



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111434655 A

(43)申请公布日 2020.07.21

(21)申请号 201910037048.2	C07D 261/08(2006.01)
(22)申请日 2019.01.15	A61K 31/421(2006.01)
(71)申请人 武汉朗来科技发展有限公司	A61K 31/42(2006.01)
地址 430075 湖北省武汉市东湖新技术开	A61K 31/422(2006.01)
发区高新大道666号武汉国家生物产	A61K 31/423(2006.01)
业基地项目B、C、D区研发楼B1栋(研发	A61K 31/415(2006.01)
区C2-2)	A61K 31/4164(2006.01)
申请人 武汉启瑞药业有限公司	A61K 31/4427(2006.01)
(72)发明人 娄军 陈永凯 彭微 张轶涵	A61K 31/426(2006.01)
郭晓丹 柳力 刘军华 钱丽娜	A61K 31/4439(2006.01)
(续)	A61K 31/416(2006.01)
(74)专利代理机构 北京知元同创知识产权代理	A61K 31/425(2006.01)
事务所(普通合伙) 11535	A61K 31/443(2006.01)
代理人 汪泉	A61K 31/501(2006.01)
(51) Int. Cl.	A61K 31/506(2006.01)
C07D 263/32(2006.01)	A61K 31/69(2006.01)
C07D 231/12(2006.01)	A61P 11/00(2006.01)
C07D 263/48(2006.01)	A61P 13/12(2006.01)
C07D 277/22(2006.01)	A61P 1/16(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)	A61P 29/00(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)	A61P 25/00(2006.01)
C07D 231/56(2006.01)	A61P 25/16(2006.01)
C07D 277/64(2006.01)	A61P 25/28(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)	A61P 25/08(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)	A61P 9/00(2006.01)
C07D 409/04(2006.01)	A61P 9/12(2006.01)
C07F 5/02(2006.01)	A61P 9/10(2006.01)

(续)

权利要求书15页 说明书105页

(54)发明名称
溶血磷脂酸受体拮抗剂及其制备方法

(57)摘要

本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种溶血磷脂酸受体拮抗剂及其制备方法。申请人惊奇地发现,本发明的化合物具有高的LPAR1拮抗活性和选择性,且毒性低、代谢稳定性好,具有良好的药物开发前景,可以用于预防或治疗与LPAR1相关的疾病或病症。申请人还意外地发现,本发明部分化合物的IC₅₀值可以低至300nM以

下,甚至50nM以下。并且,本发明的化合物都具有较好的安全性,其CC₅₀范围可高达200 μM以上。此外,本发明的化合物在人、大鼠、小鼠中都具有较好的代谢稳定性,这样优异的抑制活性对于它们作为LPAR1抑制剂应用于上述疾病或病症而言是令人非常期待的。此外,本发明化合物的制备方法简单,反应条件温和,产品收率高,适于工业化生产。

CN 111434655 A

[接上页]

(72)发明人 王朝东

A61P 13/00(2006.01)

(51)Int.Cl.

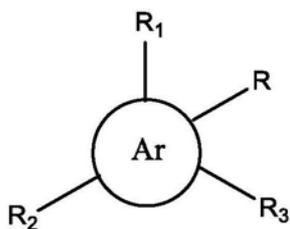
A61P 3/10(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

1. 式 (I) 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，



式 (I)

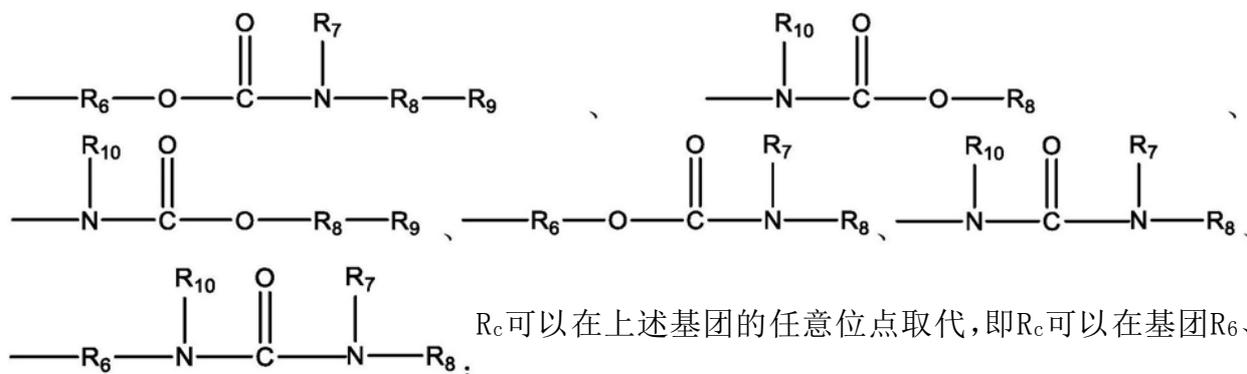
其中， Ar 选自 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R 可以在 Ar 的任意位置；

R_1 选自 H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的 C_{1-40} 烷基；

R_2 选自卤素、 COOH 、 OH 、 SH 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、卤代 C_{1-40} 烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的下列基团： C_{1-40} 烷基、 C_{1-40} 烷氧基、 C_{1-40} 烷基硫基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 烯基氧基、 C_{2-40} 烯基硫基、 C_{2-40} 炔基、 C_{2-40} 炔基氧基、 C_{2-40} 炔基硫基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 环烷基硫基、3-20元杂环基、3-20元杂环基氧基、3-20元杂环基硫基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳基氧基、 C_{6-20} 芳基硫基、5-20元杂芳基、5-20元杂芳基氧基、5-20元杂芳基硫基、 $-\text{R}_4-\text{O}-\text{R}_5$ 、 $-\text{R}_4-\text{R}_5$ 、 $-\text{O}-\text{R}_5$ ； R_4 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的： C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、3-14元杂环基； R_5 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的： C_{3-20} 环烷基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基；

R_3 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团：



或者， R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 中的任意基团可以与其所连接的 N 原子一起形成选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的下列环系：3-20元杂环基；

R 选自 H、 OH 、 NH_2 、 CN 、 NO_2 、卤素、卤代 C_{1-40} 烷基烃、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_f 取代的下列基团： C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{2-40} 烯基、 C_{1-40} 烷氧基；

每一个 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_e 、 R_f 相同或不同,彼此独立地选自卤素、COOH、OH、SH、CN、=O、NO₂、NH₂、卤代C₁₋₄₀烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的下列基团:C₁₋₄₀烷基、C₁₋₄₀烷氧基、C₁₋₄₀烷基硫基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀烯基硫基、C₂₋₄₀炔基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₂₋₄₀炔基硫基、C₃₋₂₀环烷基、C₃₋₂₀环烷基氧基、C₃₋₂₀环烷基硫基、3-20元杂环基、3-20元杂环基氧基、3-20元杂环基硫基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳基氧基、C₆₋₂₀芳基硫基、5-20元杂芳基、5-20元杂芳基氧基、5-20元杂芳基硫基;

每一个 R_d 相同或不同,彼此独立地选自C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3-20元杂环基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基。

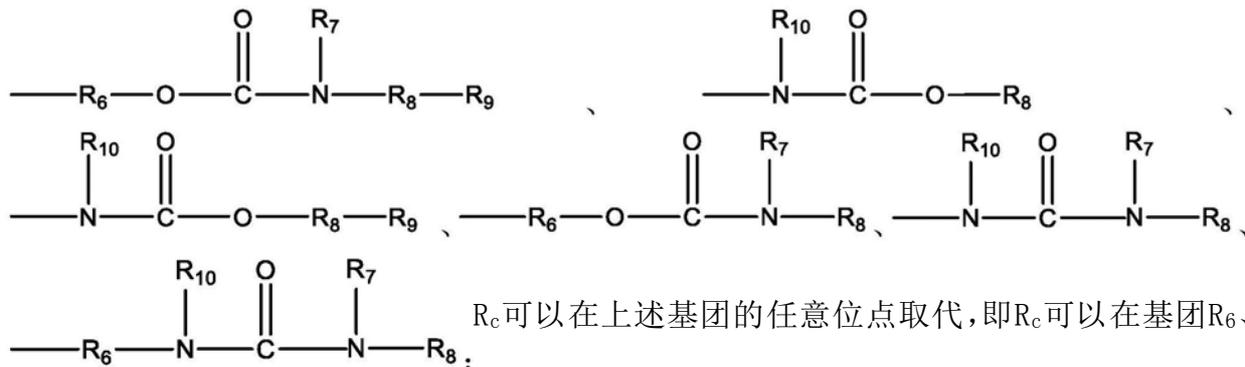
2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述 Ar 选自C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R 可以在 Ar 的任意位置;

R_1 选自H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的C₁₋₆烷基;

R_2 选自卤素、COOH、OH、SH、CN、NO₂、NH₂、卤代C₁₋₆烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的下列基团:C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基硫基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀烯基氧基、C₂₋₁₀烯基硫基、C₂₋₁₀炔基、C₂₋₁₀炔基氧基、C₂₋₁₀炔基硫基、C₃₋₁₄环烷基、C₃₋₁₄环烷基硫基、3-14元杂环基、3-14元杂环基氧基、3-14元杂环基硫基、C₆₋₁₄芳基、C₆₋₁₄芳基氧基、C₆₋₁₄芳基硫基、5-14元杂芳基、5-14元杂芳基氧基、5-14元杂芳基硫基、-R₄-O-R₅、-R₄-R₅、-O-R₅; R_4 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的:C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基; R_5 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的:C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基;例如, R_b 选自COOH、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基;

R_3 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团:



R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 的任意位点取代; R_6 、 R_7 相同或不同,彼此独立地选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的:C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基; R_8 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的:C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基; R_9 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的:C₆₋₁₄芳基; R_{10} 选自H或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的:C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基;

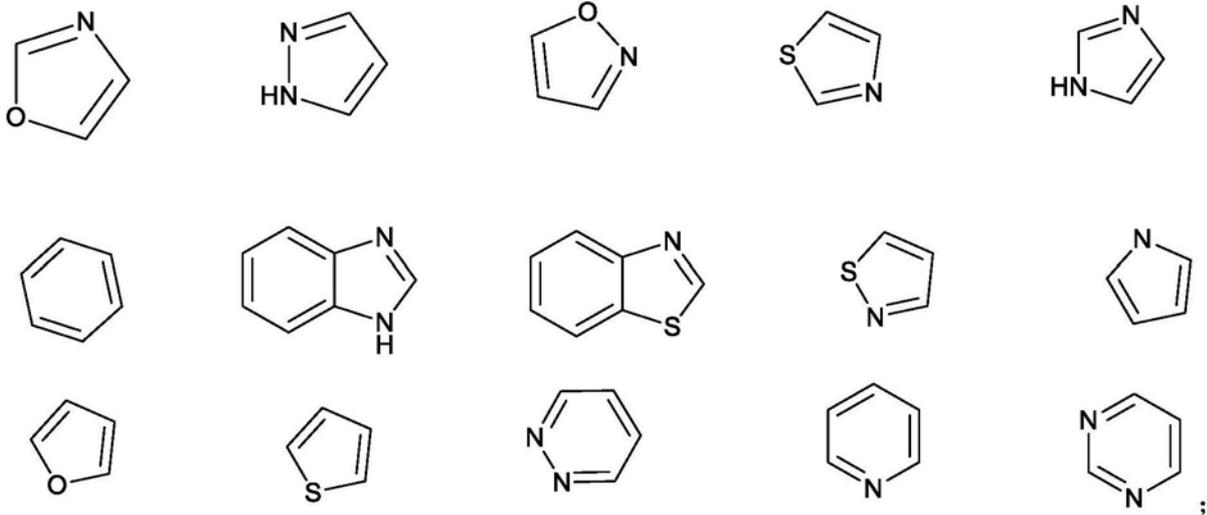
或者, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 中的任意基团可以与其所连接的N原子一起形成选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的下列环系:3-14元杂环基;

R 选自H、OH、NH₂、CN、NO₂、卤素、卤代C₁₋₆烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_f 取代的下列基团:C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基、C₂₋₁₀烯基、C₁₋₆烷氧基;

所述R_a、R_b、R_c、R_e、R_f具有权利要求1所述的定义。

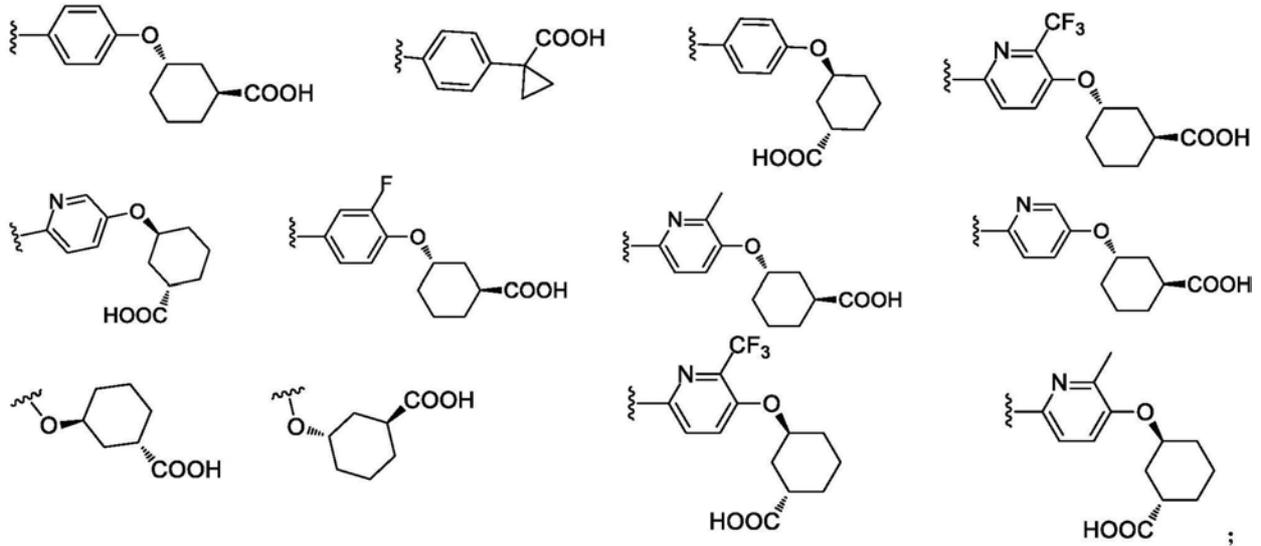
3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,

所述 Ar 选自如下环系:

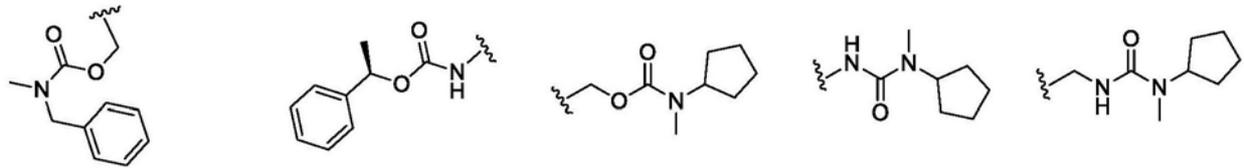


R₁选自H、CH₃、环丙基;

R₂选自以下基团:

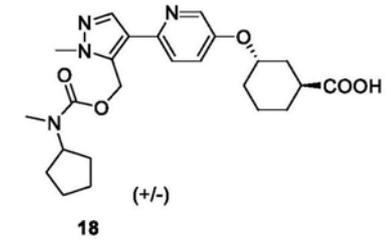
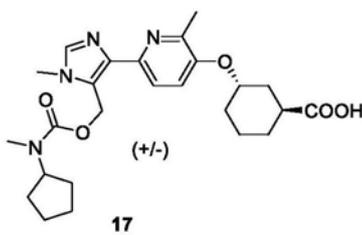
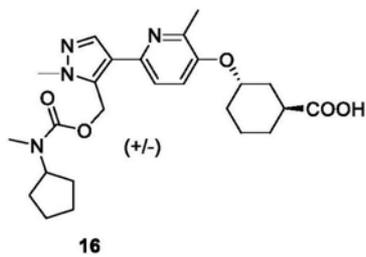
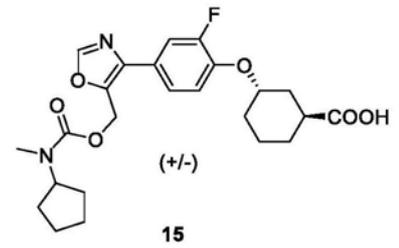
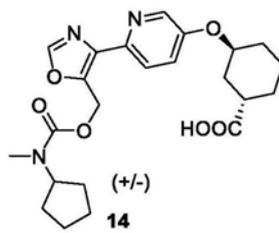
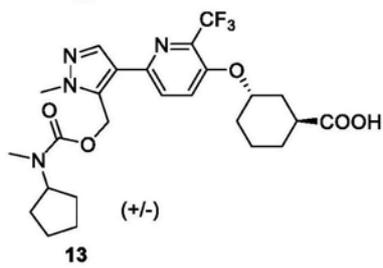
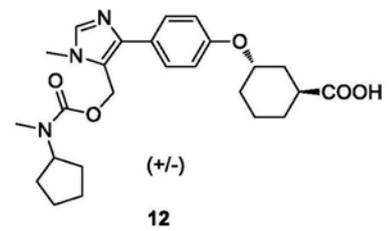
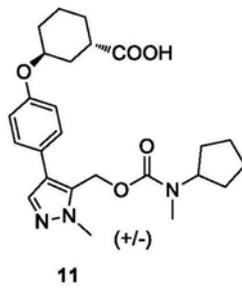
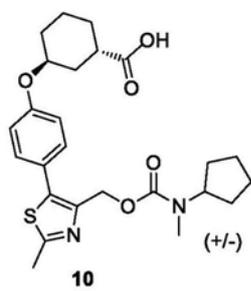
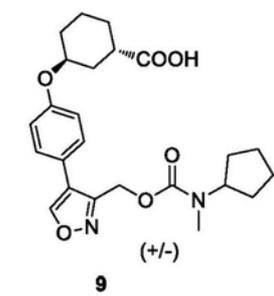
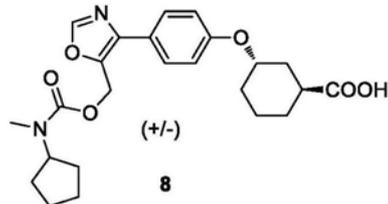
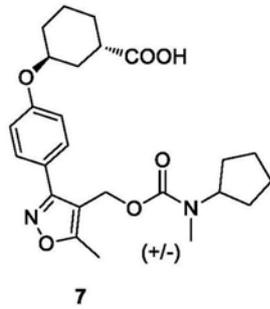
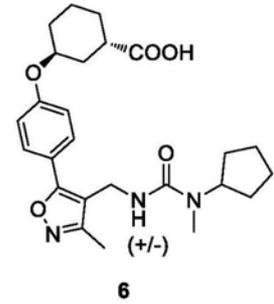
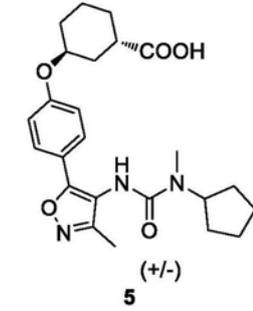
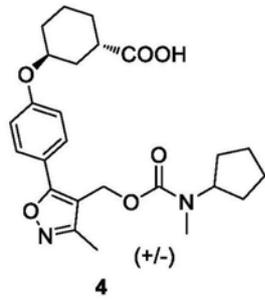
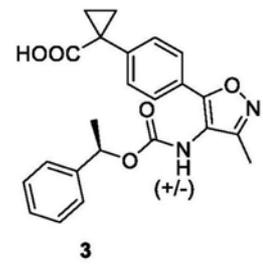
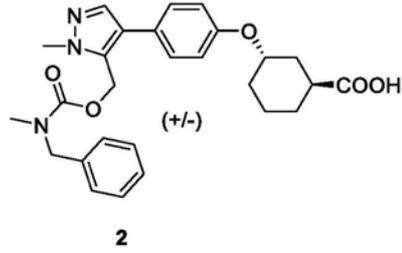
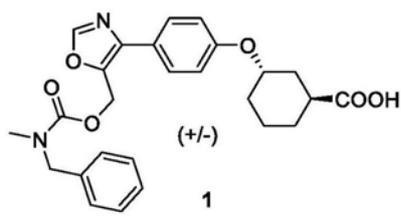


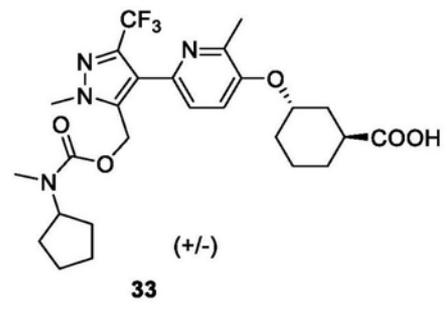
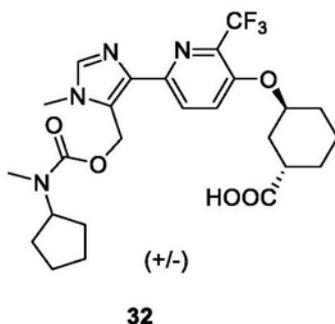
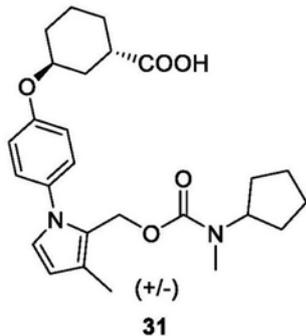
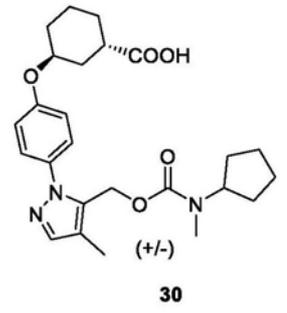
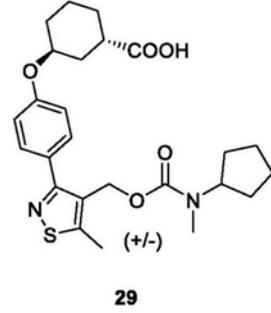
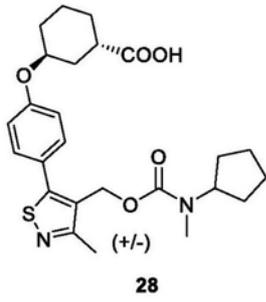
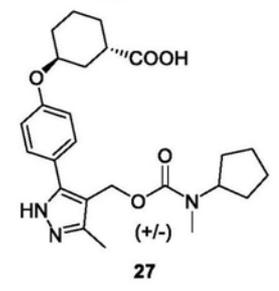
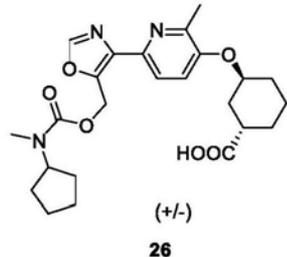
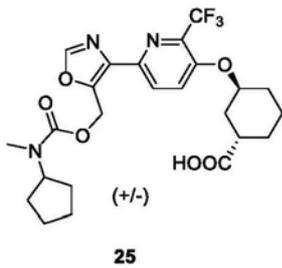
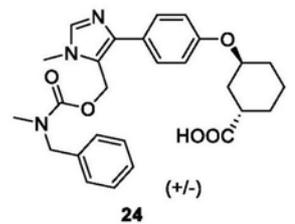
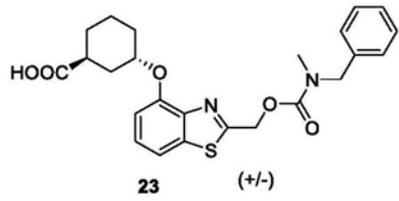
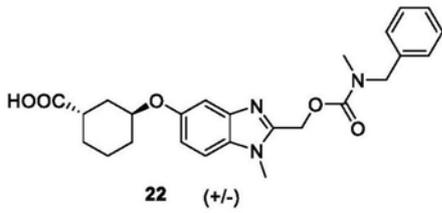
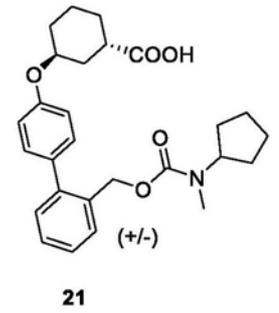
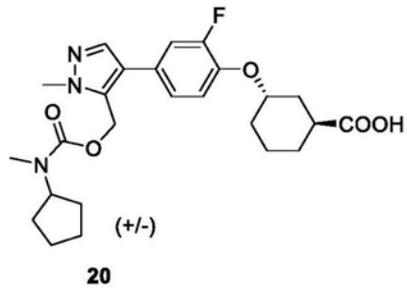
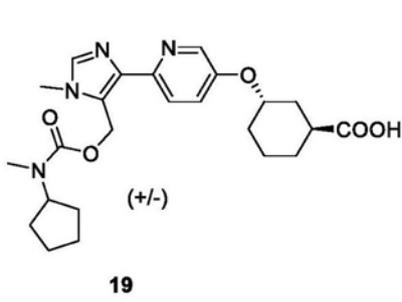
R₃选自以下基团:

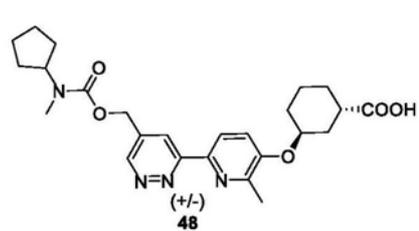
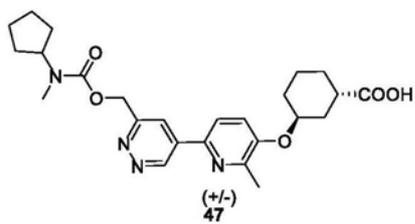
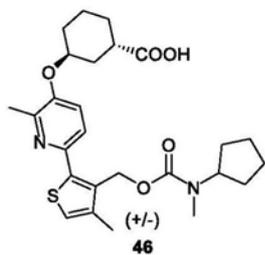
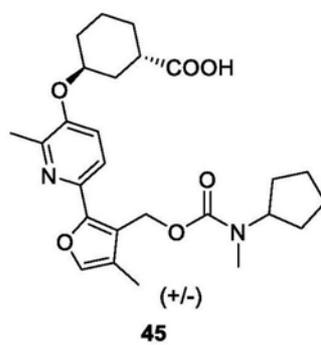
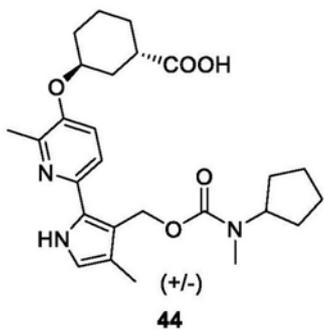
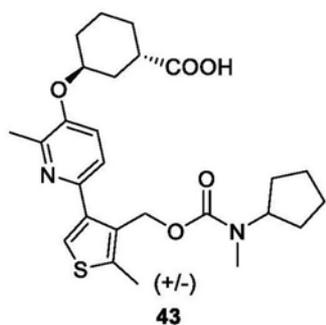
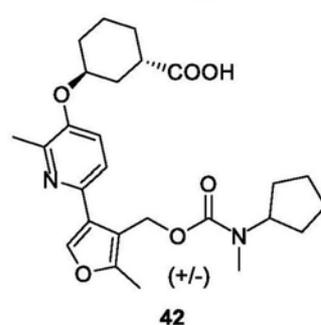
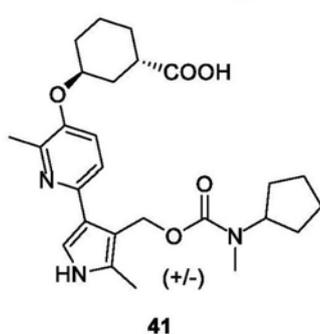
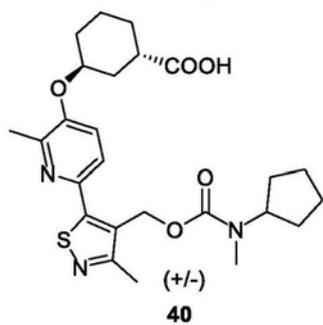
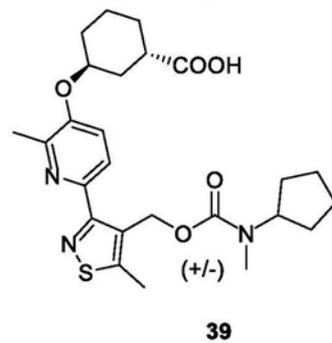
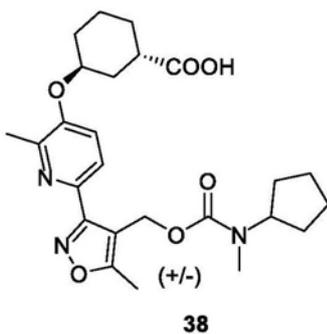
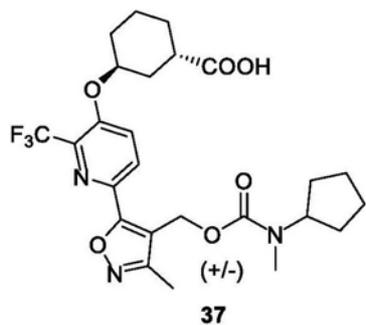
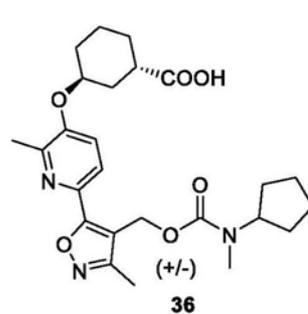
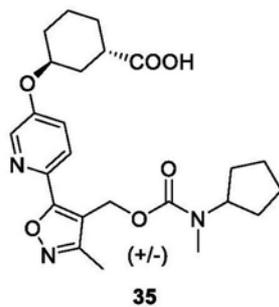
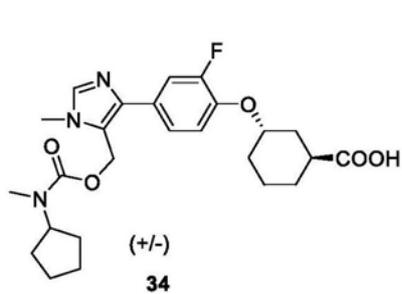


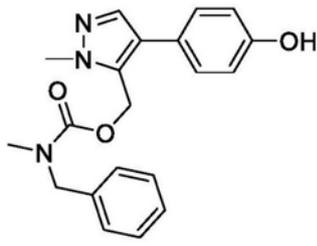
R选自H、F、Cl、CN、环丙基、CF₃。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其特征在于,所述式(I)化合物选自如下化合物:

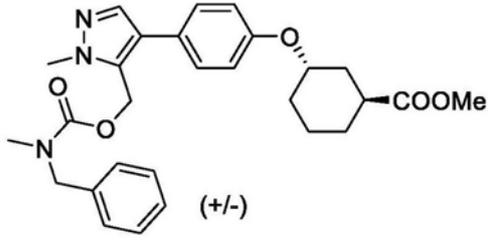






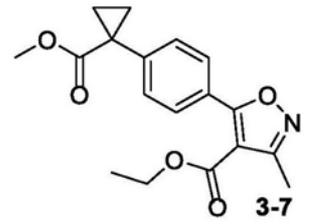


2-8

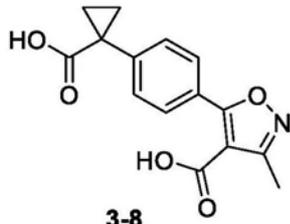


2-10

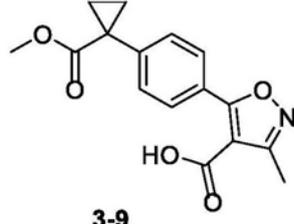
(+/-)



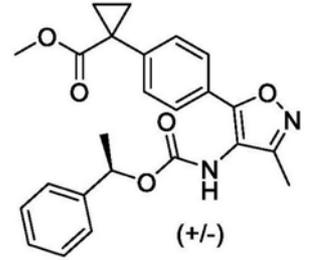
3-7



3-8

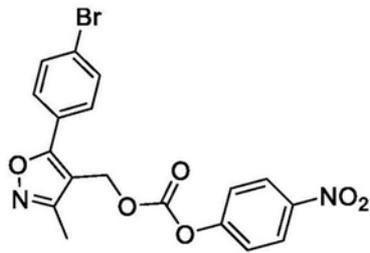


3-9

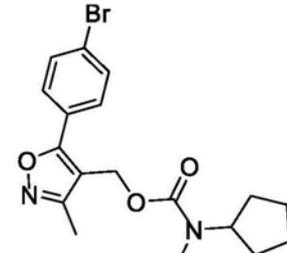


3-11

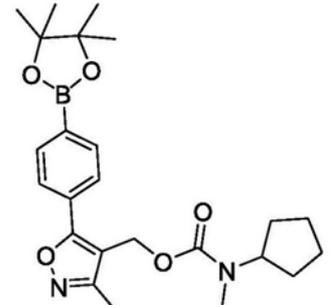
(+/-)



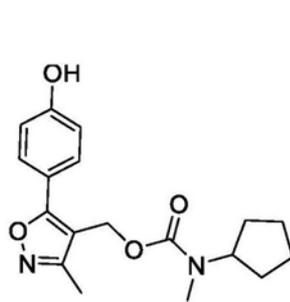
4-7



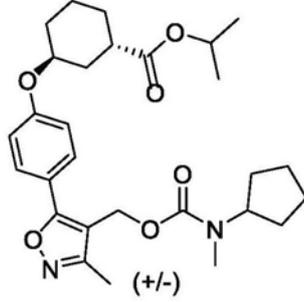
4-9



4-10

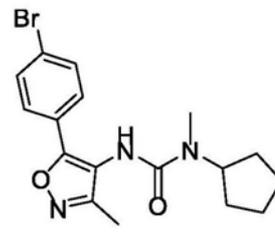


4-11

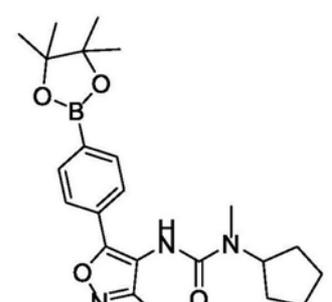


4-13

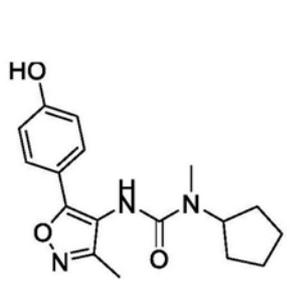
(+/-)



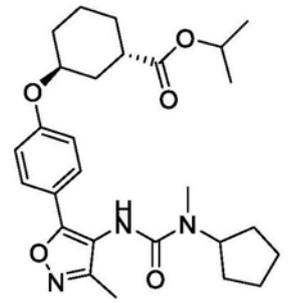
5-2



5-3

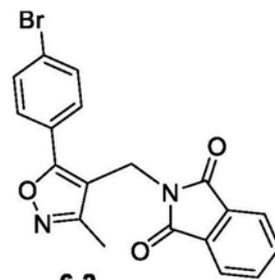


5-4

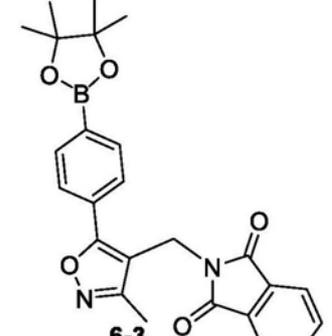


5-5

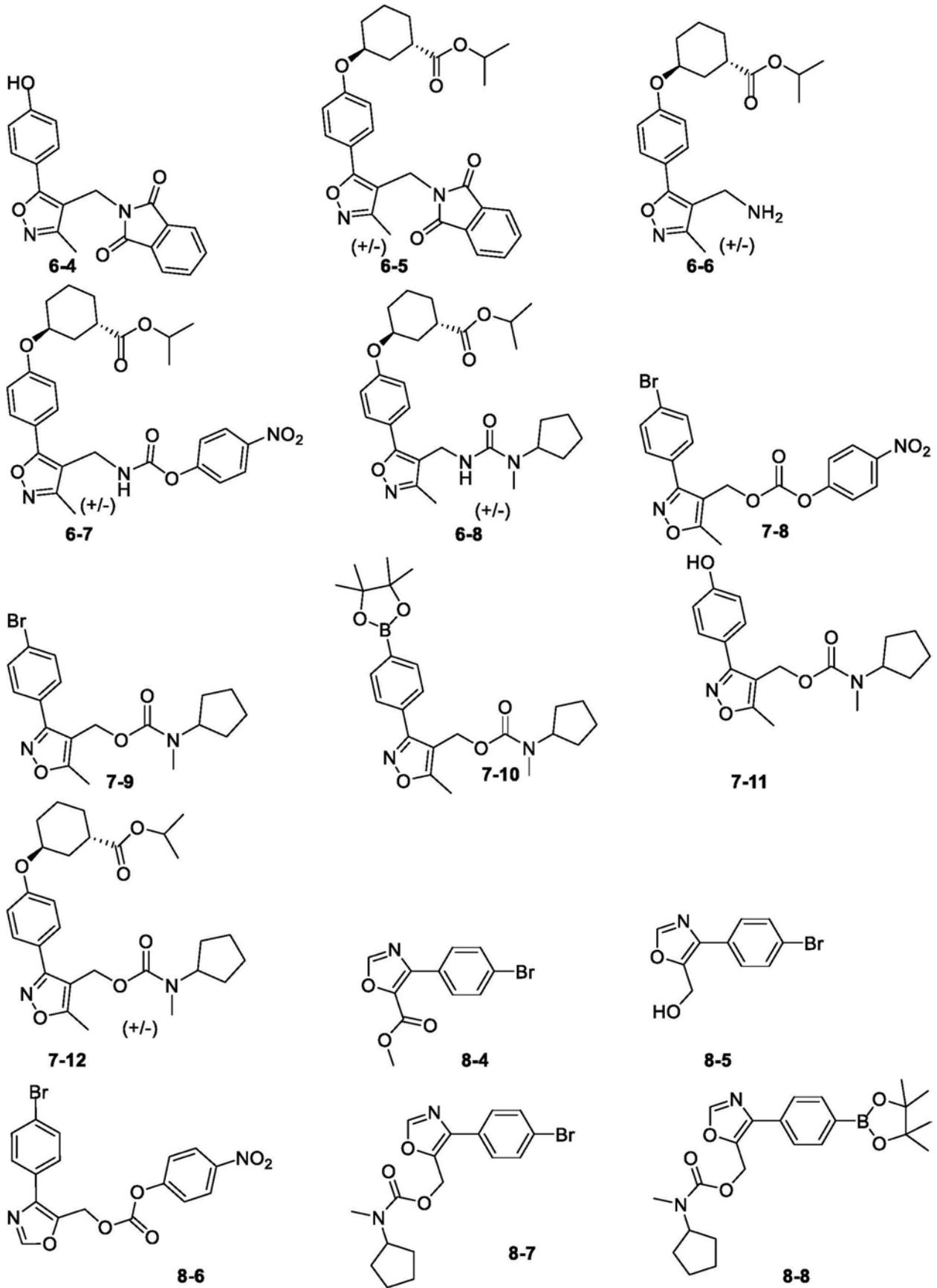
(+/-)

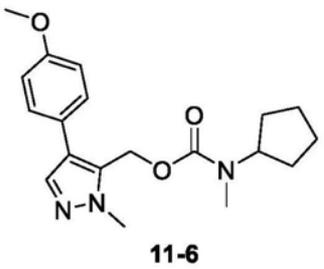
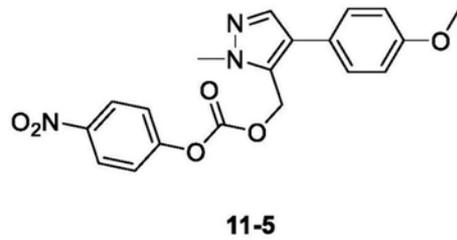
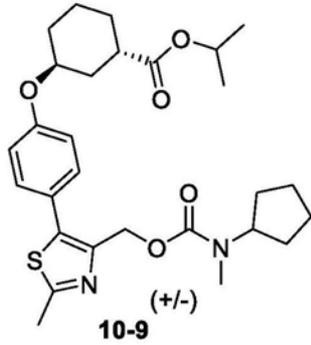
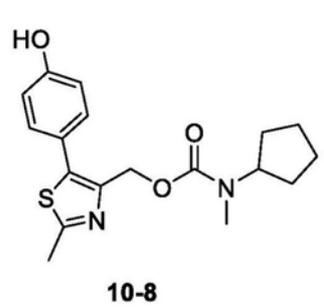
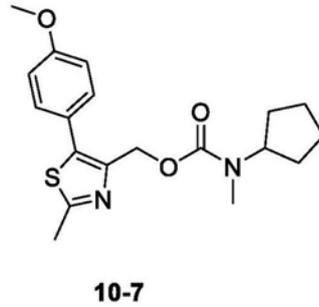
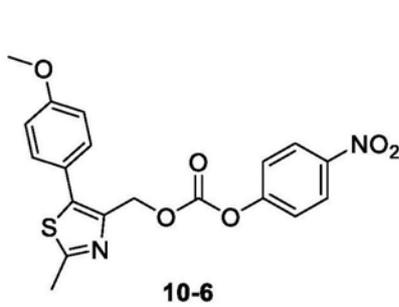
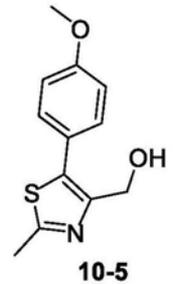
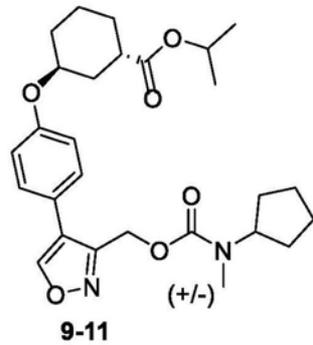
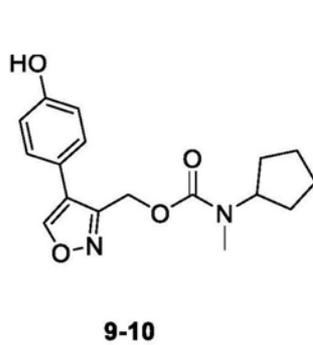
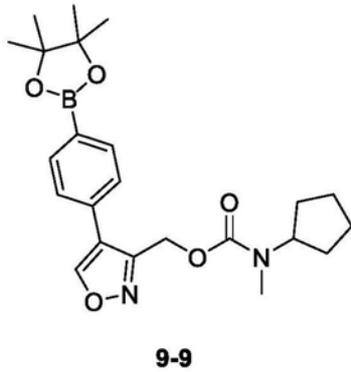
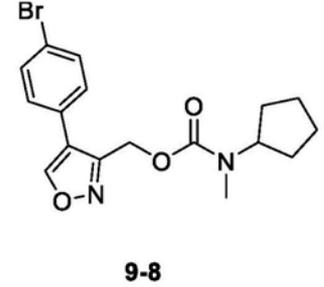
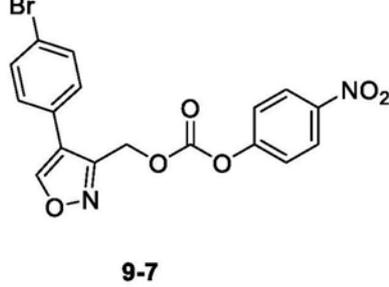
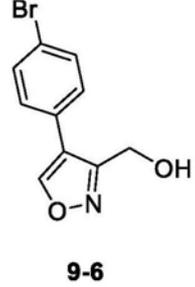
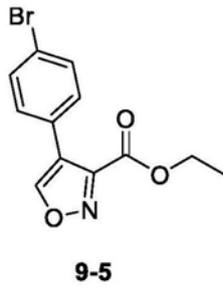
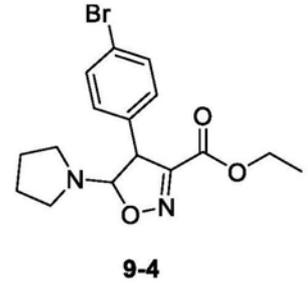
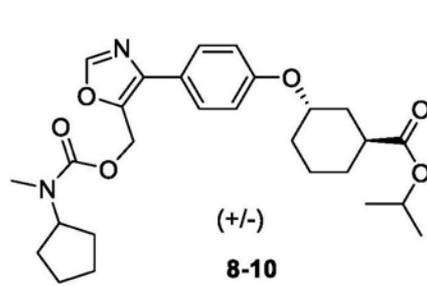
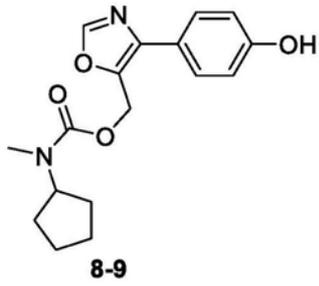


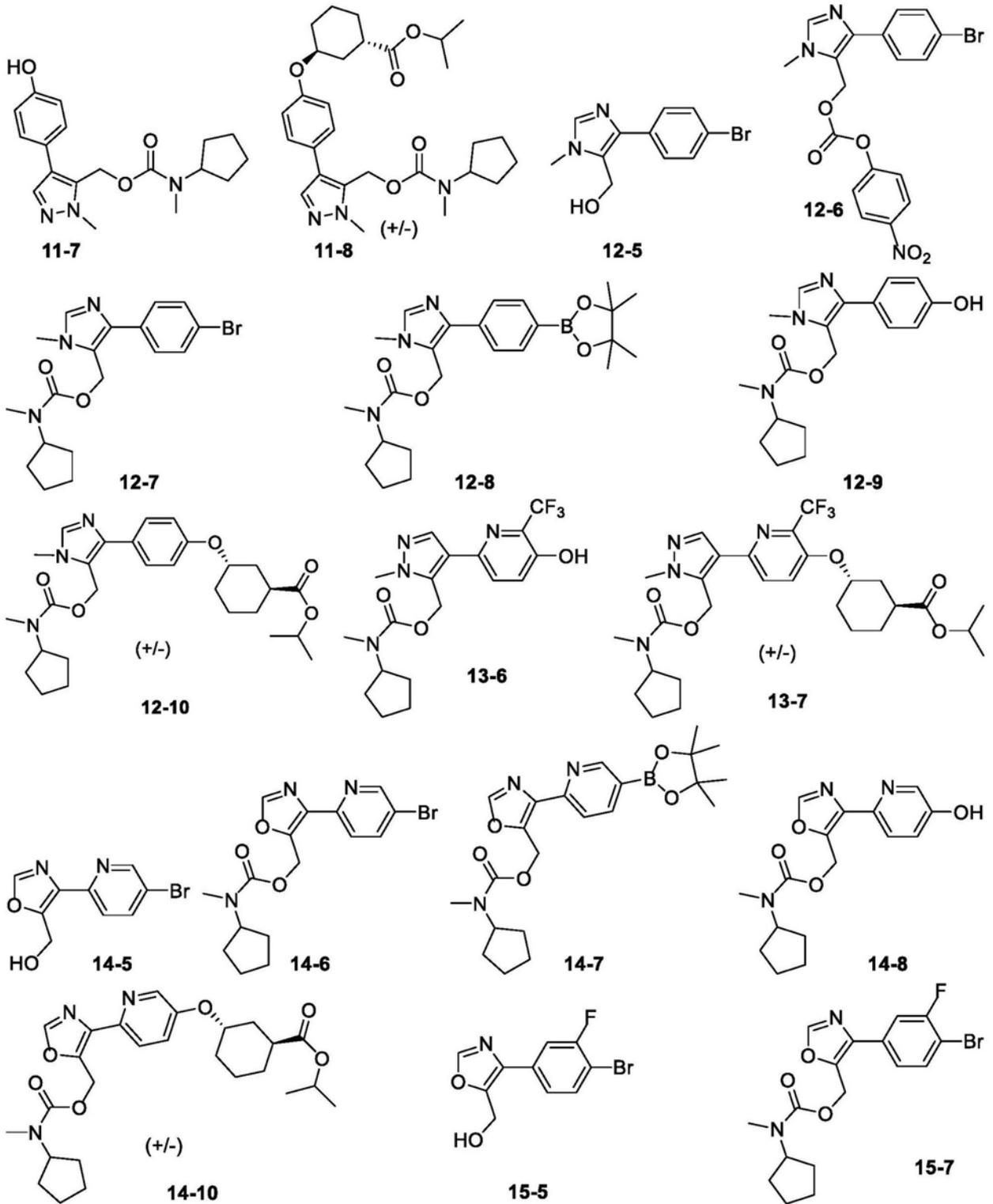
6-2

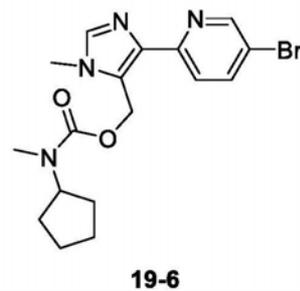
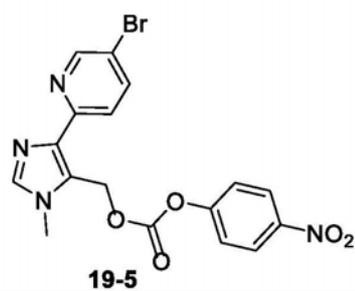
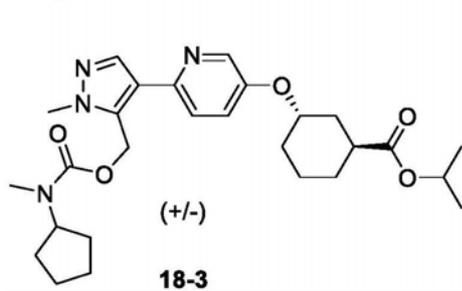
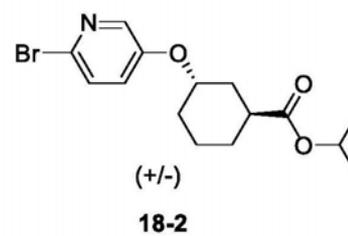
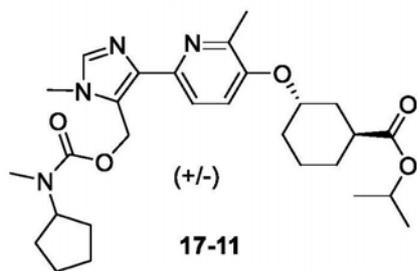
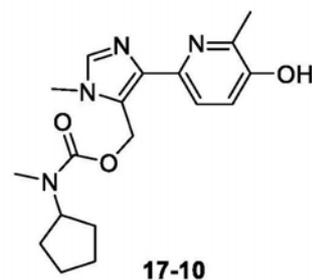
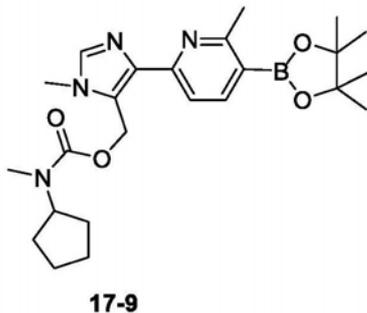
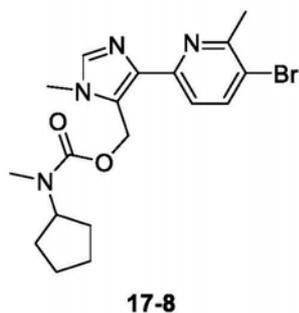
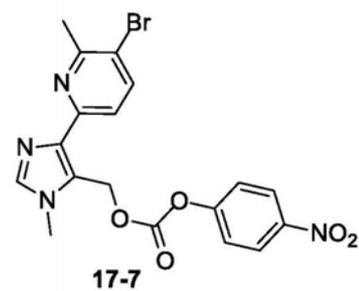
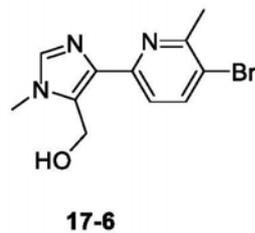
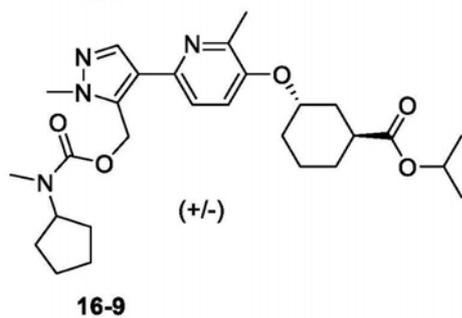
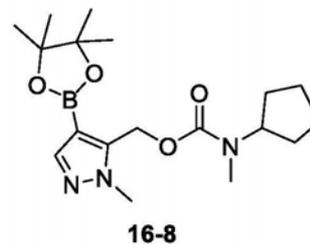
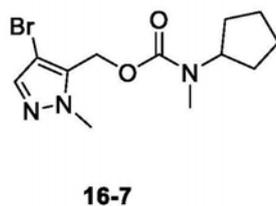
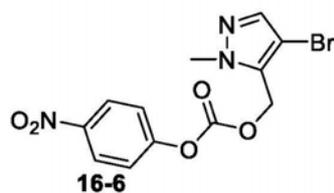
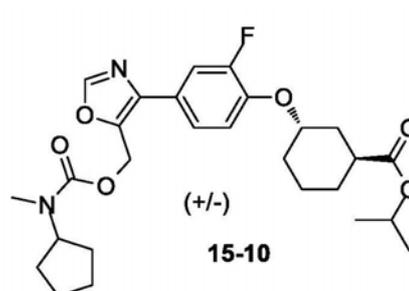
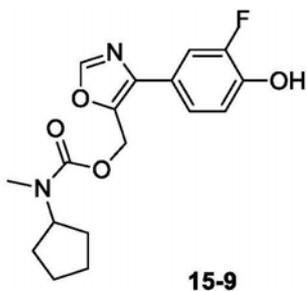
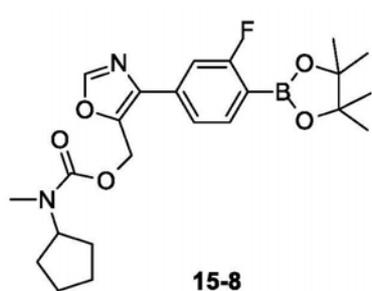


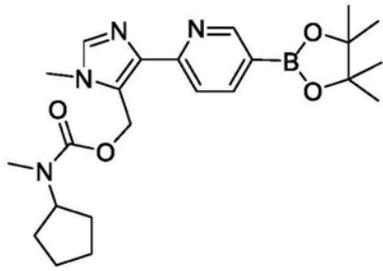
6-3



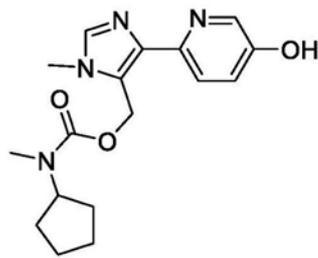




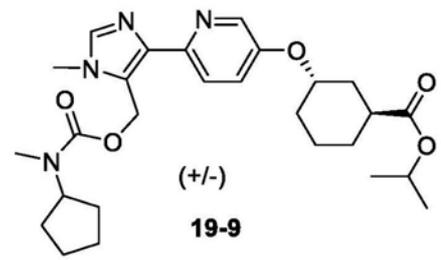




19-7

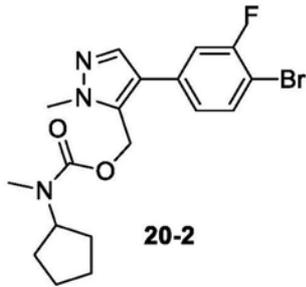


19-8

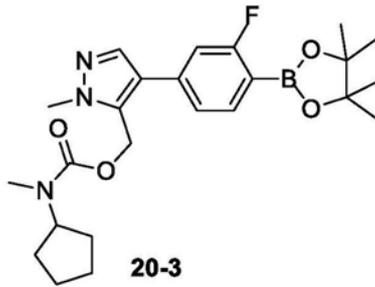


(+/-)

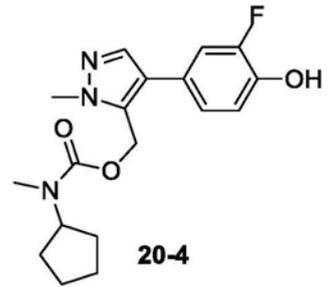
19-9



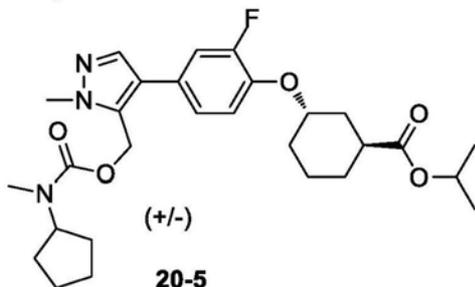
20-2



20-3

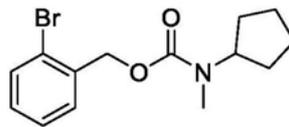


20-4

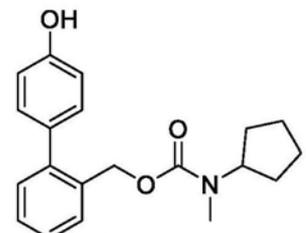


(+/-)

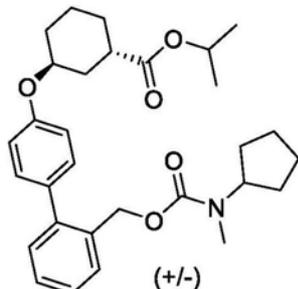
20-5



21-3

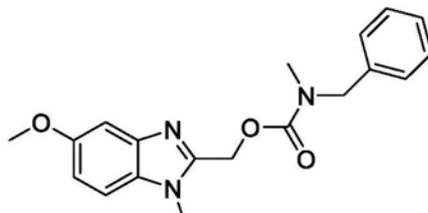


21-5

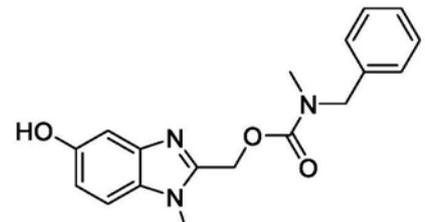


(+/-)

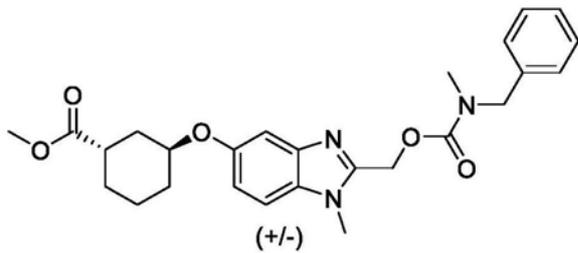
21-6



22-6

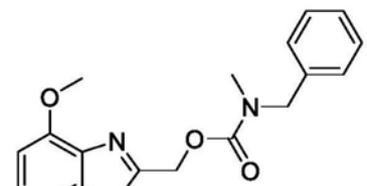


22-7

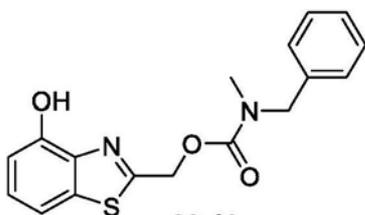


(+/-)

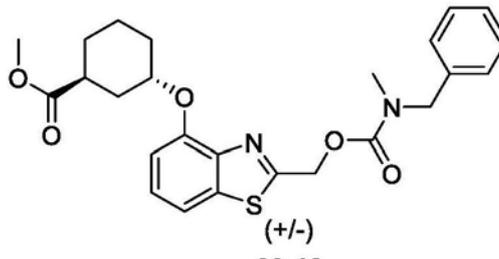
22-8



23-9



23-10



(+/-)

23-12

6. 权利要求1-4所述式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、前药中的一种、两种或更多种在制备药物中的用途；

优选地,所述药物为LPAR1抑制剂；

优选地,所述药物用于预防和/或治疗由LPAR1介导的疾病。

7. 如权利要求6所述的用途,其特征在于,所述药物可用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥；

优选地,所述器官纤维化变性疾病包括肺纤维化(特别是特发性肺纤维化)、肾纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化、肠纤维化、眼纤维化；

优选地,所述呼吸系统疾病包括呼吸障碍,包括哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管痉挛、咳嗽、慢性咳嗽、呼吸衰竭；

优选地,所述肾脏疾病包括:急性肾损伤、慢性肾病；

优选地,所述肝脏疾病包括:酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝炎、急慢性肝炎、肝硬化、肝机能减退；

优选地,所述炎性疾病包括:自身免疫病、炎症、关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、雷诺氏现象、慢性瘙痒；

优选地,所述神经系统疾病包括:老年痴呆症、帕金森、神经退行性变、外伤性脑损伤、癫痫、精神疾病、睡眠障碍；

优选地,所述心脑血管疾病包括:胶原血管疾病、心肌梗死、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、心衰、高血压；

优选地,所述胃肠道疾病包括:结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱；

优选地,所述疼痛包括:癌症疼痛、神经病性疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛、慢性疼痛；

优选地,所述泌尿系统疾病包括尿失禁、排尿困难、膀胱炎、前列腺肥大症、前列腺肥大症所伴随的排尿障碍、膀胱颈硬化症、膀胱活动低下症；

优选地,所述眼病包括黄斑变性、糖尿病性视网膜病；

优选地,所述癌症包括:乳癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶质母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病、肿瘤转移。

8. 一种药物组合物,其包含权利要求1-4所述的式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐、前药中的一种、两种或更多种；

优选地,所述药物组合物还可以任选地包含至少一种另外的活性成分；具体地,所述药物组合物还可以包含除如式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐、前药以外的一种或多种活性成分；

优选地,所述药物组合物为LPAR1抑制剂；

优选地,所述药物组合物用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾

病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥。

溶血磷脂酸受体拮抗剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种溶血磷脂酸受体拮抗剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 迄今为止,已发现LPA受体(LPAR)有LPAR1~6这6种。溶血磷脂酸受体1(LPAR1)是介导溶血磷脂酸(LPA)的生长因子样活性的G蛋白偶联受体,其在癌症(特别是乳腺癌和卵巢癌)的发展中起重要作用,LPA1的siRNA沉默或使用LPA1拮抗剂导致骨和软组织中的肿瘤负荷降低;另外,LPA信号传导可以保护个体免受感染诱导的炎症;LPA受体的激动剂可能有效保护患有急性辐射综合症的个体;LPA活性的上调与系统性硬皮病中观察到的纤维化相关。

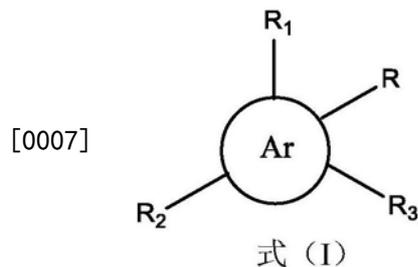
[0003] 目前尚无LPAR1抑制途径治疗包括特发性肺纤维化在内的众多病症的药物上市。因此,开发新的可抑制LPAR1活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是针对现有技术中LPAR1拮抗剂不足的缺陷,而提供了一种溶血磷脂酸受体拮抗剂及制备方法。本发明的化合物具有高的LPAR1拮抗活性,且具有较好的选择性,毒性较低、代谢稳定性较好。

[0005] 本发明是通过下述技术方案来解决上述技术问题的。

[0006] 本发明提供一种如式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药,



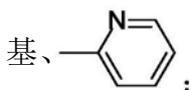
[0008] 其中, Ar 选自 $\text{C}_6\text{-}20$ 芳基、5-20元杂芳基;优选为

进一步优选为

[0009] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R 可以在 Ar 的任意位置；

[0010] R_1 选自H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的 C_{1-40} 烷基；优选地， R_1 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的 C_{1-40} 烷基，例如甲基；

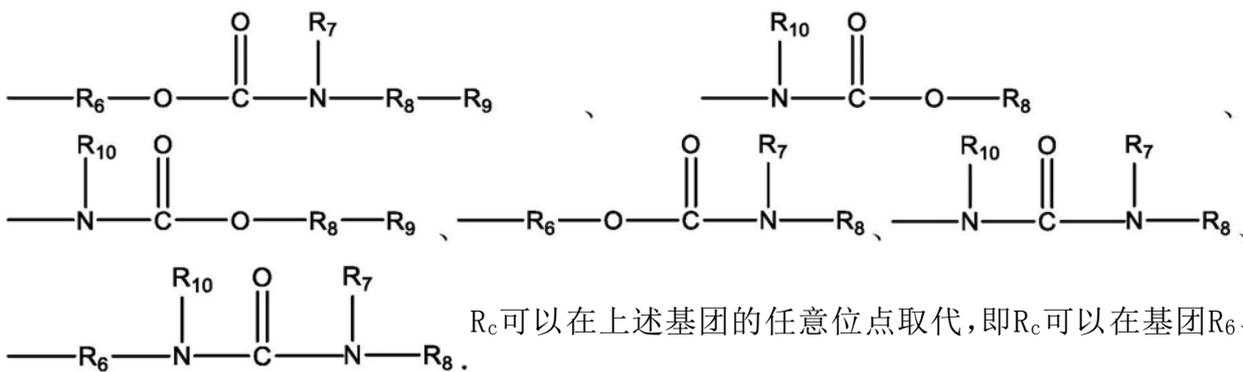
[0011] R_2 选自卤素、COOH、OH、SH、CN、NO₂、NH₂、卤代 C_{1-40} 烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的下列基团： C_{1-40} 烷基、 C_{1-40} 烷氧基、 C_{1-40} 烷基硫基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 烯基氧基、 C_{2-40} 烯基硫基、 C_{2-40} 炔基、 C_{2-40} 炔基氧基、 C_{2-40} 炔基硫基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 环烷基硫基、3-20元杂环基、3-20元杂环基氧基、3-20元杂环基硫基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳基氧基、 C_{6-20} 芳基硫基、5-20元杂芳基、5-20元杂芳基氧基、5-20元杂芳基硫基、 $-R_4-O-R_5$ 、 $-R_4-R_5$ 、 $-O-R_5$ ； R_4 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的： C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、3-14元杂环基；优选地， R_4 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基，例如苯基、



R_5 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的 C_{3-20} 环烷基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基；优选地， R_5 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的 C_{3-20} 环烷基，例如环己基；

[0012] R_3 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团：

[0013]



[0014] 其中， R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 中的任意基团可以其所连接的N原子一起形成选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的下列环系：3-20元杂环基；

[0015] R 选自H、OH、NH₂、CN、NO₂、卤素、卤代 C_{1-40} 烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_f 取代的下列基团： C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{2-40} 烯基、 C_{1-40} 烷氧基；优选地， R 选自F、Cl、CN、卤代 C_{1-40} 烷基，所述卤代 C_{1-40} 烷基例如选自氟代 C_{1-40} 烷基，如CF₃；

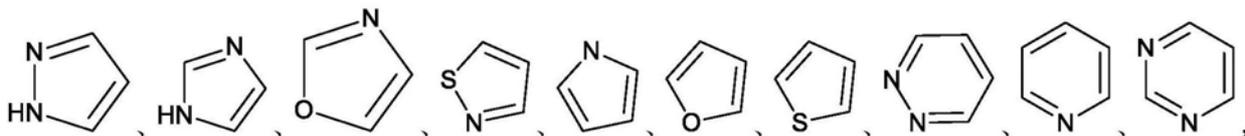
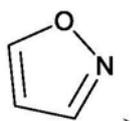
[0016] 每一个 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_e 、 R_f 相同或不同，彼此独立地选自卤素、COOH、OH、SH、CN、=O、NO₂、NH₂、卤代 C_{1-40} 烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的下列基团： C_{1-40} 烷基、

C₁₋₄₀烷氧基、C₁₋₄₀烷基硫基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀烯基硫基、C₂₋₄₀炔基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₂₋₄₀炔基硫基、C₃₋₂₀环烷基、C₃₋₂₀环烷基氧基、C₃₋₂₀环烷基硫基、3-20元杂环基、3-20元杂环基氧基、3-20元杂环基硫基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳基氧基、C₆₋₂₀芳基硫基、5-20元杂芳基、5-20元杂芳基氧基、5-20元杂芳基硫基；

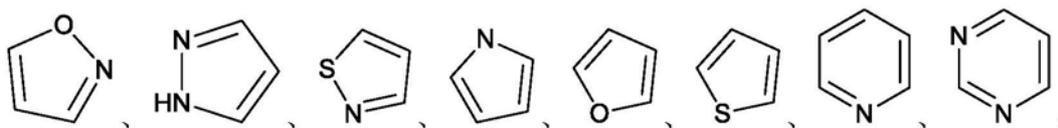
[0017] 每一个R_d相同或不同，彼此独立地选自C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3-20元杂环基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基；

[0018] 优选地，R_b选自COOH、卤素、卤代C₁₋₄₀烷基、C₁₋₄₀烷基；例如，R_b选自COOH、F、甲基、氟代C₁₋₄₀烷基；所述氟代C₁₋₄₀烷基例如选自CF₃。

[0019] 根据本发明的实施方案，所述  选自C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基；优选为

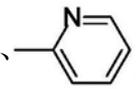


进一步优选为



[0020] R₁选自H、无取代或任选被一个、两个或更多个R_a取代的C₁₋₆烷基；优选地，R₁选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_a取代的C₁₋₆烷基，例如甲基；

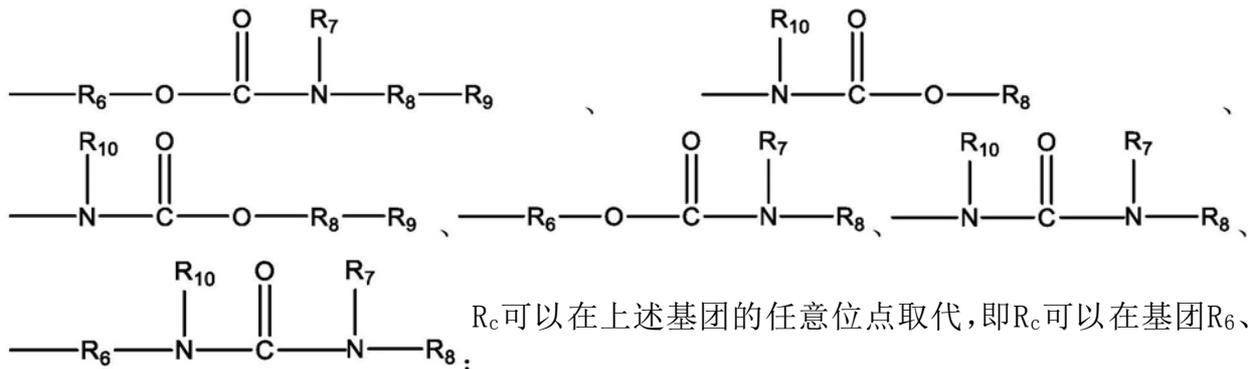
[0021] R₂选自卤素、COOH、OH、SH、CN、NO₂、NH₂、卤代C₁₋₄₀烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基硫基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀烯基氧基、C₂₋₁₀烯基硫基、C₂₋₁₀炔基、C₂₋₁₀炔基氧基、C₂₋₁₀炔基硫基、C₃₋₁₄环烷基、C₃₋₁₄环烷基硫基、3-14元杂环基、3-14元杂环基氧基、3-14元杂环基硫基、C₆₋₁₄芳基、C₆₋₁₄芳基氧基、C₆₋₁₄芳基硫基、5-14元杂芳基、5-14元杂芳基氧基、5-14元杂芳基硫基、-R₄-O-R₅、-R₄-R₅、-O-R₅；R₄选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的：C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基；优选地，R₄选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的C₆₋₁₄芳基，例如苯基、



R₅选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的：C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基；优选地，R₅选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_b取代的C₃₋₁₄环烷基，例如环己基；例如，R_b选自COOH、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基；

[0022] R₃选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_c取代的下列基团：

[0023]



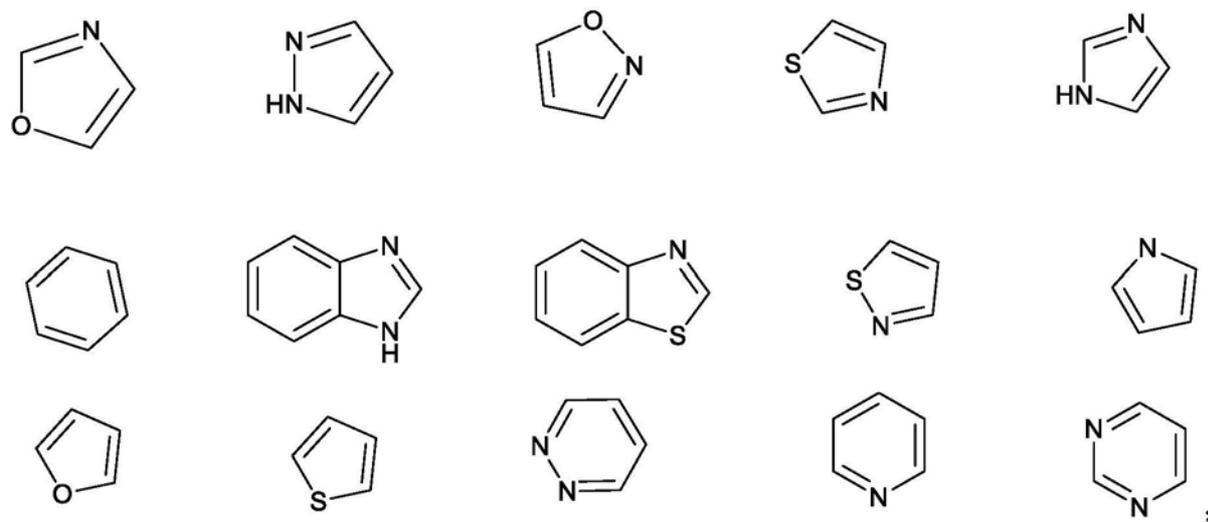
R₇、R₈、R₉、R₁₀的任意位点取代;R₆、R₇相同或不同,彼此独立地选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_c取代的:C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基;优选地,R₆、R₇选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_c取代的C₁₋₆烷基,例如甲基;R₈选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_c取代的:C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、3-14元杂环基;优选地,R₈选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_c取代的C₃₋₁₄环烷基,例如环戊基;R₉选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_c取代的:C₆₋₁₄芳基;R₁₀选自H、无取代或任选被一个、两个或更多个R_c取代的:C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基;

[0024] 或者,R₇、R₈、R₉、R₁₀中的任意基团可以与其所连接的N原子一起形成选自无取代或任选被一个、两个或更多个R_e取代的下列环系:3-14元杂环基;

[0025] R选自H、OH、NH₂、CN、NO₂、卤素、卤代C₁₋₆烷基、无取代或任选被一个、两个或更多个R_f取代的下列基团:C₁₋₆烷基、C₃₋₁₄环烷基、C₂₋₁₀烯基、C₁₋₆烷氧基;优选地,R选自H、F、Cl、CN、卤代C₁₋₆烷基,所述卤代C₁₋₆烷基例如选自氟代C₁₋₆烷基,如CF₃;所述R_a、R_b、R_c、R_e、R_f具有上文所述定义。

[0026] 作为实例,所述 **Ar** 选自如下环系:

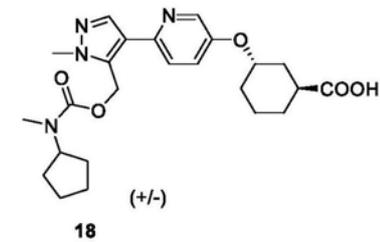
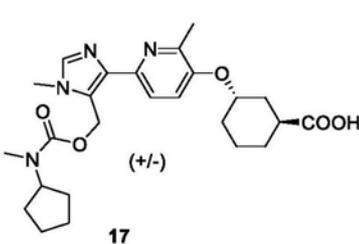
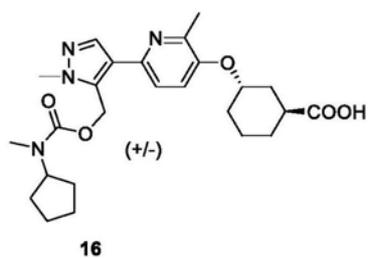
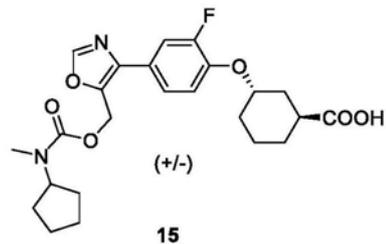
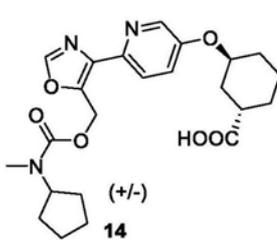
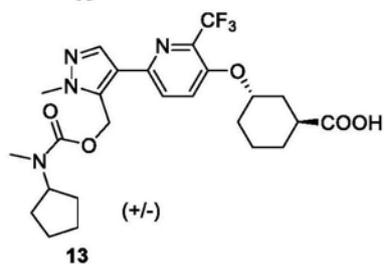
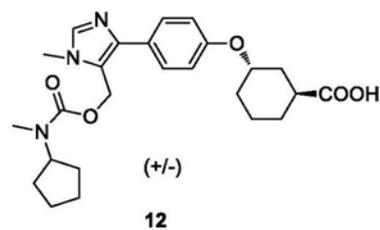
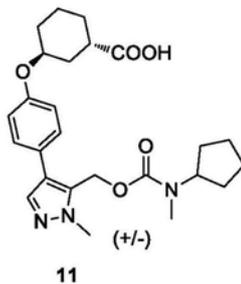
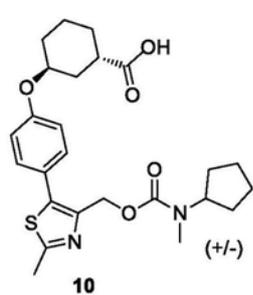
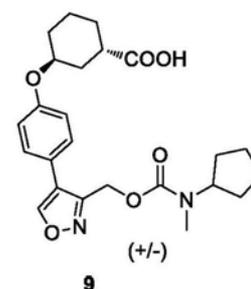
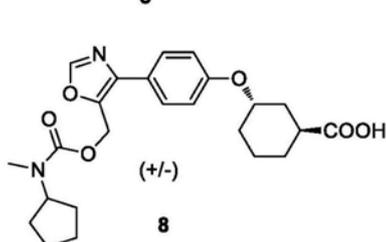
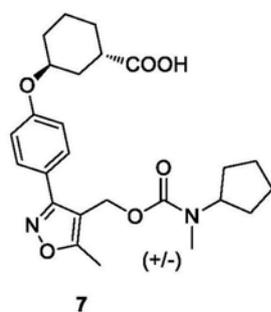
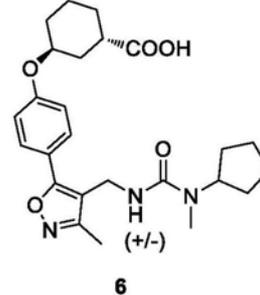
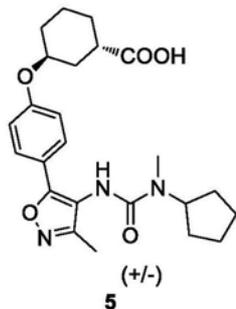
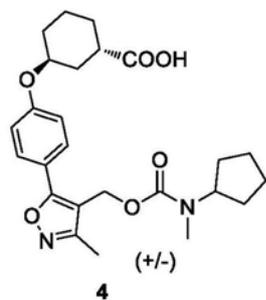
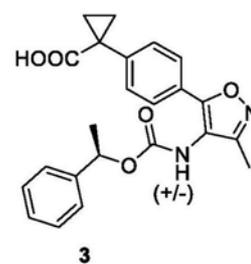
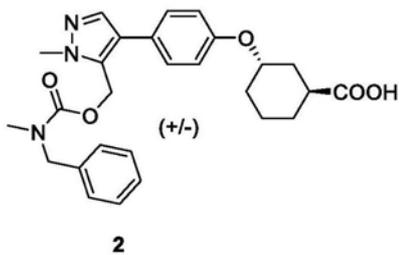
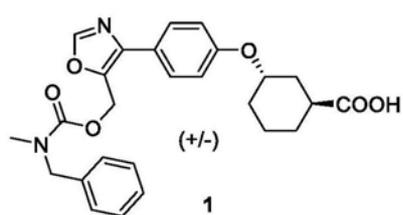
[0027]



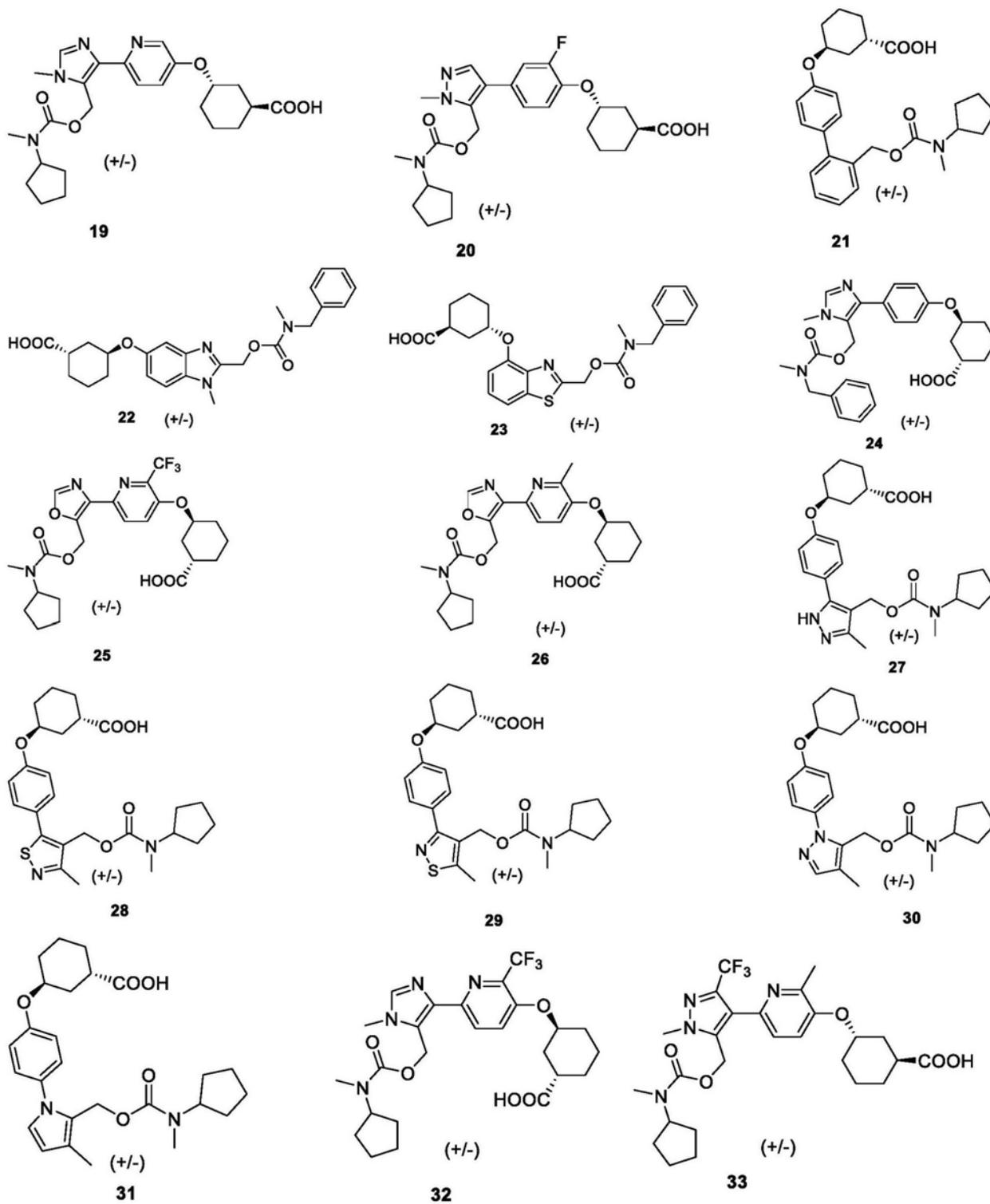
[0028] R₁选自H、CH₃、环丙基;

[0029] R₂选自以下基团:

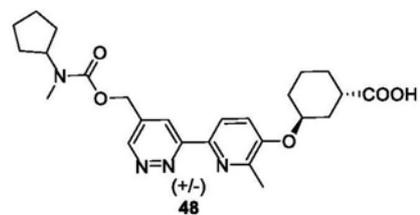
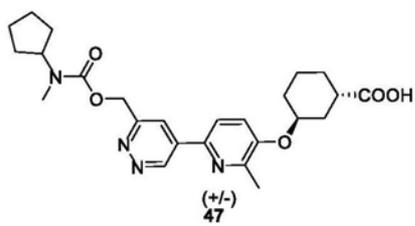
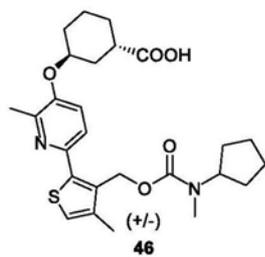
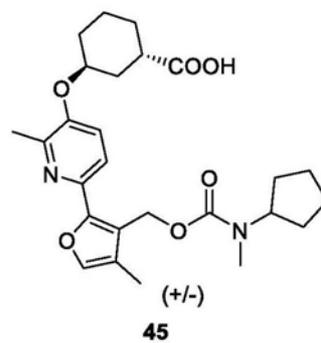
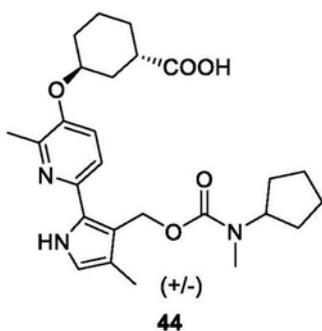
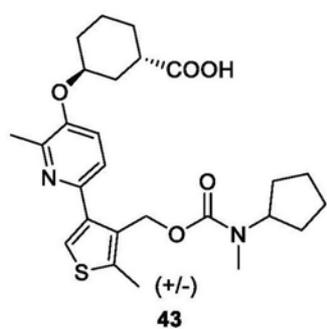
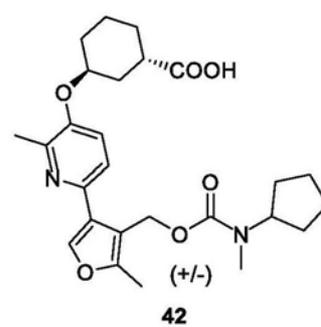
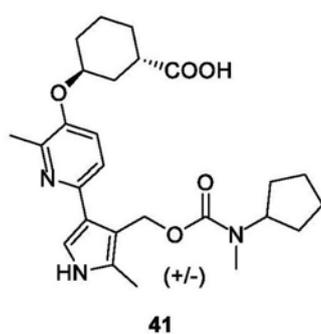
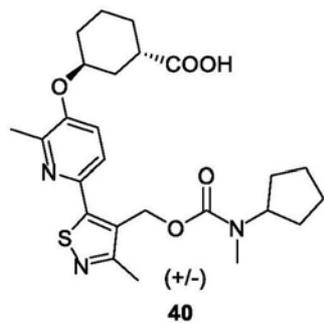
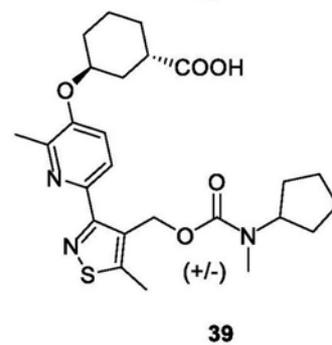
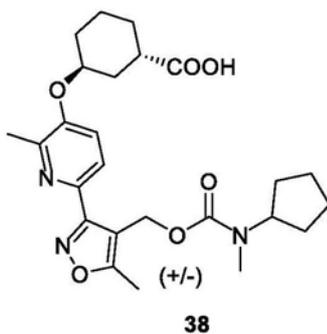
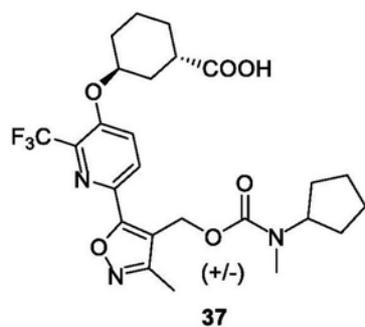
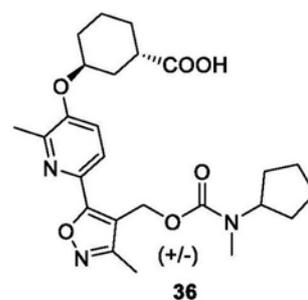
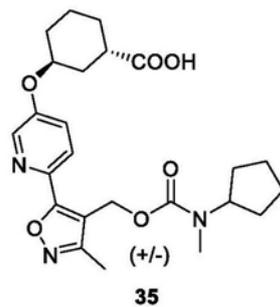
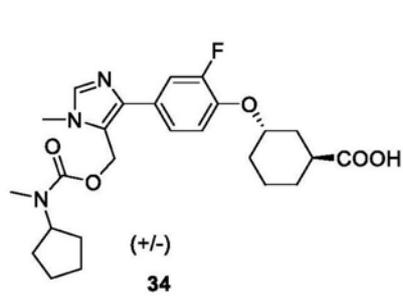
[0035]



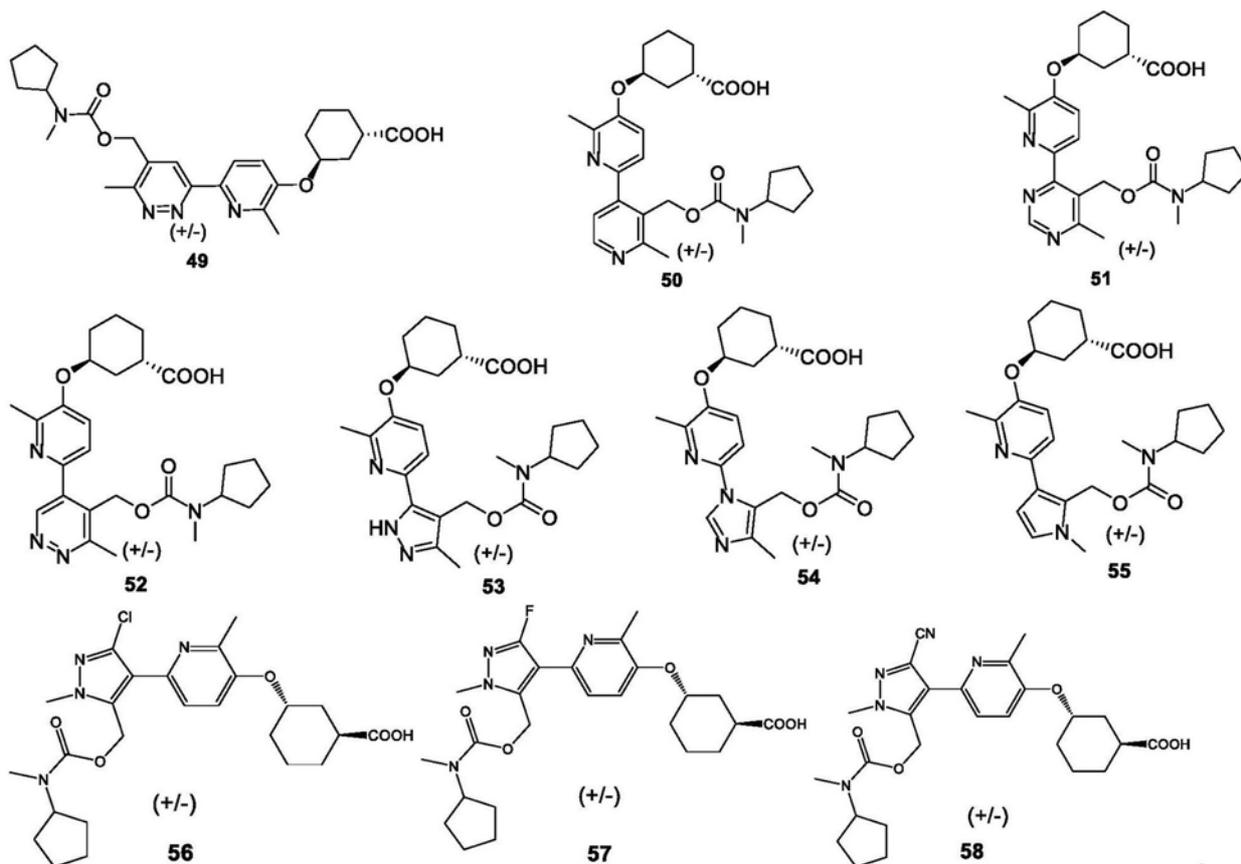
[0036]



[0037]

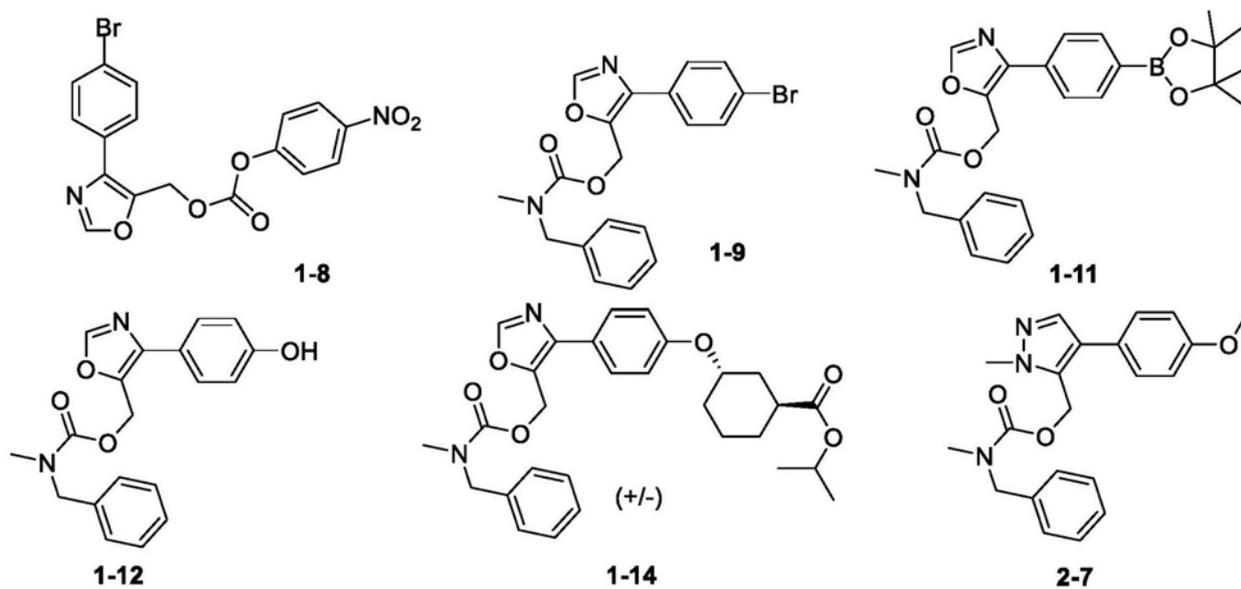


[0038]

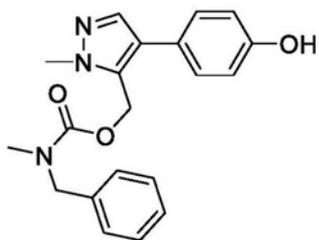


[0039] 本发明还提供如下所示的化合物:

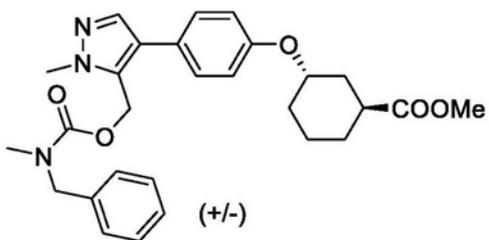
[0040]



[0041]

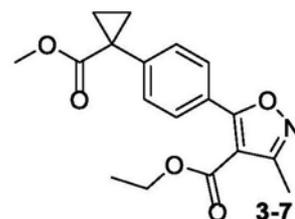


2-8

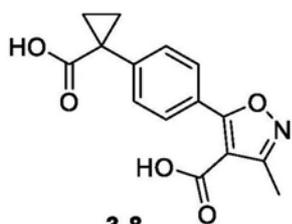


2-10

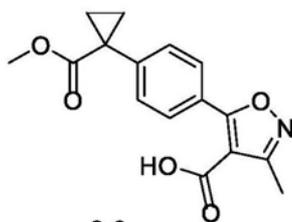
(+/-)



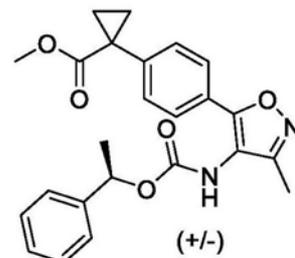
3-7



3-8

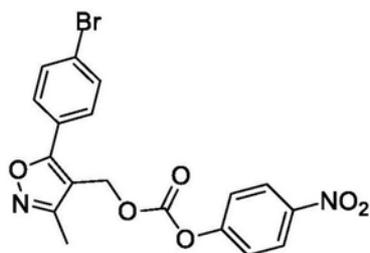


3-9

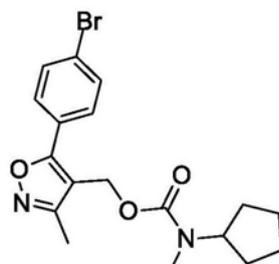


(+/-)

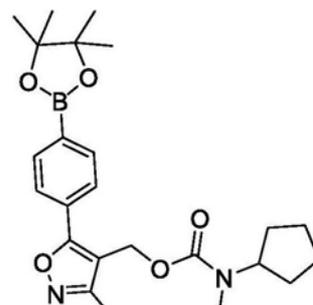
3-11



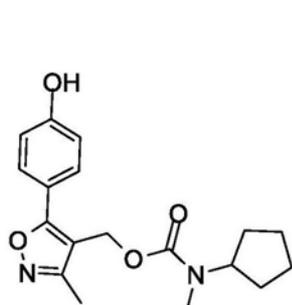
4-7



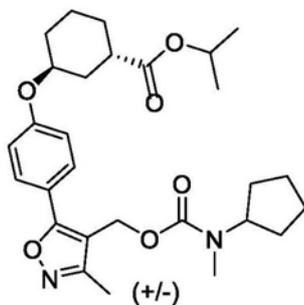
4-9



4-10

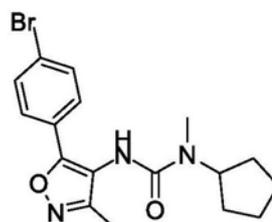


4-11

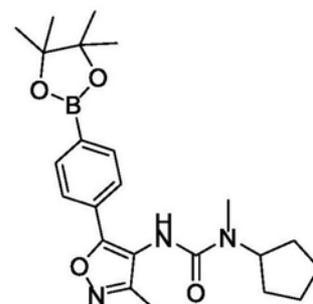


4-13

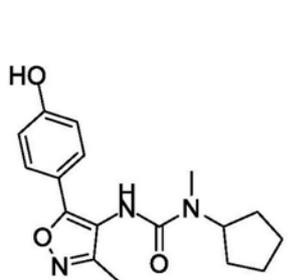
(+/-)



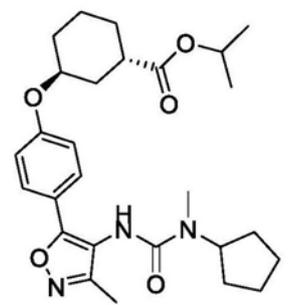
5-2



5-3

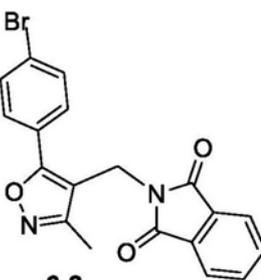


5-4

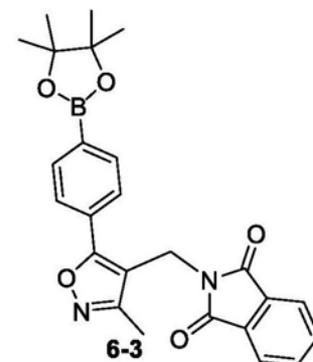


5-5

(+/-)

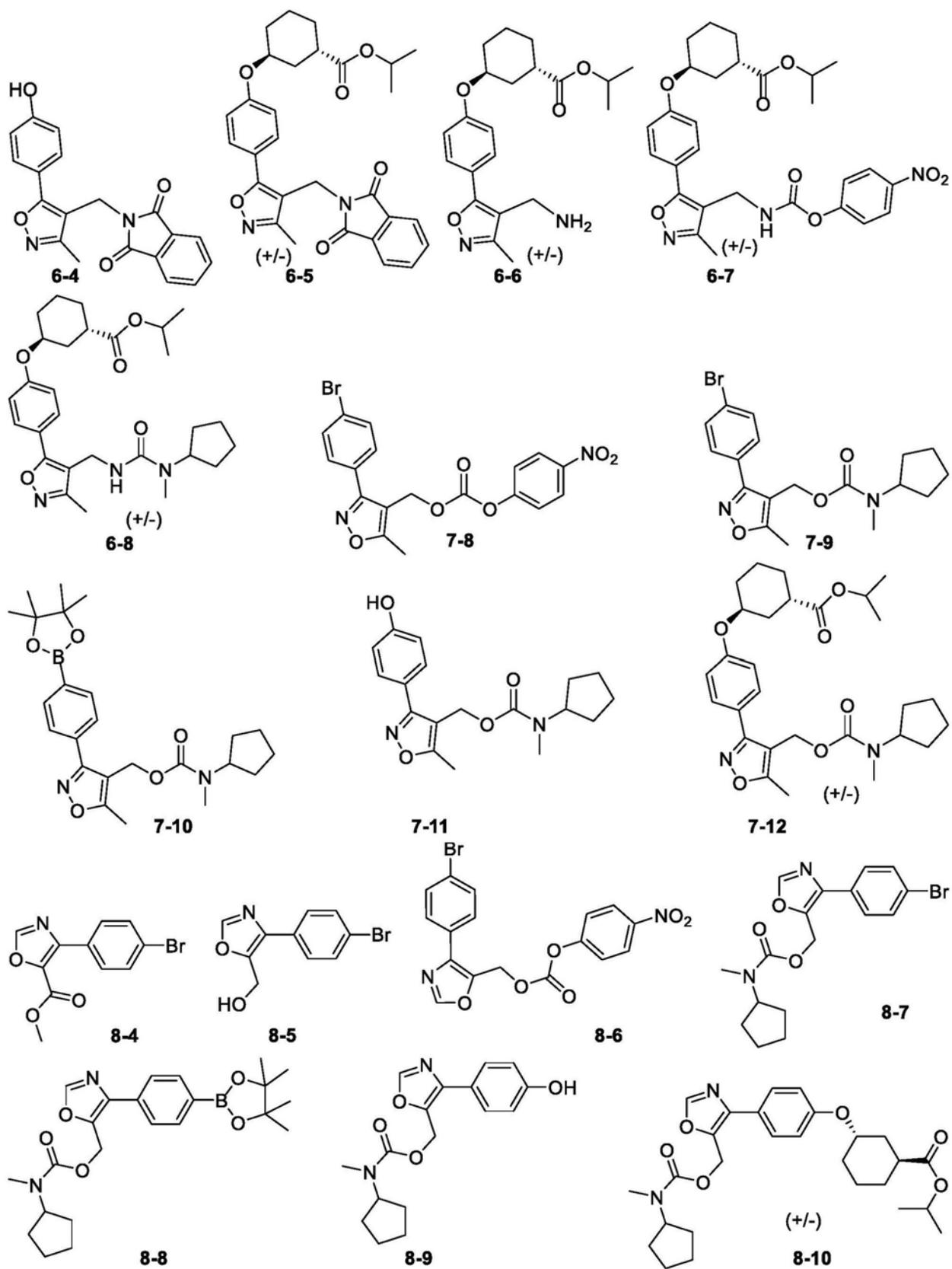


6-2

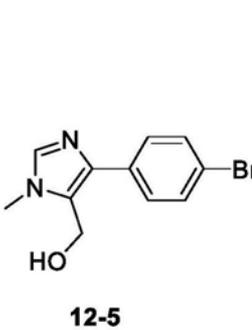
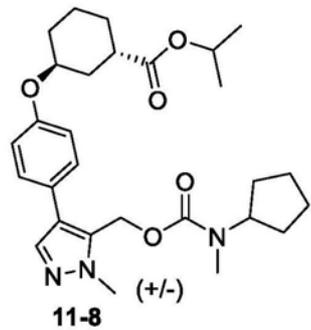
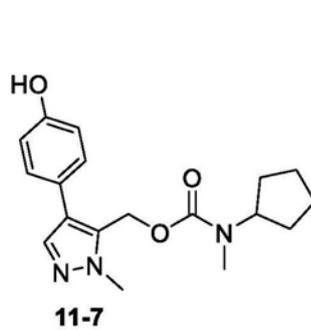
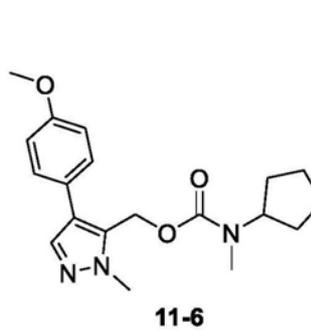
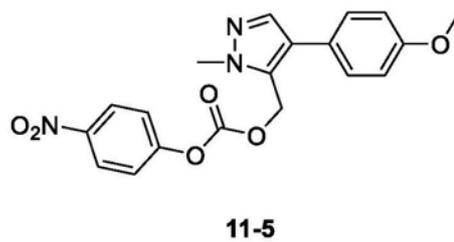
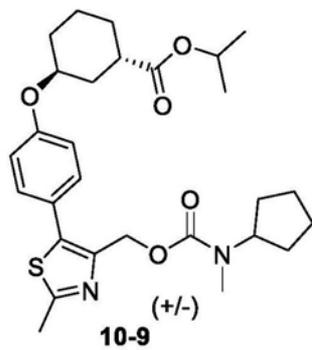
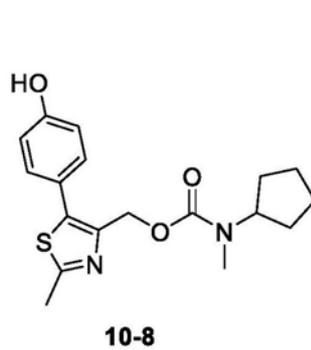
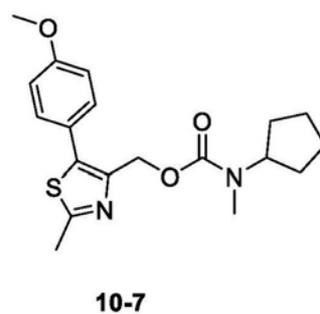
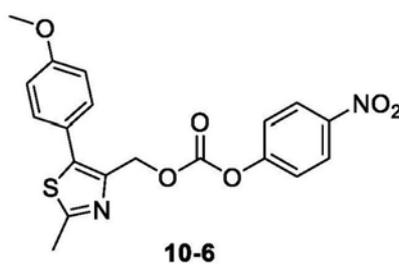
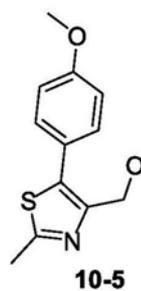
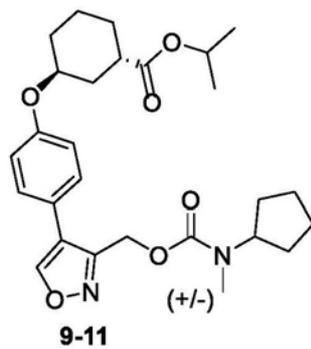
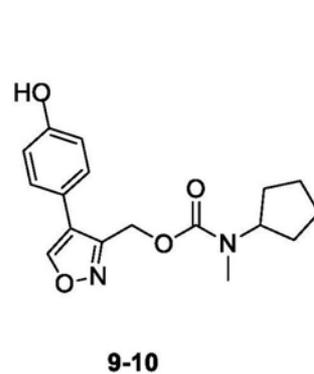
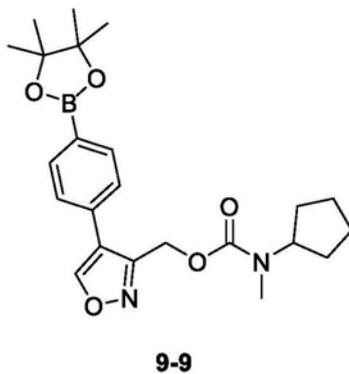
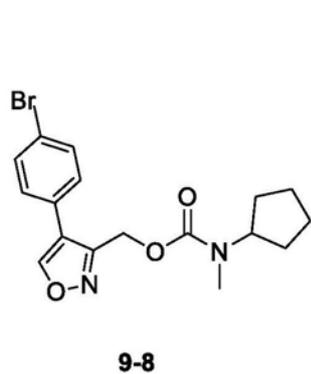
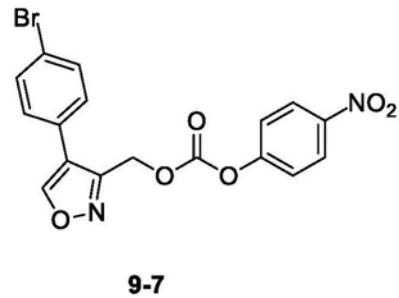
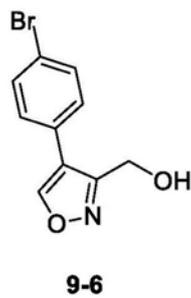
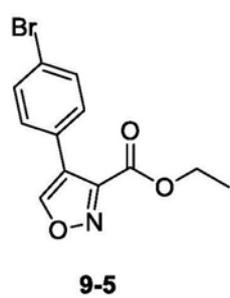
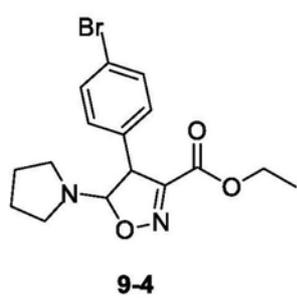


6-3

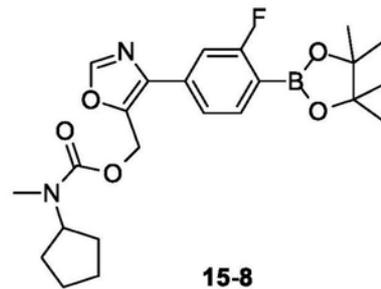
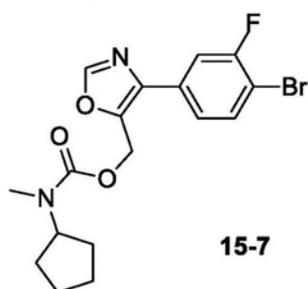
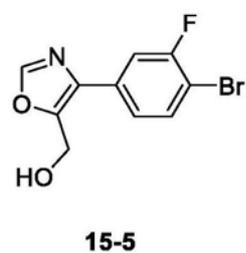
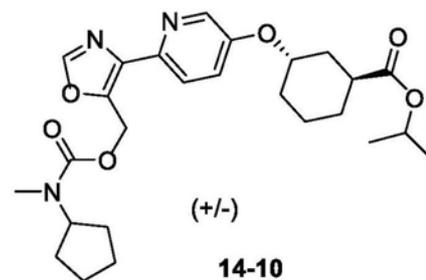
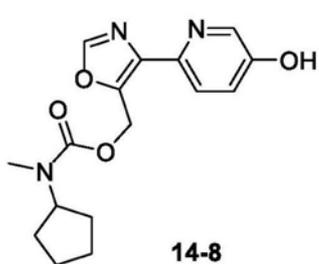
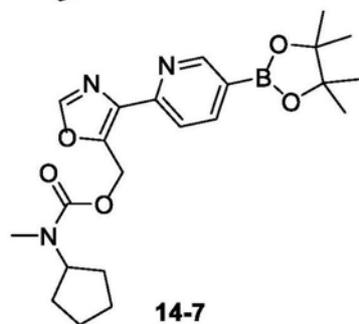
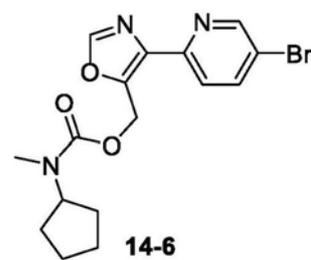
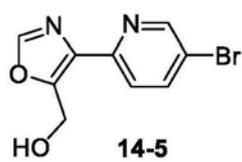
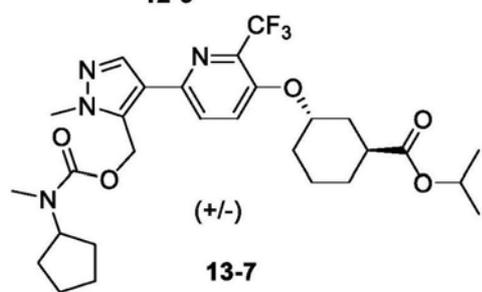
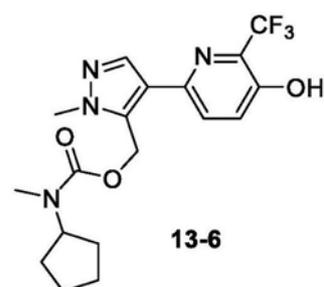
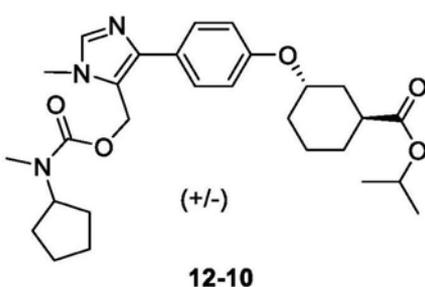
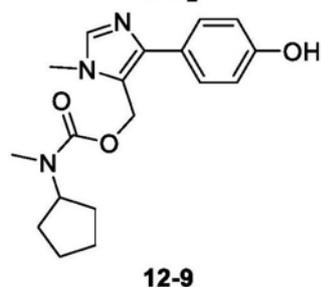
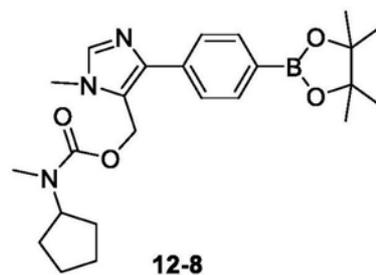
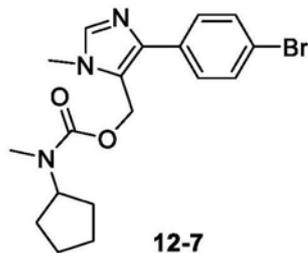
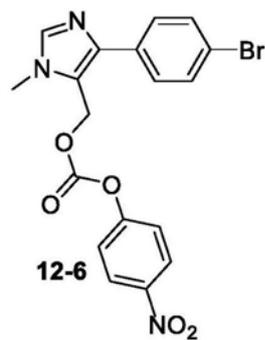
[0042]



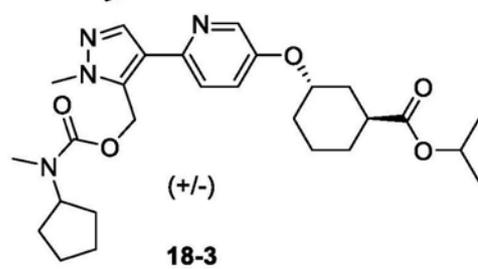
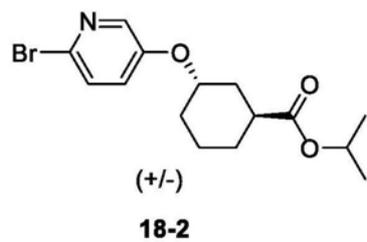
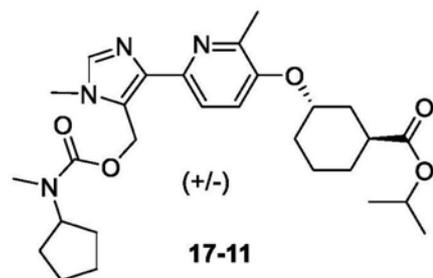
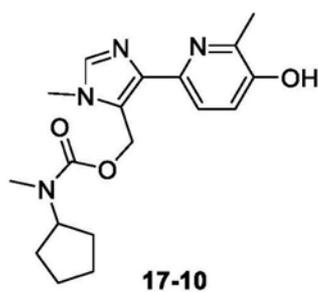
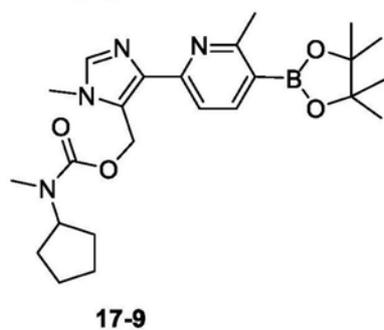
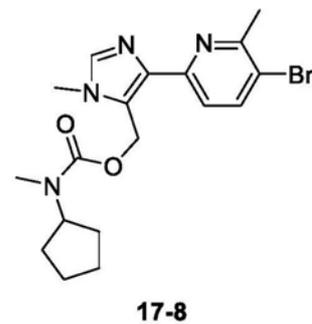
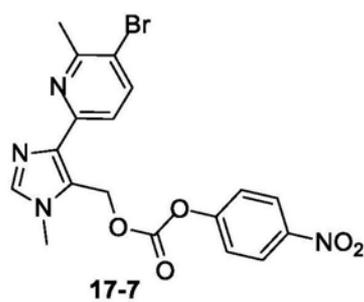
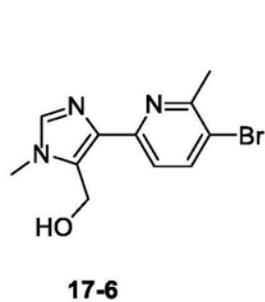
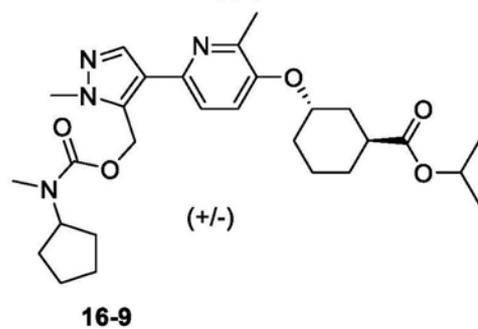
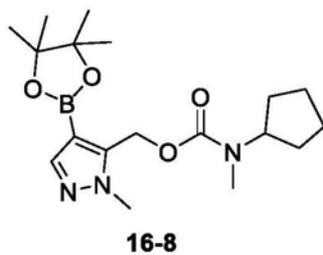
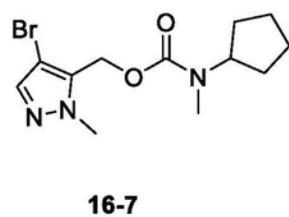
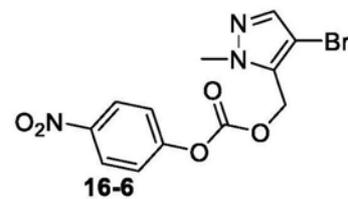
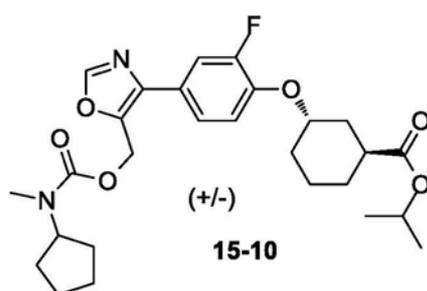
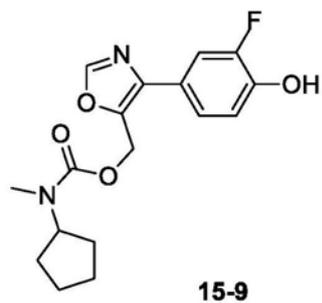
[0043]



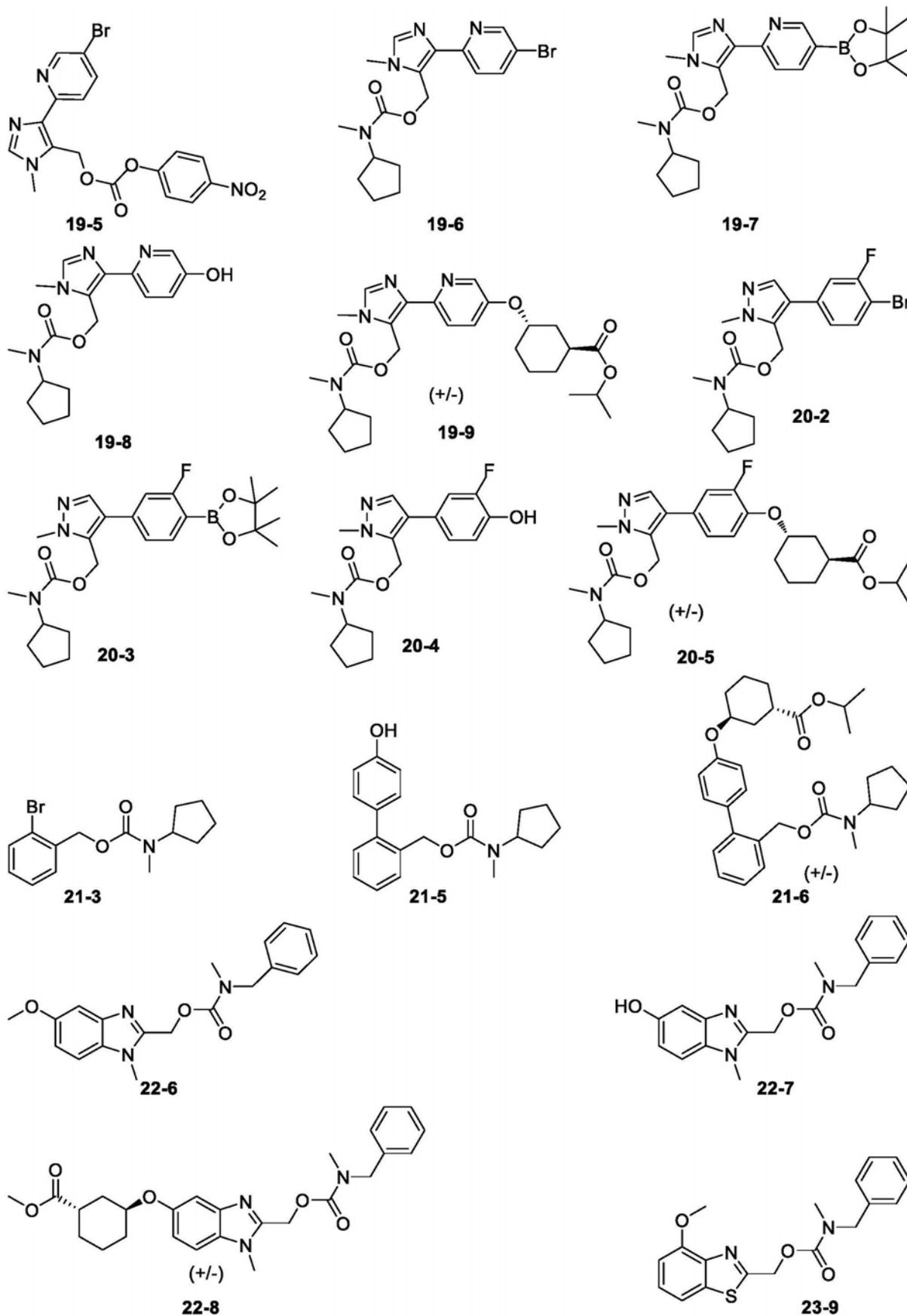
[0044]



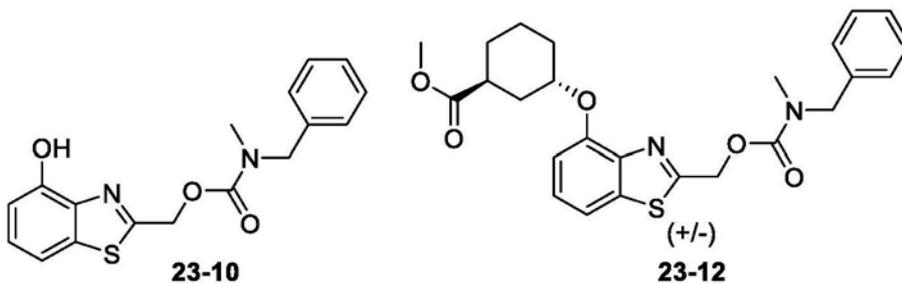
[0045]



[0046]



[0047]



[0048] 本发明所述的如式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药可通过包括与化学领域公知方法相似的方法合成,其步骤和条件可参考本领域类似反应的步骤和条件,特别是根据本文说明进行合成。起始原料通常是来自商业来源,例如Aldrich或可使用本领域技术人员公知的方法(通过SciFinder、Reaxys联机数据库得到)容易地制备。

[0049] 本发明中,所述的如式(I)所示的化合物,也可以通过已制备得到的所述的如式(I)所示的化合物,采用本领域常规方法,经外周修饰进而得到其它所述的如式(I)所示的化合物。

[0050] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0051] 本发明的反应结束后,可采用常规的后处理方法进行处理。本发明中,处理后若得到所述的如式(I)所示的化合物粗品,可采用制备型HPLC、制备型TLC或重结晶等常规手段分离纯化。

[0052] 本发明还提供一种药物组合物,其包含所述的如式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐、前药中的一种、两种或更多种;

[0053] 根据本发明,所述药物组合物还可以任选地包含至少一种另外的活性成分;具体地,所述药物组合物还可以包含除如式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐、前药以外的一种或多种活性成分;

[0054] 在所述的药物组合物中,所述如式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、酯、前药的剂量,可为治疗有效量;

[0055] 根据本发明,所述药物组合物为LPAR1抑制剂;

[0056] 根据本发明,所述药物组合物用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥;

[0057] 根据本发明,可以通过本领域已知的方法将本发明的药物组合物制成适于给药的剂型。

[0058] 本发明还提供上述式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、前药中的一种、两种或更多种在制备药物中的用途;

- [0059] 根据本发明,所述药物为LPAR1抑制剂;
- [0060] 根据本发明,所述药物用于预防和/或治疗由LPAR1介导的疾病;
- [0061] 在一些实施方案中,所述药物可用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥。
- [0062] 所述器官纤维化变性疾病包括但不限于:肺纤维化(特别是特发性肺纤维化)、肾纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化、肠纤维化、眼纤维化。
- [0063] 所述呼吸系统疾病包括但不限于:呼吸障碍,包括哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管痉挛、咳嗽、慢性咳嗽、呼吸衰竭。
- [0064] 所述肾脏疾病包括但不限于:急性肾损伤、慢性肾病。
- [0065] 所述肝脏疾病包括但不限于:酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、急慢性肝炎、肝硬化、肝机能减退等肝脏疾病。
- [0066] 所述炎性疾病包括但不限于:自身免疫病、炎症、关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、雷诺氏现象、慢性瘙痒。
- [0067] 所述神经系统疾病包括但不限于:老年痴呆症、帕金森、神经退行性变、外伤性脑损伤、癫痫、精神疾病、睡眠障碍。
- [0068] 所述心脑血管疾病包括但不限于:胶原血管疾病、心肌梗死、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、心衰、高血压。
- [0069] 所述胃肠道疾病包括但不限于:结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱。
- [0070] 所述疼痛包括但不限于:癌症疼痛、神经病性疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛、慢性疼痛。
- [0071] 所述泌尿系统疾病包括尿失禁、排尿困难、膀胱炎、前列腺肥大症、前列腺肥大症所伴随的排尿障碍、膀胱颈硬化症、膀胱活动低下症。
- [0072] 所述眼病包括黄斑变性、糖尿病性视网膜病。
- [0073] 所述癌症包括但不限于:乳癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶质母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病、肿瘤转移。
- [0074] 本发明还提供一种治疗和/或预防LPAR1介导的病症或疾病的方法,所述方法包括向治疗对象施用治疗有效量的式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、前药中的一种、两种或更多种;
- [0075] 根据本发明,所述病症或疾病为器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥。
- [0076] 定义和一般术语
- [0077] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。
- [0078] 除非另外说明,应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与

元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith and Jerry March,John Wiley&Sons,New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0079] 术语“包括”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0080] “立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体,等等。

[0081] “对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

[0082] “非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱,例如HPLC来分离。

[0083] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S.,“Stereo chemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons, Inc.,New York,1994。

[0084] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少0%对映体过量,至少60%对映体过量,至少70%对映体过量,至少80%对映体过量,至少90%对映体过量,至少95%对映体过量,或至少99%对映体过量。

[0085] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0086] 术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0087] 一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。进一步地,当该基团被1个以上所述取代基取代时,所述取代基之间是相互独立,即,所述的1个以上的取代基可以是互不相同的,也可以是相同的。除非其他方面表明,一个取代基可以在被取代基团的各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置

取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于, $=O$ 、氢、氘、氰基、硝基、卤素、羟基、巯基、氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、羧基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基等。

[0088] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“ C_{1-6} 烷基”特别指独立公开的 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基或 C_6 烷基。

[0089] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0090] 本发明使用的术语“ C_{1-40} 烷基”,表示含有1至40个碳原子的直链或支链的饱和和一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一些实施方案中,烷基基团含有1-12个碳原子;在另一些实施方案中,烷基基团含有1-6个碳原子;在又一些实施方案中,烷基基团含有1-4个碳原子。烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基,乙基,正丙基等等。

[0091] 术语“ C_{2-40} 烯基”表示含有2-40个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳 sp^2 双键,所述双键可相互分离或者共轭。其中,所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,其包括“cis”和“trans”的定位,或者“E”和“Z”的定位。烯基基团的实例包括,但并不限于,乙烯基($-CH=CH_2$)、烯丙基($-CH_2CH=CH_2$)等等。在一些实施方案中,烯基含有2-10个碳原子。

[0092] 术语“卤代 C_{1-40} 烷基”表示 C_{1-40} 烷基被一个、两个或更多个卤素原子所取代,这样的实例包含但并不限于三氟甲基等。

[0093] 术语“ C_{3-20} 环烷基”表示含有3-20个环碳原子的饱和的单环或双环烃环。在一些实施方案中,环烷基含有3-14个碳原子。环烷基基团的实例包括,但并不限于,环丙基、环丁基等等;在另一些实施方案中,环烷基含有3-6个碳原子。所述环烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0094] 术语“3-20元杂环基”是指包含3-20个环原子的,饱和的单环、或双环烃环,其中包含至少一个选自氮、硫或氧的杂原子。在一些实施方案中,杂环基含有3-14个环原子。根据本发明,所述杂环基是无芳香性的。所述杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。杂环基的实例包括,但不限于:环氧乙烷基、硫杂环丁基,吡咯烷基等。

[0095] 术语“卤素”或“卤”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0096] 术语“ C_{6-20} 芳基”表示含有6-20个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环,优选“ C_{6-14} 芳基”。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基或蒽基。所述芳基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0097] 术语“5-20元杂芳基”表示含有5-20个环原子,或5-14个环原子,或5-12个环原子的单环、双环或三环体系,其中至少一个环包含一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子。除非另外说明,所述的杂芳基基团可以通过任何合理的位点(可以为CH中的C,或者NH中N)连接到分子其余部分(例如通式中的主体结构)上。实例包括,但并不限于,咪唑基、咪唑基等;也包括但并不限于双环,例如:苯并咪唑基、苯并咪唑基等等。所述杂芳基基团可以任选地被一

个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0098] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“…独立地选自”应做广义理解,是指所描述的各个个体之间是相互独立的,可以独立地选自相同或不同的具体基团。更详细地,描述方式“…独立地选自”既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响;也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0099] 术语“药学上可接受的”是指当给人施用时生理上可耐受的并且一般不产生过敏或相似不适当的反应,例如肠胃不适、眩晕等的分子实体和组合物。

[0100] 术语“载体”指与所述化合物一同施用的稀释剂、辅剂、赋形剂或基质。这些药物载体可以是无菌液体,例如水和油类,包括石油、动物、植物或合成来源的,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。水和水性溶液盐水溶液和水性葡萄糖与甘油溶液优选用作载体、特别是可注射溶液。适宜的载体描述于E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。

[0101] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C₁₋₂₄)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J.Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S.J.Hecker et al., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

[0102] 本发明所使用的术语“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0103] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al., describe pharmaceutical ly acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,无机酸盐,如盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐;有机酸盐,如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐;或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括,己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡

葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过与适当的碱反应得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。可以形成盐的碱金属或碱土金属包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化和芳香磺酸化物。

[0104] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0105] 本发明的“酯”是指含有羟基或羧基的化合物形成的体内可水解的酯。这样的酯是,例如在人或动物体内水解产生母体醇或酸的药学上可接受的酯。本发明式I化合物含有羧基,可以与适当的基团形成体内可水解的酯,这样的基团包括,但不限于,烷基、芳基烷基等。

[0106] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将1个或大于1个的氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环氮原子的N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成N-氧化物(参见Advanced Organic Chemistry,Wiley Interscience,第4版,Jerry March,pages)。尤其是,N-氧化物可用L.W.Deady的方法制备(Syn.Comm.1977,7,509-514),其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中,使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

[0107] 术语“同位素标记物”包括但不限于氢,碳,氮,氧,氟,硫和氯的同位素(例如 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S 和 ^{36}Cl)标记的本发明化合物。同位素标记的本发明化合物可用于化合物及其前药和代谢物的组织分布的测定;用于此类测定的优选同位素包括 ^3H 和 ^{14}C 。此外,在某些情况下,用较重的同位素(例如氘(2H 或 D))取代可以提供增加的代谢稳定性,这提供了治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。本发明的同位素标记的化合物通常可以根据本文所述的方法通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0108] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症,在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0109] 本发明所使用的任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写,除非另有说明,都以它们通常使用的、公认的缩写为准,或参照IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature(参见Biochem.1972,11:942-944)。

[0110] 本发明化合物的生物活性可通过使用任何常规已知方法评定。适当的检测方法是本领域众所周知的。例如,可以通过适当的常规方法检测本发明化合物的LPAR1抑制活性、药代动力学活性和/或肝微粒体稳定性等。本发明提供的检测方法仅作为实例呈现且不限制本发明。本发明化合物在至少一种本发明提供的检测方法中具有活性。

[0111] 所述的药用辅料可为药物生产领域中广泛采用的辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物,还可以提供方法,使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出,或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂,或者提供某种功能,例如稳定该组合物的整体pH值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种:粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0112] 可作为药学上可接受辅料的物质包括,但并不限于,离子交换剂,铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,如人血清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸脂,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯- 阻断聚集体,羊毛脂,糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙纤维素;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,棉子油,红花油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇,磷酸缓冲溶液,和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁,着色剂,释放剂,包衣衣料,甜味剂,调味剂和香料,防腐剂和抗氧化剂。

[0113] 本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如,常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

[0114] 本发明药物的剂型可根据具体情况进行选择。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂(又称为非活性成分)添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性,并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此,添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定,例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。(参见美国药典(U.S. Pharmacopeia,USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia,JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia,EP)和英国药典(British pharmacopoeia,BP);美国食品与药品管理局(the U.S.Food and Drug Administration,www.fda.gov)药物评价与研究中心(Centerfor Drug Evaluation and Research,CEDR)出版物,例如《非活性组分指南》(Inactive Ingredient Guide, 1996);Ash编写的《药物添加剂手册》(Hand book of Pharmaceutical Additives,2002),联合信息资源公司(Synapse Information Resources,Inc.,Endicott NY;etc.)。

[0115] 本发明的药物组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分,这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

[0116] 适当的制剂视所需的给药途径而定。给药途径包括静脉注射、经粘膜或鼻给药、口

服给药等。对于口服给药来说,化合物可配制成液体或固体剂型并作为速释或控释/缓释制剂。用于个体口服摄取的合适剂型包括片剂、药丸、糖衣药丸、硬壳和软壳胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液和乳液。

[0117] 固体口服剂型可使用赋形剂获得,所述赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂(干和湿)、溶解延缓剂、润滑剂、助流剂、抗粘剂、阳离子性交换树脂、湿润剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂和调味剂。这些赋形剂可为合成或天然来源。所述赋形剂的实例包括纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、明胶、碳酸镁、月桂基硫酸镁/月桂基硫酸钠、甘露糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、二氧化硅、苯甲酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖(即右旋糖、蔗糖、乳糖等)、滑石、西黄蓍胶浆、植物油(氢化)和蜡。乙醇和水可用作造粒助剂。在某些情况下,需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延缓释放膜来涂覆片剂。常常将天然和合成的聚合物与着色剂、糖和有机溶剂或水组合用于涂覆片剂,从而产生糖衣药丸。当胶囊优于片剂时,可以用兼容的硬壳或软壳胶囊形式递送其药物粉末、悬浮液或溶液。

[0118] 治疗有效剂量可首先使用本领域中熟知的各种方法来估算。用于动物研究的初始剂量可基于细胞培养测定中所确立的有效浓度。适合于人个体的剂量范围例如可使用从动物研究和细胞培养测定所获得的数据来确定。在某些实施方案中,可以将本发明的化合物制备为用于口服的药剂。

[0119] 可根据本领域中已知的方法,考虑个体状况的特殊性来选择正确的制剂、给药途径、剂量和给药间隔时间。

[0120] 在本说明书的描述中,参考术语“一些实施例”、“示例”、或“一优选实施方案”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0121] 有益效果

[0122] 申请人惊奇地发现,本发明的化合物具有高的LPA1拮抗活性和选择性,且毒性低、代谢稳定性好,具有良好的药物开发前景,可以用于预防或治疗与LPA1相关的疾病或病症,例如式(I)化合物可用于预防和/或治疗、延迟或阻止器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥的发生与进展。

[0123] 申请人还意外地发现,本发明部分化合物的 IC_{50} 值可以低至300nM以下,甚至50nM以下。并且,本发明化合物对A2058细胞迁移的抑制率为30-50%,有的甚至达到50-70%,能够明显抑制细胞迁移。另外,本发明的化合物都具有较好的安全性,其 CC_{50} 范围可大于200 μ M。此外,本发明的化合物在人、大鼠、小鼠中都具有较好的代谢稳定性,其中,部分化合物在人肝微粒体中的 $T_{1/2}$ 大于30min,甚至大于90min。这样优异的抑制活性对于它们作为LPA1抑制剂应用于上述疾病或病症而言是令人非常期待的。

[0124] 此外,本发明化合物的制备方法简单,反应条件温和,产品收率高,适于工业化生产。

具体实施方式

[0125] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0126] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0127] DMF (N,N-二甲基甲酰胺), DCM (二氯甲烷), PE (石油醚), EA (乙酸乙酯), DIPEA (N,N-二异丙基乙胺), THF (四氢呋喃); Ac (乙酰基); MeOH (甲醇); Boc (叔丁氧基羰基); B2Pin2 (联硼酸频那醇酯); rt (室温); HATU (2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯); reflux (回流); eq是指当量; Rf:比移值; g (克), mg (毫克), mol (摩尔), mmol (毫摩尔), h (小时), min (分钟), mL (毫升), μ L (微升)。

[0128] 过夜是指8h~15h,例如12h;室温是指10°C~30°C;溶剂比例如PE/EA是指体积比。

[0129] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明,所有的温度定为摄氏度。除非其他方面表明,试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化;一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0130] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

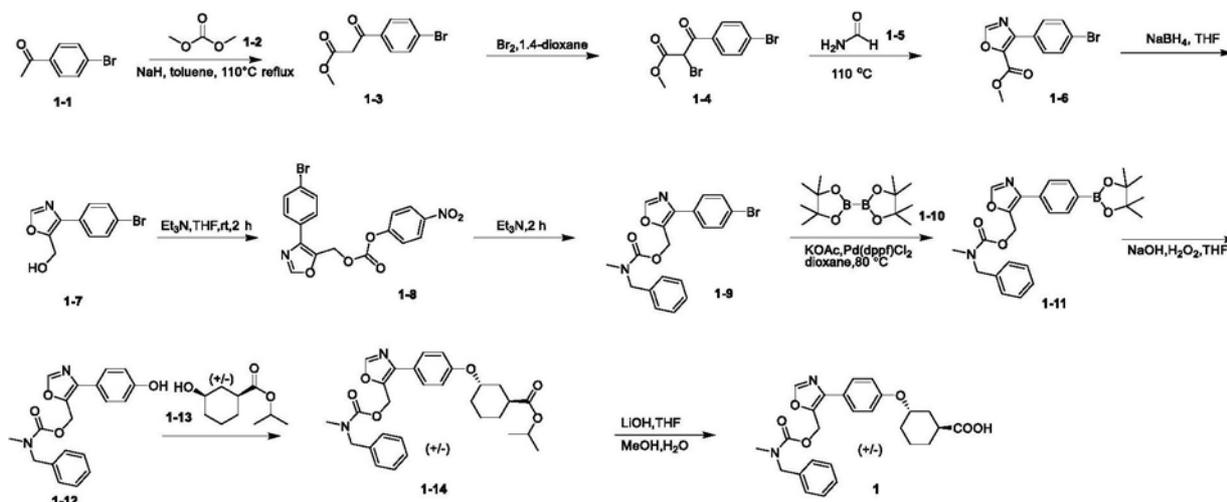
[0131] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿均是经过干燥的。

[0132] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱数据通过Bruker Avance 400核磁共振谱仪或Bruker Avance III HD 600核磁共振谱仪来测定,以 CDCl_3 , DMSO-d_6 , CD_3OD 或 Acetone-d_6 为溶剂(报导以ppm为单位),用TMS (0ppm) 或氯仿 (7.25ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s (singlet,单峰), d (doublet,双峰), t (triplet,三重峰), m (multiplet,多重峰), br (broadened,宽峰), dd (doublet of doublets,双二重峰), dt (doublet of triplets,双三重峰), ddd (doublet of doublet of doublets,双双二重峰), ddt (doublet of doublet of triplets,双双三重峰), dddd (doublet of doublet of doublet of doublets,双双双二重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

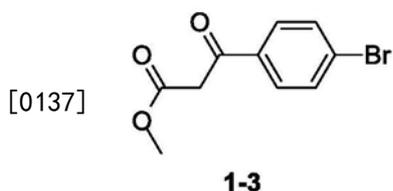
[0133] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1312A二元泵和aG1316ATCC(柱温保持在30°C)的Agilent 6320系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315BDAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0134] 实施例1

[0135]

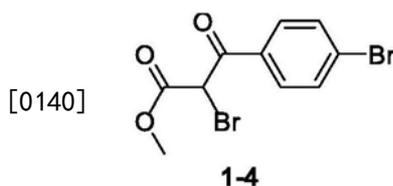


[0136] 步骤(1) 3-(4-溴苯基)-3-羰基丙酸甲酯



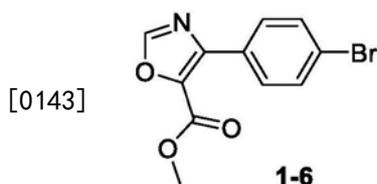
[0138] 将1-(4-溴苯基)乙烷-1-酮(10g, 50.6mmol)溶于甲苯(200mL),在氮气保护下0℃加入氢氧化钠(4g, 101.2mmol),碳酸二甲酯(13.8g, 151.2mmol)加热回流搅拌过夜。待TLC板显示无原料残留,将反应体系缓慢倒入冰水(500mL)中搅拌淬灭,用稀盐酸(3N) 调剂pH值至2-3,乙酸乙酯(250mL×3)萃取后,用饱和食盐水溶液(200mL×2)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干得到粗产品,硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1),得到化合物1-3,浅黄色固体产物(9.1g, 收率72.8%)。LC-MS[M+H]⁺: 256.7, 258.7。

[0139] 步骤(2) 2-溴-3-(4-溴苯基)-3-羰基丙酸甲酯



[0141] 将化合物1-3(8g, 31.2mmol)溶于1,4-二氧六环(150mL),降温至0℃,向溶液中加入溴素(1.9mL, 37.5mmol)搅拌过夜,待TLC板显示无原料残留,将反应体系旋干得到化合物1-4,棕黄色粗产品(12.7g)。LC-MS[M+H]⁺: 334.6, 336.6, 338.6。

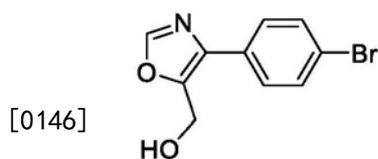
[0142] 步骤(3) 4-(4-溴苯基)噁唑-5-羧酸甲酯



[0144] 将化合物1-4(12.7g粗产品)加入到甲酰胺(50mL)溶液中,110℃下搅拌1.5h,冷却至室温后用水(50mL)淬灭,乙酸乙酯(35mL×3)萃取,合并有机相,饱和食盐水(50 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,滤液旋干,粗品用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:

1), 得到化合物1-6, 浅黄色固体产物 (2.5g, 收率23.11%)。LC-MS $[M+H]^+$: 281.7, 283.7。

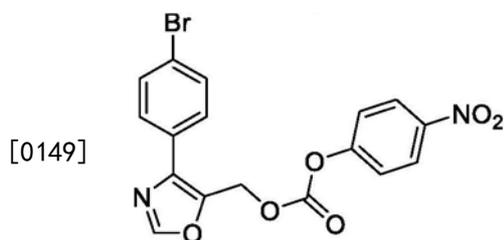
[0145] 步骤(4) (4-(4-溴苯基)噁唑-5-基) 甲醇



1-7

[0147] 将化合物1-6 (1.5g, 5.3mmol) 溶于四氢呋喃 (15mL) 和水 (1mL) 的混合溶液中, 0°C 下加入硼氢化钠 (406mg, 10.7mmol), 恢复至室温反应3h, 待TLC板显示无原料残留后加水 (10mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10mL × 3) 萃取后用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物1-7, 棕色固体产物 (550 mg, 收率42.1%)。LC-MS $[M+H]^+$: 253.7, 255.7。

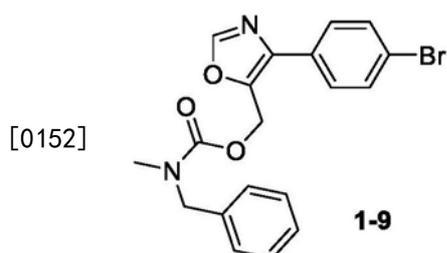
[0148] 步骤(5) (4-(4-溴苯基)噁唑-5-基) 甲基 (4-硝基苯基) 碳酸酯



1-8

[0150] 将化合物1-7 (255mg, 1mmol) 和吡啶 (320g, 4mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 降温至 0°C, 加入4-硝基-氯甲酸苯酯 (600mg, 3mmol), 然后升至室温搅拌过夜, 用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA = 5/1), 得到化合物1-8, 白色固体 (260mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 417.8, 419.8。

[0151] 步骤(6) (4-(4-溴苯基)噁唑-5-基) 甲基苯甲基 (甲基) 氨基甲酸酯

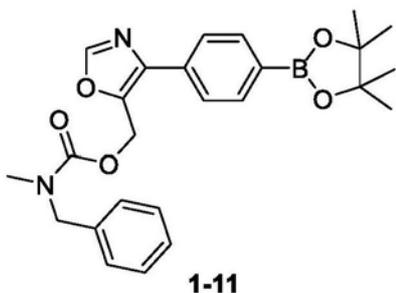


1-9

[0153] 将化合物1-8 (550mg, 2.16mmol), 三乙胺 (878mg, 8.69mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL), 搅拌10min后向反应体系中加入4-硝基苯基甲基 (苯基) 氨基甲酸酯 (521mg, 2.61 mmol)。恢复至室温, 反应3h。加水 (20mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10mL × 3) 萃取后, 用饱和食盐水溶液 (20mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到化合物1-9, 白色固体 (600mg, 收率53.29%)。LC-MS $[M+H]^+$: 400.6, 402.6。

[0154] 步骤(7) (4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)噁唑-5-基) 甲基苯甲基 (甲基) 氨基甲酸酯

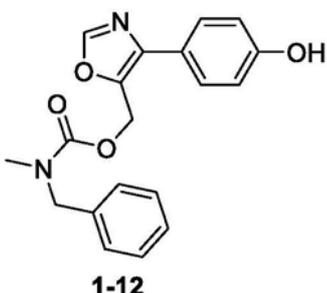
[0155]



[0156] 将化合物1-9 (600mg, 1.5mmol) 溶于1,4-二氧六环 (20mL), 依次加入联硼酸频那醇酯 (762mg, 3mmol), 乙酸钾 (441mg, 4.5mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钿 (110mg, 0.15mmol), 80℃加热4h后, 过滤旋干后得到化合物1-11, 棕黑色固体粗产品 (670mg)。LC-MS [M+H]⁺: 449.1。

[0157] 步骤(8) (4-(4-羟基苯基)噁唑-5-基)甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯

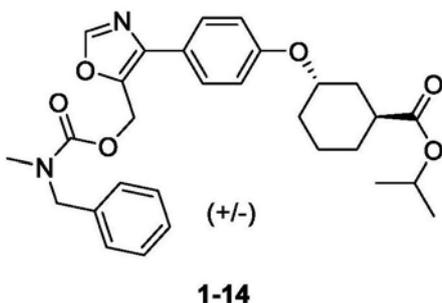
[0158]



[0159] 将化合物1-11 (670mg, 1.5mmol) 溶于四氢呋喃 (20mL) 降温至0℃, 依次加入氢氧化钠溶液 (1N, 0.4mL, 0.4mmol), 双氧水 (20mL), 0℃下搅拌至TLC板显示无原料残留后加水稀释 (20mL), 用乙酸乙酯 (20mL), 用饱和食盐水溶液 (20mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 50:1), 得到化合物1-12, 淡黄色固体 (200mg, 收率为39.45%)。LC-MS [M+H]⁺: 339.0。

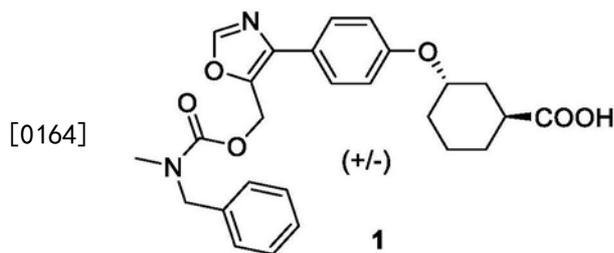
[0160] 步骤(9) (+/-)-(1S, 3S)-3-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)噁唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯

[0161]



[0162] 将化合物1-12 (410mg, 2.34mmol), DTAD (498mg, 2.34mmol) 和三苯基膦 (686mg, 2.34mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL), 氮气保护下室温搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA = 5/1), 得到化合物1-14, 黄色固体产品 (157mg, 收率46.29%)。LC-MS [M+H]⁺: 507.6。

[0163] 步骤(10) (+/-)-(1S, 3S)-3-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)噁唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

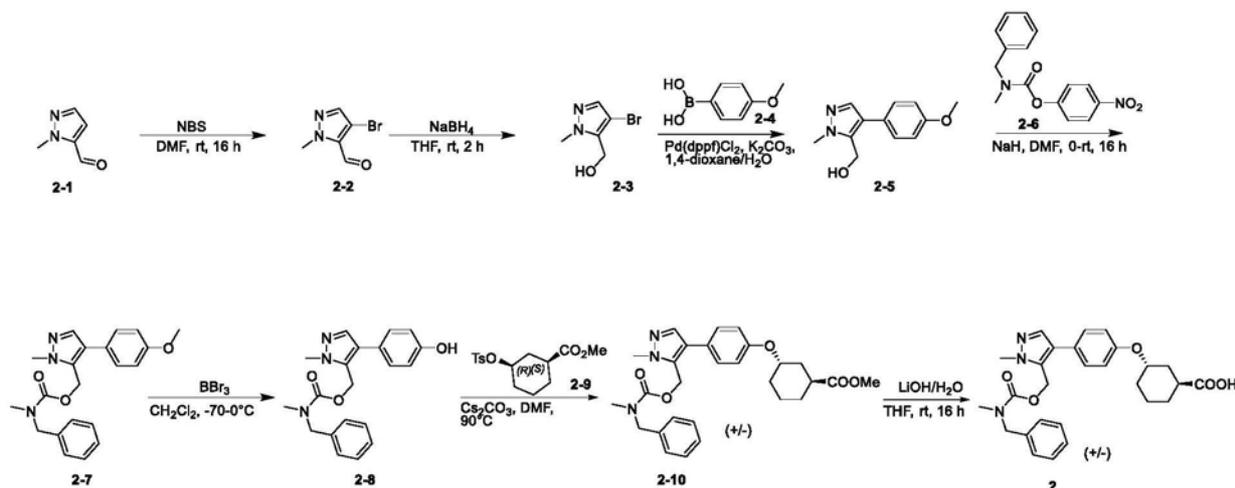


[0165] 将化合物1-14 (157mg, 0.31mmol) 溶于四氢呋喃 (3mL), 依次加入甲醇 (1mL), 水 (1mL) 和氢氧化锂 (152mg, 1.55mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用1N的盐酸调至pH=2-3, 二氯甲烷萃取 (10mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=20:1), 制备冻干后得到化合物1, 白色固体 (25mg)。

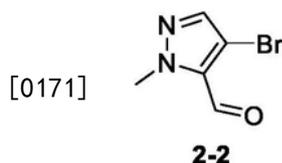
[0166] LC-MS $[M+H]^+$: 465.6. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=$
[0167] 21.5, 7.6Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, $J=17.8, 7.1$ Hz, 4H), 7.19 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 5.37 (d, $J=4.1$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, $J=8.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.05-1.90 (m, $J=23.2, 11.8$ Hz, 3H), 1.84-1.75 (m, $J=3.2$ Hz, 1H), 1.66 (m, 3H)。

[0168] 实施例2

[0169]

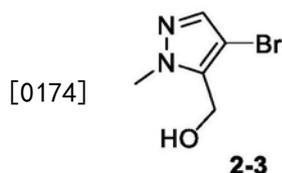


[0170] 步骤(1) 4-溴-1-甲基-吡唑-3-甲醛



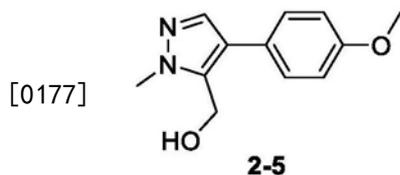
[0172] 将1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛 (2.00g, 18.18mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 降温至0°C. 加入N-溴代丁二酰亚胺 (3.40mg, 19.09mmol), 然后室温搅拌过夜, 用氢氧化钠水溶液 (19.09mL, 1mol/L) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (70mL×2), 饱和食盐水 (30mL×3) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到化合物2-2, 白色固体 (2.90g, 收率84%)。LC-MS $[M-H]^+$: 188.6, 190.6。

[0173] 步骤(2) (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇



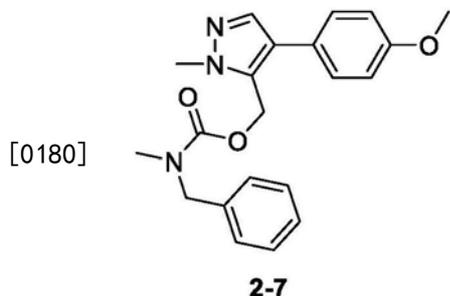
[0175] 将4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛(2.90g, 15.34mmol)溶解于四氢呋喃(50mL)中, 降温至0℃。加入硼氢化钠(408mg, 10.74mmol), 然后室温搅拌2h, 用水(4mL)淬灭, 旋干柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:2), 得到化合物2-3, 白色固体(2.5g, 收率85%)。LC-MS[M+H]⁺: 190.7, 192.7。

[0176] 步骤(3) (4-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇



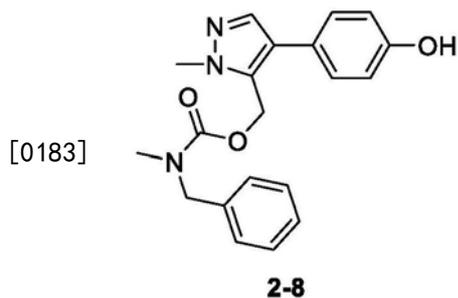
[0178] 将化合物2-3(800mg, 4.19mmol), 4-甲氧基苯硼酸(760mg, 5.03mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(178mg, 0.25mmol)加入1,4-二氧六环(16mL)中, 然后加入碳酸钾(1.45g, 10.48mmol)水(4mL)溶液, 氮气保护, 100℃反应过夜。过滤, 有机相旋干, 用乙酸乙酯萃取(30mL×2), 浓缩后用柱层析分离(PE/EA=1/1), 得到化合物2-5, 棕色固体(750mg, 收率82%)。LC-MS[M+H]⁺: 219.2。

[0179] 步骤(4) (4-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



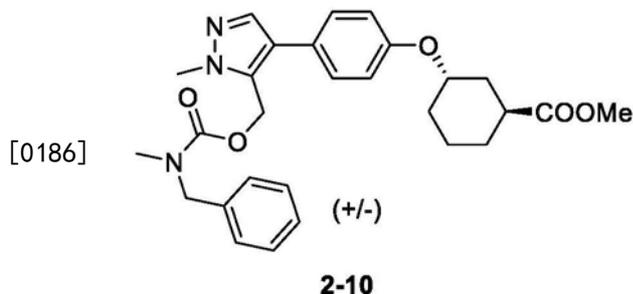
[0181] 将化合物2-5(750mg, 3.44mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中, 0℃下加入氢化钠(344mg, 8.60mmol), 0℃反应1h, 滴加4-硝基苯基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯(1.18g, 4.13mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液。然后室温搅拌过夜, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取(40mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水(20mL×2)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离(EA/PE=1/1), 得到化合物2-7, 无色油状液体(780mg, 收率62%)。LC-MS[M+H]⁺: 366。

[0182] 步骤(5) (4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



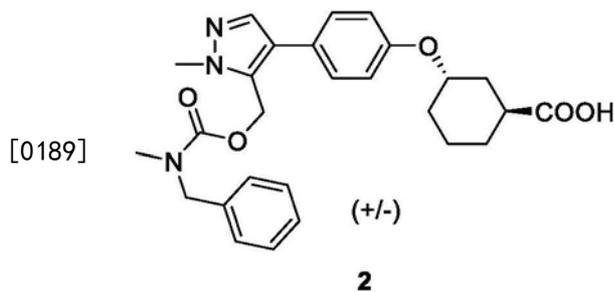
[0184] 将化合物2-7 (780mg, 2.14mmol) 溶于无水二氯甲烷 (8mL) 中, -70°C 滴加三溴化硼的二氯甲烷 (4mL, 1mol/L) 溶液, 0°C 反应7h。倒入冰水中, 用二氯甲烷萃取 (30mL \times 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 \times 2mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/1), 得到化合物2-8, 灰色固体 (195mg, 收率26%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 352.2。

[0185] 步骤 (6) (+/-)- (1S, 3S)-3-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯氧基) 环己烷-1-羧酸甲酯



[0187] 将化合物2-8 (195mg, 0.55mmol), (1S, 3R)-3-(甲苯磺酰氧代) 环己烷-1-羧酸甲酯 (343 mg, 1.10mmol) 加入无水N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中, 加入碳酸铯 (538mg, 1.65mmol), 然后 90°C 反应5h, 用乙酸乙酯萃取 (40mL \times 2), 饱和食盐水 (20mL \times 2) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物2-10, 无色油状液体 (120mg, 收率44%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 492.2。

[0188] 步骤 (7) (+/-)- (1S, 3S)-3-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯氧基) 环己烷-1-羧酸

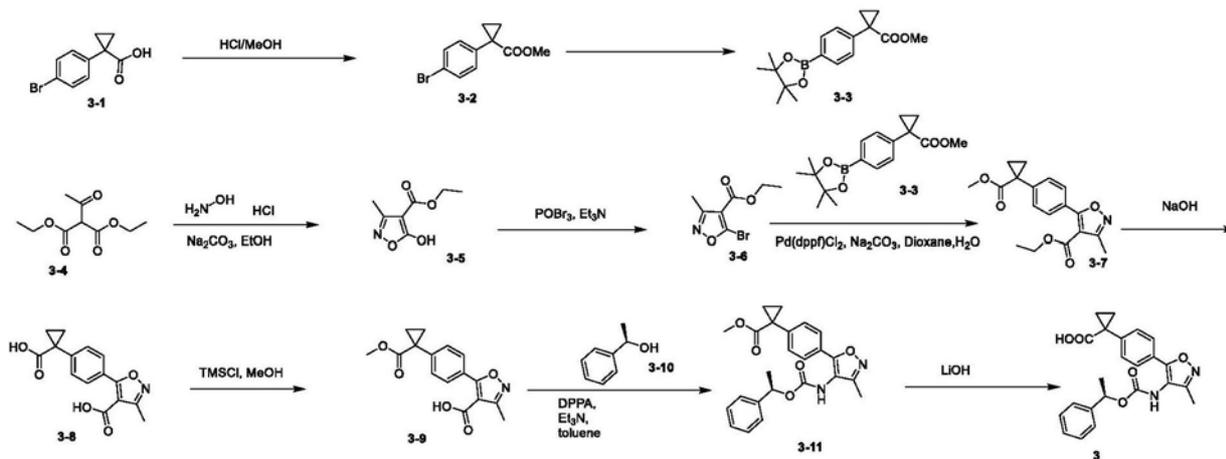


[0190] 将化合物2-10 (120mg, 0.24mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 降温至 0°C , 滴加氢氧化锂水溶 (0.24mL, 3mol/L) 室温搅拌过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸 (0.8mL, 1mol/L) 调 PH=3, 乙酸乙酯 (20mL \times 2) 萃取, 浓缩之后用反相制备色谱柱分离, 得到化合物2, 白色固体 (16mg, 收率14%)。

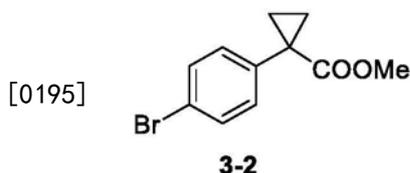
[0191] LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 478.3. ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 7.48-7.18 (m, 6H), 7.15 (d, 1H), 6.98 (d, J=13.4Hz, 2H), 5.29 (d, J=22.7Hz, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.48 (d, J=18.9Hz, 2H), 3.92 (d, J=61.1Hz, 3H), 2.89 (d, J=60.0Hz, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.06 (d, 1H), 2.00-1.54 (m, 7H).

[0192] 实施例3

[0193]

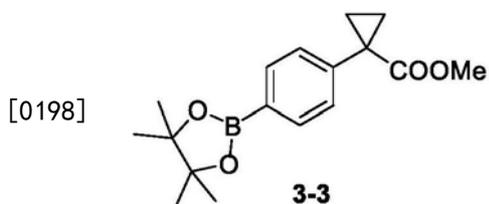


[0194] 步骤(1) 1-(4-溴苯基)环丙烷-1-羧酸甲酯



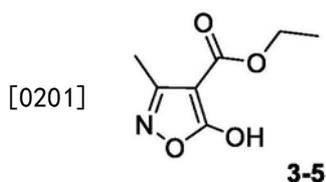
[0196] 将1-(4-溴苯基)环丙烷-1-羧酸(3.5g, 14.5mmol)溶解于甲醇(30mL)中,降温至0℃,滴加乙酰氯(10mL),缓慢恢复至室温反应16h。反应液浓缩,残留物用乙酸乙酯(50mL)稀释,饱和食盐水(20mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后用柱层析分离(PE/EA=10/1),得到化合物3-2,白色固体(3.7g,收率99%)。LC-MS[M+H]⁺:254.6,256.6。

[0197] 步骤(2) 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)环丙烷-1-羧酸甲酯



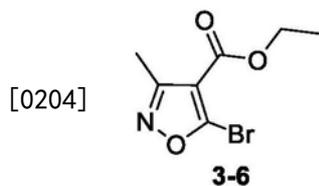
[0199] 将化合物3-2(2.55g, 10mmol)溶于二氧六环中(30mL),加入联硼酸频那醇酯(3.81g, 15mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(730mg, 1mmol)和醋酸钾(1.96g, 20mmol),在氮气保护下加热到100℃搅拌3h,得到化合物3-3。反应液不经纯化直接用于下步反应中。LC-MS[M+H]⁺:303.2。

[0200] 步骤(3) 5-羟基-3-甲基异噁唑-4-羧酸乙酯



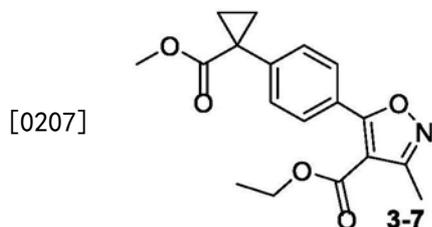
[0202] 将化合物3-4(6.06g, 30mmol),盐酸羟氨(2.3g, 33mmol)和碳酸钠(1.6g, 15mmol)加入乙醇(50mL),加热回流2h。减压浓缩除去大部分乙醇,残余物倒入水中(100mL),过滤,干燥后得到产品化合物3-5,白色固体(1.72g,收率35%)。LC-MS[M+H]⁺:172.2。

[0203] 步骤(4) 5-溴-3-甲基异噻唑-4-羧酸乙酯



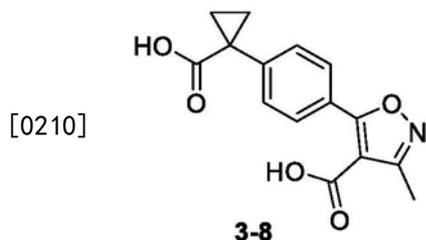
[0205] 将化合物3-5 (4.04g, 23.6mmol) 溶于甲苯 (50mL), 加入三溴氧磷 (20.3g, 70.8mmol) 和三乙胺 (2.39g, 23.6mmol), 加热到80℃反应5h。反应液倒入冰水中 (100mL), 乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 饱和食盐水洗涤 (30mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 硅胶柱纯化 (PE/EA=10/1), 得到化合物3-6, 白色固体 (1.86g, 收率34%)。LC-MS [M+H]⁺: 233.6, 235.6。

[0206] 步骤(5) 5-(4-(1-(甲酯基<甲氧羰基>)环丙基)苯基)-3-甲基异噻唑-4-羧酸乙酯



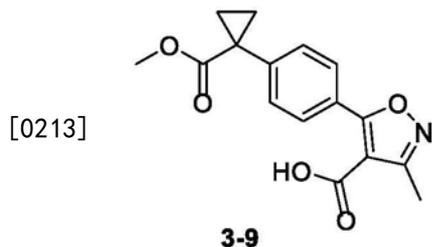
[0208] 将化合物3-6 (1.86g, 8mmol) 加入步骤(2)的反应液中, 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (585mg, 0.8mmol), 碳酸钠 (1.7g, 16mmol) 和水 (5mL), 在氮气保护下加热到80℃搅拌过夜。过滤除去固体, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 饱和食盐水洗涤 (30mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 硅胶柱纯化 (PE/EA=5/1), 得到化合物3-7, 白色固体 (1.2g, 收率46%)。LC-MS [M+H]⁺: 330.2。

[0209] 步骤(6) 5-(4-(1-羧基环丙基)苯基)-3-甲基异噻唑-4-羧酸



[0211] 将化合物3-7 (1.2g, 3.65mmol) 溶于THF (30mL), 依次加入MeOH (10mL), H₂O (10mL) 和氢氧化钠 (730mg, 18.2mmol), 室温搅拌过夜。加水 (20mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用1N的盐酸调至pH=5-6, 固体过滤, 干燥后得到化合物3-8, 白色固体 (0.87g, 收率82%)。LC-MS [M+H]⁺: 288.4。

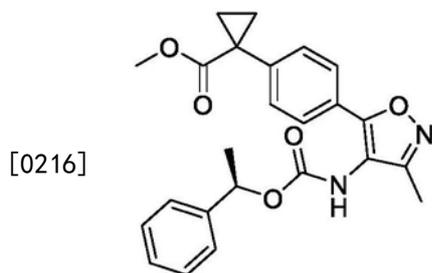
[0212] 步骤(7) 5-(4-(1-(甲酯基<甲氧羰基>)环丙基)苯基)-3-甲基异噻唑-4-羧酸



[0214] 将化合物3-8 (870mg, 3.02mmol) 溶解于甲醇 (30mL) 中, 降温至0℃, 滴加四甲基氯

硅烷 (330mg, 3.02mmol), 缓慢恢复至室温反应16h。反应液浓缩, 用柱层析分离 (DCM/MeOH = 10/1), 得到化合物3-9, 白色固体 (0.65g, 收率71%)。LC-MS $[M+H]^+$: 302.1。

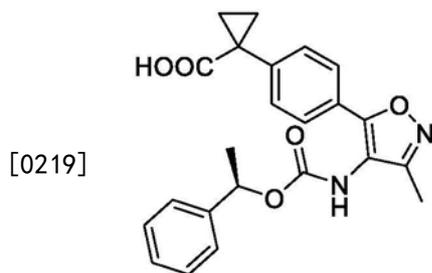
[0215] 步骤(8) (R)-1-(4-(3-甲基-4-(((1-苯基乙氧基)羰基)氨基)异噻唑-5-基)苯基)环丙烷-1-羧酸甲酯



3-11

[0217] 将化合物3-9 (200mg, 0.66mmol) 溶解于甲苯 (30mL) 中, 加入 (R)-1-苯基乙烷-1-醇 (162mg, 1.33mmol), 叠氮磷酸二苯酯 (218mg, 0.79mmol) 和三乙胺 (133mg, 1.33mmol), 氮气保护下加热到回流反应16h。反应液浓缩, 用柱层析分离 (DCM/EA = 5/1), 得到化合物 3-11, 白色固体 (0.18g, 收率64%)。LC-MS $[M+H]^+$: 421.3。

[0218] 步骤(9) (R)-1-(4-(3-甲基-4-(((1-苯基乙氧基)羰基)氨基)异噻唑-5-基)苯基)环丙烷-1-羧酸



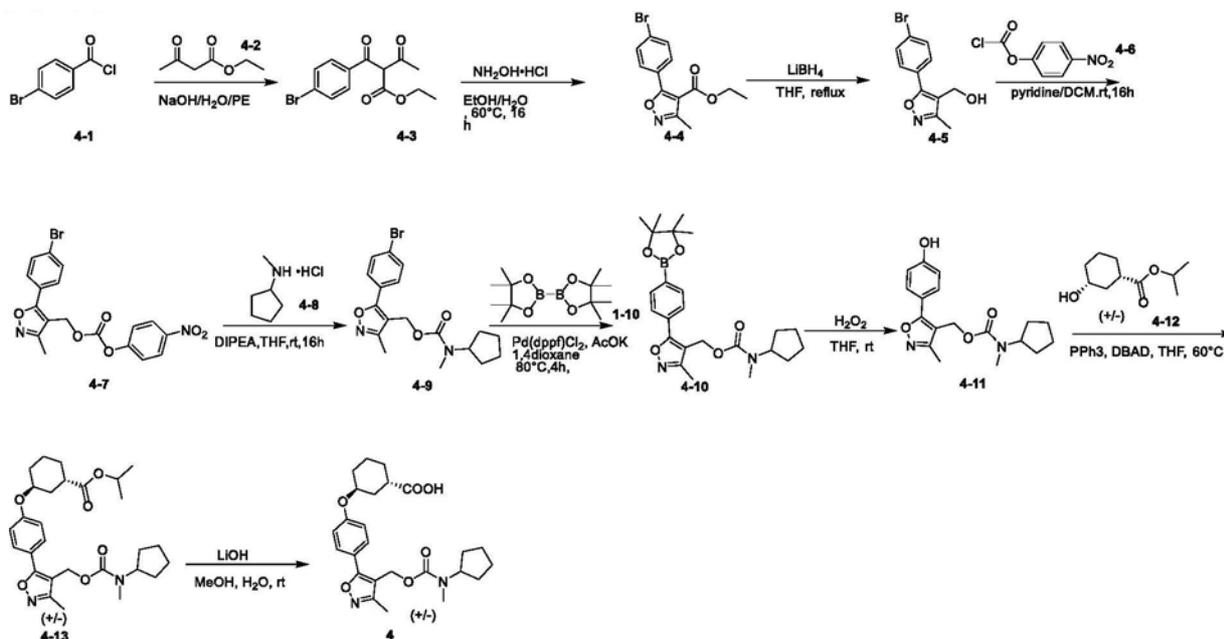
3

[0220] 将化合物3-11 (180mg, 0.44mmol) 溶于THF (9mL), 依次加入MeOH (3mL), H₂O (3mL) 和氢氧化锂 (100mg, 2.4mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用1N的盐酸调至pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10mL × 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH = 20:1), 冻干后得到化合物3, 白色固体 (108mg, 收率54%)。

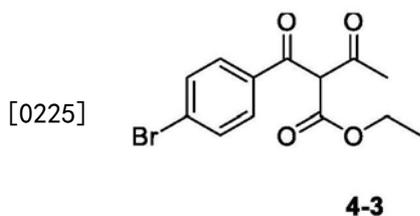
[0221] LC-MS $[M+H]^+$: 407. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.63-7.25 (m, 7H), 5.85-5.79 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 5H), 1.25-1.20 (m, 2H)。

[0222] 实施例4

[0223]



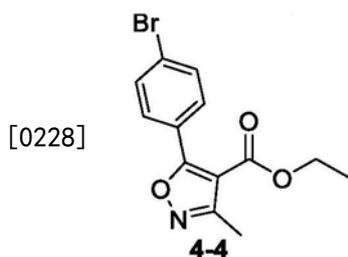
[0224] 步骤(1) 2-(4-溴苯甲酰)-3-羰基丁酸乙酯



[0225]

[0226] 将乙酰乙酸乙酯 (10.0g, 77mmol) 溶于石油醚 (25mL) 中, 加入4N氢氧化钠水溶液 (8mL)。0℃下搅拌30min后, 将4-溴苯甲酰氯 (16.8g, 77mmol) 和4N氢氧化钠水溶液 (30mL) 缓慢滴加到反应液中, 反应液过滤, 固体用水和石油醚洗涤, 干燥后得到化合物 4-3, 白色固体 (19g, 产率79%)。MS [M+H]⁺ = 313.7, 315.7。

[0227] 步骤(2) 5-(4-溴苯基)-3-甲基异噁唑-4-羧酸乙酯

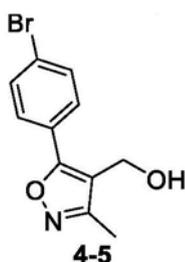


[0228]

[0229] 将化合物4-3 (19.0g, 60mmol) 溶于乙醇 (150mL) 中, 盐酸羟胺 (16.8g, 24mmol) 水溶液 (84mL) 被缓慢加入, 在60℃下反应过夜。反应结束后, 浓缩, 用水 (80mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 将有机相合并, 用氢氧化钠水溶液洗涤, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=40/1), 得到化合物4-4, 白色固体 (20.0g)。MS [M+H]⁺ = 309.6, 311.6。

[0230] 步骤(3) (5-(4-溴苯基)-3-甲基异噁唑-4-基) 甲醇

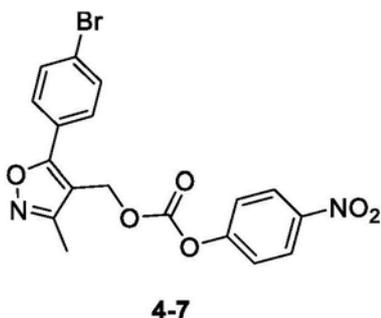
[0231]



[0232] 将化合物4-4 (4.0g, 12.94mmol) 加入无水四氢呋喃 (30mL) 中, 加入硼氢化锂 (845 mg, 38.82mmol), 回流搅拌过夜, 降至室温, 用水 (60mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA = 10/1~3/1), 得到化合物4-5, 白色固体 (2.1g, 收率60%)。MS[M+H]⁺ = 267.6, 269.6。

[0233] 步骤(4) (5-(4-溴苯基)-3-甲基异噁唑-4-基) 甲基 (4-硝基苯基) 碳酸酯

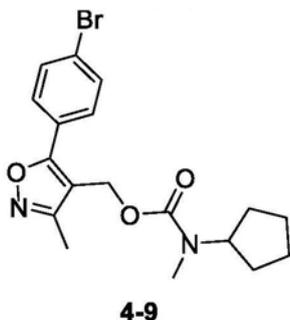
[0234]



[0235] 将化合物4-5 (1.0g, 3.73mmol) 和吡啶 (1.1g, 14.92mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 降温至0℃, 加入4-硝基-氯甲酸苯酯 (1.87g, 9.30mmol), 然后升至室温搅拌过夜, 用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA = 5/1), 得到化合物4-7, 白色固体 (1.6g)。LC-MS[M+H]⁺: 432.5, 434.5。

[0236] 步骤(5) (5-(4-溴苯基)-3-甲基异噁唑-4-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯

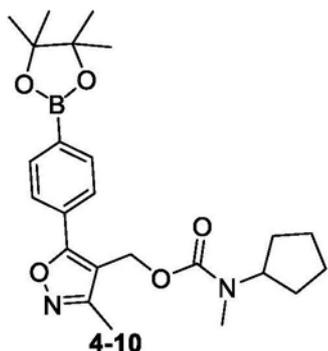
[0237]



[0238] 将化合物4-7 (1.6g, 3.69mmol) 和二异丙基乙胺 (1.9g, 14.73mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20mL) 中, 加入N-甲基环戊胺 (0.6g, 4.41mmol), 氮气保护下, 室温搅拌过夜, 用饱和食盐水 (20mL) 洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA = 10/1), 得到化合物4-9, 白色固体 (1.05g, 收率72%)。LC-MS[M+H]⁺: 392.6, 394.6。

[0239] 步骤(6) (3-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)异噁唑-4-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯

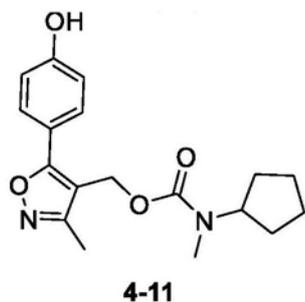
[0240]



[0241] 将化合物4-9 (1.05g, 2.67mmol) 和化合物91-10 (1.02g, 4.02mmol) 溶于二氧六环 (15mL) 中, 将 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钼 (98mg, 0.13mmol) 和乙酸钾 (790mg, 8.06mmol) 加入其中, 氮气保护下, 80℃ 搅拌 5h。将反应液过滤, 滤液浓缩之后得到 1.2g 化合物 4-10。LC-MS [M+H]⁺: 441.8。

[0242] 步骤 (7) (5-(4-羟基苯基)-3-甲基异噁唑-4-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯

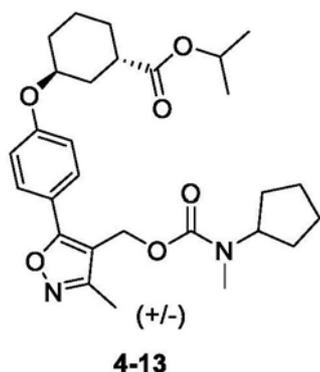
[0243]



[0244] 将化合物 4-10 (1.2g 粗品) 溶于四氢呋喃 (15mL) 中, 将双氧水 (7mL) 加到反应液中, 室温反应 5h。用水 (30mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (60mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA = 5/1), 得到化合物 4-11, 白色固体 (0.7g), 两步收率 78%。LC-MS [M+H]⁺: 331.0。

[0245] 步骤 (8) (+/-) - (1S, 3S) - 3-(4-(4-(((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基)-3-甲基异噁唑-5-基) 苯氧基) 环己羧酸异丙酯

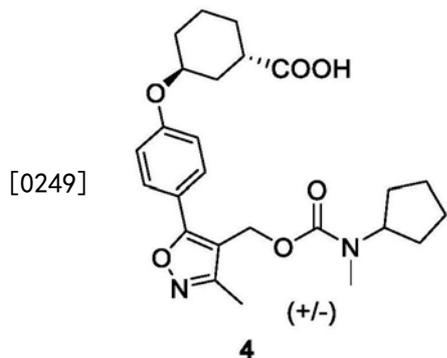
[0246]



[0247] 将化合物 4-11 (200mg, 0.61mmol) 和 (1S, 3R) - 3-羟基环己羧酸异丙酯 (450mg, 2.42mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 中, 加入三苯基膦 (635mg, 2.42mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁酯 (557mg, 2.42mmol), 氮气保护下, 60℃ 反应 15h, 将反应液过滤, 用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA = 8/1), 得到化合物 4-13, 白色固体 (300mg)。LC-MS [M+H]⁺: 499.2。

[0248] 步骤 (9) (+/-) - (1S, 3S) - 3-(4-(4-(((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基)-3-甲

基异噻唑-5-基) 苯氧基) 环己羧酸

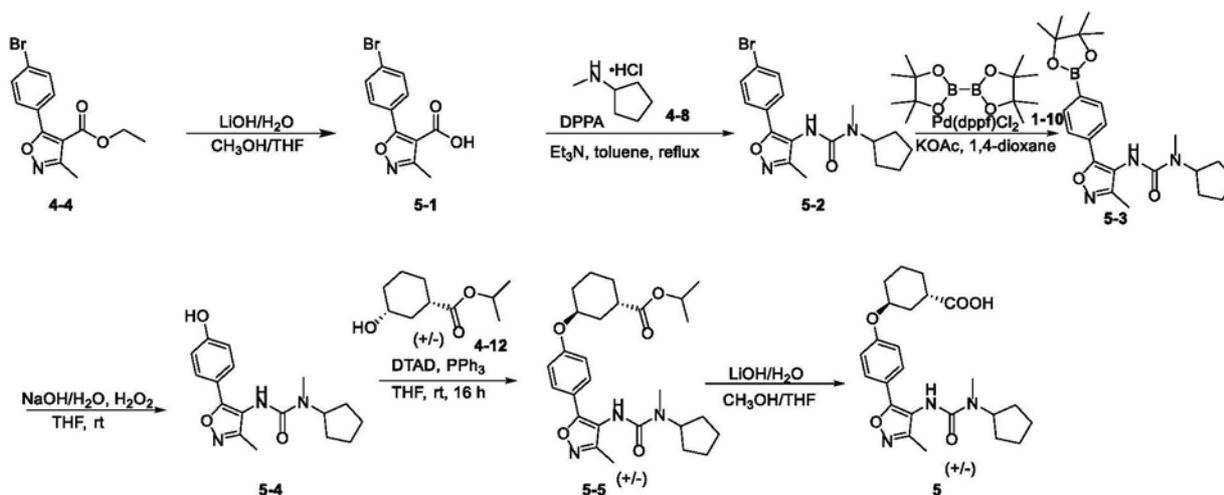


[0250] 将化合物4-13 (300mg粗品) 和氢氧化锂 (69mg, 1.63mmol) 溶于甲醇 (3mL) 和水 (3mL) 中, 在室温下反应10h, 浓缩之后用1N稀盐酸调至pH=5, 用乙酸乙酯萃取 (10mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用薄层板分离, 得到化合物4, 白色固体 (57mg), 两步收率20.7%。

[0251] LC-MS [M+H]⁺: 457.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.75-7.71 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 3H), 1.83-1.49 (m, 12H)。

[0252] 实施例5

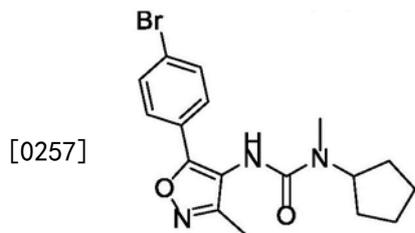
[0253]



[0254] 步骤(1) 5-(4-溴苯基)-3-甲基异噻唑-4-羧酸

[0255] 将化合物4-4 (2g, 6.45mmol) 溶解于甲醇和四氢呋喃 (10/10mL) 中, 降温至0℃, 滴加氢氧化锂水溶 (0.65mL, 3mol/L) 室温搅拌过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸 (2.2mL, 1mol/L) 调pH=3, 乙酸乙酯 (60mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (30mL × 2) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到化合物5-1, 白色固体 (1.4g, 收率77%)。LC-MS [M+H]⁺: 281.6, 283.6。

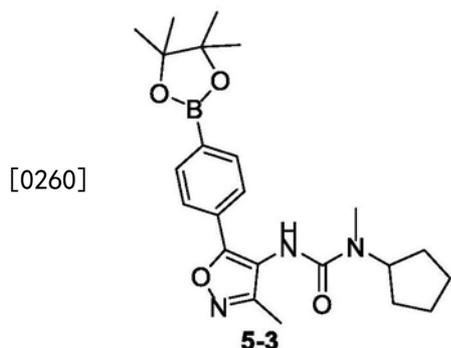
[0256] 步骤(2) 3-(5-(4-溴苯基)-3-甲基异噻唑-4-基)-1-环戊基-1-甲基脲



5-2

[0258] 将化合物5-1 (1g, 3.55mmol) 和三乙胺 (1.08g, 10.65mmol) 溶解于甲苯 (15mL) 中, 然后叠氮磷酸二苯酯加入反应液中, 室温搅拌1h。环戊基甲基胺盐酸盐加到反应液中, 110℃反应过夜。旋干柱层析 (乙酸乙酯:石油醚1:2), 得到化合物5-2, 灰色固体 (580mg, 收率43%)。LC-MS [M+H]⁺: 377.6, 379.6。

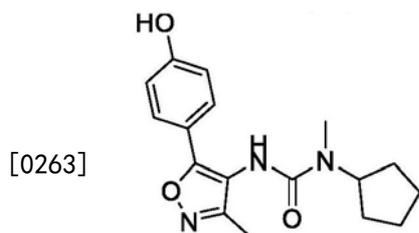
[0259] 步骤(3) 3-(3-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)异噻唑-4-基)-1-环戊基-1-甲基-脲



5-3

[0261] 将化合物5-2 (580mg, 1.53mmol), 联硼酸频那醇酯 (585mg, 2.30mmol), 乙酸钾 (225mg, 2.30mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (87mg, 0.12mmol) 加入 1,4-二氧六环 (12mL) 中, 氮气保护, 80℃反应过夜。过滤, 有机相旋干, 得到化合物5-3, 黑色油状 (660mg粗品)。LC-MS [M+H]⁺: 426.2。

[0262] 步骤(4) 3-(5-(4-羟基苯基)-3-甲基异噻唑-4-基)-1-环戊基-1-甲基脲

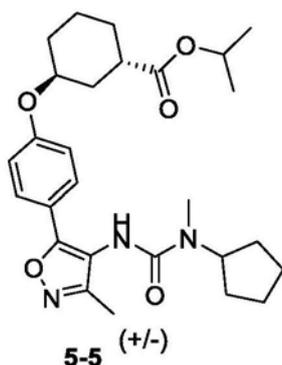


5-4

[0264] 将化合物5-3 (660mg, 1.55mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 加入氢氧化钠水溶液 (1.6 mL, 1mol/L), 然后将双氧水 (1mL, 33%) 滴加到反应液中。室温搅拌2h, 用饱和硫代硫酸钠水溶液 (2mL) 淬灭。用乙酸乙酯萃取 (40mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20mL×2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/1), 得到化合物5-4, 无色油状液体 (160mg, 收率33%)。LC-MS [M+H]⁺: 316.2。

[0265] 步骤(5) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(4-(3-环戊基-3-甲基脲基)-3-甲基异噻唑-5-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯

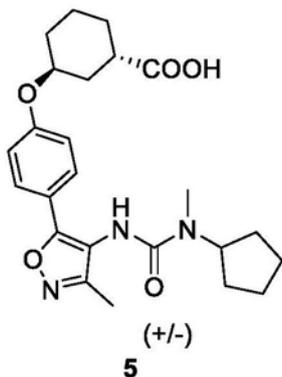
[0266]



[0267] 将化合物5-4 (240mg, 0.76mmol), 化合物4-12 (567mg, 3.05mmol), 三苯基膦 (799mg, 3.05mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁酯 (701mg, 3.05mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 中, 室温反应过夜。将反应液旋干, 加水用乙酸乙酯萃取 (30mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL×2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/1), 得到化合物5-5, 无色油状 (170mg, 收率43%)。LC-MS [M+H]⁺: 484.2。

[0268] 步骤(6) (+/-)-(1S, 3S)-3-(4-(4-(3-环戊基-3-甲基脒基)-3-甲基异噁唑-5-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

[0269]

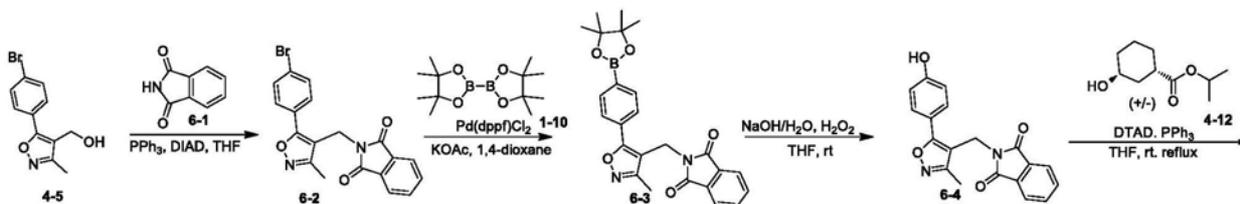


[0270] 将化合物5-5 (170mg, 0.35mmol) 溶于甲醇 (3mL) 和四氢呋喃 (2mL) 中, 降温至 0℃, 滴加氢氧化锂水溶 (0.35mL, 3mol/L) 室温搅拌过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸 (1N) 调 PH=3, 乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 浓缩之后用反相制备色谱柱分离, 得到化合物5, 白色固体 (70mg, 收率45%)。

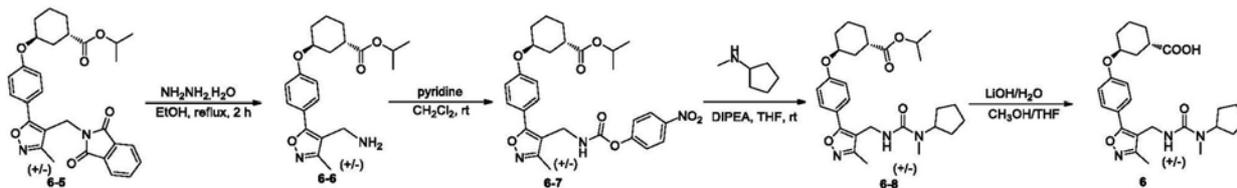
[0271] LC-MS [M+H]⁺: 442.1. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.09 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 5H), 1.80-1.65 (m, 10H) .

[0272] 实施例6

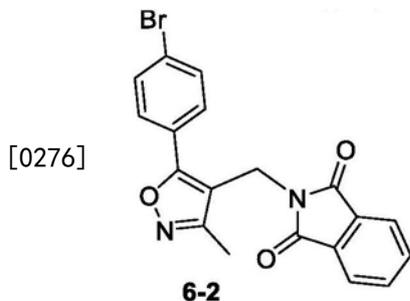
[0273]



[0274]



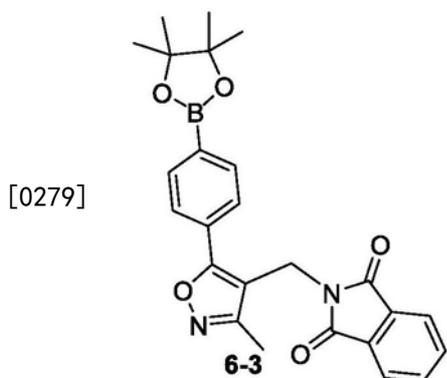
[0275] 步骤(1) 2-((5-(4-溴苯基)-3-甲基异噻唑-4-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮



[0276]

[0277] 将化合物4-5 (800mg, 2.98mmol), 邻苯二甲酰亚胺 (658mg, 4.48mmol), 三苯基膦 (2.34g, 8.94mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (1.81g, 8.94mmol) 溶于无水四氢呋喃 (25 mL) 中, 室温反应过夜。将反应液旋干, 用乙酸乙酯稀释 (50mL), 有机相用饱和食盐水 (20mL × 2) 洗涤, 后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/5), 得到化合物6-2, 白色固体 (1g, 收率68%)。LC-MS [M+H]⁺: 397.2。

[0278] 步骤(2) 2-((3-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)异噻唑-4-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮

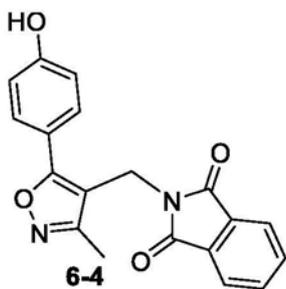


[0279]

[0280] 将化合物6-2 (1g, 2.52mmol), 联硼酸频那醇酯 (960mg, 3.78mmol), 乙酸钾 (370 mg, 3.78mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钾 (215mg, 0.30mmol) 加入1,4-二氧六环 (16mL) 中, 氮气保护, 80℃反应过夜。过滤, 有机相旋干, 得到化合物6-3, 黑色油状 (1.2g粗品)。LC-MS [M+H]⁺: 445.2。

[0281] 步骤(3) 2-((5-(4-羟基苯基)-3-甲基异噻唑-4-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮

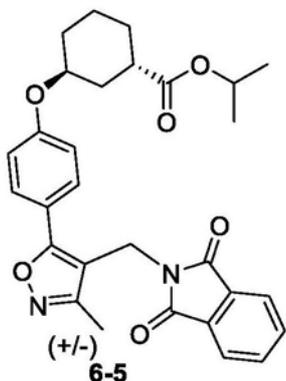
[0282]



[0283] 将化合物6-3 (1.2g, 2.70mmol), 溶于四氢呋喃 (20mL) 中, 加入氢氧化钠水溶液 (2.7 mL, 1mol/L), 然后双氧水 (2mL, 33%) 滴加到反应液中。室温搅拌2h, 用饱和硫代硫酸钠水溶液 (3mL) 淬灭。用乙酸乙酯萃取 (40mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/1), 得到化合物6-4, 白色固体 (800mg, 收率88%)。LC-MS [M+H]⁺: 335.1。

[0284] 步骤 (4) (+/-)-(1S, 3S)-3-(4-(4-((1, 3-二羰基异二氢吡啶-2-基) 甲基)-3-甲基异噁唑-5-基) 苯氧基) 环己烷-1-羧酸异丙酯

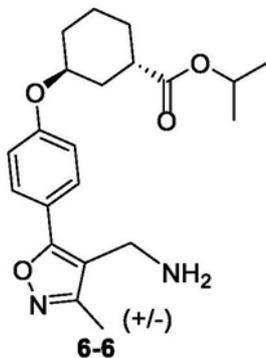
[0285]



[0286] 将化合物6-4 (400mg, 1.20mmol), 化合物4-12 (670mg, 3.60mmol), 三苯基膦 (943 mg, 3.60mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁酯 (828mg, 3.60mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15mL) 中, 室温反应过夜。将反应液旋干, 加水用乙酸乙酯萃取 (40mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/3), 得到化合物6-5, 无色油状 (350mg, 收率58%)。LC-MS [M+H]⁺: 503.1。

[0287] 步骤 (5) (+/-)-(1S, 3S)-3-(4-(4-(氨基甲基)-3-甲基异噁唑-5-基) 苯氧基) 环己烷-1-羧酸异丙酯

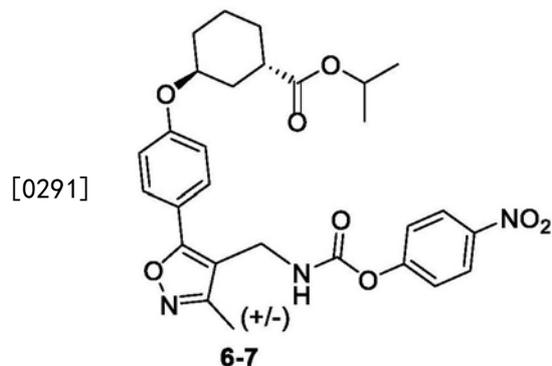
[0288]



[0289] 将化合物6-5 (350mg, 0.70mmol) 溶于乙醇 (10mL) 中, 室温下加入水合肼 (2mL), 回流2h, 浓缩, 乙酸乙酯萃取 (30mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL × 2) 洗涤, 有机相用

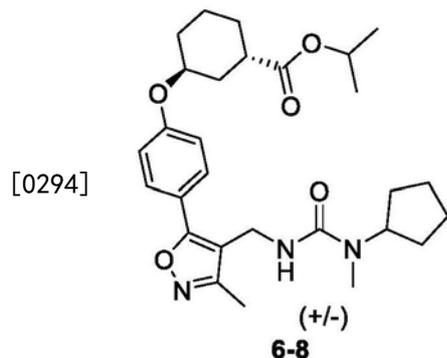
无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后用柱层析分离(EA/PE=1/1),得到化合物6-6,灰色固体(200mg,收率77%)。LC-MS[M+H]⁺:373.1。

[0290] 步骤(6) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(3-甲基-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氨基)甲基)异噻唑-5-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯



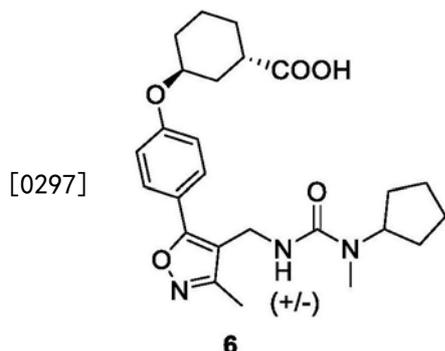
[0292] 将化合物6-6(200mg,0.54mmol)和吡啶(118mg,1.62mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,0℃下将4-硝基氯甲酸苯酯(163mg,0.81mmol)加至反应液中,室温搅拌过夜。用二氯甲烷萃取(30mL×2),合并有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,浓缩之后用柱层析分离(湿法上样,石油醚/乙酸乙酯=5/1),得到化合物6-7,淡黄色固体(230mg,收率80%)。LC-MS[M+H]⁺:538.3。

[0293] 步骤(7) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(4-(3-环戊基-3-甲基脲基)甲基)-3-甲基异噻唑-5-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0295] 将化合物6-7(230mg,0.43mmol)和N,N-二异丙基乙胺(166mg,1.29mmol)加入无水四氢呋喃(10mL)中,室温下加入环戊基甲基胺盐酸盐(70mg,0.52mmol),然后室温反应过夜,用乙酸乙酯萃取(30mL×2),饱和食盐水(20mL)洗涤有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩后用柱层析分离(PE/EA=1/1),得到化合物6-8,无色油状(150mg,收率70%)。LC-MS[M+H]⁺:498.4。

[0296] 步骤(8) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(4-(3-环戊基-3-甲基脲基)甲基)-3-甲基异噻唑-5-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

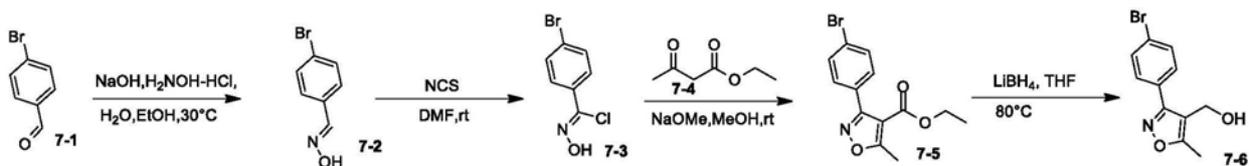


[0298] 将化合物6-8 (150mg, 0.30mmol) 溶于甲醇 (3mL) 四氢呋喃 (3mL) 中, 降温至0℃, 滴加氢氧化锂水溶 (0.3mL, 3mol/L) 室温搅拌过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸 (1mL, 1mol/L) 调pH=3, 乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 浓缩之后用反相制备色谱柱分离, 得到化合物6, 白色固体 (45mg, 收率33%)。

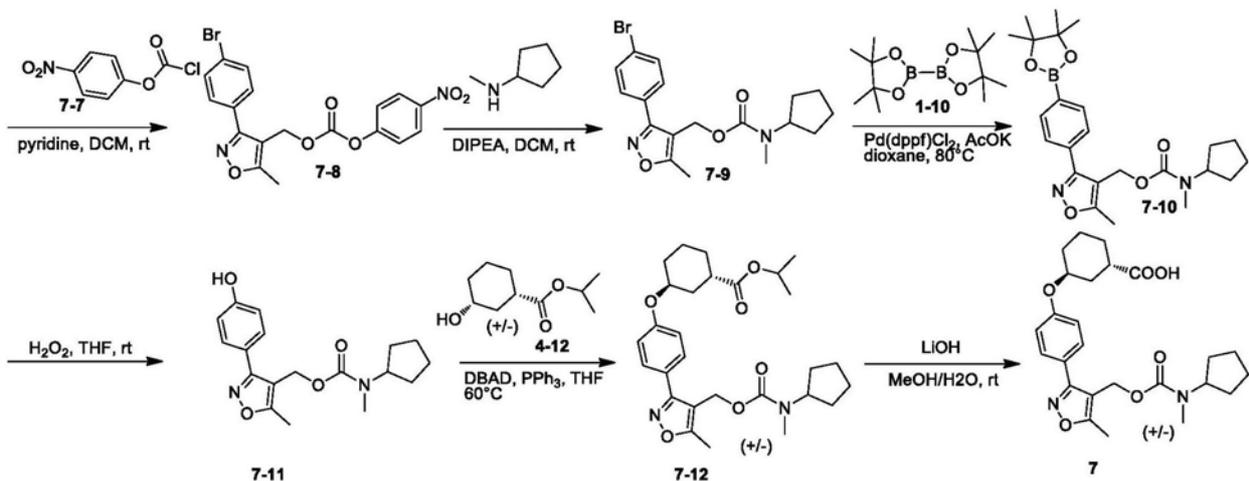
[0299] LC-MS [M+H]⁺: 456.2. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.70 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.85-1.41 (m, 12H)。

[0300] 实施例7

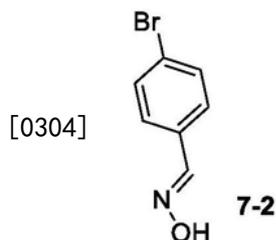
[0301]



[0302]



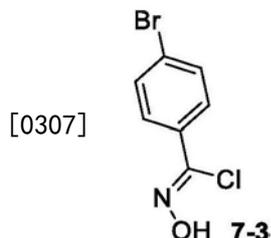
[0303] 步骤(1) (E)-4-溴苯(甲)醛肟



[0305] 将4-溴苯(甲)醛 (10g, 54.05mmol) 溶于乙醇 (60mL) 中, 盐酸羟胺 (11.3g,

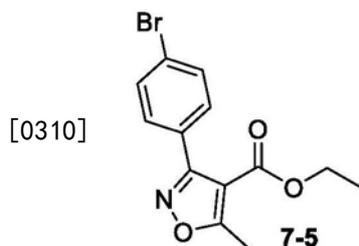
162.6mmol) 和氢氧化钠 (7.8g, 18重量%) 被加入, 在30℃下反应过夜。反应结束后, 加入水 (100mL), 乙酸乙酯萃取 (150mL×3), 合并有机相, 用100mL饱和食盐水洗一次后, 用无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品用80g的硅胶柱过柱子, 得到化合物7-2, 白色固体 (6g, 产率51%)。MS[M+H]⁺=199.6, 201.6。

[0306] 步骤(2) (Z)-4-溴-N-羟基亚氨苄基氯化



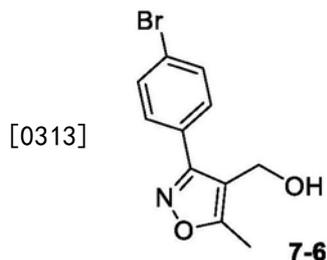
[0308] 在氮气保护下, 将化合物7-2 (6g, 30.00mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中, N-氯代丁二酰亚胺 (4.8g, 35.95mmol) 被缓慢加入, 在室温下反应2h。反应结束后, 加入冰水 (100mL) 淬灭, 之后过滤, 滤饼用乙酸乙酯冲洗, 将滤液用饱和食盐水洗 (100mL×3) 后旋干, 得到化合物7-3, 黄色油状 (5.4g), MS[M+H]⁺=233.6, 235.6。

[0309] 步骤(3) 3-(4-溴苯基)-5-甲基异噁唑-4-羧酸乙酯



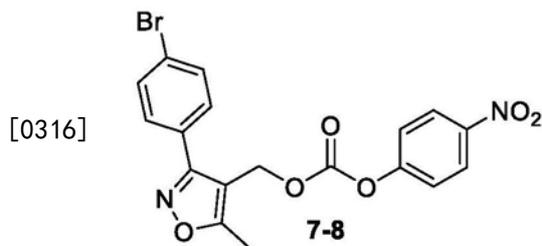
[0311] 将乙酰乙酸乙酯 (3.9g, 29.97mmol) 溶于无水甲醇 (50mL) 中, 加入化合物7-3 (5.4g, 23.03mmol) 和甲醇钠 (1.4g, 25.92mmol) 在0℃, 室温反应10min后, 再补加甲醇钠 (1.4g, 25.92mmol), 室温反应30min, 反应结束后, 加入水 (100mL), 乙酸乙酯萃取 (150mL×3), 合并有机相, 用100mL饱和食盐水洗一次后, 用无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 得到的粗品经柱层析, 得到化合物7-5, 白色固体 (1.8g), MS[M+H]⁺=309.7, 311.7。

[0312] 步骤(4) (3-(4-溴苯基)-5-甲基异噁唑-4-基) 甲醇



[0314] 将化合物7-5 (1.8g, 5.8mmol) 加入无水四氢呋喃 (25mL) 中, 加入硼氢化锂 (463mg, 21.28mmol), 回流搅拌过夜, 降至室温, 用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=10/1~3/1), 得到化合物7-6, 白色固体 (1.39g, 收率89%)。LC-MS[M+H]⁺: 267.7, 269.7。

[0315] 步骤(5) (3-(4-溴苯基)-5-甲基异噁唑-4-基) 甲基 (4-硝基苯基) 碳酸酯



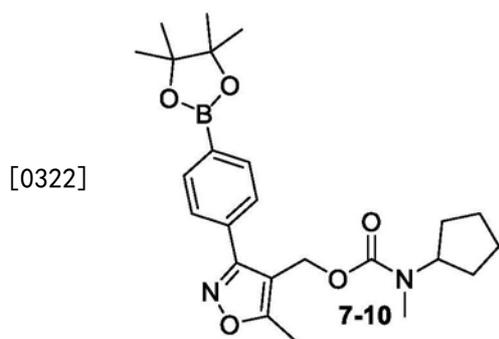
[0317] 将化合物7-6 (1.39g, 5.18mmol) 和吡啶 (2g, 25.36mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 降温至0℃, 加入4-硝基-氯甲酸苯酯 (2.56g, 12.68mmol), 然后升至室温搅拌过夜, 用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA=20/1~5/1), 得到化合物7-8, 白色固体 (1.4g)。LC-MS [M+H]⁺: 432.5, 434.5。

[0318] 步骤 (6) (3-(4-溴苯基)-5-甲基异噁唑-4-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯



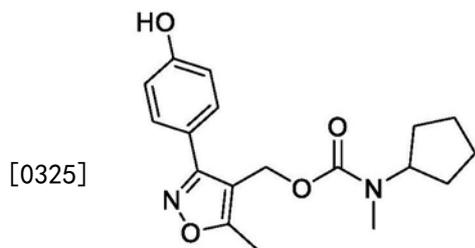
[0320] 将化合物7-8 (300mg, 0.6925mmol) 和二异丙基乙胺 (358mg, 2.77mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 加入N-甲基环戊胺 (113mg, 0.831mmol), 氮气保护下, 室温搅拌过夜, 用饱和食盐水 (20mL) 洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=20/1~10/1), 得到化合物7-9, 黄色固体 (250mg, 纯度85%, 收率78%)。LC-MS [M+H]⁺: 392.6, 394.6。

[0321] 步骤 (7) (5-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基) 苯基) 异噁唑-4-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯



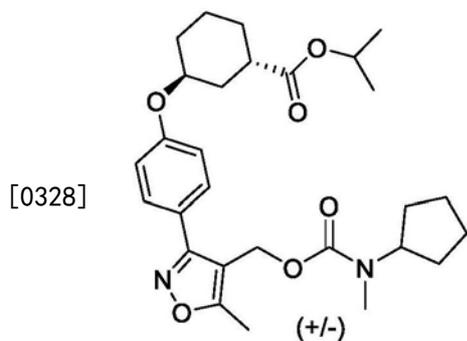
[0323] 将化合物7-9 (250mg, 0.6357mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (178mg, 0.6993mmol) 溶于二氧六环 (15mL) 中, 将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (24mg, 0.0318mmol) 和乙酸钾 (187mg, 1.9mmol) 加入其中, 氮气保护下, 80℃ 搅拌5h。将反应液过滤, 滤液浓缩之后得到化合物7-10, 粗品 (550mg)。LC-MS [M+1]⁺: 441.2。

[0324] 步骤 (8) (3-(4-羟基苯基)-5-甲基异噁唑-4-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯

**7-11**

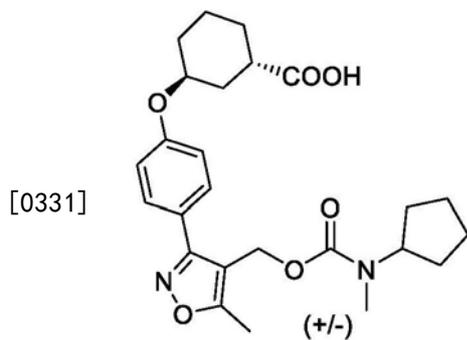
[0326] 将化合物7-10 (550mg粗品) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 将双氧水 (2mL) 加到反应液中, 室温反应5h。用水 (20mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (10mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=10/1~3/1), 得到化合物7-11, 黄色油状液体 (180mg, 两步收率85%)。LC-MS [M+H]⁺: 331.4。

[0327] 步骤 (9) (+/-) - (1S, 3S) - 3- (4- (4- ((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基) - 5-甲基异噁唑-3-基) 苯氧基) 环己羧酸异丙酯

**7-12**

[0329] 将化合物7-11 (180mg, 0.5448mmol) 和 (1S, 3R) - 3-羟基环己羧酸异丙酯 (406mg, 2.1793 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10mL) 中, 加入三苯基膦 (572mg, 2.1793mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁酯 (502mg, 2.1793mmol), 氮气保护下, 60℃反应15h, 将反应液过滤, 用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物7-12, 白色固体 (450mg, 纯度35%)。LC-MS [M+H]⁺: 499.7。

[0330] 步骤 (10) (+/-) - (1S, 3S) - 3- (4- (4- ((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基) - 5-甲基异噁唑-3-基) 苯氧基) 环己羧酸

**7**

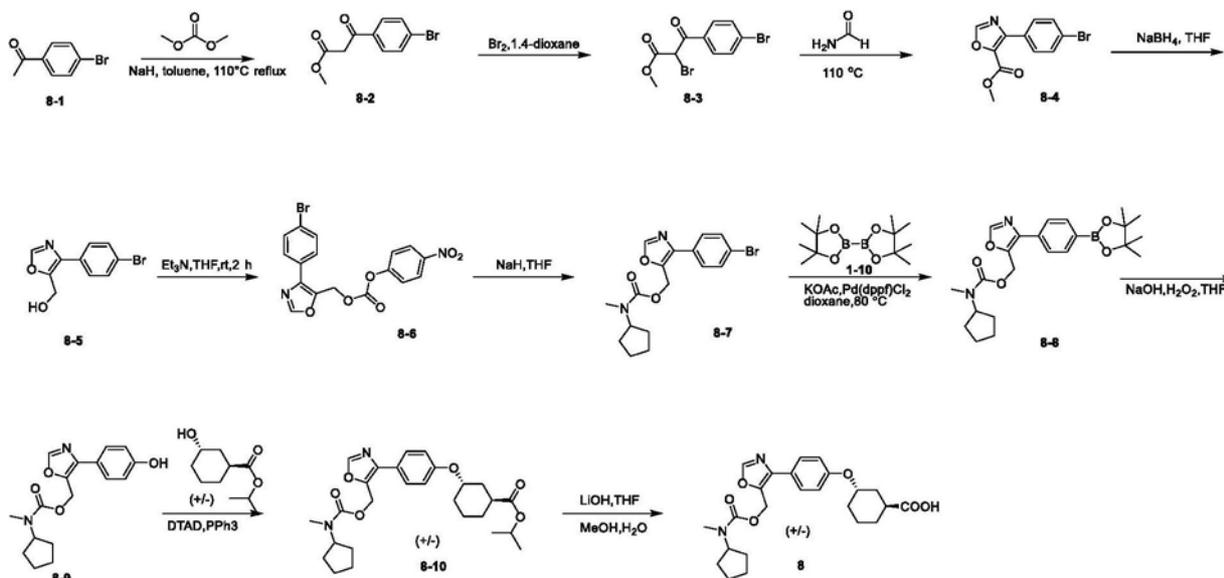
[0332] 将化合物7-12 (450mg粗品) 和氢氧化锂 (69mg, 1.6344mmol) 溶于甲醇 (3mL) 和水 (3mL) 中, 在室温下反应10h, 浓缩之后用1N稀盐酸调至pH=5, 用乙酸乙酯萃取 (10mL × 3)。

合并有机相,用无水硫酸钠干燥,浓缩之后用制备HPLC分离,得到化合物7。白色固体(105mg,两步收率24%)。

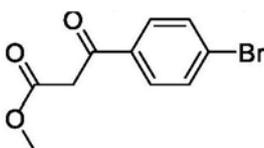
[0333] LC-MS $[M+H]^+$: 457.7. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 5H), 1.48 (m, 5H) .

[0334] 实施例8

[0335]



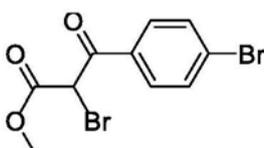
[0336] 步骤(1) 3-(4-溴苯基)-3-羰基丙酸甲酯



8-2

[0338] 将1-(4-溴苯基)乙烷-1-酮(10g, 50.6mmol)溶于甲苯(200mL),在氮气保护下0°C加入氢化钠(4g, 101.2mmol),碳酸二甲酯(13.8g, 151.2mmol)加热回流搅拌过夜。待 TLC板显示无原料残留,将反应体系缓慢倒入冰水(500mL)中搅拌淬灭,用稀盐酸(3N) 调剂pH值至2-3,乙酸乙酯(250mL×3)萃取后,用饱和食盐水溶液(200mL×2)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干得到粗产品,硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1),得到化合物8-2,浅黄色固体产物(11.2g, 86.46%)。LC-MS $[M+H]^+$: 256.8, 258.8。

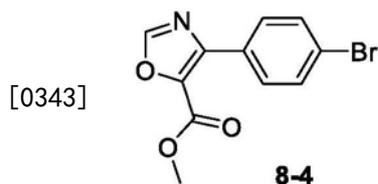
[0339] 步骤(2) 2-溴-3-(4-溴苯基)-3-羰基丙酸甲酯



8-3

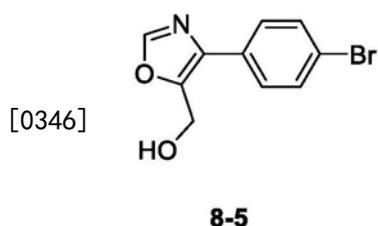
[0341] 将化合物8-2(8g, 31.2mmol)溶于1,4-二氧六环(150mL),降温至0°C,向溶液中加入溴素(1.9mL, 37.5mmol)搅拌过夜,待TLC板显示无原料残留,将反应体系旋干得到化合物8-3,棕黄色粗产品(12.8g)以备下一步使用。LC-MS $[M+H]^+$: 334.5, 336.5, 338.5。

[0342] 步骤(3) 4-(4-溴苯基)噁唑-5-羧酸甲酯



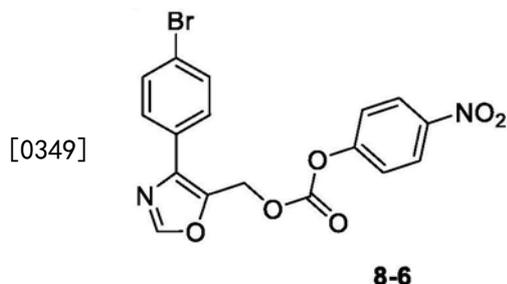
[0344] 将化合物8-3 (12.8g粗产品) 加入到甲酰胺 (50mL) 溶液中, 110℃下搅拌1.5h, 冷却至室温后用水 (50mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (35mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 粗品用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到化合物8-4, 浅黄色固体产物 (2.6g, 收率24.01%)。LC-MS [M+H]⁺: 281.6, 283.6。

[0345] 步骤(4) (4-(4-溴苯基)噁唑-5-基) 甲醇



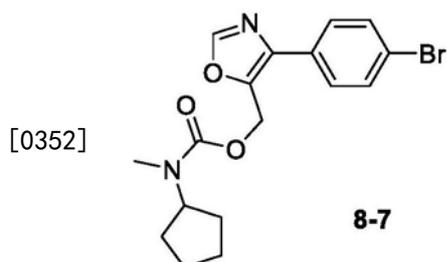
[0347] 将化合物8-4 (2.6g, 9.22mmol) 溶于四氢呋喃 (20mL) 和水 (1mL) 的混合溶液中, 0℃下加入硼氢化钠 (700mg, 18.44mmol), 恢复至室温反应3h, 待TLC板显示无原料残留后加水 (15mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取后, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得到化合物8-5, 棕色固体产物 (1g, 收率42.70%)。LC-MS [M+H]⁺: 253.7, 255.7。

[0348] 步骤(5)



[0350] 将化合物8-5 (255mg, 1mmol) 和吡啶 (320g, 4mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 降温至0℃, 加入4-硝基-氯甲酸苯酯 (600mg, 3mmol), 然后升至室温搅拌过夜, 用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到化合物8-6, 白色固体 (260mg)。LC-MS [M+H]⁺: 418.6, 420.6。

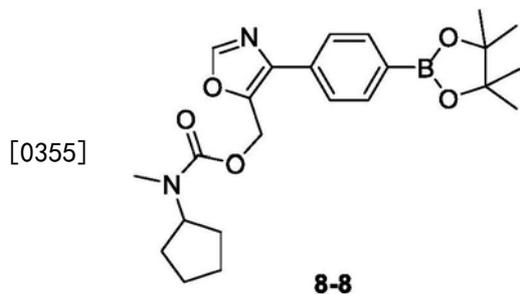
[0351] 步骤(6) (4-(5-溴苯基-2-基)噁唑-5-基) 甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



[0353] 将化合物8-6 (273mg, 1.1mmol), 氢化钠 (66mg, 1.65mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL), 搅

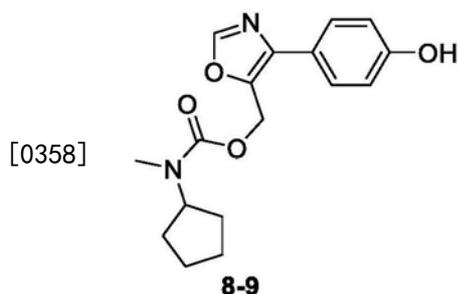
拌10min后向反应体系中加入4-硝基苯基环戊基(甲基)氨基甲酸酯(435mg,1.65mmol)。恢复至室温,反应3h。加氯化铵饱和水溶液(10mL)淬灭,乙酸乙酯(10mL×3)萃取后,用饱和食盐水溶液(20mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干,硅胶柱纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯=10:1),得到化合物8-7,白色固体(340mg,收率81.55%)。LC-MS[M+H]⁺: 378.7,380.7。

[0354] 步骤(7) (4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)噁唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



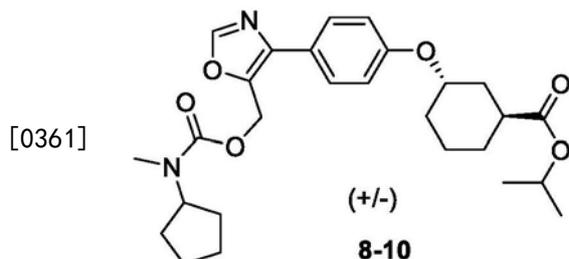
[0356] 将化合物8-7(300mg,0.79mmol)溶于1,4-二氧六环(20mL),依次加入联硼酸频那醇酯(403mg,1.59mmol),乙酸钾(232mg,2.38mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(73mg,0.1mmol),80℃加热4h后,过滤旋干后得到化合物8-8,棕黑色固体粗产品(1g)。LC-MS[M+H]⁺:427.8。

[0357] 步骤(8) (4-(4-羟基苯基)噁唑-5-基)甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



[0359] 将化合物8-8(1g粗品)溶于四氢呋喃(15mL)降温至0℃,依次加入氢氧化钠溶液(1N,2.5mL),双氧水(15mL),0℃下搅拌至TLC板显示无原料残留后加水稀释(20 mL),用乙酸乙酯(15mL×3)萃取,用饱和食盐水溶液(20mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干,硅胶柱纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1),得到化合物8-9,白色固体(300mg)。LC-MS[M+H]⁺:316.9。

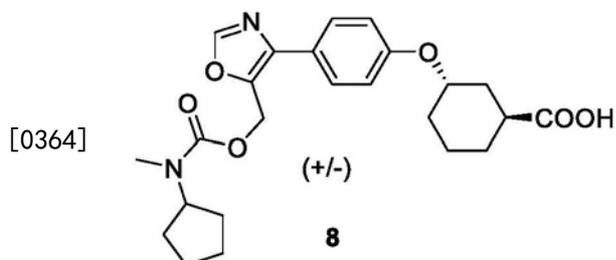
[0360] 步骤(9) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)噁唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0362] 将化合物8-9(340mg,1.1mmol),(3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯(827mg,4.4

mmol), DTAD (1g, 4.4mmol) 和 PPh₃ (1.2mg, 4.4mmol) 溶于 THF (30mL), 氮气保护下室温搅拌过夜后加水稀释 (20mL), 用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 用饱和食盐水溶液 (20mL) 洗涤。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=5/1), 得到化合物 8-10, 白色固体产品 (270mg, 收率 50.71%)。LC-MS [M+H]⁺: 485.7。

[0363] 步骤 (10) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)噁唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

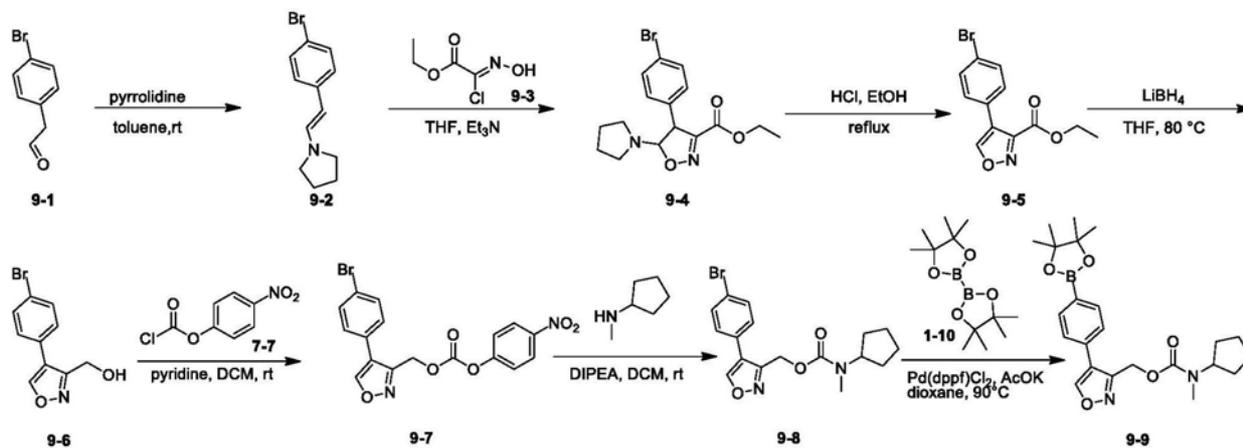


[0365] 将化合物 8-10 (130mg, 0.27mmol) 溶于 THF (3mL), 依次加入 MeOH (1mL), H₂O (1mL) 和氢氧化锂 (131mg, 1.34mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=2-3, 二氯甲烷萃取 (10mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 制备冻干后得到化合物 8, 白色固体 (10mg)。

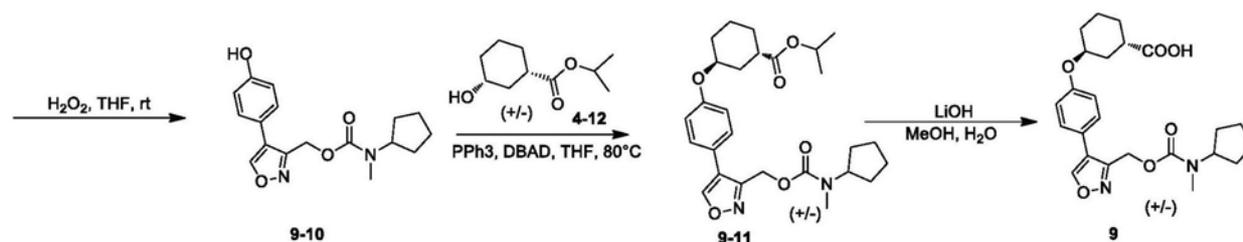
[0366] LC-MS [M+H]⁺: 443.7. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, J=13.6Hz, 1H), 1.97-1.51 (m, 15H)。

[0367] 实施例 9

[0368]



[0369]



[0370] 步骤 (1) (E)-1-(4-溴苯乙烯基)吡咯烷

[0371]

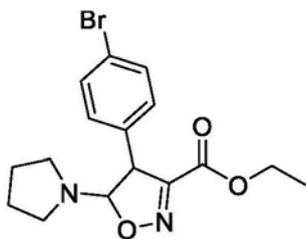


9-2

[0372] 将2-(4-溴苯基)乙醛(1.5g,7.54mmol)溶于甲苯(15mL)中,加入吡咯烷(640mg,9.01mmol),氮气保护下,室温搅拌1h,得到化合物9-2,反应液直接用于下一步。

[0373] 步骤(2) 4-(4-溴苯基)-5-(吡咯烷-1-基)-4,5-二氢异噁唑-3-羧酸乙酯

[0374]

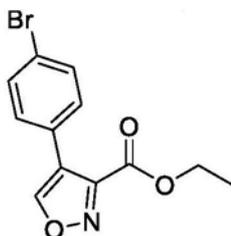


9-4

[0375] 向第一步的反应液中加入三乙胺(1.52g,15.10mmol)和四氢呋喃(3mL),缓慢滴加化合物9-2(2.28g,15.10mmol)的四氢呋喃溶液,室温搅拌过夜,过滤,将滤液浓缩得到化合物9-4,2.8g粗品直接用于下一步。

[0376] 步骤(3) 4-(4-溴苯基)异噁唑-3-羧酸乙酯

[0377]

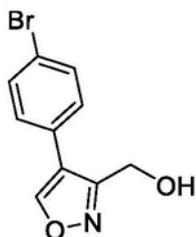


9-5

[0378] 将化合物9-4(2.8g粗品)溶于乙醇(20mL)中,加入浓盐酸(3mL),氮气保护下,50℃搅拌2h,反应液用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,浓缩之后用柱层析分离纯化(PE/EA=50/1),得到化合物9-5,黄色固体(2.1g,三步收率94%)。LC-MS[M+H]⁺:295.8,297.8。

[0379] 步骤(4) (4-(4-溴苯基)异噁唑-3-基)甲醇

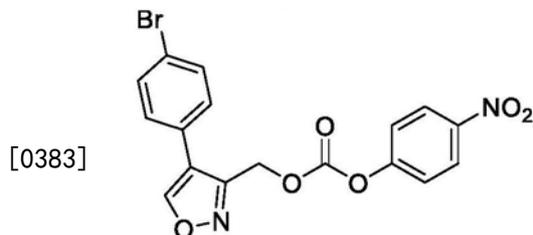
[0380]



9-6

[0381] 将化合物9-5 (2.1g, 7.09mmol) 加入无水四氢呋喃 (20mL) 中, 加入硼氢化锂 (774mg, 42.11mmol), 回流搅拌过夜, 降至室温, 用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=15/1~3/1), 得到化合物9-6, 白色固体 (1.2g, 收率66%)。LC-MS [M+H]⁺: 253.5, 255.5。

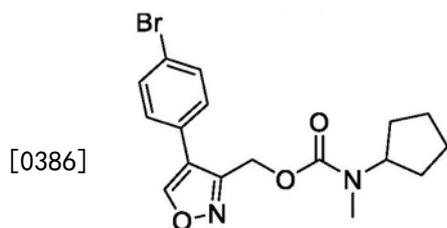
[0382] 步骤 (5) (4-(4-溴苯基) 异噁唑-3-基) 甲基 (4-硝基苯基) 碳酸酯



9-7

[0384] 将化合物9-6 (254mg, 1mmol) 和吡啶 (316mg, 4mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 降温至0℃, 加入4-硝基-氯甲酸苯酯 (403mg, 2mmol), 然后升至室温搅拌过夜, 用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA=15/1~5/1), 得到化合物9-7, 黄色油状液体 (420mg)。LC-MS [M+H]⁺: 418.5, 420.5。

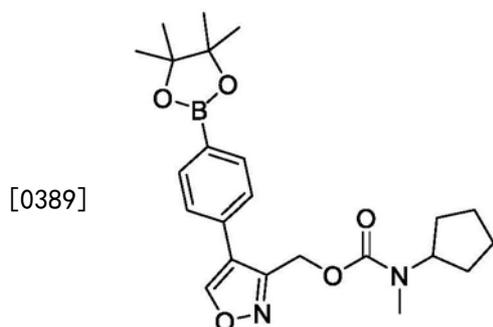
[0385] 步骤 (6) (4-(4-溴苯基) 异噁唑-3-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯



9-8

[0387] 将化合物9-7 (420mg, 1.0mmol) 和二异丙基乙胺 (517mg, 4.0mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 加入N-甲基环戊胺 (163mg, 1.2mmol), 氮气保护下, 室温搅拌过夜, 用饱和食盐水 (20mL) 洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=10/1), 得到化合物9-8, 黄色油状液体 (269mg, 两步收率70.9%)。LC-MS [M+H]⁺: 378.7, 380.7。

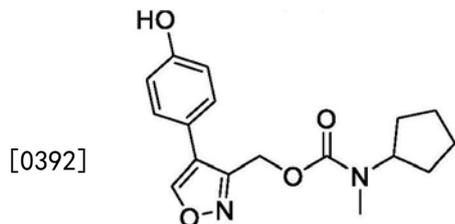
[0388] 步骤 (7) (4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基) 苯基) 异噁唑-3-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯



9-9

[0390] 将化合物9-8 (269mg, 0.71mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (198mg, 0.78mmol) 溶于二氧六环(10mL)中,将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨 (26mg, 0.035mmol) 和乙酸钾(209mg, 2.13mmol) 加入其中,氮气保护下,80℃搅拌 5h。将反应液过滤,滤液浓缩之后得到化合物9-9, 400mg粗品。LC-MS [M+H]⁺: 427.2。

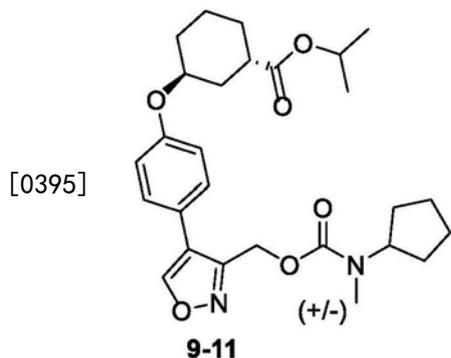
[0391] 步骤(8) (4-(4-羟基苯基)异噁唑-3-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



9-10

[0393] 将化合物9-9 (400mg粗品) 溶于四氢呋喃(15mL)中,将双氧水(7mL)加到反应液中,室温反应5h。用水(30mL)稀释,乙酸乙酯萃取(20mL×3),合并有机相,用饱和食盐水(60mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后用柱层析分离(PE/EA=10/1~3/1),得到化合物9-10,黄色油状液体(196mg, 两步收率87%)。LC-MS [M+H]⁺: 317.4。

[0394] 步骤(9) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(3-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)异噁唑-4-基)苯氧基)环己羧酸异丙酯

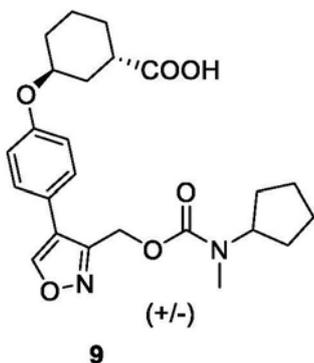


9-11

[0396] 将化合物9-10 (196mg, 0.6195mmol) 和(1S,3R)-3-羟基环己羧酸异丙酯(452mg, 2.4782 mmol) 溶于无水四氢呋喃(10mL)中,加入三苯基膦(650mg, 2.4782mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁酯(571mg, 2.4782mmol),氮气保护下,60℃反应15h,将反应液过滤,用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(30mL×3)。合并有机相,用无水硫酸钠干燥,浓缩之后用柱层析分离(PE/EA=15/1~10/1),得到化合物9-11,白色固体(500mg, 纯度50~60%)。LC-MS [M +H]⁺: 485.3。

[0397] 步骤(10) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(3-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)异噁唑-4-基)苯氧基)环己羧酸

[0398]

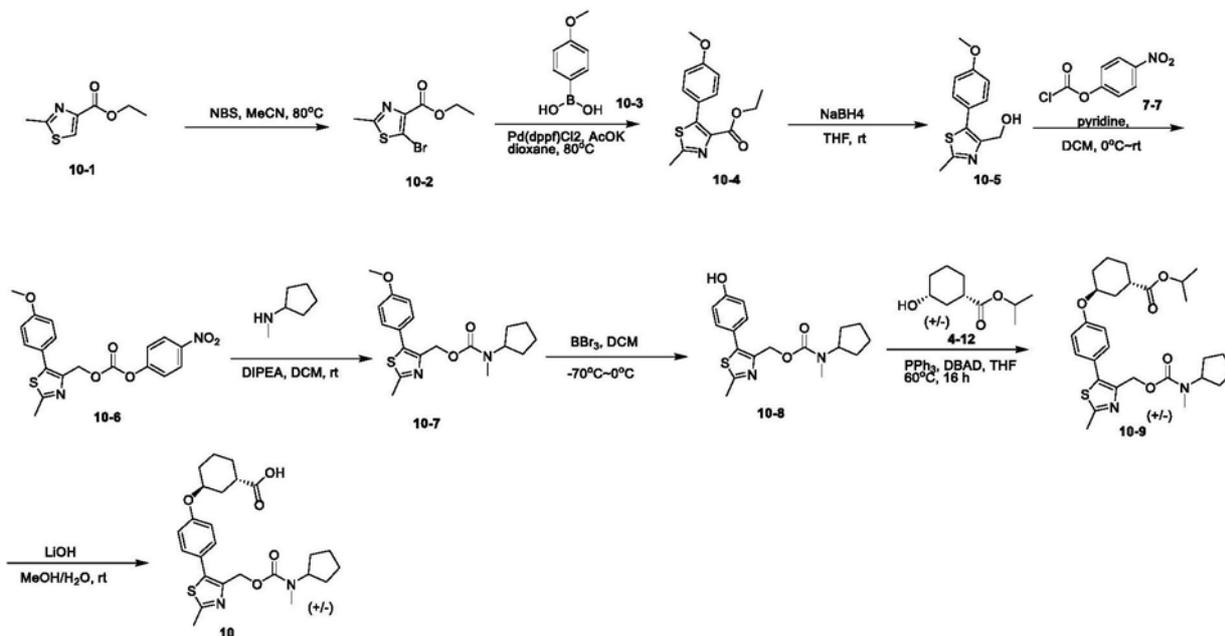


[0399] 将化合物9-11 (500mg粗品) 和氢氧化锂 (130mg, 3.0975mmol) 溶于甲醇 (5mL) 和水 (5mL) 中, 在室温下反应10h, 浓缩之后用1N稀盐酸调至pH=5, 用乙酸乙酯萃取 (10mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用制备HPLC分离得到化合物9。白色固体 (82mg, 两步收率29.9%)。

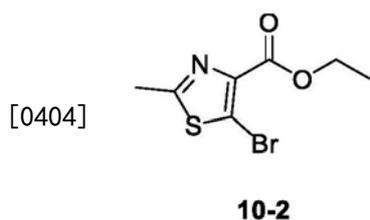
[0400] LC-MS [M+H]⁺: 443.1。¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.47 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.62-4.05 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.65 (brs, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.08-1.84 (m, 3H), 1.89-1.25 (m, 12H)。

[0401] 实施例10

[0402]



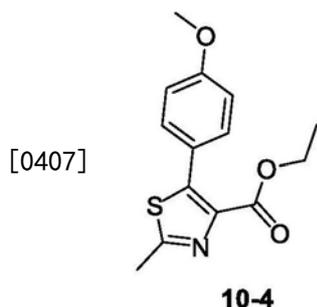
[0403] 步骤(1) 5-溴-2-甲硫基唑-4-羧酸乙酯



[0405] 将2-甲硫基唑-4-羧酸乙酯 (2.0g, 11.68mmol) 溶解于乙腈 (30mL) 中, 加入NBS (2.287 g, 12.85mmol), 回流过夜。降至室温, 用水稀释 (60mL), 乙酸乙酯萃取 (40mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (150mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。用柱层析分离 (PE/EA=20/

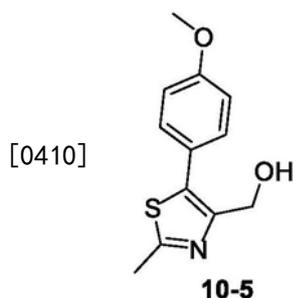
1~10/1) 得到化合物10-2, 白色固体 (1.8g)。LC-MS $[M+H]^-$: 249.7, 251.7。

[0406] 步骤(2) 乙基5-(4-甲氧苯基)-2-甲硫基唑-4-羧酸酯



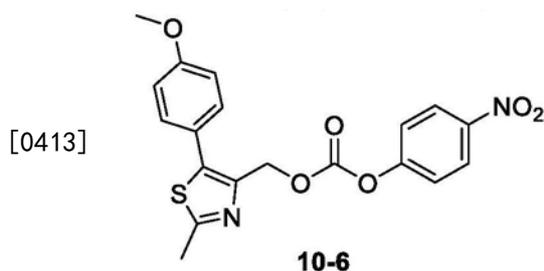
[0408] 将化合物10-2 (1.55g, 6.20mmol) 和4-甲氧基苯硼酸 (1.036g, 6.82mmol) 溶于二氧六环 (30mL) 中, 加入 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (227mg, 0.31mmol) 和乙酸钾 (1.82g, 18.06mmol), 氮气保护下, 80℃ 反应过夜。反应液过滤, 滤液用水 (60mL) 稀释用乙酸乙酯萃取 (40mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水 (150mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=10/1), 得到化合物10-4, 黄色油状液体 (700mg, 两步收率40%)。LC-MS $[M+H]^+$: 278.8。

[0409] 步骤(3) (5-(4-甲氧苯基)-2-甲硫基唑-4-基) 甲醇



[0411] 将化合物10-4 (700mg, 2.52mmol) 加入无水四氢呋喃 (15mL) 中, 加入硼氢化钠 (958mg, 25.24mmol), 室温下搅拌过夜, 用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (25mL × 3) 萃取, 饱和食盐水 (100mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到化合物10-5, 无色油状液体 (340mg, 收率57%)。LC-MS $[M+H]^+$: 236.8。

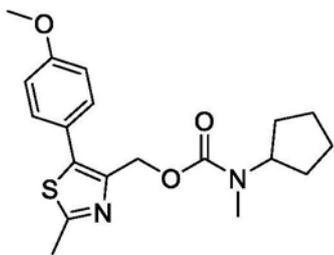
[0412] 步骤(4) (5-(4-甲氧苯基)-2-甲硫基唑-4-基) 甲基 (4-硝基苯基) 碳酸酯



[0414] 将化合物10-5 (340mg, 1.45mmol) 和吡啶 (363mg, 4.59mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 降温至0℃, 加入4-硝基-氯甲酸苯酯 (463mg, 2.30mmol), 然后升至室温搅拌过夜, 用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA=15/1~5/1), 得到化合物10-6, 黄色油状液体 (620mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 401.8。

[0415] 步骤(5) (5-(4-甲氧苯基)-2-甲硫基唑-4-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯

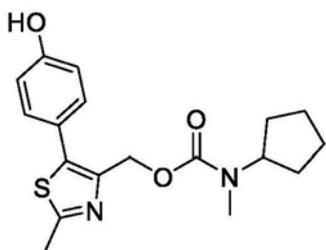
[0416]

**10-7**

[0417] 将化合物10-6 (620mg, 1.45mmol) 和二异丙基乙胺 (593mg, 4.59mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 加入N-甲基环戊胺 (252mg, 1.86mmol), 氮气保护下, 室温搅拌过夜, 用饱和食盐水 (20mL) 洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA = 15/1), 得到化合物10-7, 黄色油状液体 (470mg, 收率83%)。LC-MS [M+H]⁺: 361.8。

[0418] 步骤 (6) (5-(4-羟基苯基)-2-甲硫基唑-4-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯

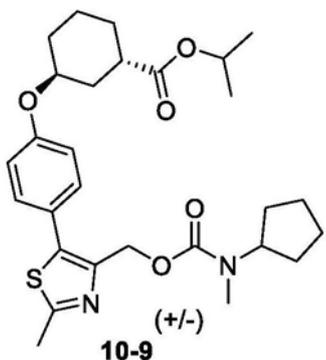
[0419]

**10-8**

[0420] 将化合物10-7 (470mg, 1.30mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10mL) 中, 氮气保护, 降温至-78℃, 滴加三溴化硼 (1N二氯甲烷溶液) (4.2mL), 滴加完毕后冰浴搅拌7h, 将反应液倒入冰水中, 用二氯甲烷 (10mL × 3) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (30mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA = 5/1), 得到化合物10-8, 黄色油状液体 (215mg, 收率47.5%)。LC-MS [M+H]⁺: 347.1。

[0421] 步骤 (7) (+/-) - (1S, 3S) - 3- (4- (4- ((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基) - 2-甲硫基唑-5-基) 苯氧基) 环己羧酸异丙酯

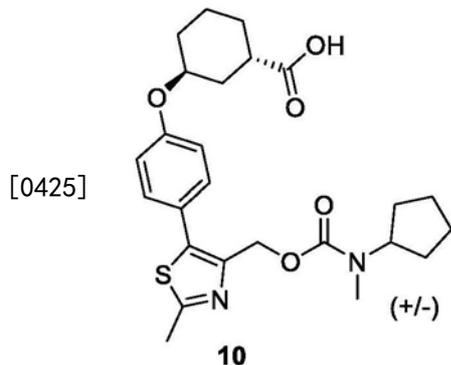
[0422]

**10-9**

[0423] 将化合物10-8 (215mg, 0.62mmol) 和三苯基膦 (650mg, 2.48mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15mL) 中, 向其中加入偶氮二甲酸二叔丁酯 (570mg, 2.48mmol) 和 (1S, 3R) - 3-羟基环己羧酸异丙酯 (464mg, 2.48mmol), 在60℃反应12h, 降至室温, 用水 (40mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (25mL × 3) 萃取, 将有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA = 1/1), 得化合物10-9, 黄色油状液体 (250mg, 收率78%)。LC-MS [M+H]⁺: 515.7。

[0424] 步骤 (8) (+/-) - (1S, 3S) - 3- (4- (4- ((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基) - 2-甲

硫基唑-5-基) 苯氧基) 环己羧酸

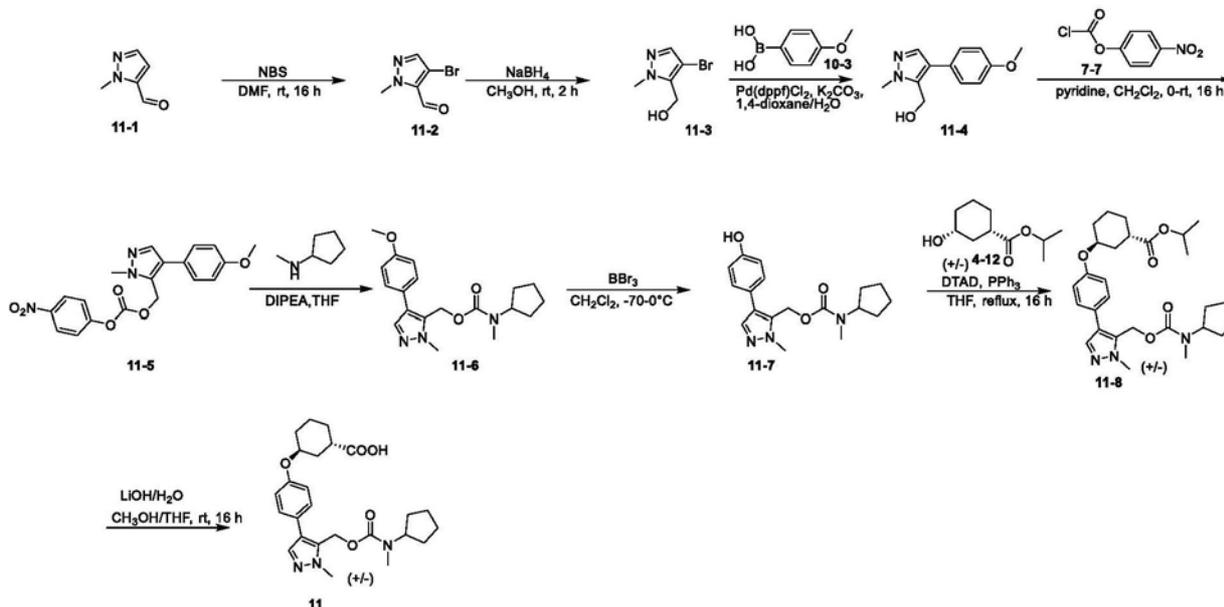


[0426] 将化合物10-9 (250mg, 0.49mmol) 和氢氧化锂 (42mg, 1.00mmol) 溶于甲醇 (4mL) 和水 (2mL) 中, 室温搅拌过夜, 将反应液浓缩除去甲醇, 用1N稀盐酸调至pH=5, 用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用制备HPLC分离纯化得到化合物10, 白色固体 (105mg, 收率45%)。

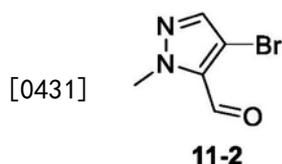
[0427] LC-MS $[M+H]^+$: 473.7. 1H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.37 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.69 (m, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 2.91 (m, $J=13.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.16 (m, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 5H), 1.59-1.42 (m, 4H)。

[0428] 实施例11

[0429]



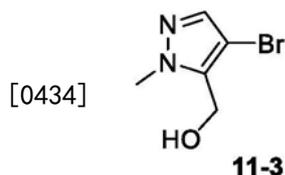
[0430] 步骤(1) 4-溴-1-甲基-吡唑-3-甲醛



[0432] 将1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛 (2.00g, 18.18mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 降温至0°C, 加入N-溴代丁二酰亚胺 (3.40mg, 19.09mmol), 然后室温搅拌过夜, 用氢氧化

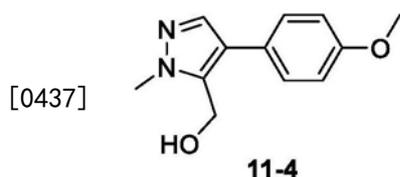
钠水溶液 (19.09mL, 1mol/L) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (70mL×2), 饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到化合物11-2, 白色固体 (2.90 g, 收率84%)。LC-MS [M-H]⁺: 188.6, 190.6。

[0433] 步骤(2) (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇



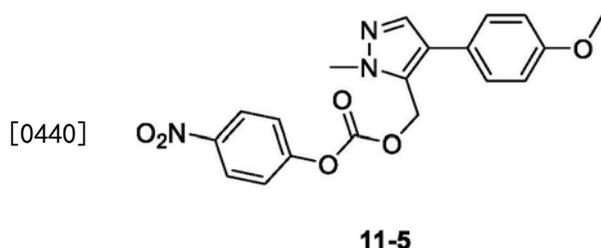
[0435] 将化合物11-2 (2.90g, 15.34mmol) 溶解于四氢呋喃 (50mL) 中, 降温至0℃, 加入硼氢化钠 (408mg, 10.74mmol), 然后室温搅拌2h, 用水 (4mL) 淬灭, 旋干柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚1:2) 得到化合物11-3, 白色固体 (2.5g, 收率85%)。LC-MS [M+H]⁺: 190.7, 192.7。

[0436] 步骤(3) (4-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇



[0438] 将化合物11-3 (800mg, 4.19mmol), 4-甲氧基苯硼酸 (760mg, 5.03mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (178mg, 0.25mmol) 加入1,4-二氧六环 (16mL) 中, 然后加入碳酸钾 (1.45g, 10.48mmol) 水 (4mL) 溶液, 氮气保护, 100℃反应过夜。过滤, 有机相旋干, 用乙酸乙酯萃取 (30mL×2), 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物11-4, 棕色固体 (750mg, 收率82%)。LC-MS [M+H]⁺: 219.1。

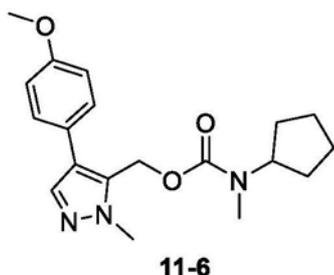
[0439] 步骤(4) (4-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基 (4-硝基苯) 碳酸酯



[0441] 将化合物11-4 (984mg, 4.51mmol) 和吡啶 (988mg, 13.53mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 0℃下将4-硝基氯甲酸苯酯 (1.36g, 6.77mmol) 加至反应液中, 室温搅拌过夜。用二氯甲烷萃取 (50mL×2), 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 浓缩之后用柱层析分离 (湿法上样, 石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到化合物11-5, 淡黄色固体 (1.4g, 收率81%)。LC-MS [M+H]⁺: 384.5。

[0442] 步骤(5) (4-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯

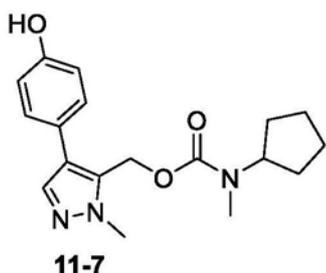
[0443]



[0444] 将化合物11-5 (1.4g, 3.65mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (1.41g, 10.95mmol) 加入无水四氢呋喃 (20mL) 中, 室温下加入环戊基甲基胺盐酸盐 (596mg, 4.38mmol), 然后室温反应过夜, 用乙酸乙酯萃取 (50mL × 2), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物11-6, 无色油状 (900mg, 收率72%)。LC-MS [M+H]⁺: 344.1。

[0445] 步骤 (6) (4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯

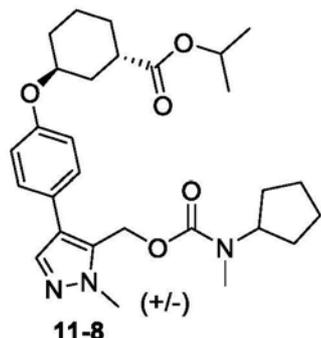
[0446]



[0447] 将化合物11-6 (900mg, 2.62mmol) 溶于无水二氯甲烷 (12mL) 中, -70℃滴加三溴化硼的二氯甲烷 (4mL, 1mol/L) 溶液, 0℃反应7h。倒入冰水中, 用二氯甲烷萃取 (50mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/1), 得到化合物11-7, 灰色固体 (80mg, 收率9%)。LC-MS [M+H]⁺: 330.5。

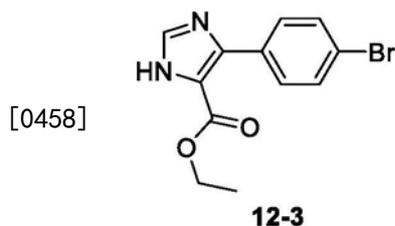
[0448] 步骤 (7) (+/-)-(1S, 3S)-3-(4-(5-(((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯氧基) 环己烷-1-羧酸异丙酯

[0449]



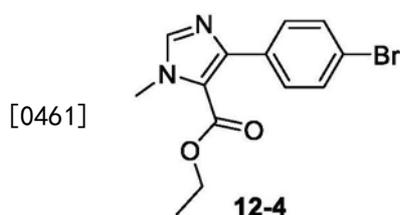
[0450] 将化合物11-7 (80mg, 0.24mmol), (+/-) (1S, 3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (178mg, 0.96mmol), 三苯基膦 (251mg, 0.96mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁酯 (221mg, 0.96mmol) 溶于无水四氢呋喃 (8mL) 中, 70℃反应过夜。将反应液旋干, 加水用乙酸乙酯萃取 (30mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/1), 得到化合物11-8, 无色油状 (60mg, 收率: 49%)。LC-MS [M+H]⁺: 498.7。

[0451] 步骤 (8) (+/-)-(1S, 3S)-3-(4-(5-(((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基)-1-甲



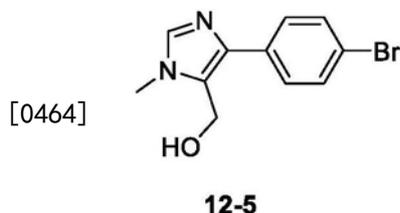
[0459] 将4-溴苯甲腈(10g, 51.0mmol)和乙基2-异氰基乙酸酯(5.8g, 51.0mmol)溶解于四氢呋喃(100mL)中,降温至0℃,此温度反应20min后,氢化钠(3.3mg, 82.4mmol)分批加入反应液中,再在此温度反应20min,升温至回流,回流反应7h,用氯化铵溶液(100mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取(150mL×3),合并有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩之后用柱层析分离(PE/EA=1/1),得到化合物12-3,棕色固体(700mg,收率为4.6%)。LC-MS $[M+H]^+$: 294.5, 296.5。

[0460] 步骤(2) 乙基4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸酯



[0462] 将化合物12-3(700g, 2.4mmol)和氢化钠(96mg, 2.4mmol)溶解于四氢呋喃(10mL)中,室温反应30min,碘甲烷(412mg, 2.88mmol)加入至反应液中,室温反应2h,用水(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(30mL×3),合并有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩之后用柱层析分离(PE/EA=1/1),得到化合物12-4,黄色油状液体(500mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 308.7, 310.7。

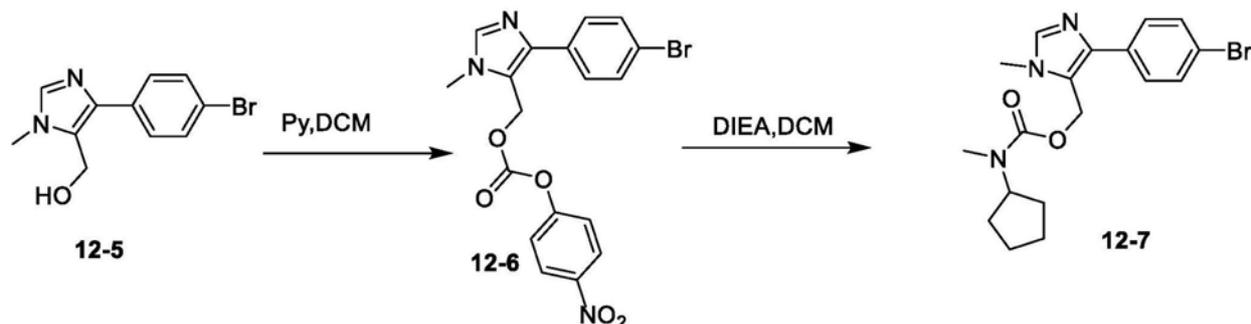
[0463] 步骤(3) (4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲醇



[0465] 将化合物12-4(500g, 1.64mmol)、硼氢化钠(3.1g, 8.2mmol)溶于四氢呋喃(10mL)中,升温至回流,回流过夜,用氯化铵溶液(10mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩之后得到化合物12-5,黄色固体(50mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 266.5, 268.5。

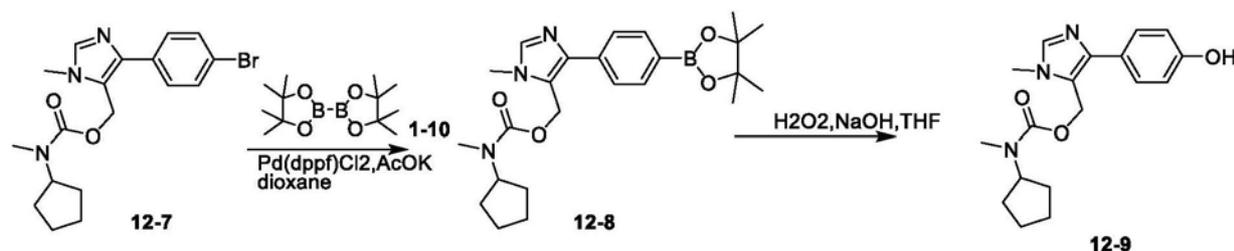
[0466] 步骤(4) (4-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯

[0467]



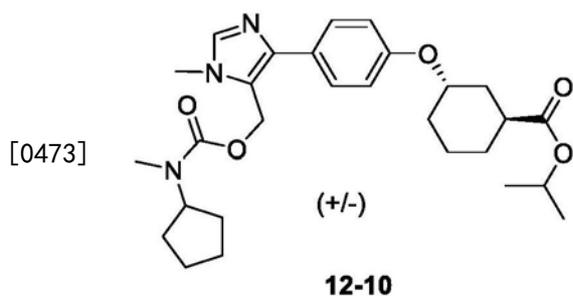
[0468] 将化合物12-5 (250mg, 0.94mmol), 吡啶 (367mg, 4.65mmol), 对硝基氯甲酸苯酯 (602mg, 2.79mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 室温过夜, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩所得固体溶于二氯甲烷中, 加入DIEA (220mg, 1.72mmol), N-甲基环戊胺盐酸盐 (122mg, 0.84mmol) 加入至反应液中, 室温反应过夜, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 12-7, 黄色固体 (200mg, 两步收率54.5%)。LC-MS [M+H]⁺: 391.5, 393.5。

[0469] 步骤(5) (4-(4-(羟基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯 [0470]



[0471] 将化合物12-7 (200mg, 0.51mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (259mg, 1.02mmol), 醋酸钾 (150mg, 1.53mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37mg, 0.051mmol) 溶于无水二氧六环中 (5mL), 80℃搅拌3h, 反应液过滤, 滤液浓缩, 浓缩后固体溶于四氢呋喃中, 降温至0℃加入1N NaOH溶液 (1mL), 双氧水 (0.5mL), 此温度反应1h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物12-9, 黄色油状液体 (150mg, 收率89.3%)。LC-MS [M+H]⁺: 330.2。

[0472] 步骤(6) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯

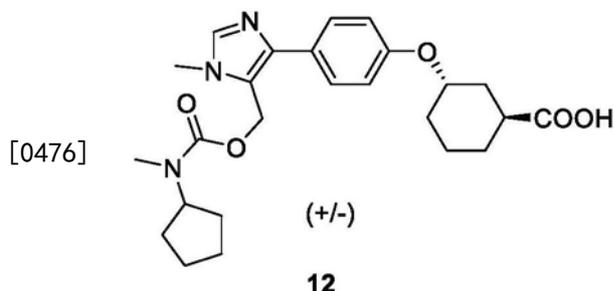


[0473]

[0474] 将化合物12-9 (150mg, 0.3mmol)、(1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (223mg,

1.2mmol), 偶氮二甲酸二叔丁酯 (276mg, 1.2mmol) 和三苯基膦 (314mg, 1.2mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护下, 60°C 反应 12h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 合并有机相用饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=2/1), 得到化合物 12-10, 黄色油状液体 (100mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 498.6。

[0475] 步骤 (7) (+/-)-3-(4-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

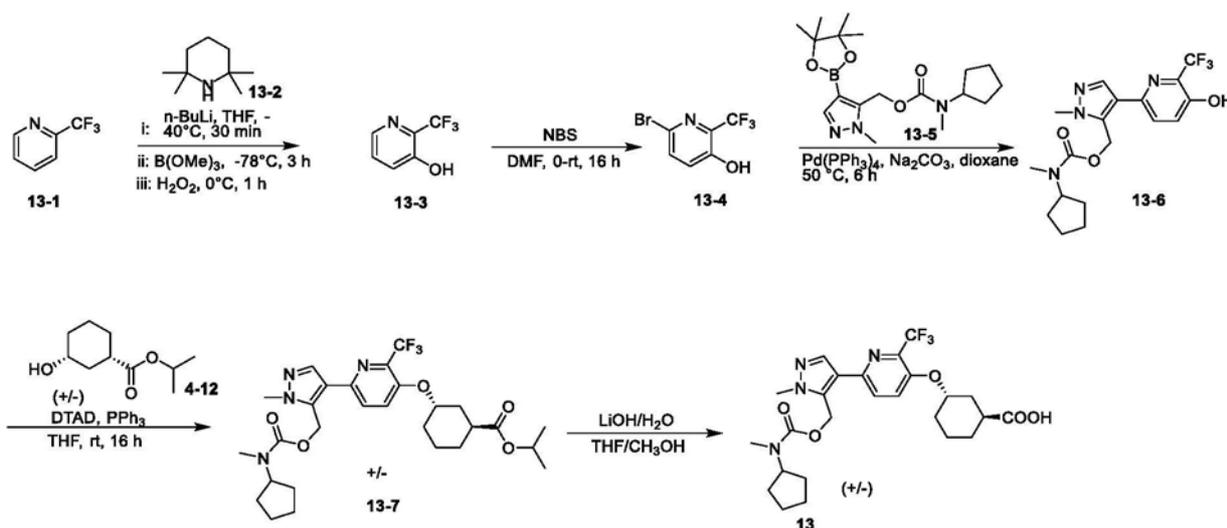


[0477] 化合物 12-10 (100mg, 0.2mmol) 和氢氧化锂 (24mg, 1.0mmol) 溶于 THF (3mL), MeOH (1mL), H₂O (1mL), 室温搅拌过夜, 加水 (10mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5mL×3) 萃取后, 用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 浓缩后经柱层析分离 (DCM/MeOH=40/1), 制备冻干后得到化合物 12, 白色固体 (15mg, 收率 6%)。

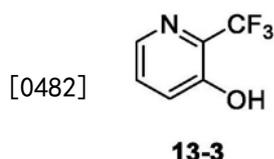
[0478] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.68-1.45 (m, 12H)。

[0479] 实施例 13

[0480]



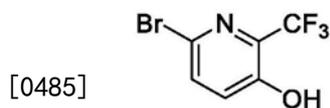
[0481] 步骤 (1) 2-(三氟甲基)吡啶-3-酚



[0483] 将 2,2,6,6-四甲基哌啶 (28.20g, 0.20mol) 溶于无水四氢呋喃 (500mL) 中, -40°C 滴加正丁基锂 (70mL, 2.4mol/L), 0°C 反应 0.5h。降至 -78°C, 滴加 2-三氟甲基吡啶 (20.00g,

0.14mol)的四氢呋喃(100mL),-70℃反应2h。然后-70℃滴加硼酸三甲酯(42g,0.40mol)的四氢呋喃(50mL)溶液,-70℃反应2h。然后-70℃滴加双氧水(25mL),0℃反应1h,0℃下用饱和的硫代硫酸钠(30mL)淬灭,加入20mL醋酸,用乙酸乙酯萃取(500mL×2),饱和食盐水(300mL×3)洗涤有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后用柱层析分离(PE/EA=6/1),得到化合物13-3,白色固体(15g,收率67%)。LC-MS[M+H]⁺:164.1。

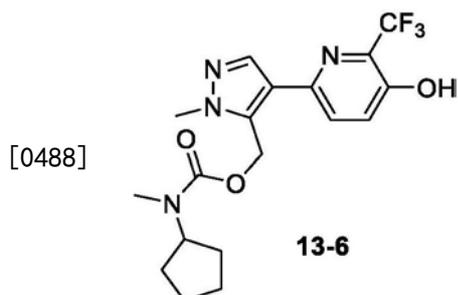
[0484] 步骤(2) 6-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-酚



13-4

[0486] 将化合物13-3(1.50g,9.20mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,降温至0℃,加入N-溴代丁二酰亚胺(1.72g,9.66mmol),然后室温搅拌过夜,用乙酸乙酯萃取(50mL×2),饱和食盐水(30×3mL)洗涤有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干得到化合物13-4,无色油状(1g,收率45%)。LC-MS[M+H]⁺:241.6,243.6。

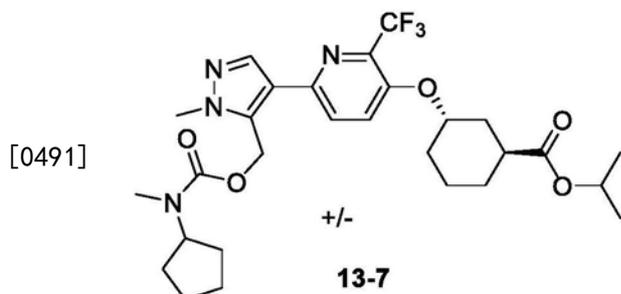
[0487] 步骤(3) (4-(5-羟基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



13-6

[0489] 将化合物13-4(500mg,2.07mmol),化合物13-5(1.13g,3.11mmol),四三苯基磷钾(191mg,0.17mmol)加入1,4-二氧六环(16mL)中,然后加入碳酸钠(439mg,4.14mmol)水(4mL)溶液,氮气保护,85℃反应过夜。过滤,有机相旋干,用乙酸乙酯萃取(50mL×2),浓缩后用柱层析分离(PE/EA=5/1),得到化合物13-6,无色油状(210mg,收率26%)。LC-MS[M+H]⁺:399.5。

[0490] 步骤(4) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯

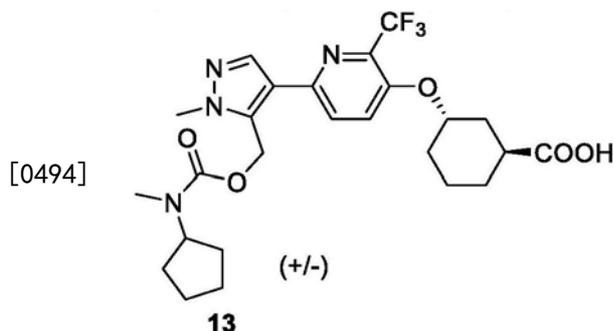


13-7

[0492] 将化合物13-6(210mg,0.53mmol),(1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯(394mg,2.12mmol),三苯基磷(555mg,2.12mmol)和偶氮二甲酸二叔丁酯(488mg,2.12mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中,室温反应过夜。将反应液旋干,加水用乙酸乙酯萃取(30mL×2),合

并有机相,用饱和食盐水(10mL×2)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后用柱层析分离(EA/PE=1/1),得到化合物13-7,无色油状(120mg,收率40%)。LC-MS $[M+H]^+$:567.3。

[0493] 步骤(5) (+/-)- (1S,3S)-3-((6-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸

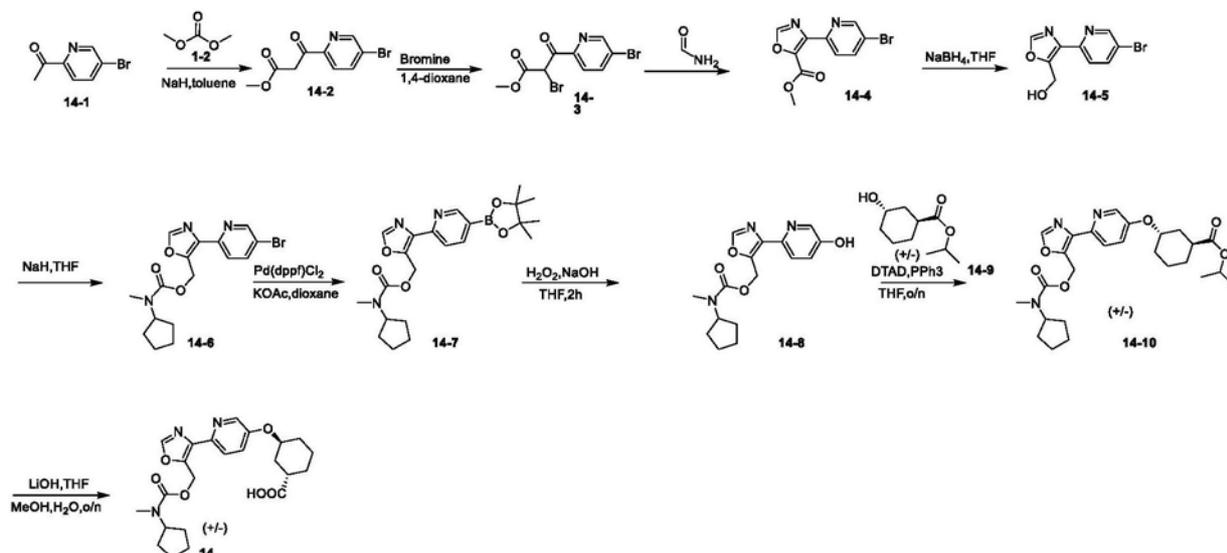


[0495] 将化合物13-7(120mg,0.21mmol)溶于甲醇(3mL)四氢呋喃(3mL)中,降温至0℃,滴加氢氧化锂水溶液(0.21mL,3mol/L)室温搅拌过夜,减压浓缩,用稀盐酸(0.7mL,1mol/L)调PH=3,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,浓缩之后用反相制备色谱柱分离,得到化合物13。白色固体(24mg,收率22%)。

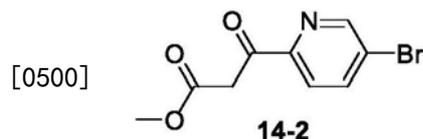
[0496] LC-MS $[M+H]^+$:525.2. 1H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.93(s,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.72(d,J=8.9Hz,1H),5.62(s,2H),4.95-4.91(m,1H),4.57-4.15(m,1H),3.99(s,3H),2.82-2.74(m,1H),2.74(s,3H),2.18-2.10(m,1H),2.03-1.88(m,3H),1.85-1.51(m,12H)。

[0497] 实施例14

[0498]



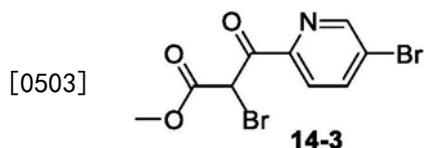
[0499] 步骤(1) 3-(5-溴吡啶-2-基)-3-羰基丙酸甲酯



[0501] 将1-(5-溴吡啶-2-基)乙烷-1-酮(15g,75.9mmol)溶于甲苯(250mL),在氮气保护下0℃加入氢化钠(6g,151.8mmol),碳酸二甲酯(20.7g,226.8mmol)加热回流搅拌过夜。待TLC板显示无原料残留,将反应体系缓慢倒入冰水(500mL)中搅拌淬灭,用稀盐酸(3N)调剂

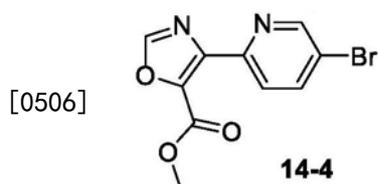
pH值至2-3,乙酸乙酯(250mL×3)萃取后,用饱和食盐水溶液(200mL×2)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干得到粗产品,硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1),得到化合物14-2,浅黄色固体产物(5g,33.23%)。LC-MS[M+H]⁺:257.6,259.6。

[0502] 步骤(2) 2-溴-3-(5-溴吡啶-2-基)-3-羧基丙酸甲酯



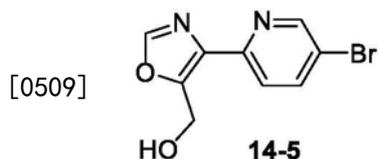
[0504] 将化合物14-2(5g,31.2mmol)溶于1,4-二氧六环(150mL),降温至0℃,向溶液中加入溴素(1.2mL,22.5mmol)搅拌过夜,待TLC板显示无原料残留,将反应体系旋干得到化合物14-3,棕黄色粗产品(7g)以备下一步使用。LC-MS[M+H]⁺:335.6,337.5,339.6。

[0505] 步骤(3) 4-(5-溴吡啶-2-基)噁唑-5-羧酸甲酯



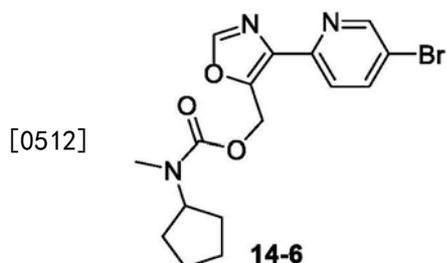
[0507] 将化合物14-3(7g粗产品)加入到甲酰胺(50mL)溶液中,110℃下搅拌1.5h,冷却至室温后用水(50mL)淬灭,乙酸乙酯(35mL×3)萃取,合并有机相,饱和食盐水(50 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,滤液旋干,粗品用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到化合物14-4,浅黄色固体产物(2.6g,收率29.65%)。LC-MS[M+H]⁺:282.6, 284.6。

[0508] 步骤(4) (4-(5-溴吡啶)噁唑-5-基)甲醇



[0510] 将化合物14-4(600mg,2.13mmol)溶于四氢呋喃(15mL)和水(0.2mL)的混合溶液中,0℃下加入硼氢化钠(162mg,4.27mmol),恢复至室温反应3h,待TLC板显示无原料残留后加水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(10mL×3)萃取后用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干,硅胶柱纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1),得到化合物14-5,棕色固体产物(100mg,收率18.48%)。LC-MS[M+H]⁺:254.7,256.7。

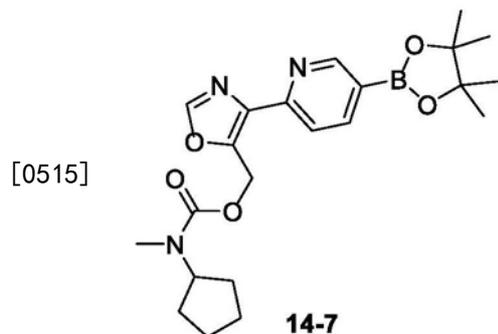
[0511] 步骤(5) (4-(5-溴吡啶-2-基)噁唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



[0513] 将化合物14-5(100mg,0.39mmol),氢化钠(47mg,1.18mmol)溶于四氢呋喃(5mL),搅拌10min后向反应体系中加入4-硝基苯基环戊基(甲基)氨基甲酸酯(125mg,0.47mmol)。恢复至室温,反应3h。加水(10mL)淬灭,乙酸乙酯(5mL×3)萃取后,用饱和食盐水溶液(5mL)

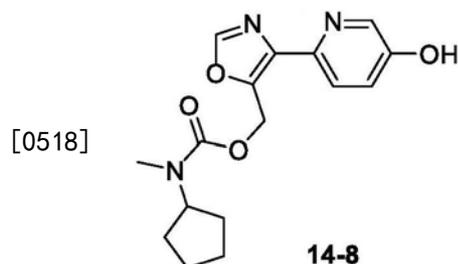
洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干,硅胶柱纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯=10:1),得到化合物14-6,白色固体(95mg,收率64.27%)。LC-MS[M+H]⁺:379.9, 381.9。

[0514] 步骤(6) (4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶)噁唑-5-基)甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



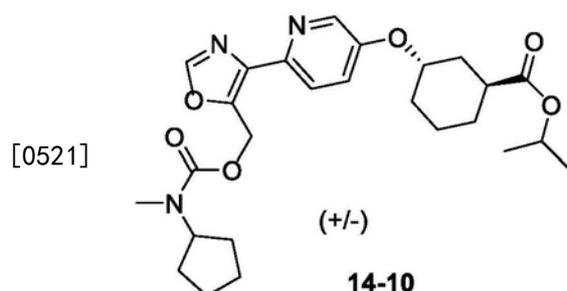
[0516] 将化合物14-6(95mg,0.25mmol)溶于1,4-二氧六环(10mL),依次加入联硼酸频那醇酯(126mg,0.50mmol),乙酸钾(73mg,0.75mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(18mg,0.03mmol),80℃加热4h后,过滤旋干后得到化合物14-7,棕黑色固体粗产品(400mg)。LC-MS[M+H]⁺:428.7。

[0517] 步骤(7) (4-(4-羟基吡啶)噁唑-5-基)甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



[0519] 将化合物14-7(400mg粗品)溶于四氢呋喃(10mL)降温至0℃,依次加入氢氧化钠溶液(1N,0.4mL,0.4mmol),双氧水(20mL),0℃下搅拌2h,待TLC板显示无原料残留后加水稀释(20mL),用乙酸乙酯(20mL),用饱和食盐水溶液(20mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干,硅胶柱纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1),得到化合物14-8,白色固体(30mg,收率37.85%)。LC-MS[M+H]⁺:318.9。

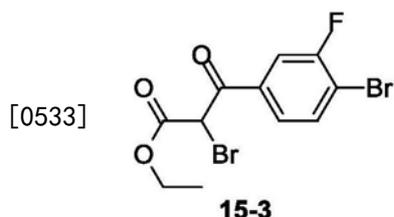
[0520] 步骤(8) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)噁唑-4-基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0522] 将化合物14-8(30mg,0.09mmol),(3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯(64mg,0.38mmol),DTAD(87mg,0.38mmol)和PPh₃(99mg,0.38mmol)溶于四氢呋喃(10mL),氮气保护下室温搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯=5/1),得到化合物14-10,白

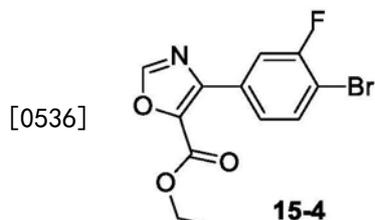
草酰氯 (13.3g, 105.1mmol) 后, 滴加N-N二甲基甲酰胺 (0.2mL) 后, 室温搅拌2h。3-乙氧基-3-羰基丙酸钾 (13.7g, 78.2mmol) 溶于无水乙腈 (164mL) 后, 加入三乙胺 (25mL), 冰水浴10min 后, 加入无水氯化镁 (9.0g, 94.0mmol), 反应3h。4-溴-3-氟苯甲酸反应体系浓缩后滴加入3-乙氧基-3-羰基丙酸钾的反应体系中搅拌过夜。将反应体系放入冰浴中, 滴加盐酸 (200mL, 2N), 并搅拌1.5h。乙酸乙酯萃取 (300mL×2), 合并有机相后, 用饱和碳酸氢钠 (200mL) 洗涤, 饱和食盐水 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 得到化合物15-2, 淡黄色油状液体 (17.0g, 收率 90%)。LC-MS [M+H]⁺: 288.6, 290.6。

[0532] 步骤 (2) 2-溴-3-(4-溴-3-氟苯基)-3-羰基丙酸乙酯



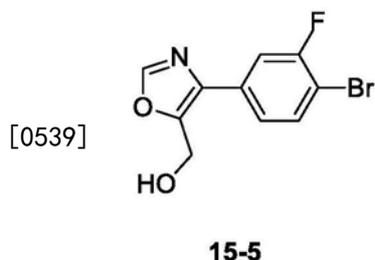
[0534] 化合物15-2 (17.0g, 60mmol) 溶解于二氧六环 (180mL) 中, 冰水浴下搅拌, 降温至0℃后, 将溴素 (10.4g, 65mmol) 滴加到反应液中, 室温搅拌过夜。用饱和硫代硫酸钠水溶液 (30mL) 淬灭反应后, 用水 (300mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (250mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩之后得到化合物15-3, 黄色油状液体 (17.4g, 收率71%)。LC-MS [M+H]⁺: 366.6, 368.5, 370.6。

[0535] 步骤 (3) 4-(4-溴-3-氟苯基)噁唑-5-羧酸乙酯



[0537] 化合物15-3 (17.4g, 48.9mmol) 溶于甲酰胺 (100mL) 升温至110℃搅拌过夜。恢复至室温, 用H₂O (300mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (150mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (150mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=20/1), 得到化合物15-4, 无色油状液体 (2.2g, 收率15%)。LC-MS [M+H]⁺: 313.2, 315.2。

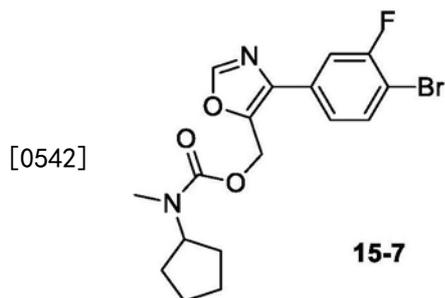
[0538] 步骤 (4) (4-(4-溴-3-氟苯基)噁唑-5-基)甲醇



[0540] 化合物15-4 (950mg, 3.1mmol) 溶于四氢呋喃 (15mL) 中, 加入硼氢化钠 (470mg, 12.4mmol), 升温至40℃过夜。降至室温后, 用饱和氯化铵溶液 (10mL) 淬灭反应, 加水 (40mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物15-5, 白色固体 (424mg, 收率

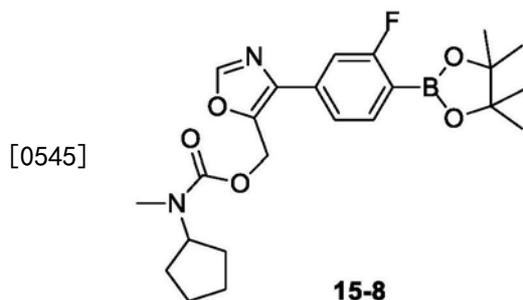
53%)。LC-MS[M+H]⁺: 271.1, 273.1。

[0541] 步骤(5) (4-(4-溴-3-氟苯基)噁唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



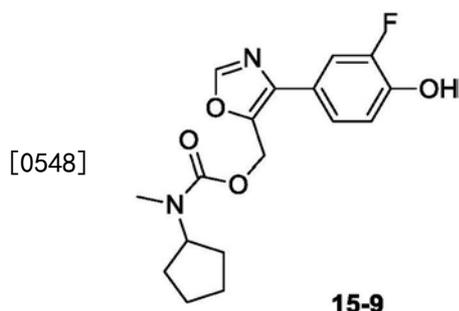
[0543] 化合物15-5 (424mg, 1.56mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL), 冰水浴, 将氢化钠 (93mg, 2.34mmol) 分批加入反应液中, 搅拌15min。将4-硝基苯基环戊基(甲基)氨基甲酸酯 (479mg, 1.87mmol) 加入反应体系, 室温搅拌过夜。用饱和氯化铵 (10mL) 淬灭, 加水 (40mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=8/1), 得到化合物15-7, 白色固体 (322mg, 纯度 98%, 收率51%)。LC-MS[M+H]⁺: 396.2, 398.2。

[0544] 步骤(6) (4-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)噁唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



[0546] 化合物15-7 (200mg, 0.5mmol)、化合物1-10 (190mg, 0.75mmol)、乙酸钾 (98mg, 1.0mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (37mg, 0.05mmol) 溶于无水二氧六环 (5 mL) 中, 氮气保护, 升温至100℃反应4h。恢复至室温, 过滤后, 滤液旋干, 得到化合物 15-8, 黑褐色固体 (200mg)。LC-MS[M+H]⁺: 444.7。

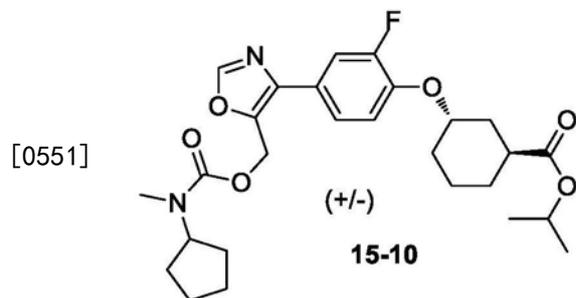
[0547] 步骤(7) (4-(3-氟-4-羟基苯基)噁唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



[0549] 化合物15-8 (200mg, 0.45mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL), 冰水浴, 分别滴加过氧化氢 (0.5mL), 氢氧化钠 (0.2mL, 1N), 室温反应4h后, 用饱和硫代硫酸钠溶液 (2mL) 淬灭反应。加水 (10mL) 稀释。用乙酸乙酯萃取 (15mL×2), 有机相用饱和食盐 (15mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (DCM/CH₃OH=50/1), 得到化合物15-9, 白色固体 (142mg,

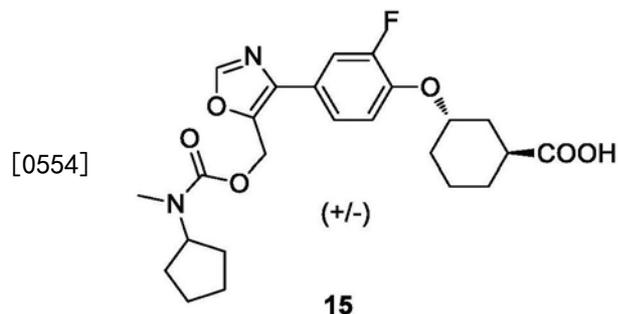
两步收率85%)。LC-MS $[M+H]^+$: 335.1。

[0550] 步骤(8) (+/-)-(1S, 3S)-3-(4-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)噁唑-4-基)-2-氟苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0552] 化合物15-9 (142mg, 0.43mmol) 溶于四氢呋喃溶液 (10mL), 氮气保护, 分别加入三苯基磷 (445mg, 1.7mmol), 偶氮二甲酸二叔丁酯 (391mg, 1.7mmol), (1S, 3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (316.2mg, 1.7mmol), 升温至60°C 搅拌过夜。用H₂O (20mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (15mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=10/1), 得到化合物15-10, 淡黄色油状液体 (435mg)。LC-MS $[M+Na]$: 524.8。

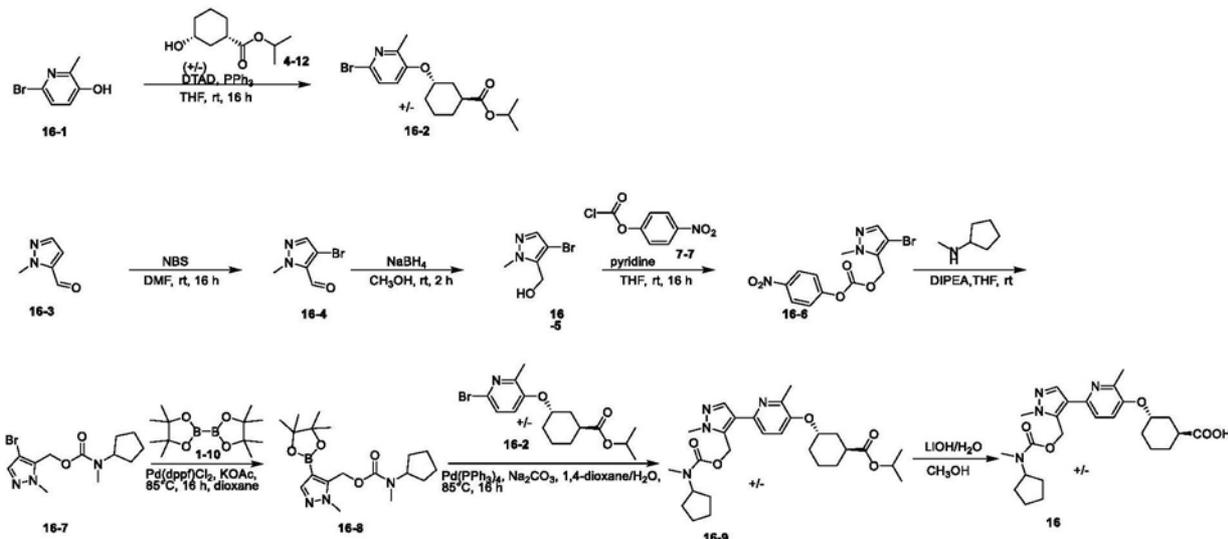
[0553] 步骤(9) (+/-)-1S, 3S)-3-(4-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)噁唑-4-基)-2-氟苯氧基)环己烷-1-羧酸



[0555] 化合物15-10 (435mg, 0.87mmol) 溶于四氢呋喃 (6mL) / 甲醇 (2mL) / 水 (2mL), 加入氢氧化锂水合物 (146mg, 3.48mmol), 室温搅拌5h。将反应液浓缩, 用H₂O (15mL) 稀释, 用稀盐酸 (1N) 调节pH到2~3。乙酸乙酯萃取 (20mL × 2), 合并有机相后, 用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用反相制备色谱纯化, 冻干, 得到化合物15, 白色固体 (43mg, 两步收率22%)。LC-MS $[M+Na]$: 483.2. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.53 (dd, J=12.3, 2.1Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.25 (t, J= 8.6Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.84-4.66 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 2.93-2.74 (m, 4H), 2.18- 2.06 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.85-1.51 (m, 12H)。

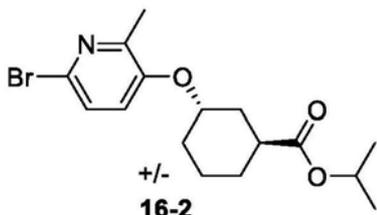
[0556] 实施例16

[0557]



[0558] 步骤(1) (+/-)-(1*S*, 3*S*)-3-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯

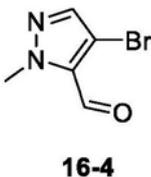
[0559]



[0560] 将6-溴-3-羟基-2-甲基吡啶 (400mg, 2.13mmol), 化合物4-12 (1.58g, 8.52mmol), 三苯基膦 (2.23g, 8.52mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁酯 (1.96g, 8.52mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20mL) 中, 50°C 反应过夜。将反应液旋干, 加水用乙酸乙酯萃取 (50mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE = 1/20), 得到化合物16-2, 无色油状 (700mg, 收率: 92%)。LC-MS [M+H]⁺: 355.6, 357.7。

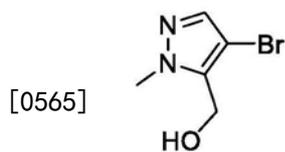
[0561] 步骤(2) 4-溴-1-甲基-吡啶-3-甲醛

[0562]



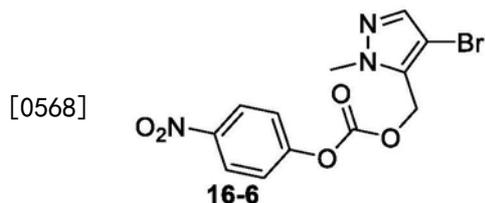
[0563] 将化合物16-3 (2.00g, 18.18mmol) 溶解于*N,N*-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 降温至0°C。加入*N*-溴代丁二酰亚胺 (3.40g, 19.09mmol), 然后室温搅拌过夜, 用氢氧化钠水溶液 (19.09 mL, 1mol/L) 淬灭, 水 (100mL) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (70mL × 2), 饱和食盐水 (30 mL × 3) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到化合物16-4, 白色固体 (2.90 g, 收率84%)。LC-MS [M+H]⁺: 188.6, 190.6。

[0564] 步骤(3) (4-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基) 甲醇



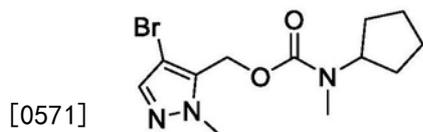
[0566] 将化合物16-4 (2.90g, 15.34mmol) 溶解于四氢呋喃 (50mL) 中, 降温至0℃, 加入硼氢化钠 (408mg, 10.74mmol), 然后室温搅拌2h, 用水 (4mL) 淬灭, 旋干柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚1:2) 得到化合物16-5, 白色固体 (2.5g, 收率85%)。LC-MS [M+H]⁺: 190.7, 192.7。

[0567] 步骤 (3) (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基 (4-硝基苯) 碳酸酯



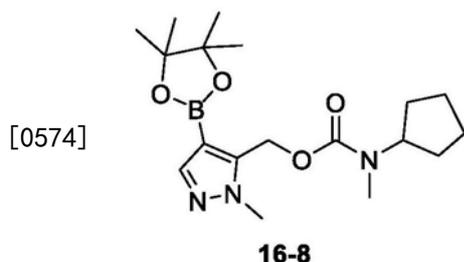
[0569] 将化合物16-5 (3g, 15.71mmol) 和吡啶 (3.44g, 47.13mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 中, 0℃下将4-硝基氯甲酸苯酯 (4.76g, 23.56mmol) 加至反应液中, 室温搅拌过夜。用二氯甲烷萃取 (60mL×2), 合并有机相用饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 浓缩之后用柱层析分离 (湿法上样, 石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到化合物16-6, 淡黄色固体 (4.2g, 收率75%)。LC-MS [M+H]⁺: 355.6, 357.6。

[0570] 步骤 (5) (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯



[0572] 将化合物16-6 (4.00g, 14.04mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (7.24g, 56.16mmol) 加入无水四氢呋喃 (70mL) 中, 室温下加入环戊基甲基胺盐酸盐 (2.29g, 16.85mmol), 然后室温反应过夜, 浓缩, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 饱和食盐水 (30mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物16-7, 无色油状 (2.2g, 收率62%)。LC-MS [M+H]⁺: 315.6, 317.6。

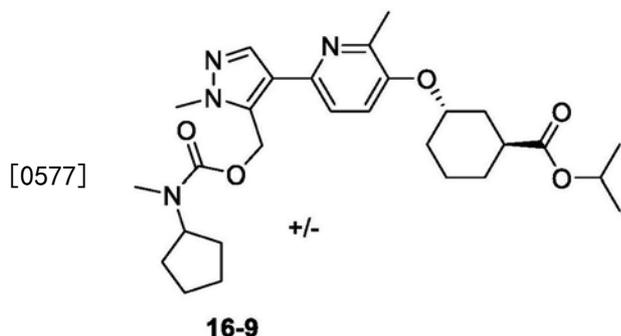
[0573] 步骤 (6) (1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-5-基) 甲基环戊基 (甲基) 氨基甲酸酯



[0575] 将化合物16-7 (2.2g, 6.96mmol), 联硼酸频那醇酯 (2.65g, 10.44mmol), 乙酸钾 (1.02g, 10.44mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (398mg, 0.56mmol) 加入 1,

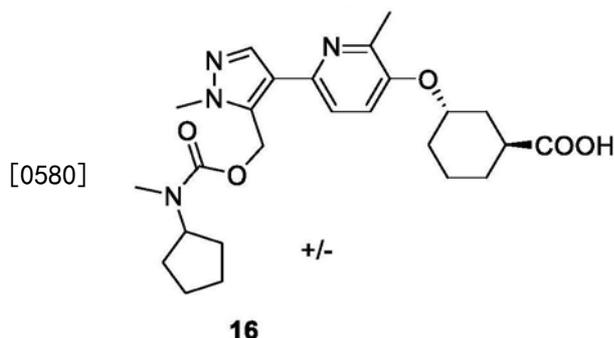
4-二氧六环 (30mL) 中, 氮气保护, 90°C 反应过夜。过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/2), 得到化合物16-8, 黑色油状 (1.6g, 收率63%)。LC-MS [M+H]⁺: 364.3。

[0576] 步骤 (7) (+/-)-(1S, 3S)-3-((6-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



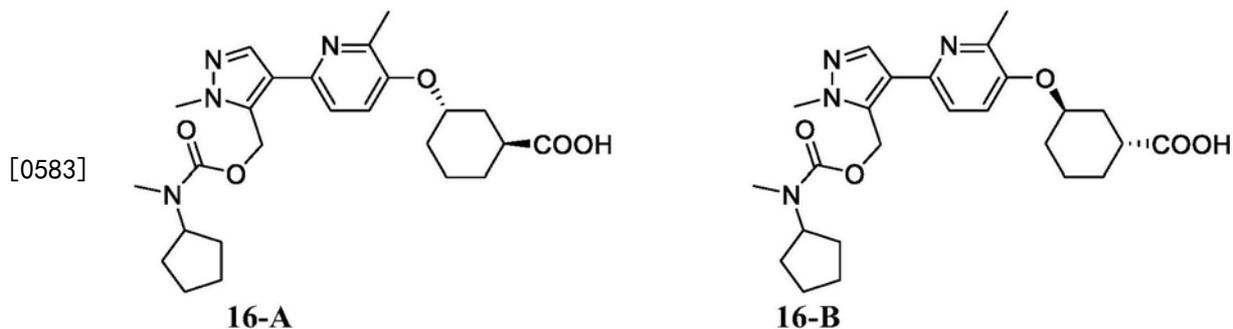
[0578] 将化合物16-2 (700mg, 1.97mmol), 化合物16-8 (800mg, 2.20mmol), 四三苯基磷钾 (182mg, 0.16mmol) 加入1, 4-二氧六环 (16mL) 中, 然后加入碳酸钠 (418mg, 3.94 mmol) 水 (4mL) 溶液, 氮气保护, 85°C 反应过夜。过滤, 有机相旋干, 用乙酸乙酯萃取 (50mL × 2), 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到化合物16-9, 无色油状 (420mg, 收率42%)。LC-MS [M+H]⁺: 513.6。

[0579] 步骤 (8) (+/-)-(1S, 3S)-3-((6-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸



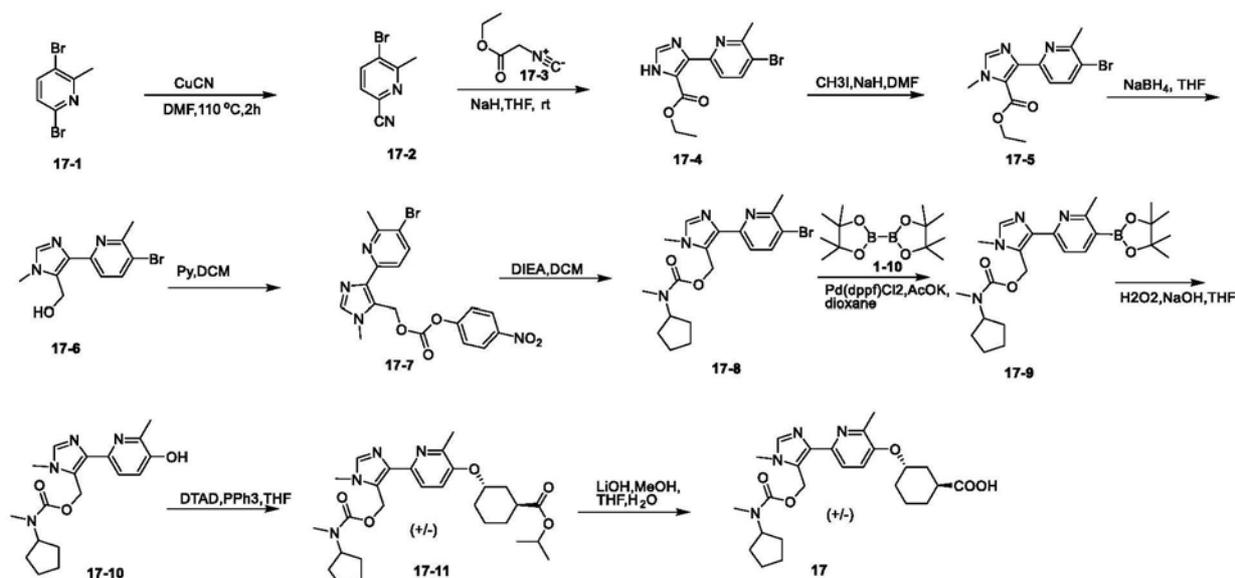
[0581] 将化合物16-9 (420mg, 0.82mmol) 溶于甲醇 (10mL), 降温至0°C, 滴加氢氧化锂水溶液 (0.8mL, 3mol/L) 室温搅拌过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸 (1N) 调pH=3, 乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 浓缩之后用反相制备色谱柱分离, 得到化合物16, 白色固体 (150mg)。然后手性拆分 (乙醇-乙二胺), 分别调酸萃取, 旋干后, 冻干得到化合物16-A (35mg, 收率 23%), 化合物16-B (55.5mg)。

[0582] 化合物16-A LC-MS [M+H]⁺: 471.5. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.95 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.60-4.35 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.73 (m, 12H)。

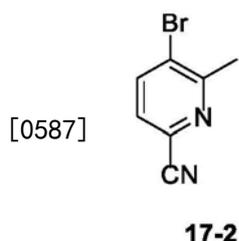


[0584] 实施例17

[0585]

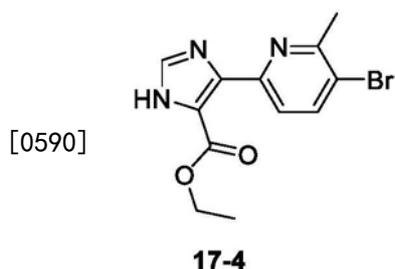


[0586] 步骤(1) 5-溴-6-甲基氰基吡啶



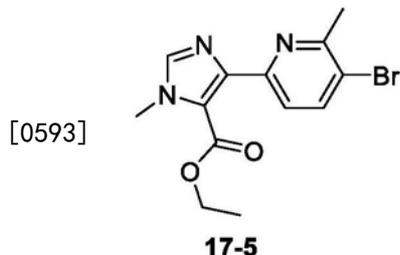
[0588] 将3,6-二溴-2-甲基吡啶(20g,80mmol)氰化亚铜(7.2g,80mmol)溶解于DMF(200mL)中,升温至110℃,此温度反应2h后,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取(150mL×3),合并有机相用饱和食盐水(150mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩之后用柱层析分离(PE/EA=1/1),得到化合物17-2,棕色固体(6.0g,收率77.0%)。LC-MS[M+H]⁺:196.4,198.4。

[0589] 步骤(2) 4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸乙酯



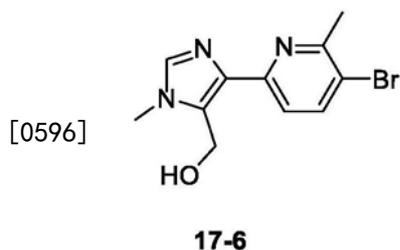
[0591] 将化合物17-2 (6.0g, 30.6mmol) 和2-异氰基乙酸乙酯 (3.5g, 30.6mmol) 溶解于四氢呋喃 (100mL) 中, 降温至0℃, 此温度反应20min后, 氢化钠 (1.2g, 30.6mmol) 分批加入反应液中, 再在此温度反应20min, 用氯化铵溶液 (100mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (150mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物17-4, 棕色固体 (3.0g, 收率31.6%)。LC-MS [M+H]⁺: 309.6, 311.6。

[0592] 步骤(3) 4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯



[0594] 将化合物17-4 (3.0g, 9.67mmol) 和氢化钠 (232mg, 9.67mmol) 溶解于四氢呋喃 (20mL) 中, 室温反应30min, 碘甲烷 (16g, 11.6mmol) 加入至反应液中, 室温反应2h, 用水 (20mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物17-5, 黄色油状液体 (700mg粗品)。LC-MS [M+H]⁺: 323.6, 325.7。

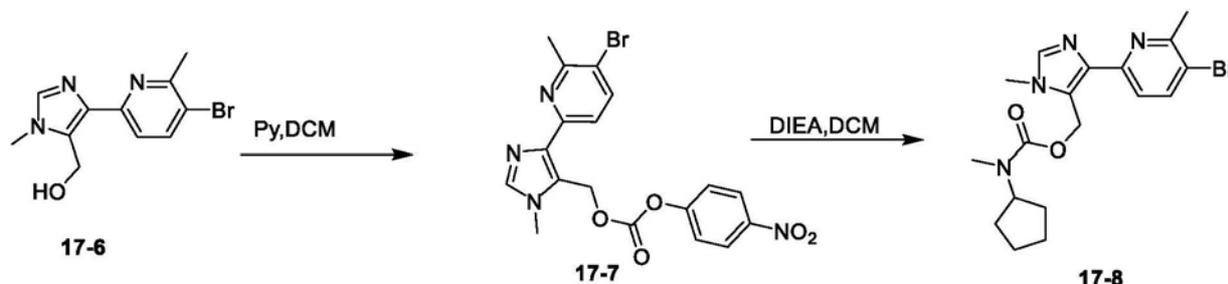
[0595] 步骤(4) 4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲醇



[0597] 将化合物17-5 (700g, 2.1mmol)、硼氢化钠 (400mg, 10.5mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 升温至回流, 过夜, 用氯化铵溶液 (10mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (30mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后得到化合物17-6, 黄色固体 (250mg粗品)。LC-MS [M+H]⁺: 281.6, 283.6。

[0598] 步骤(5) 4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯

[0599]

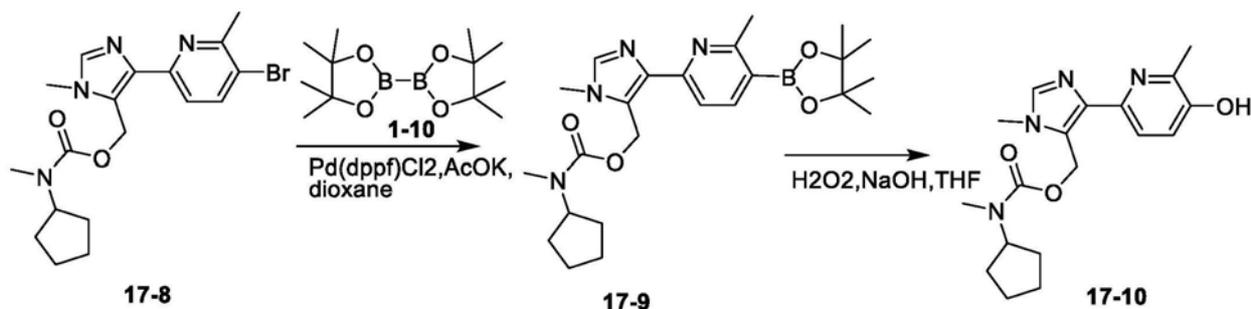


[0600] 将化合物17-6 (250mg, 0.71mmol), 吡啶 (276mg, 3.5mmol), 对硝基氯甲酸苯酯 (453mg, 2.1mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 室温过夜, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩所得固体溶于二氯甲烷

中,加入DIEA (166mg, 1.29mmol), N-甲基环戊胺盐酸盐 (92mg, 0.63mmol) 加入至反应液中, 室温反应过夜, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA = 1/1), 得到化合物 17-8, 黄色固体 (200mg, 两步收率69.4%)。LC-MS [M-55]⁺: 406.7, 408.7。

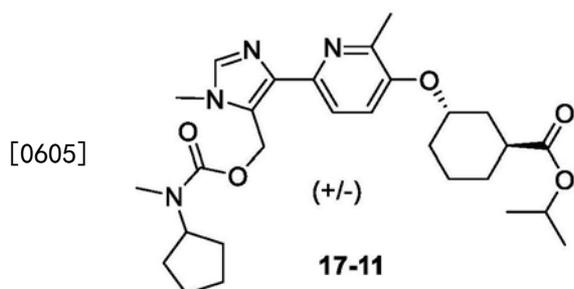
[0601] 步骤(6) (4-(5-羟基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯

[0602]



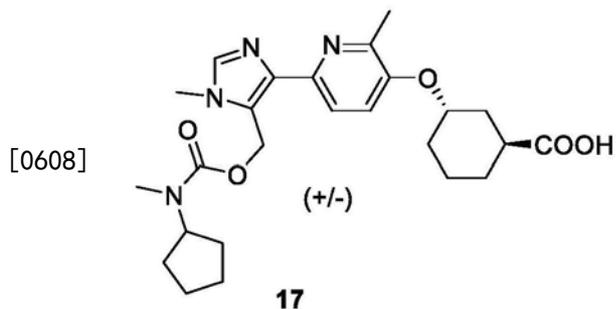
[0603] 化合物17-8 (200mg, 0.49mmol), 化合物1-10 (248mg, 0.98mmol), 醋酸钾 (144mg, 1.47mmol), Pd (dppf) Cl₂ (35mg, 0.049mmol) 溶于无水二氧六环中 (5mL), 80°C 搅拌3h, 反应液过滤, 滤液浓缩, 浓缩后固体溶于四氢呋喃中, 降温至0°C 加入1N NaOH溶液 (1mL), 双氧水 (0.5mL), 此温度反应1h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA = 1/1), 得到化合物17-10, 黄色油状液体 (150mg, 收率89.3%)。LC-MS [M+H]⁺: 345.2。

[0604] 步骤(7) (+/-)-(1S, 3S)-3-((6-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酸酯)氧代)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0606] 将化合物17-10 (150mg, 0.44mmol)、(1S, 3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (216mg, 1.16mmol)、偶氮二甲酸二叔丁酯 (267mg, 1.16mmol) 和三苯基膦 (304mg, 1.16mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 氮气保护下, 60°C 反应12h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA = 2/1), 得到化合物17-11, 黄色油状液体 (150mg)。LC-MS [M+H]⁺: 513.1。

[0607] 步骤(8) (+/-)-(1S, 3S)-3-((6-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酸酯)氧代)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸

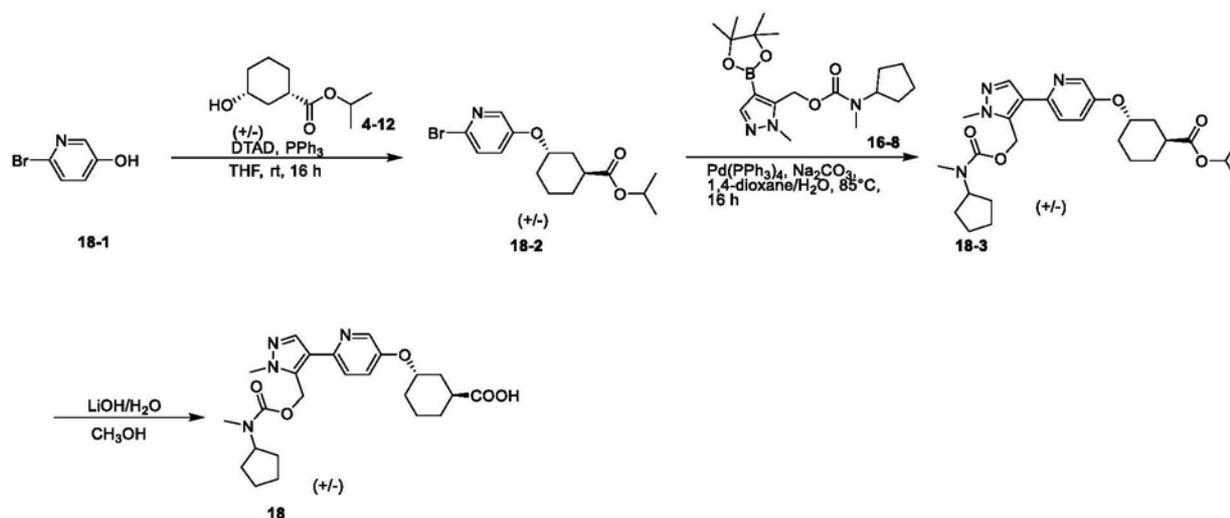


[0609] 化合物17-11 (150mg, 0.19mmol) 和氢氧化锂 (23mg, 0.95mmol) 溶于THF (3mL), MeOH (1mL), H₂O (1mL), 室温搅拌过夜, 加水 (10mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5mL × 3) 萃取后, 用Na₂SO₄干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 浓缩后经柱层析分离 (DCM/MeOH=40/1), 制备冻干后得到化合物17, 白色固体 (18mg, 收率43.8%)。

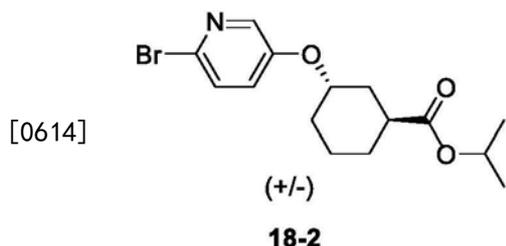
[0610] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.64 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.78-1.84 (m, 3H), 1.44-1.66 (m, 12H)。

[0611] 实施例18

[0612]



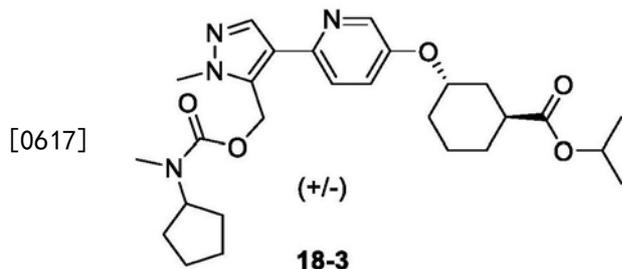
[0613] 步骤(1) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-溴吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0615] 将2-溴-5-羟基吡啶 (500mg, 2.87mmol), 化合物4-12 (2.14g, 11.49mmol), 三苯基膦 (3.01g, 11.49mmol) 和偶氮二甲酸二叔丁酯 (2.64g, 11.49mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20mL) 中, 50°C 反应过夜。将反应液旋干, 加水用乙酸乙酯萃取 (50mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/20), 得到化合物18-2, 无色油状 (600mg, 收率61%)。LC-MS [M+H]⁺: 341.5, 343.5。

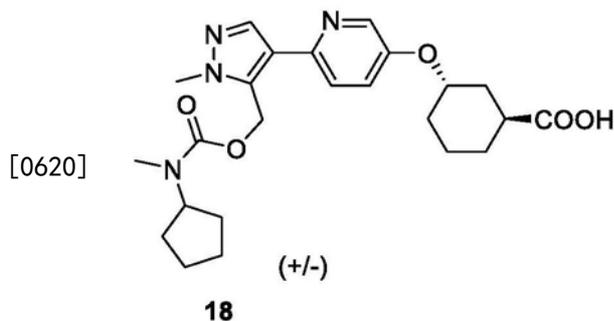
[0616] 步骤(2) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲

基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0618] 将化合物18-2 (600mg, 1.75mmol), 化合物16-8 (951mg, 2.62mmol), 四三苯基磷钼 (162mg, 0.14mmol) 加入1,4-二氧六环 (16mL) / 水 (4mL) 中, 然后加入碳酸钠 (371 mg, 3.50mmol), 氮气保护, 85°C 反应过夜。过滤, 有机相旋干, 用乙酸乙酯萃取 (50mL × 2), 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到化合物18-3, 无色油状 (300mg, 收率34%)。LC-MS [M+H]⁺: 499.3。

[0619] 步骤 (3) (+/-) - (1S, 3S) - 3 - ((6 - (5 - ((环戊基 (甲基) 氨基甲酰) 氧代) 甲基) - 1 - 甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸

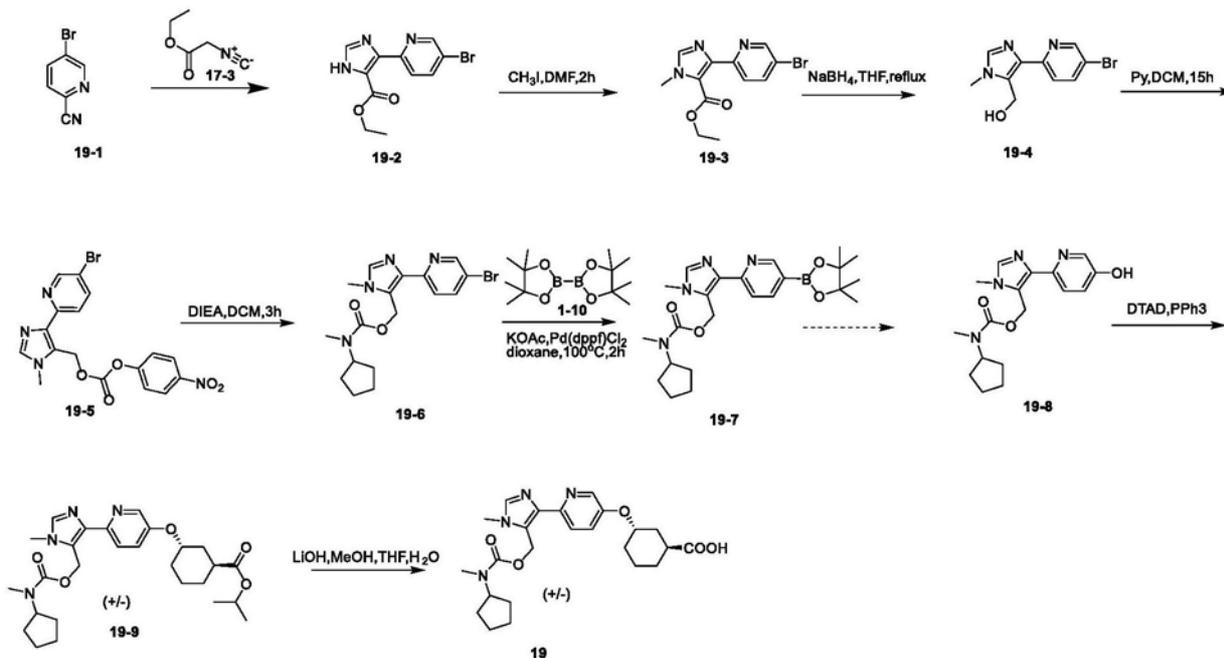


[0621] 将化合物18-3 (300mg, 0.60mmol) 溶于甲醇 (8mL) 中, 降温至0°C, 滴加氢氧化锂水溶 (0.9mL, 2N), 室温搅拌过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸 (1N) 调pH=3, 乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 浓缩之后用反相制备色谱柱分离, 得到化合物18, 白色固体 (38mg, 收率14%)。

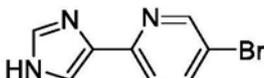
[0622] LC-MS [M+H]⁺: 457.2. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.30 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.55-4.20 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.15-1.47 (m, 16H) .

[0623] 实施例19

[0624]



[0625] 步骤(1) 4-(5-溴吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-羧酸乙酯

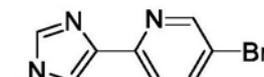


[0626]

19-2

[0627] 将(异氰酸基甲基)苯(10g, 54.9mmol)和2-异氰基乙酸乙酯(6.2g, 54.9mmol)溶解于四氢呋喃(100mL)中, 降温至0°C, 此温度反应20min后, 氢化钠(3.3mg, 82.4mmol)分批加入反应液中, 再在此温度反应20min, 用氯化铵溶液(100mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取(150mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离(PE/EA=1/1), 得到化合物19-2, 棕色固体(1.5g, 收率9.4%)。LC-MS [M+H]⁺: 295.6, 297.6。

[0628] 步骤(2) 4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯

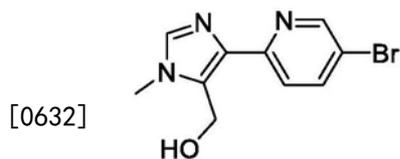


[0629]

19-3

[0630] 将化合物19-2(1.5g, 5.1mmol)和氢化钠(204mg, 5.1mmol)溶解于四氢呋喃(20mL)中, 室温反应30min, 碘甲烷(866mg, 6.1mmol)加入至反应液中, 室温反应2h, 用水(20mL)淬灭, 用乙酸乙酯(30mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离(PE/EA=1/1), 得到化合物19-3, 黄色油状液体(800mg粗品)。LC-MS [M+H]⁺: 309.6, 311.6。

[0631] 步骤(3) (4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇

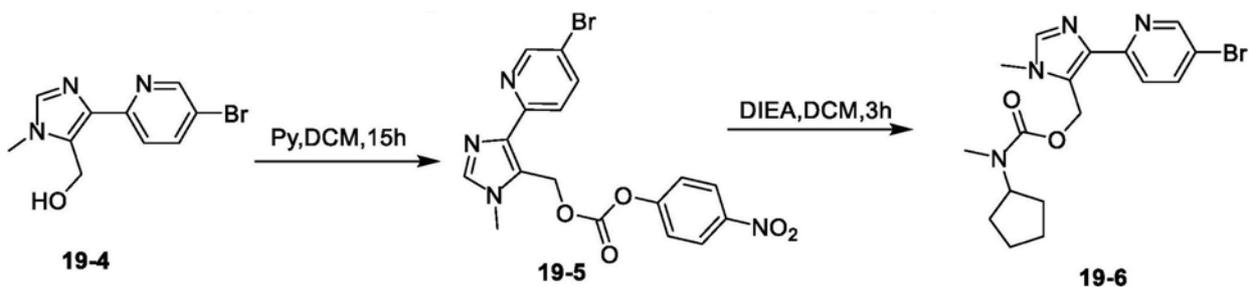


19-4

[0633] 将化合物19-3 (700g, 2.26mmol)、硼氢化钠 (172mg, 4.52mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 升温至回流, 过夜, 用氯化铵溶液 (10mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (30mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后得到化合物19-4, 黄色固体 (350mg粗品)。LC-MS [M+H]⁺: 267.4, 269.4。

[0634] 步骤(4) (4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯

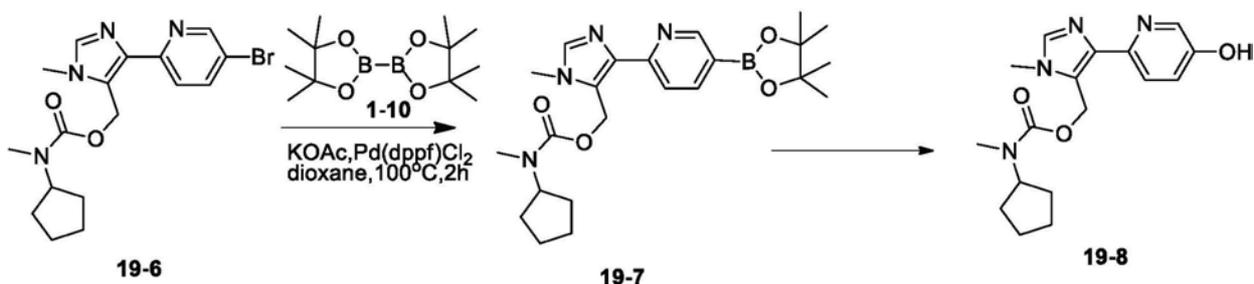
[0635]



[0636] 将化合物19-4 (350mg, 1.33mmol), 吡啶 (525mg, 6.65mmol), 对硝基氯甲酸苯酯 (861mg, 3.99mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 室温过夜, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩所得固体溶于二氯甲烷中, 加入DIEA (315mg, 2.45mmol), N-甲基环戊胺盐酸盐 (175mg, 1.2mmol) 加入至反应液中, 室温反应过夜, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15mL) 洗涤有机相, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物19-6, 黄色固体 (300mg, 两步收率57.5%)。LC-MS [M+H]⁺: 392.6, 394.6。

[0637] 步骤(5) (4-(5-羟基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯

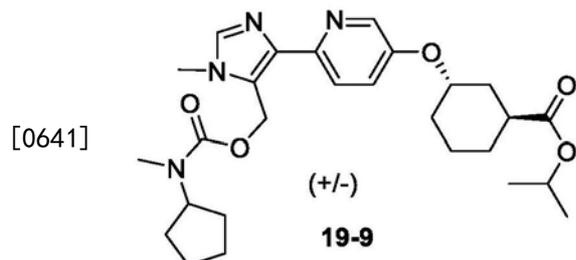
[0638]



[0639] 将化合物19-6 (300mg, 0.76mmol), 化合物1-10 (390mg, 1.52mmol), 醋酸钾 (220mg, 2.28mmol), Pd (dppf) Cl₂ (50mg, 0.076mmol) 溶于无水二氧六环中 (5mL), 80°C 搅拌3h, 反应液过滤, 滤液浓缩, 浓缩后固体溶于四氢呋喃中, 降温至0°C 加入1N NaOH溶液 (1mL), 双氧水 (0.5mL), 此温度反应1h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物19-8, 黄

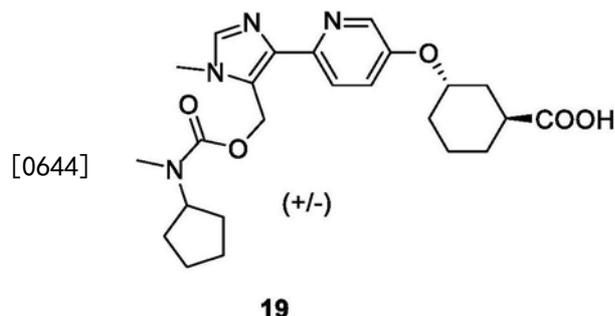
色油状液体 (100mg, 收率40.0%)。LC-MS [M+H]⁺: 331.4。

[0640] 步骤(6) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0642] 将化合物19-8 (100mg, 0.6mmol)、(1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (230mg, 1.2mmol)、偶氮二甲酸二叔丁酯 (285mg, 1.2mmol) 和三苯基膦 (325mg, 1.2mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 氮气保护下, 60°C 反应12h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 合并有机相用饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=2/1), 得到化合物19-9, 黄色油状液体 (100mg粗品)。LC-MS [M+H]⁺: 499.6。

[0643] 步骤(7) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸

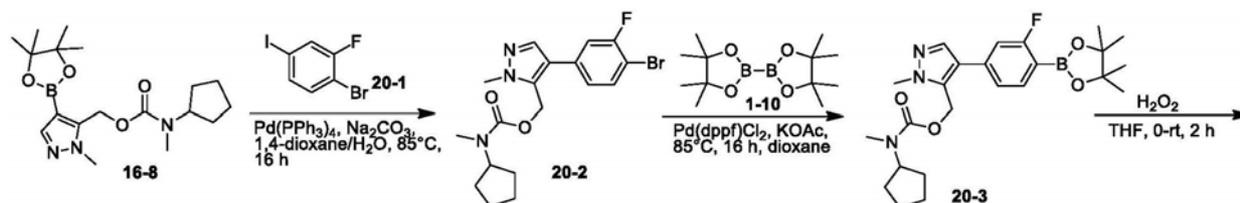


[0645] 化合物19-9 (100mg, 0.1mmol) 和氢氧化锂 (21mg, 0.5mmol) 溶于THF (3mL), MeOH (1mL), H₂O (1mL), 室温搅拌过夜, 加水 (10mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5mL×3) 萃取后, 用Na₂SO₄干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 浓缩后经制备分离, 冻干后得到化合物 19, 白色固体 (20mg, 收率43.8%)。

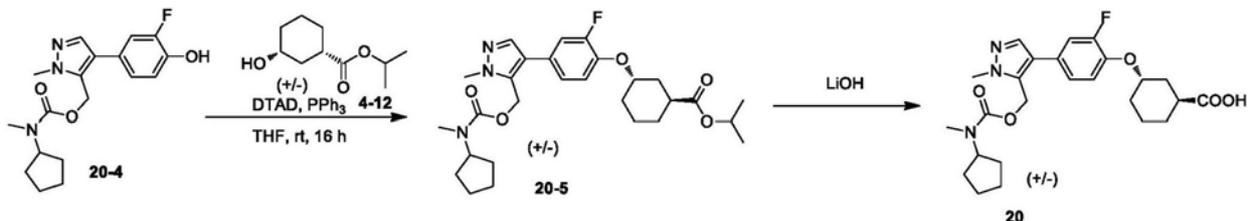
[0646] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.68 (s, 4H), 1.77-1.96 (m, 4H), 1.47-1.70 (m, 12H)。

[0647] 实施例20

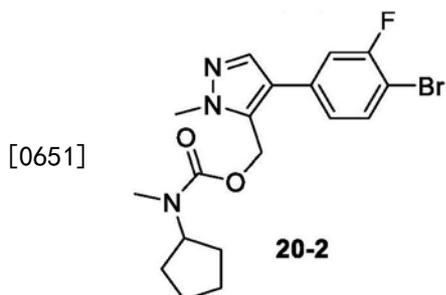
[0648]



[0649]



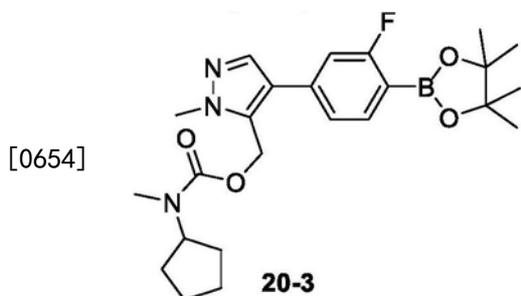
[0650] 步骤(1) (4-(4-溴-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



[0651]

[0652] 将化合物16-8 (248mg, 0.68mmol) 溶解到二氧六环 (15mL) 中, 加入1-溴-2-氟-4-碘苯 (205mg, 0.68mmol), 三三苯基膦钾 (79mg, 0.068mmol), 碳酸钠 (144mg, 1.36mmol) 和水 (5mL), 在氮气保护下加热到80℃搅拌过夜。过滤除去固体, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 2), 饱和食盐水洗涤 (30mL × 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 硅胶柱纯化 (PE/EA=4/1), 得到化合物20-2, 白色固体 (100mg, 收率35%)。LC-MS [M+H]⁺: 409.6, 411.6。

[0653] 步骤(2) (4-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯

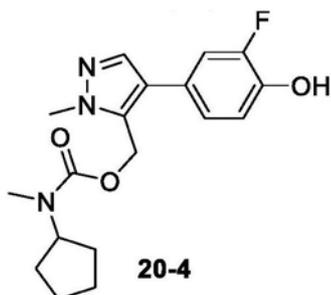


[0654]

[0655] 将化合物20-2 (100mg, 0.24mmol) 溶于二氧六环中 (10mL), 加入联硼酸频那醇酯 (93mg, 0.36mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (18mg, 0.024mmol) 和醋酸钾 (48mg, 0.48mmol), 在氮气保护下加热到100℃搅拌3h。过滤除去固体, 滤液旋干, 得到化合物20-3, 残余物不经纯化直接用于下步反应中。LC-MS [M+H]⁺: 458.3。

[0656] 步骤(3) (4-(3-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯

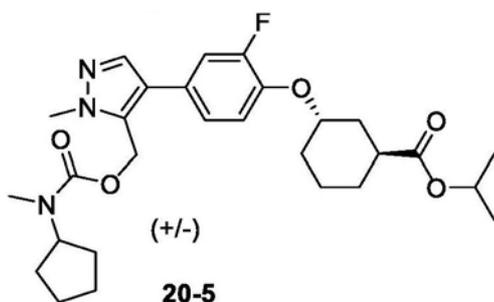
[0657]



[0658] 将化合物20-3溶解于四氢呋喃(10mL)中,降温至0℃,加入双氧水(0.5mL)和1N 氢氧化钠(0.2mL),0℃下反应1h。反应用硫代硫酸钠饱和水溶液(2mL)淬灭,乙酸乙酯萃取(10mL×2),饱和食盐水洗涤(10mL×2),有机相用无水硫酸钠干燥,硅胶柱纯化(DCM/MeOH=20/1),得到化合物20-4,黄色固体(70mg,两步收率83%)。LC-MS[M+H]⁺: 348.4。

[0659] 步骤(4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯

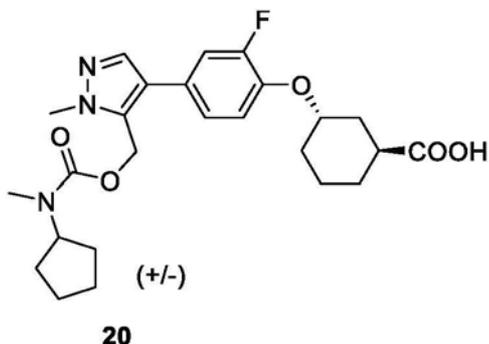
[0660]



[0661] 将化合物20-4(70mg,0.2mmol), (+/-)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯(150mg,0.8mmol), DTAD(186mg,0.8mmol)和PPh₃(210mg,0.8mmol)溶于THF(10mL),氮气保护下60℃搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化(DCM/EA=50/1),得到化合物20-5,黄色固体(170mg 粗产品)。LC-MS[M+H]⁺:516.6。

[0662] 步骤(5) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯氧基)环己烷-1-羧酸

[0663]



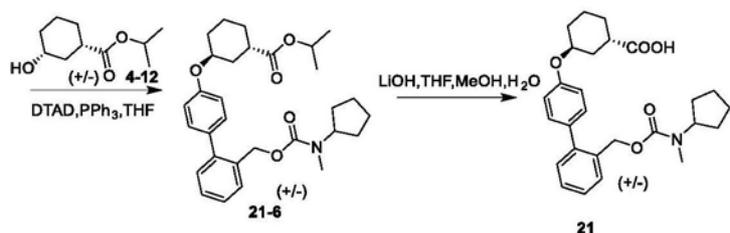
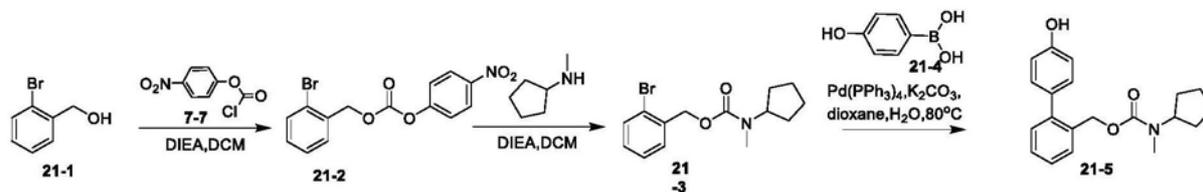
[0664] 将化合物20-5(170mg粗品)溶于THF(9mL),依次加入MeOH(3mL),H₂O(3mL)和氢氧化钾(100mg,2.4mmol),室温搅拌过夜。加水(10mL)稀释,减压旋干有机溶剂,水相用1N的盐酸调至pH=5-6,二氯甲烷萃取(10mL×2),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液旋干,硅胶柱纯化(DCM/MeOH=20:1),冻干后得到化合物20,白色固体(14.5 mg,收率15%)。LC-MS[M+H]⁺:474.5。

[0665] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.60(s,1H),7.26-7.17(m,3H),5.25(s,2H),4.71-4.69

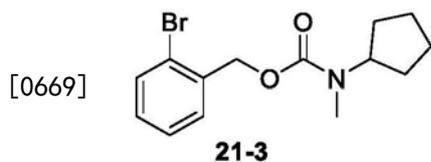
(m, 1H), 4.60-4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.82-2.77 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.91-1.56 (m, 15H).

[0666] 实施例21

[0667]

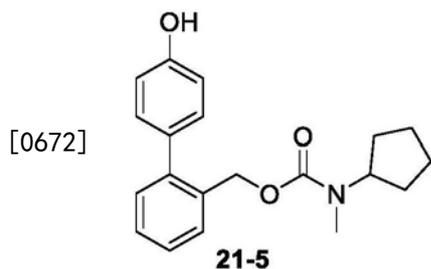


[0668] 步骤(1) 2-溴苯甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



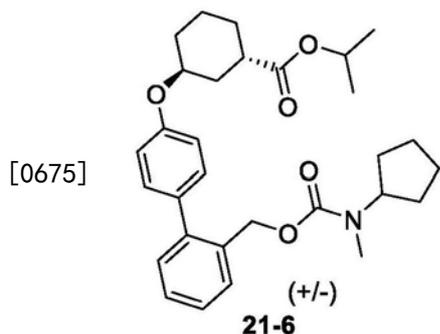
[0670] 将(2-溴苯基)甲醇(300mg, 1.6mmol), DIEA(1.2g, 9.6mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中, 氢化钠(180mg, 4.6mmol), 4-硝基苯基氯化酸酯(960mg, 4.8mmol)缓慢加入至体系中, 室温反应3h, N-甲基环戊胺(653mg, 9.6mmol)加入至体系中, 室温过夜。用水淬灭, 用二氯甲烷萃取(15mL×3), 饱和食盐水(15mL)洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到化合物21-3, 黄色油状液体(200mg)。LC-MS[M+H]⁺: 311.6, 313.6。

[0671] 步骤(2) (4'-羟基-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基环戊基(甲基)氨基甲酸酯



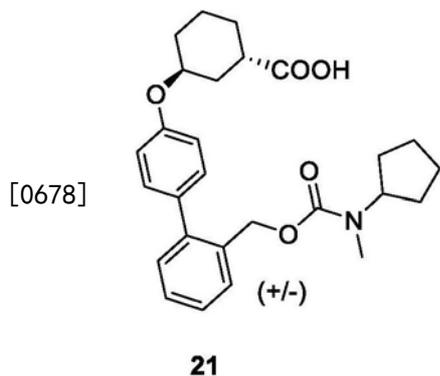
[0673] 将化合物21-3(200mg, 0.64mmol)、(4-羟基苯基)硼酸(106mg, 0.77mmol), Pd(PPh₃)₄(22mg, 0.03mmol), 碳酸钾(265mg, 1.92mmol)溶于二氧六环/水(6/2, 8mL)中, 升温至100℃, 此温度反应1h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(30mL×3), 合并有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后得到化合物21-5, 黄色油状液体(120mg)。LC-MS[M+H]⁺: 326.4。

[0674] 步骤(3) (+/-)-(1S, 3S)-3-((2'-(((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



[0676] 将化合物21-5 (120mg, 0.3mmol)、化合物4-12 (220mg, 1.2mmol)、偶氮二甲酸二叔丁酯 (275mg, 1.2mmol) 和三苯基膦 (315mg, 1.2mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 氮气保护下, 60 °C 反应12h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 合并有机相用饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=2/1), 得到化合物 21-6, 黄色油状液体 (200mg粗品)。LC-MS [M+H]⁺: 494.3。

[0677] 步骤(4) (+/-) - (1S, 3S) - 3 - ((2' - (((环戊基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基) - [1, 1' - 联苯基] - 4 - 基) 氧代) 环己烷 - 1 - 羧酸

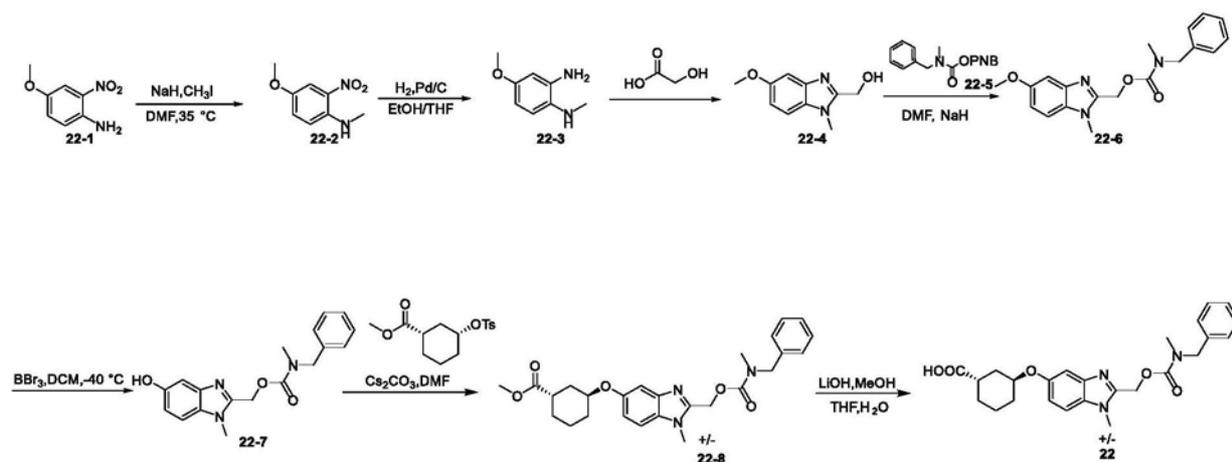


[0679] 化合物21-6 (200mg, 0.4mmol) 和氢氧化锂 (84mg, 2.0mmol) 溶于THF (3mL), MeOH (1mL), H₂O (1mL), 室温搅拌过夜, 加水 (10mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5mL × 3) 萃取后, 用Na₂SO₄干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 浓缩后经制备分离, 冻干后得到化合物21, 白色固体 (30mg, 收率为 16.7%)。

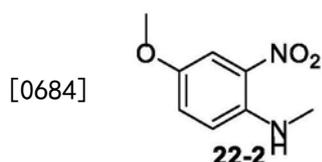
[0680] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.49-7.45 (m, 1H), 7.37 (td, J=6.7, 1.7Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.72-4.74 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 3H), 1.83-1.50 (m, 12H)。

[0681] 实施例22

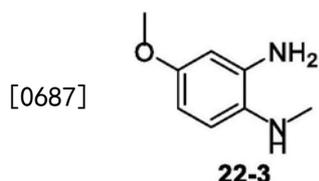
[0682]



[0683] 步骤(1) 4-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯胺

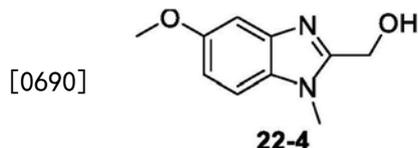


[0685] 0℃下将4-甲氧基-2-硝基苯胺(5.0g, 29.8mmol), 氢氧化钠(1.3g, 32.27mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL), 搅拌10min后向反应体系中加入碘甲烷(2.46mL, 39.2mmol), 加热至35℃, 反应2h。加水(100mL)淬灭, 乙酸乙酯(40mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水溶液(40mL×2)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化(二氯甲烷: 乙酸乙酯=10:1), 得到化合物22-2, 黄色固体(5g, 收率92%)。LC-MS $[M+H]^+$: 183.1。

[0686] 步骤(2) 4-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2-二胺

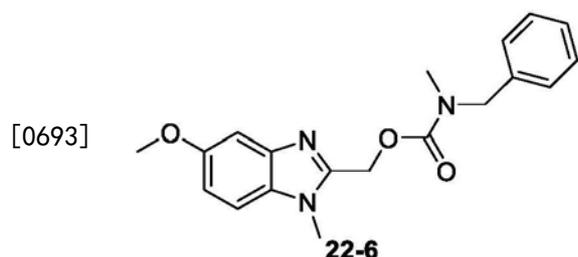
[0688] 将化合物22-2(3.8g, 20.87mmol)溶于乙醇(75mL)和四氢呋喃(15mL)的混合溶液中, 向其中加入钯/碳催化剂(10%, 500mg), 并通入氢气, 室温搅拌过夜。滤除钯碳, 滤液旋干。粗品用硅胶柱纯化(二氯甲烷: 乙酸乙酯=10:1), 得到化合物22-3, 黄色固体(2.9g, 收率为91%)。LC-MS $[M+H]^+$: 153.0。

[0689] 步骤(3) (5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲醇



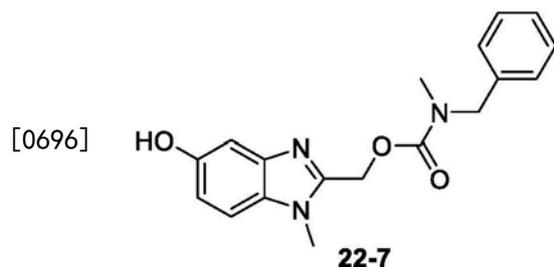
[0691] 将4-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2-二胺(2.0g, 13.2mmol), 2-羟基乙酸(3.5g, 46.1mmol)溶于浓盐酸(5mL)和水(10mL)的混合溶液。氮气保护, 100℃反应4h。降至室温后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(50mL), 乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 粗品用硅胶柱纯化(二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得到化合物22-4, 白色固体产物(1.0g, 收率39%)。LC-MS $[M+H]^+$: 193.9。

[0692] 步骤(4) (5-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



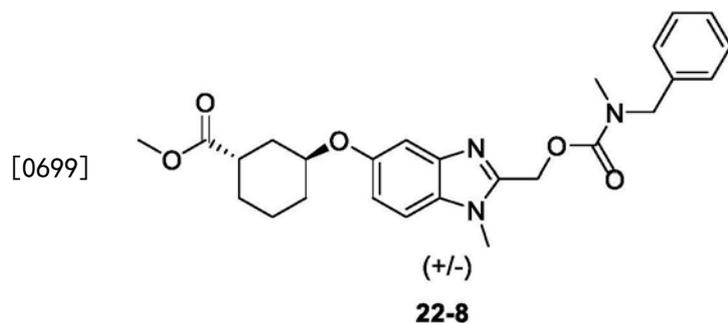
[0694] 将化合物22-4 (500mg, 2.6mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 冰水浴, 分批加入氢化钠(156mg, 32.3mmol) 后, 搅拌10min, 向反应体系中加入苯甲基(甲基)氨基甲酸酯(900mg, 3.4mmol), 恢复至室温, 反应3h。加水(50mL) 淬灭, 乙酸乙酯(20mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物22-6, 白色固体(470 mg, 收率53%)。LC-MS[M+H]⁺:340.8。

[0695] 步骤(5) (5-羟基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



[0697] 将化合物22-6 (1.3g, 3.8mmol) 溶于二氯甲烷(20mL), 氮气保护, 降温至-40℃后, 向反应体系中加入三溴化硼(1.1mL, 11.5mmol)。恢复至0℃, 反应3h。加水(30mL) 淬灭, 乙酸乙酯(20mL×3) 萃取后, 用饱和食盐水溶液(20mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1), 得到化合物22-7, 白色固体(0.72g, 收率58%)。LC-MS[M+H]⁺:326.8。

[0698] 步骤(6) (+/-)-(1S, 3S)-3-((2-(((苯甲基(甲基)氨基甲酸酯)氧代)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧代)环己烷-1-羧酸甲酯



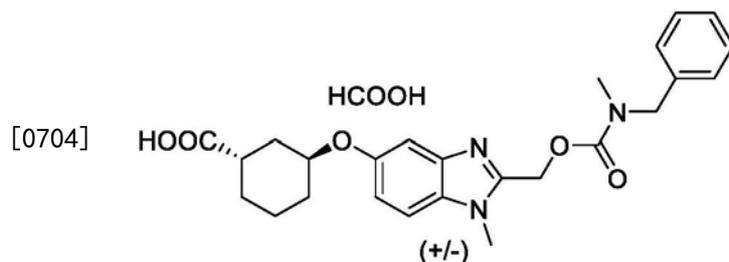
[0700] 将化合物22-7 (100mg, 0.31mmol), (1S, 3R)-3-(甲苯磺酰氧代)环己烷-1-羧酸甲酯(100 mg, 0.36mmol), Cs₂CO₃ (200mg, 0.62mmol) 溶于DMF(10mL), 100℃搅拌过夜, 恢复至室温, 加水(50mL) 淬灭, 乙酸乙酯(15mL×3) 萃取后, 合并有机相, 用饱和食盐水溶液(20mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1),

得到化合物22-8,白色固体(30mg,收率21%)。LC-MS[M+H]⁺:466.7。

[0701] 步骤(7) (+/-)-(1S,3S)-3-((2-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧代)环己烷-1-羧酸

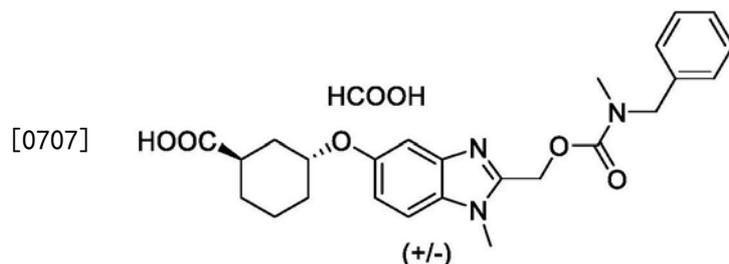
[0702] 将化合物22-8(30mg,0.07mmol)溶于四氢呋喃(3mL),甲醇(1mL),水(1mL)的混合溶液,室温搅拌过夜,旋干有机溶剂后,加水(10mL)稀释,用稀盐酸(1N)调酸碱度到pH 2-3,乙酸乙酯(20mL×3)萃取后,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,将滤液旋干,硅胶柱纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯=1:1),经过手性制备冻干后得到白色固体化合物22-A(3mg),化合物22-B(2.5mg)。LC-MS[M+H]⁺:451.7。

[0703] 化合物22-A



[0705] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.40-7.17(m,7H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),5.43(s,2H),4.52(s,2H),4.35-4.29(m,1H),3.91(s,1.5H),3.70(s,1.5H),2.93(d,3H),2.47-2.37(m,2H),2.22-2.16(m,1H),2.03-1.91(m,2H),1.38-1.44(m,4H)。

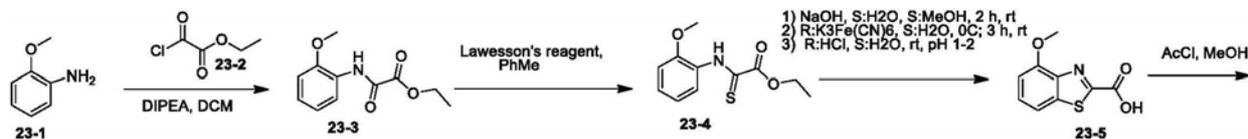
[0706] 化合物22-B



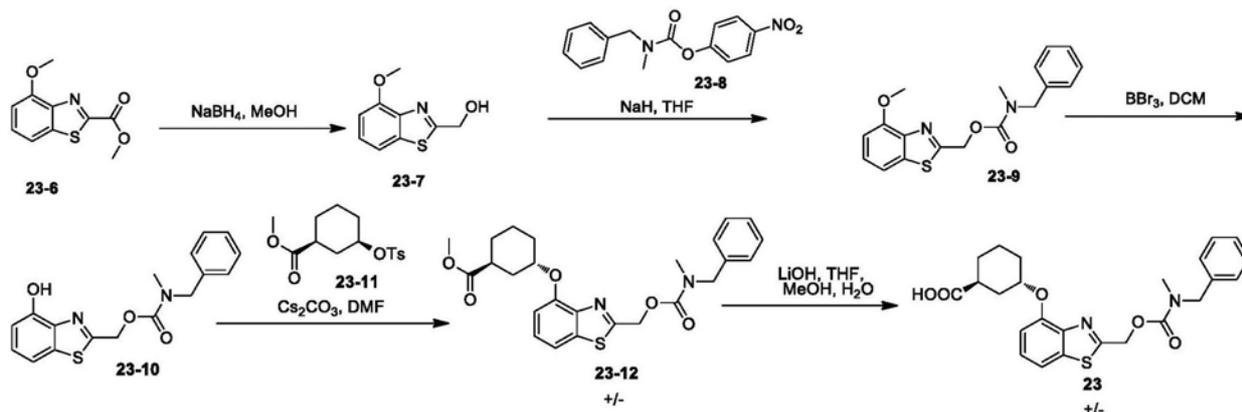
[0708] ¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.45-7.15(m,7H),7.05(d,J=9.1Hz,1H),5.43(s,2H),4.72-4.67(m,1H),4.52(s,2H),3.91(s,1.5H),3.70(s,1.5H),2.93(d,3H),2.87-2.79(m,1H),2.15-2.09(m,1H),1.98-1.88(m,2H),1.84-1.78(m,2H),1.71-1.59(m,3H)。

[0709] 实施例23

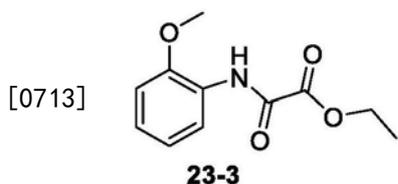
[0710]



[0711]

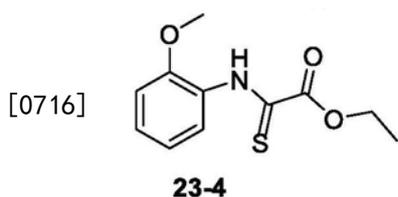


[0712] 步骤(1) 2-((2-甲氧苯基)氨基)-2-羰基乙酸乙酯



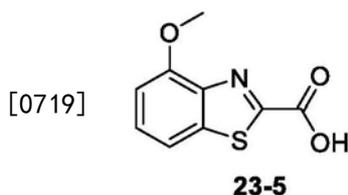
[0714] 将2-甲氧基苯胺 (6.04g, 49mmol) 和三乙胺 (7.42g, 73.5mmol) 溶解于二氯甲烷 (50mL) 中, 降温至 0°C , 滴加2-氯-2-羰基乙酸乙酯 (7.03g, 51.5mmol), 在室温反应2h。反应液依次用水洗涤 (20mL), 饱和碳酸钠洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。得到化合物23-3, 黄色固体 (10.2g, 收率92%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.4。

[0715] 步骤(2) 2-((2-甲氧苯基)氨基)-2-硫代乙酸乙酯



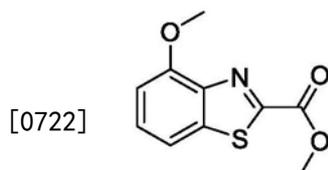
[0717] 将化合物23-3 (5.0g, 22.4mmol) 溶解于甲苯 (50mL) 中, 加入劳森试剂 (4.5g, 11.2mmol), 加热到 70°C 反应3h。反应液浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到化合物23-4, 黄色固体 (4.2g, 收率78.6%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 240.1。

[0718] 步骤(3) 4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-羧酸



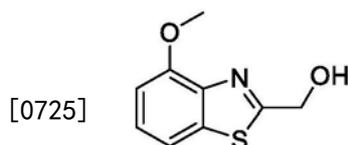
[0720] 将化合物23-4 (2.0g, 8.3mmol) 溶解于乙醇 (25mL) 中, 加入2N氢氧化钠 (30mL), 在室温反应2h。原料反应完后, 乙醇减压旋干, 降温至 0°C , 滴加氰铁酸钾 (8.25g, 25.1mmol) 的水溶液 (15mL), 在室温反应3h。反应液用2N盐酸调至 pH1-2, 过滤收集固体, 干燥后得到化合物23-5, 黄色固体 (2.7g粗产品)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 210.2。

[0721] 步骤(4) 4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-羧酸甲酯

**23-6**

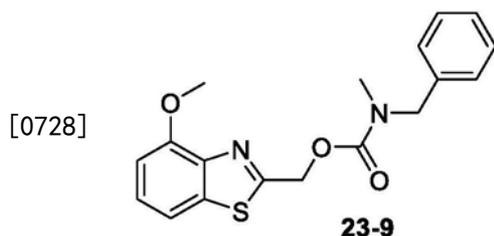
[0723] 将化合物23-5 (2.7g粗品) 溶解于甲醇 (20mL) 中, 降温至0℃, 滴加乙酰氯 (2mL), 缓慢恢复至室温反应16h。反应液浓缩, 残留物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 饱和食盐水 (20mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/EA=20/1), 得到化合物23-6, 黄色固体 (230mg)。LC-MS [M+H]⁺: 224.2。

[0724] 步骤 (5) (4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基) 甲醇

**23-7**

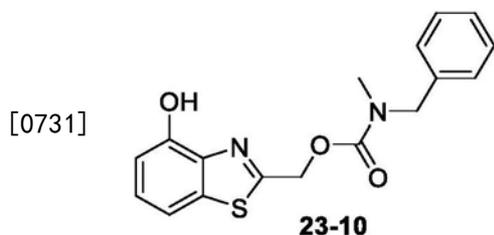
[0726] 将化合物23-6 (100mg, 0.45mmol) 溶解于甲醇 (5mL) 中, 降温至0℃, 加入硼氢化钠 (38mg, 0.90mmol), 室温反应16h。反应液浓缩, 残留物用柱层析分离 (DCM/MeOH=30/1), 得到化合物23-7, 黄色固体 (74mg, 收率84%)。LC-MS [M+H]⁺: 196.2。

[0727] 步骤 (6) (4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基苯甲基 (甲基) 氨基甲酸酯

**23-9**

[0729] 将化合物23-7 (74mg, 0.38mmol) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 中, 冰浴下加入氢化钠 (46mg, 0.114mmol), 反应0.5h后加入化合物23-8 (120mg, 0.44mmol), 室温下继续反应 16h。反应液倒入冰水中 (10mL), 乙酸乙酯萃取 (10mL×2), 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=30:1), 得到化合物23-9, 黄色固体 (72mg, 收率54%)。LC-MS [M+H]⁺: 343.1。

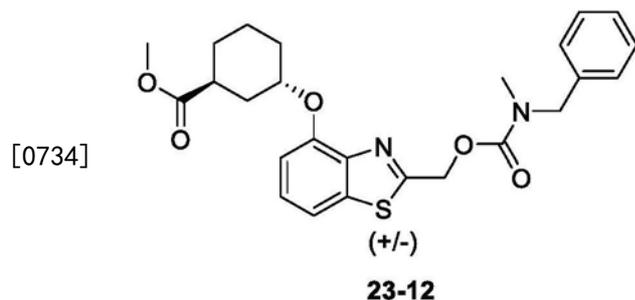
[0730] 步骤 (7) (4-羟基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基苯甲基 (甲基) 氨基甲酸酯

**23-10**

[0732] 将化合物23-9 (75mg, 0.22mmol) 溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, -40℃下加入三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.1mL, 1.1mmol), 升至0℃反应2h。反应液用甲醇淬灭, 二氯甲烷 (10mL) 稀释, 饱和碳酸钠调至pH=9-10, 二氯甲烷萃取 (10mL×2), 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到化合物23-10, 黄色固

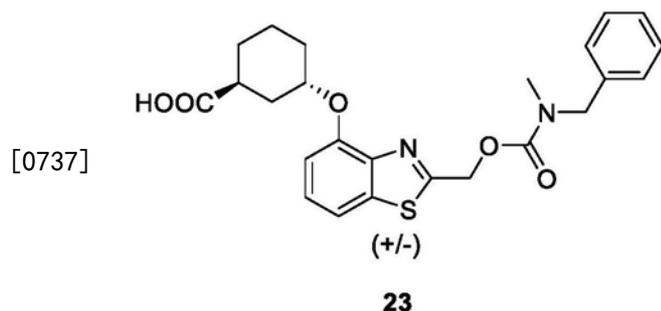
体 (56mg, 收率78%)。LC-MS $[M+H]^+$: 329.4。

[0733] 步骤(8) (+/-)- (1S, 3S)-3-((2-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)苯并[d]噻唑-4-基)氧代)环己烷-1-羧酸甲酯



[0735] 将化合物23-10 (76mg, 0.23mmol), (1S, 3R)-3-(甲苯磺酰氧代)环己烷-1-羧酸甲酯 (144 mg, 0.46mmol) 和碳酸铯 (150mg, 0.46mmol) 溶于DMF (10mL), 氮气保护下加热到 100 °C 反应7h。将反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用水洗涤 (10mL × 2), 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=50/1), 得到化合物23-12, 黄色固体 (75mg, 收率70%)。LC-MS $[M+H]^+$: 469.2。

[0736] 步骤(9) (+/-)- (1S, 3S)-3-((2-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)苯并[d]噻唑-4-基)氧代)环己烷-1-羧酸



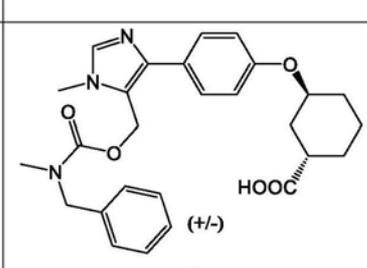
[0738] 将化合物23-12 (75mg, 0.16mmol) 溶于THF (9mL), 依次加入MeOH (3mL), H₂O (3mL) 和氢氧化锂 (20mg, 0.5mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10mL × 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物23, 白色固体 (30mg, 收率41%)。LC-MS $[M+H]^+$: 455.3。

[0739] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.55 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.46-7.23 (m, 6H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.59-5.58 (d, 2H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.61-4.55 (d, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.07-1.83 (m, 4H), 1.80-1.54 (m, 3H)。

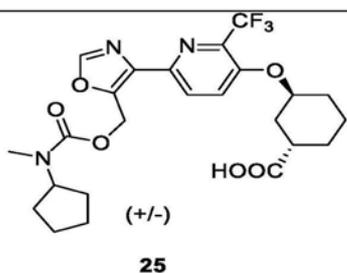
[0740] 实施例24-实施例55

[0741] 采用与实施例4中所述的方法, 使用相应的起始物质来制备。

[0742]

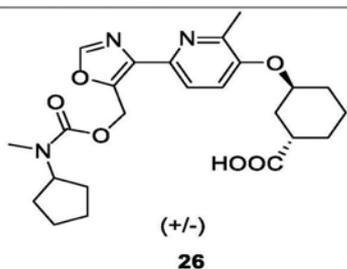
编号	化合物结构	LCMC (RT, m/z)
实施例 24	 <p style="text-align: center;">(+/-) 24</p>	478.4

实施例 25



512.2

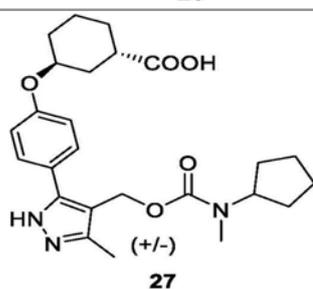
实施例 26



458.3

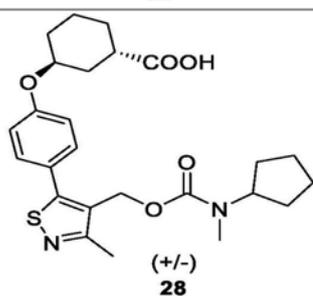
[0743]

实施例 27



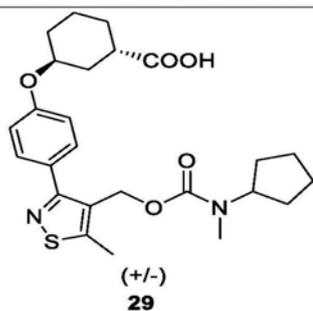
456.5

实施例 28



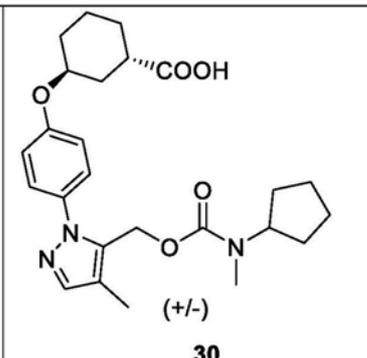
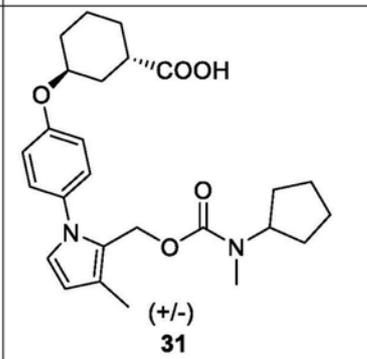
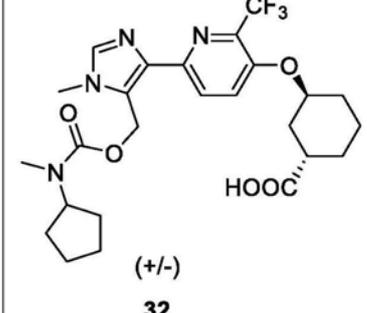
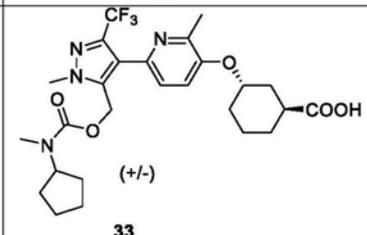
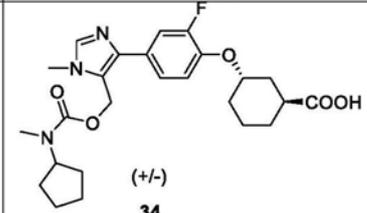
473.6

实施例 29



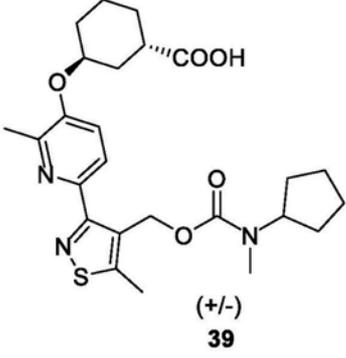
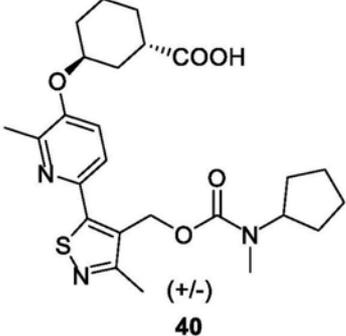
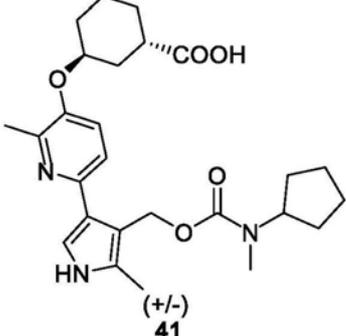
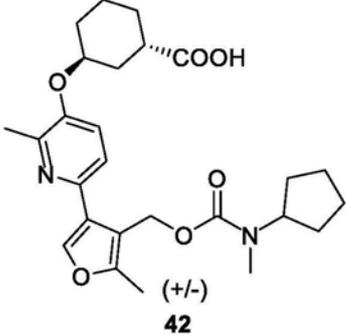
473.4

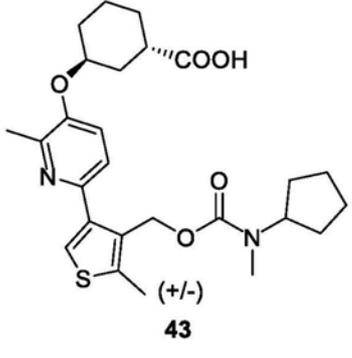
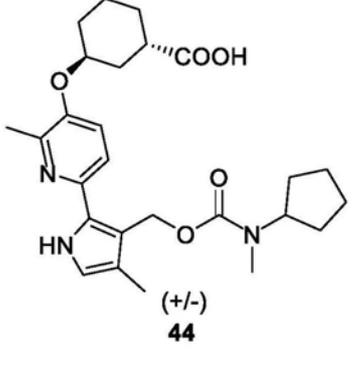
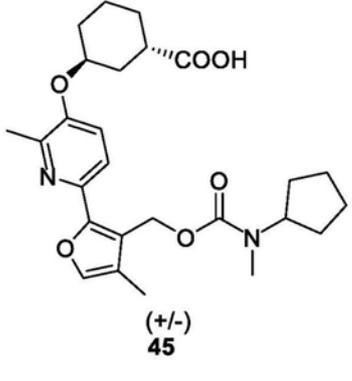
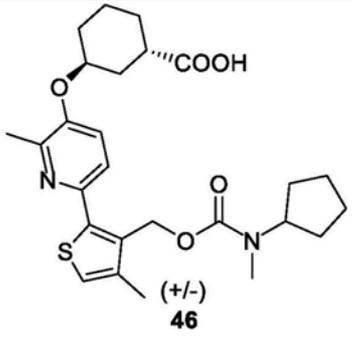
[0744]

实施例 30	 <p style="text-align: center;">(+/-) 30</p>	456.2
实施例 31	 <p style="text-align: center;">(+/-) 31</p>	455.5
实施例 32	 <p style="text-align: center;">(+/-) 32</p>	525.2
实施例 33	 <p style="text-align: center;">(+/-) 33</p>	539.4
实施例 34	 <p style="text-align: center;">(+/-) 34</p>	474.4

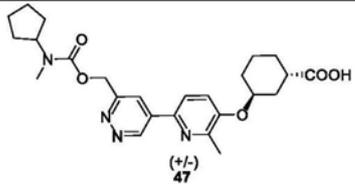
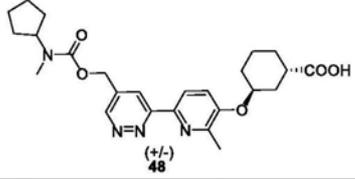
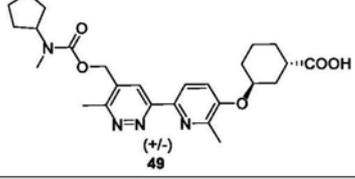
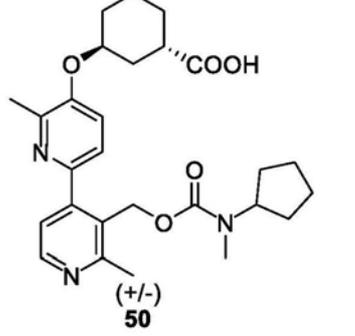
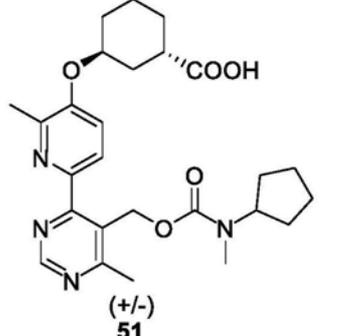
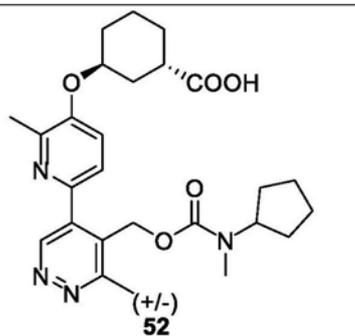
[0745]

实施例 35	<p>(+/-) 35</p>	458.4
实施例 36	<p>(+/-) 36</p>	472.6
实施例 37	<p>(+/-) 37</p>	526.4
实施例 38	<p>(+/-) 38</p>	472.4

实施 例 39	 <p>(+/-) 39</p>	488.1
实施 例 40	 <p>(+/-) 40</p>	488.4
[0746] 实施 例 41	 <p>(+/-) 41</p>	470.2
实施 例 42	 <p>(+/-) 42</p>	471.4

实施 例 43	 <p style="text-align: center;">(+/-) 43</p>	487.4
实施 例 44	 <p style="text-align: center;">(+/-) 44</p>	470.4
[0747] 实施 例 45	 <p style="text-align: center;">(+/-) 45</p>	471.2
实施 例 46	 <p style="text-align: center;">(+/-) 46</p>	487.4

[0748]

实施例 47	 <p style="text-align: center;">(+/-) 47</p>	469.4
实施例 48	 <p style="text-align: center;">(+/-) 48</p>	483.6
实施例 49	 <p style="text-align: center;">(+/-) 49</p>	483.4
实施例 50	 <p style="text-align: center;">(+/-) 50</p>	469.2
实施例 51	 <p style="text-align: center;">(+/-) 51</p>	483.2
实施例 52	 <p style="text-align: center;">(+/-) 52</p>	483.2

实施例 53	<p style="text-align: center;">(+/-) 53</p>	471.2
实施例 54	<p style="text-align: center;">(+/-) 54</p>	471.4
实施例 55	<p style="text-align: center;">(+/-) 55</p>	470.3
实施例 56	<p style="text-align: center;">(+/-) 56</p>	505.2
实施例 57	<p style="text-align: center;">(+/-) 57</p>	489.3
实施例 58	<p style="text-align: center;">(+/-) 58</p>	496.4

[0750] 生物试验

[0751] 实施例A体外生物活性评价

[0752] 对本发明中化合物的拮抗剂特性利用FLIPR (荧光成像读板仪) 法进行测定, 所述化合物是CHO-K1细胞 (中国仓鼠卵巢细胞K1, ATCC) 中所表达的hLPA1 (人溶血磷脂酸受体

1, 登录号NM_001401.4) 激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。

[0753] 将稳定表达hLPA1的CHO-K1细胞置于37°C, 湿度5%的细胞培养箱中, 以含有10% FBS (胎牛血清, Gibco, 10099-141), 1% 青霉素-链霉素 (Gibco, 15140-122), 和0.4mg/mL Hygromycin B (Gibco, 10687010) 的F-12培养基进行培养。在FLIPR实验前18-24h, 将细胞以250000cells/mL的密度接种到96孔中 (25000cells/well), 在细胞培养箱中温育过夜。实验当天, 弃去培养基, 将细胞在FLIPR缓冲液 (每30mL缓冲液中含有0.3mL丙磺舒 (Thermo, P36400), 0.6mL 1M HEPES (Invitrogen, 15630080) 和29.1mL HBSS (Invitrogen, 14065056) 中进行洗涤。每孔加入75μL 1mM Fluo-4 AM荧光染料 (Thermo, F14202), 在37°C下染料荷载温育1.0h。随后用缓冲液清洗96孔板一次, 将50μL含有供试化合物或溶媒的缓冲液加入各孔, 并使其在室温下孵育30min。然后将细胞板放入FLIPR中, 进行基线荧光测量 (激发波长为485nm, 发射波长为525-535nm)。随后以50μL/孔加入激动剂 (终浓度1μM的油酰基-L-α-溶血磷酸酯钠盐 (Sigma, L7260)) 或溶媒 (超纯水), 以1秒的时间间隔测量荧光值2min, 最后对输出的荧光计数进行分析。

[0754] 使用上述方法获得的IC₅₀示于表1中。

[0755] 表1对于实施例1-58的化合物对LPA1受体所获得的IC₅₀

[0756]

化合物	实施例编号	LPA1 IC ₅₀ (μM)	化合物	实施例编号	LPA1 IC ₅₀ (μM)
化合物 1	实施例 1	C	化合物 31	实施例 31	A
化合物 2	实施例 2	C	化合物 32	实施例 32	B
化合物 3	实施例 3	C	化合物 33	实施例 33	A
化合物 4	实施例 4	A	化合物 34	实施例 34	B
化合物 5	实施例 5	C	化合物 35	实施例 35	A
化合物 6	实施例 6	C	化合物 36	实施例 36	A
化合物 7	实施例 7	A	化合物 37	实施例 37	A
化合物 8	实施例 8	C	化合物 38	实施例 38	A
化合物 9	实施例 9	C	化合物 39	实施例 39	A
化合物 10	实施例 10	C	化合物 40	实施例 40	A
化合物 11	实施例 11	A	化合物 41	实施例 41	A
化合物 12	实施例 12	C	化合物 42	实施例 42	A
化合物 13	实施例 13	B	化合物 43	实施例 43	A
化合物 14	实施例 14	C	化合物 44	实施例 44	A
化合物 15	实施例 15	C	化合物 45	实施例 45	A
化合物 16	实施例 16	A	化合物 46	实施例 46	A
化合物 17	实施例 17	B	化合物 47	实施例 47	A
化合物 18	实施例 18	B	化合物 48	实施例 48	A
化合物 19	实施例 19	C	化合物 49	实施例 49	A
化合物 20	实施例 20	A	化合物 50	实施例 50	A
化合物 21	实施例 21	C	化合物 51	实施例 51	A
化合物 22	实施例 22	C	化合物 52	实施例 52	A
化合物 23	实施例 23	C	化合物 53	实施例 53	A
化合物 24	实施例 24	C	化合物 54	实施例 54	A
化合物 25	实施例 25	C	化合物 55	实施例 55	A

[0757]	化合物 26	实施例 26	C	化合物 56	实施例 56	A
	化合物 27	实施例 27	A	化合物 57	实施例 57	A
	化合物 28	实施例 28	A	化合物 58	实施例 58	A
	化合物 29	实施例 29	A			
	化合物 30	实施例 30	A			

[0758] A: $IC_{50} \leq 50nM$, B: $50 < IC_{50} \leq 300nM$, C: $300 < IC_{50} \leq 10000nM$ 。

[0759] 结果显示,上述化合物具有良好的LPAR1抑制活性。其中,部分化合物的 IC_{50} 值为10000 nM以下、300nM以下,甚至50nM以下,这样优异的抑制活性对于它们作为LPAR1抑制剂应用于上述疾病或病症而言是令人非常期待的。

[0760] 实施例B体外生物活性评价(细胞活性)

[0761] 本发明中化合物在体外细胞水平的活性采用A2058(人黑色素瘤细胞,北纳生物,BNCC341099)细胞划痕实验进行评价,化合物对LPAR1的抑制活性高低可以通过抑制细胞划痕愈合来体现。

[0762] 将 $T75cm^2$ 细胞培养瓶中的A2058细胞消化并轻轻吹打细胞至单个细胞,细胞密度调整至 4×10^5 cell/mL,接种于24孔板。待细胞融合80%,取出细胞培养板,弃去原培养基,加入无血清培养基,在 $37^\circ C$, 5% CO_2 的培养箱中饥饿过夜。取出细胞培养板采用200 μ L枪头沿孔直径划出细胞划痕。加入500 μ L无血清培养基,轻轻摇晃,清洗划痕表面残余细胞,重复2次。弃去培养基,加入500 μ L含化合物的1%FBS培养基, $37^\circ C$ 孵育30min。弃去培养基,加入500 μ L含10 μ M化合物及10 μ M LPA的1%FBS培养基。利用Olympus CKX53观察、明美显微数码测量分析系统拍照及测量0h划痕面积。置于 $37^\circ C$, 5% CO_2 培养箱中培养。24h后取出,再次利用Olympus CKX53观察、明美显微数码测量分析系统拍照及测量24h划痕面积,细胞迁移抑制率按以下公式进行计算:

$$[0763] \text{细胞迁移抑制率}(\%) = 1 - \frac{\text{化合物组 0h 划痕面积} - \text{化合物组 24h 划痕面积}}{\text{control 组 0h 划痕面积} - \text{control 组 24h 划痕面积}}$$

[0764] 表2对于实施例1-58的化合物A2058细胞划痕迁移抑制率

[0765]

化合物	实施例编号	细胞迁移抑制率 (% 20 μ M)	化合物	实施例编号	细胞迁移抑制率 (% 20 μ M)
化合物 1	实施例 1	C	化合物 31	实施例 31	B
化合物 2	实施例 2	C	化合物 32	实施例 32	B
化合物 3	实施例 3	C	化合物 33	实施例 33	B
化合物 4	实施例 4	B	化合物 34	实施例 34	B
化合物 5	实施例 5	C	化合物 35	实施例 35	B
化合物 6	实施例 6	C	化合物 36	实施例 36	A
化合物 7	实施例 7	A	化合物 37	实施例 37	A
化合物 8	实施例 8	C	化合物 38	实施例 38	A
化合物 9	实施例 9	C	化合物 39	实施例 39	B
化合物 10	实施例 10	C	化合物 40	实施例 40	A
化合物 11	实施例 11	A	化合物 41	实施例 41	B
化合物 12	实施例 12	C	化合物 42	实施例 42	A
化合物 13	实施例 13	B	化合物 43	实施例 43	A
化合物 14	实施例 14	C	化合物 44	实施例 44	B
化合物 15	实施例 15	C	化合物 45	实施例 45	A
化合物 16	实施例 16	A	化合物 46	实施例 46	A

[0766]

化合物 17	实施例 17	C	化合物 47	实施例 47	B
化合物 18	实施例 18	B	化合物 48	实施例 48	B
化合物 19	实施例 19	C	化合物 49	实施例 49	B
化合物 20	实施例 20	B	化合物 50	实施例 50	A
化合物 21	实施例 21	C	化合物 51	实施例 51	A
化合物 22	实施例 22	C	化合物 52	实施例 52	B
化合物 23	实施例 23	C	化合物 53	实施例 53	A
化合物 24	实施例 24	C	化合物 54	实施例 54	B
化合物 25	实施例 25	B	化合物 55	实施例 55	A
化合物 26	实施例 26	C	化合物 56	实施例 56	A
化合物 27	实施例 27	B	化合物 57	实施例 57	A
化合物 28	实施例 28	A	化合物 58	实施例 58	A
化合物 29	实施例 29	B			
化合物 30	实施例 30	B			

[0767] A:50-70%,B:30-50%,C:0-30%。

[0768] 由表2数据可见,上述化合物具有良好的LPAR1抑制活性,其中,部分化合物对A2058 细胞迁移的抑制率为30-50%,有的化合物甚至达到50-70%,能够明显抑制细胞迁移。

[0769] 实施例C体外细胞毒性测试

[0770] 对本发明中化合物的体外细胞毒性测试在HepG2细胞中利用CCK-8法进行测定。收集对数期的HepG2细胞(北纳生物),调整细胞悬液浓度,以50000cells/well在96孔细胞培

养板中铺板,将细胞置于5%,37℃的细胞培养箱中孵育过夜,待板中细胞融合度达到80-90%后,换液加入各浓度梯度的供试化合物或溶媒(DMSO),在5%,37℃的细胞培养箱中孵育48h。处理结束后,弃去板内培养基,用PBS洗涤2遍,每孔加入100μL CCK-8工作液(碧云天生物技术),37℃避光孵育1.5h,酶标仪上检测OD_{450nm}处各孔的吸光值,分析计算各化合物的CC₅₀。

[0771] 使用上述方法获得的CC₅₀示于表3中。

[0772] 表3对于部分化合物所获得的CC₅₀

[0773]

化合物	实施例编号	HepG2 CC ₅₀ (μM)	化合物	实施例编号	HepG2 CC ₅₀ (μM)
化合物 1	实施例 1	>200	化合物 31	实施例 31	>200
化合物 2	实施例 2	>200	化合物 32	实施例 32	>200
化合物 3	实施例 3	>200	化合物 33	实施例 33	>200
化合物 4	实施例 4	>200	化合物 34	实施例 34	>200
化合物 5	实施例 5	>200	化合物 35	实施例 35	>200
化合物 6	实施例 6	>200	化合物 36	实施例 36	>200
化合物 7	实施例 7	>200	化合物 37	实施例 37	>200

[0774]

化合物 8	实施例 8	>200	化合物 38	实施例 38	>200
化合物 9	实施例 9	>200	化合物 39	实施例 39	>200
化合物 10	实施例 10	>200	化合物 40	实施例 40	>200
化合物 11	实施例 11	>200	化合物 41	实施例 41	>200
化合物 12	实施例 12	>200	化合物 42	实施例 42	>200
化合物 13	实施例 13	>200	化合物 43	实施例 43	>200
化合物 14	实施例 14	>200	化合物 44	实施例 44	>200
化合物 15	实施例 15	>200	化合物 45	实施例 45	>200
化合物 16	实施例 16	>200	化合物 46	实施例 46	>200
化合物 17	实施例 17	>200	化合物 47	实施例 47	>200
化合物 18	实施例 18	>200	化合物 48	实施例 48	>200
化合物 19	实施例 19	>200	化合物 49	实施例 49	>200
化合物 20	实施例 20	>200	化合物 50	实施例 50	>200
化合物 21	实施例 21	>200	化合物 51	实施例 51	>200
化合物 22	实施例 22	>200	化合物 52	实施例 52	>200
化合物 23	实施例 23	>200	化合物 53	实施例 53	>200
化合物 24	实施例 24	>200	化合物 54	实施例 54	>200
化合物 25	实施例 25	>200	化合物 55	实施例 55	>200
化合物 26	实施例 26	>200	化合物 56	实施例 56	>200
化合物 27	实施例 27	>200	化合物 57	实施例 57	>200
化合物 28	实施例 28	>200	化合物 58	实施例 58	>200
化合物 29	实施例 29	>200			
化合物 30	实施例 30	>200			

[0775] 由表3数据可见,本发明的大部分化合物都具有较好的安全性,CC₅₀范围均>200μM。

[0776] 实施例D体外代谢稳定性试验

[0777] 对本发明中化合物的体外代谢稳定性利用各种属肝微粒体温孵法进行测定。在肝微粒体反应体系中(1mg/mL肝微粒体蛋白,25U/mL 6-磷酸葡萄糖脱氢酶,1mM NADP,6mM D-6-磷酸葡萄糖,5mM MgCl₂)加入适量供试化合物,放入37℃水浴锅温孵启动反应,于各时间点取100μL反应液加入至含400μL 0℃预冷的内标工作液(含200ng/mL地塞米松、双氯酚酸、甲苯磺丁脲、拉贝洛尔的乙腈溶液)离心管中,终止反应,4℃离心机10000g离心10min,取上清液进LC-MS进行分析检测,获得供试化合物在各种属肝微粒体中的体外代谢半衰期。

[0778] 研究表明,本发明的化合物在人、大鼠、小鼠中都具有较好的代谢稳定性,部分化合物在人肝微粒体中的T_{1/2}>30min,甚至T_{1/2}>90min。

[0779] 实施例E在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型上的药效评价

[0780] 对本发明的化合物在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型上进行药效的评价。

[0781] 用雾化器单次快速喷雾给药博来霉素3mg/kg建立博来霉素(气管喷雾)诱导的C57BL/6小鼠肺纤维化模型。正常对照组用生理盐水代替,注入后立即将动物90度角直立并左右旋转2min,使药液在肺内均匀分布。第0天,博来霉素诱导组根据体重随机分成模型组和给药组(分为低,中,高3个剂量组)。试验第0-20天,正常对照组、模型对照组每天单次灌胃给药溶媒0.5%CMC-Na,给药组给与相应给药剂量的化合物。连续给药21后,小鼠1%戊巴比妥钠(0.06mL/10g)腹腔注射麻醉后,腹主动脉放血处死,剪开胸腔,取小鼠全肺,用生理盐水洗净表面残血,其中左肺置于4%多聚甲醛浸泡,用于HE和Masson染色检测肺炎症和纤维化程度。剩余肺尽量去除上端支气管和血管后,称重,按照2mL/100mg的比例加入1×Ripa裂解液(内含蛋白酶抑制剂cocktail和PMSF),用匀浆机匀浆,置于-80℃冰箱保存用于检测肺组织羟脯氨酸水平、Collagen I和α-SMA水平。

[0782] 结果显示,本发明化合物可以通过抑制LPAR1介导的致纤维化机制而减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化。

[0783] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0784] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。