2-丁烯(246mg, 3.52mmol), 亚氯酸钠(316mg, 3.52mmol), 磷酸二氢钠(281mg, 2.34mmol), 室温搅拌 4h。加入水(5mL)稀释, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品 3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(化合物 **I-2F**)(350mg, 产率 94.9%)。

LCMS (ESI) m/z : 315.1 $[M+H]^+$

第六步: (*S*)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-2G**)

methyl(*S*)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-2G**)

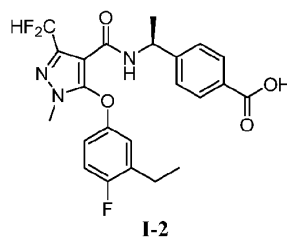


室温下将化合物 3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(350mg, 1.11mmol)加入到 DMF(5mL)中, 加入(*S*)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯(220mg, 1.23mmol), HATU(467mg, 1.23mmol), DIPEA(301mg, 2.33mmol), 室温搅拌 16h, 加入水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得无色液体(*S*)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-2G**)(400mg, 产率 75.5%)。

LCMS (ESI) m/z : 476.2 $[M+H]^+$

第七步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-2**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-2**)



室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸甲酯(400mg, 0.84mmol)加入到 THF(5mL)和水(5mL)和甲醇(5mL)中, 加入一水合氢氧化锂(141mg, 3.36mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸(300mg, 产率 77.2%)。

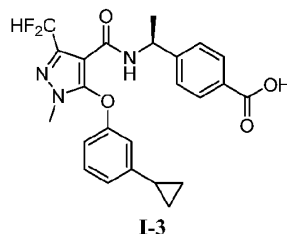
¹H NMR (400m Hz, DMSO-*d*₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.14-7.10 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.59 (q, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.11 (t, 3H).

LCMS (ESI) *m/z*: 462.2 [M+H]⁺

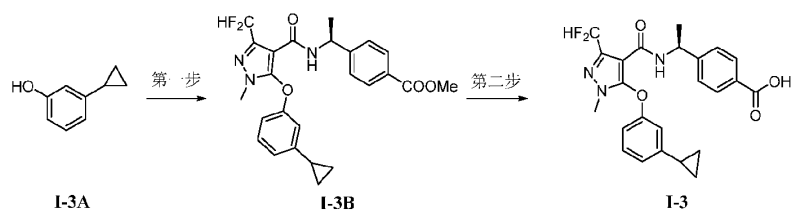
实施例 3: 化合物 **I-3** 的制备

(S)-4-(1-(5-(3-环丙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-3**)

(S)-4-(1-(5-(3-cyclopropylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-3**)

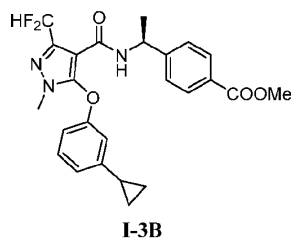


化合物 **I-3** 的合成路线如下所示:



第一步：(S)-4-(1-(5-(3-环丙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-3B**）

methyl(S)-4-(1-(5-(3-cyclopropylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate（化合物 **I-3B**）

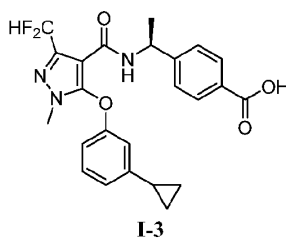


室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 **A**)(145mg, 0.39mmol)加入到 DMA(2mL)中, 加入 3-环丙基苯酚(80mg, 0.59mmol), KOH(34mg, 0.61mmol), 加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(100mL)稀释, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品(S)-4-(1-(5-(3-环丙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-3B**) (20mg, 产率 10.9%)。

LCMS (ESI) m/z : 470.6 $[M+H]^+$

第二步：(S)-4-(1-(5-(3-环丙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸（化合物 **I-3**）

(S)-4-(1-(5-(3-cyclopropylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid（化合物 **I-3**）



室温下将原料(*S*)-4-(1-(5-(3-环丙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-3B**) (20mg, 0.04mmol)加入到 THF(1mL)中, 加入水(1mL), 一水合氢氧化锂(2mg, 0.048mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(*S*)-4-(1-(5-(3-环丙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-3**) (1.5mg, 产率 7.7%)

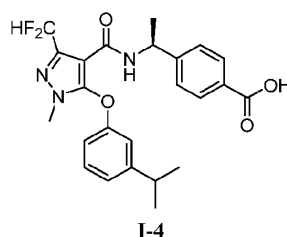
^1H NMR (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.90 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.23 (d, 3H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.66-0.27 (m, 2H).

LCMS (ESI) m/z : 456.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

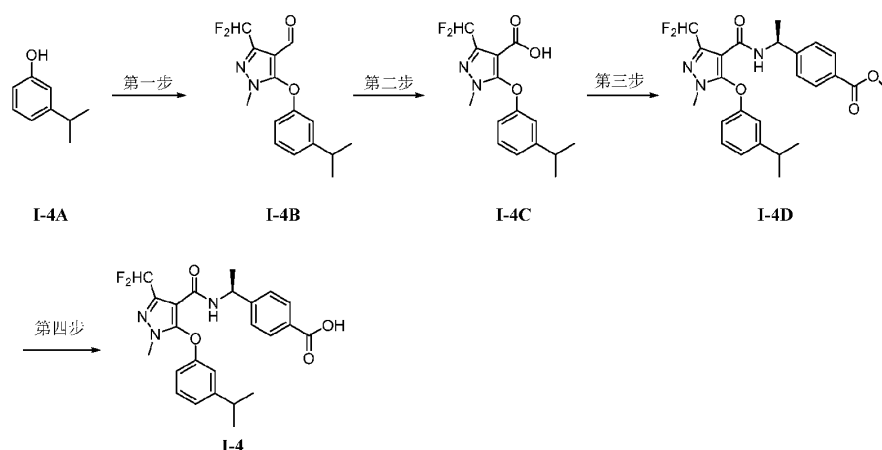
实施例 4: 化合物 **I-4** 的制备

(*S*)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-4**)

(*S*)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-isopropylphenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-4**)

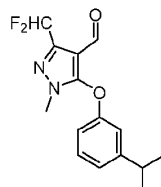


化合物 **I-4** 的合成路线如下所示:



第一步: 3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(化合物 **I-4B**)

3-(difluoromethyl)-5-(3-isopropylphenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (化合物 **I-4B**)



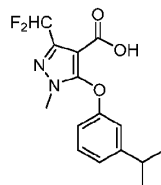
I-4B

室温下将化合物 5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(500mg, 2.57mmol)加入到 DMF(5mL)中,加入 3-异丙基苯酚(386mg, 2.80mmol), KOH(216mg, 3.85mmol), 加热至 150℃, 搅拌 4h。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得淡黄色液体粗品 3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-4B**) (750mg, 产率 98.9%)。

LCMS (ESI) *m/z*: 295.1 [M+H]⁺

第二步: 3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-4C**)

3-(difluoromethyl)-5-(3-isopropylphenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (化合物 **I-4C**)



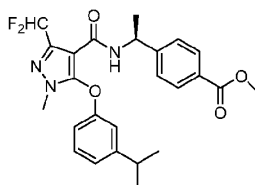
I-4C

室温下将化合物 3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(750mg, 2.55mmol)加入到叔丁醇(6mL)和水(7mL)中, 加入 2-甲基-2-丁烯(355mg, 5.07mmol), 亚氯酸钠(456mg, 5.07mmol), 磷酸二氢钠(669mg, 5.57mmol), 室温搅拌 14h。加入水(15mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得淡黄色固体粗品 3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-4C**) (800mg, 产率 100%)。

LCMS (ESI) *m/z*: 311.1 [M+H]⁺

第三步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-4D**)

methyl(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-isopropylphenoxy))-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-4D**)



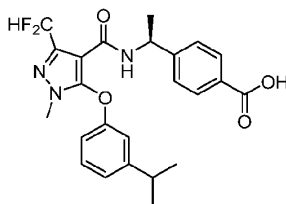
I-4D

室温下将化合物 3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸(800mg, 2.58mmol)加入到 DCM(20mL)中, 加入(S)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯(459mg, 2.56mmol), HATU(1.40g, 3.68mmol), DIPEA(991mg, 7.68mmol), 室温搅拌 16h, 加入 DCM(40mL)稀释, 用水 (20mL×3)洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得淡黄色液体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-4D**) (720mg, 产率 59.2%)。

LCMS (ESI) m/z : 472.2 $[M+H]^+$

第四步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-4**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-isopropylphenoxy))-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-4**)



I-4

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-4D**) (440mg, 0.93mmol)加入到甲醇(10mL)和水(1mL)中, 加入氢氧化钠(93mg, 2.32mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-异丙基苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺基)乙基)苯甲酸(93mg, 产率 21.7%)

^1H NMR (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.7 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.12 (t,

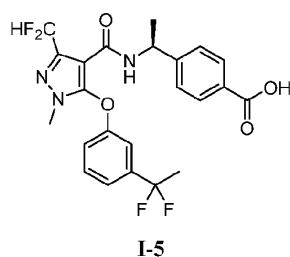
1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 4.91 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 1.21 (d, 3H), 1.17 (d, 6H).

LCMS (ESI) m/z : 458.3 $[M+H]^+$

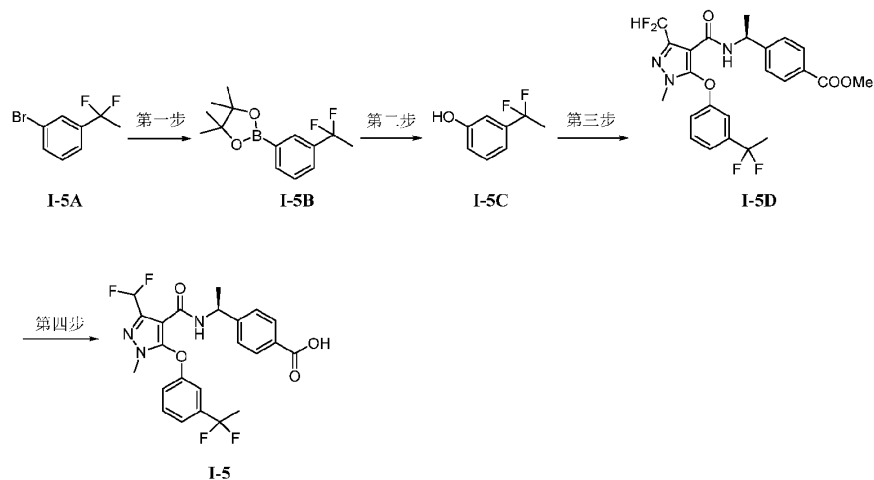
实施例 5: 化合物 I-5 的制备

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-5)

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-5)

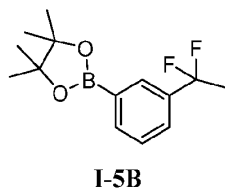


化合物 I-5 的合成路线如下所示:



第一步: 2-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)频那醇硼酸酯 (化合物 I-5B)

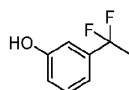
2-(3-(1,1-difluoroethyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (化合物 I-5B)



室温下将 1-溴-3-(1,1-二氟乙基)苯(800mg, 3.62mmol)加入到 1,4-二氧六环(30mL)中, 加入联硼酸频那醇酯(17.0g, 156.3mmol), 碘化亚铜(2.5g, 13.0mmol), L-脯氨酸(2.76g, 10.86mmol), 醋酸钾(710mg, 7.24mmol), [1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(295mg, 0.36mmol), 氮气保护下加热至 90℃, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水(200mL)稀释, 用二氯甲烷(80mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚)得无色液体粗品 2-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)频那醇硼酸酯 (化合物 **I-5B**) (900mg, 产率 92.7%)。

第二步: 3-(1,1-二氟乙基)苯酚 (化合物 **I-5C**)

3-(1,1-difluoroethyl)phenol (化合物 **I-5C**)

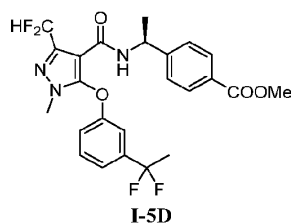


I-5C

室温下将 2-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)频那醇硼酸酯 (化合物 **I-5B**) (900mg, 3.36mmol), 加入到 THF (15mL)和水(15mL)中, 加入一水高硼酸钠(1.01g, 10.07mmol), 室温搅拌 16h。加入水(200mL)稀释, 用 DCM(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=8:1)得无色液体 3-(1,1-二氟乙基)苯酚 (化合物 **I-5C**) (280mg, 产率 52.7%)。

第三步: (S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-5D**)

methyl(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-5D**)



I-5D

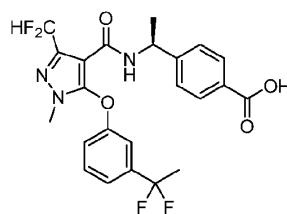
室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**)(650mg, 1.75mmol)加入到 DMF(12mL)中, 加入 3-(1,1-二氟乙基)苯酚(360mg,

2.27mmol), 氢氧化钾(147mg, 2.62mmol), 加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(200mL)稀释, 用乙酸乙酯(80mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-5D**) (1.2g, 粗品)。

LCMS (ESI) m/z : 494.6 $[M+H]^+$ 。

第四步: (S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-5**)

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-5**)



I-5

室温下将原料(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-5D**) (1.0g, 2.03mmol)加入到 THF(5mL)中, 加入水(4mL), 一水合氢氧化锂(340mg, 8.11mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-5**) (88mg, 产率 7.9%)

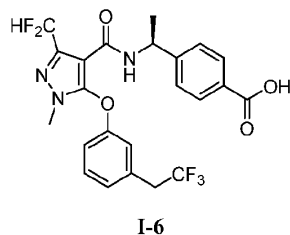
LCMS (ESI) m/z : 480.5 $[M+H]^+$

^1H NMR (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.07 (dd, 1H), 4.88 (t, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.96 (t, 3H), 1.96 (d, 3H).

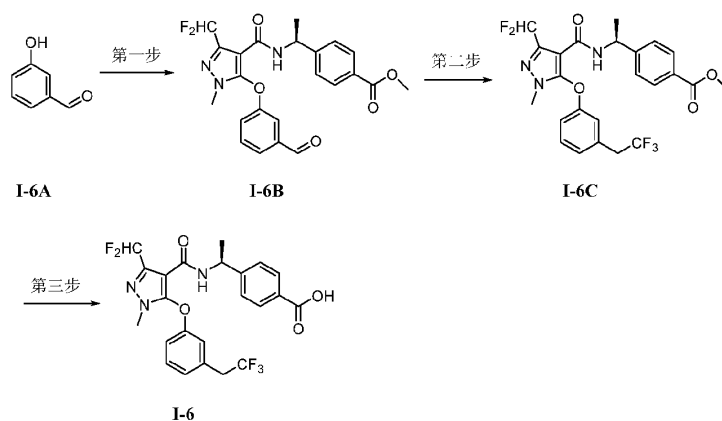
实施例 6: 化合物 **I-6** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-6**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(2,2,2-trifluoroethyl)phenoxy)-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-6**)

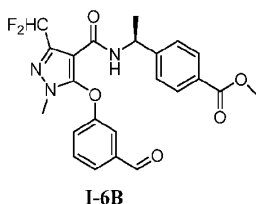


化合物 **I-6** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-甲酰苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-6B**)

methyl(*S*)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-formylphenoxy)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-6B**)

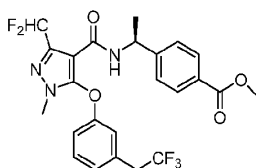


室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 **A**)(371mg, 1.0mmol)加入到 DMSO(5mL)中, 加入 3-羟基苯甲醛(122mg, 1.0mmol), K_2CO_3 (270mg, 2.0mmol), 碘化亚铜(76mg, 0.4mmol), 菲罗琳(72mg, 0.4mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(20ml)稀释, 用乙酸乙酯(10ml×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=8:1)得标题化合物无色液体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-甲酰苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-6B**) (180mg, 产率 39.3%)。

LCMS (ESI) m/z : 458.1 $[M+H]^+$

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-6C**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(2,2,2-trifluoroethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-6C**)



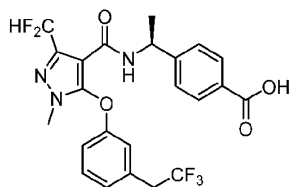
I-6C

室温下将(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-甲酰苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-6B**) (41.4mg, 0.09mmol), 加入到 DMF (2mL)中, 加入三苯基磷鎓基二氟乙酸内盐(64mg, 0.18mmol), 加热至 60℃, 搅拌 2h。加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(0.3mL, 0.30mmol), 继续搅拌 4h。冷却至室温, 将反应液浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=8:1)得无色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-6C**) (40mg, 产率 91.2%)。

LCMS (ESI) m/z : 512.1 $[M+H]^+$

第三步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-6**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(2,2,2-trifluoroethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-6**)



I-6

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-6C**) (40mg, 0.082mmol)加入到甲醇(2mL)中, 加入水(2mL), 一水合氢氧化锂(12mg, 0.3mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二

氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-6**)
(4.8mg, 产率 12.3%)。

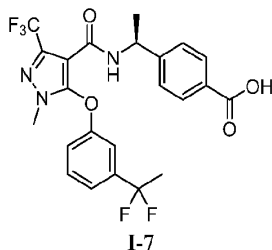
^1H NMR (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.7 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.89 (t, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 2H), 1.24 (d, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 498.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

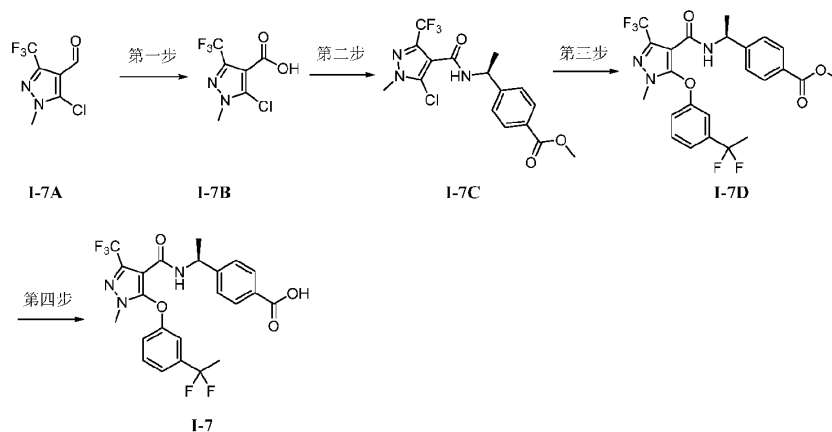
实施例 7: 化合物 **I-7** 的制备

(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(三氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-7**)

(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-7**)

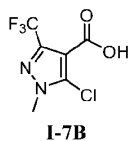


化合物 **I-7** 的合成路线如下所示:



第一步: 5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-7B**)

5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (化合物 **I-7B**)

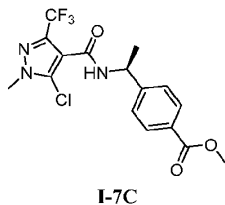


室温下将化合物 5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(700mg, 3.30mmol)加入到叔丁醇(20mL)和水(5mL)中, 加入 2-甲基-2-丁烯(1.80g, 25.7mmol), 亚氯酸钠(1.48g, 16.4mmol), 磷酸二氢钠(3.10g, 25.8mmol), 室温搅拌 14h。加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗残留物, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得无色固体 5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(化合物 **I-7B**) (680mg, 产率 90.3%)。

LCMS (ESI) m/z : 229.6 $[M+H]^+$

第二步: (*S*)-4-(1-(5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-7C**)

methyl(*S*)-4-(1-(5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-7C**)

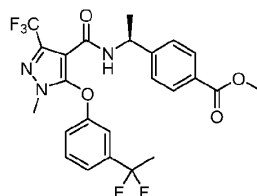


室温下将化合物 5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(化合物 **I-7B**) (680mg, 2.98mmol)加入到 DMF(20mL)中, 加入(*S*)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯(537mg, 3.00mmol), HATU(1.70g, 4.47mmol), DIPEA(1.90g, 14.7mmol), 室温搅拌 16h, 加入水(200mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得无色固体(*S*)-4-(1-(5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-7C**) (700mg, 产率 60.3%)。

LCMS (ESI) m/z : 390.5 $[M+H]^+$

第三步: (*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-7D**)

methyl(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-7D**)



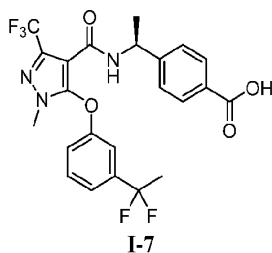
I-7D

室温下将化合物(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-7C**) (700mg, 1.00mmol)加入到 DMF(10mL)中, 加入 3-(1,1-二氟乙基)苯酚(284mg, 1.00mmol), KOH(264mg, 4.63mmol), 加热至 120℃, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-7D**) (100mg, 产率 10.8%)。

LCMS (ESI) *m/z*: 512.3 [M+H]⁺

第四步: (*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(三氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-7**)

(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-7**)



I-7

室温下将原料(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-7D**) (100mg, 0.19mmol)加入到 THF(5mL)中, 加入水(4mL), 一水合氢氧化锂(10mg, 0.24mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(三氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-7**) (47.2mg, 产率 48.5%)

¹H NMR (400m Hz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.40 (d,

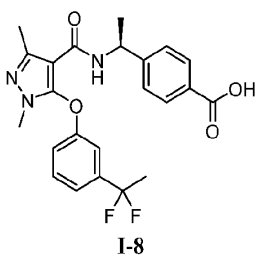
1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.96 (t, 3H), 1.17 (d, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 498.3 [M+H]⁺

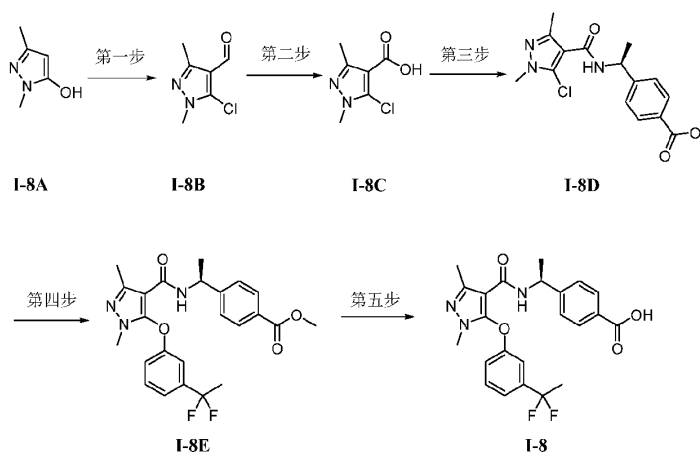
实施例 8: 化合物 I-8 的制备

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-8)

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-8)

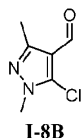


化合物 I-8 的合成路线如下所示:



第一步: 5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 I-8B)

5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (化合物 I-8B)



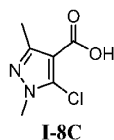
室温下将 1,3-二甲基-5-羟基吡唑(5.5g, 49.1mmol)加入到 DMF(10.9g)中, 冷却至 0℃, 加

入 POCl_3 (53.0g, 346.4mmol), 自然升至室温, 加热至 120°C , 搅拌 1h。冷却至室温, 加入水 (200mL) 稀释, 用 EA (200mL $\times$ 3) 萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=1:1) 得无色液体 5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-8B**) (4.3g, 产率 55.4%)。

LCMS (ESI) m/z : 159.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第二步: 5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-8C**)

5-chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (化合物 **I-8C**)

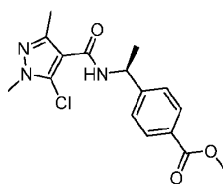


室温下将化合物 5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-8B**) (3.20g, 20.2mmol) 加入到叔丁醇 (50mL) 和水 (15mL) 中, 加入 2-甲基-2-丁烯 (11.3g, 161.4mmol), 亚氯酸钠 (9.10g, 101.1mmol), 磷酸二氢钠 (19.4g, 161.6mmol), 室温搅拌 14h。加入水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100mL $\times$ 3) 萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得标题化合物无色液体粗残留物, 用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=1:1) 得无色固体 5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-8C**) (3.10g, 产率 87.9%)。

LCMS (ESI) m/z : 175.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第三步: (S)-4-(1-(5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-8D**)

methyl (S)-4-(1-(5-chloro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-8D**)



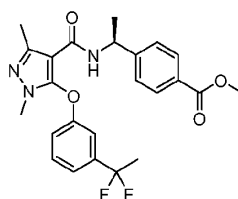
室温下将化合物 5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-8C**) (1.20g, 6.89mmol) 加入到 DMF (30mL) 中, 加入 (S)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯 (1.23g, 6.87mmol), HATU (3.90g, 10.1mmol), DIPEA (4.50g, 34.8mmol), 室温搅拌 16h, 加入水 (200mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100mL $\times$ 3) 萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油

醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得无色固体(*S*)-4-(1-(5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-8D**) (1.90g, 产率 82.2%)。

LCMS (ESI) m/z : 336.6 $[M+H]^+$

第四步: (*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-8E**)

methyl(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-8E**)



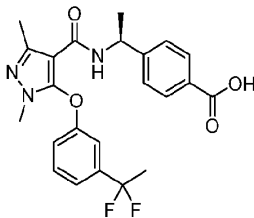
I-8E

室温下将化合物(*S*)-4-(1-(5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-8D**) (335mg, 1.00mmol) 加入到 DMF (10mL) 中, 加入 3-(1,1-二氟乙基)苯酚 (158mg, 1.00mmol), KOH (150mg, 2.67mmol), 加热至 120°C, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水 (20mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得标题化合物无色液体粗品(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-8E**) (170mg, 产率 37.1%)。

LCMS (ESI) m/z : 458.5 $[M+H]^+$

第五步: (*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-8**)

(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-8**)



I-8

室温下将原料(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-8E**) (500mg, 1.09mmol)加入到 THF(5mL)中, 加入水(4mL), 一水合氢氧化锂(340mg, 8.11mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(*S*)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-8**)(53mg, 产率 10.9%)。

^1H NMR (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.01 (dd, 1H), 4.91 (t, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (t, 3H), 1.22 (d, 3H).

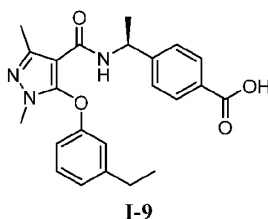
LCMS (ESI) m/z : 444.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 9: 化合物 **I-9** 的制备

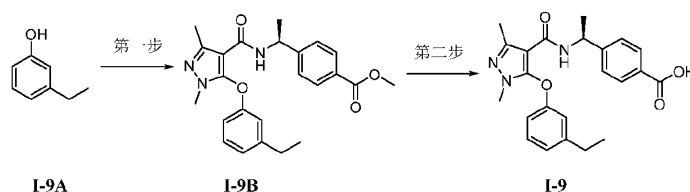
(*S*)-4-(1-(5-(3-乙基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-9**)

(*S*)-4-(1-(5-(3-ethylphenoxy)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-9**)

化合物 **I-9** 的合成路线如下所示:

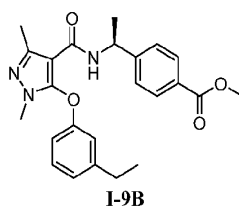


化合物 **I-9** 的合成路线如下所示:



第一步: (*S*)-4-(1-(5-(3-乙基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-9B**)

methyl(*S*)-4-(1-(5-(3-ethylphenoxy)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-9B**)

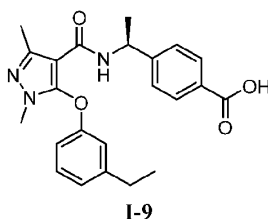


室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-8D**)(100mg, 0.30mmol)加入到 DMF(3mL)中,加入 3-乙基苯酚(36mg, 0.30mmol), KOH(49mg, 0.86mmol), 加热至 120℃, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得标无色液体粗品 (S)-4-(1-(5-(3-乙基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-9B**)(60mg, 产率 47.7%)。

LCMS (ESI) m/z : 422.6 $[M+H]^+$

第二步: (S)-4-(1-(5-(3-乙基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-9**)

(S)-4-(1-(5-(3-ethylphenoxy)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid(化合物 **I-9**)



室温下将原料(S)-4-(1-(5-(3-乙基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-9B**)(60mg, 0.14mmol)加入到 THF(2mL)中, 加入水(2mL), 一水合氢氧化锂(6mg, 0.14mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-乙基苯氧基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-9**)(10mg, 产率 17.2%)。

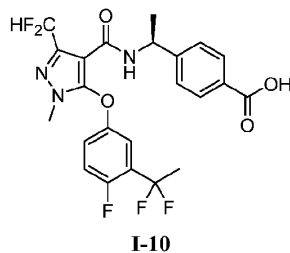
^1H NMR (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.6 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.92 (t, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.67 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.14 (t, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 408.6 $[M+H]^+$

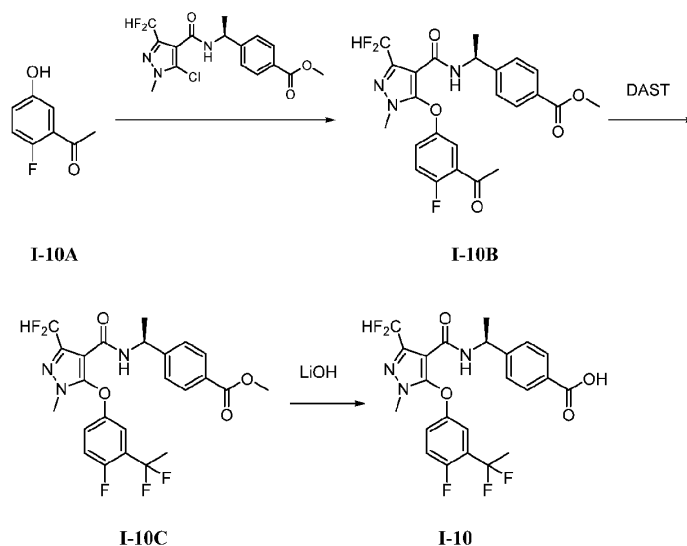
实施例 10: 化合物 I-10 的制备

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-10)

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)-4-fluorophenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-10)



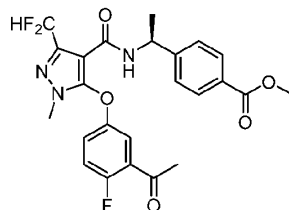
化合物 I-10 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 I-10B)

methyl

(S)-4-(1-(5-(3-acetyl-4-fluorophenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 I-10B)

**I-10B**

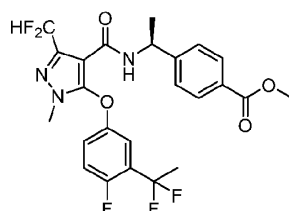
室温下将化合物 1-(2-氟-5-羟基苯基)乙烷-1-酮 (1.58g, 10.8mmol) 加入到 N, N-二甲基甲酰胺(30mL)中, 加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 A) (2.0g, 5.4mmol), 氢氧化钾(450mg, 8.1mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(30mL), 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1)得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-10B**) (346mg, 产率 13%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 490.2[M+H]⁺

第二步: (S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-10C**)

methyl

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-10C**)

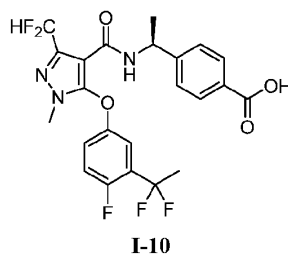
**I-10C**

室温下将化合物(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-10B**) (346mg, 0.71mmol) 加入到(二乙氨基)三氟化硫 (10mL) 中, 加热至 50℃, 搅拌 16h。冷却至 0℃, 加入水(50mL)稀释, 用 EA(100mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色粗品(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-10C**) (390mg, 产率 100%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 512.2[M+H]⁺

第三步: (S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-10**)

(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-difluoroethyl)-4-fluorophenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-10**)



室温下将化合物(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-10C**) (390mg, 0.76mmol), 加入到四氢呋喃(10mL)、甲醇(10mL)和水(3mL)中, 加入氢氧化锂(64mg, 1.52mmol), 室温搅拌 36h。用 1N 盐酸调节 pH=7, 浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-10**) (116mg, 产率 31%)。

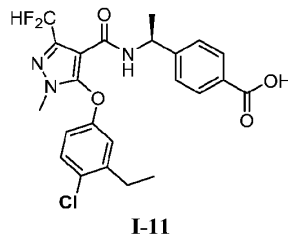
LC-MS, M/Z (ESI): 498.1[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.90 (t, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.01 (t, 3H), 1.22 (d, 3H).

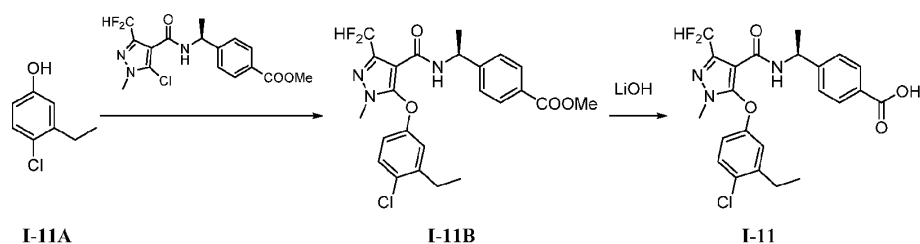
实施例 11: 化合物 **I-11** 的制备

(S)-4-(1-(5-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-11**)

(S)-4-(1-(5-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-11**)



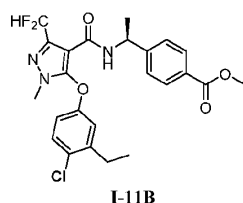
化合物 **I-11** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(5-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-11B**)

methyl

(S)-4-(1-(5-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-11B**)

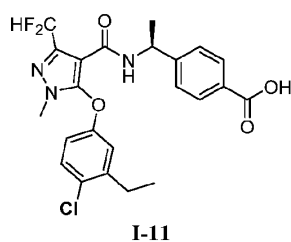


室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**) (371mg, 1.00mmol)加入到二甲亚砜(3mL)中, 加入 4-氯-3-乙基苯酚(156mg, 1.00mmol), 氢氧化钾(112mg, 2.00mmol), 加热至 120℃, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水(10mL)稀释, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品(S)-4-(1-(5-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-11B**) (80mg, 产率 16%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 492.3 (M+1)。

第二步: (S)-4-(1-(5-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-11**)

(S)-4-(1-(5-(4-chloro-3-ethylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-11**)



室温下将原料(S)-4-(1-(5-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-11B**) (80mg, 0.16mmol)加入到四氢呋喃(1mL)中, 加入水(1mL), 一水合氢氧化锂(21mg, 0.48mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(4-氯-3-乙基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-11**) (13.3mg, 产率 17%)。

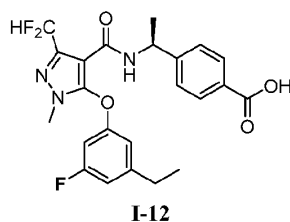
$^1\text{H NMR}$ (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.67 (q, 2H), 1.24 (d, 3H), 1.11 (t, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 478.3(M+1)

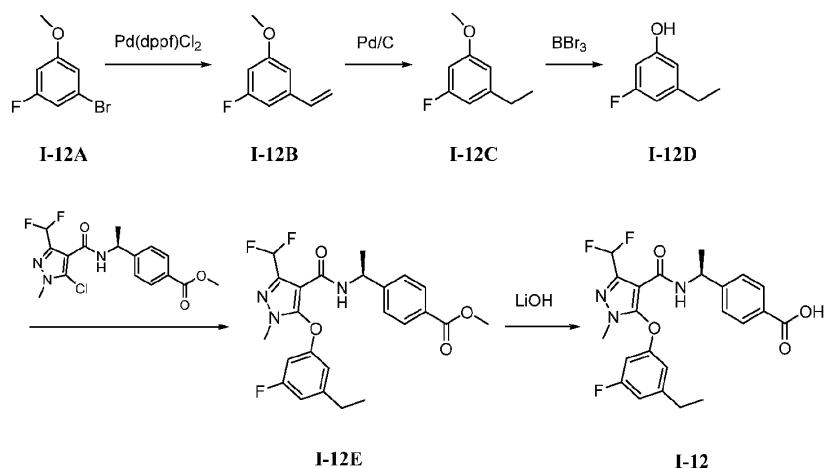
实施例 12: 化合物 **I-12** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-5-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-12**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-12**)

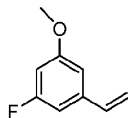


化合物 **I-12** 的合成路线如下所示:



第一步：1-氟-3-甲氧基-5-乙烯基苯（化合物 **I-12B**）

1-fluoro-3-methoxy-5-vinylbenzene（化合物 **I-12B**）

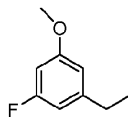


I-12B

室温下将 1-溴-3-氟-5-甲氧基苯(2.0g, 9.7mmol)加入到 1,4-二氧六环(50mL)中,加入乙烯基氟硼酸钾(1.6g, 11.7mmol), [1,1-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(1.4g, 1.96mmol), 碳酸钾(2.7g, 19.6mmol), 氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水(200mL)稀释, 用二氯甲烷(80mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(纯石油醚)得无色液体 1-氟-3-甲氧基-5-乙烯基苯（化合物 **I-12B**）(600mg, 产率 40%)。

第二步：1-乙基-3-氟-5-甲氧基苯（化合物 **I-12C**）

1-ethyl-3-fluoro-5-methoxybenzene（化合物 **I-12C**）

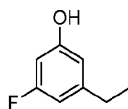


I-12C

室温下将 1-氟-3-甲氧基-5-乙烯基苯(300mg, 1.97mmol), 加入到甲醇 (20mL)中, 加入 10% 钯碳(200mg), 通入 H₂, 室温搅拌 16h。过滤用甲醇(30mL×3)洗涤, 合并有机相, 浓缩, 得无色液体粗品 1-乙基-3-氟-5-甲氧基苯（化合物 **I-12C**）(200mg, 产率 66%)。

第三步：3-乙基-5-氟苯酚（化合物 **I-12D**）

3-ethyl-5-fluorophenol（化合物 **I-12D**）



I-12D

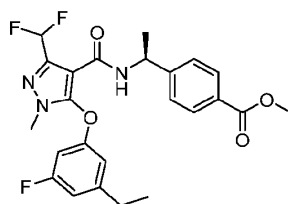
室温下将 1-乙基-3-氟-5-甲氧基苯(200mg, 1.3mmol), 加入到二氯甲烷 (2mL)中, 冷却至 0℃, 加入 BBr₃ (1mol/L 的二氯甲烷溶液, 2mL), 自然升至室温, 室温搅拌 4h。加入水(3mL)淬灭, 用二氯甲烷(5mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓

缩, 得粗品无色液体 3-乙基-5-氟苯酚 (化合物 **I-12D**) (180mg, 产率 99%)。

第四步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-5-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-12E**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-12E**)



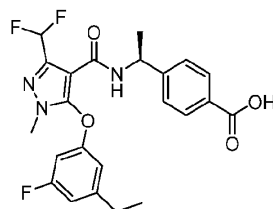
I-12E

室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**) (250mg, 0.67mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中, 加入 3-乙基-5-氟苯酚 (180mg, 1.28mmol), 碳酸钾(270mg, 1.96mmol), 碘化亚铜(50mg, 0.26mmol), 1,10-菲罗啉(90mg, 0.50mmol)加热至 120℃, 搅拌 1h。冷却至室温, 加入水(30mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得无色液体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-5-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-12E**) (200mg, 产率 62%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 476.2(M+1)。

第五步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-5-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-12**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-12**)



I-12

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-5-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(200mg, 0.42mmol)加入到四氢呋喃(10mL)和水(5mL)中, 加入一水合氢氧化钾

(53mg, 1.26mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 制备得标题化合物白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-5-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(130mg, 产率 67%)。

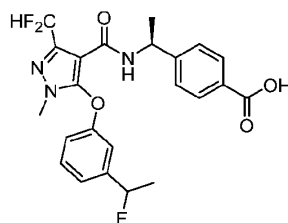
$^1\text{H NMR}$ (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.92 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.58-2.54 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.13 (t, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 462.1(M+1)

实施例 13: 化合物 I-13 的制备

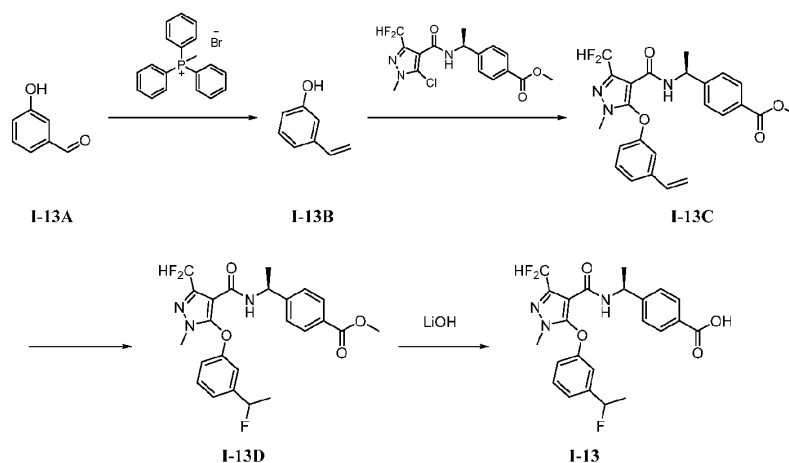
4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-13)

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-(1-fluoroethyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-13)



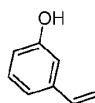
I-13

化合物 I-13 的合成路线如下所示:



第一步: 3-烯基苯酚 (化合物 I-13B)

3-vinylphenol (化合物 I-13B)

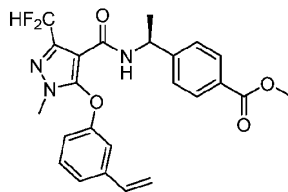
**I-13B**

0℃下将化合物甲基三苯基溴化磷(7.30g, 20.5mmol)加入到无水四氢呋喃(40mL)中, 加入叔丁醇钾(2.3g, 20.5mmol), 低温下搅拌 2h。滴加 3-羟基苯甲醛(1.0g, 8.20mmol)和四氢呋喃(15 mL)的溶液, 滴加完毕, 自然升至室温, 搅拌 16h。加入水(100 mL)稀释, 用乙酸乙酯(100 mL ×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1)得黄色液体 3-乙基苯酚(化合物 **I-13B**) (500 mg, 产率 49%)。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-乙基苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-13C**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-vinylphenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-13C**)

**I-13C**

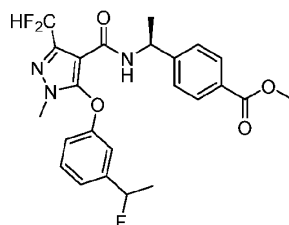
室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 **A**) (600mg, 1.62mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(18 mL)中, 加入 3-乙基苯酚(化合物 **I-13B**) (388 mg, 3.23 mmol), 氢氧化钾(181mg, 3.23 mmol), 微波加热至 120℃, 搅拌 2 h。冷却至室温, 加入水(60 mL)稀释, 用乙酸乙酯(60 mL ×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1)得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-乙基苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-13C**) (200 mg, 产率 27%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 456.2 (M+1)。

第三步: 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-13D**)

methyl

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-(1-fluoroethyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-13D**)



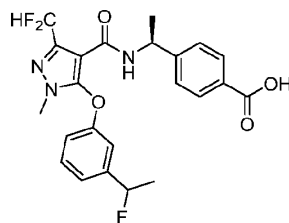
I-13D

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-乙炔基苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-13C**) (100mg, 0.22mmol)加入到乙腈(25mL)中, 加入选择性氟化试剂(233mg, 0.66mmol), 四三苯基磷钨(25mg, 0.02mmol), 三乙基硅烷(40.0mg, 0.33mmol), 氮气保护下室温搅拌 16h。加入水(60 mL)稀释, 用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)得白色固体 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-13D**) (65.0mg, 产率 62%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 476.3(M+1)

第四步: 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-13**)

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-(1-fluoroethyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-13**)



I-13

室温下将原料 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-13D**) (150mg, 0.19mmol)加入到四氢呋喃(24mL)中, 加入水(12mL)和甲醇(12mL), 加入氢氧化锂(15.0mg, 0.36mmol), 室温搅拌 4h。反应液浓缩, 经酸性方法 A 制备得白色固体 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-13**) (50.0mg, 产率 32%)。

¹H NMR (400m Hz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.25 (t,

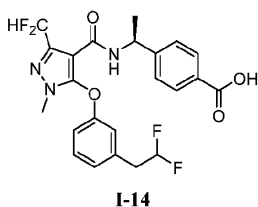
1H), 7.11 (d, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 5.78 (dd, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 1.55 (dd, 3H), 1.24 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 462.3(M+1)

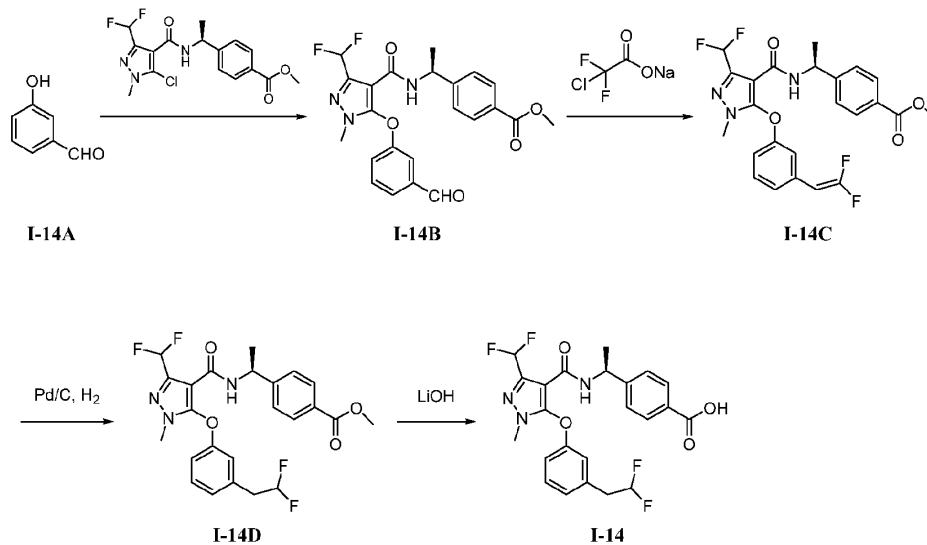
实施例 14: 化合物 I-14 的制备

(S)-4-(1-(5-(3-(2,2-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-14)

(S)-4-(1-(5-(3-(2,2-difluoroethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-14)



化合物 I-14 的合成路线如下所示:

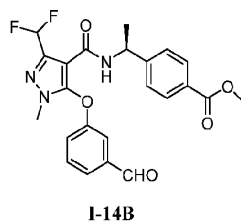


第一步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-(5-(3-甲醛苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 I-14B)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-formylphenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)ben

zoate (化合物 **I-14B**)



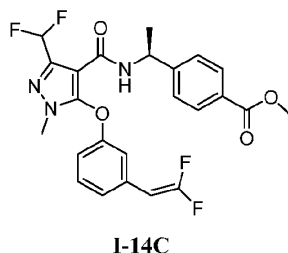
室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 **A**) (574mg, 1.54mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中, 加入 3-羟基苯甲醛(378mg, 3.09mmol), 碘化亚铜(60mg, 0.31mmol), 1,10-菲罗琳(114mg, 0.62mmol), 碳酸铯(1.50g, 4.62mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(50mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得淡黄色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-(5-(3-甲醛苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-14B**) (280mg, 产率 40%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 458.3[M+H]⁺。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(2,2-二氟乙烯基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-14C**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-(2,2-difluorovinyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-14C**)



室温下将化合物(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-(5-(3-甲醛苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-14B**) (280mg, 0.61mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中, 加入三苯基膦(200mg, 0.76mmol), 二氟氯乙酸钠(140mg, 0.92mmol), 氮气保护下微波加热至 100℃, 搅拌 1h。冷却至室温, 加入水(50mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离

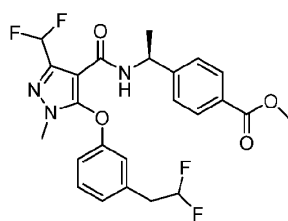
纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得淡黄色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(2,2-二氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-14C**) (120mg, 产率 40%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 492.4[M+H]⁺。

第三步: (S)-4-(1-(5-(3-(2,2-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-14D**)

methyl

(S)-4-(1-(5-(3-(2,2-difluoroethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-14D**)



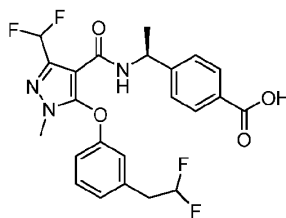
I-14D

室温下将化合物(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(2,2-二氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-14C**) (120mg, 0.24mmol)加入到甲醇(20mL)中, 加入 10% 钯碳(20mg), 通入氢气, 室温搅拌 16h。过滤, 浓缩, 得淡黄色固体粗品(S)-4-(1-(5-(3-(2,2-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-14D**) (120mg, 产率 99%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 494.4[M+H]⁺。

第四步: (S)-4-(1-(5-(3-(2,2-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-14**)

(S)-4-(1-(5-(3-(2,2-difluoroethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-14**)



I-14

室温下将原料(S)-4-(1-(5-(3-(2,2-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-14D**) (120mg, 0.24mmol)加入到四氢呋喃(5mL)和水(5mL)中,

加入氢氧化锂(31mg, 0.72mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-(2,2-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-14**) (90mg, 产率 77%)。

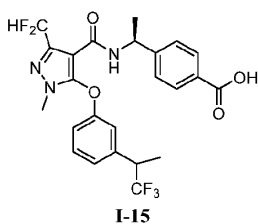
$^1\text{H NMR}$ (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.34 (dt, 1H), 4.91 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 1.22 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 480.4[M+H] $^+$

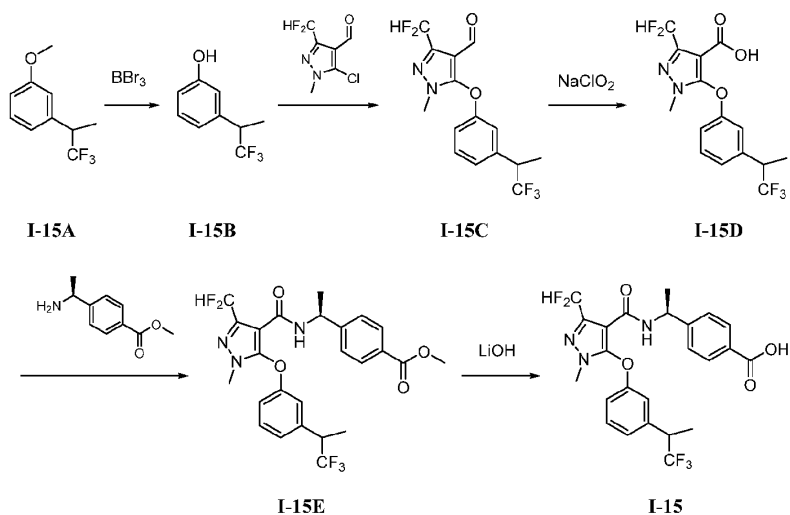
实施例 15: 化合物 **I-15** 的制备

4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-15**)

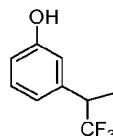
4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-15**)



化合物 **I-15** 的合成路线如下所示:

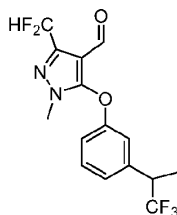


第一步: 3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯酚 (化合物 **I-15B**)

3-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)phenol (化合物 **I-15B**)**I-15B**

室温下将化合物 1-甲氧基-3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯 (800mg, 0.72mmol) 加入到二氯甲烷 (1mL) 中, 冷却至 -78℃, 加入三溴化硼 (1.50g, 5.88mmol), 室温下搅拌 4h。加入水 (50mL) 稀释, 用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=5:1) 得淡黄色液体 3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基) 苯酚 (化合物 **I-15B**) (640mg, 产率 86%)。

第二步: 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-15C**)

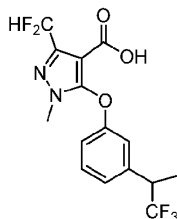
3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (化合物 **I-15C**)**I-15C**

室温下将化合物 5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (660mg, 3.37mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (6mL) 中, 加入 3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基) 苯酚 (640mg, 3.37mmol), 碳酸钾 (930mg, 6.72mmol), 氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 8h。冷却至室温, 加入水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=5:1) 得淡黄色液体 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基) 苯氧基)-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-15C**) (1.0g, 产率 18%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 349.2[M+H]⁺。

第三步: 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-15D**)

3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (化合物 **I-15D**)

**I-15D**

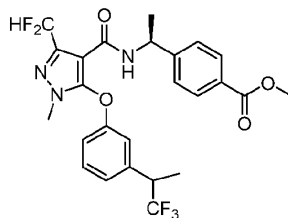
室温下将化合物 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸 (800mg, 2.30mmol) 加入到叔丁醇(8mL)和水(8mL)中, 加入 2-甲基-2-丁烯(322mg, 4.60mmol), 亚氯酸钠(414mg, 4.60mmol), 磷酸二氢钠(617mg, 5.06mmol), 室温搅拌 8h。加入水(15mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得淡黄色固体粗品 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-15D**) (850mg, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 365.1[M+H]⁺。

第四步: 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-15E**)

methyl

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-15E**)

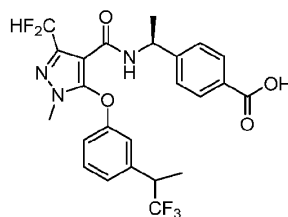
**I-15E**

室温下将化合物 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸 (850mg, 2.34mmol) 加入到 N,N 二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入(S)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯 (418mg, 2.34mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(1.3g, 3.50mmol), N,N-二异丙基乙基胺(900mg, 7.0mmol), 室温搅拌 16h, 加入水(40mL)稀释, 用乙酸乙酯 (40mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得淡黄色液体 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-15E**) (1.0g, 产率 81%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 526.3[M+H]⁺。

第五步：4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸（化合物 **I-15**）

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid（化合物 **I-15**）



I-15

室温下将原料 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-15E**）(1.0g, 1.90mmol)加入到四氢呋喃(10mL)和水(2mL)中，加入氢氧化锂(200mg, 4.76mmol)，室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4，反应液浓缩，经酸性制备方法 A 制备得白色固体 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸（化合物 **I-15**）(356mg, 产率 37%)。

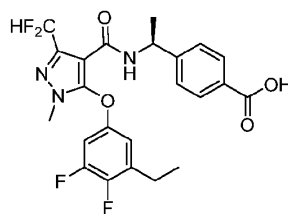
$^1\text{H NMR}$ (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.90 (t, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.21 (t, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 512.3[M+H] $^+$

实施例 16：化合物 **I-16** 的制备

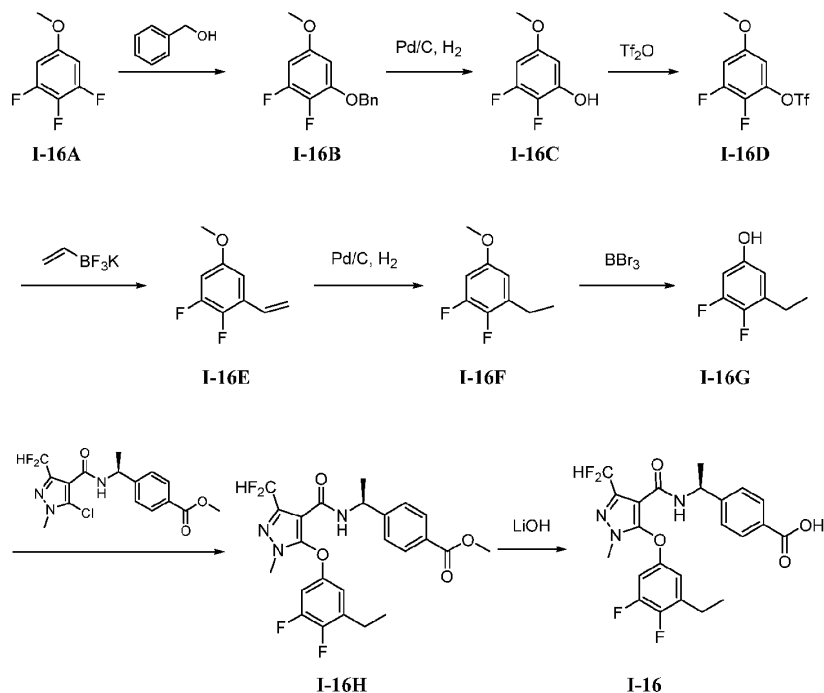
(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4,5-二氟乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸（化合物 **I-16**）

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid（化合物 **I-16**）



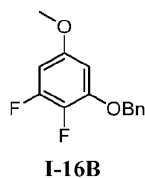
I-16

化合物 **I-16** 的合成路线如下所示：



第一步：1-(苄氧基)-2,3-二氟-5-甲氧基苯（化合物 **I-16B**）

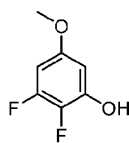
1-(benzyloxy)-2,3-difluoro-5-methoxybenzene（化合物 **I-16B**）



室温下将化合物 1,2,3-三氟-5-甲氧基苯(8.5g, 52.4mmol)加入到甲苯(100mL)中，加入苄醇(11.3g, 104 mmol)，氢氧化钾(5.86g, 104mmol)，加热至 120℃，搅拌 16h。冷却至室温，加入水(500mL)稀释，用 1N 盐酸调节 pH=7-8，用二氯甲烷(100mL×3)萃取，分液，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V),20:1)得无色液体 1-(苄氧基)-2,3-二氟-5-甲氧基苯（化合物 **I-16B**）(5.2g, 产率 40%)。

第二步：2,3-二氟-5-甲氧基苯酚（化合物 **I-16C**）

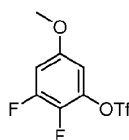
2,3-difluoro-5-methoxyphenol（化合物 **I-16C**）

**I-16C**

室温下将化合物 1-(苄氧基)-2,3-二氟-5-甲氧基苯(5.2g, 20.8mmol)加入到四氢呋喃(100mL)中, 加入 10%钯碳(520mg), 通入氢气, 室温搅拌 16h。过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)得无色液体粗品 2,3-二氟-5-甲氧基苯酚(化合物 **I-16C**) (3.8g, 产率 100%)。

第三步: 三氟甲磺酸 2,3-二氟-5-甲氧基苯酯(化合物 **I-16D**)

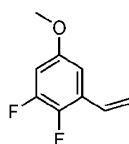
2,3-difluoro-5-methoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (化合物 **I-16D**)

**I-16D**

室温下将化合物 2,3-二氟-5-甲氧基苯酚(500mg, 3.12mmol)加入到二氯甲烷(20mL)中, 加入三氟甲磺酸酐(881mg, 3.12mmol), 吡啶(493mg, 6.25mmol), 室温搅拌 4h。加入饱和碳酸氢钠(20mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品三氟甲磺酸 2,3-二氟-5-甲氧基苯酯(化合物 **I-16D**) (600mg, 产率 66%)。

第四步: 1,2-二氟-5-甲氧基-3-乙烯基苯(化合物 **I-16E**)

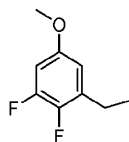
1,2-difluoro-5-methoxy-3-vinylbenzene (化合物 **I-16E**)

**I-16E**

室温下将化合物三氟甲磺酸 2,3-二氟-5-甲氧基苯酯(600mg, 2.05mmol)加入到 1,4-二氧六环(50mL)中, 加入乙烯基三氟硼酸钾(1.25g, 9.37mmol), 碳酸钾(1.30g, 9.37mmol), 二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]铯(254mg, 0.31mmol), 氮气保护下加热至 90℃, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水(200mL)稀释, 用二氯甲烷(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1)得标题化合物淡黄色液体 1,2-二氟-5-甲氧基-3-乙烯基苯(化合物 **I-16E**) (200mg, 产率 57%)。

第五步：1-乙基-2,3-二氟-5-甲氧基苯（化合物 **I-16F**）

1-ethyl-2,3-difluoro-5-methoxybenzene（化合物 **I-16F**）

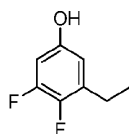


I-16F

室温下将化合物 1,2-二氟-5-甲氧基-3-乙烯基苯(130mg, 0.82mmol)加入到甲醇(15mL)中，加入 10%钯碳(20mg)，通入氢气，室温搅拌 16h。过滤，浓缩，得淡黄色液体 1-乙基-2,3-二氟-5-甲氧基苯（化合物 **I-16F**）(100mg, 产率 76%)。

第六步：3-乙基-4,5-二氟苯酚（化合物 **I-16G**）

3-ethyl-4,5-difluorophenol（化合物 **I-16G**）



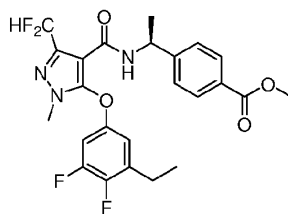
I-16G

室温下将化合物 1-乙基-2,3-二氟-5-甲氧基苯(100mg, 0.58mmol)加入到二氯甲烷(10mL)中，0℃下加入三溴化硼(726mg, 2.90mmol)，搅拌 3h。加入水(20mL)稀释，用二氯甲烷(30mL×3)萃取，分液，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得淡黄色液体粗品 3-乙基-4,5-二氟苯酚（化合物 **I-16G**）(60mg, 产率 66%)。

第七步：(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4,5-二氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-16H**）

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate（化合物 **I-16H**）



I-16H

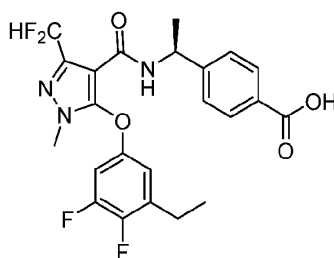
室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯

(600mg, 1.61mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中, 加入 3-乙基-4,5-二氟苯酚(450mg, 3.0mmol), 氢氧化钾(210mg, 3.9mmol), 微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(50mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(60mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得淡黄色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4,5-二氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-16H**) (350mg, 产率 44%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 494.4[M+H]⁺。

第八步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4,5-二氟乙基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-16**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-16**)



I-16

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4,5-二氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(325mg, 0.66mmol)加入到四氢呋喃(15mL), 甲醇(3mL)和水(3mL)中, 加入氢氧化锂(32mg, 1.32mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4,5-二氟乙基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(170mg, 产率 54%)。

¹H NMR (400m Hz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.01 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.94 (t, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (q, 2H), 1.27 (d, 3H), 1.11 (t, 3H).

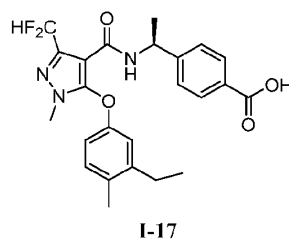
LC-MS, M/Z (ESI): 480.4[M+H]⁺

实施例 17: 化合物 **I-17** 的制备

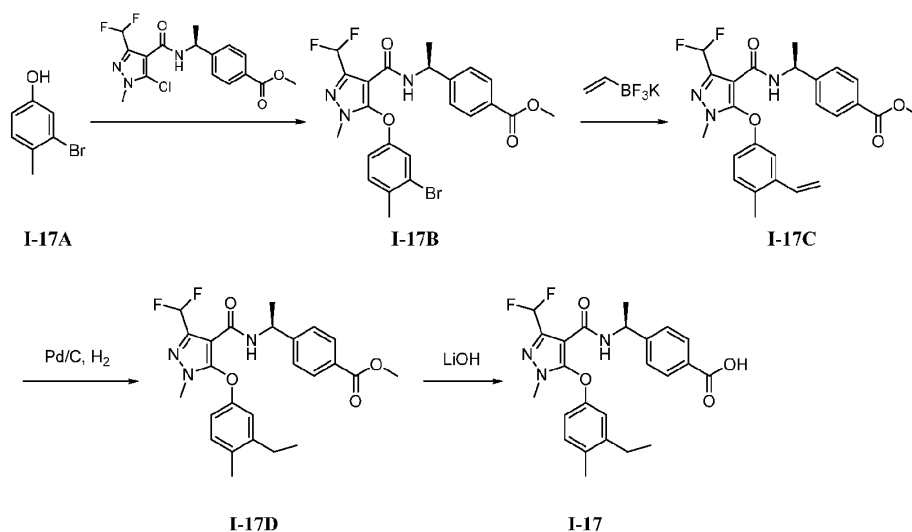
(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-17**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxami

do)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-17**)



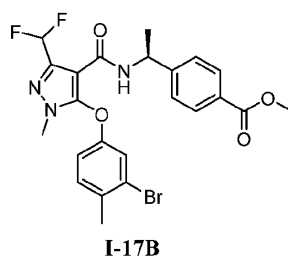
化合物 **I-17** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(5-(3-溴-4-甲基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-17B**)

methyl

(S)-4-(1-(5-(3-bromo-4-methylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-17B**)



室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**) (500mg, 1.35mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入 3-溴-4-甲基苯酚

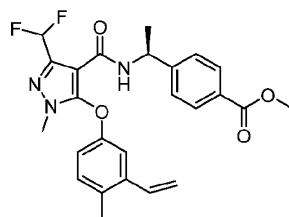
(380mg, 2.02mmol), 碘化亚铜(100mg, 0.52mmol), 1,10-菲罗琳(180mg, 1.0mmol), 碳酸铯(1.30g, 4.05mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(50mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得淡黄色固体(S)-4-(1-(5-(3-溴-4-甲基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-17B**) (270mg, 产率 38%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 522.3[M+H]⁺。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-甲基-3-乙烯基苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-17C**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(4-methyl-3-vinylphenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-17C**)



I-17C

室温下将化合物(S)-4-(1-(5-(3-溴-4-甲基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-17B**) (260mg, 0.50mmol)加入到 1,4-二氧六环(5mL)中, 加入二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]铯(73mg, 0.10mmol), 乙烯基三氟硼酸钾(100 mg, 0.75 mmol), 碳酸钾(140mg, 1.0mmol), 氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水(50mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得淡黄色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-甲基-3-乙烯基苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-17C**) (160mg, 产率 68%)。

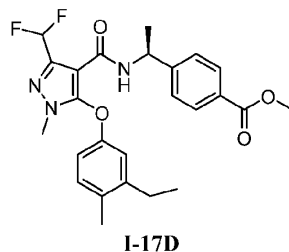
LC-MS, M/Z (ESI): 470.3[M+H]⁺。

第三步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-17D**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate

hyl)benzoate (化合物 **I-17D**)

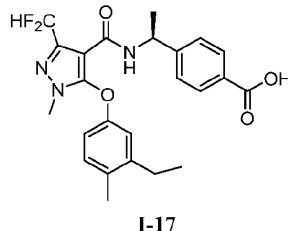


室温下将化合物(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-甲基-3-乙基苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(160mg, 0.34mmol)加入到甲醇(10mL)中, 加入 10%钯碳(20mg), 通入氢气, 室温搅拌 16h。过滤, 浓缩, 得淡黄色固体粗品(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-17D**) (150mg, 产率 93%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 472.3[M+H]⁺。

第四步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-17**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-17**)



室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-17D**) (150mg, 0.32mmol)加入到四氢呋喃(5mL)和水(5mL)中, 加入氢氧化锂(24mg, 1.0mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(85mg, 产率 58%)。

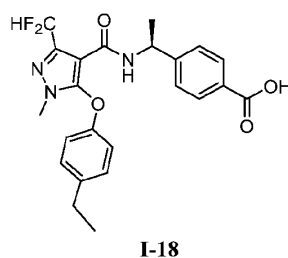
¹H NMR (400m Hz, DMSO-d₆) δ 12.7 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.93 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.07 (t, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 458.3[M+H]⁺

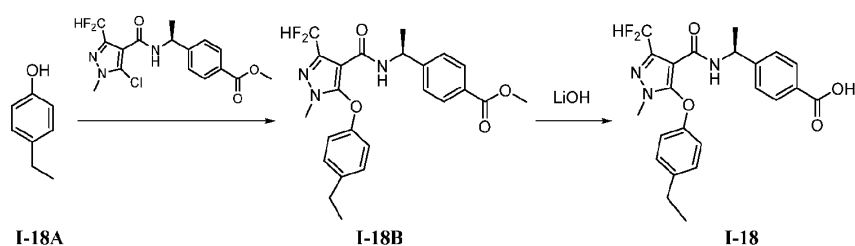
实施例 18: 化合物 I-18 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-乙基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-18)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-18)



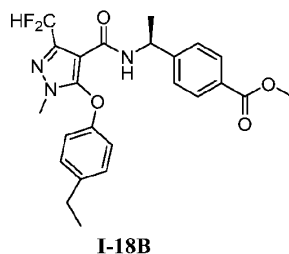
化合物 I-18 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-乙基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 I-18B)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 I-18B)



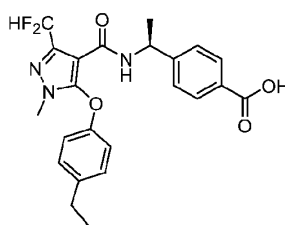
室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 A)(371mg, 1.0mmol)加入到二甲基亚砜(3mL)中,加入 4-乙基苯酚(122mg, 1.0mmol),

氢氧化钾(114mg, 2.0mmol), 微波加热至 120℃, 搅拌 20min。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体粗品(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-乙基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-18B**) (175mg, 产率 38%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 458.3[M+H]⁺。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-乙基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-18**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-18**)



I-18

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-乙基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-18B**) (175mg, 0.38mmol) 加入到四氢呋喃(2mL), 甲醇(2mL)和水(1mL)中, 加入氢氧化锂(3mg, 0.16 mmol), 室温搅拌 12h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 将反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-乙基苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-18**) (40mg, 产率 24%)。

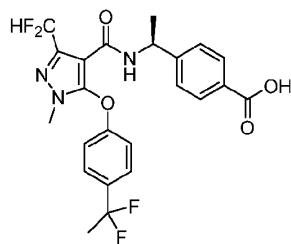
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.7 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.62 (q, 2H), 1.24 (d, 3H), 1.19 (t, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 444.3[M+H]⁺

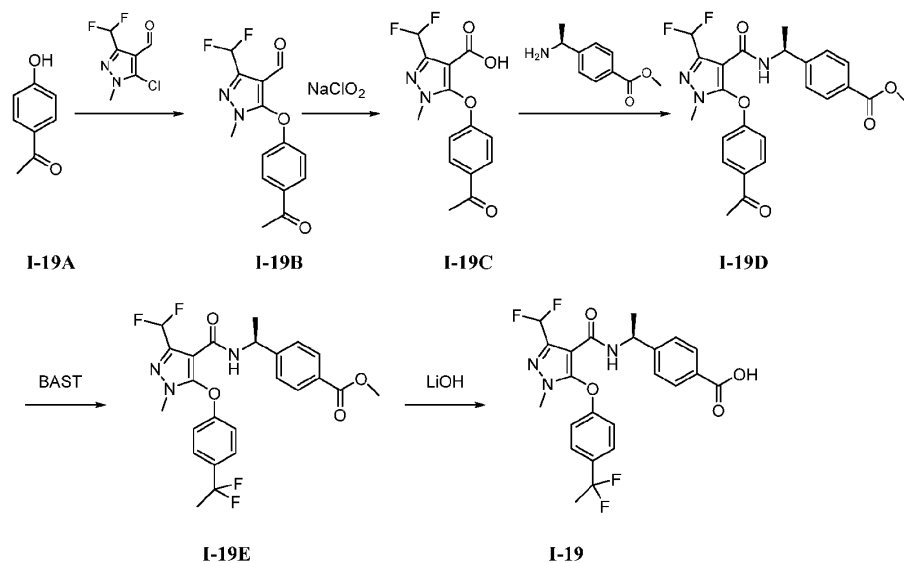
实施例 19: 化合物 **I-19** 的制备

(S)-4-(1-(5-(4-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-19**)

(S)-4-(1-(5-(4-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-19**)

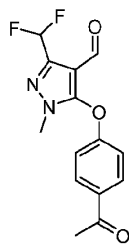
**I-19**

化合物 **I-19** 的合成路线如下所示:



第一步: 5-(4-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-19B**)

5-(4-acetylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (化合物 **I-19B**)

**I-19B**

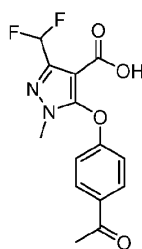
室温下将化合物 5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(1.0g, 5.15mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中, 加入 4-乙酰基苯酚(1.05g, 7.73mmol), 碘化亚铜(918mg, 5.15mmol), 1,10-菲罗琳(1.05g, 7.73mmol), 碳酸钾(1.42g, 10.3mmol), 氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 2h。

冷却至室温,加入水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,分液,合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得淡黄色液体粗品 5-(4-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-19B**) (270mg, 产率 18%)。

LC-MS,M/Z (ESI): 295.1[M+H]⁺。

第二步: 5-(4-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-19C**)

5-(4-acetylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (化合物 **I-19C**)



I-19C

室温下将化合物 5-(4-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-19B**) (400mg, 1.36mmol)加入到叔丁醇(9mL)和水(3mL)中,加入 2-甲基-2-丁烯(476mg, 6.80mmol),亚氯酸钠(369mg, 4.08mmol),磷酸二氢钠(408mg, 3.40mmol),室温搅拌 14h。加入水(15mL)稀释,用 1N 盐酸调节 pH=4,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,分液,合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得淡黄色固体粗品 5-(4-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-19C**) (350mg, 产率 100%)。

LC-MS,M/Z (ESI): 311.1[M+H]⁺。

第三步: (S)-4-(1-(5-(4-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-19D**)

methyl

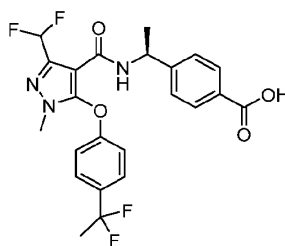
(S)-4-(1-(5-(4-acetylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-19D**)

乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-19E**) (250mg, 产率 96%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 494.5[M+H]⁺。

第五步: (S)-4-(1-(5-(4-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-19**)

(S)-4-(1-(5-(4-(1,1-difluoroethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-19**)



I-19

室温下将原料(S)-4-(1-(5-(4-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-19E**) (250mg, 0.51mmol)加入到四氢呋喃(4mL), 甲醇(2mL)和水(2mL)中, 加入氢氧化锂(61mg, 2.55mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(4-(1,1-二氟乙基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-19**) (19mg, 产率 8%)。

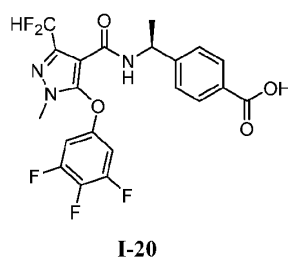
¹H NMR (400m Hz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.90 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.01 (t, 3H), 1.23 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 480.5[M+H]⁺

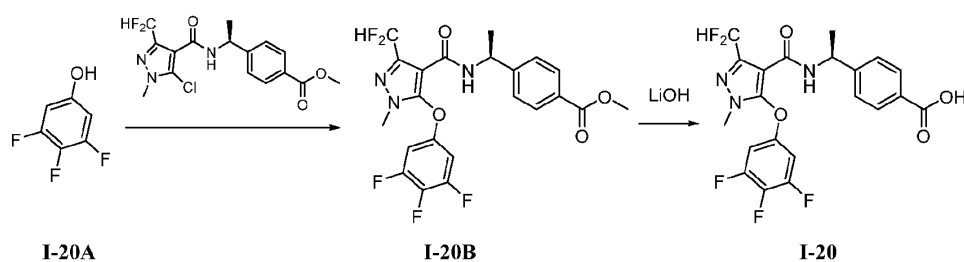
实施例 20: 化合物 **I-20** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3,4,5-三氟苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-20**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3,4,5-trifluorophenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-20**)



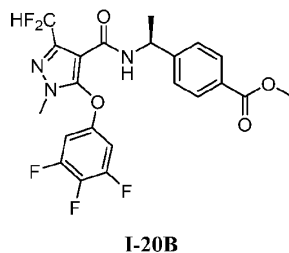
化合物 **I-20** 的合成路线如下所示：



第一步：(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3,4,5-三氟苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-20B**）

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3,4,5-trifluorophenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate（化合物 **I-20B**）

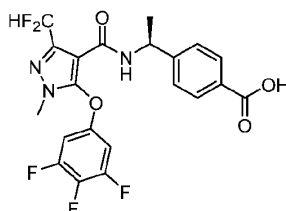


室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（中间体 **A**）(370mg, 1.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中，加入3,4,5-三氟苯酚(222mg, 1.5mmol)，氢氧化钾(168mg, 3.0mmol)，加热至120℃，搅拌6h。冷却至室温，加入水(50mL)稀释，用1N盐酸调节pH=4，用乙酸乙酯(60mL×3)萃取，分液，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得白色固体粗品(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3,4,5-三氟苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-20B**）(80mg, 产率17%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 484.1[M+H]⁺。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3,4,5-三氟苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-20**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3,4,5-trifluorophenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-20**)



I-20

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3,4,5-三氟苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(80mg, 0.16mmol)加入到四氢呋喃(2mL)和水(1mL)中, 加入氢氧化锂(17mg, 0.40mmol), 加热至 50℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 将反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3,4,5-三氟苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-20**) (7mg, 产率 9.0%)。

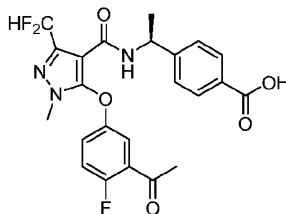
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.30 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 470.1[M+H] $^+$

实施例 21: 化合物 **I-21** 的制备

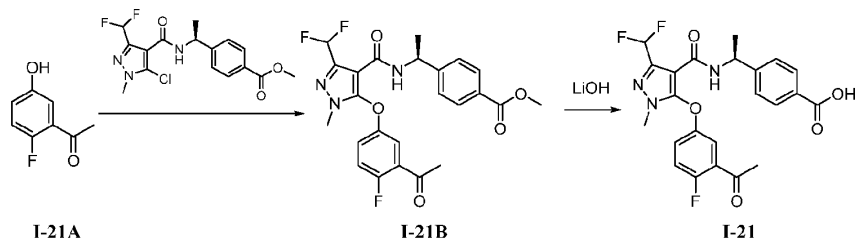
(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-21**)

(S)-4-(1-(5-(3-acetyl-4-fluorophenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-21**)



I-21

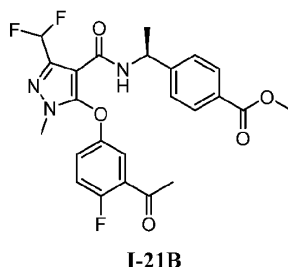
化合物 **I-21** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-21B**)

methyl

(S)-4-(1-(5-(3-acetyl-4-fluorophenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-21B**)

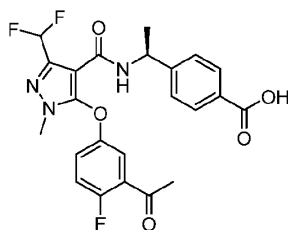


室温下将化合物 1-(2-氟-5-羟基苯基)乙烷-1-酮(1.58g, 10.8mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中, 加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**) (2.0g, 5.4mmol), 氢氧化钾(450mg, 8.1mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(30mL), 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1)得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-21B**) (346mg, 产率 13%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 490.2[M+H]⁺

第二步: (S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-21**)

(S)-4-(1-(5-(3-acetyl-4-fluorophenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-21**)

**I-21**

室温下将原料(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-21B**) (65mg, 0.13mmol) 加入到四氢呋喃(5mL), 甲醇(5mL)和水(1mL)中, 加入氢氧化锂(20mg, 0.47mmol), 室温下搅拌 5h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-21**) (30mg, 产率 66%)。

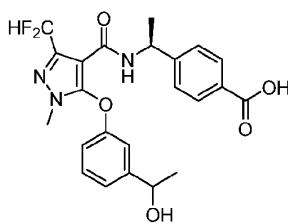
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.54 (d, 3H), 1.24 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 476.1[M+H] $^+$

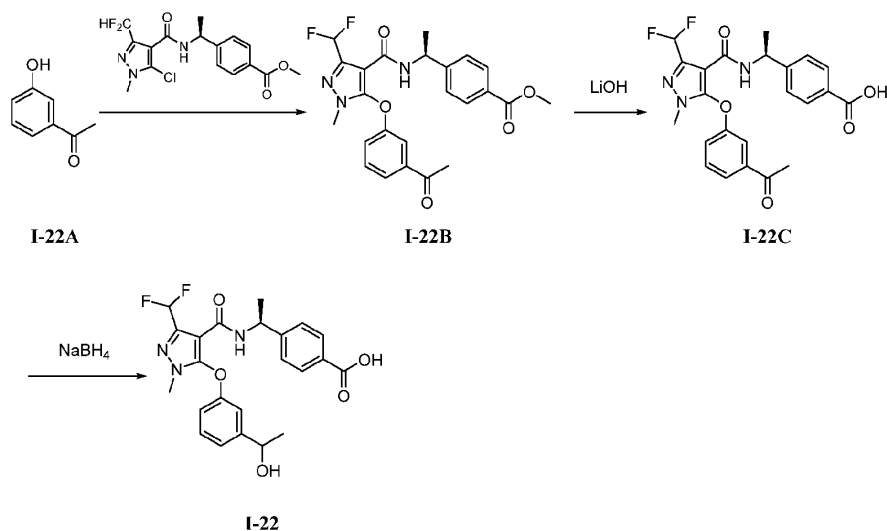
实施例 22: 化合物 **I-22** 的制备

4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-羟基乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-22**)

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-(1-hydroxyethyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-22**)

**I-22**

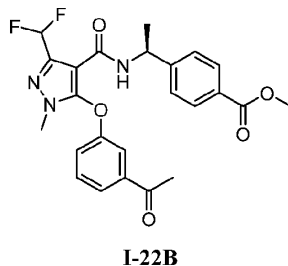
化合物 **I-22** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(5-(3-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-22B**)

methyl

(S)-4-(1-(5-(3-acetylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 I-22B)

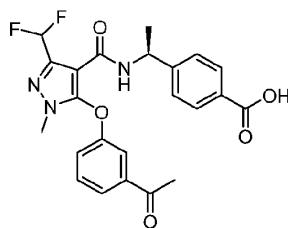


室温下将化合物 1-(3-羟基苯基)乙烷-1-酮(275mg, 2.02mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中, 加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 A)(500mg, 1.35mmol), 碘化亚铜(100mg, 0.52mmol), 1,10-菲罗琳(180mg, 1.0mmol), 碳酸铯(1.30g, 4.05mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(30mL), 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 I-22B)(300mg, 产率 47%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 472.3[M+H]⁺

第二步: (S)-4-(1-(5-(3-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-22C**)

(S)-4-(1-(5-(3-acetylphenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-22C**)



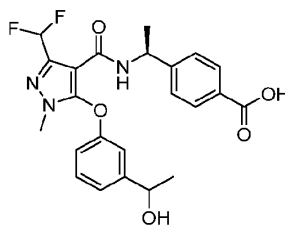
I-22C

室温下将原料(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-22B**) (290mg, 0.62mmol)加入四氢呋喃(5mL)和水(5mL)中, 加入氢氧化锂(45mg, 1.87mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-22C**) (180mg, 产率 64%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 458.3[M+H]⁺。

第三步: 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-羟基乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-22**)

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-(1-hydroxyethyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-22**)



I-22

室温下将化合物(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-22C**) (170mg, 0.37mmol)加入到甲醇(15mL)和水(15mL)中, 加入硼氢化钠(15mg, 0.39mmol), 室温搅拌 2h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 浓缩, 经酸性制备方法 A 得白色固体 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(3-(1-羟基乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-22**) (168mg, 产率 98%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 460.3[M+H]⁺。

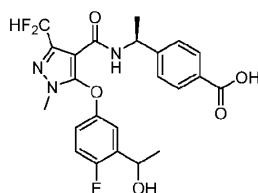
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.7 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 6.83 (dd, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.28 (dd, 3H), 1.22 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 478.1[M+H]⁺

实施例 23: 化合物 I-23 的制备

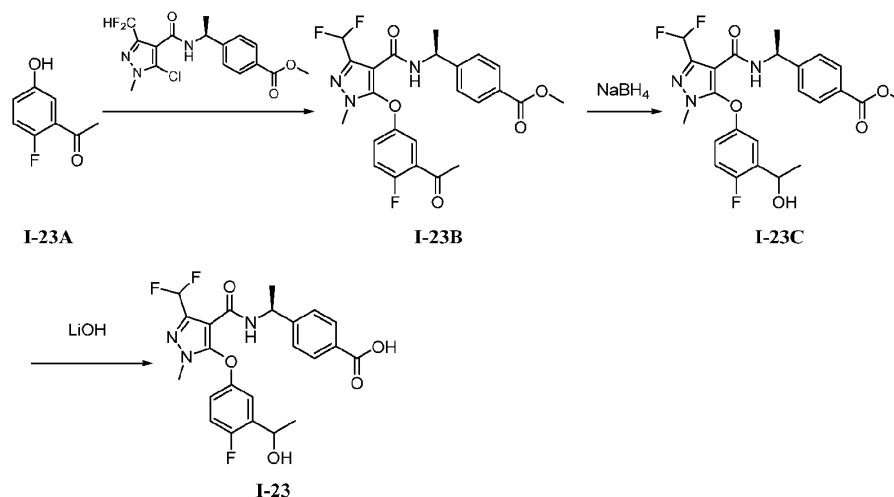
4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(1-羟基乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-23)

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-fluoro-3-(1-hydroxyethyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-23)



I-23

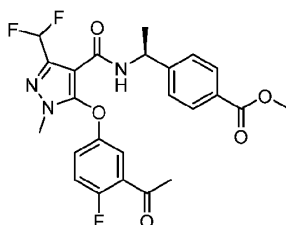
化合物 I-23 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 I-23B)

methyl

(S)-4-(1-(5-(3-acetyl-4-fluorophenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-23B**)



I-23B

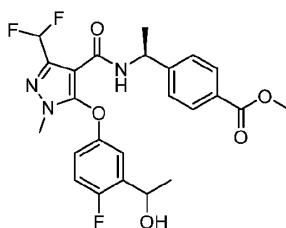
室温下将化合物 1-(2-氟-5-羟基苯基)乙烷-1-酮(1.58g, 10.8mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中, 加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 **A**) (2.0g, 5.4mmol), 氢氧化钾(450mg, 8.1mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(30mL), 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1)得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-23B**) (346mg, 产率 13%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 490.2[M+H]⁺

第二步: 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(1-羟基乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-23C**)

methyl

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-fluoro-3-(1-hydroxyethyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-23C**)



I-23C

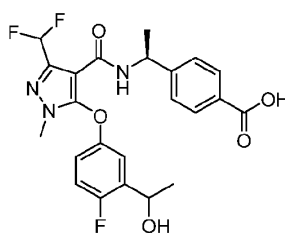
室温下将化合物(S)-4-(1-(5-(3-乙酰基-4-氟苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-23B**) (100mg, 0.20mmol)加入到四氢呋喃(10mL)中, 冷却至 0℃, 加入硼氢化钠(23 mg, 0.60mmol), 室温搅拌 3h。加入水(100mL)稀释, 用乙酸乙酯(80mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得白色固体粗品 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(1-羟基

乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-23C**)(75mg, 产率 75%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 492.1[M+H]⁺。

第三步: 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(1-羟基乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-23**)

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-fluoro-3-(1-hydroxyethyl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-23**)



I-23

室温下将原料 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(1-羟基乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-23C**)(75mg, 0.15mmol)加入到四氢呋喃(5mL), 甲醇(5mL)和水(1mL)中, 加入一水合氢氧化锂(20mg, 0.47mmol), 室温下搅拌 5h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体 4-((1S)-1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(1-羟基乙基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-23**)(48mg, 产率 66%)。

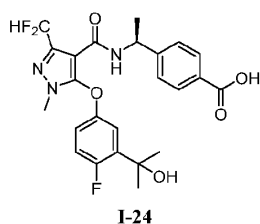
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.21-7.10 (m, 4H), 6.90-6.81 (m, 1H), 4.96-4.86 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 1H), 1.28 (d, 3H), 1.24 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 478.1[M+H]⁺

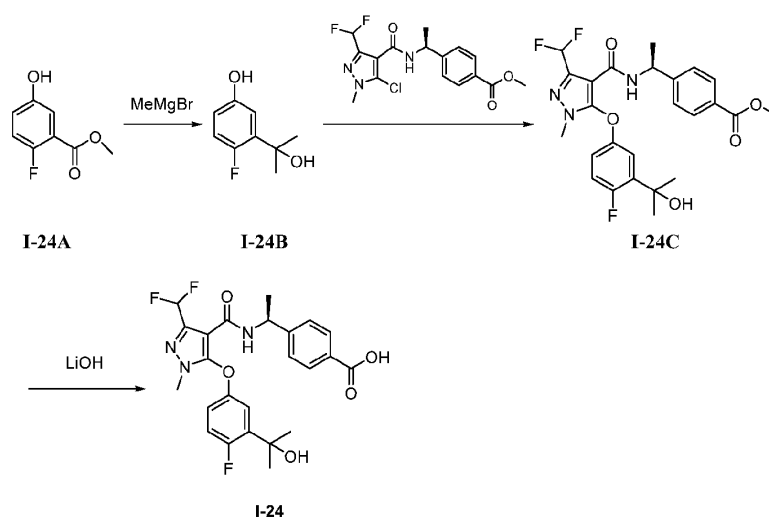
实施例 24: 化合物 **I-24** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-24**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-fluoro-3-(2-hydroxypropan-2-yl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-24**)

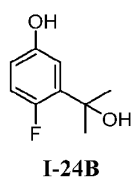


化合物 **I-24** 的合成路线如下所示:



第一步: 4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯酚 (化合物 **I-24B**)

4-fluoro-3-(2-hydroxypropan-2-yl)phenol (化合物 **I-24B**)

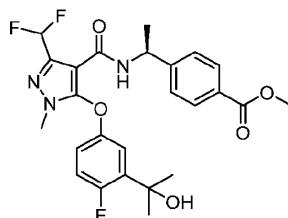


室温下将化合物 2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯(340mg, 2.0mmol)加入到 1mol/L 甲基溴化镁的四氢呋喃溶液(5mL)中, 搅拌 16h。加入饱和氯化铵溶液(10mL), 用二氯甲烷(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品 4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯酚 (化合物 **I-24B**) (340mg, 产率 100%)。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-24C**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-fluoro-3-(2-hydroxypropan-2-yl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 I-24C)



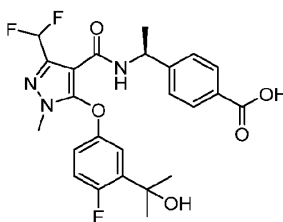
I-24C

室温下将化合物 4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯酚 (化合物 I-24B) (340mg, 2.0mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(9mL)中, 加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 A) (495mg, 1.34mmol), 碘化亚铜(100mg, 0.52mmol), 1,10-菲罗琳(180mg, 1.0mmol), 碳酸铯(1.30g, 4.05mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(30mL), 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 I-24C) (120mg, 产率 32%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 506.3[M+1]⁺。

第三步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-24)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(4-fluoro-3-(2-hydroxypropan-2-yl)phenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-24)



I-24

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 I-24C) (120mg, 0.24mmol) 加入到四氢呋喃(5mL), 和水 (1mL)中, 加入氢氧化锂(20mg, 0.47mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(4-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-24) (22mg, 产率 19%)。

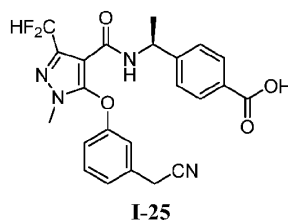
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.92 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.25 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 492.3[M+1] $^+$

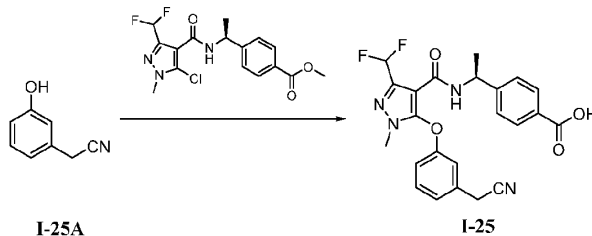
实施例 25: 化合物 I-25 的制备

(S)-4-(1-(5-(3-(氰甲基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-25)

(S)-4-(1-(5-(3-(cyanomethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-25)

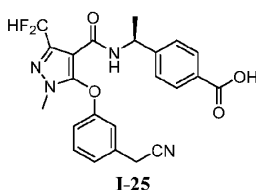


化合物 I-25 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(5-(3-(氰甲基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-25)

(S)-4-(1-(5-(3-(cyanomethyl)phenoxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-25)



室温下将化合物 2-(3-羟基苯基)乙腈(72mg, 0.40mmol)加入到 N,N 二甲基甲酰胺(2mL)中,

加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 A)(100mg, 0.27mmol), 氢氧化钾(30mg, 0.53mmol), 氮气保护下微波加热至 170℃, 搅拌 5min。冷却至室温, 加入水(5mL), 搅拌 0.5h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-(3-(氟甲基)苯氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (10mg, 产率 8%)。

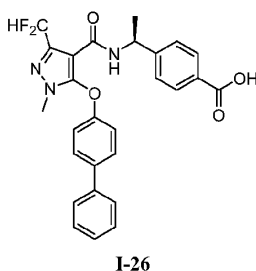
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 12.7 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.41 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 455.5 $[M+H]^+$

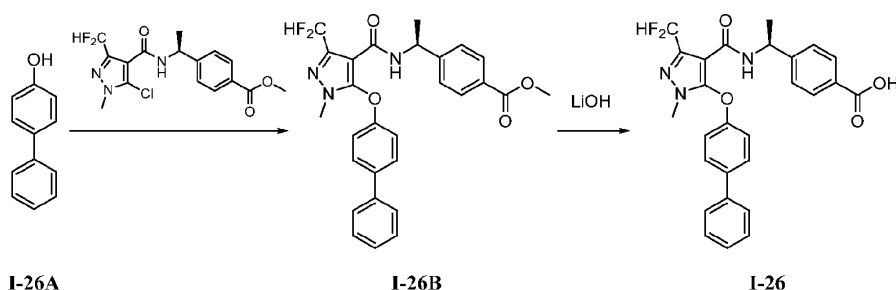
实施例 26: 化合物 I-26 的制备

(S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-4-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 I-26)

(S)-4-(1-(5-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-26)



化合物 I-26 的合成路线如下所示:

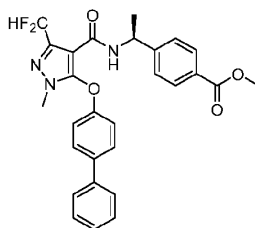


第一步: (S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-4-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)

苯甲酸甲酯（化合物 **I-26B**）

methyl

(S)-4-(1-(5-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate（化合物 **I-26B**）



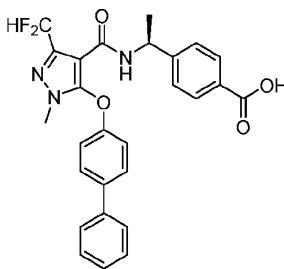
I-26B

室温下将化合物[1,1'-二苯基]-4-酚 (458mg, 2.70mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（中间体 **A**）(500mg, 1.35mmol), 氢氧化钾(227mg, 4.05mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 1h。冷却至室温, 加入水(30mL), 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得白色固体粗品(S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-4-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-26B**）(500mg, 产率 73%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 506.4[M+H]⁺

第二步: (S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-4-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸（化合物 **I-26**）

(S)-4-(1-(5-([1,1'-biphenyl]-4-yloxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid（化合物 **I-26**）



I-26

室温下将原料(S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-4-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-26B**）(450mg, 0.89mmol)加入到四氢呋喃(10mL), 甲醇(5mL)和水

(4mL)中, 加入氢氧化锂(108mg, 4.5mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-4-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-26**) (70mg, 产率 16%)。

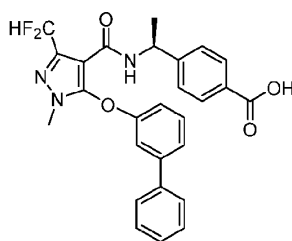
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.25 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 492.4[M+H] $^+$

实施例 27: 化合物 **I-27** 的制备

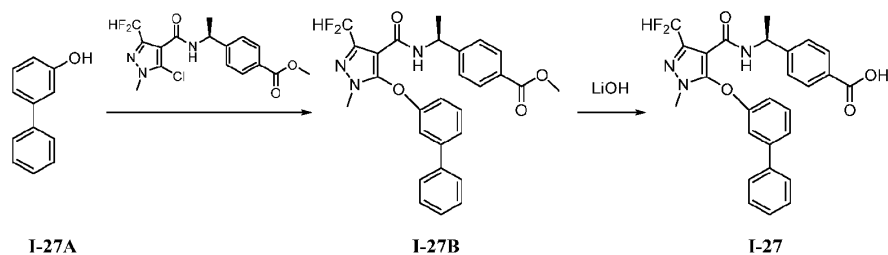
(S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-3-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-27**)

(S)-4-(1-(5-([1,1'-biphenyl]-3-yloxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-27**)



I-27

化合物 **I-27** 的合成路线如下所示:

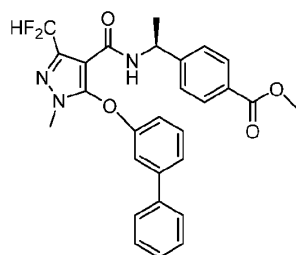


第一步: (S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-3-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-27B**)

methyl

(S)-4-(1-(5-([1,1'-biphenyl]-3-yloxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid

yl)benzoate (化合物 **I-27B**)



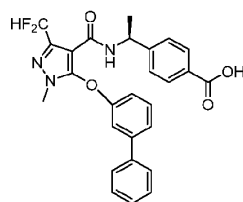
I-27B

室温下将化合物[1,1'-二苯基]-3-醇 (458mg, 2.70mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**) (500mg, 1.35mmol), 氢氧化钾(227mg, 4.05mmol), 氮气保护下微波加热至 120℃, 搅拌 1h。冷却至室温, 加入水(30mL), 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得白色固体粗品(S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-3-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-27B**) (450mg, 产率 66%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 506.4[M+H]⁺

第二步: (S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-3-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-27**)

(S)-4-(1-(5-([1,1'-biphenyl]-3-yloxy)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-27**)



I-27

室温下将原料(S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-4-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-27B**) (400mg, 0.79mmol)加入到四氢呋喃(10mL), 甲醇(5mL)和水(5mL)中, 加入氢氧化锂(96mg, 4.0mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(5-([1,1'-二苯基]-3-基氧基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-27**) (115mg, 产率 30%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.8 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25-6.96 (m, 4H), 4.89 (t, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.19 (d,

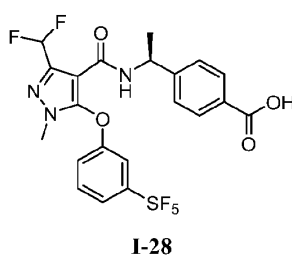
3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 492.4[M+H]⁺

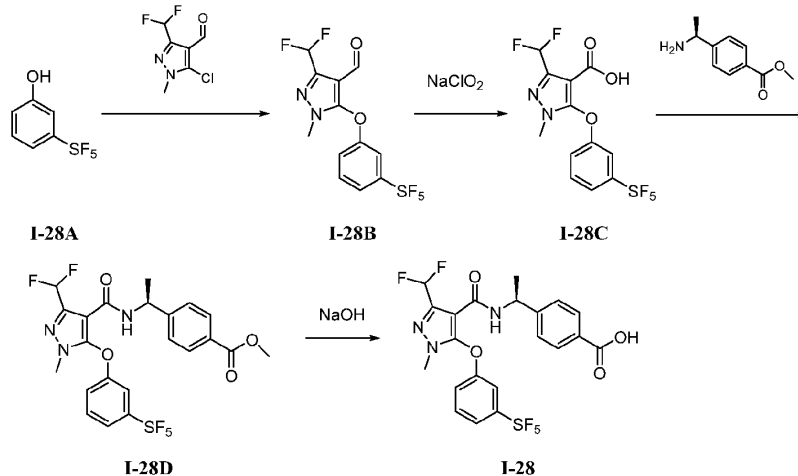
实施例 28: 化合物 I-28 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟-λ⁶-硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-28)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-28)

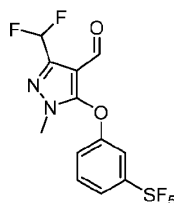


化合物 I-28 的合成路线如下所示:



第一步: 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟-λ⁶-硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 I-28B)

3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (化合物 I-28B)

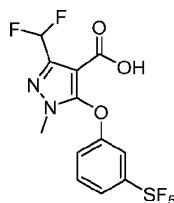
**I-28B**

室温下将化合物 5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (500mg, 2.57mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入 3-(五氟- λ^6 -硫基)苯酚(386mg, 2.80mmol), 氢氧化钾(216mg, 3.85mmol), 加热至 150℃, 搅拌 4h。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得淡黄色液体粗品 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-28B**) (750mg, 产率 98%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 379.1[M+H]⁺。

第二步: 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-28C**)

3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (化合物 **I-28C**)

**I-28C**

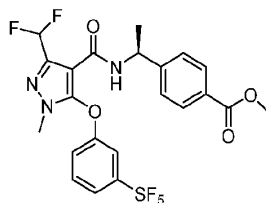
室温下将化合物 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲醛 (化合物 **I-28B**) (750mg, 2.55mmol) 加入到叔丁醇(6mL)和水(7mL)中, 加入 2-甲基-2-丁烯(355mg, 5.07mmol), 亚氯酸钠(456mg, 5.07mmol), 磷酸二氢钠(669mg, 5.57mmol), 室温搅拌 14h。加入水(15mL)稀释, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得淡黄色固体粗品 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-28C**) (800mg, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 395.1[M+H]⁺。

第三步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-28D**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-28D**)



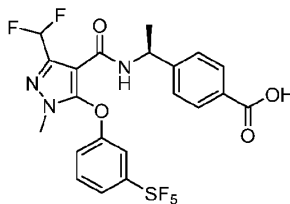
I-28D

室温下将化合物 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸(化合物 **I-28C**) (800mg, 2.58mmol) 加入到二氯甲烷(20mL)中, 加入(S)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯(459mg, 2.56mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(1.40g, 3.68mmol), N,N-二异丙基乙基胺(991mg, 7.68mmol), 室温搅拌 16h, 加入二氯甲烷(40mL)稀释, 用水(20mL $\times$ 3)洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=4:1)得淡黄色液体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-28D**) (720mg, 产率 59%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 556.1[M+H]⁺。

第四步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-28**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-28**)



I-28

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-28D**) (440mg, 0.93mmol) 加入到甲醇(10mL)和水(1mL)中, 加入氢氧化钠(93mg, 2.32mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(五氟- λ^6 -硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-28**) (93mg, 产率 22%)。

¹H NMR (400m Hz, DMSO-d₆) δ 12.7 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.71 (d,

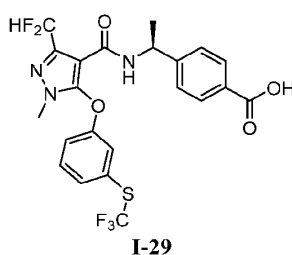
1H), 7.65 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.89 (t, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.11 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 542.1[M+H]⁺

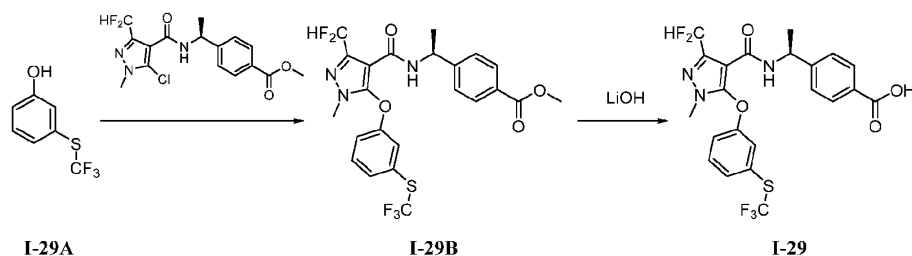
实施例 29: 化合物 I-29 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-((三氟甲基)硫)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-29)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-((trifluoromethyl)thio)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-29)



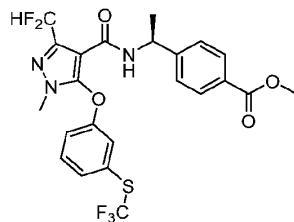
化合物 I-29 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-((三氟甲基)硫)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 I-29B)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-((trifluoromethyl)thio)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 I-29B)

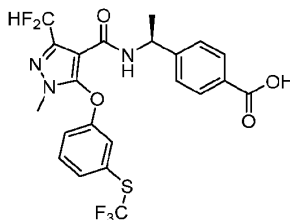
**I-29B**

室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 A)(186mg, 0.50mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入 3-((三氟甲基)硫)苯酚(120mg, 0.60mmol), 氢氧化钾(45mg, 0.80mmol), 加热至 120℃, 搅拌 12h。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用 1 N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-((三氟甲基)硫)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 I-29B)(20mg, 产率 7.5%)。

LC-MS, *M/Z* (ESI): 530.2[*M*+*H*]⁺。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-((三氟甲基)硫)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 I-29)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-((trifluoromethyl)thio)phenoxy)-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-29)

**I-29**

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-((三氟甲基)硫)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 I-29B)(20mg, 0.04 mmol)加入到四氢呋喃(2mL), 甲醇(2mL)和水(1mL)中, 加入氢氧化锂(3mg, 0.16 mmol), 加热至 50℃, 搅拌 4h。冷却至室温, 用 1N 盐酸调节 pH=4, 将反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-((三氟甲基)硫)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 I-29)(14mg, 产率 72%)。

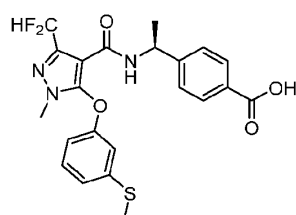
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.22-6.69 (m, 4H), 4.91-4.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 516.2[M+H]⁺

实施例 30: 化合物 I-30 的制备

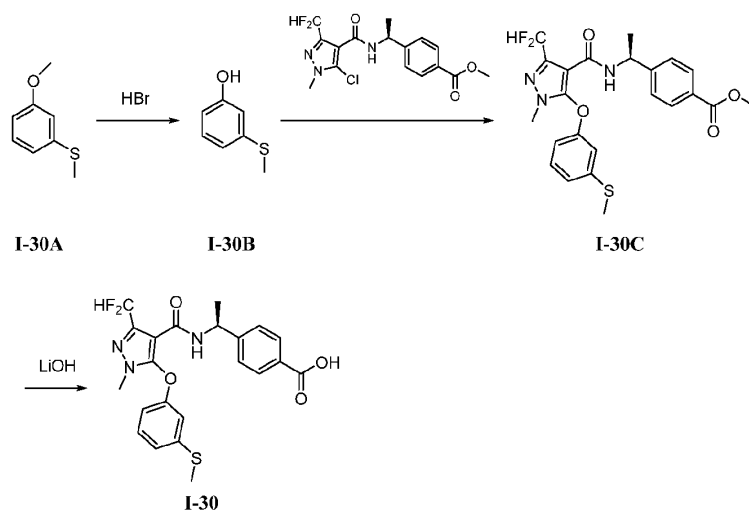
(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 I-30)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(methylthio)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-30)



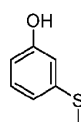
I-30

化合物 I-30 的合成路线如下所示:



第一步: 3-(甲硫基)苯酚 (化合物 I-30B)

3-(methylthio)phenol (化合物 I-30B)



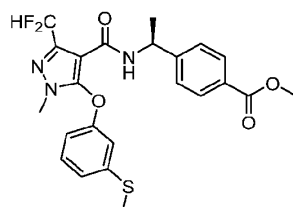
I-30B

室温下将化合物(3-甲氧基苯基)(甲基)硫醚(4.0g, 26 mmol)加入到 30%氢溴酸醋酸溶液(12mL)和 48%氢溴酸水溶液(3mL)中, N₂ 保护下加热回流, 搅拌 6h。冷却至室温, 加入水(100mL)稀释, 用乙醚(100mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品 3-(甲硫基)苯酚 (化合物 **I-30B**) (3.8g, 产率 100%)。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-30C**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(methylthio)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-30C**)



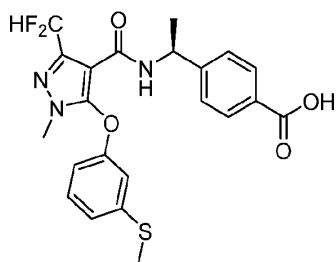
I-30C

室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**) (700mg, 1.89mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入 3-(甲硫基)苯酚 (528mg, 3.77mmol), 氢氧化钾(318mg, 5.67mmol), 微波加热至 150℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用 1 N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体粗品(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-30C**) (800mg, 产率 89%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 476.5[M+H]⁺。

第三步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-30**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(methylthio)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-30**)

**I-30**

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-30C**)(800mg, 1.68mmol)加入到四氢呋喃(10mL), 甲醇(10mL)和水(2mL)中, 加入氢氧化锂(121mg, 5.0mmol), 加热至 50℃, 搅拌 4h。冷却至室温, 用 1 N 盐酸调节 pH=4, 将反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-30**)(165mg, 产率 21%)。

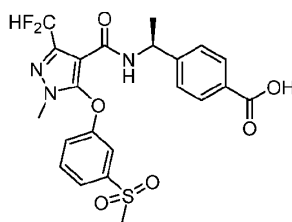
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.24 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 462.5[M+H] $^+$

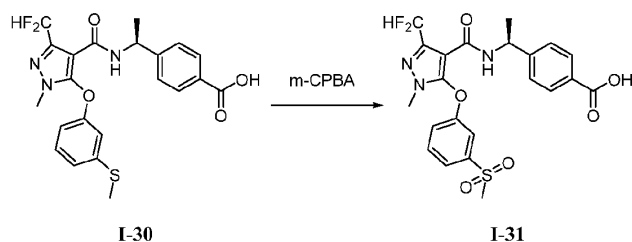
实施例 31: 化合物 I-31 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲磺酰基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-31**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(methylsulfonyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-31**)

**I-31**

化合物 **I-31** 的合成路线如下所示:



室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-30**) (80mg, 0.17mmol)加入到二氯甲烷(5mL)中, 加入间氯过氧苯甲酸(83mg, 0.48mmol), 室温搅拌 3h。将反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲磺酰基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-31**) (64mg, 产率 75%)。

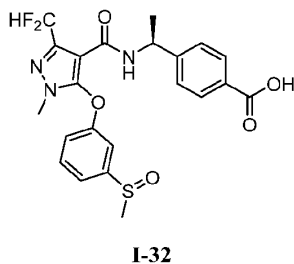
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 4.87 (t, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 494.1[M+H] $^+$

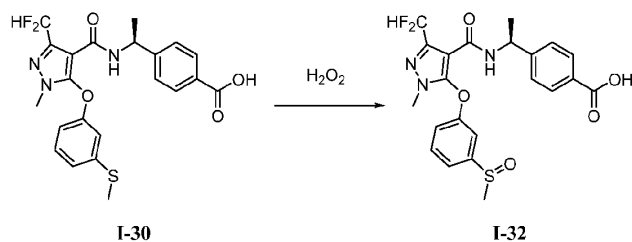
实施例 32: 化合物 **I-32** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲亚磺酰基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-32**)

4-((1S)-1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(methylsulfinyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-32**)



化合物 **I-32** 的合成路线如下所示:



室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲硫基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-30**) (60mg, 0.13mmol)加入到四氢呋喃(5mL)中, 加入 30%双氧水(1mL), 加热至 60℃, 搅拌 7h。冷却至室温, 将反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(甲亚磺酰基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-32**) (35mg, 产率 75%)。

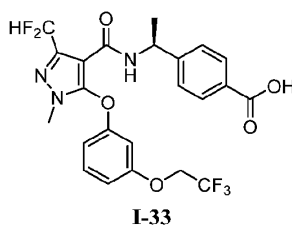
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.87 (t, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.20 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 478.2 $[M+H]^+$

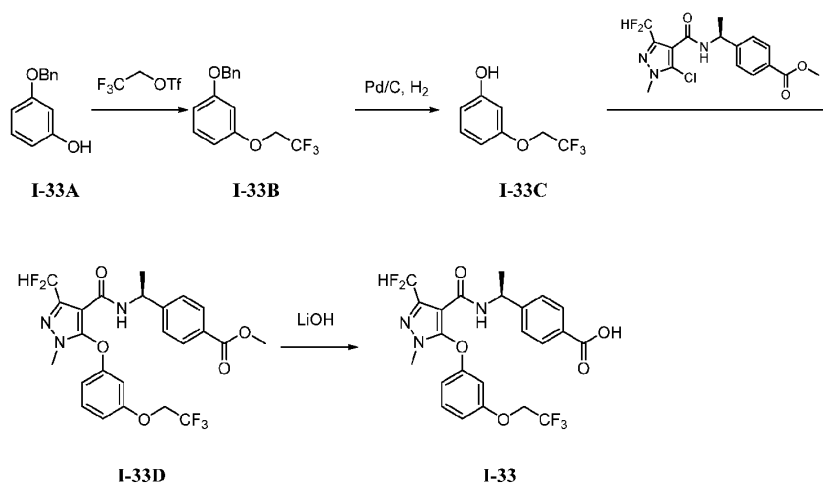
实施例 33: 化合物 **I-33** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-33**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-33**)

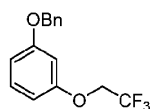


化合物 **I-33** 的合成路线如下所示:



第一步: 1-(苄氧基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯 (化合物 **I-33B**)

1-(benzyloxy)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzene (化合物 **I-33B**)

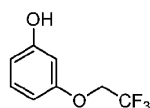


I-33B

室温下将化合物 3-(苄氧基)苯酚(600mg, 3.0mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入 2,2,2-三氟乙烷-1-磺酸三氟酯 (840mg, 3.6mmol), 碳酸钾 (1.24g, 9.0mmol), 加热至 60℃, 搅拌 16h。冷却至室温, 加入水(30mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 (V/V)=10:1)得无色液体 1-(苄氧基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(化合物 **I-33B**)(380mg, 产率 45%)。

第二步: 3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚 (化合物 **I-33C**)

3-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenol (化合物 **I-33C**)



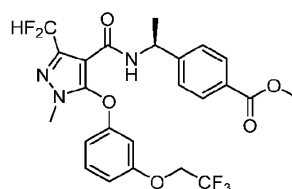
I-33C

室温下将化合物 1-(苄氧基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯 (化合物 **I-33B**) (520mg, 1.84mmol) 加入到乙醇(10mL)中, 加入 10%钯碳(50mg), 加入一滴甲酸, 通入氢气, 搅拌 12h。加入水 (20mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得标题化合物白色固体 3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚 (化合物 **I-33C**) (210mg, 产率 59%)。

第三步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-33D**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-33D**)



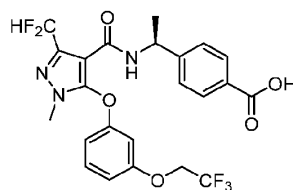
I-33D

室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 A)(371mg, 1.0mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入 3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯酚(化合物 I-33C)(210mg, 1.1mmol), 碘化亚铜(191mg, 1.0mmol), 碳酸铯(1.0g, 3.1mmol), 1,10-菲罗琳(72mg, 0.40mmol), 微波加热至 120℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 加入水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 I-33D)(120mg, 产率 8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 528.2[M+H]⁺。

第四步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 I-33)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy)-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-33)



I-33

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 I-33D)(120mg, 0.23mmol)加入到四氢呋喃(5mL), 甲醇(5mL)和水(1mL)中, 加入氢氧化锂(20mg, 0.83mmol), 室温搅拌 16h。用 1 N 盐酸调节 pH=4, 将反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 I-33)(45mg, 产率 72%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.78 (dd, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.25 (d, 3H).

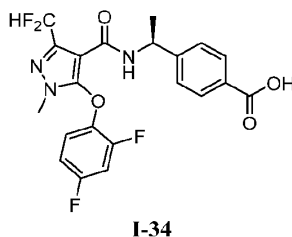
LC-MS, M/Z (ESI): 514.2[M+H]⁺

实施例 34: 化合物 I-34 的制备

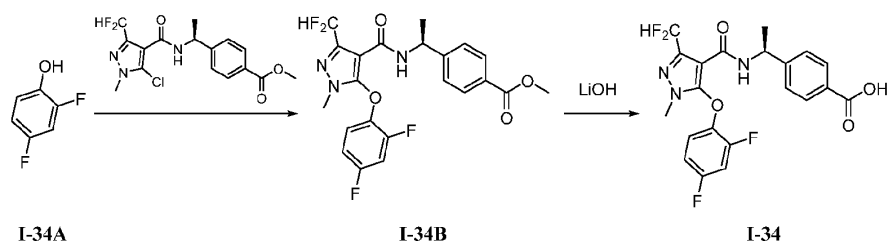
(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 I-34)

物 **I-34**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-34**)



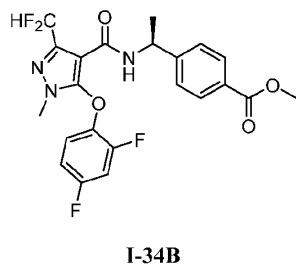
化合物 **I-34** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-34B**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-34B**)

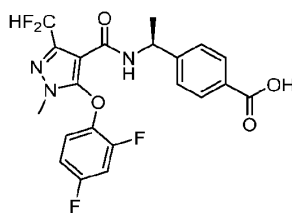


室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 **A**)(370mg, 1.0mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入 2,4-二氟苯酚(195mg, 1.5mmol), 氢氧化钾(168mg, 3.0mmol), 加热至 120℃, 搅拌 6h。冷却至室温, 加入水(50mL)稀释, 用 1 N 盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯(60mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体粗品(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-34B**)(160mg, 产率 34%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 466.1[M+H]⁺.

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-34**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(2,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-34**)



I-34

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-34B**) (160mg, 0.34mmol)加入到四氢呋喃(4mL)和水(2mL)中, 加入氢氧化锂(32mg, 0.76mmol), 加热至 50℃, 搅拌 2h。冷却至室温, 用 1 N 盐酸调节 pH=4, 将反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-34**) (11mg, 产率 7.0%)。

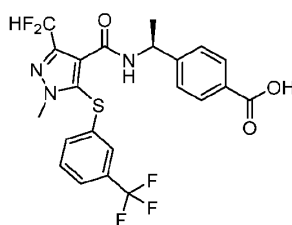
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.7 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.26 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 452.1[M+H]⁺

实施例 35: 化合物 **I-35** 的制备

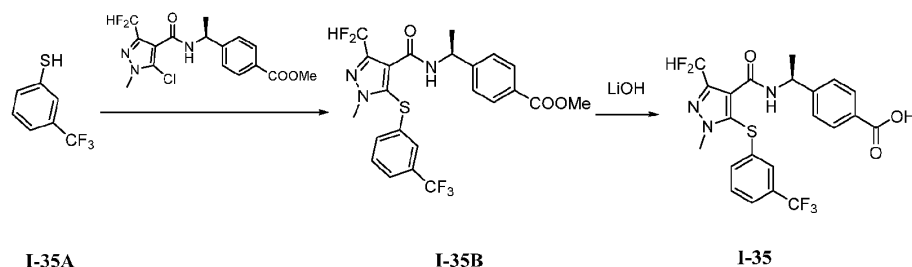
(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)硫)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-35**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-((3-(trifluoromethyl)phenyl)thio)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-35**)



I-35

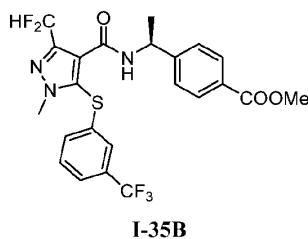
化合物 **I-35** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)硫)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-35B**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-((3-(trifluoromethyl)phenyl)thio)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-35B**)

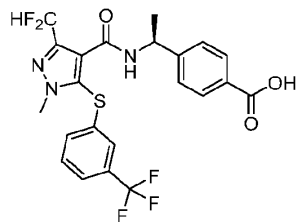


室温下将化合物 3-(三氟甲基)苯硫酚(215mg, 1.20mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中, 加入氢化钠(80mg, 2.00mmol), 搅拌 0.5h。加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (中间体 **A**) (375mg, 1.00mmol), 加热至 120℃, 搅拌 8h。冷却至室温, 加入水(100mL)稀释, 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)硫)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-35B**) (350mg, 产率 67%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 514.2 (M+1)。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)硫)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-35**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-((3-(trifluoromethyl)phenyl)thio)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-35**)

**I-35**

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)硫)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-35B**) (220mg, 0.43mmol)加入到四氢呋喃(5mL)中, 加入水(5mL)和甲醇(5mL), 氢氧化锂(30mg, 1.25mmol), 加热至 50℃, 搅拌 18h。反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)硫)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-35**) (105mg, 产率 49%)。

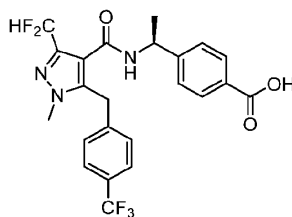
$^1\text{H NMR}$ (400m Hz, DMSO- d_6) δ 12.8 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.38 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 500.2(M+1)

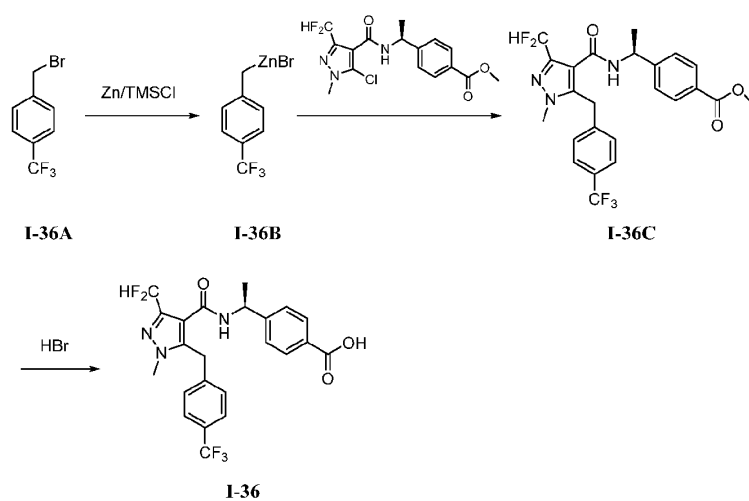
实施例 36: 化合物 **I-36** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-36**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-36**)

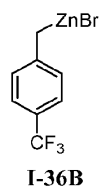
**I-36**

化合物 **I-36** 的合成路线如下所示:



第一步：(4-(三氟甲基)苄基)溴化锌（化合物 **I-36B**）

(4-(trifluoromethyl)benzyl)zinc(II) bromide（化合物 **I-36B**）

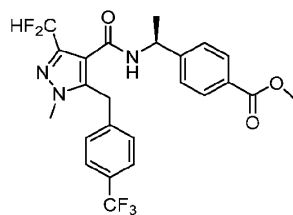


室温下将锌粉(2.60g, 40.0mmol)加入无水四氢呋喃(15mL)中，氮气保护下加热 1,2-二溴乙烷(0.02mL)，加热至 60℃，加入三甲基氯硅烷(0.02mL)，继续搅拌 15min，冷却至 0℃，滴加化合物 4-(三氟甲基)苄基溴(4.80g, 20.0mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液，滴加完毕加热至 60℃，搅拌 1h。冷却至室温，得(4-(三氟甲基)苄基)溴化锌的四氢呋喃溶液 1mol/L(20mL)（化合物 **I-36B**）。

第二步：(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-36C**）

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate（化合物 **I-36C**）

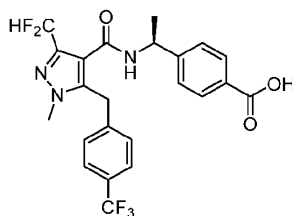
**I-36C**

室温下将化合物(4-(三氟甲基)苄基)溴化锌的四氢呋喃溶液（化合物 **I-36B**）(2.70mL, 2.70mmol)加入到 N, N-二甲基甲酰胺(15mL)中，加入(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（中间体 **A**）(500mg, 1.35mmol)，4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(35mg, 0.13mmol)，氯化镍乙二醇二甲醚络合物(30mg, 0.13mmol)，氮气保护下微波加热至 100℃，搅拌 1h。冷却至室温，加入水(50mL)，用乙酸乙酯(100mL×3)萃取，分液，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-36C**）(180mg, 产率 27%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 496.3[M+1]⁺。

第三步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸（化合物 **I-36**）

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid（化合物 **I-36**）

**I-36**

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯（化合物 **I-36C**）(150mg, 0.30mmol)加入到 48%的溴化氢醋酸溶液中(3mL)中，加热至 65℃，搅拌 16h。冷却至室温，反应液浓缩，经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸（化合物 **I-36**）(90mg, 产率 62%)。

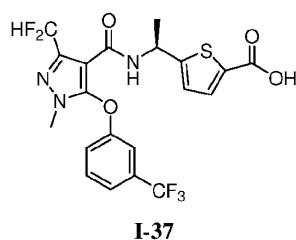
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.37 (dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 482.3[M+1]⁺

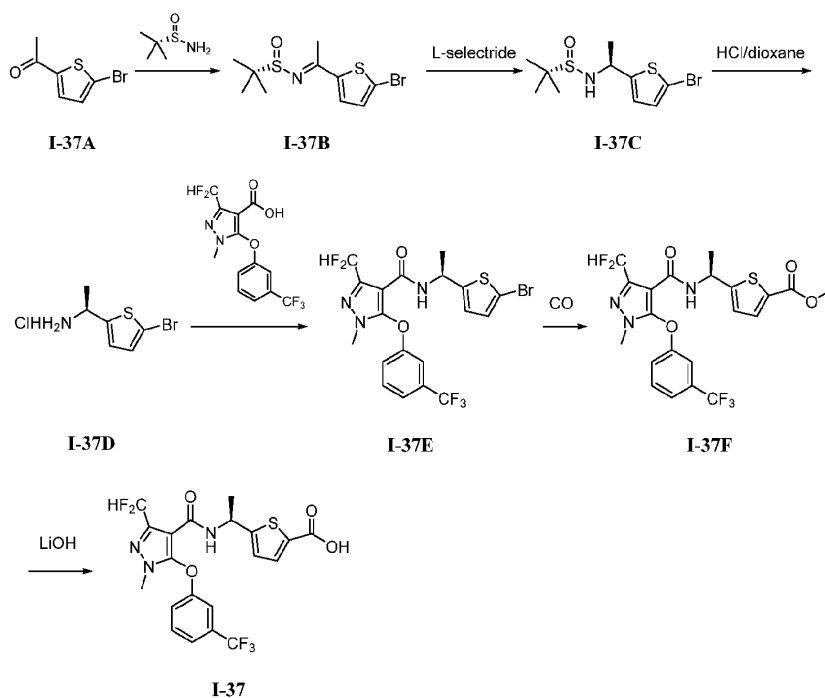
实施例 37: 化合物 I-37 的制备

(S)-5-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)噻吩-2-甲酸 (化合物 I-37)

(S)-5-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)thiophene-2-carboxylic acid (化合物 I-37)

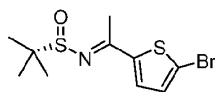


化合物 I-37 的合成路线如下所示:



第一步: (R,E)-N-(1-(5-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (化合物 I-37B)

(R,E)-N-(1-(5-bromothiophen-2-yl)ethylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (化合物 I-37B)

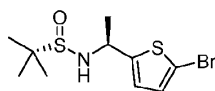
**I-37B**

室温下将化合物 1-(5-溴噻吩-2-基)乙烷-1-酮(2.05g, 10.0mmol)加入到二氯甲烷(50mL)中, 加入(R)-叔丁基亚磺酰(1.8g, 15.0mmol), 钛酸四乙酯(5.70g, 25.0mmol), 加热至 50℃, 搅拌 20h。加入水(80mL), 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1)得白色固体(R,E)-N-(1-(5-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物 **I-37B**)(500mg, 产率 16%)。

第二步: (R)-N-((S)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物 **I-37C**)

(R)-N-((S)-1-(5-bromothiophen-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (化合物

I-37C)

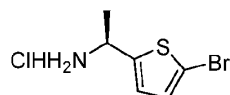
**I-37C**

室温下将化合物(R,E)-N-(1-(5-溴噻吩-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物 **I-37B**) (500mg, 1.62mmol)加入到四氢呋喃(10mL)中, 冷却至-78℃, 加入 1mol/L 三仲丁基硼氢化锂四氢呋喃溶液(2.4mL, 2.4mmol), 自然升至室温, 搅拌 16h。用 1 N 盐酸调节 pH=4, 加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得白色固体(R)-N-((S)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物 **I-37C**) (320mg, 产率 64%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 310.2[M+H]⁺。

第三步: (S)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙烷-1-氨基盐酸盐(化合物 **I-37D**)

(S)-1-(5-bromothiophen-2-yl)ethan-1-amine hydrochloride (化合物 **I-37D**)

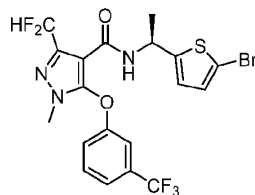
**I-37D**

室温下将原料(R)-N-((S)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物 **I-37C**) (310mg, 1.0mmol)加入到甲醇(10mL)中, 加入 4mol/L 的盐酸二氧六环溶液(0.5mL, 2.0mmol), 室温下搅拌 16h。反应液浓缩, 加入乙醚(10mL), 过滤得白色固体(S)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙烷

-1-氨基盐酸盐(60097D) (190mg, 产率 78%)。

第四步: (S)-N-(1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 **I-37E**)

(S)-N-(1-(5-bromothiophen-2-yl)ethyl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamide (化合物 **I-37E**)



I-37E

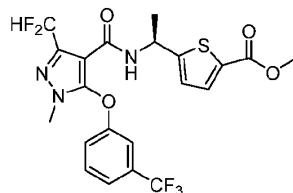
室温下将化合物 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸(140mg, 0.41mmol)加入到二氯甲烷(5mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入(S)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙烷-1-氨基盐酸盐(化合物 **I-37D**) (118mg, 0.49mmol), 加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(239mg, 0.63mmol), N,N-二异丙基乙基胺(135mg, 1.05mmol), 室温搅拌 16h。加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得白色固体粗品(S)-N-(1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (化合物 **I-37E**) (170mg, 产率 78%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 524.2[M+H]⁺。

第五步: (S)-5-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物 **I-37F**)

methyl

(S)-5-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)thiophene-2-carboxylate (化合物 **I-37F**)



I-37F

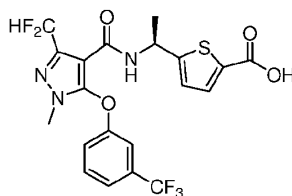
室温下将化合物(S)-N-(1-(5-溴噻吩-2-基)乙基)-3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(170mg, 0.41mmol)加入到二氯甲烷(5mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入(S)-1-(5-溴噻吩-2-基)乙烷-1-氨基盐酸盐(化合物 **I-37D**) (118mg, 0.49mmol), 加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(239mg, 0.63mmol), N,N-二异丙基乙基胺(135mg, 1.05mmol), 室温搅拌 16h。加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得白色固体粗品(S)-5-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物 **I-37F**) (170mg, 产率 78%)。

基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(化合物 **I-37E**) (170mg, 0.32mmol)加入到甲醇(5mL)中, 加入三乙胺(320mg, 3.20mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(53mg, 0.06 mmol), 通入一氧化碳, 加热至 120℃, 搅拌 48h。加入水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得白色固体(S)-5-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)噻吩-2-甲酸甲酯(化合物 **I-37F**) (140mg, 产率 86%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 504.5[M+H]⁺。

第六步: (S)-5-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)噻吩-2-甲酸(化合物 **I-37**)

(S)-5-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)thiophene-2-carboxylic acid (化合物 **I-37**)



I-37

室温下将原料(S)-5-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)噻吩-2-甲酸甲酯(化合物 **I-37F**) (140mg, 0.28mmol)加入到四氢呋喃(5mL)和水(5mL)中, 加入氢氧化锂(20mg, 0.47mmol), 室温下搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-5-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)噻吩-2-甲酸(化合物 **I-37**) (110mg, 产率 81%)。

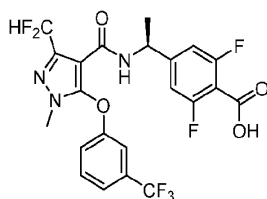
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.7 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.51-5.04 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.27 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 490.5[M+H]⁺

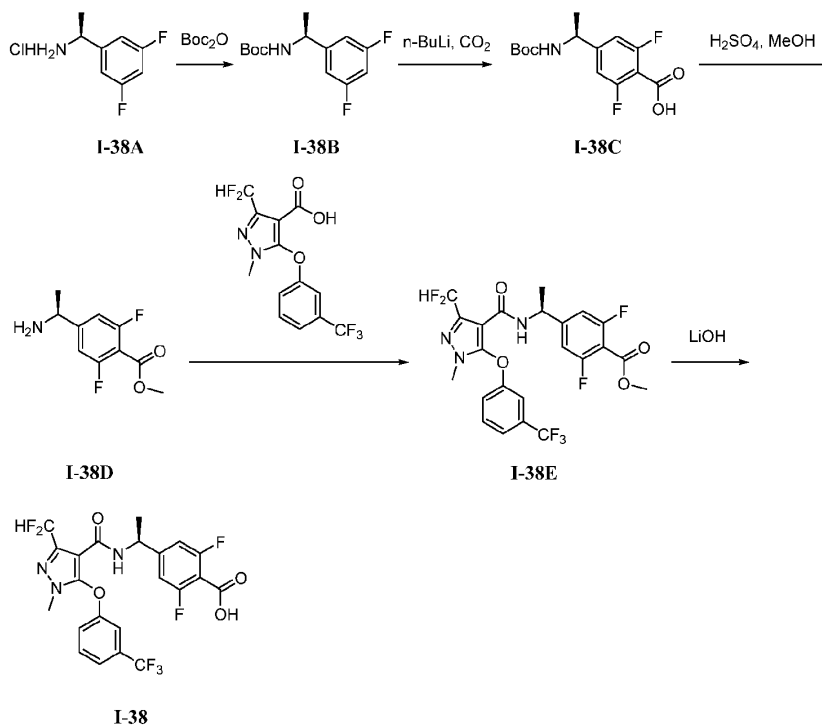
实施例 38: 化合物 **I-38** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)-2,6-二氟苯甲酸(化合物 **I-38**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)-2,6-difluorobenzoic acid (化合物 **I-38**)

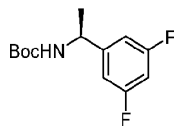
**I-38**

化合物 **I-38** 的合成路线如下所示:



第一步: (S)-1-(3,5-二氟苯基)乙烷-1-氨基甲酸叔丁酯 (化合物 **I-38B**)

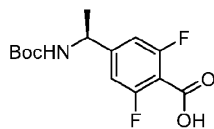
tert-butyl (S)-1-(3,5-difluorophenyl)ethylcarbamate (化合物 **I-38B**)

**I-38B**

室温下将化合物(S)-1-(3,5-二氟苯基)乙烷-1-氨基盐酸盐(2.0g, 10.3mmol)加入到二氯甲烷(50mL)中, 加入二碳酸二叔丁酯(4.5g, 20.7mmol), 三乙胺(3.1g, 31.0mmol), 室温搅拌 16h。浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1)得白色固体(S)-1-(3,5-二氟苯基)乙烷-1-氨基甲酸叔丁酯 (化合物 **I-38B**) (2.2g, 产率 72%)。

第二步: (S)-4-(1-(叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2,6-二氟苯甲酸 (化合物 **I-38C**)

(S)-4-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)-2,6-difluorobenzoic acid (化合物 **I-38C**)

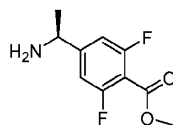


I-38C

室温下将化合物(S)-4-(1-(叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2,6-二氟苯甲酸(500mg, 2.50mmol)加入到四氢呋喃(10mL)中, 冷却至-78℃, 加入 2.5mol/L 丁基锂 THF 溶液(2.0mL, 5.0mmol), 搅拌 2h。低温下通入二氧化碳, 自然升至室温, 搅拌 16h。用 1N 盐酸调节 pH=2, 加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体粗品(S)-4-(1-(叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2,6-二氟苯甲酸 (化合物 **I-38C**) (550mg, 产率 90%)。

第三步: (S)-4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯 (化合物 **I-38D**)

methyl (S)-4-(1-aminoethyl)-2,6-difluorobenzoate (化合物 **I-38D**)



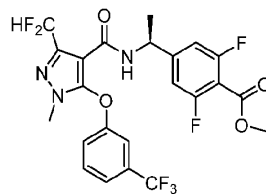
I-38D

室温下将原料(S)-4-(1-(叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2,6-二氟苯甲酸 (化合物 **I-38C**) (500mg, 2.0mmol)加入到甲醇(100mL)中, 加入浓硫酸(20mL), 加热至 80℃, 搅拌 6h。加入水(100mL)稀释, 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得白色固体粗品(S)-4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯 (化合物 **I-38D**) (1.2g, 产率 100%)。

第四步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯 (化合物 **I-38E**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)-2,6-difluorobenzoate (化合物 **I-38E**)

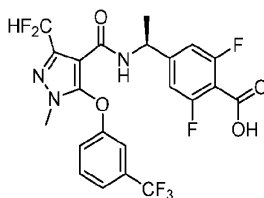
**I-38E**

室温下将化合物 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 0.30mmol)加入到二氯甲烷(8mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中, 加入(S)-4-(1-氨基乙基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯(化合物 **I-38D**) (78mg, 0.36mmol), 加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(171mg, 0.45mmol), N,N-二异丙基乙基胺(58mg, 0.45mmol), 室温搅拌 16h。加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯(化合物 **I-38E**) (82mg, 产率 52%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 534.3[M+H]⁺。

第五步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)-2,6-二氟苯甲酸(化合物 **I-38**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)-2,6-difluorobenzoic acid (化合物 **I-38**)

**I-38**

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)-2,6-二氟苯甲酸甲酯(82mg, 0.15mmol)加入到四氢呋喃(2mL)和水(4mL)中, 加入氢氧化锂(18.9mg, 0.45mmol), 室温下搅拌 16h。用 1 N 盐酸调节 pH=4, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)-2,6-二氟苯甲酸(化合物 **I-38**) (16mg, 产率 20%)。

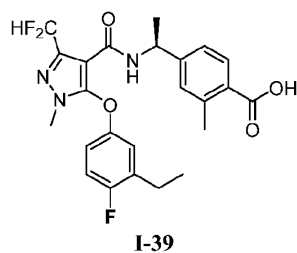
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.62 (d, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.13 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 520.3[M+H]⁺

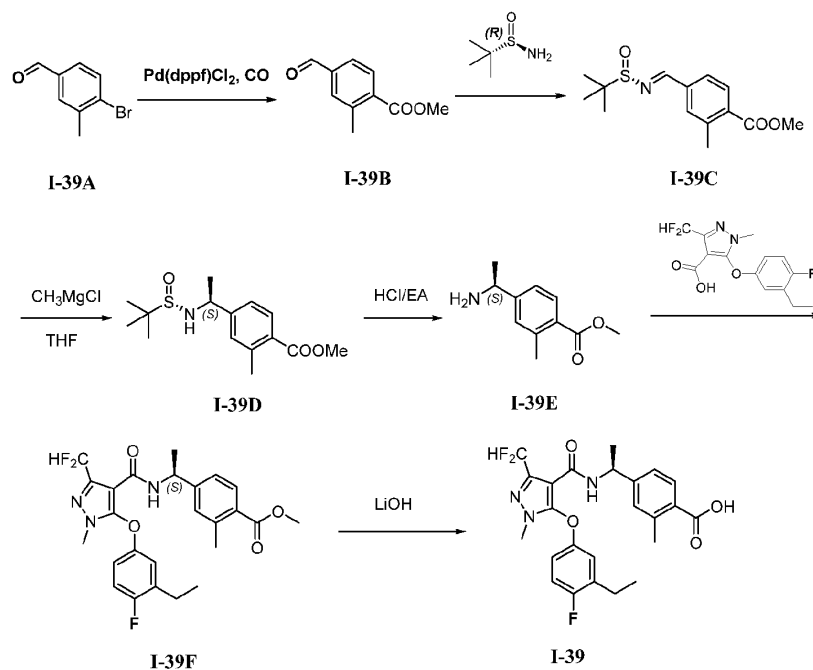
实施例 39: 化合物 **I-39** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺基)乙基)-2-甲基苯甲酸 (化合物 **I-39**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)-2-methylbenzoic acid (化合物 **I-39**)

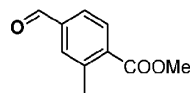


化合物 **I-39** 的合成路线如下所示:



第一步: 4-甲酰基-2-甲基苯甲酸甲酯 (化合物 **I-39B**) 的合成

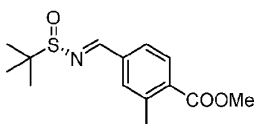
methyl 4-formyl-2-methylbenzoate (化合物 **I-39B**)

**I-39B**

将 4-溴-3-甲基苯甲醛（化合物 **I-39A**）(10.0 g, 50.2 mmol)和三乙胺(15.3 g, 151 mmol)加入到甲醇(200 mL)中室温条件下加入 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(2.94 g, 4.02 mmol)。然后用一氧化碳置换 3 次,然后在 50 Psi 压力下 65℃反应 15h。冷却至室温,用硅藻土过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤 3 次,把滤液浓缩得到粗品,粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1-5:1)得化合物 4-甲酰基-2-甲基苯甲酸甲酯（化合物 **I-39B**）(8.0 g, 产率 89 %)。

第二步: (S,E)-4-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-2-甲基苯甲酸甲酯（化合物 **I-39C**）的合成

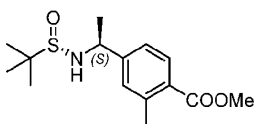
methyl (S,E)-4-(((tert-butylsulfinyl)imino)methyl)-2-methylbenzoate（化合物 **I-39C**）

**I-39C**

将 4-甲酰基-2-甲基苯甲酸甲酯（化合物 **I-39B**）(8.0 g, 44.9 mmol)和 R-(+)-叔丁基亚磺酰胺(6.53 g, 53.9 mmol)和碳酸铯(17.6 g, 53.9 mmol)加入到二氯甲烷(200 mL)中,反应液在 50℃下反应 15 h。反应液中加水(200 mL)和二氯甲烷(200 mL),水相用二氯甲烷(200 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL)洗涤,硫酸钠干燥,过滤,旋干得粗品,粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1-1:1)得化合物(S,E)-4-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-2-甲基苯甲酸甲酯（化合物 **I-39C**）(10.0 g, 产率 79 %)。

第三步: 4-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯（化合物 **I-39D**）的合成

methyl 4-((S)-1-(((S)-tert-butylsulfinyl)amino)ethyl)-2-methylbenzoate（化合物 **I-39D**）

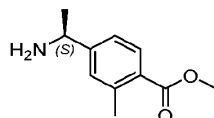
**I-39D**

将(S,E)-4-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-2-甲基苯甲酸甲酯（化合物 **I-39C**）(1.0 g, 3.55 mmol)加入到四氢呋喃(20 mL),反应液降温至-10℃,再缓慢滴加甲基氯化镁(7.1 mL, 21.3 mmol, 3 mol/L),反应液在室温下反应 15 h。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL),水相

用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得粗品, 粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=20:1-1:1)得化合物 4-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物 **I-39D**) (0.7 g, 产率 66%)。

第四步: (S)-4-(1-氨基乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物 **I-39E**)的合成

methyl (S)-4-(1-aminoethyl)-2-methylbenzoate (化合物 **I-39E**)



I-39E

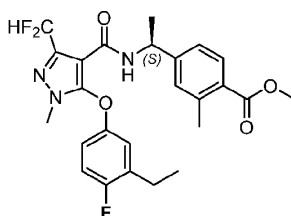
将 4-((S)-1-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物 **I-39D**) (0.7 g, 2.35 mmol)加入到乙酸乙酯(10 mL)中, 室温下加入乙酸乙酯/氯化氢溶液(10 mL), 反应液在室温下反应 2h, 反应液旋干得(S)-4-(1-氨基乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物 **I-39E**) (0.4 g, 产率 88%)。

第五步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺基)乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物 **I-39F**)的合成

methyl

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)-2-methylbenzoate (化合物 **I-39F**)



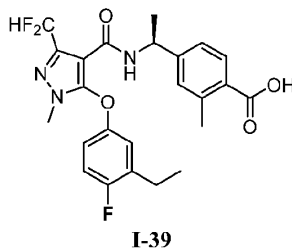
I-39F

将(S)-4-(1-氨基乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物 **I-39E**) (0.1 g, 0.52 mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(0.24g, 0.62 mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.20 g, 1.55 mmol), 3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(0.20g, 0.62 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 室温下反应 12 h。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 乙酸乙酯(100 mL×4)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得粗品, 粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=20:1-1:1)得(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺基)乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯(化合物

I-39F) (0.15 g, 产率 59 %)。

第六步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺基)乙基)-2-甲基苯甲酸 (化合物 **I-39**) 的合成

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-5-(3-ethyl-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)-2-methylbenzoic acid (化合物 **I-39**)



将(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺基)乙基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (化合物 **I-39F**) (0.15 g, 0.31mmol)加入到四氢呋喃(5 mL), 甲醇(5 mL)和水(1 mL)中, 室温下加入氢氧化锂(0.03g, 1.23 mmol), 反应液在室温下反应 2h。将反应液旋干, 粗品中加入水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 然后用 1N 盐酸调节 pH 为 7, 再用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(50 mL)洗涤有机相, 硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品。将粗品通过硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1), 得到白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-5-(3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺基)乙基)-2-甲基苯甲酸 (化合物 **I-39**) (83 mg, 产率 57 %)。

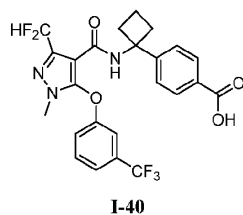
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.53 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H) 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 476.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

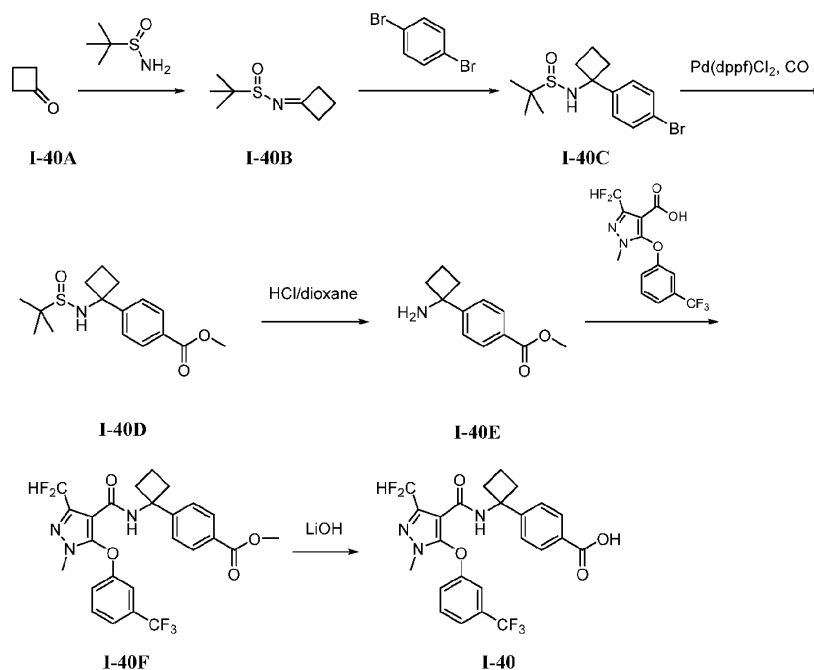
实施例 40: 化合物 **I-40** 的制备

4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)环丁基)苯甲酸 (化合物 **I-40**)

4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)cyclobutyl)benzoic acid (化合物 **I-40**)

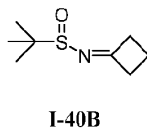


化合物 **I-40** 的合成路线如下所示:



第一步：N-环丁烯-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺（化合物 I-40B）

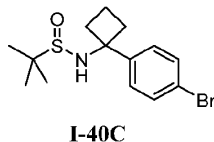
N-cyclobutylidene-2-methylpropane-2-sulfinamide (化合物 I-40B)



室温下将化合物环丁酮(5.0g, 71.4mmol)加入到二氯甲烷(100mL)中, 加入叔丁基亚磺酰胺 (10.3g, 85.6mmol), 钛酸四乙酯(32.6g, 143mmol), 加热至 40℃, 搅拌 24h。冷却至室温, 加入水(150mL), 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=1:1)得淡黄色液体 N-环丁烯-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (化合物 **I-40B**) (6.5g, 产率 53%)。

第二步：N-(1-(4-溴苯基)环丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺（化合物 I-40C）

N-(1-(4-bromophenyl)cyclobutyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (化合物 **I-40C**)

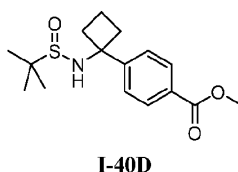


室温下将化合物 1,4-二溴苯(14.0g, 59.8mmol)加入到四氢呋喃(150mL)中, 冷却至-78℃, 加入 2.5mol/L 丁基锂四氢呋喃溶液(24.0mL, 60.0mmol), 搅拌 40min, 氮气保护下滴加 N-环丁烯-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物 **I-40B**) (7.0g, 40.4mmol)的四氢呋喃(150mL)溶液, 自然升至室温, 搅拌 2.5h。加入饱和氯化铵水溶液(200mL)稀释, 用乙酸乙酯(200mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=1:1)得黄色固体 N-(1-(4-溴苯基)环丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物 **I-40C**) (1.8g, 产率 64%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 330.0[M+H]⁺。

第三步: 4-(1-((叔丁基亚磺酰)氨基)环丁基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-40D**)

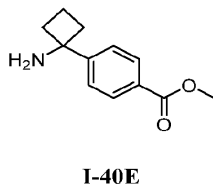
methyl 4-(1-((tert-butylsulfinyl)amino)cyclobutyl)benzoate (化合物 **I-40D**)



室温下将原料 N-(1-(4-溴苯基)环丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(化合物 **I-40C**) (1.80g, 5.47mmol)加入到甲醇(30mL)中, 加入三乙胺(2.76g, 27.4mmol), 1,1'-双二苯基膦基二茂铁二氯化钯(450mg, 0.55mmol), 通入一氧化碳, 加热至 85℃, 搅拌 24h。加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇(V/V)=10:1)得黄色液体 4-(1-((叔丁基亚磺酰)氨基)环丁基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-40D**) (1.30g, 产率 77%)。

第四步: 4-(1-氨基环丁基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-40E**)

methyl 4-(1-aminocyclobutyl)benzoate (化合物 **I-40E**)



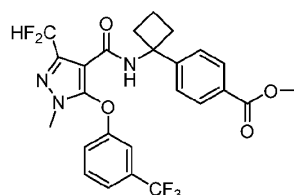
室温下将化合物 4-(1-((叔丁基亚磺酰)氨基)环丁基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-40D**) (600mg, 1.94mmol)加入到二氯甲烷(10mL)中, 加入 4mol/L 的盐酸二氧六环溶液(2.0mL, 8.0mmol), 室温下搅拌 4h, 加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL), 用二氯甲烷(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得无色液体粗品 4-(1-氨基环丁基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-40E**) (350mg, 产率 88%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 206.5[M+H]⁺。

第五步: 4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)环丁基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-40F**)

methyl

4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)cyclobutyl)benzoate (化合物 **I-40F**)



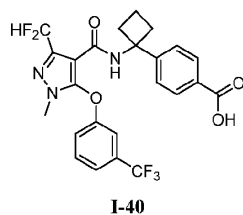
I-40F

室温下将化合物 3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 0.30mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中, 加入 4-(1-氨基环丁基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-40E**) (74mg, 0.36mmol), 加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(125mg, 0.33mmol), N,N-二异丙基乙基胺(85mg, 0.66mmol), 室温搅拌 16h。加入水(10mL)稀释, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用薄层硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得白色固体 4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)环丁基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-40F**) (60mg, 产率 39%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 524.5[M+H]⁺。

第六步: 4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)环丁基)苯甲酸(化合物 **I-40**)

4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)cyclobutyl)benzoic acid (化合物 **I-40**)



室温下将原料 4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)环丁基)苯甲酸甲酯 (化合物 **I-40F**) (60mg, 0.12mmol) 加入到四氢呋喃(1mL), 甲醇(1mL)和水(1mL)中, 加入氢氧化锂(20mg, 0.47mmol), 室温下搅拌 16h。用 1 N 盐酸调节 pH=2, 反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体 4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)环丁基)苯甲酸 (化合物 **I-40**) (16mg, 产率 27%)。

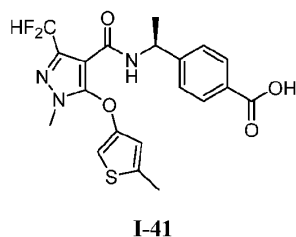
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 510.5[M+H] $^+$

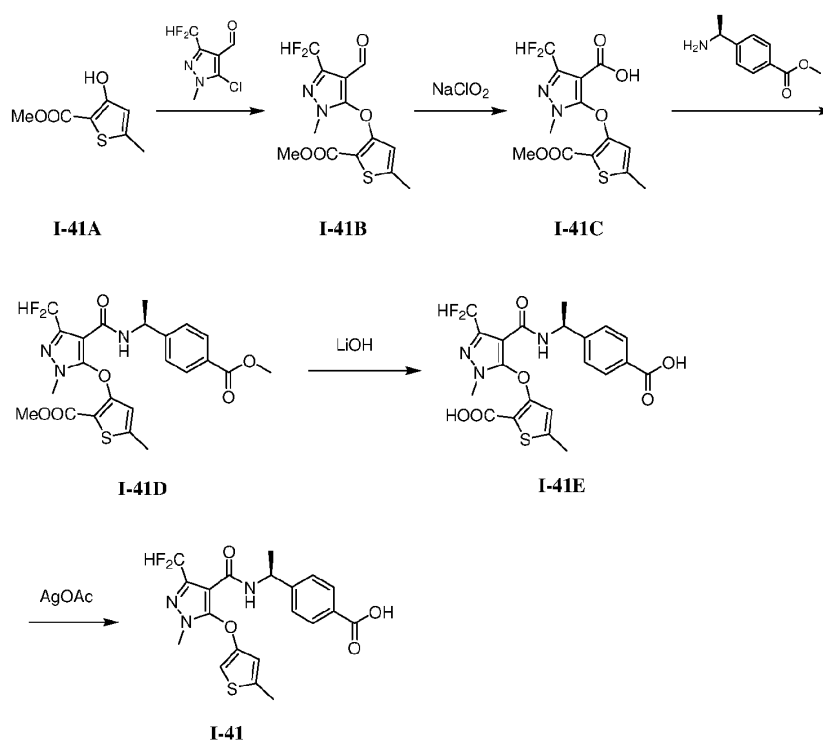
实施例 41: 化合物 **I-41** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((5-甲基噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-41**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-((5-methylthiophen-3-yl)oxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-41**)



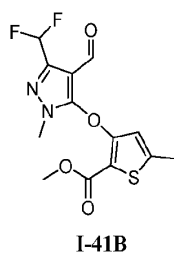
化合物 **I-41** 的合成路线如下所示:



第一步：3-((3-(二氟甲基)-4-甲醛基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯（化合物 **I-41B**）

methyl

3-((3-(difluoromethyl)-4-formyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)-5-methylthiophene-2-carboxylate
（化合物 **I-41B**）



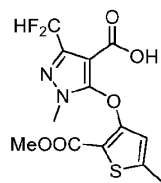
室温下将化合物 5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (120mg, 0.62mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中，加入 3-羟基-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(143mg, 0.74mmol)，碳酸铯 (403mg, 1.24mmol)，碘化亚铜(24.0mg, 0.12mmol)，1,10-菲罗啉(45.0mg, 0.25mmol)，微波加热至 130℃，搅拌 1h。冷却至室温，加入水(20mL)稀释，用乙酸乙酯(15mL×3)萃取，分液，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸

乙酯(V/V)=3:1)得无色液体 3-((3-(二氟甲基)-4-甲醛基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物 **I-41B**) (32.0mg, 产率 16%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 331.4(M+1)。

第二步: 3-(二氟甲基)-5-((2-(甲氧羰基)-5-甲基噻吩-3-基)氧)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-41C**)

3-(difluoromethyl)-5-((2-(methoxycarbonyl)-5-methylthiophen-3-yl)oxy)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (化合物 **I-41C**)



I-41C

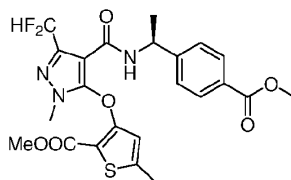
室温下将化合物 3-((3-(二氟甲基)-4-甲醛基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物 **I-41B**) (30.0mg, 0.09mmol) 加入到叔丁醇(6mL)和水(3mL)中, 加入 2-甲基-2-丁烯(18.9mg, 0.27mmol), 亚氯酸钠(24.0mg, 0.27mmol), 磷酸二氢钠(27.0mg, 2.34mmol), 室温搅拌 16h。加入水(5mL)稀释, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 制备得白色固体 3-(二氟甲基)-5-((2-(甲氧羰基)-5-甲基噻吩-3-基)氧)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 **I-41C**) (32.0mg, 产率 100%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 347.4(M+1)。

第三步: (S)-3-((3-(二氟甲基)-4-((1-(4-(甲氧羰基)苯基)乙基)甲酰胺)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物 **I-41D**)

methyl

(S)-3-((3-(difluoromethyl)-4-((1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)-5-methylthiophene-2-carboxylate (化合物 **I-41D**)



I-41D

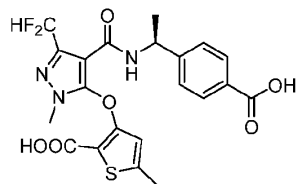
室温下将化合物 3-(二氟甲基)-5-((3-乙基-4-氟苯氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(24.0mg, 0.07mmol)加入到二氯甲烷(5mL)中, 加入(S)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯(15.0mg, 0.08mmol),

O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(40.0mg, 0.10mmol), N,N-二异丙基乙基胺(14.0mg, 0.10mmol), 室温搅拌 16h, 加入水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=3:1)得无色液体(S)-3-((3-(二氟甲基)-4-((1-(4-(甲氧羰基)苯基)乙基)甲酰胺)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物 **I-41D**) (25.0mg, 产率 71.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 508.6(M+1)。

第四步: (S)-3-((4-((1-(4-羧基苯基)乙基)甲酰胺)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸 (化合物 **I-41E**)

(S)-3-((4-((1-(4-carboxyphenyl)ethyl)carbamoyl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)-5-methylthiophene-2-carboxylic acid (化合物 **I-41E**)



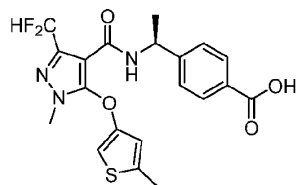
I-41E

室温下将原料(S)-3-((3-(二氟甲基)-4-((1-(4-(甲氧羰基)苯基)乙基)甲酰胺)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(38.0mg, 0.08 mmol)加入到四氢呋喃(5mL)和水(3mL)中, 加入氢氧化锂(10.0mg, 0.22mmol), 室温下搅拌 3h。用 1N 盐酸调节 pH=6, 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得粗品白色固体(S)-3-((4-((1-(4-羧基苯基)乙基)甲酰胺)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸 (化合物 **I-41E**) (33.0mg, 产率 92%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 480.3(M+1)

第五步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((5-甲基噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 **I-41**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-((5-methylthiophen-3-yl)oxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-41**)



I-41

室温下将原料(S)-3-((4-((1-(4-羧基苯基)乙基)甲酰胺)-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧)-5-甲基噻吩-2-甲酸(30.0mg, 0.06 mmol)加入到 N-甲基吡咯烷酮(6mL)中, 加入乙酸银(10.2mg, 0.06 mmol), 氮气保护下加热至 100℃, 搅拌 0.5h。将反应液过滤, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((5-甲基噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-41**) (6.7mg, 产率 25%)。

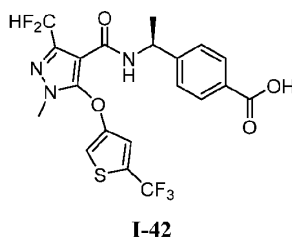
$^1\text{H NMR}$ (400m Hz, CDCl_3) δ 12.8 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.22 (t, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 436.1(M+1)

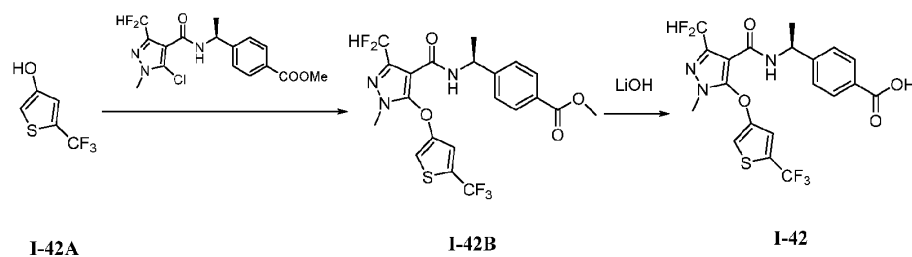
实施例 42: 化合物 **I-42** 的制备

(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-42**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-((5-(trifluoromethyl)thiophen-3-yl)oxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-42**)



化合物 **I-42** 的合成路线如下所示:

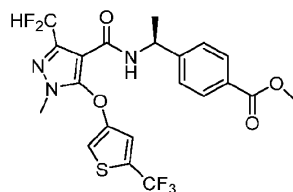


第一步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-42B**)

methyl

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-((5-(trifluoromethyl)thiophen-3-yl)oxy)-1H-pyrazole-4-car

boxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-42B**)



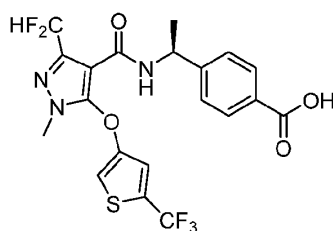
I-42B

室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-3-(二氟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(中间体 **A**) (1.0g, 2.69mmol)加入到二甲亚砜(5 mL)中, 加入 5-(三氟甲基)噻吩-3-醇(908 mg, 5.40 mmol), 碳酸钾(1.13 g, 8.18 mmol), 碘化亚铜(206 mg, 1.08 mmol), 1,10-菲罗啉(388 mg, 2.16 mmol), 微波加热至 120℃, 搅拌 4 h。冷却至室温, 加入水(20 mL)稀释, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:3)得白色固体(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-42B**) (980 mg, 产率 72%)。

LC-MS, *m/z* (ESI): 504.2 (*M*+1)。

第二步: (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-42**)

(S)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-5-((5-(trifluoromethyl)thiophen-3-yl)oxy)-1*H*-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-42**)



I-42

室温下将原料(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-42B**) (980mg, 1.89mmol)加入到四氢呋喃(5mL)中, 加入水(3mL), 氢氧化锂(238mg, 5.67mmol), 室温搅拌 3h。反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得白色固体 (S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((3-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-42**) (345mg, 产率 36%)。

¹H NMR (400m Hz, DMSO-*d*₆) δ 12.8 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.25 (d,

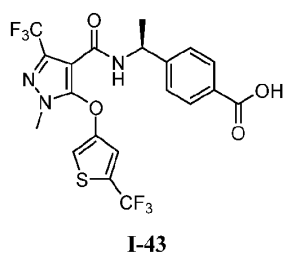
2H), 7.23 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.29 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 490.2(M+1)

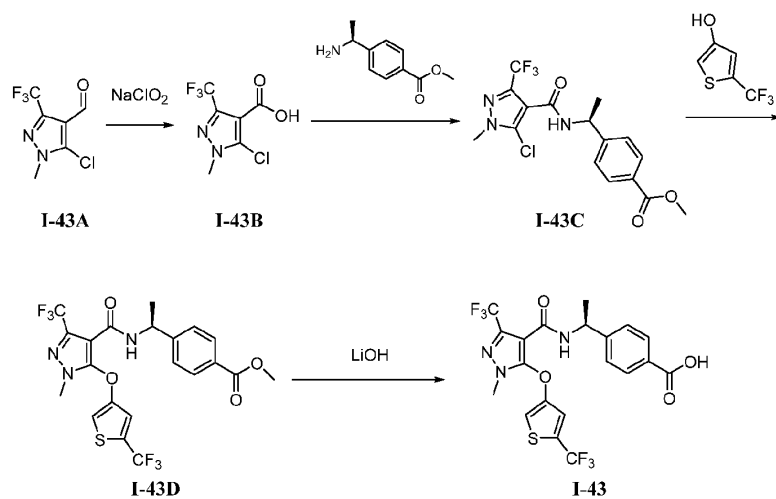
实施例 43: 化合物 I-43 的制备

(S)-4-(1-(1-甲基-3-(三氟甲基)-5-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸 (化合物 I-43)

(S)-4-(1-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-5-((5-(trifluoromethyl)thiophen-3-yl)oxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 I-43)

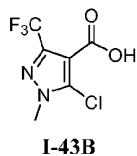


化合物 I-43 的合成路线如下所示:



第一步: 5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 (化合物 I-43B)

5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (化合物 I-43B)



室温下将化合物 5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(700mg, 3.30mmol)加入到叔丁醇

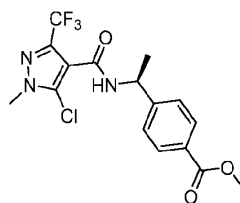
(20mL)和水(5mL)中,加入 2-甲基-2-丁烯(1.80g, 25.7mmol), 亚氯酸钠(1.48g, 16.4mmol), 磷酸二氢钠(3.10g, 25.8mmol), 室温搅拌 14h。加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得标题化合物无色液体粗残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得无色固体 5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(化合物 **I-43B**) (680mg, 产率 90%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 229.6(M+1)。

第二步: (S)-4-(1-(5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-43C**)

methyl

(S)-4-(1-(5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-43C**)



I-43C

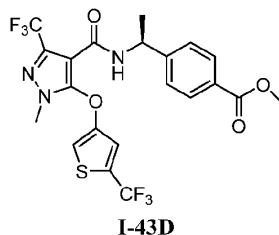
室温下将化合物 5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(化合物 **I-43B**) (680mg, 2.98mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中, 加入(S)-4-(1-氨基乙基)苯甲酸甲酯(537mg, 3.00mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(1.70g, 4.47mmol), N,N-二异丙基乙基胺(1.90g, 14.7mmol), 室温搅拌 16h, 加入水(200mL)稀释, 用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得无色固体(S)-4-(1-(5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-43C**) (700mg, 产率 60%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 390.5(M+1)。

第三步: (S)-4-(1-(1-甲基-3-(三氟甲基)-5-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-43D**)

methyl

(S)-4-(1-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-5-((5-(trifluoromethyl)thiophen-3-yl)oxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoate (化合物 **I-43D**)

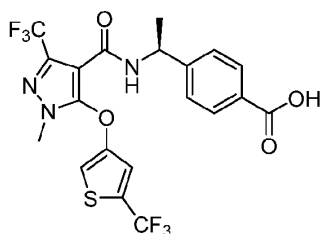


室温下将化合物(S)-4-(1-(5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(500 mg, 1.3mmol)加入到二甲亚砜 (10mL)中,加入 5-(三氟甲基)噻吩-3-醇(216 mg, 1.3 mmol), 碳酸钾(360 mg, 2.6 mmol), 碘化亚铜(100 mg, 0.5 mmol), 1,10-菲罗啉(100 mg, 0.5 mmol), 微波加热至 95℃, 搅拌 5 h。冷却至室温, 加入水(50mL)稀释, 用乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 分液, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=1:1)得黄色固体(S)-4-(1-(1-甲基-3-(三氟甲基)-5-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-43D**) (200mg, 产率 30%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 522.1 (M+1)。

第四步: (S)-4-(1-(1-甲基-3-(三氟甲基)-5-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-43**)

(S)-4-(1-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-5-((5-(trifluoromethyl)thiophen-3-yl)oxy)-1H-pyrazole-4-carboxamido)ethyl)benzoic acid (化合物 **I-43**)



室温下将原料(S)-4-(1-(1-甲基-3-(三氟甲基)-5-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸甲酯(化合物 **I-43D**) (100mg, 0.19mmol)加入到四氢呋喃(30mL)中, 加入水(10mL), 氢氧化锂(24mg, 0.57mmol), 加热至 50℃, 搅拌 2h。反应液浓缩, 经酸性制备方法 A 制备得黄色固体(S)-4-(1-(1-甲基-3-(三氟甲基)-5-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧)-1H-吡唑-4-甲酰胺)乙基)苯甲酸(化合物 **I-43**) (54mg, 产率 56%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.8 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.26 (d, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 508.1(M+1)

生物学活性及相关性质测试例

测试例 1：EP4 拮抗作用测定实验

分别测试对照化合物、实施例 1-43 所制备的化合物对 EP4 的拮抗作用，测定在高表达人源 EP4 受体的 CHO 稳转细胞株中进行。

细胞经胰蛋白酶消化后，重悬于缓冲液中（1×HBSS, 0.1% BSA, 20 mM HEPES 和 500 μM IBMX），每孔接种 8000 个细胞于 384 孔板，接种体积 15 μL。用实验缓冲液制备 8X 浓度的化合物的工作液，随后分别加入 2.5 μL 8X 化合物的工作液至上述 384 孔板中，于 37℃ 孵育 30 min。用实验缓冲液制备 8X 浓度的激动剂 PGE₂ 工作液（4 nM），每孔加入 2.5 μL 至上述 384 孔板中（PGE₂ 终浓度为 0.5 nM），于 37 °C 孵育 30 min。反应完成后，根据 cAMP 测试试剂盒（Perkin Elmer, Cat#TRF0263）说明书中的方法对细胞中的 cAMP 的含量进行定量。计算测试化合物的拮抗作用（IC₅₀ 值）。

表 1 测试化合物对 EP4 的拮抗作用

测试化合物	IC ₅₀ (nM)
对照化合物	44
化合物 I-1	3.7
化合物 I-2	1.9
化合物 I-3	2.8
化合物 I-5	2.2
化合物 I-6	8.2
化合物 I-9	29
化合物 I-28	5.7
化合物 I-29	14
化合物 I-30	12
化合物 I-35	6.6
化合物 I-42	8.6

实验结果表明，本发明化合物对 EP4 具有良好的拮抗作用，与对照化合物相比，大多数化合物的拮抗作用为对照化合物的 5 倍以上，发明化合物显示出更优异的 EP4 受体的拮抗作用。

测试例 2：对 EP4 受体钙流抑制效果测定

分别测试对照化合物、实施例 1-43 所制备的化合物对 EP4 钙流的抑制效果，测定在过表达人 EP4 受体的 293 细胞中进行。

在 37℃ 水浴中迅速解冻细胞，离心、重悬、计数。将细胞悬浮液以 20 μL/孔接种于 2 块 384 孔板（20, 000 个细胞/孔），置于 37℃，5% CO₂ 培养箱中过夜。准备 2X Fluo-4

Direct™(Invitrogen, Cat# F10471)上样缓冲液：向 1 mL FLIPR 缓冲液中加入 77 mg 丙磺舒，浓度为 250 mM。每管 Fluo-4 Direct™ crystals (F10471)加入 10 mL FLIPR 缓冲液，和 0.2 mL，250 mM 的丙磺舒。

从培养箱中取出一块细胞板并去除培养基，加入 20 μ L 分析缓冲液和 2X Fluo-4 Direct™ 免洗上样缓冲液至 384 孔细胞培养板，最终体积为 40 μ L。在 37°C，5% CO₂ 培养箱中孵育 50 分钟，室温孵育 10 分钟，放入 FLIPR。将 10 μ L 缓冲液转移至细胞板，读取荧光信号。将激动剂 PGE₂ 在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液，使用缓冲液梯度稀释 10 个浓度点的 6X 工作液。将 10 μ L 激动剂 PGE₂ 转移至细胞板，读取荧光信号，计算 EC₈₀ 值。

准备 6X EC₈₀ 浓度的激动剂 PGE₂，并将待测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液，使用缓冲液梯度稀释 10 个浓度点 6X 化合物工作液。

另取一块细胞板去除培养基，加入 20 μ L 分析缓冲液和 2X Fluo-4 Direct™ 免洗上样缓冲液。在 37°C，5% CO₂ 培养箱中孵育 50 分钟，室温孵育 10 分钟，放入 FLIPR。将 10 μ L 化合物工作液、DMSO、EP4 完全拮抗剂转移至细胞板，读取荧光信号。将 10 μ L 6X EC₈₀ 浓度的激动剂 PGE₂ 转移至细胞板，读取荧光信号，计算抑制率：

$$\text{抑制率 (\%)} = 100 - (\text{测试组} - \text{EP4 完全拮抗剂组}) / (\text{DMSO 组} - \text{EP4 完全拮抗剂组}) * 100$$

根据化合物不同浓度的抑制率，计算化合物对 EP4 钙流抑制的 IC₅₀ 值。

表 2 测试化合物对 EP4 钙流抑制作用

测试化合物	IC ₅₀ (nM)
对照化合物	21
化合物 I-1	15
化合物 I-2	7.4
化合物 I-3	3
化合物 I-4	4.0
化合物 I-5	12
化合物 I-6	8.0
化合物 I-8	16.5
化合物 I-10	14
化合物 I-11	8.0
化合物 I-12	19
化合物 I-13	10
化合物 I-15	18
化合物 I-17	18

化合物 I-26	8.5
化合物 I-28	8
化合物 I-30	15
化合物 I-33	12
化合物 I-35	6
化合物 I-41	16
化合物 I-42	15

实验结果表明, 本发明化合物对 EP4 钙流显示较好抑制作用, 且优于对照化合物, 特别是化合物 I-4, 与对照化合物相比其 EP4 钙流抑制作用提高了 5 倍以上; 本发明化合物显示出更优异的 EP4 钙流抑制作用。

测试例 3: 放射性配体 EP4 受体结合测定

使用重组人 EP4 受体膜蛋白 (从过表达人 EP4 受体的 293 细胞制备) 测试对照化合物、实施例 1-43 所制备的化合物与放射性配体 EP4 的结合作用。将待测化合物和 PGE₂ 在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液, 然后使用缓冲液 (50 mM HBSS, 0.1% BSA, 500 mM NaCl) 梯度稀释 8 个浓度点的 4×工作液。将 1 μL 化合物工作液、DMSO、PGE₂ 工作液分别加到测定板中, 加入 100 μL 的 EP4 受体膜蛋白 (20 μg/孔) 和 100 μL 放射性配体 [³H]-PGE₂ (PerkinElmer, Cat: NET428250UC, Lot: 2469552) (终浓度 1.5 nM), 密封室温下孵育 1 小时。在室温下, 用 0.5% BSA, 50 μL/每孔浸泡 Unifilter-96 GF / C 滤板 (Perkin Elmer) 至少 30 min。结合完成后, 使用 Perkin Elmer Filtermate Harvester 通过 GF / C 板过滤反应混合物, 然后清洗滤板, 在 50℃ 下将滤板干燥 1 小时。干燥后, 使用 Perkin Elmer Unifilter-96 密封胶带密封滤板孔的底部, 加入 50 μL 的 MicroScint™-20 cocktail (Perkin Elmer), 密封滤板顶部。使用 Perkin Elmer MicroBeta2 Reader 读取过滤器上捕获的 ³H 计数。

使用 GraphPad Prism 5 分析数据, 按以下公式计算抑制率:

$$\text{抑制率 (\%)} = 100 - (\text{测试组} - \text{PGE}_2 \text{ 组}) / (\text{DMSO 组} - \text{PGE}_2 \text{ 组}) * 100$$

根据化合物不同浓度的抑制率, 计算化合物通过放射性配体 EP4 结合测定的 IC₅₀ 和 Ki 值。

表 3 测试化合物通过放射性配体 EP4 结合测定的 IC₅₀ 和 Ki 值

测试化合物	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
对照化合物	30	16
化合物 I-1	16	8.9
化合物 I-2	5.5	3.0

化合物 I-3	9.0	4.9
化合物 I-4	7.4	4.0
化合物 I-5	5.3	2.9
化合物 I-6	11	5.8
化合物 I-10	4.0	2.2
化合物 I-11	6.8	3.7
化合物 I-15	12	6.6
化合物 I-23	13	7.0
化合物 I-30	12	6.6
化合物 I-33	31	17
化合物 I-35	28	15
化合物 I-42	13	7.3

实验结果表明, 与对照化合物相比, 本发明化合物与 EP4 受体具有更好的亲和力, 且优于对照化合物, 特别是化合物 I-2 和 I-5, 与对照化合物相比其与 EP4 受体的亲和力提高了 5 倍以上; 本发明化合物显示出更优异的 EP4 受体的亲和作用。

测试例 4: 药代动力学试验

在本实验中, 分别在小鼠、大鼠和犬个体上测试对照化合物、实施例 1-43 所制备的化合物的药代动力学参数。

小鼠药代动力学试验, 使用雄性 ICR 小鼠, 20-25g, 禁食过夜。取 3 只小鼠, 口服灌胃给药 5 mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血; 取另外 3 只小鼠, 静脉注射给药 1 mg/kg, 在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品 6800g, 2-8℃离心 6 分钟, 收集血浆, 于-80℃保存。取各时间点血浆, 加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合, 涡旋混合 1 分钟, 13000 转/分钟 4℃离心 10 分钟, 取上清液加入 3 倍量水混合, 取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

大鼠药代动力学试验, 使用雄性 SD 大鼠, 180-240g, 禁食过夜。取 3 只大鼠, 口服灌胃给药 5 mg/kg。取另外 3 只大鼠, 静脉注射给药 1 mg/kg。其余操作同小鼠药代动力学试验。

犬药代动力学试验, 使用雄性 Beagle 犬, 8-10kg, 禁食过夜。取 3 只 Beagle 犬, 口服灌胃给药 3 mg/kg。取另外 3 只 Beagle 犬, 静脉注射给药 1 mg/kg。其余操作同小鼠药代动力学试验。

表 4-1 小鼠静脉注射给药药代动力学试验结果

测试化合物	静脉注射给药 (1 mg/kg)			
	CL (L/h/kg)	V _z (L/kg)	AUC ₀₋₄ (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)

对照化合物	0.88	8.38	974	6.64
化合物 I-5	0.76	5.62	1264	5.11

表 4-2 小鼠口服灌胃给药药代动力学试验结果

测试化合物	口服灌胃给药 (5 mg/kg)			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
对照化合物	792	0.25	1766	30.93
化合物 I-1	1114	0.33	2135	4.33
化合物 I-2	1837	0.33	2139	15.68
化合物 I-5	1450	0.33	2709	7
化合物 I-6	1285	0.42	4436	7.22
化合物 I-33	2528	0.33	8292	8.22
化合物 I-35	1040	0.33	3060	7.12
化合物 I-42	570	0.33	2444	23.25

表 5-1 大鼠静脉注射给药药代动力学试验结果

测试化合物	静脉注射给药 (1 mg/kg)			
	CL (L/h/kg)	V _z (L/kg)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
对照化合物	0.61	9.55	1425	10.9
化合物 I-5	0.57	7.66	1668	9.3
化合物 I-33	0.22	2.72	4668	9.02

表 5-2 大鼠口服灌胃给药药代动力学试验结果

测试化合物	口服灌胃给药 (5 mg/kg)			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
对照化合物	1102	0.5	6849	12.67
化合物 I-5	993	2.00	10785	9.87

表 6-1 犬静脉注射给药药代动力学试验结果

测试化合物	静脉注射给药 (1 mg/kg)			
	CL (L/h/kg)	V _z (L/kg)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
对照化合物	0.24	3.21	3730	9.36
化合物 I-5	0.21	2.84	4373	9.73

表 6-2 犬口服灌胃给药药代动力学试验结果

测试化合物	口服灌胃给药 (3 mg/kg)			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
对照化合物	1357	1.0	6802	18.6

化合物 I-5	4822	0.25	10341	19.9
化合物 I-42	4853	0.25	7187	8.35

实验结果表明，与对照化合物相比，本发明化合物的静脉给药清除率更低，口服给药暴露量更高，特别是化合物 I-5，大鼠和犬口服给药后暴露量约为对照化合物的 2 倍，本发明化合物表现出更为优良的药代动力学性质，成药性好。

测试例 5：测试化合物联合放射疗法在 CT-26 鼠源结肠癌肿瘤模型中的抗肿瘤作用

在本实验中，在 CT-26 鼠源结肠癌肿瘤模型中测试对照化合物、实施例 1-43 所制备的化合物联合放射疗法的抗肿瘤作用。

小鼠适应性饲养一周后，将处于对数期的 CT-26 细胞重悬于 PBS，按 100 μ L/只将 5×10^5 CT-26 细胞接种于右侧后部处皮下，定期观察肿瘤生长情况，待肿瘤生长至平均体积 60-80mm³ 时，根据肿瘤体积大小采用随机分组法将荷瘤小鼠分为 5 组，每组 10 只。试验分为对照化合物（150 mg/kg）、化合物 I-2（150 mg/kg）、化合物 I-5（150 mg/kg）分别联合放疗组（3Gry）联合给药组，放疗组（3Gry）单独治疗组及溶媒对照组，口服灌胃给药，每天一次，共给药 23 天；放射治疗为给药第一天一次性使用。每周测量 2 次肿瘤体积和小鼠体重，实验结束时称取瘤重。根据相对肿瘤抑制率（TGI）进行疗效评价，根据动物体重变化和死亡情况进行安全性评价。肿瘤体积和相对肿瘤抑制率计算公式如下：

肿瘤体积（tumor volume, TV）= $1/2 \times a \times b^2$ ，其中 a、b 分别为肿瘤测量的长和宽。

相对肿瘤抑制率 TGI（%）= $(TW_c - TW_t) / TW_c \times 100\%$ ，其中 TW_c 为溶媒对照组平均瘤重，TW_t 为治疗组平均瘤重。

实验结果如图 1 所示，表明，对照化合物、测试化合物 I-2、I-5 分别联合放射治疗在开始给药后第 23 天时表现出显著的抑瘤作用，相对肿瘤抑制率 TGI (%) 分别为 54%、63% 和 79%，相对溶媒对照组统计学上均有显著性差异（p 均值小于 0.05），化合物 I-5 联合放射治疗组相对放疗单独治疗组统计学上有显著性差异（p 小于 0.05），且优于对照化合物联合放射治疗组。放射治疗联合给药组均无动物死亡，没有表现明显的药物毒性，治疗期间耐受良好。