



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103450218 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201310204284. 1

A61P 37/08(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 05. 28

A61P 11/02(2006. 01)

(73) 专利权人 山东亨利医药科技有限责任公司
地址 250101 山东省济南市高新区舜华路
750 号大学科技园 B302 室

A61P 17/06(2006. 01)

A61P 35/02(2006. 01)

A61P 1/00(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

(72) 发明人 张艳 张敏

A61P 11/00(2006. 01)

(51) Int. Cl.

(56) 对比文件

C07D 495/04(2006. 01)

US 20090286825 A1, 2009. 11. 19, 权利要求 1-11, 说明书第 4 段, 实施例 1-3, .

C07D 493/04(2006. 01)

CN 102333771 A, 2012. 01. 25, 权利要求 1, 16.

C07D 471/04(2006. 01)

C07D 513/04(2006. 01)

C07D 487/04(2006. 01)

CN 1867547 A, 2006. 11. 22, 全文 .

C07D 498/04(2006. 01)

WO 2011117798 A1, 2011. 09. 29, 全文 .

C07D 495/14(2006. 01)

A61K 31/407(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61K 31/542(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

A61P 11/06(2006. 01)

审查员 房长进

权利要求书3页 说明书33页

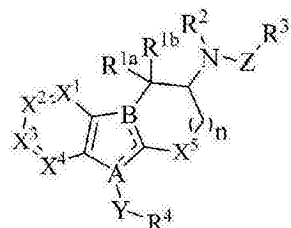
(54) 发明名称

作为 CRTH2 受体拮抗剂的吡啶类三并环衍生物

(57) 摘要

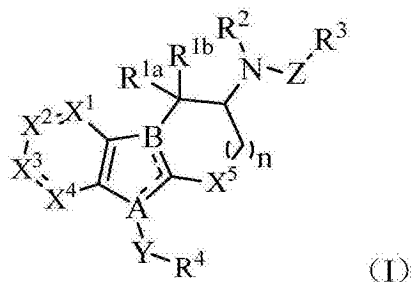
本发明属于医药技术领域, 具体涉及通式 (I) 所示的作为 CRTH2 受体拮抗剂的吡啶类三并环衍生物, 其药学上可接受的盐, 及其异构体; 其中 X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、A=、B=、Y、Z、R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴和 n 如说明书中所定义; 本发明还涉及这些化合物的制备方法, 含有这些化合物的药物制剂和药物组合物, 以及这些化合物在制备治疗和 / 或预防与 CRTH2 活性相关的疾病的药物中的应

用。



(I)

1. 通式 (I) 所示的化合物及其药学上可接受的盐：



其中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别独立地为 $C(R^5)$ ；

X^5 为 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ ；

当A为 $N-$ 时, B为 $C=$ ；当A为 $C=$ 时, B为 $N-$ ；

R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子；

Y 为 $-CH_2-$ ；

Z 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^2 为氢原子, C_{1-4} 烷基或 4-氟苄基；

R^3 为 $-(C(R^5R^6))_pR^{3a}$, 其中 R^{3a} 为苯基, 所述的苯基被 1、2、3 或 4 个卤素原子取代；

R^4 为 $-C(O)OH$ ；

R^5 为氢原子；

R^6 为氢原子或 C_{1-4} 烷基；

m 为 0、1 或 2；

n 为 1；

p 为 0 或 1。

2. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐：

其中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别独立地为 $C(R^5)$ ；

X^5 为 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ ；

当A为 $N-$ 时, B为 $C=$ ；当A为 $C=$ 时, B为 $N-$ ；

R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子；

Y 为 $-CH_2-$ ；

Z 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^2 为氢原子, 甲基或 4-氟苄基；

R^3 为 $-(C(R^5R^6))_pR^{3a}$, 其中 R^{3a} 为苯基, 所述的苯基可被氟原子取代；

R^4 为 $-C(O)OH$ ；

R^5 为氢原子；

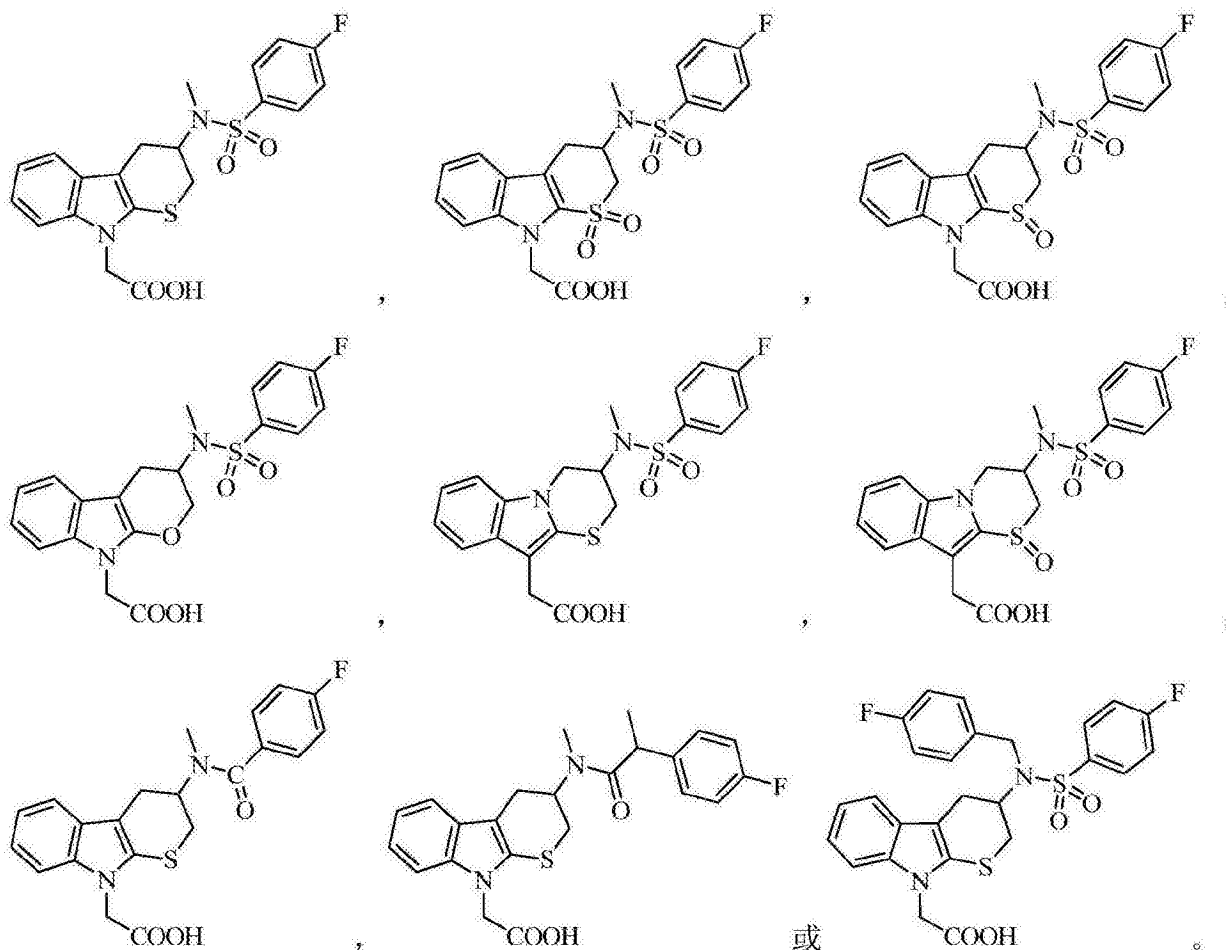
R^6 为氢原子或甲基；

m 为 0、1 或 2；

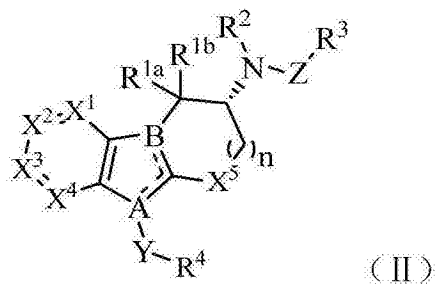
n 为 1；

p 为 0 或 1。

3. 如权利要求 2 所述的化合物及其药学上可接受的盐：

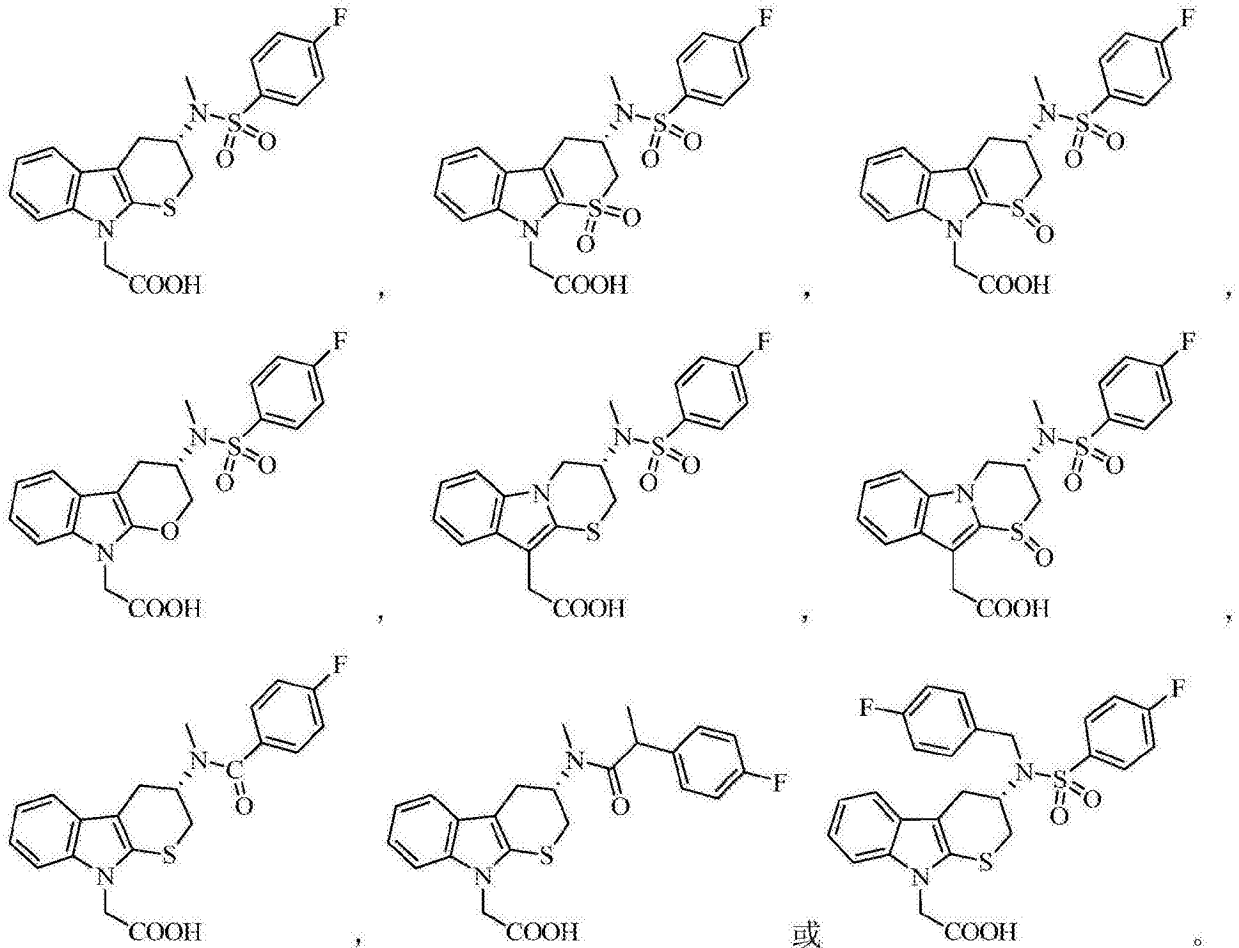


4. 通式 (II) 所示的化合物, 及其药学上可接受的盐,



其中, X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、A=、B=、Y、Z、R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴和 n 如权利要求 2 所定义。

5. 如权利要求 4 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐,



6. 一种药物制剂,其包含权利要求 1 ~ 5 任一项所述的化合物及其药学上可接受的盐和一种或多种药用载体。

7. 权利要求 6 所述的药物制剂,为口服制剂、注射剂、吸入剂、鼻用制剂、经皮吸收制剂、直肠给药制剂、软膏剂或凝胶剂。

8. 权利要求 1 ~ 5 任一项所述的化合物及其药学上可接受的盐在制备治疗和 / 或预防与 CRTH2 活性相关的疾病的药物中的应用,与 CRTH2 活性相关的疾病选自哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、过敏性结膜炎、Churg-Strauss 综合症、鼻窦炎、嗜碱性白血病、慢性风疹、嗜碱性白细胞增多、牛皮癣、湿疹、炎症性的肠疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、关节炎或慢性阻塞性肺病。

9. 药物组合物,其特征在于包含权利要求 1-5 任一项所述的化合物及其药学上可接受的盐和一种或多种治疗活性物质,所述治疗活性物质选自 TNF- α 抑制剂、COX-1/COX-2 抑制剂、糖皮质激素、白介素的灭活抗体、趋化因子受体调节剂、组胺 H1 受体拮抗剂 / 抗组胺剂、白三烯拮抗剂、VLA-4 拮抗剂、皮质类固醇、皮质类固醇类似物、 β 2- 激动剂、茶碱、白三烯生物合成抑制剂、磷酸二酯酶 IV 型抑制剂、阿片类镇痛药、抗凝血剂、 β - 阻断剂、 β - 肾上腺素能激动剂、血管紧张素转化酶抑制剂或 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

作为 CRTH2 受体拮抗剂的吲哚类三并环衍生物

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及作为 CRTH2 受体拮抗剂的吲哚类三并环衍生物,其药学上可接受的盐及其立体异构体,这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及这些化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体在制备治疗和/或预防与 CRTH2 活性相关的疾病的药物中的应用。

背景技术

[0002] CRTH2 是 G 蛋白偶联的化学引诱剂受体,在 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞上表达。在过敏性疾病,如哮喘、过敏性鼻炎、遗传性过敏皮炎和过敏性结膜炎中已观察到 Th2- 极化。Th2 细胞通过产生 Th2 细胞因子,如 IL-4、IL-5 和 IL-3 来调节过敏性疾病。在过敏性疾病中,这些 Th2 细胞因子直接或间接诱导了效应细胞,如嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的迁移、激活、触发和延长的存活。

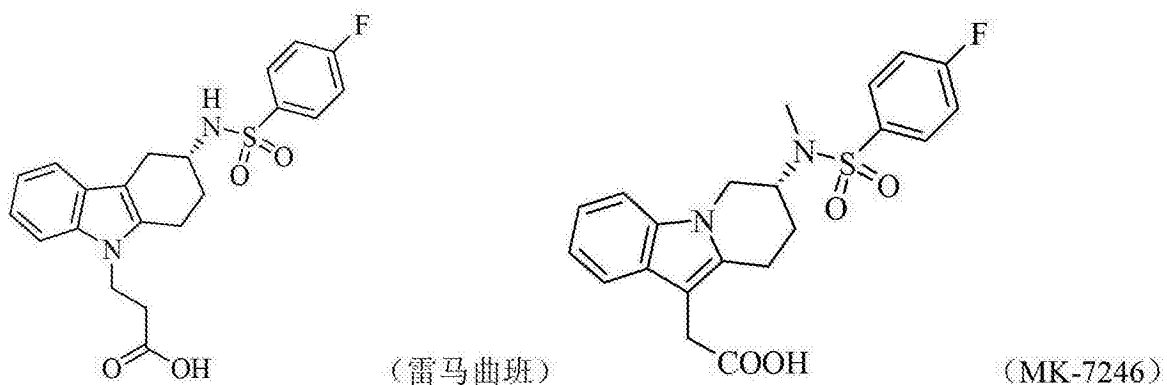
[0003] PGD_2 (前列腺素 D2), CRTH2 的配基,在过敏性疾病中,是由肥大细胞和其它重要的效应细胞产生的。在人细胞中, PGD_2 通过 CRTH2 诱导了 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性的迁移和激活。因而,抑制 CRTH2 和 PGD_2 结合的拮抗剂对治疗过敏性疾病,如哮喘、过敏性鼻炎、遗传性过敏皮炎和过敏性结膜炎应该有用。

[0004] 此外,几个系列的实验证据证明了嗜酸性粒细胞在鼻窦炎和 Churg-Strauss 综合症中的作用。在这些病人的组织里,能够观察到肥大细胞与嗜酸性粒细胞共同定位。这表明肥大细胞产生的 PGD_2 诱导了嗜酸性粒细胞的募集。因而,CRTH2 受体拮抗剂对治疗其他的嗜酸性粒细胞相关的疾病,如 Churg-Strauss 综合症和鼻窦炎也是有用的。由于 CRTH2 在嗜碱性粒细胞上的高水平表达,CRTH2 受体拮抗剂对治疗某些嗜碱性粒细胞相关的疾病,如嗜碱性白血病、慢性风疹和嗜碱性白细胞增多也是有用的。

[0005] 雷马曲班(Ramatroban)作为血栓烷 A2 受体拮抗剂上市,具有极强的血小板活化作用,对 CRTH2 受体的拮抗作用弱,其选择性差,主要不良反应为紫斑、凝血酶原时间/活化部分凝血活酶时间延长、皮下出血。

[0006] MK-7246 是公开号为 US20090286825 公开的三并环化合物,对 CRTH2 有抑制活性,但 PK 不好,半衰期不够长,药效持续时间短。

[0007]



[0008] 因此目前市场上缺乏有效的 CRTH2 拮抗活性的药物, 需要开发高选择性、高活性、结构新颖的化合物, 优化理化性质, 提高成药性。

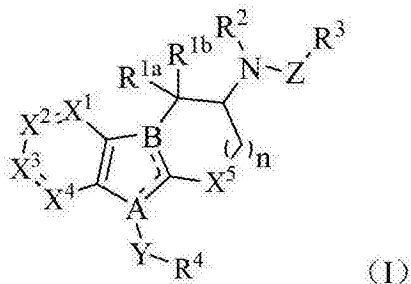
发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题是, 提供一种咪唑类三并环衍生物的 CRTH2 受体拮抗剂。

[0010] 本发明的技术方案如下:

[0011] 通式(I)所示的化合物, 其药学上可接受的盐, 及其立体异构体:

[0012]



[0013] 其中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别独立地为 N 或 $C(R^5)$;

[0014] X^5 为 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 或 $-N(R^6)-$;

[0015] 当 $A=$ 为 $N-$ 时, $B=$ 为 $C=$; 当 $A=$ 为 $C=$ 时, $B=$ 为 $N-$;

[0016] 当 $B=$ 为 $N-$ 时, R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子、氰基、硝基、羧基、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{5-8} 环烯基、 C_{2-6} 炔基、 R^{1a} 和 R^{1b} 与其相连的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基、或 R^{1a} 和 R^{1b} 形成羰基;

[0017] 当 $B=$ 为 $C=$ 时, R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子、氰基、硝基、羟基、羧基、氨基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{5-8} 环烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-8} 环烷基硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、 C_{1-6} 烷基胺基甲酰基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基甲酰基、或 R^{1a} 和 R^{1b} 与其相连的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

[0018] $A=$ 为 $C=$ 时, Y 为 $-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-$ 、 $-CR^{7a}=CR^{7a}-$ 、 $-O-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-$ 或 $-S-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-$;

[0019] $A=$ 为 $N-$ 时, Y 为 $-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-$ 或 $-CR^{7a}=CR^{7a}-$;

[0020] Z 为 $-S(O)_m-$ 、 $-S(O)_mN(R^6)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)N(R^6)-$;

[0021] R^2 为氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{5-8} 环烯基、 C_{2-6} 炔基或卤代苄基;

[0022] R^3 为 $-(C(R^{5a}R^{6a}))_pR^{3a}$, 其中 R^{3a} 为 6-14 元芳基、苯并 C_{3-8} 环烷基、苯并 3-8 元杂环烷基、5-14 元杂芳基或 3-8 元杂环烷基, 所述的 6-14 元芳基、苯并 C_{3-8} 环烷基、苯并 3-8 元杂环烷基、5-14 元杂芳基或 3-8 元杂环烷基可任选被 1、2、3、4、5 或 6 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素原子、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{5-8} 环烯基或 C_{2-6} 炔基;

[0023] R^4 为 $-OR^{4a}$ 、 $-C(O)OR^{4a}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-C(O)NHC(O)R^{4a}$ 、四氮唑基或 $-C(O)$

NHS(O)₂R^{4a};

[0024] R^{4a}为氢, C₁₋₆烷基, C₃₋₈环烷基, 3-8元杂环烷基, 6-14元芳基, 5-14元杂芳基或 C₂₋₆烯基;

[0025] R⁵为氢原子、氰基、硝基、羟基、羧基、氨基、卤素原子、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₅₋₈环烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基胺基甲酰基、C₁₋₆烷基酰胺基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基胺基磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基甲酰基、二(C₁₋₆烷基)胺基磺酰基、C₁₋₆烷氧羰基或 C₁₋₆烷基羰氧基;

[0026] R⁶为氢原子, C₁₋₆烷基, C₃₋₈环烷基, 3-8元杂环烷基, C₂₋₆烯基或 C₂₋₆炔基;

[0027] R^{7a}和 R^{7b}分别独立地为氢原子、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基或 C₂₋₆炔基, 所述的 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基和 C₂₋₆炔基可任选被 1、2、3、4、5 或 6 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素原子;

[0028] m 为 0, 1 或 2;

[0029] n 为 0, 1, 2, 3 或 4;

[0030] p 为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6。

[0031] 本发明优选的技术方案为:

[0032] 其中, X¹、X²、X³和 X⁴分别独立地为 N 或 C(R⁵);

[0033] X⁵为 -O-, -S(O)_m- 或 -N(R⁶)-;

[0034] 当 A₁ 为 N- 时, B₁ 为 C = ; 当 A₁ 为 C = 时, B₁ 为 N- ;

[0035] 当 B₁ 为 N- 时, R^{1a}和 R^{1b}分别独立地为氢原子、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、R^{1a}和 R^{1b}与其相连的碳原子一起形成 C₃₋₆环烷基或 3-6元杂环烷基、或 R^{1a}和 R^{1b}形成羰基;

[0036] 当 B₁ 为 C = 时, R^{1a}和 R^{1b}分别独立地为氢原子、氰基、氨基、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₅₋₈环烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、C₁₋₆烷基胺基甲酰基、C₁₋₆烷基酰胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基甲酰基或 R^{1a}和 R^{1b}与其相连的碳原子一起形成 C₃₋₆环烷基或 3-6元杂环烷基;

[0037] A₁ 为 C = 时, Y 为 -(C(R^{7a}R^{7b}))_p-, -O-(C(R^{7a}R^{7b}))_p- 或 -S-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-;

[0038] A₁ 为 N- 时, Y 为 -(C(R^{7a}R^{7b}))_p-;

[0039] Z 为 -S(O)_m-, -S(O)_mN(R⁶)-, -C(O)- 或 -C(O)N(R⁶)-;

[0040] R²为氢原子, C₁₋₆烷基, C₃₋₈环烷基, 3-6元杂环烷基, C₂₋₆烯基, C₅₋₈环烯基或卤代苄基;

[0041] R³为 -(C(R⁵R⁶))_pR^{3a}, 其中 R^{3a}为 6-14元芳基、苯并 C₃₋₈环烷基、5-14元杂芳基或 3-8元杂环烷基, 所述的 6-14元芳基、苯并 C₃₋₈环烷基、5-14元杂芳基或 3-8元杂环烷基可任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素原子、氰基、氨基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基或 C₃₋₈环烷基;

[0042] R⁴为 -C(O)OR^{4a}、-C(O)N(R^{4a})₂、-C(O)NHC(O)R^{4a}或四氮唑基;

[0043] R^{4a}为氢, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, 3-6元杂环烷基, 6-14元芳基, 5-14元杂芳基或 C₂₋₆烯基;

[0044] R⁵为氢原子、羧基、氰基、氨基、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆

烷氧基、 $C_{3,8}$ 环烷基、 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{2,6}$ 烯基、 $C_{5,8}$ 环烯基、 $C_{2,6}$ 炔基、 $C_{1,6}$ 烷基胺基、二($C_{1,6}$ 烷基)胺基、 $C_{1,6}$ 烷基胺基甲酰基、二($C_{1,6}$ 烷基)胺基甲酰基、 $C_{1,6}$ 烷基酰胺基、 $C_{1,6}$ 烷基磺酰胺基、 $C_{1,6}$ 烷基胺基磺酰基或二($C_{1,6}$ 烷基)胺基磺酰基；

[0045] R^6 为氢原子、 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{3,6}$ 环烷基、3-6元杂环烷基或 $C_{2,6}$ 烯基；

[0046] R^{7a} 和 R^{7b} 分别独立地为氢原子、卤素原子、 $C_{1,6}$ 烷基或 $C_{3,6}$ 环烷基，所述的 $C_{1,6}$ 烷基和 $C_{3,6}$ 环烷基可任选被1、2、3、4、5或6个独立地选自以下的取代基取代：卤素原子；

[0047] m 为0,1或2；

[0048] n 为1,2或3；

[0049] p 为0,1,2,3或4。

[0050] 本发明优选的技术方案为：

[0051] 其中， X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别独立地为N或 $C(R^5)$ ；

[0052] X^5 为 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 或 $-N(R^6)-$ ；

[0053] 当 $A=$ 为 $N-$ 时， $B=$ 为 $C=$ ；当 $A=$ 为 $C=$ 时， $B=$ 为 $N-$ ；

[0054] 当 $B=$ 为 $N-$ 时， R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子、氰基、 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{3,8}$ 环烷基、 $C_{2,6}$ 烯基、 R^{1a} 和 R^{1b} 与其相连的碳原子一起形成 $C_{3,6}$ 环烷基或3-6元杂环烷基、或 R^{1a} 和 R^{1b} 形成羰基；

[0055] 当 $B=$ 为 $C=$ 时， R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子、 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{3,8}$ 环烷基、 $C_{1,6}$ 烷氧基、 $C_{2,6}$ 烯基、 $C_{2,6}$ 炔基、 $C_{1,6}$ 烷基胺基、二($C_{1,6}$ 烷基)胺基、 $C_{1,6}$ 烷基胺基甲酰基、 $C_{1,6}$ 烷基酰胺基或 R^{1a} 和 R^{1b} 与其相连的碳原子一起形成 $C_{3,6}$ 环烷基或3-6元杂环烷基；

[0056] $A=$ 为 $C=$ 时， Y 为 $-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-$ 或 $-S-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-$ ，

[0057] $A=$ 为 $N-$ 时， Y 为 $-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-$ ；

[0058] Z 为 $-S(O)_m-$ 或 $-C(O)-$ ；

[0059] R^2 为氢原子、 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{3,6}$ 环烷基、3-6元杂环烷基或卤代苄基；

[0060] R^3 为 $-(C(R^5R^6))_pR^{3a}$ ，其中 R^{3a} 为6-14元芳基或苯并 $C_{3,8}$ 环烷基，所述的6-14元芳基和苯并 $C_{3,8}$ 环烷基可任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤素原子、氰基、氨基、羟基、 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{1,6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1,6}$ 烷基或卤代 $C_{1,6}$ 烷氧基；

[0061] R^4 为 $-C(O)OR^{4a}$ 或四氮唑基；

[0062] R^{4a} 为氢、 $C_{1,6}$ 烷基或 $C_{3,6}$ 环烷基；

[0063] R^5 为氢原子、卤素原子、氰基、 $C_{1,6}$ 烷基、卤代 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{3,8}$ 环烷基、 $C_{1,6}$ 烷氧基、 $C_{3,8}$ 环烷基、 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{2,6}$ 烯基、 $C_{5,8}$ 环烯基、 $C_{1,6}$ 烷基胺基、二($C_{1,6}$ 烷基)胺基、 $C_{1,6}$ 烷基磺酰胺基、 $C_{1,6}$ 烷基胺基甲酰基或 $C_{1,6}$ 烷基酰胺基；

[0064] R^6 为氢原子、 $C_{1,6}$ 烷基、 $C_{3,6}$ 环烷基、3-6元杂环烷基或 $C_{2,6}$ 烯基；

[0065] R^{7a} 和 R^{7b} 分别独立地为氢原子、卤素原子或 $C_{1,6}$ 烷基，所述的 $C_{1,6}$ 烷基可任选被1、2、3、4、5或6个独立地选自以下的取代基取代：卤素原子；

[0066] m 为0,1或2；

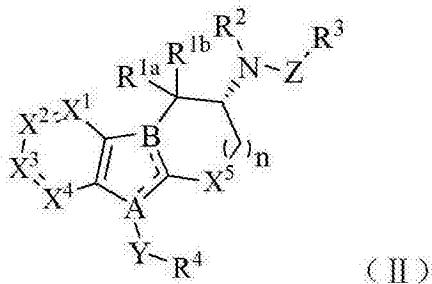
[0067] n 为1或2；

[0068] p 为0,1,2或3。

[0069] 本发明优选的技术方案为：

- [0070] 其中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别独立地为 N 或 $C(R^5)$;
- [0071] X^5 为 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 或 $-N(R^6)-$;
- [0072] 当 $A=$ 为 N- 时, $B=$ 为 C = ; 当 $A=$ 为 C = 时, $B=$ 为 N- ;
- [0073] R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 R^{1a} 和 R^{1b} 与其相连的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基 ;
- [0074] Y 为 $-(C(R^{7a}R^{7b}))_p-$;
- [0075] Z 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$;
- [0076] R^2 为氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 3-6 元杂环烷基或卤代苄基 ;
- [0077] R^3 为 $-(C(R^5R^6))_pR^{3a}$, 其中 R^{3a} 为 6-10 元芳基, 所述的 6-10 元芳基可任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素原子、氨基、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷氧基 ;
- [0078] R^4 为 $-C(O)OH$;
- [0079] R^5 为氢原子、卤素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺基、 C_{1-6} 烷基胺基甲酰基或 C_{1-6} 烷基酰胺基 ;
- [0080] R^6 为氢原子或 C_{1-6} 烷基 ;
- [0081] R^{7a} 和 R^{7b} 分别独立地为氢原子、氟原子、三氟甲基或 C_{1-6} 烷基 ;
- [0082] m 为 0, 1 或 2 ;
- [0083] n 为 1 ;
- [0084] p 为 0, 1 或 2。
- [0085] 本发明优选的技术方案为 :
- [0086] 其中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别独立地为 N 或 $C(R^5)$;
- [0087] X^5 为 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 或 $-N(R^6)-$;
- [0088] 当 $A=$ 为 N- 时, $B=$ 为 C = ; 当 $A=$ 为 C = 时, $B=$ 为 N- ;
- [0089] R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基 ;
- [0090] Y 为 $-CH_2-$;
- [0091] Z 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$;
- [0092] R^2 为氢原子, C_{1-4} 烷基, 环丙烷基, 环丁烷基或 4- 氟苄基 ;
- [0093] R^3 为 $-(C(R^5R^6))_pR^{3a}$, 其中 R^{3a} 为 6-10 元芳基, 所述的 6-10 元芳基可任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素原子、氰基、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 ;
- [0094] R^4 为 $-C(O)OH$;
- [0095] R^5 为氢原子、卤素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺基或 C_{1-6} 烷基酰胺基 ;
- [0096] R^6 为氢原子或 C_{1-4} 烷基 ;
- [0097] m 为 0, 1 或 2 ;
- [0098] n 为 1 ;
- [0099] p 为 0 或 1。
- [0100] 本发明优选的技术方案为 :
- [0101] 其中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别独立地为 N 或 $C(R^5)$;

- [0102] X^5 为 $-O-$, $-S(O)_m-$ 或 $-N(R^6)-$;
- [0103] 当 $A=B$ 为 $N-$ 时, $B=C$ 为 $=$; 当 $A=B$ 为 C 时, $B=C$ 为 $N-$;
- [0104] R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子;
- [0105] Y 为 $-CH_2-$;
- [0106] Z 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$;
- [0107] R^2 为氢原子, C_{1-4} 烷基, 环丙烷基或 4- 氟苄基;
- [0108] R^3 为 $-(C(R^5R^6))_pR^{3a}$, 其中 R^{3a} 为苯基, 所述的苯基可任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素原子、氰基、 C_{1-4} 烷基或三氟甲基;
- [0109] R^4 为 $-C(O)OH$;
- [0110] R^5 为氢原子、卤素原子或 C_{1-4} 烷基;
- [0111] R^6 为氢原子或 C_{1-4} 烷基;
- [0112] m 为 0, 1 或 2;
- [0113] n 为 1;
- [0114] p 为 0 或 1。
- [0115] 本发明优选的技术方案为:
- [0116] 其中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别独立地为 N 或 $C(R^5)$;
- [0117] X^5 为 $-O-$, $-S(O)_m-$ 或 $-N(R^6)-$;
- [0118] 当 $A=B$ 为 $N-$ 时, $B=C$ 为 $=$; 当 $A=B$ 为 C 时, $B=C$ 为 $N-$;
- [0119] R^{1a} 和 R^{1b} 分别独立地为氢原子;
- [0120] Y 为 $-CH_2-$;
- [0121] Z 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$;
- [0122] R^2 为氢原子, 甲基, 环丙烷基或 4- 氟苄基;
- [0123] R^3 为 $-(C(R^5R^6))_pR^{3a}$, 其中 R^{3a} 为苯基, 所述的苯基可被氟原子取代;
- [0124] R^4 为 $-C(O)OH$;
- [0125] R^5 为氢原子, 氟原子或甲基;
- [0126] R^6 为氢原子或甲基;
- [0127] m 为 0, 1 或 2;
- [0128] n 为 1;
- [0129] p 为 0 或 1。
- [0130] 本发明还提供了通式(I)所示化合物的立体异构体, 如通式(II)所示的化合物, 及其药学上可接受的盐:
- [0131]



[0132] 其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 A 、 B 、 Y 、 Z 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 如前文所定义。

[0133] 利用以下定义对本发明进行描述, 具体定义方式包括但不限于以下描述。

[0134] 本发明所述的“卤素原子”包括氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

[0135] 本发明所述的“ C_{1-6} 烷基”指含有 1-6 个碳原子的烷烃去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基, 具体实例包括但不限于: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、正己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。本发明所述的“ C_{1-4} 烷基”指上述实例中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

[0136] 本发明所述“羟基 C_{1-6} 烷基”指一至多个羟基取代 C_{1-6} 烷基所衍生的基团, 包括甲醇、乙醇、乙二醇、正丙醇、异丙醇、丙三醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-甲基-1,2-二丙醇、戊醇、1,2-戊二醇、2-甲基-2-丁醇、己醇等, 所述“ C_{1-6} 烷基”如前文所定义。

[0137] 本发明所述的“ C_{3-8} 环烷基”为含有 3-8 个碳原子的环状烷基, 具体实例包括但不限于: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、1-戊基环丙基、1,2-二乙基环丁基、1-甲基环丁基、1-丁基环丁基、1,3-二甲基环丁基、1-甲基环戊基、1-丁基环戊基、1-甲基环己基、1-乙基环戊基等。

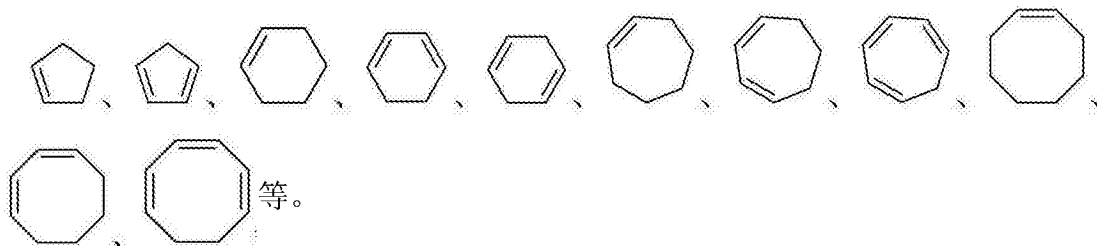
[0138] 本发明所述的“ C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基”为一个至多个 C_{3-8} 环烷基取代 C_{1-6} 烷基所衍生的基团, 所述“ C_{3-8} 环烷基”、“ C_{1-6} 烷基”如前文所定义。

[0139] 本发明所述的“卤代 C_{1-6} 烷基”指一至多个“卤素”原子取代“ C_{1-6} 烷基”所衍生的基团, 所述“卤素”和“ C_{1-6} 烷基”如前文所定义。

[0140] 本发明所述的“ C_{2-6} 烯基”是指含有双键的碳原子数为 2-6 的直链或支链的烯基, 具体实例包括但不限于: 乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,4-二甲基-2-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基、1-乙基-2-甲基-2-丙烯基、1,3-丁二烯基、

1, 4- 戊二烯基、1, 4- 己二烯基、1, 3, 5- 己三烯基等。

[0141] 本发明所述的“ C_{5-8} 环烯基”指碳原子数为 5-8 的环状烯基，其双键位于环内，具体实例包括但不限于：



[0142] 本发明所述的“ C_{2-6} 炔基”是指含有三键的碳原子数为 2-6 的直链或支链的炔基，具体实例包括但不限于：乙炔基、1- 丙炔基、2- 丙炔基、1- 丁炔基、2- 丁炔基、3- 丁炔基、1- 甲基-2- 丙炔基、1- 戊炔基、2- 戊炔基、3- 戊炔基、4- 戊炔基、1- 甲基-2- 丁炔基、1- 甲基-3- 丁炔基、2- 甲基-3- 丁炔基、1, 1- 二甲基-2- 丙炔基、1- 乙基-2- 丙炔基、1- 己炔基、2- 己炔基、3- 己炔基、4- 己炔基、5- 己炔基、1- 甲基-2- 戊炔基、1- 甲基-3- 戊炔基、1- 甲基-4- 戊炔基、2- 甲基-3- 戊炔基、2- 甲基-4- 戊炔基、3- 甲基-4- 戊炔基、4- 甲基-2- 戊炔基、1, 1- 二甲基-2- 丁炔基、1, 1- 二甲基-3- 丁炔基、1, 2- 二甲基-3- 丁炔基、2, 2- 二甲基-3- 丁炔基、1- 乙基-2- 丁炔基、1- 乙基-3- 丁炔基、2- 乙基-3- 丁炔基、1- 乙基-1- 甲基-2- 丙炔基等。

[0143] 本发明所述的“ C_{1-6} 烷氧基”指“ C_{1-6} 烷基”通过氧原子与其他结构相连接的基团，如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、异丙基氧基、丁基氧基、异丁基氧基、叔丁基氧基、仲丁基氧基、戊基氧基、新戊基氧基、己基氧基等。

[0144] 本发明所述的“卤代 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基”为一个或多个卤代 C_{3-8} 环烷基取代 C_{1-6} 烷基所衍生的基团，所述“ C_{3-8} 环烷基”、“ C_{1-6} 烷基”如前文所定义。

[0145] 本发明所述的“卤代 C_{1-6} 烷氧基”指一至多个“卤素”原子取代“ C_{1-6} 烷氧基”所衍生的基团，所述“卤素”和“ C_{1-6} 烷氧基”如前文所定义。

[0146] 本发明所述的“ C_{1-6} 烷硫基”是指 C_{1-6} 烷基通过硫原子 (-S-) 与其它部分相连接所衍生的基团，即 C_{1-6} 烷基-S-，所述“ C_{1-6} 烷基”如前文所述。

[0147] 本发明所述的“ C_{3-8} 环烷基硫基”指 C_{3-8} 环烷基通过硫原子 (-S-) 与其它部分相连接所衍生的基团，即 C_{3-8} 环烷基-S-，所述“ C_{3-8} 环烷基”如前文所述。

[0148] 本发明所述的“ C_{1-6} 烷基胺基”指一个 C_{1-6} 烷基取代氨基中的一个氢原子所衍生的基团，即 C_{1-6} 烷基-NH-，所述“ C_{1-6} 烷基”如前文所述。本发明所述的“ C_{1-4} 烷基胺基”指上述实例中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

[0149] 本发明所述的“二 (C_{1-6} 烷基) 胺基”指两个 C_{1-6} 烷基分别取代氨基中的两个氢原子所衍生的基团，即 $(C_{1-6}烷基)_2-N-$ ，所述“ C_{1-6} 烷基”如前文所述。本发明所述的“二 (C_{1-4} 烷基) 胺基”指上述实例中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

[0150] 本发明所述的“ C_{1-6} 烷基胺基甲酰基”指 C_{1-6} 烷基胺基通过羰基 -C(O)- 与其它部分相连接所衍生的基团，即 $(C_{1-6}烷基)NHC(O)-$ ，所述“ C_{1-6} 烷基”如前文所述。

[0151] 本发明所述的“ C_{1-6} 烷基酰胺基”指 C_{1-6} 烷基通过酰胺基 -C(O)NH- 与其它部分相连接所衍生的基团，即 $(C_{1-6}烷基)C(O)NH-$ ，所述“ C_{1-6} 烷基”如前文所述。本发明所述的“ C_{1-4}

烷基酰胺基”指上述实例中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

[0152] 本发明所述的“二(C₁₋₆烷基)胺基甲酰基”指二(C₁₋₆烷基)胺基通过羰基 -C(O)- 与其它部分相连接所衍生的基团,即(C₁₋₆烷基)₂NC(O)-,所述“二(C₁₋₆烷基)胺基”如前文所述。

[0153] 本发明所述的“C₁₋₆烷基羰基”是指 C₁₋₆烷基通过羰基 -C(O)- 与其它部分相连接所衍生的基团,即 C₁₋₆烷基 -C(O)-,所述“C₁₋₆烷基”如前文所述。

[0154] 本发明所述的“C₁₋₆烷基磺酰基”指 C₁₋₆烷基通过磺酰基 (-SO₂-) 与其它部分相连接所衍生的基团,即(C₁₋₆烷基)S(O)₂-,所述“C₁₋₆烷基”如前文所述。

[0155] 本发明所述的“C₁₋₆烷基胺基磺酰基”指以“C₁₋₆烷基 -NHSO₂-”方式连接所衍生的基团,即(C₁₋₆烷基)NHS(O)₂-,所述“C₁₋₆烷基胺基”如前文所述。

[0156] 本发明所述的“C₁₋₆烷基磺酰胺基”指一个 C₁₋₆烷基磺酰基取代氨基中的一个氢原子所衍生的基团,即(C₁₋₆烷基)S(O)₂NH-,所述“C₁₋₆烷基磺酰基”如前文所述。本发明所述的“C₁₋₄烷基磺酰胺基”指上述实例中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

[0157] 本发明所述的“二(C₁₋₆烷基)胺基磺酰基”指二(C₁₋₆烷基)胺基通过磺酰基 -SO₂- 与其它部分相连接所衍生的基团,即(C₁₋₆烷基)₂NS(O)₂-,所述“C₁₋₆烷基”如前文所述。

[0158] 本发明所述的“C₁₋₆烷氧羰基”指 C₁₋₆烷氧基通过 -C(O)- 与其它部分相连接所衍生的基团,即(C₁₋₆烷基)OC(O)-,所述“C₁₋₆烷氧基”如前文所述。

[0159] 本发明所述的“C₁₋₆烷基羰氧基”指 C₁₋₆烷基通过羰氧基 -C(O)O- 与其它部分相连接所衍生的基团,即(C₁₋₆烷基)C(O)O-,所述“C₁₋₆烷基”如前文所述。

[0160] 本发明所述的“6-14 元芳基”是指环原子全部为碳原子的 6-14 元环状芳香基团,包括 6-8 元单环芳基和 8-14 元稠环芳基。

[0161] 6-8 元单环芳基是指全部不饱和的芳基,具体实例包括但不限于:苯基、环辛四烯基等。

[0162] 8-14 元稠环芳基是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的,为全部不饱和的芳香环的稠环基团,包括 8-14 元全部不饱和稠环芳基,具体实例包括但不限于:萘、菲等。

[0163] 所述的“6-10 元芳基”是指环原子为 6-10 元的上述单环芳基或稠环芳基。

[0164] 本发明所述的“苯并 C₃₋₈环烷基”指苯环与 C₃₋₈环烷基彼此共用两个相邻的碳原子所形成部分不饱和的稠环基团,所述“C₃₋₈环烷基”如前文所述。

[0165] 本发明所述的“3-8 元杂环烷基”指 C₃₋₈环烷基中的一至多个碳原子被 S、O、N 或 C(O) 原子取代所衍生的基团,所述“C₃₋₈环烷基”如前文所述。本发明所述的“3-6 元杂环烷基”指上述实例中的含有 3-6 个环原子的具体实例。

[0166] 本发明所述的“苯并 3-8 元杂环烷基”指苯环与 3-8 元杂环烷基彼此共用两个相邻的原子所形成部分不饱和的稠环基团,所述“3-8 元杂环烷基”如前文所述。

[0167] 本发明所述的“5-14 元杂芳基”,是指含有 5-14 个环原子(其中至少含有一个杂原子)的不饱和的具有芳香性的环状基团,包括 5-8 元单杂芳基、6-14 元稠杂芳基,所述的杂原子有氮、氧和硫等,环上的碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代。

[0168] 5-8 元单杂芳基是指芳香性的含有杂原子的环状基团,具体实例包括但不限于

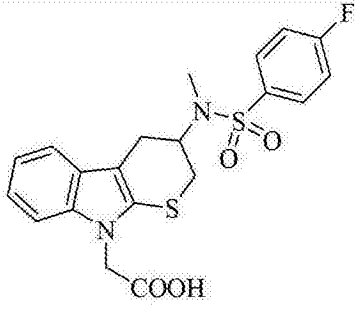
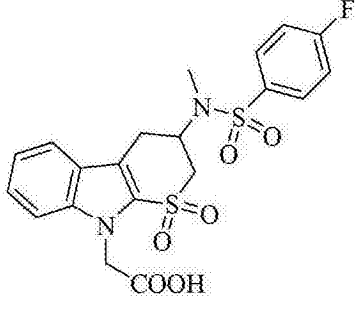
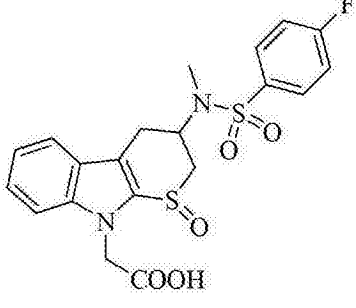
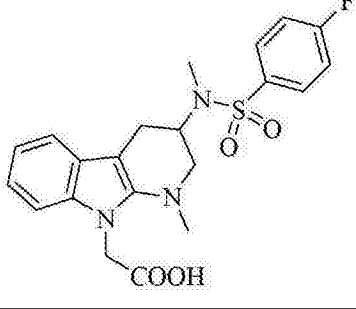
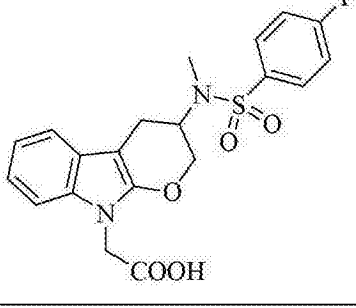
呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、1,4-二氧杂环己二烯基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,2-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、4H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,3,4-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、氧杂环庚三烯基、硫杂环庚三烯基、氮杂环庚三烯基、1,3-二氮杂环庚三烯基、氮杂环辛四烯基等。

[0169] 6-14元稠杂芳基,是指含有6-14个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的不饱和的具有芳香性的稠环结构,具体实例包括但不限于:苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、菲啶基、苯并哒嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、酚嗪基、喋啶基、嘌呤基、蔡啶基等。

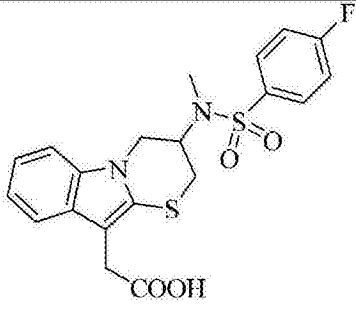
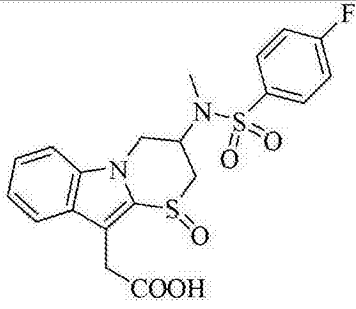
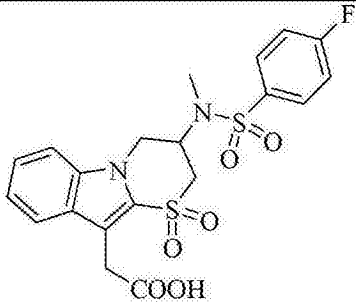
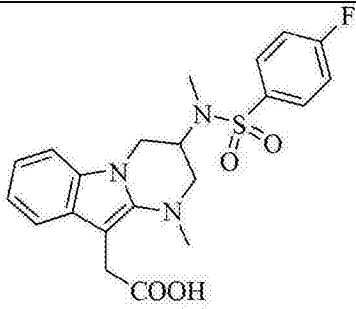
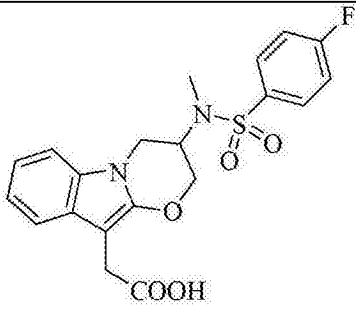
[0170] 本发明所述的“C₁₋₆杂烷基”指C₁₋₆烷基中的一至多个碳原子被S、O、N或C(O)原子替换所衍生的基团,所述“C₁₋₆烷基”如前文所述。

[0171] 本发明优选的化合物:

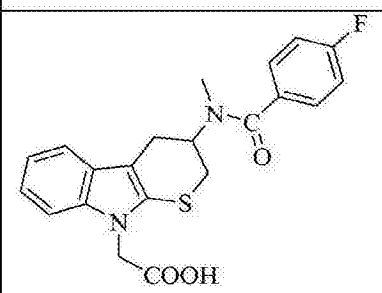
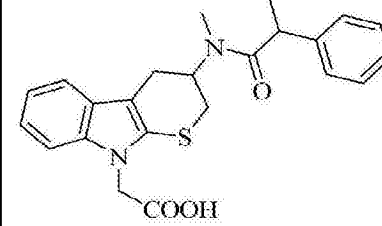
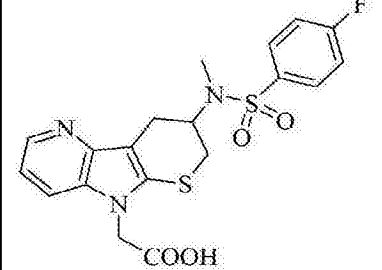
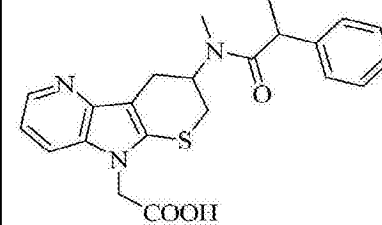
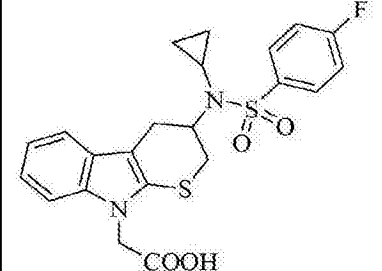
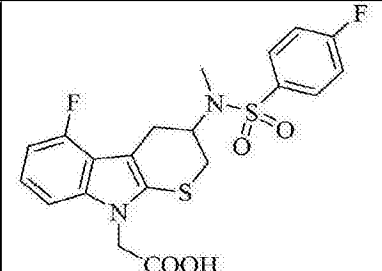
[0172]

化合物	结构式
1	
2	
3	
4	
5	

[0173]

化合物	结构式
6	
7	
8	
9	
10	

[0174]

化合物	结构式
11	
12	
13	
14	
15	
16	

[0175]

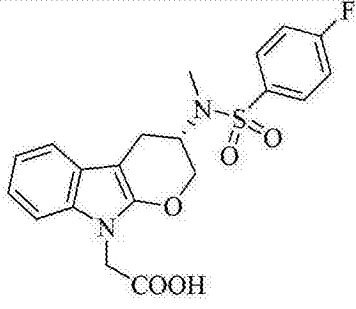
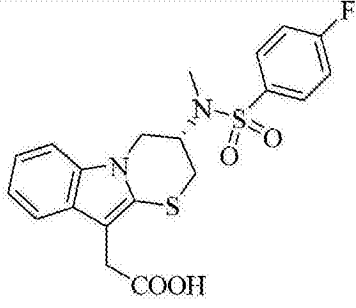
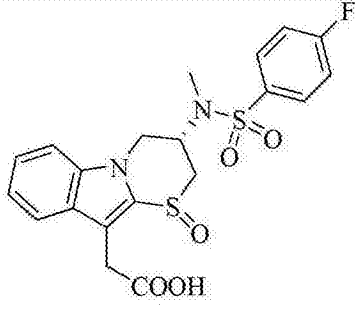
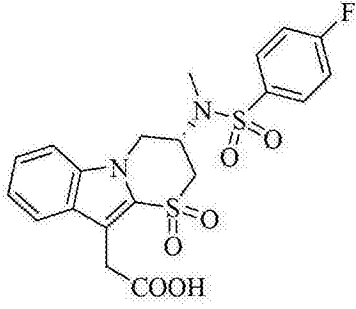
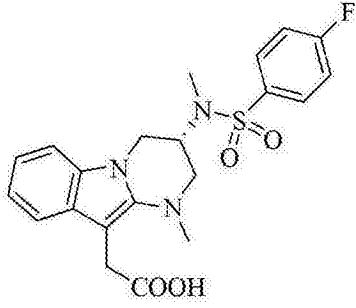
化合物	结构式
17	

[0176] 本发明更优选的化合物：

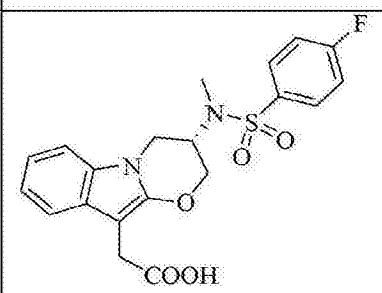
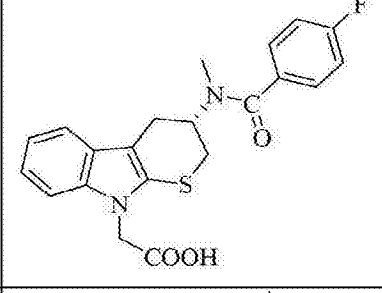
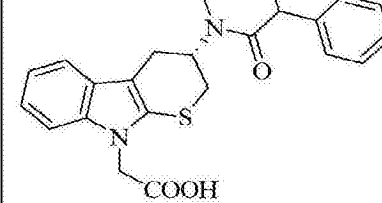
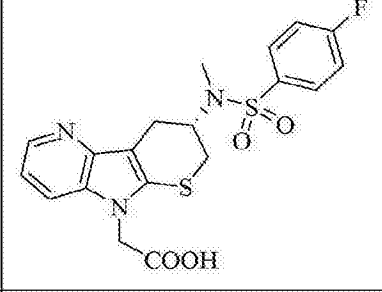
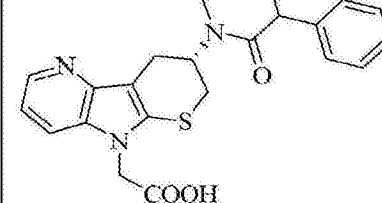
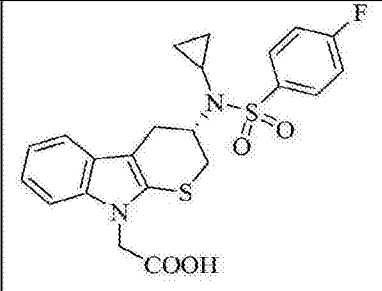
[0177]

化合物	结构式
1	
2	
3	
4	

[0178]

化合物	结构式
5	
6	
7	
8	
9	

[0179]

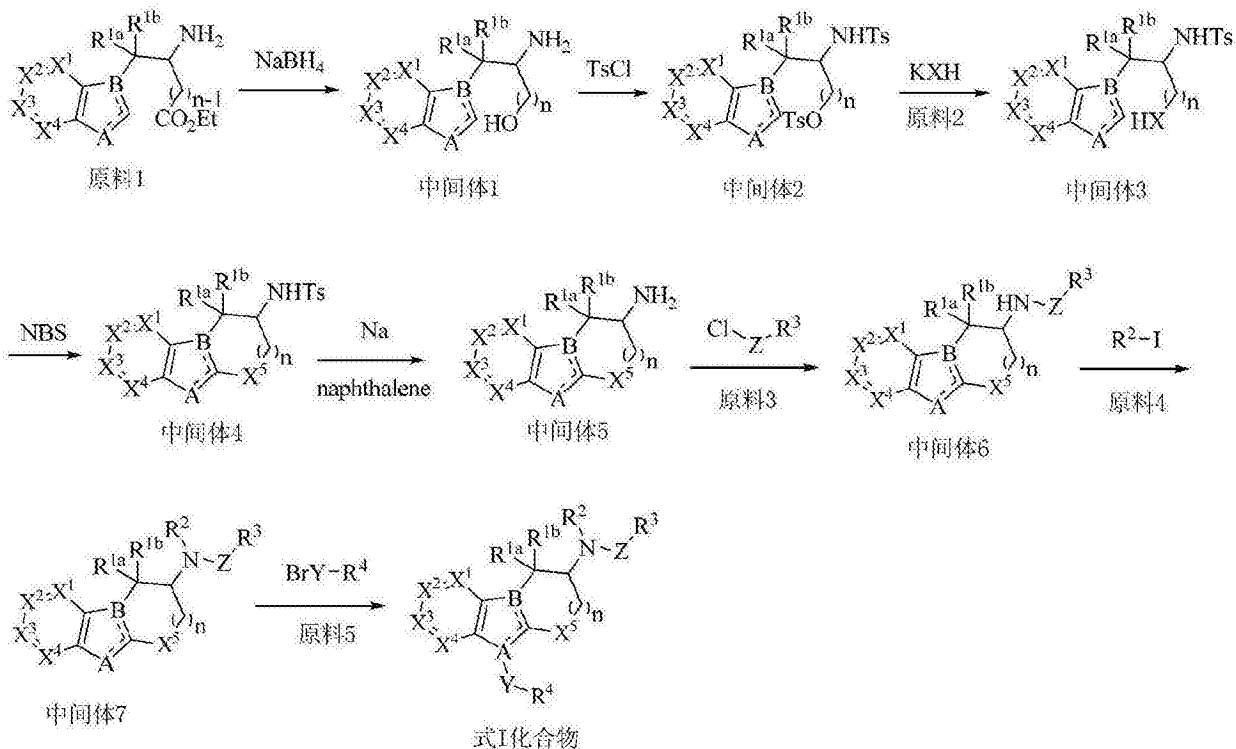
化合物	结构式
10	
11	
12	
13	
14	
15	

[0180]

化合物	结构式
16	
17	

[0181] 本发明的通式 (I) 化合物可以采用下述流程中描述的方法和 / 或本领域普通技术人员已知的其它技术来合成, 但不限于以下方法。

[0182]



[0183] (1) 中间体 1 的制备

[0184] 将 5 当量 NaBH_4 溶于乙醇 - 水中, 然后滴加 1 当量原料 1 的乙醇溶液, 体系加热回流反应数小时。反应完毕将溶剂旋干, 用反相制备色谱纯化, 得到中间体 1。

[0185] (2) 中间体 2 的制备

[0186] 干燥的反应瓶中, 加入 1 当量中间体 1, 以吡啶为溶剂, 加入 2 当量对甲苯磺酰氯,

低温搅拌反应过夜。向体系中加入冰水,用稀盐酸调节至中性,乙酸乙酯萃取,将有机相旋干,柱层析,得到中间体 2。

[0187] (3) 中间体 3 的制备

[0188] 将 1 当量中间体 2, 2 当量原料 2, 加入到 DMF 中, 低温反应数小时。将溶剂旋干, 直接用于下一步反应。

[0189] (4) 中间体 4 的制备

[0190] 将 1 当量中间体 3 溶于二氯甲烷和环氧丙烷, 2 小时内在低温条件下缓慢加入溶有 1.2 当量 NBS 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕, 低温条件下继续反应然后缓慢将体系升温。向体系中加入四氢呋喃稀释, 加入 10% 的 NaOH 溶液调节至碱性。分出有机相, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 浓缩得到中间体 4。

[0191] (5) 中间体 5 的制备

[0192] 将约 5 当量萘加入到干燥的 THF 中, 加入 5 当量金属 Na, 室温搅拌反应, 将 1 当量中间体 4 的 THF 溶液滴加到体系中, 反应数小时。加水淬灭, 加入稀盐酸酸化, 乙酸乙酯洗涤水相, 弃去有机相。水相中加入氢氧化钠调节至碱性, 乙酸乙酯萃取干燥, 旋干, 制备色谱分离得到中间体 5。

[0193] (6) 中间体 6 的制备

[0194] 干燥的反应瓶中, 加入二氯甲烷, 1 当量中间体 5, 2 当量原料 3, 以吡啶为碱, 冰浴下反应数小时。加冰水淬灭, 碳酸氢钠调节至碱性, 乙酸乙酯萃取。浓缩有机相, 制备色谱纯化得到中间体 6。

[0195] (7) 中间体 7 的制备

[0196] 干燥的反应瓶中, 将 1 当量中间体 6 溶于 DMF, 加入 1.5 当量无机碱例如 K_2CO_3 , 冰浴下缓慢加入 1.2 当量原料 4, TLC 监测反应结束。向体系中加入水, 乙酸乙酯萃取, 水洗涤, 干燥, 制备色谱分离得到中间体 7。

[0197] (8) 式 I 化合物的制备

[0198] 干燥的反应瓶中, 将 1 当量中间体 7 溶于 DMF, 加入 2 当量无机碱例如碳酸铯, 2 当量原料 5, 室温过夜反应。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 水洗涤有机相, 干燥, 旋干, 制备色谱分离得到式 I 化合物。

[0199] 上反应方程式中的 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 A 、 B 、 Y 、 Z 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 如前文所定义。

[0200] 本发明所述立体异构体包括所有旋光异构体、非对映异构体、几何异构体和互变异构体, 式 (I) 的化合物包含一种或多种不对称中心, 并由此能够作为消旋体和外消旋混合物、单对映体、非对映异构体混合物和单非对映异构体混合物存在。一些本发明描述的化合物包含烯烃双键, 并且除非特别指明, 意在包括 E 几何异构体和 Z 几何异构体。一些本发明描述的化合物可以存在不同的氢连接点, 被称为互变异构体。此实例可以为酮及其烯醇形式, 称为酮-烯醇互变异构体。式 (I) 的化合物包括单个互变异构体及其混合物。本发明意在包含式 (I) 的化合物所有此类异构形式。所述异构体可以通过标准分离技术和立体化学控制合成获得充分纯度异构体。

[0201] 本发明上述任一化合物药学上可接受的盐包括碱金属盐, 如钠盐、钾盐、锂盐等; 碱土金属盐, 如钙盐、镁盐等; 其他金属盐, 如铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐、钴盐等; 无机碱

盐,如铵盐;有机碱盐,如叔辛基胺盐、二苄基胺盐、吗啉盐、葡糖胺盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基-苄乙基胺盐、哌嗪盐、四甲基胺盐、三(羟甲基)胺基甲烷盐;当本发明的化合物为碱性时,可以由包括无机酸和有机酸在内的药学上可接受的无毒酸制备盐,此类酸包括:氢卤酸盐,如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等;无机酸盐,如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;低级烷磺酸盐,如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐等;芳基磺酸盐,如苯磺酸盐、对苯磺酸盐等;有机酸盐,如醋酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐等;氨基酸盐,如甘氨酸盐、三甲基甘氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐等。为了避免疑问,可能有一个、两个或三个成盐阳离子,但这取决于羧基官能团的数量以及所述阳离子的价数。对于本领域专业人员来说显而易见的是,本发明化合物的药学上可接受的盐可以在该化合物的游离羧基处等形成,可以通过常规方法制得。

[0202] 本发明所述的“药物制剂”,是指包括含有活性成分,即本发明式(I)化合物,其药学上可接受的盐或其立体异构体与一种或多种药用载体制成临床上使用的常规药物制剂,可以口服或肠胃外给药等方式施用于需要这种治疗的患者。如口服制剂(如片剂、颗粒、胶囊、糖浆等)、注射剂、吸入剂、舌下给药制剂、油膏、洗剂、鼻用制剂、喷雾剂、经皮吸收制剂、直肠给药制剂、软膏剂或凝胶剂等。这些制剂可以通过常规方法,添加药用载体如赋形剂、黏合剂、增湿剂、崩解剂、增稠剂等制备而成。

[0203] 本发明还提供了通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体在制备治疗和/或预防与CRTH2活性相关的疾病的药物中的应用,与CRTH2活性相关的疾病选自哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮炎、过敏性结膜炎、Churg-Strauss综合症、鼻窦炎、嗜碱性白血病、慢性风疹、嗜碱性白细胞增多、牛皮癣、湿疹、炎症性的肠疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、关节炎或慢性阻塞性肺病。

[0204] 本发明所述的“治疗”,是指减轻、改善、消除或减少与疾病或病症相关的征兆和症状。

[0205] 本发明所述的“预防”,是指防止或延迟疾病或病症的发生或发展、或者防止或延迟与此疾病或病症相关的征兆或症状。

[0206] 本发明还提供了包含通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体和一种或多种治疗活性物质的药物组合物,所述治疗活性物质选自TNF- α 抑制剂、COX-1/COX-2抑制剂、COX-2抑制剂、糖皮质激素、白介素的灭活抗体、趋化因子受体调节剂、组胺H1受体拮抗剂/抗组胺剂、白三烯D4受体拮抗剂、白三烯拮抗剂、LTD4拮抗剂、VLA-4拮抗剂、皮质类固醇、皮质类固醇类似物、 β 2-激动剂、茶碱、白三烯生物合成抑制剂、环氧酶-2抑制剂、磷酸二酯酶IV型抑制剂、阿片类镇痛药、抗凝血剂、 β -阻断剂、 β -肾上腺素能激动剂、血管紧张素转化酶抑制剂或HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0207] 以下通过体外药理活性实验进一步阐述本发明化合物的有益效果,但不应将此理解为本发明的化合物仅具有下列有益效果。

[0208] 实验例1 本发明化合物的体外药理活性

[0209] 供试品:

[0210] 本发明化合物,按照实施例方法制备;

[0211] 对照药：雷马曲班：市购，杭州瑞德化工有限公司。

[0212] 实验方法：本实验通过钙流检测方法完成。实验方法如下：

[0213] 准确称取供试品，加入 DMSO 溶解，充分混匀，配成 50mM。然后用 pH7.4 的 20mM 的 HEPES（羟乙基哌嗪乙硫磺酸）缓冲液稀释到 50 μ M，化合物最高浓度为 10000nM，再 3 倍一系列稀释，连续稀释 10 个浓度，备用。

[0214] FLIPR 检测（实时荧光成像分析）

[0215] 在 384 黑色微孔板中加入 20 μ l 含 20000 个 CHO-K1/CRTH2/G $_{\alpha 15}$ 细胞溶液，37 $^{\circ}$ C，5%CO $_2$ 孵育 18h 后加入 20 μ l FLIPR $^{\text{®}}$ Calcium4assay kit（试剂盒）中的染色剂，再加入 10 μ l 化合物溶液，然后 37 $^{\circ}$ C 孵育 60min，室温孵育 15min。在 20 秒内加入激动剂 PGD $_2$ （前列腺素 D2）EC $_{80}$ 浓度下的 PGD $_2$ HEPES 缓冲液，检测 21-120 秒的荧光值。

[0216] 数据处理

[0217] Δ RFU（相对荧光强度）=21-120 秒的最大的荧光值减去 1-20 秒的荧光值的平均值。

[0218] 抑制率 = $\{1 - (\Delta \text{RFU}_{\text{化合物}} - \Delta \text{RFU}_{\text{背景}}) / (\Delta \text{RFU}_{\text{激动剂对照}} - \Delta \text{RFU}_{\text{背景}})\} \times 100$

[0219] 根据抑制率计算每个化合物的 IC $_{50}$ 值（即阻断 PGD $_2$ 在 EC $_{80}$ 浓度下所诱导 CRTH2 受体活化 50% 所需要的待测化合物的浓度）。

[0220] 实验结果和结论：

[0221] 表 1 本发明化合物对 CRTH2 的拮抗作用

[0222]

供试品	IC $_{50}$ (nM)
雷马曲班	10300
化合物 1	3.4
化合物 12	9.54

[0223] 由上表对比结果可知，本申请化合物对 CRTH2 受体的拮抗作用远好于雷马曲班，具有突出的实质性特点和显著的进步。

[0224] 实验例 2 体内药理活性测定（口服给药）

[0225] 供试品本发明化合物，按照实施例方法制备。

[0226] 实验方法本实验通过 OVA 诱导小鼠哮喘模型验证化合物对小鼠哮喘的治疗作用。

[0227] 雌性 BALB/c 小鼠适应环境后，按体重随机分为空白对照组、模型组及给药组。动物分组、给药剂量及给药体积详见表 2。模型组和给药组于第 1、14 天腹腔注射 OVA（卵清蛋白）溶液（含 20 μ g OVA 和 2mg 硫酸铝钾）0.1mL/ 只致敏，空白对照组注射 PBS（磷酸缓冲液）。第 28、29、30 天连续雾化吸入 1%OVA 激发 30min，空白对照组用 PBS 替代。第 27、28、29、30、31 天，动物口服给药及溶媒。空白对照组每天于吸入 PBS 前 1h 和吸入后 7h 给溶媒 2 次；模型组每天于吸入 OVA 激发前 1h 和激发后 7h 给溶媒 2 次；给药组每天于吸入 OVA 激发前 1h 和激发后 7h 给药 2 次。第 32 天，动物被处死，立即用 0.5mL PBS（含 1%FBS）经支气管灌洗肺部，再重复灌洗 2 次，合并灌洗液，离心，细胞以 1.5mL PBS（含 1%FBS）重悬。支气管肺泡灌洗液细胞计数。

[0228] 表 2 动物给药表

[0229]

组别	动物	体积 (mL/kg)	剂量 (mg/kg)	给药次数
空白对照	8	10	溶媒	bid
模型	8	10	溶媒	bid
化合物 1	8	10	30	bid

[0230] 表 3 口服给药对 OVA 诱导的 BALB/c 小鼠哮喘模型肺泡灌洗液细胞总数及分类的影响 ($\times 10^4/\text{ml}$) (Mean \pm SEM)

[0231]

组别	白细胞总数	嗜酸性细胞	巨噬细胞	淋巴细胞	中性粒细胞
空白对照	47.63 \pm 5.99	12.91 \pm 2.11	32.83 \pm 3.75	1.21 \pm 0.65	0.67 \pm 0.17
模型	214.97 \pm 16.55 ^{###}	140.78 \pm 14.41 ^{###}	50.94 \pm 5.97 [#]	8.56 \pm 2.91 [#]	14.69 \pm 4.05 ^{###}
化合物 1	156.66 \pm 9.84 ^{**}	75.63 \pm 7.31 ^{**}	75.23 \pm 5.65 [*]	3.02 \pm 0.75	4.78 \pm 1.75 ^{**}

[0232] [#]p<0.05, ^{###}p<0.01, 模型组与空白对照组比较; ^{*}p<0.05, ^{**}p<0.01, 化合物组与模型组比较。

[0233] 结论:由表 3 可见,本申请化合物可显著减少白细胞总数,尤其可显著减少嗜酸性细胞的数目,对 OVA 诱导的小鼠哮喘炎症有很好的治疗作用。

[0234] 实验例 3 大鼠 PK 评价试验

[0235] 1. 实验设计

[0236]

动物数量	性别	给药途径	采血时间点	生物样品类型
3	雄	静推给药 (IV)	0min, 5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h	血浆

[0237] 2. 供试品

[0238] 对照药 MK-7246, 结构式如背景技术中描述, 自制;

[0239] 本发明化合物, 按照实施例方法制备, 用合适溶媒溶解。

[0240] 3. 设备

[0241] 仪器设备: API4000LC-MS/MS

[0242] 色谱柱: Agilent XDB C₁₈ (2.1 \times 50mm, 5 μ m)

[0243] 4. 血液采集

[0244] 大鼠血液采集: 固定动物, 每个时间点前 10min 用水浴锅加热尾部, 通过尾静脉采集 100 μ l 左右的血液, 血液采集后放置到含有肝素钠抗凝管中。血液样品在 4 $^{\circ}$ C 条件下 8000rpm 离心 6min 得到血浆样品, 血浆必需在血液采集后的 30min 内制备。血浆测试前存放在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱内。

[0245] 5. 实验方法

[0246] (1) 从冰箱中取出待测样品 (-80 $^{\circ}$ C), 室温自然融化后涡旋 5min;

[0247] (2) 精密移取 20 μ l 样品至 1.5ml 离心管中;

[0248] (3) 加入 200 μ l 内标溶液；

[0249] (4) 涡旋 5min 后, 离心 5min (12000 转 / 分钟)；

[0250] (5) 精密移取 60 μ l 上清液加入 140 μ l 水, 涡旋 5min, 通过 LC-MS/MS 进样分析。

[0251] 6. 数据处理方法

[0252] 受试物(血浆样品)浓度使用 AB SCIEX (上海爱博才思分析仪器贸易有限公司)公司的 Analyst1.5.1 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数 (Analyst1.5.1 直接输出的不用计算), PK 参数采用 Pharsight Phoenix6.1 软件计算。

[0253] 7. 实验结果与结论

[0254] 表 4 本发明化合物在 SD 大鼠体内的半衰期结果

[0255]

化合物	剂量	$t_{1/2}$ (h)
	mg/kg	IV
MK-7246	单独给药 1	5.60
化合物 1	单独给药 2	8.25

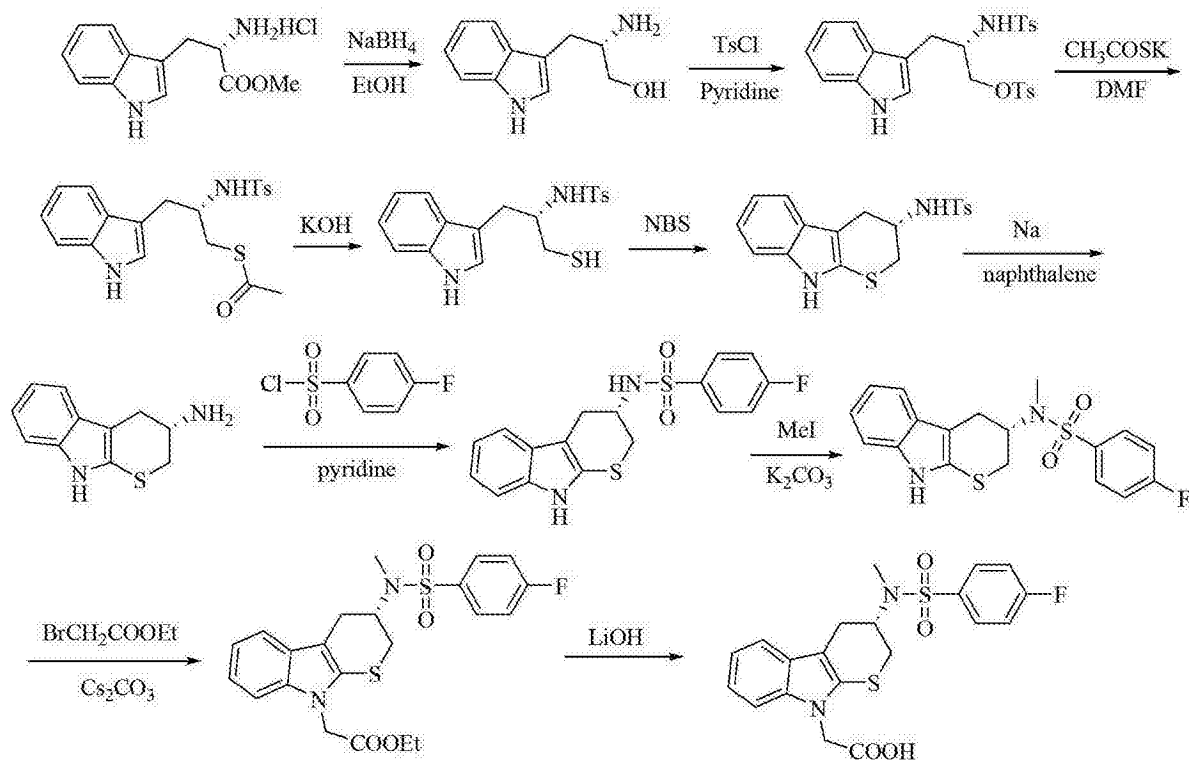
[0256] 结论:与 MK-7246 相比,在大鼠体内通过 IV 的方式测定的本发明化合物半衰期比 MK-7246 长,药理活性持续时间长,可以更好的用于治疗与 CRTH2 活性相关的疾病,具有更好的临床应用前景。

具体实施方式

[0257] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

[0258] 实施例 1(S)-2-[3-(4-氟 -N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶 -9(2H)-基]乙酸(化合物 1)的制备

[0259]



[0260] (1) (S)-2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烷-1-醇的制备

[0261] 将4.0g (106mmol) NaBH₄溶于60mL 75%的乙醇中,然后滴加5.0g (19.6mmol) L-色氨酸甲酯盐酸盐(溶于90mL 75%的乙醇中),体系加热回流反应5小时。反应完毕将溶剂旋干,用反相制备色谱纯化,得到无色油状物1.9g,收率51.0%。

[0262] (2) (S)-3-(1H-吲哚-3-基)-2-(4-甲基苯磺酰氨基)丙基 4-甲基苯磺酸酯的制备

[0263] 干燥的反应瓶中,加入1.64g (8.62mmol) (S)-2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烷-1-醇,15mL 吡啶,3.38g (17.7mmol) 对甲苯磺酰氯,0℃下搅拌反应过夜。向体系中加入冰水,用稀盐酸调节至中性,乙酸乙酯萃取,将有机相旋干,柱层析,得到白色固体2.4g,收率55.8%。

[0264] (3) (S)-S-3-(1H-吲哚-3-基)-2-(4-甲基苯磺酰氨基)丙基硫代乙酸酯的制备

[0265] 将1.9g (3.81mmol) (S)-3-(1H-吲哚-3-基)-2-(4-甲基苯磺酰氨基)丙基 4-甲基苯磺酸酯,866mg (7.58mmol) 硫代乙酸钾,加入到6mL DMF中,70℃反应两小时。将溶剂旋干,直接用于下一步反应。

[0266] (4) (S)-N-[1-(1H-吲哚-3-基)-3-巯基丙烷-2-基]-4-甲基苯磺酰胺的制备

[0267] 将上步得到的(S)-S-3-(1H-吲哚-3-基)-2-(4-甲基苯磺酰氨基)丙基硫代乙酸酯溶于12mL水和3mL乙醇中,加入400mg (7.13mmol) KOH,加热回流反应1小时。冷却,加入稀盐酸酸化,乙酸乙酯萃取,干燥,旋干,所得产物直接用于下一步。

[0268] (5) (S)-4-甲基-N-(2,3,4,9-四氢硫杂吡喃并[2,3-b]吲哚-3-基)苯磺酰胺的制备

[0269] 将上步得到的(S)-N-[1-(1H-吲哚-3-基)-3-巯基丙烷-2-基]-4-甲基苯磺酰胺溶于40mL二氯甲烷,加入20mL环氧丙烷,冷却至-78℃,2小时内缓慢加入溶有812mg (4.56mmol) NBS的二氯甲烷(68mL)溶液,滴加完毕,-78℃下继续反应两小时,之后在

两小时内将体系升温至 0℃。向体系中加入四氢呋喃稀释,加入 10% 的 NaOH 溶液调节至碱性。分出有机相,水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相,浓缩得到淡红色固体 840mg。以上三步收率 61.4%。

[0270] (6) (S)-2,3,4,9-四氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-3-胺制备

[0271] 将 1.38g (10.8mmol) 萘加入到 5mL 干燥的 THF 中,加入 248mg (10.8mmol) 金属 Na, 室温搅拌 2 小时,将 (S)-4-甲基-N-(2,3,4,9-四氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 苯磺酰胺 840mg (2.34mmol) 的 12mL THF 溶液滴加到体系中,反应两小时。加水淬灭,加入稀盐酸酸化,乙酸乙酯洗涤水相,弃去有机相。水相中加入氢氧化钠调节至碱性,乙酸乙酯萃取 4 次,合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,干燥,旋干,制备色谱分离得到 330mg 白色固体,收率 69.2%。(7) (S)-4-氟-N-(2,3,4,9-四氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 苯磺酰胺的制备

[0272] 干燥的反应瓶中,加入 10mL 二氯甲烷,330mg (1.62mmol) (S)-2,3,4,9-四氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-3-胺,623mg (3.20mmol) 对氟苯磺酰氯,256mg (3.24mmol) 吡啶,冰浴下反应 3 小时。加冰水淬灭,碳酸氢钠调节至碱性,乙酸乙酯萃取。浓缩有机相,制备色谱纯化得到 510mg 白色固体,收率 87.0%。

[0273] (8) (S)-4-氟-N-甲基-N-(2,3,4,9-四氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 苯磺酰胺的制备

[0274] 干燥的反应瓶中,加入 490mg (1.35mmol) (S)-4-氟-N-(2,3,4,9-四氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 苯磺酰胺,10mL DMF,279mg (2.02mmol) K_2CO_3 ,冰浴下缓慢加入 250mg (1.76mmol) 碘甲烷,反应两小时,经 TLC 监测反应结束。向体系中加入水,乙酸乙酯萃取,水洗涤,干燥,制备色谱分离得到白色固体 320mg,收率 63.0%。

[0275] (9) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-9(2H)-基] 乙酸乙酯的制备

[0276] 干燥的反应瓶中,加入 320mg (0.85mmol) (S)-4-氟-N-甲基-N-(2,3,4,9-四氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 苯磺酰胺,10mL DMF,553mg (1.70mmol) 碳酸铯,284mg (1.70mmol) 溴乙酸乙酯,室温过夜反应。加水淬灭,乙酸乙酯萃取,水洗涤有机相,干燥,旋干,制备色谱分离得到白色固体 370mg,收率 94.1%。

[0277] (10) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-9(2H)-基] 乙酸(化合物 1) 的制备

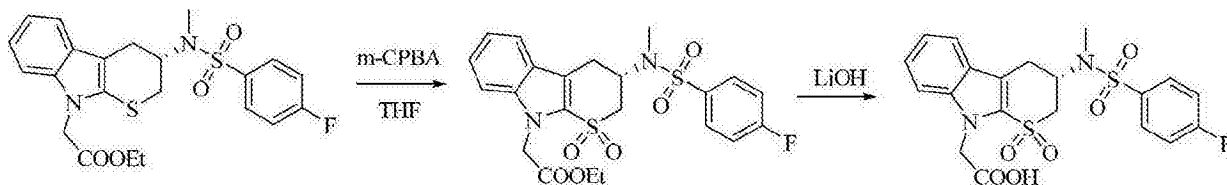
[0278] 在反应瓶中加入 130mg (0.28mmol) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-9(2H)-基] 乙酸乙酯,3mL THF,1mL 甲醇,3mL 水,加入 59mg (1.40mmol) 一水合氢氧化锂,室温搅拌过夜。后处理加水稀释,乙酸乙酯萃取,干燥,旋干,得到白色固体 110mg (0.25mmol),收率 90.4%。

[0279] 分子式: $C_{20}H_{19}FN_2O_4S_2LC-MS(M+H)$: 435.1

[0280] 1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHz) δ : 7.93 (dd, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 2.93 (dd, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.69 (d, 1H), 2.58 (dd, 1H).

[0281] 实施例 2 (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-1,1-二氧代-3,4-二氢硫杂吡喃并 [2,3-b] 吡啶-9(2H)-基] 乙酸(化合物 2) 的制备

[0282]



[0283] (1) [(3S)-3-[[4-(氟苯基)磺酰基](甲基)氨基]-1,1-二氧化-3,4-二氢硫杂吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸乙酯的制备

[0284] 将 230mg (0.50mmol) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢硫杂吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸乙酯溶于 10mL THF 中,冰浴下加入 300mg (1.74mmol) 间氯过氧苯甲酸,0℃下反应两小时,加水稀释,碳酸氢钠中和,乙酸乙酯萃取,浓缩有机相,制备色谱分离得到白色固体 130mg (0.26mmol),收率 52.0%。

[0285] (2) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-1,1-二氧化-3,4-二氢硫杂吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸的制备

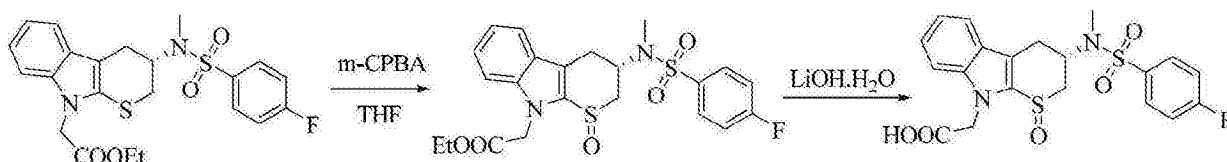
[0286] 在反应瓶中加入 130mg (0.26mmol) [(3S)-3-[[4-(氟苯基)磺酰基](甲基)氨基]-1,1-二氧化-3,4-二氢硫杂吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸乙酯,3mL THF,1mL 甲醇,3mL 水,加入 59mg (1.40mmol) 一水合氢氧化锂,室温搅拌过夜。后处理加水稀释,乙酸乙酯萃取,干燥,旋干,得到白色固体 100mg,收率 82.6%。

[0287] 分子式 : $C_{20}H_{19}FN_2O_6S_2$ LC-MS(M+H) :467.1

[0288] 1H NMR(d_6 -DMSO, 400MHz) δ : 7.95-7.89(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.55-7.46(m, 3H), 7.36(t, 1H), 7.18(t, 1H), 5.12(d, 1H), 4.99(d, 1H), 4.75-4.65(m, 1H), 4.07(t, 1H), 3.12(d, 2H), 2.92(d, 1H), 2.88(s, 3H)。

[0289] 实施例 3 [(3S)-3-[[4-(氟苯基)磺酰基]甲氨基]-1-氧代-3,4-二氢硫代吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸的制备

[0290]



[0291] (1) [(3S)-3-[[4-(氟苯基)磺酰基]甲氨基]-1-氧代-3,4-二氢硫代吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸乙酯的制备

[0292] 将 300mg (0.65mmol) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰基)-3,4-二氢硫代吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸乙酯溶于 10mL THF 中,冰浴下加入 123mg (0.71mmol) 间氯过氧苯甲酸,0℃下反应两小时,加水稀释,碳酸氢钠中和,乙酸乙酯萃取,浓缩有机相,制备色谱分离得到白色固体 290mg (0.61mmol),收率 93.8%。

[0293] (2) [(3S)-3-[[4-(氟苯基)磺酰基]甲氨基]-1-氧代-3,4-二氢硫代吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸的制备

[0294] 在反应瓶中加入 290mg (0.61mmol) [(3S)-3-[[4-(氟苯基)磺酰基]甲氨基]-1-氧代-3,4-二氢硫代吡喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸乙酯,3mL THF,1mL 甲醇,3mL 水,加入 128mg (3.04mmol) 一水合氢氧化锂,室温搅拌过夜。加水稀释,乙酸乙酯萃

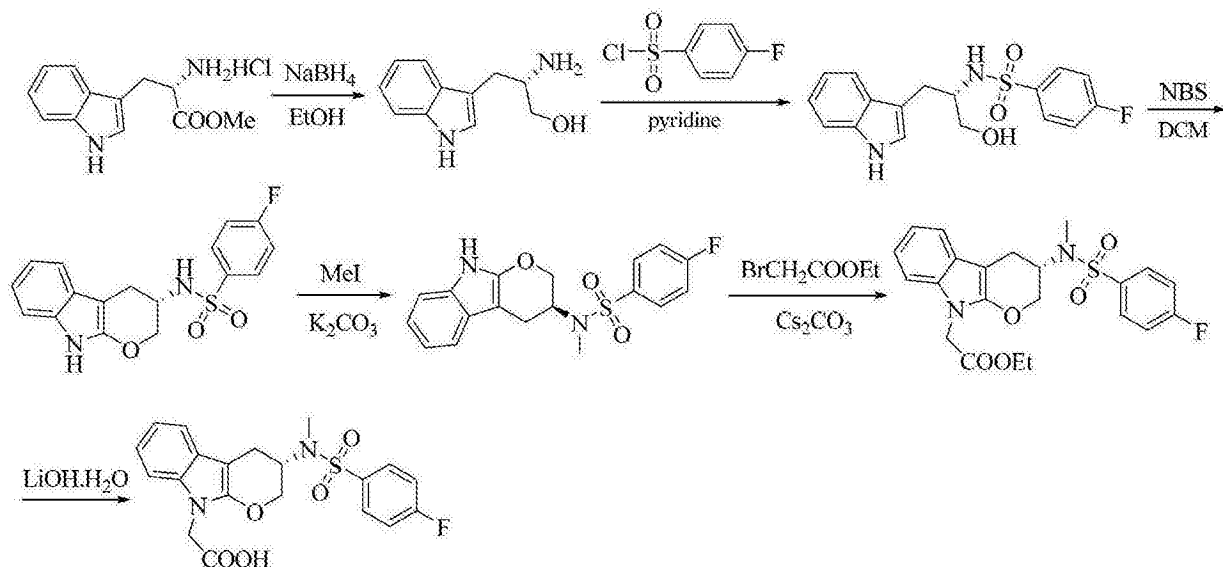
取,干燥,旋干,高压制备色谱分离得到白色固体 70mg,收率 25.5%。

[0295] 分子式 : $C_{20}H_{19}FN_2O_5S_2$ LC-MS (M+H) :451.1

[0296] 1H NMR(d_6 -DMSO, 400MHz) δ : 7.90(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.55-7.44(m, 3H), 7.33(m, 1H), 7.14(t, 1H), 5.35-5.13(m, 1H), 5.06-4.86(m, 2H), 3.19-3.05(m, 2H), 2.95-2.88(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.75(d, 1H)。

[0297] 实施例 4(S)-2-[3-(4-氟 -N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢吡喃并 [2,3-b] 吲哚 -9(2H)-基]乙酸(化合物 5)的制备

[0298]



[0299] (1) (S)-2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烷-1-醇的制备

[0300] 将 10.5g(278mmol)NaBH₄溶于 150mL75%的乙醇中,然后滴加 15.0g(58.9mmol) L-色氨酸甲酯盐酸盐(溶于 300mL75%的乙醇中),体系加热回流反应 5 小时。反应完毕将溶剂旋干,用反相制备色谱纯化,得到白色固体 11.0g,收率 98.1%。

[0301] (2) (S)-4-氟-N-[1-羟基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基]苯磺酰胺的制备

[0302] 干燥的反应瓶中,将 3.0g(15.78mmol)(S)-2-氨基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烷-1-醇溶解于 30mL 二氯甲烷中,依次加入 2.00g(10.28mmol)对氟苯磺酰氯,1.62g(20.48mmol)吡啶,冰浴下反应 3 小时。加冰水淬灭,乙酸乙酯萃取,依次用碳酸氢钠水溶液、水洗涤。浓缩有机相,柱层析得到 1.5g 淡黄色固体,收率 41.9%。

[0303] (3) (S)-4-氟-N-(2,3,4,9-四氢吡喃并[2,3-b]吲哚-3-基)苯磺酰胺的制备

[0304] 将 (S)-4-氟-N-[1-羟基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烷-2-基]苯磺酰胺 1.5g(4.31mmol)溶于 120mL 二氯甲烷,加入 80mL 环氧丙烷,冷却至 -78℃,2 小时内缓慢加入溶有 0.92g(5.17mmol)NBS 的二氯甲烷(50mL)溶液,滴加完毕,-78℃下继续反应两小时,之后在两小时内将体系升温至 0℃。向体系中加入四氢呋喃稀释,加入 10%的 NaOH 溶液调节至碱性。分出有机相,水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相,浓缩得到白色固体 600mg,收率 40.1%。

[0305] (4) (S)-4-氟-N-甲基-N-(2,3,4,9-四氢吡喃并[2,3-b]吲哚-3-基)苯磺酰胺的制备

[0306] 干燥的反应瓶中,加入 400mg(1.15mmol)(S)-4-氟-N-(2,3,4,9-四氢吡喃

并 [2,3-b] 吡啶 -3-基) 苯磺酰胺, 8mL DMF, 480mg (3.47mmol) K_2CO_3 , 冰浴下缓慢加入 181mg (1.28mmol) 碘甲烷, 反应两小时, 经 TLC 监测反应结束。向体系中加入水, 乙酸乙酯萃取, 水洗涤, 干燥, 浓缩得到白色固体 320mg, 收率 77.4%。

[0307] (5) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢吡喃并 [2,3-b] 吡啶 -9(2H)-基] 乙酸乙酯的制备

[0308] 干燥的反应瓶中, 加入 320mg (0.89mmol) (S)-4-氟-N-甲基-N-(2,3,4,9-四氢吡喃并 [2,3-b] 吡啶 -3-基) 苯磺酰胺, 8mL DMF, 850mg (2.61mmol) 碳酸铯, 296mg (1.77mmol) 溴乙酸乙酯, 室温过夜反应。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 水洗涤有机相, 干燥, 旋干, 柱层析得到白色固体 280mg, 收率 70.8%。

[0309] (6) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢吡喃并 [2,3-b] 吡啶 -9(2H)-基] 乙酸的制备

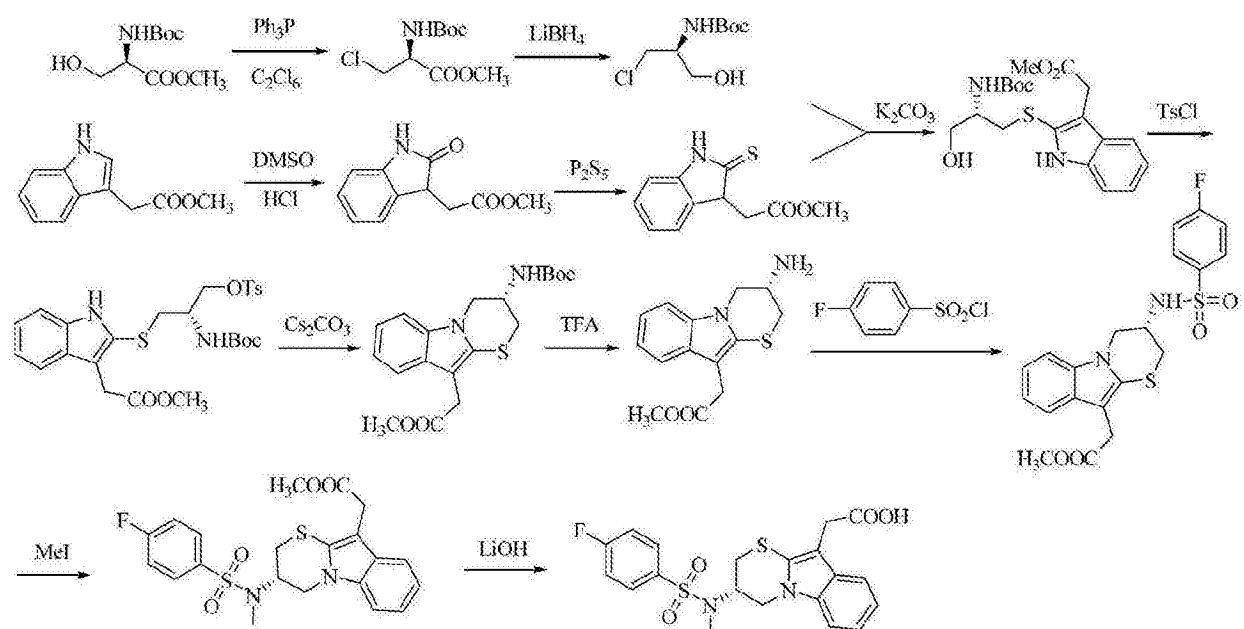
[0310] 在反应瓶中加入 280mg (0.63mmol) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢吡喃并 [2,3-b] 吡啶 -9(2H)-基] 乙酸乙酯, 15mL THF, 15mL 水, 加入 106mg (2.52mmol) 一水合氢氧化锂, 室温搅拌 3 小时。冷却, 用 1N HCl 调节 pH 约为 6, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 旋干, 得到白色固体 180mg, 收率 68.3%。

[0311] 分子式: $C_{20}H_{19}FN_2O_5S$ LC-MS (M+H): 419.1

[0312] 1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHz) δ : 7.94 (dd, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.20 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.66 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H)。

[0313] 实施例 5 (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰氨基)-3,4-二氢-2H-[1,3] 噻嗪并 [3,2-a] 吡啶 -10-基]-乙酸 (化合物 6) 的制备

[0314]



[0315] (1) (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-氯丙酸甲酯的制备

[0316] 干燥的反应器中, 加入 (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丙酸甲酯 (10.0g, 45.6mmol), 100mL 二氯甲烷溶解, 室温下缓慢加入溶有三苯基膦 (13.2g, 50.3mmol) 和六

氯乙烷(11.96g, 50.5mmol)的二氯甲烷溶液,滴加完毕后,室温反应2h,加入碳酸氢钠水溶液,分出有机相,饱和食盐水洗一次,硫酸钠干燥,浓缩,柱层析,得到白色固体5.8g,收率53.5%。

[0317] (2) (S)-1-氯-3-羟基丙烷-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0318] 干燥的反应瓶中,加入(S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-氯丙酸甲酯(5.13g, 21.6mmol), 5mL四氢呋喃, 15mL甲醇, 低温下分批加入硼氢化锂(0.54g, 24.8mmol), 之后缓慢升温至30℃反应过夜, 加入饱和氯化铵溶液, 搅拌0.5h, 旋除溶剂, 水层乙醚萃取三次, 合并, 干燥, 浓缩, 柱层析, 得到白色固体3.8g, 收率83.8%。

[0319] (3) 2-(2-氧代吡啶啉-3-基)乙酸甲酯的制备

[0320] 将2-(1H-吡啶-3-基)乙酸甲酯(8g, 42.3mmol)溶于DMSO(30mL, 0.423mol)中, 冰浴下缓慢滴加浓盐酸(60mL), 低温下反应一个小时, 缓慢加水稀释, 乙酸乙酯萃取三次, 合并, 干燥, 浓缩, 粗品经柱层析得到浅黄色固体7.1g, 收率81.8%。

[0321] (4) 2-(2-硫代吡啶啉-3-基)乙酸甲酯的制备

[0322] 将2-(2-氧代吡啶啉-3-基)乙酸甲酯(4.1g, 20.0mmol)和五硫化二磷(2.6g, 11.7mmol)加入到10mL吡啶中, 氮气保护下升温至120℃反应4小时, 降至室温后加入到含有20mL浓盐酸的冰水中, 搅拌, 过滤, 滤饼水洗, 干燥, 甲醇重结晶得到类白色固体2.8g, 收率63.3%。(5) (S)-2-[2-[2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丙硫基]-1H-吡啶-3-基]乙酸甲酯的制备

[0323] 干燥的反应瓶中, 加入(S)-1-氯-3-羟基丙烷-2-基氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 9.54mmol), 2-(2-硫代吡啶啉-3-基)乙酸甲酯(1.76g, 7.95mmol), 碳酸钾(2.2g, 15.9mmol), 10mL丙酮, 氮气保护下室温反应3小时, 滤去剩余碳酸钾, 滤液浓缩, 过柱层析得到棕红色油状物1.56g, 收率49.7%。

[0324] (6) (S)-2-[2-[2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(对甲基苯磺酰氧基)丙硫基]-1H-吡啶-3-基]乙酸甲酯的制备

[0325] 将(S)-2-[2-[2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丙硫基]-1H-吡啶-3-基]乙酸甲酯(0.51g, 1.29mmol)和对甲苯磺酰氯(0.288g, 1.51mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 滴加三乙胺(0.27mL, 1.94mmol), 室温下反应过夜, 加入饱和碳酸氢钠溶液搅拌, 分出有机相, 饱和氯化钠洗一次, 干燥浓缩得油状物0.70g, 收率99.2%。

[0326] (7) (S)-2-[3-(叔丁氧羰基氨基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]乙酸甲酯的制备

[0327] 将(S)-2-[2-[2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(对甲基苯磺酰氧基)丙硫基]-1H-吡啶-3-基]乙酸甲酯(0.70g, 1.28mmol)和碳酸铯(0.60g, 1.84mmol)加入到3mL DMF中室温下搅拌过夜, 过滤, 加入乙酸乙酯, 饱和食盐水洗三次, 有机相干燥, 浓缩得到黄色油状物0.36g, 收率75%。

[0328] (8) (S)-2-(3-氨基-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基)乙酸甲酯的制备

[0329] 将(S)-2-[3-(叔丁氧羰基氨基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]乙酸甲酯(0.36g, 0.96mmol)溶于3mL二氯甲烷中, 室温下加入(1.54mL, 20.0mmol)三氟乙酸, 室温下反应1小时, 减压浓缩得到浅黄色油状物0.26g, 收率

99%。

[0330] (9) (S)-2-[3-(4-氟苯磺酰胺基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]乙酸甲酯的制备

[0331] 将(S)-2-(3-氨基-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基)乙酸甲酯(0.26g, 0.94mmol)和对氟苯磺酰氯(0.20g, 1.03mmol)溶于3mL二氯甲烷中,低温下滴加(0.44mL, 3.16mmol)三乙胺,室温下反应一个小时,加入饱和碳酸氢钠溶液,分出有机相,水相二氯甲烷萃取三次,合并有机相饱和食盐水洗,干燥,浓缩,柱层析得到0.16g浅黄色油状物,收率39.1%。(10) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰胺基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]-乙酸甲酯的制备

[0332] 将(S)-2-[3-(4-氟苯磺酰胺基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]乙酸甲酯(0.39g, 0.898mmol)溶于3mL DMF中,加入碳酸钾(186mg, 1.35mmol),搅拌十分钟后滴加碘甲烷(153mg, 1.08mmol),室温避光反应一小时,加水,乙酯萃取三次,饱和食盐水洗一次,有机相干燥浓缩,柱层析,得到浅黄色油状物330mg,收率82%。

[0333] (11) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰胺基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]-乙酸的制备

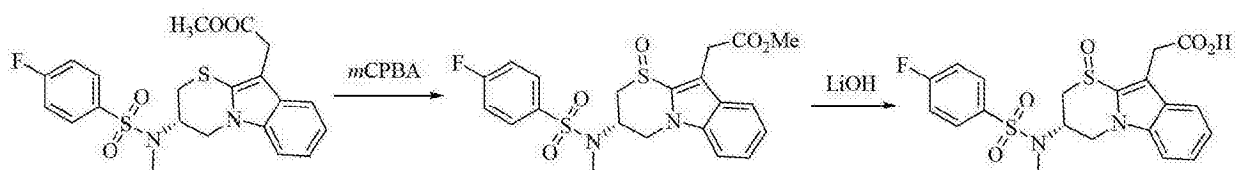
[0334] 将(S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰胺基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]-乙酸甲酯(140mg, 0.312mmol)溶于5mL甲醇和1mL四氢呋喃的混合液中,滴加氢氧化锂水溶液(2N, 0.45mL, 0.90mmol),室温下反应过夜,稀盐酸调pH到5左右,析出白色固体,过滤,滤饼少量甲醇洗,干燥,浓缩得白色固体0.10g,收率73.7%。

[0335] 分子式: $C_{20}H_{19}FN_2O_4S_2$ 分子量: 434.1 质谱(M+H): 435.1

[0336] ^1H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.90 (dd, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.20-7.07 (m, 3H), 4.89-4.79 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H)。

[0337] 实施例6 (3S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰胺基)-1-氧代-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]-乙酸(化合物7)的制备

[0338]



[0339] (1) (3S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰胺基)-1-氧代-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]-乙酸甲酯的制备

[0340] 将(S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰胺基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]-乙酸甲酯(0.22g, 0.49mmol)溶于5mL四氢呋喃中,冰水浴下加入间氯过氧苯甲酸(0.10g, 0.58mmol),低温下反应2小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,减压浓缩旋除大部分四氢呋喃,水层乙酸乙酯萃取三次,合并水洗一次,干燥,浓缩,粗品经柱层析得到浅黄色油状物190mg,收率83.3%。

[0341] (2) (3S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰胺基)-1-氧代-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]-乙酸的制备

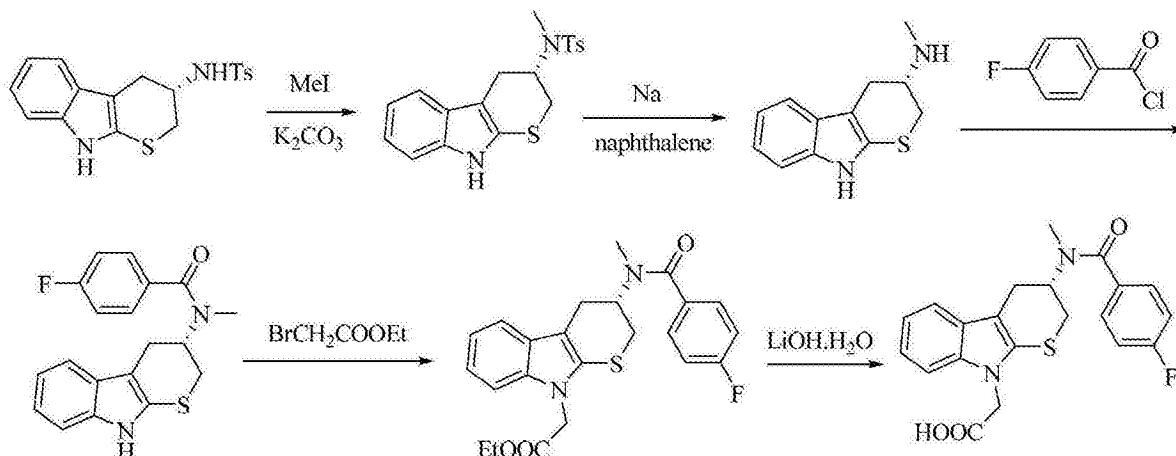
[0342] 将 (3S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯磺酰胺基)-1-氧代-3,4-二氢-2H-[1,3]噻嗪并[3,2-a]吡啶-10-基]-乙酸甲酯 (190mg, 0.41mmol) 溶于 4mL 甲醇和 1mL 四氢呋喃的混合溶液中, 加入氢氧化钾水溶液 (2N, 0.6mL, 1.2mmol) 室温下搅拌反应 2 小时, 加入稀盐酸调 pH 至 5 左右, 搅拌至析出固体, 过滤, 滤饼用水、甲醇分别洗一次, 干燥, 得到白色固体 140mg, 收率 75.6%。

[0343] 分子式: $C_{20}H_{19}FN_2O_5S_2$ 分子量: 450.1 质谱 (M+H): 451.1

[0344] ^1H-NMR (d_6 -DMSO, 400MHz): δ 7.93 (dd, 1.5H), 7.86 (dd, 0.5H), 7.70, 7.67 (two duet, 1H), 7.42, 7.40 (two duet, 1H), 7.32-7.20 (m, 4H), 5.62-5.50 (m, 0.7H), 4.84-4.75 (m, 0.3H), 4.59 (dd, 0.7H), 4.38 (dd, 0.3H), 4.08-3.91 (m, 3H), 3.18-2.84 (m, 2H), 3.02, 2.89 (two singlet, 3H).

[0345] 实施例 7 (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯甲酰胺)-3,4-四氢噻嗪并[2,3-b]吡啶-9(2H)-基]乙酸 (化合物 11) 的制备

[0346]



[0347] (1) (S)-N,4-二甲基-N-(2,3,4,9-四氢噻嗪并[2,3-b]吡啶-3-基)苯磺酰胺的制备

[0348] 将 500mg (1.39mmol) (S)-4-甲基-N-(2,3,4,9-四氢噻嗪并[2,3-b]吡啶-3-基)苯磺酰胺溶于 10mL DMF 中, 加入 289mg (2.09mmol) 碳酸钾, 冰浴下加入 219mg (1.54mmol) 碘甲烷, 反应两小时, 经 TLC 监测反应结束。向体系中加入水, 乙酸乙酯萃取, 水洗涤, 干燥, 得到粗品白色固体 550mg。

[0349] (2) (S)-N-甲基-2,3,4,9-四氢噻嗪并[2,3-b]吡啶-3-胺的制备

[0350] 将 946mg (7.38mmol) 萘加入到 10mL 干燥的 THF 中, 加入 170mg (7.39mmol) 金属 Na, 室温搅拌 2 小时, 将 (S)-N,4-二甲基-N-(2,3,4,9-四氢噻嗪并[2,3-b]吡啶-3-基)苯磺酰胺 (550mg 粗品) 的 20mL THF 溶液滴加到体系中, 反应两小时。加水淬灭, 加入乙酸乙酯, 稀盐酸萃取, 乙酸乙酯洗涤水相, 弃去有机相。水相中加入氢氧化钠调节至碱性, 抽滤得到 100mg 白色固体, 以上两步收率 33.1%。

[0351] (3) (S)-4-氟-N-甲基-N-(2,3,4,9-四氢噻嗪并[2,3-b]吡啶-3-基)苯甲酰胺的制备

[0352] 干燥的反应瓶中, 加入 10mL 二氯甲烷, 100mg (0.46mmol) (S)-N-甲基-2,3,4,9-四氢噻嗪并[2,3-b]吡啶-3-胺, 80mg (0.50mmol) 对氟苯甲酰氯, 0.19mL (1.36mmol) 三乙

胺,冰浴下反应 3 小时。加冰水淬灭,碳酸氢钠调节至碱性,乙酸乙酯萃取。浓缩有机相,得到粗品 250mg。(4) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯甲酰胺)-3,4-四氢噻喃并[2,3-b]吡啶-9(2H)-基]乙酸乙酯的制备

[0353] 干燥的反应瓶中,加入上步得到的 250mg(S)-4-氟-N-甲基-N-(2,3,4,9-四氢噻喃并[2,3-b]吡啶-3-基)苯甲酰胺,15mL DMF,479mg(1.47mmol) 碳酸铯,245mg(1.47mmol) 溴乙酸乙酯,室温过夜反应。加水淬灭,乙酸乙酯萃取,水洗涤有机相,干燥,旋干,制备色谱分离得到白色固体 120mg,以上两步收率 60.9%。

[0354] (5) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯甲酰胺)-3,4-四氢噻喃并[2,3-b]吡啶-9(2H)-基]乙酸的制备

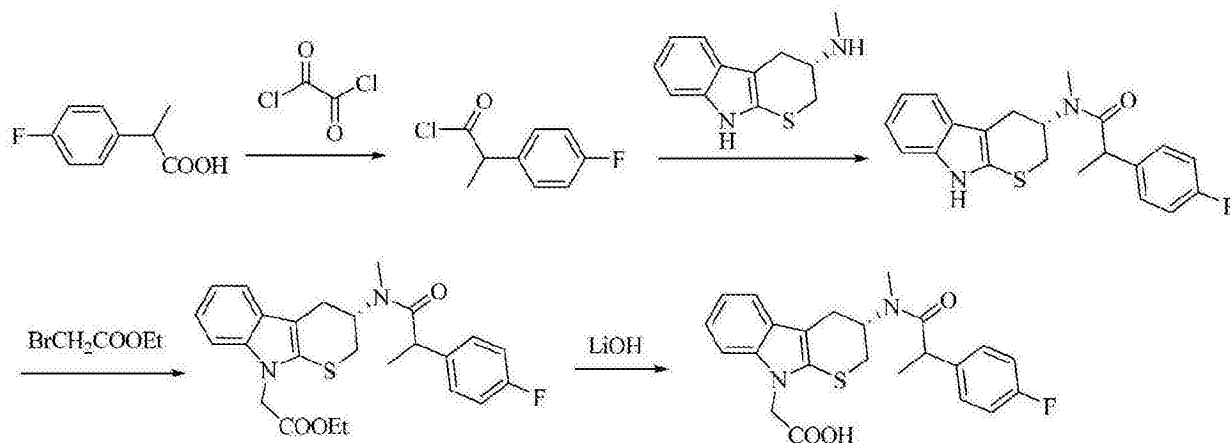
[0355] 在反应瓶中加入 120mg(0.28mmol) (S)-2-[3-(4-氟-N-甲基苯甲酰胺)-3,4-四氢噻喃并[2,3-b]吡啶-9(2H)-基]乙酸乙酯,3mL THF,1mL 甲醇,3mL 水,加入 59mg(1.40mmol) 一水合氢氧化锂,室温搅拌半小时。后处理加水稀释,乙酸乙酯萃取,干燥,旋干,制备色谱纯化得到白色固体 60mg (0.15mmol),收率 53.6%。

[0356] 分子式: $C_{21}H_{19}FN_2O_3S$ LC-MS (M+H): 399.2

[0357] 1H NMR (MeOD, 400MHz) δ : 7.73(2H, dd), 7.62(2H, dd), 7.59-7.52(1H, m), 7.45-7.32(1H, m), 7.30-7.15(2H, m), 5.49(1H, m), 5.39-5.31(2H, m), 4.07(3H, d), 2.23-2.15(2H, m), 2.10-1.98(2H, m).

[0358] 实施例 8 2-[(3S)-3-[2-(4-氟苯基)-N-甲基丙酰胺基]-3,4-二氢噻喃并[2,3-b]吡啶-9(2H)-基]乙酸(化合物 12)的制备

[0359]



[0360] (1) 2-(4-氟苯基)丙酰氯的制备

[0361] 将 336mg(2.0mmol) 2-(4-氟苯基)丙酸溶于 10mL 二氯甲烷中,冰浴下将 330mg(2.6mmol) 草酰氯加入其中,加入 1 滴 DMF,10 分钟后经 TLC 监测反应结束。旋干溶剂,直接用于下步反应。

[0362] (2) 2-(4-氟苯基)-N-甲基-N-((S)-2,3,4,9-四氢噻喃并[2,3-b]吡啶-3-基)丙酰胺的制备

[0363] 将 300mg(1.37mmol) (S)-N-甲基-2,3,4,9-四氢噻喃并[2,3-b]吡啶-3-胺溶于 10mL 二氯甲烷和 5mL DMA 中,冰浴下加入 0.31mL(2.23mmol) 三乙胺,将上步得到的 2-(4-氟苯基)丙酰氯滴加入体系中,室温反应 3 小时。旋干溶剂,加水,乙酸乙酯萃取,制

备液相分离,得到白色固体 110mg,收率 21.9%。

[0364] (3)2-[(3S)-3-[2-(4-氟苄基)-N-甲基丙酰胺基]-3,4-二氢噻喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸乙酯的制备

[0365] 将 110mg(0.30mmol)2-(4-氟苄基)-N-甲基-N-((S)-2,3,4,9-四氢噻喃并[2,3-b]吡啉-3-基)丙酰胺溶于 3mL DMF 中,加入 195mg(0.60mmol)碳酸铯,冰浴下加入 55mg(0.33mmol)溴乙酸乙酯,避光过夜反应。向体系中加入水,乙酸乙酯萃取,干燥,旋干直接用于下步反应。

[0366] (4)2-[(3S)-3-[2-(4-氟苄基)-N-甲基丙酰胺基]-3,4-二氢噻喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸的制备

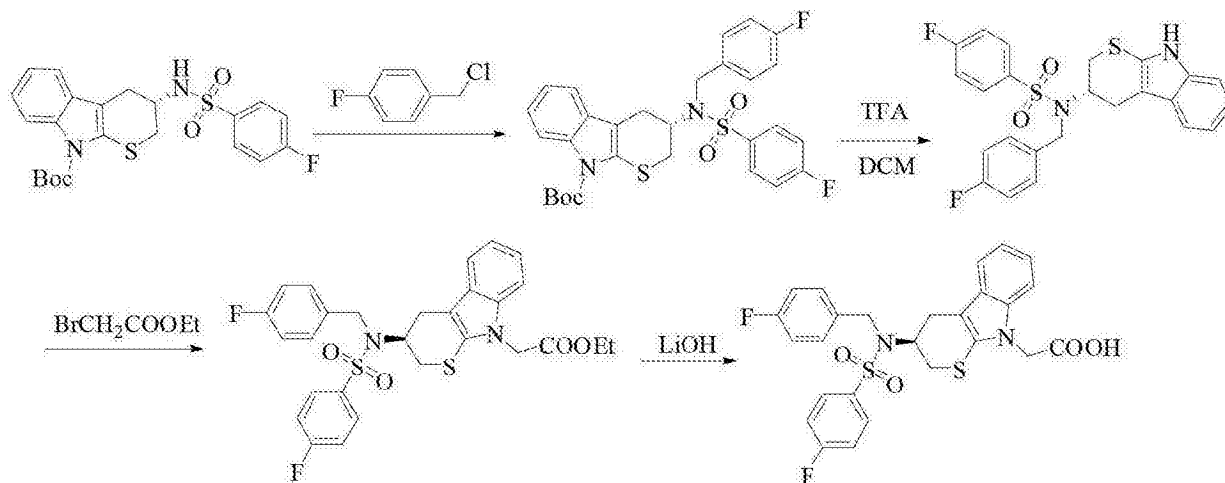
[0367] 将上步得到的 2-[(3S)-3-[2-(4-氟苄基)-N-甲基丙酰胺基]-3,4-二氢噻喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸乙酯溶于 3mL THF 中,加入 1mL 甲醇,3mL 水,冰浴下加入 73mg(1.74mmol)一水合氢氧化锂,5min 后 TLC 监测反应结束,加水稀释,加入稀盐酸调节 pH 值至 4-5,抽滤,得到白色固体 120mg (0.28mmol),以上两步收率 93.3%。

[0368] 分子式: $C_{29}H_{23}FN_2O_3S$ LC-MS (M+H): 427.1

[0369] 1H NMR(d_6 -DMSO, 400MHz) δ : 13.12(1H, br s), 7.45-6.92(8H, m), 4.97(1H, m), 2.85(3H, s), 2.80-2.72(1H, m), 3.07-2.88(2H, m), 4.90-4.63(2H, m), 4.18-4.05(1H, m), 1.98(1H, q), 1.29(3H, d)。

[0370] 实施例 9 (S)-2-[3-[4-氟-N-(4-氟苄基)苯磺酰氨基]-3,4-二氢噻喃[2,3-b]吡啉-9(2H)-基]乙酸(化合物 17)的制备

[0371]



[0372] (1) (S)-3-[4-氟-N-(4-氟苄基)苯磺酰氨基]-3,4-二氢噻喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-甲酸叔丁酯的制备

[0373] 冰浴下将 (S)-3-(4-氟苯磺酰氨基)-3,4-二氢噻喃并[2,3-b]吡啉-9(2H)-甲酸叔丁酯 300mg(0.65mmol) 溶于 10mL DMF 中,加入 117mg(0.85mmol) 碳酸钾,缓慢加入 122mg(0.85mmol) 对氟苄氯,移至室温反应 15h。加水淬灭,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,干燥有机相,旋干得淡黄色固体,直接用于下步反应。

[0374] 2. (S)-4-氟-N-(4-氟苄基)-N-(2,3,4,9-四氢噻喃并[2,3-b]吡啉-3-基)苯磺酰胺的制备

[0375] 将上步产物溶于 5mL 二氯甲烷中,冰浴下加入 3mL 三氟乙酸,反应 3 小时, TLC 监

测反应完成。加入冰水,碳酸氢钠饱和溶液,乙酸乙酯萃取,干燥有机相,旋干,直接用于下一步反应。

[0376] 3. (S)-2-[3-[4-氟-N-(4-氟苄基)苯磺酰氨基]-3,4-二氢噻喃[2,3-b]吡啶-9(2H)-基]乙酸乙酯的制备

[0377] 室温下将上步得到的(S)-4-氟-N-(4-氟苄基)-N-(2,3,4,9-四氢噻喃并[2,3-b]吡啶-3-基)苯磺酰胺溶于5mL DMF中,加入277mg(0.85mmol)碳酸铯,再加入142mg(0.85mmol)溴乙酸乙酯,避光反应15h。加水,乙酸乙酯萃取,干燥有机相,浓缩,反相制备得白色固体290mg,以上三步总收率80%。

[0378] 4. (S)-2-[3-[4-氟-N-(4-氟苄基)苯磺酰氨基]-3,4-二氢噻喃[2,3-b]吡啶-9(2H)-基]乙酸的制备

[0379] 冰浴下将(S)-2-[3-[4-氟-N-(4-氟苄基)苯磺酰氨基]-3,4-二氢噻喃[2,3-b]吡啶-9(2H)-基]乙酸乙酯290mg(0.52mmol)溶于3mL THF中,加入1mL甲醇,将109mg(2.60mmol)一水合氢氧化锂溶于3mL水中,缓慢滴加至体系中,反应5分钟,TLC监测反应结束。加水稀释,加入稀盐酸调节至弱酸性(pH=5),乙酸乙酯萃取,干燥有机相,浓缩,反相制备得到白色固体150mg,收率54.6%。

[0380] 分子式: $C_{26}H_{22}F_2N_2O_4S_2$ LC-MS (M+H):528.7

[0381] 1H -NMR(d_6 -DMSO, 400MHz): δ 7.98(dd, 2H), 7.51-7.43(m, 4H), 7.26(d, 1H), 7.18(t, 2H), 7.12(d, 1H), 7.00(t, 1H), 6.95(t, 1H), 4.76-4.50(m, 4H), 4.42-4.31(m, 1H), 3.10(t, 1H), 2.92(dd, 1H), 2.70(d, 1H), 2.58(dd, 1H)。