



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113861178 A

(43) 申请公布日 2021.12.31

| | |
|------------------------------|------------------------|
| (21) 申请号 202110729288.6 | C07D 271/06 (2006.01) |
| (22) 申请日 2021.06.29 | C07D 413/14 (2006.01) |
| (66) 本国优先权数据 | A61K 31/4245 (2006.01) |
| 202010622053.2 2020.06.30 CN | A61K 31/4439 (2006.01) |
| (71) 申请人 中国科学院上海药物研究所 | A61K 31/4725 (2006.01) |
| 地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之 | A61K 31/675 (2006.01) |
| 路555号 | A61K 31/498 (2006.01) |
| (72) 发明人 柳红 王江 谢岑 刘雅萌 | C07F 9/6558 (2006.01) |
| 胡树雷 李翠娜 高峰 王康龙 | A61P 3/10 (2006.01) |
| 汪勇 钟先春 石俞强 蒋华良 | A61P 9/10 (2006.01) |
| 陈凯先 | A61P 3/06 (2006.01) |
| (74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限 | A61P 1/04 (2006.01) |
| 公司 31266 | A61P 1/16 (2006.01) |
| 代理人 马思敏 徐迅 | A61P 17/00 (2006.01) |
| | A61P 37/02 (2006.01) |

(51) Int. Cl.

C07D 413/10 (2006.01)

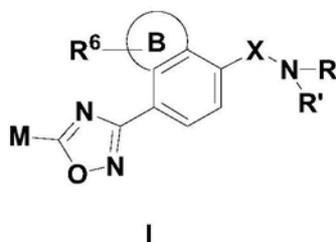
权利要求书9页 说明书52页 附图8页

(54) 发明名称

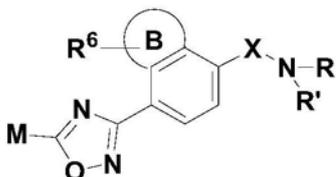
一类噁二唑类化合物及其制备方法、药物组合物和用途

(57) 摘要

本发明涉及药物化学和药物治疗学领域,具体涉及通式I的化合物,其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐及它们的混合物,其制备方法、含此类化合物的药物组合物及作为S1P受体激动剂的用途。本发明所涉及的噁二唑类化合物可用于治疗S1P受体激动相关疾病。



1. 一种如下式I所示的化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物:



I

其中,

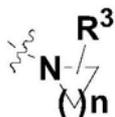
M选自下组:取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烯基、取代或未取代的3~12元饱和脂肪环、取代或未取代的3~12元不饱和脂肪环、取代或未取代的含有1~8个杂原子的3~12元脂肪环、取代或未取代的9-12元芳香稠环、取代或未取代的C6-C10芳环(优选地为苯环)或者取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-12元的芳香杂环;其中,所述的M基团中,所述的取代指可以被一个或多个R¹基团所取代;且

所述的各个R¹各自独立地选自下组:氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基5-7元杂芳基、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-OSO₂R⁴、-OCOR⁴、SO₂R⁴;

X选自下组:CHR²、NR²、O或S;

R²选自下组:氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基5-7元杂芳基、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-SO₂R⁵、-COR⁵;

R、R'各自独立地选自下组:H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的3~12元饱和脂肪环;或R、R'与相连的N原子共同构成以下结构:



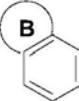
n为1、2、3、4、5、6、7;

R³选自下组:羧基、磺酸基(-SO₂H)、磷酸(-PO₃H),取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-OSO₂R⁵、-OCOR⁵、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-SO₂R⁵、-PO(OR⁵)₂;

B环选自下组:5-10元饱和或不饱和的碳环、5-10元饱和或不饱和的杂环;其中,所述的杂环具有1个或多个N原子作为成环原子;

R⁴和R⁵各自独立地选自下组:氢、氘、氚、氨基、羟基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含

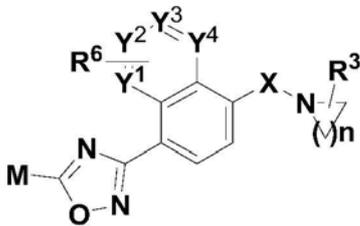
三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基5-7元杂芳基、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C1~C6酰胺基;

R^6 为位于  环上的一个或多个选自下组的基团:氢、氘、氚、取代或未取代的C1~C6

烷基;

其中,所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代:卤素、羟基、羧基、苄基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、氨基、 C_1 - C_6 酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基-胺基、 C_6 - C_{10} 芳基、五元或六元杂芳基、-O- (C_6 - C_{10} 芳基)、-O- (五元或六元杂芳基)。

2. 如权利要求1所述的式I化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物,其特征在于,所述的化合物具有如下式II所示的结构:

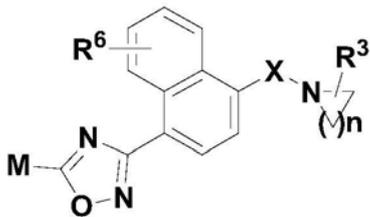


II

其中,

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自独立地选自N或CH,且当 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 或 Y^4 为CH时,所述的CH可以被 R^6 取代。

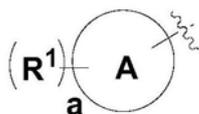
3. 如权利要求1所述的式I化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物,其特征在于,所述的化合物具有如下式III所示的结构:



III

其中,X为 CHR^2 。

4. 如权利要求1所述的式I化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物,其特征在于,所述的M具有如下式所示的结构:



其中,

所述的A选自下组:取代或未取代的3~12元饱和脂肪环、取代或未取代的3~12元不饱和脂肪环、取代或未取代的含有1~8个杂原子的3~12元脂肪环、取代或未取代的7-12元芳

香稠环、取代或未取代的C6-C10芳环(优选地为苯环)、或者取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-12元的芳香杂环;

各个R¹各自独立地选自下组:氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基(5-7元杂芳基)、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-OSO₂R⁴、-OCOR⁴、SO₂R⁴;

a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11。

5. 如权利要求4所述的式I化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物,其特征在于,所述的A环选自下组:取代或未取代的苯环、取代或未取代的5~7元饱和脂肪环、取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-10元的芳香杂环、取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-10元的部分不饱和杂环;

各个R¹各自独立地选自下组:氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基(5-7元杂芳基)、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-OSO₂R⁴、-OCOR⁴、-SO₂R⁴;

a为1、2、3、4或5。

6. 如权利要求1所述的式I化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物,其特征在于,所述的化合物选自下组:

| 编号 | 中文名称 | 结构 |
|----|---|----|
| A1 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A2 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸盐 | |
| A3 | ((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)脯氨酸盐酸 | |
| A4 | (顺)-3-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)环丁烷-1-羧酸盐 | |
| A5 | N-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N-甲基甘氨酸盐酸 | |

| | | |
|-----|--|--|
| A6 | ((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)丙氨酸盐酸盐 | |
| A7 | ((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)甘氨酸盐酸盐 | |
| A8 | 3-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)丙氨酸盐酸盐 | |
| A9 | 2-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)缩苹果酸盐酸盐 | |
| A10 | 1-((4-(5-(3-氯-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |
| A11 | 1-((4-(5-(3-溴-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |
| A12 | 1-((4-(5-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |
| A13 | 1-((4-(5-(4-异丙氧基-3-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |
| A14 | 1-((4-(5-(4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |
| A15 | 1-((4-(5-(4-(叔丁氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |
| A16 | 1-((4-(5-(4-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |
| A17 | 1-((4-(5-(4-丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |
| A18 | 1-((4-(5-(4-(苄氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐酸盐 | |

| | | |
|-----|--|--|
| A19 | 1-((4-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A20 | 1-((4-(5-(4-异丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A21 | 1-((4-(5-(4-丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A22 | 1-((4-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A23 | 1-((4-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A24 | 1-((4-(5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A25 | 1-((4-(5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A26 | 1-((4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A27 | 1-((4-(5-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A28 | 1-((4-(5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A29 | 1-((4-(5-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A30 | 1-((4-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A31 | 1-((4-(5-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |

| | | |
|-----|--|--|
| A32 | 1-((4-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A33 | 1-((4-(5-(喹啉-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A34 | 1-((4-(5-(喹喔啉-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A35 | 1-((4-(5-(1H-吡咯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A36 | 1-((4-(5-(1H-吡咯-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A37 | 1-((4-(5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A38 | (E)-1-((4-(5-苯乙烯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A39 | 1-((4-(5-环己基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A40 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-羧酸盐 | |
| A41 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸盐 | |
| A42 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3,4-羧酸盐 | |
| A43 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡咯烷-3-磺酸 | |
| A44 | 甲基 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸酯 | |

| | | |
|-----|---|--|
| A45 | 乙基1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸酯 | |
| A46 | 异丙基1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸酯 | |
| A47 | 47 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酰胺 | |
| A48 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺 | |
| A49 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N, N-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺 | |
| A50 | 5-(3-(4-((3-(1H-四唑-5-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-1,2,4-恶二唑-5-基)-2-异丙氧基苯甲腈 | |
| A51 | 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-恶二唑 | |
| A52 | 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)-1,2,4-恶二唑 | |
| A53 | 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-吡啶-6-基)-1,2,4-恶二唑 | |
| A54 | 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-吡啶-2-基)-1,2,4-恶二唑 | |
| A55 | 二乙基(1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-基)膦酸酯 | |
| A56 | 1-((5-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)异喹啉-8-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A57 | 1-((5-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)异喹啉-8-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |

| | | |
|-----|--|--|
| A58 | 1-((8-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)噻啉-5-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A59 | 1-((4-(5-(噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A60 | 1-((4-(5-(4-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A61 | 1-((4-(5-(5-甲氧基-4-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A62 | 1-((4-(5-(呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A63 | 1-((4-(5-(4-(三氟甲基)呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A64 | 1-((4-(5-(4-氰基呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A65 | 1-((4-(5-(4-异丙氧基呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A66 | 1-((4-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A67 | 1-((4-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A68 | 1-((4-(5-(4-(1H-吡咯-2-基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A69 | 1-((4-(5-(4-(呋喃-2-基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A70 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-(环戊氧基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |

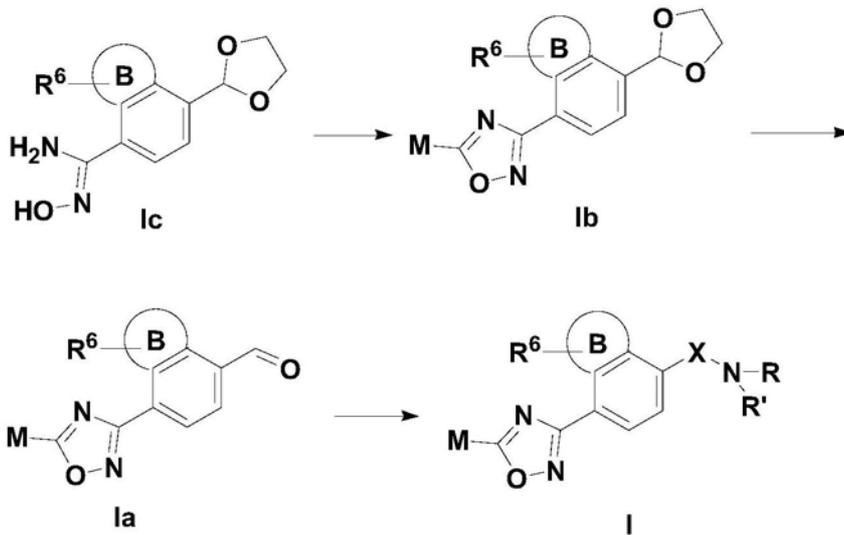
7. 一种药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物包括:如权利要求1所述的式I化合

物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种,以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

8. 如权利要求1所述的式I化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物的用途,其特征在于,用于制备治疗或预防与S1P激动剂相关的疾病的药物组合物。

9. 如权利要求8所述的用途,其特征在于,所述的疾病选自下组:非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、高血脂症、多发性硬化症(包括复发型多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症、活动性继发进展型多发性硬化症)、银屑病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、克罗恩病、免疫失调、湿性年龄相关性黄斑变性、特应性皮炎、炎症性肠病、临床孤立综合征。

10. 一种如权利要求1所述的式I化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体的制备方法,其特征在于,包括步骤:



(1) 在DMF中,用式Ic化合物与M-COOH、HOBT、EDCI和碳酸钾进行反应,得到式Ib化合物;

(2) 在丙酮/稀盐酸中,用式Ib化合物进行反应,得到式Ia化合物;

(3) 在甲醇/二氯甲烷混合溶液中,用式Ia化合物与 $\begin{matrix} \text{HN}^+-\text{R} \\ | \\ \text{R}' \end{matrix}$ 的盐酸盐、DIPEA、乙酸和氰基硼氢化钠反应,得到式I化合物;其中,X为CH。

一类噁二唑类化合物及其制备方法、药物组合物和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学和药物治疗学领域,具体涉及一类噁二唑类化合物、其制备方法、含此类化合物的药物组合物及作为S1P受体激动剂,特别是制备用于治疗非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、高血脂症、多发性硬化症(包括复发型多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症、活动性继发进展型多发性硬化症)、银屑病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、克罗恩病、免疫失调、湿性年龄相关性黄斑变性、特应性皮炎、炎症性肠病、临床孤立综合征等疾病中的用途。

背景技术

[0002] 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)是一种常见的慢性肝脏疾病,严重威胁着我国国民健康。流行病学调查显示NAFLD在我国的患病率从2008年的18%争剧增加至2018年的29.2%,增长速度是西方国家的两倍多,活检确诊NAFLD的患者中约58.9%呈现非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis,NASH)形态。目前,NAFLD已经取代慢性病毒性肝病跃居我国慢性肝病之首。预计到2030年,我国将拥有全球最快的发病增长率,达到3.1458亿人。在可见的未来,NASH将成为我国公共卫生的一个重大的挑战。

[0003] 脂质代谢是肝脏代谢的核心之一,越来越多的证据显示沉积在肝细胞中的甘油三酯不是脂毒性产生的主要原因,单纯降低甘油三酯并不能有效改善NASH,因此迫切需要新的改善脂质紊乱的干预措施。甘油三酯是单纯性脂肪肝中脂质的主要存在形式,约25%的病人会从单纯性脂肪肝进展至脂毒性表型更加明显的NASH,在这个过程中脂质代谢网络的重编程可能是最重要的驱动性因素之一,但是人们对此知之甚少。近十年来,人们对脂质代谢紊乱的认识已有新突破,胆固醇、游离脂肪酸、溶血磷脂酰胆碱和鞘脂被认为是引起脂毒性的重要脂质^[7]。其中,鞘脂是一类包含鞘氨醇骨架的脂类,代谢产物神经酰胺(ceramide)和1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate,S1P)是研究最多的两个鞘脂类生物活性分子。在体内,神经酰胺一般通过从头合成、鞘磷脂酶水解和补救合成这3条途径合成,然后又又在神经酰胺酶(ceramidase,CDase)的作用下去乙酰化生成鞘氨醇,后者进一步被鞘氨醇激酶(sphingosine kinase,SphK)磷酸化为S1P。细胞内的S1P可以作为第二信使发挥生物调控功能,分泌至细胞外的S1P则通过5个细胞表面G蛋白偶联受体(GPCRs) S1P受体1-5(S1PR1-5)激活下游信号通路,如PI3K/Akt、Ras/ERK、Rho、Rac等,引起一系列生物学效应,如细胞生存、增殖、分化和迁移等。5种亚型在各组织中分布不同,S1PR1、S1PR2、S1PR3广泛存在于众多组织中,包括肝脏,而S1PR4广泛表达于淋巴组织和肺组织中,S1PR5则表达于大脑和皮肤,因此发挥了不同功能。正常水平的S1P参与了多种至关重要的生理过程,如细胞的生长、存活和迁移以及血管的新生和成熟,但是过量的S1P也可以诱发许多病理变化,包括炎症和纤维化这两个与NASH进展密切相关的病理过程。临床研究数据发现鞘脂在体内的含量与NAFLD进程呈现正相关,尤其是肝脏中神经酰胺和S1P含量,在进展至NASH时急剧上升,而降低神经酰胺水平或调节下游S1P信号通路可以改善代谢紊乱。

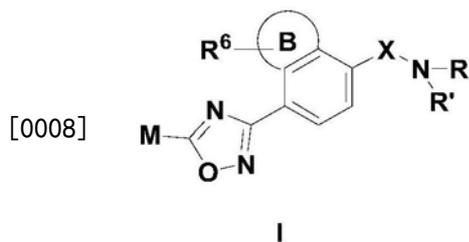
[0004] 固有免疫激活是引发和放大肝脏炎症的关键因素,而肝脏炎症在促进单纯脂肪肝向NASH的转变过程中起核心作用。Kupffer细胞(KCs)是位于肝窦内的巨噬细胞,占肝脏所有非实质细胞的20-35%,是肝脏固有免疫中最重要的一类细胞,它所释放的细胞因子可介导炎症级联反应,诱导肝细胞死亡和脂质变性,并促进肝星状细胞(Hepatic stellate cells, HSCs)活化。HSCs是细胞外基质的主要来源,在肝纤维化形成中具有关键性作用, HSCs激活后分化为肌成纤维样细胞,该细胞具有可收缩性、促炎效应以及促纤维化等性质。S1P可以通过作用于肝脏巨噬细胞表面的S1PR1和S1PR3启动固有免疫应答,加速NASH进展。S1P也可以通过作用于HSCs表面的S1PR1-3直接诱导HSCs的活化、增殖和收缩,促进细胞外基质的分泌^[8]。有研究表明,通过药物或基因敲除调节小鼠体内S1PR1和S1PR3的活性,均可以有效缓解多种肝脏疾病模型下炎症和纤维化的进展。因此,S1P受体是一个具有潜力的防治NASH等代谢性疾病的新靶标。尤其是具有空腹高血糖表型的II型糖尿病的新靶标。

[0005] 综上所述,本领域迫切需要开发更多的S1P受体调控剂。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种S1P受体激动剂。

[0007] 本发明的第一方面,提供了一种如下式I所示的化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物:



[0009] 其中,

[0010] M选自下组:取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烯基、取代或未取代的3~12元饱和脂肪环、取代或未取代的3~12元不饱和脂肪环、取代或未取代的含有1~8个杂原子的3~12元脂肪环、取代或未取代的9-12元芳香稠环、取代或未取代的C6-C10芳环(优选地为苯环)或者取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-12元的芳香杂环;其中,所述的M基团中,所述的取代指可以被一个或多个R¹基团所取代;且

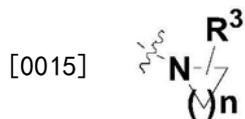
[0011] 所述的各个R¹各自独立地选自下组:氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基5-7元杂芳基、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-OSO₂R⁴、-OCOR⁴、SO₂R⁴;

[0012] X选自下组:CHR²、NR²、O或S;

[0013] R²选自下组:氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基5-7元杂

芳基、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^5$;

[0014] R、R'各自独立地选自下组: H、取代或未取代的C1~C6烷基、取代或未取代的3~12元饱和脂肪环; 或R、R'与相连的N原子共同构成以下结构:

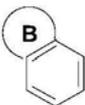


[0016] n为1、2、3、4、5、6、7;

[0017] R³选自下组: 羧基、磺酸基 ($-\text{SO}_2\text{H}$)、磷酸 ($-\text{PO}_3\text{H}$)、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、 $-\text{OSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OCOR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^5)_2$;

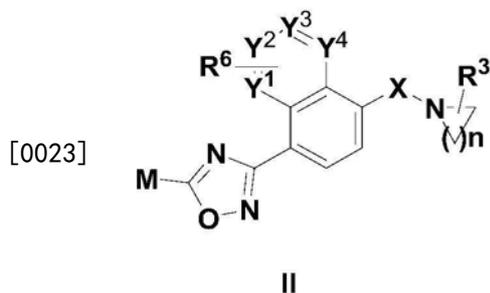
[0018] B环选自下组: 5-10元饱和或不饱和的碳环、5-10元饱和或不饱和的杂环; 其中, 所述的杂环具有1个或多个N原子作为成环原子;

[0019] R⁴和R⁵各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、氨基、羟基、取代或未取代的C1~C6烷基 (包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基5-7元杂芳基、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C1~C6酰胺基;

[0020] R⁶为位于  环上的一个或多个选自下组的基团: 氢、氘、氚、取代或未取代的C1~C6烷基;

[0021] 其中, 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、羟基、羧基、苄基、C₁-C₆烷氧基羰基、氨基、C₁-C₆酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的C₁-C₆烷基、C₂-C₁₀烯基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基-胺基、C₆-C₁₀芳基、五元或六元杂芳基、-O-(C₆-C₁₀芳基)、-O-(五元或六元杂芳基)。

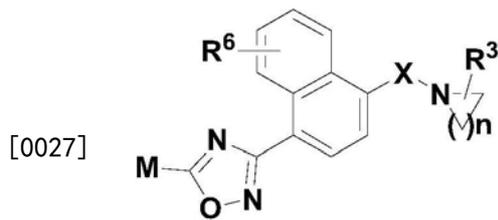
[0022] 在另一优选例中, 所述的化合物具有如下式II所示的结构:



[0024] 其中,

[0025] Y¹、Y²、Y³和Y⁴各自独立地选自N或CH, 且当Y¹、Y²、Y³或Y⁴为CH时, 所述的CH可以被R⁶取代。

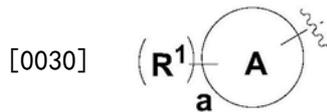
[0026] 在另一优选例中, 所述的化合物具有如下式III所示的结构:



III

[0028] 其中, X为 CHR^2 。

[0029] 在另一优选例中, 所述的M具有如下式所示的结构:



[0031] 其中,

[0032] 所述的A选自下组: 取代或未取代的3~12元饱和脂肪环、取代或未取代的3~12元不饱和脂肪环、取代或未取代的含有1~8个杂原子的3~12元脂肪环、取代或未取代的7-12元芳香稠环、取代或未取代的C6-C10芳环(优选地为苯环)、或者取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-12元的芳香杂环;

[0033] 各个 R^1 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基(5-7元杂芳基)、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、 $-\text{OSO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{OCOR}^4$ 、 SO_2R^4 ;

[0034] a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11。

[0035] 在另一优选例中, 所述的A环选自下组: 取代或未取代的苯环、取代或未取代的5~7元饱和脂肪环、取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-10元的芳香杂环、取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-10元的部分不饱和杂环;

[0036] 各个 R^1 各自独立地选自下组: 氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基(5-7元杂芳基)、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、 $-\text{OSO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{OCOR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$;

[0037] a为1、2、3、4或5。

[0038] 在另一优选例中, 所述的化合物为本发明各个实施例中的化合物。

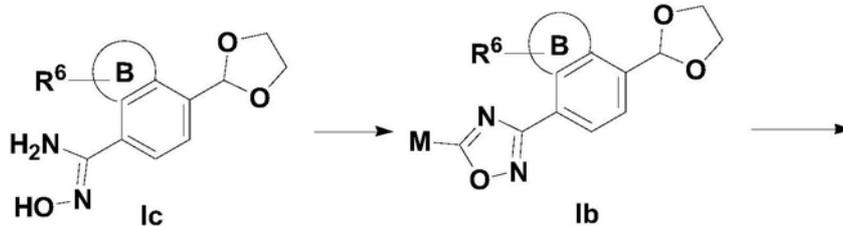
[0039] 本发明的第二方面, 提供了一种药物组合物, 所述的药物组合物包括: 如本发明第一方面所述的式I化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种, 以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

[0040] 本发明的第三方面, 提供了一种本发明第一方面所述的式I化合物, 其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物的用途, 其特征在于, 用于制备治疗或预

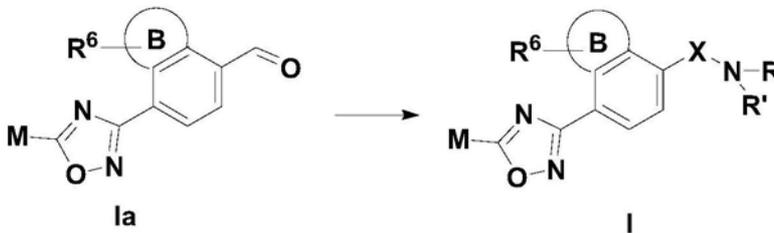
防与S1P激动剂相关的疾病的药物组合物。

[0041] 在另一优选例中,所述的疾病选自下组:非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、高脂血症、多发性硬化症(包括复发型多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症、活动性继发性进展型多发性硬化症)、银屑病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、克罗恩病、免疫失调、湿性年龄相关性黄斑变性、特应性皮炎、炎症性肠病、临床孤立综合征。

[0042] 本发明的第四方面,提供了一种如本发明第一方面所述的式I化合物,其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体的制备方法,所述方法包括步骤:



[0043]



[0044] (1) 在DMF中,用式Ic化合物与M-COOH、HOBT、EDCI和碳酸钾进行反应,得到式Ib化合物;

[0045] (2) 在丙酮/稀盐酸中,用式Ib化合物进行反应,得到式Ia化合物;

[0046] (3) 在甲醇/二氯甲烷混合溶液中,用式Ia化合物与 $\text{HN}(\text{R})\text{R}'$ 的盐酸盐、DIPEA、乙酸和氰基硼氢化钠反应,得到式I化合物;其中,X为CH。

[0047] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

附图说明

[0048] 图1A1缓解GAN饮食诱导NASH小鼠模型的肥胖症状,其中,(A)体重;(B)摄食量;(C)体脂含量;(D)肥瘦比;(E)皮下脂肪(sWAT)、附睾脂肪(eWAT)和棕色脂肪重量(BAT);(F)体温;(G)耗氧量;(H)二氧化碳生成量;(I)能量消耗。LD组与Model组比较时,#P<0.05,###P<0.005;A1组与Model组比较时,*P<0.05,**P<0.05,***P<0.005。

[0049] 图2A1缓解GAN饮食诱导NASH小鼠模型的胰岛素抵抗症状,其中,(A)空腹血糖;(B)空腹胰岛素;(C)HOMA-IR指数;(D)GTT;(E)GTT曲线下面积;(F)ITT;(G)ITT曲线下面积。LD组与Model组比较时,#P<0.05,##P<0.01,###P<0.005;A1组与Model组比较时,*P<0.05,**P<0.05,***P<0.005。

[0050] 图3A1改善GAN饮食诱导NASH小鼠模型的血清学和肝脏生化指标,其中,(A)肝重;

(B) 肝重/体重; (C) 血清ALT; (D) 血清AST; (E) 血清甘油三酯; (F) 血清T-CHO; (G) 血清HDL-C; (H) 血清LDL-C; (I) 肝脏甘油三酯; (J) 肝脏总胆固醇。LD组与Model组比较时, ##P<0.01, ###P<0.005; A1组与Model组比较时, *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005。

[0051] 图4A1改善GAN饮食诱导NASH小鼠模型的肝脏脂质代谢紊乱、炎症和纤维化, 其中, (A) 脂肪酸从头合成、转运和 β -氧化代谢相关基因的mRNA表达; (B) 肝脏炎症相关基因的mRNA表达; (C) 肝脏纤维化相关基因的mRNA表达。*P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005。

[0052] 图5A1改善GAN饮食诱导NASH小鼠模型的组织病理学检查, 其中, (A) 肝脏H&E染色、油红O染色和天狼猩红染色; (B) NAS评分; (C) 肝脏油红O染色定量结果; (D) 肝脏天狼猩红染色定量结果; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005。

[0053] 图6化合物A1在CCl₄诱导的肝脏纤维化模型中降低血清中ALT水平; 其中, (A) 体重; (B) 肝重; (C) 脾重; (D) 血清ALT; (E) 肝脏指数; (F) 脾脏指数; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005;

[0054] 图7高剂量A1在基因水平上下调肝脏纤维化相关基因(Tgfb、Col1a1)的mRNA表达; 其中, (A) Tgfb的mRNA相对表达; (B) Col1a1的mRNA相对表达; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005;

[0055] 图8高剂量A1缓解肝脏中羟脯氨酸含量病理学切片分析; 其中, (A) 肝羟脯氨酸浓度; (B) 天狼红染色的面积分数; (C) 病理学切片; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005;

[0056] 图9化合物A1在蛋氨酸-胆碱缺乏联合高脂模型饲料饮食(MCD-HFD)诱导的NASH模型中降低血清中ALT、AST水平, 同时明显缓解肝脏中TG蓄积; 其中, (A) 体重; (B) 肝脏指数; (C) 脾重; (D) 血清ALT; (E) 血清AST; (F) 肝甘油三酯; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005;

[0057] 图10高/中/低剂量A1缓解肝脏脂质蓄积以及炎症浸润现象; 其中, (A) 基因相对表达量; (B) H&E染色的肝脏病理切片; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005;

[0058] 图11高/中剂量A1缓解肝脏中羟脯氨酸含量, 在基因水平下调纤维化相关基因(Asma、Tgfb、Col1a1)的表达水平; 其中, (A) 肝羟脯氨酸含量; (B) Asma、Tgfb、Col1a1基因相对表达量; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005;

[0059] 图12高/中/低剂量A1在硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的IBD模型中缓解疾病进程; 其中, (A) 体重变化; (B) 大便稠度指数; (C) 直肠出血指数; (D) 疾病活动指数; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005;

[0060] 图13高/中/低剂量A1在硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的IBD模型中的作用; 其中, (A) 病变结肠部位; (B) 结肠长度; (C) 直肠重量; (D) 结肠病理切片; *P<0.05, **P<0.05, ***P<0.005。

具体实施方式

[0061] 本发明人经过长期而深入的研究, 发现了一种通式I所示的噁二唑类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物。所述的化合物是一种S1P受体激动剂, 因此可以用于制备治疗与S1P受体激动剂相关的适应症(例如非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、高血脂症、多发性硬化症(包括复发型多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症、活动性继发进展型多发性硬化症)、银屑病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、克罗恩病、免疫失调、湿性年龄相关性黄斑变性、特应性皮炎、炎症性肠病、临床孤立综合征等)的药物组合

物。基于上述发现,发明人完成了本发明。

[0062] 术语

[0063] 在本发明中,所述卤素为F、Cl、Br或I。

[0064] 在本发明中,除非特别指出,所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

[0065] 在本发明中,术语“C1-C6烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,非限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等;优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0066] 在本发明中,术语“C1-C6烷氧基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基,非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

[0067] 在本发明中,术语“C2-C6烯基”是指具有2至6个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基,非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

[0068] 在本发明中,术语“C2-C6炔基”是指具有2至6个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基,非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

[0069] 在本发明中,术语“C3-C10环烷基”是指在环上具有3至10个碳原子的环状烷基,非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。术语“C3-C8环烷基”、“C3-C7环烷基”和“C3-C6环烷基”具有类似的含义。

[0070] 在本发明中,术语“C3-C10环烯基”是指在环上具有3至10个碳原子的环状烯基,非限制性地包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和环癸烯基等。术语“C3-C7环烯基”具有类似的含义。

[0071] 在本发明中,术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义,优选地“芳基”为“C6-C12芳基”或“C6-C10芳基”。术语“C6-C12芳基”是指在环上不含杂原子的具有6至12个碳原子的芳香族环基,如苯基、萘基等。术语“C6-C10芳基”具有类似的含义。

[0072] 在本发明中,术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义,指包含一个或多个杂原子的杂芳族基团。这里所指的杂原子包括氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

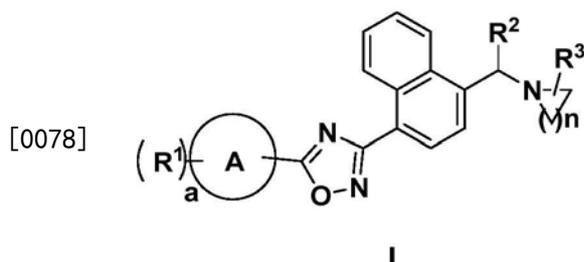
[0073] 在本发明中,术语“3-12元杂环基”是指在环上含有1~3个选自氧、硫和氮中的杂原子的饱和或不饱和的3-12元环基,例如二氧杂环戊基等。术语“3-7元杂环基”具有类似的含义。

[0074] 在本发明中,术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基,或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明,某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基,所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基,例如杂环烷基,可以与另一个环相连,例如环烷基,从而形成螺二环系,例如,两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解,本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但不限于):C1-8烷基、C2-8烯基、C2-8炔基、C3-8环烷基、3-至12-元杂环基,芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-8醛基、C2-10酰基、C2-10酯基、氨基、烷氧基、C1-10磺酰基等。

[0075] 作为S1P受体激动剂的噁二唑类化合物

[0076] 基于本发明的目的,本发明提供了一种具有如下通式I所示的噁二唑类化合物,及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、药学上可接受的盐或它们混合物:

[0077] 通式I



[0079] 其中:

[0080] A选自下组:取代或未取代的3~12元饱和脂肪环、取代或未取代的3~12元不饱和脂肪环、取代或未取代的含有1~8个杂原子的3~12元脂肪环、取代或未取代的芳香稠环、取代或未取代的芳环(优选地为苯环)或者取代或未取代的含有1~4个选自氧、硫和氮中的杂原子的5-12元的芳香杂环,其中所述的取代的萘环、取代的苯环或取代的芳香杂环,每个环上包括1~7个取代基;

[0081] R¹各自独立地选自下组:氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C1~C6烷氧基(包括环状和链状烷氧基)、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基5-7元杂芳基、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-OSO₂R₄、-OCOR₄、SO₂R₄;

[0082] a为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11;(萘基、环己基等可能多取代)

[0083] R²选自下组:氢、氘、氚、卤素、氰基、氨基、羟基、硝基、醛基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的C1~C6烷基(包含三氟甲基)、含有1-7个氟原子取代的C1~C3烷基、取代或未取代的C1~C6烷氧基、取代或未取代的C6~C10芳基、取代或未取代的5-7元的杂环、取代或未取代的C1~C6烷基苯基、取代或未取代的C1~C6烷基5-7元杂芳基、取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-SO₂R₅、-COR₅;

[0084] n为1,2,3,4,5,6,7

[0085] R³为羧酸、磺酸、磷酸,取代或未取代的C3~C12环烷基、取代或未取代的C2~C10酰基、取代或未取代的C2~C10酯基、取代或未取代的C2~C10芳醚基、取代或未取代的C1~C6酰胺基、-OSO₂R⁵、-OCOR⁵、SO₂R⁵;

[0086] 在本发明更优选的实施方案中,本发明的通式I的化合物优选为如下具体化合物:

| 编号 | 中文名称 | 结构 |
|-----------|--|----|
| [0087] A1 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |

[0088]

| | | |
|-----|---|--|
| A2 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸盐 | |
| A3 | ((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)脯氨酸盐酸 | |
| A4 | (顺)-3-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)环丁烷-1-羧酸盐 | |
| A5 | N-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N-甲基甘氨酸盐酸 | |
| A6 | ((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)丙氨酸盐酸 | |
| A7 | ((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)甘氨酸盐酸 | |
| A8 | 3-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)丙氨酸盐酸 | |
| A9 | 2-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)缩苹果酸盐 | |
| A10 | 1-((4-(5-(3-氯-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A11 | 1-((4-(5-(3-溴-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A12 | 1-((4-(5-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A13 | 1-((4-(5-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A14 | 1-((4-(5-(4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |

| | | |
|-----|--|--|
| A15 | 1-((4-(5-(4-(叔-丁氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A16 | 1-((4-(5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A17 | 1-((4-(5-(4-丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A18 | 1-((4-(5-(4-苄氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A19 | 1-((4-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A20 | 1-((4-(5-(4-异丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A21 | 1-((4-(5-(4-丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A22 | 1-((4-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A23 | 1-((4-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A24 | 1-((4-(5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A25 | 1-((4-(5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A26 | 1-((4-(5-(苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A27 | 1-((4-(5-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |

[0089]

[0090]

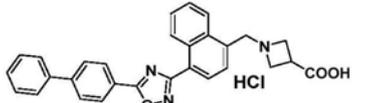
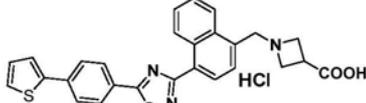
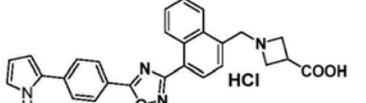
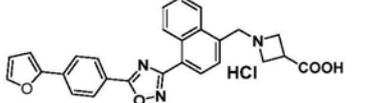
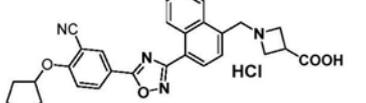
| | | |
|-----|--|--|
| A28 | 1-((4-(5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A29 | 1-((4-(5-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A30 | 1-((4-(5-(5-甲基异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A31 | 1-((4-(5-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A32 | 1-((4-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A33 | 1-((4-(5-(喹啉-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A34 | 1-((4-(5-(喹喔啉-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A35 | 1-((4-(5-(1H-吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A36 | 1-((4-(5-(1H-吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A37 | 1-((4-(5-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A38 | (E)-1-((4-(5-苯乙炔基-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A39 | 1-((4-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐 | |
| A40 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-羧酸盐 | |

[0091]

| | | |
|-----|---|--|
| A41 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸盐 | |
| A42 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3,4-羧酸盐 | |
| A43 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡咯烷-3-磺酸 | |
| A44 | 甲基 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸酯 | |
| A45 | 乙基 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸酯 | |
| A46 | 异丙基 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸酯 | |
| A47 | 47 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酰胺 | |
| A48 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺 | |
| A49 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N, N-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺 | |
| A50 | 5-(3-(4-((3-(1H-四唑-5-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-1,2,4-恶二唑-5-基)-2-异丙氧基苯甲腈 | |
| A51 | 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-恶二唑 | |
| A52 | 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)-1,2,4-恶二唑 | |
| A53 | 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-吡啶-6-基)-1,2,4-恶二唑 | |

| | | |
|-----|---|--|
| A54 | 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-咪唑-2-基)-1,2,4-恶二唑 | |
| A55 | 二乙基(1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-基)膦酸酯 | |
| A56 | 1-((5-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)异喹啉-8-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A57 | 1-((5-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)异喹啉-8-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A58 | 1-((8-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)喹啉-5-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A59 | 1-((4-(5-(噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A60 | 1-((4-(5-(4-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A61 | 1-((4-(5-(5-甲氧基-4-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A62 | 1-((4-(5-(呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A63 | 1-((4-(5-(4-(三氟甲基)呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A64 | 1-((4-(5-(4-氰基呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |
| A65 | 1-((4-(5-(4-异丙氧基呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 | |

[0092]

| | | |
|------------|---|--|
| A66 | 1-((4-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 |  |
| A67 | 1-((4-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 |  |
| [0093] A68 | 1-((4-(5-(4-(1H-吡咯-2-基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 |  |
| A69 | 1-((4-(5-(4-(呋喃-2-基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 |  |
| A70 | 1-((4-(5-(3-氰基-4-(环戊氧基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐 |  |

[0094] 本发明的化合物具有不对称中心、手性轴和手性平面，并且可以以外消旋体、R-异构体或S-异构体的形式存在。本领域技术人员能够采用常规技术手段由外消旋体拆分获得R-异构体和/或S-异构体。

[0095] 本发明提供了通式I化合物的可药用的盐，具体地为通式I化合物与无机酸或有机酸反应形成常规的可药用盐。例如，常规的可药用盐可通过通式I化合物与无机酸或有机酸反应制得，所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、氨基磺酸和磷酸等，以及所述有机酸包括柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、富马酸、琥珀酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、硬脂酸、扑酸、羟基马来酸、苯乙酸、苯甲酸、水杨酸、谷氨酸、抗坏血酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸和羟乙磺酸等；或者通式I化合物与无机碱形成的钠盐、钾盐、钙盐、铝盐或铵盐；或者通式I化合物与有机碱形成的甲胺盐、乙胺盐或乙醇胺盐。

[0096] 本发明的化合物可以用于制备药物组合物，其包含治疗有效量的选自上述通式I所示的噁二唑类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。所述的药物组合物可以用于治疗与S1P受体激动剂相关的非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、高血脂症、多发性硬化症（包括复发型多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症、活动性继发进展型多发性硬化症）、银屑病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、克罗恩病、免疫失调、湿性年龄相关性黄斑变性、特应性皮炎、炎症性肠病、临床孤立综合征等疾病。

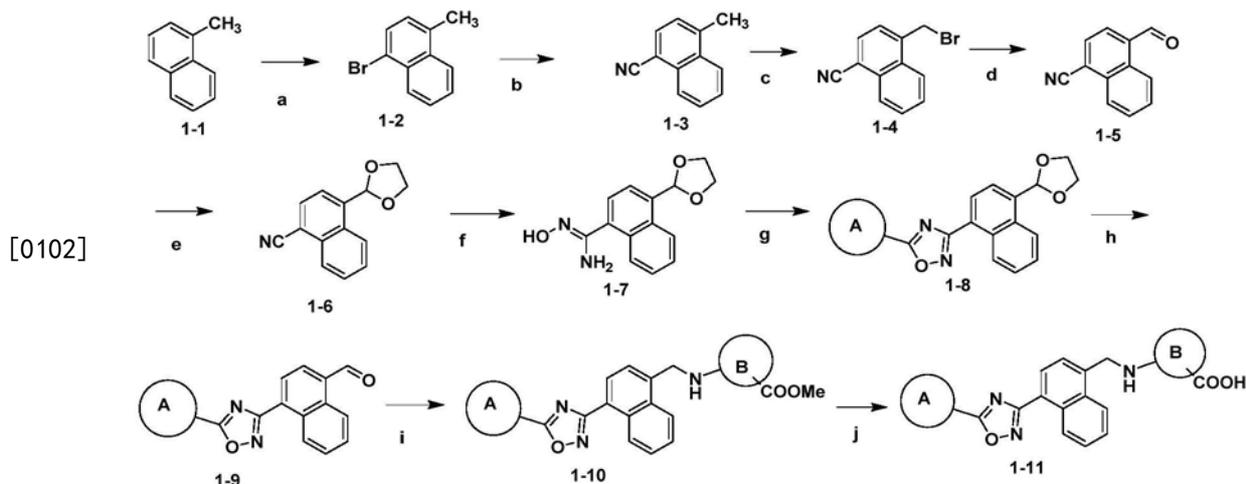
[0097] 本发明的化合物还可以用于制备S1P受体激动剂，其包含选自上述式I所示的噁二唑类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

[0098] 噁二唑类化合物的制备

[0099] 本发明另一方面提供了一种通式I表示的化合物的制备方法，该制备方法按照如下方案进行。

[0100] 式(I)化合物可以通过以下方案所示的方法制备

[0101] 方案:



[0103] 步骤a:将1-1 (1eq) 溶于适量乙腈中,分批加入NBS (1.1eq), 40℃搅拌反应4小时;

[0104] 步骤b:将1-2 (1eq) 1-2溶于适量二甲基甲酰胺中,加入氰化亚铜(3eq), 130℃搅拌反应过夜;

[0105] 步骤c:将1-3 (1eq) 溶于适量四氯化碳中,加入NBS (1.2eq) 和BPO (0.1eq), 加热回流过夜;

[0106] 步骤d:将1-4 (1eq) 溶于适量50%醋酸水溶液,搅拌下分批加入六亚甲基四胺 (2eq), 加热回流6小时后,滴加3mL浓盐酸,继续加热回流半小时;

[0107] 步骤e:将中间体1-5 (1eq) 溶于适量甲苯中,依次加入乙二醇 (3eq) 和对甲苯磺酸 (0.1eq), 安装分水器后,加热回流4小时;

[0108] 步骤f:将中间体1-6 (1eq) 4-(1,3-二噁戊环-2-基)-1-萘胺,盐酸羟胺 (1.05eq) 和三乙胺 (1.05eq) 溶于适量乙醇中,加热回流过夜;

[0109] 步骤g:将中间体1-7 (1eq) 溶于适量DMF中,依次加入苯甲酸 (1.1eq)、HOBT (1eq)、EDCI (1eq) 和碳酸钾 (1.5eq), 90℃加热反应过夜;

[0110] 步骤h:将中间体1-8溶于适量丙酮/稀盐酸 (1:1) 中, 45℃加热搅拌4小时;

[0111] 步骤i:将中间体1-9 (1eq) 溶于适量甲醇/二氯甲烷 (1:1) 混合溶液中,依次加入 1.1eq相应胺的盐酸盐、DIPEA (1.1eq)、乙酸 (2eq) 和氰基硼氢化钠 (1eq), 室温搅拌过夜;

[0112] 步骤k:将中间体1-10 (1eq) 溶于适量甲醇/水混合溶液中,加入氢氧化锂 (10eq), 室温搅拌过夜。

[0113] 药物组合物及其制备

[0114] 本发明的另一方面提供了一种药物组合物,其含有治疗有效量的选自上述通式I的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体中的一种或多种,以及任选地,一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。所述辅料例如为气味剂、香味剂、甜味剂等。

[0115] 本发明所提供的药物组合物优选含有重量比为1-99%的活性成份,其优选的比例是,通式I化合物作为活性成分占总重量的65wt%~99wt%,其余部分为药学可接受的载体、稀释液或溶液或盐溶液。

[0116] 本发明所提供的化合物和药物组合物可以是多种形式,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、

溶液状、悬浮液和气雾剂等,并可以存在于适宜的固体或液体的载体或稀释液中和适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。

[0117] 本发明的药物组合物的各种剂型可按照药学领域的常规制备方法制备。其制剂配方的单位计量中包含1mg-700mg通式I化合物,优选地,制剂配方的单位计量中包含25mg-300mg通式I化合物。

[0118] 本发明的化合物和药物组合物可对哺乳动物临床使用,包括人和动物,可以通过口、鼻、皮肤、肺或者胃肠道等的给药途径。最优选为口服。最优选日剂量为50-1400mg/kg体重,一次性服用,或25-700mg/kg体重分次服用。不管用何种服用方法,个人的最佳剂量应依据具体的治疗而定。通常情况下是从小剂量开始,逐渐增加剂量一直到找到最适合的剂量。

[0119] 本发明还提供了一种S1P激动剂,其包含选自上述通式I所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种,以及任选地一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

[0120] 本发明的化合物和组合物用于治疗 and 预防与S1P激动剂相关的非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、高血脂症、多发性硬化症(包括复发型多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症、活动性继发进展型多发性硬化症)、银屑病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、克罗恩病、免疫失调、湿性年龄相关性黄斑变性、特应性皮炎、炎症性肠病、临床孤立综合征等疾病,所述疾病包括,但不限于,各型糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪肝、肝纤维化、多发性硬化症等疾病。

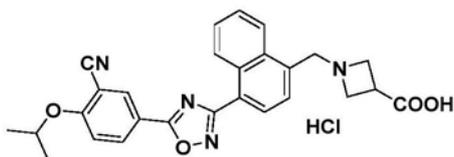
[0121] 因此,本发明的又一方面提供了上述通式I所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物在制备用于治疗与S1P激动剂相关的非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、高血脂症、多发性硬化症(包括复发型多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症、活动性继发进展型多发性硬化症)、银屑病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、克罗恩病、免疫失调、湿性年龄相关性黄斑变性、特应性皮炎、炎症性肠病、临床孤立综合征等疾病,例如各型糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪肝、肝纤维化、多发性硬化症等疾病的药物中的用途。

[0122] 本发明的又一个方面提供了一种治疗与非酒精性脂肪肝、肝纤维化、糖尿病、高血脂症、多发性硬化症(包括复发型多发性硬化症、复发缓解型多发性硬化症、活动性继发进展型多发性硬化症)、银屑病、溃疡性结肠炎、红斑狼疮、克罗恩病、免疫失调、湿性年龄相关性黄斑变性、特应性皮炎、炎症性肠病、临床孤立综合征等疾病相关的代谢性疾病和自身免疫性疾病,例如各型糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪肝、肝纤维化、多发性硬化症等疾病的方法,其包括向需要该治疗的患者给药选自上述通式I所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种。

[0123] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

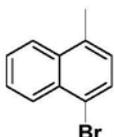
[0124] 实施例1 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A1)

[0125]



[0126] 1-溴-4-甲基萘的合成

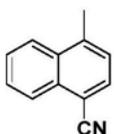
[0127]



[0128] 将1-甲基萘 (28.44g, 200.00mmol) 溶于300mL乙腈中,分批加入NBS (39.16g, 220.00mmol), 40℃搅拌反应4小时。反应结束后,减压浓缩,柱层析分离得到目标化合物 (43.20g), 收率为98%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.17 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 2.70 (d, J=1.1Hz, 3H)。

[0129] 4-甲基-1-萘甲腈的合成

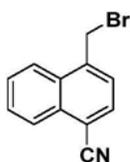
[0130]



[0131] 将中间体1-溴-4-甲基萘 (44.00g, 199.01mmol) 溶于400mL二甲基甲酰胺中,加入氰化亚铜 (53.47g, 597.02mmol), 130℃搅拌反应过夜。TLC检测反应完全后,冷却至室温,加入300mL二氯甲烷,室温搅拌1小时,减压抽滤,滤液用水洗涤三次,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离得到目标化合物 (18.21g), 收率为55%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.21-8.15 (m, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.43 (dq, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 2.69 (d, J=1.1Hz, 3H)。

[0132] 4-(溴甲基)-1-萘腈的合成

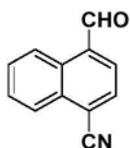
[0133]



[0134] 将中间体4-甲基-1-萘甲腈 (16.00g, 95.69mmol) 溶于200mL四氯化碳中,加入NBS (20.44g, 114.82mmol) 和BPO (2.16g, 9.57mmol), 加热回流过夜。TLC检测反应完全后,冷却至室温,减压抽滤,滤液依次用饱和碳酸氢钠溶液、水与饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离得到目标化合物 (13.00g), 收率为55%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.17 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.55 (s, 2H)。

[0135] 4-甲酰基-1-萘腈的合成

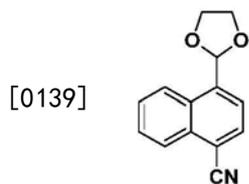
[0136]



[0137] 将中间体4-(溴甲基)-1-萘腈 (13.00g, 52.82mmol) 溶于50%醋酸水溶液 (200mL), 搅拌下分批加入六亚甲基四胺 (14.81g, 105.65mmol), 加热回流6小时后,滴加3mL浓盐酸,

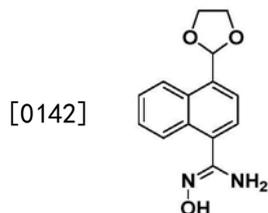
继续加热回流半小时。反应结束后,冷却至室温,减压浓缩除去多余的醋酸,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离得到目标化合物(5.5g),收率为57%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ9.99 (s, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 8.12 (dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.67 (td, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.61 (td, J=8.0, 1.3Hz, 1H)。

[0138] 4-(1,3-二噁戊环-2-基)-1-萘腈的合成



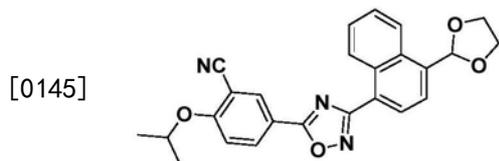
[0140] 将中间体4-甲酰基-1-萘腈(3.00g, 16.56mmol)溶于50mL甲苯中,依次加入2.8mL乙二醇和对甲苯磺酸(0.29g, 1.66mmol),安装分水器后,加热回流4小时。反应结束后,冷却至室温,减压浓缩,柱层析分离得到目标化合物(3.51g),收率为91%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.25-8.19 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.16-4.02 (m, 4H)。

[0141] (Z)-4-(1,3-二噁戊环-2-基)-N'-羟基-1-萘脒的合成



[0143] 将中间体4-(1,3-二噁戊环-2-基)-1-萘腈(3.55g, 15.76mmol),盐酸羟胺(1.15g, 16.55mmol)和三乙胺(2.29mL, 16.55mmol)溶于40mL乙醇中,加热回流过夜,反应结束后,冷却至室温,减压浓缩,无需纯化直接用于下一步反应。ESI-MS m/z: 259.1 [M+H]⁺。

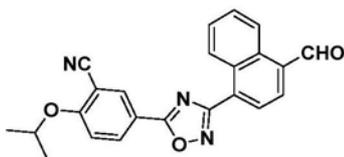
[0144] 5-(5-(4-(1,3-二噁戊环-2-基)萘-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-异丙氧基苯甲腈的合成



[0146] 将上一步所得中间体(Z)-4-(1,3-二噁戊环-2-基)-N'-羟基-1-萘脒溶于50mL DMF中,依次加入1.1当量苯甲酸、1当量HOBT、1当量EDCI和1.5当量碳酸钾,90℃加热反应过夜。反应结束后,冷却至室温,加入100mL蒸馏水,乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离得到目标化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.02-7.90 (m, 4H), 7.89-7.80 (m, 6H), 7.68 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.54 (hept, J=6.2Hz, 2H), 4.17-4.03 (m, 8H), 1.36 (d, J=6.2Hz, 11H)。ESI-MS m/z: 428.1 [M+H]⁺。

[0147] 5-(5-(4-甲酰基萘-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-异丙氧基苯甲腈的合成

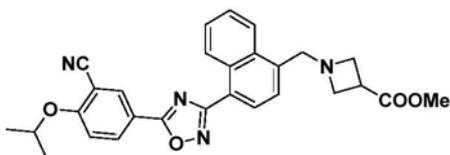
[0148]



[0149] 将中间体5-(5-(4-(1,3-二噁戊环-2-基)萘-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-异丙氧基苯甲腈(2.07g, 4.84mmol)溶于20mL丙酮中,加入20mL稀盐酸,45℃加热搅拌4小时。反应结束后加入40mL蒸馏水,减压抽滤,滤渣用蒸馏水洗涤数次,干燥,得到目标化合物(1.77g),收率为95%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.88 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.57 (hept, J=6.2Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.2Hz, 6H). ESI-MS m/z: 384.1 [M+H]⁺.

[0150] 甲基1-((4-(3-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸酯的合成

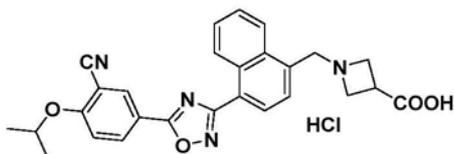
[0151]



[0152] 将中间体5-(5-(4-甲酰基萘-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-异丙氧基苯甲腈(0.40g, 1.04mmol)溶于20mL甲醇/二氯甲烷(1:1)混合溶液中,依次加入1.1当量相应胺的盐酸盐、1.1当量DIPEA、2当量乙酸和1当量氰基硼氢化钠,室温搅拌过夜。反应结束后,加入适量饱和氯化铵溶液,二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离得到目标化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.96-7.85 (m, 3H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 4.56 (hept, J=6.2Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (dd, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 3.19 (dd, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 3.03 (p, J=5.8Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.2Hz, 6H). ESI-MS m/z: 483.1 [M+H]⁺.

[0153] 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成

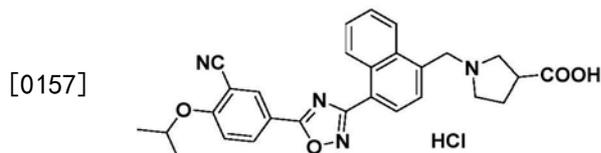
[0154]



[0155] 将中间体甲基1-((4-(3-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸酯(200mg, 0.41mmol)溶于10mL甲醇/水混合溶液中,加入氢氧化锂(99mg, 4.14mmol),室温搅拌过夜,减压浓缩,加入10mL蒸馏水,用1M盐酸调节pH至3,析出白色固体,抽滤,滤渣用蒸馏水洗涤数次,干燥,得到目标化合物A1(152mg),收率为73%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ9.11-8.99 (m, 1H), 8.57-8.47 (m, 2H), 8.44-8.30 (m, 2H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 4H), 3.82-3.73 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 6H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ173.2, 168.4, 162.6, 134.7, 133.9, 131.4, 130.2, 128.7, 128.1, 127.5, 126.3, 124.6, 115.9, 115.3, 115.0, 102.5, 72.6, 55.4, 54.0, 32.3, 21.5. ESI-MS m/z: 469.1 [M+H]⁺.

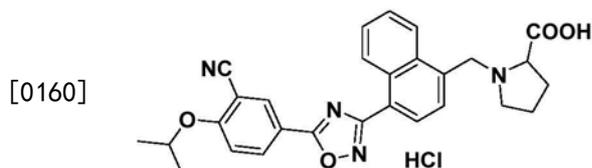
[0156] 实施例2 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲

基)吡咯烷-3-羧酸盐的合成(A2)



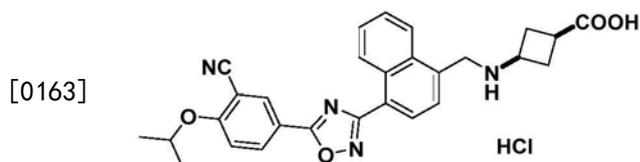
[0158] 化合物A2的合成方法和化合物A1类似,收率为77%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.07 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (dd, J=10.2, 5.8Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.2Hz, 6H). ESI-MS m/z: 483.1 [M+H]⁺.

[0159] 实施例3((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)脯氨酸盐酸)的合成(A3)



[0161] 化合物A3的合成方法和化合物A1类似,收率为65%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.52-8.44 (m, 2H), 8.37 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.34 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.65 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.68-2.48 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.0Hz, 6H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 173.1, 168.6, 162.6, 134.7, 133.9, 132.3, 130.2, 128.8, 127.6, 126.7, 126.0, 125.6, 116.0, 115.3, 114.9, 102.5, 72.6, 65.9, 56.0, 53.2, 28.5, 22.4, 21.5. ESI-MS m/z: 483.1 [M+H]⁺.

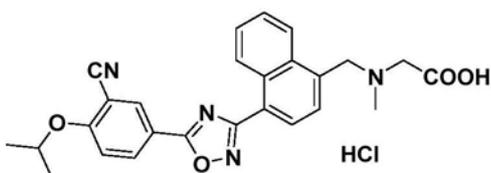
[0162] 实施例4(顺)-3-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)环丁烷-1-羧酸盐的合成(A4)



[0164] 化合物A4的合成方法和化合物A1类似,收率为71%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.58-8.47 (m, 2H), 8.40 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.02-3.88 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 6H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 174.9, 173.2, 168.5, 162.6, 134.7, 134.0, 131.5, 130.1, 128.7, 127.9, 127.4, 127.2, 126.3, 124.7, 123.9, 116.0, 115.3, 114.9, 102.5, 72.6, 47.8, 45.5, 30.7, 30.5, 21.5. ESI-MS m/z: 483.1 [M+H]⁺.

[0165] 实施例5 N-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N-甲基甘氨酸盐酸)的合成(A5)

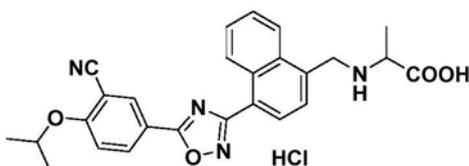
[0166]



[0167] 化合物A5的合成方法和化合物A1类似,收率为63%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.56-8.45 (m, 2H), 8.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.0Hz, 6H)。¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 173.5, 169.2, 163.0, 135.2, 134.4, 132.8, 130.7, 129.2, 128.0, 127.5, 126.9, 126.4, 126.2, 123.5, 116.5, 115.8, 115.4, 103.0, 73.0, 58.7, 57.9, 42.1, 22.0。ESI-MS m/z: 457.1 [M+H]⁺。

[0168] 实施例6 ((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)丙氨酸盐酸的合成(A6)

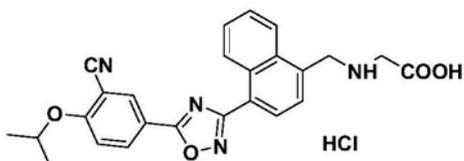
[0169]



[0170] 化合物A6的合成方法和化合物A1类似,收率为70%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.08 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.90 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.21 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 1.37 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.35-1.27 (m, 6H)。ESI-MS m/z: 457.1 [M+H]⁺。

[0171] 实施例7 ((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)甘氨酸盐酸的合成(A7)

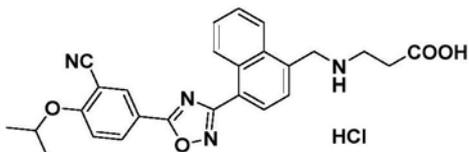
[0172]



[0173] 化合物A7的合成方法和化合物A1类似,收率为79%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.05 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.54-8.45 (m, 2H), 8.41 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.98 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.89 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 1.49 (d, J=6.0Hz, 6H)。ESI-MS m/z: 443.1 [M+H]⁺。

[0174] 实施例8 1-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)丙氨酸盐酸的合成(A8)

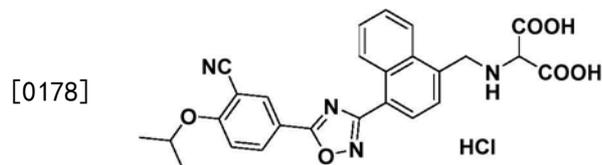
[0175]



[0176] 化合物A8的合成方法和化合物A1类似,收率为66%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.07-9.01 (m, 1H), 8.53-8.45 (m, 2H), 8.38 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.86 (d, J=

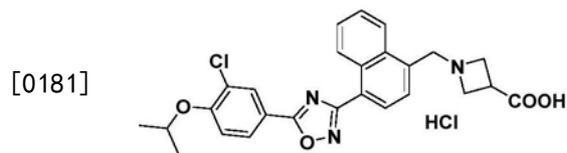
7.5Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.45 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.49 (d, J=6.0Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.5, 172.1, 168.0, 162.0, 134.1, 133.4, 131.0, 129.6, 128.2, 127.2, 126.5, 126.1, 125.7, 124.1, 122.9, 115.4, 114.7, 114.4, 102.0, 72.0, 47.9, 43.3, 31.5, 21.0. ESI-MS m/z: 457.1 [M+H]⁺.

[0177] 实施例9 2-(((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)缩苹果酸盐的合成(A9)



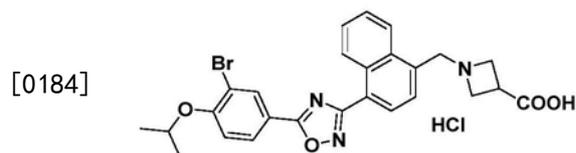
[0179] 化合物A9的合成方法和化合物A1类似,收率为58%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.58-8.49 (m, 3H), 8.40 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 1.49 (d, J=6.0Hz, 6H). ESI-MS m/z: 487.1 [M+H]⁺.

[0180] 实施例10 1-((4-(5-(3-氯-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A10)



[0182] 化合物A10的合成方法和化合物A1类似,收率为65%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.08-8.99 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 2H), 8.28 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 4H), 3.57 (p, J=8.4Hz, 1H), 1.45 (d, J=6.0Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 173.7, 173.4, 168.6, 156.8, 131.7, 130.2, 129.5, 128.9, 128.7, 127.6, 126.7, 126.1, 124.9, 123.0, 116.1, 115.4, 71.8, 56.5, 33.3, 21.6. ESI-MS m/z: 478.1 [M+H]⁺.

[0183] 实施例11 1-((4-(5-(3-溴-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A11)

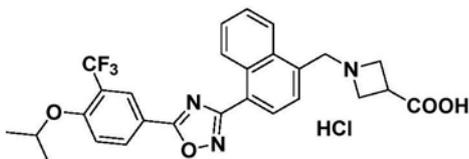


[0185] 化合物A11的合成方法和化合物A1类似,收率为72%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.06-9.01 (m, 1H), 8.44 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.36 (dd, J=10.5, 7.6Hz, 2H), 8.22 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.49-4.33 (m, 4H), 3.74-3.62 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.0Hz, 6H). ^{13}C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 173.9, 168.9, 158.3, 133.1, 132.0, 130.7, 129.8, 129.3, 128.4, 127.7, 126.7, 125.2, 117.0, 115.6, 113.1, 72.3, 56.4, 33.2, 22.1. ESI-MS m/z: 522.1 [M+H]⁺.

[0186] 实施例12 1-((4-(5-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-

1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A12)

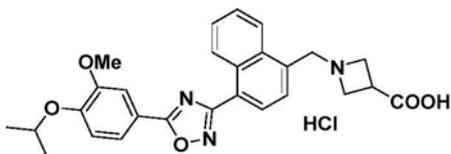
[0187]



[0188] 化合物A12的合成方法和化合物A1类似,收率为81%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.05 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.38 (dd, $J=14.9, 8.1$ Hz, 2H), 7.89-7.77 (m, 3H), 7.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 4H), 3.79-3.61 (m, 1H), 1.45 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 174.0, 168.9, 159.7, 134.6, 132.0, 130.7, 129.3, 128.4, 127.7, 127.4, 126.7, 125.2, 124.4, 122.6, 119.2, 119.0, 116.2, 115.5, 72.5, 56.4, 33.1, 22.0。ESI-MS m/z : 512.1 [M+H]⁺。

[0189] 实施例13 1-((4-(5-(4-异丙氧基-3-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A13)

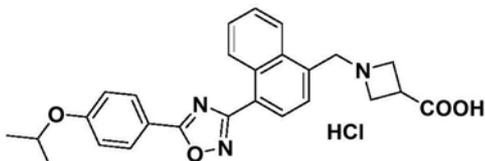
[0190]



[0191] 化合物A13的合成方法和化合物A1类似,收率为64%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.06-8.99 (m, 1H), 8.38 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.93-7.75 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.87-3.74 (m, 1H), 1.41 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。ESI-MS m/z : 474.1 [M+H]⁺。

[0192] 实施例14 1-((4-(5-(4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A14)

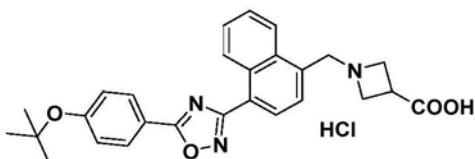
[0193]



[0194] 化合物A14的合成方法和化合物A1类似,收率为66%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.08-9.00 (m, 1H), 8.36 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.89-7.75 (m, 3H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.86-4.74 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 4H), 3.79-3.67 (m, 1H), 1.41 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 174.1, 167.7, 161.1, 130.9, 129.7, 129.6, 128.1, 127.4, 126.7, 125.8, 124.0, 115.7, 114.6, 69.4, 55.2, 31.9, 21.1。ESI-MS m/z : 444.1 [M+H]⁺。

[0195] 实施例15 1-((4-(5-(4-(叔-丁氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A15)

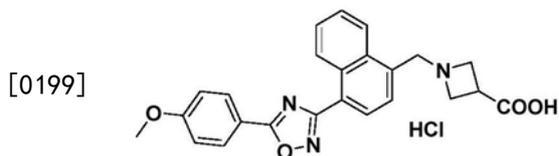
[0196]



[0197] 化合物A15的合成方法和化合物A1类似,收率为77%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ

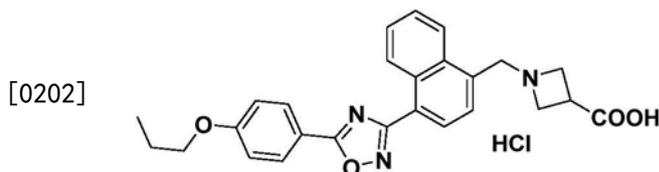
9.08-8.99 (m, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.89-7.76 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.50-4.37 (m, 4H), 3.79-3.67 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 174.6, 168.4, 160.1, 131.5, 130.3, 129.6, 128.6, 128.0, 127.3, 126.3, 124.6, 122.7, 117.1, 79.7, 55.7, 32.5, 28.5. ESI-MS m/z : 458.1 [M+H]⁺.

[0198] 实施例16 1-((4-(5-(4-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A16)



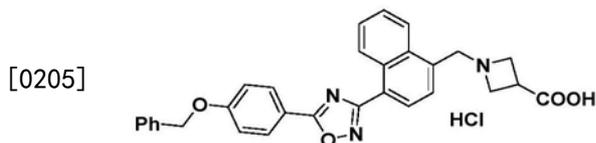
[0200] 化合物A16的合成方法和化合物A1类似,收率为72%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.03 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.39-8.33 (m, 2H), 8.25 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.21 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.43-4.28 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 1H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 174.1, 167.8, 162.7, 131.0, 129.7, 129.5, 128.1, 127.3, 126.6, 125.8, 124.1, 115.1, 114.5, 55.3, 55.2, 32.1. ESI-MS m/z : 416.1 [M+H]⁺.

[0201] 实施例17 1-((4-(5-(4-丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A17)



[0203] 化合物A17的合成方法和化合物A1类似,收率为68%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.06-9.01 (m, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.50-4.38 (m, 4H), 4.10 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.4Hz, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 175.1, 168.7, 163.2, 131.9, 130.7, 130.5, 129.0, 128.5, 127.9, 126.8, 125.4, 125.0, 115.9, 115.9, 70.0, 55.9, 32.8, 22.4, 10.8. ESI-MS m/z : 444.1 [M+H]⁺.

[0204] 实施例18 1-((4-(5-(4-(苄氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A18)

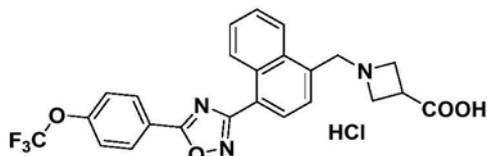


[0206] 化合物A18的合成方法和化合物A1类似,收率为65%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.40-8.32 (m, 2H), 8.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.51 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.47-4.35 (m, 4H), 3.74-3.64 (m, 1H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 175.1, 168.8, 162.8, 136.8, 131.9, 130.8, 130.6, 129.1, 129.0, 128.6, 128.3, 126.8, 125.0, 116.4, 116.3, 70.2, 56.3, 32.9. ESI-MS m/z : 492.1 [M+H]⁺.

[0207] 实施例19 1-((4-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲

基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A19)

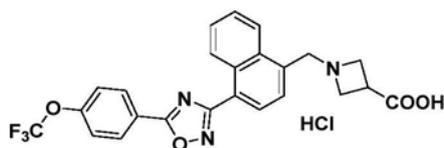
[0208]



[0209] 化合物A19的合成方法和化合物A1类似,收率为67%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.10-9.03 (m, 1H), 8.46-8.39 (m, 3H), 8.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 3H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.52-4.38 (m, 4H), 3.79-3.67 (m, 1H)。¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 173.2, 168.0, 151.1, 130.9, 130.1, 129.7, 128.2, 127.5, 126.9, 125.8, 124.0, 121.9, 121.3, 55.1, 31.8. ESI-MS m/z: 470.1 [M+H]⁺。

[0210] 实施例20 1-((4-(5-(4-异丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A20)

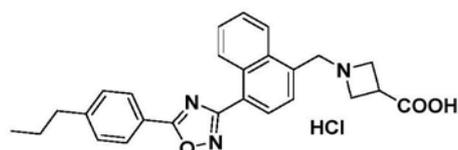
[0211]



[0212] 化合物A20的合成方法和化合物A1类似,收率为61%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.10-9.00 (m, 1H), 8.41-8.34 (m, 2H), 8.23 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.89-7.76 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.55-4.37 (m, 4H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.14-2.98 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.9Hz, 6H)。¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 175.3, 168.9, 154.9, 132.0, 130.7, 129.2, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 126.8, 125.1, 121.5, 56.2, 34.1, 33.0, 24.0. ESI-MS m/z: 428.1 [M+H]⁺。

[0213] 实施例21 1-((4-(5-(4-丙基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A21)

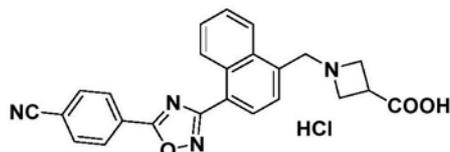
[0214]



[0215] 化合物A21的合成方法和化合物A1类似,收率为69%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.07-9.03 (m, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.90-7.77 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.51-4.39 (m, 4H), 3.80-3.67 (m, 1H), 2.76 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.4Hz, 3H)。¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 175.3, 168.8, 148.9, 131.9, 130.7, 130.1, 129.2, 128.5, 127.9, 126.8, 125.1, 121.3, 56.1, 37.7, 32.9, 24.2, 14.1. ESI-MS m/z: 428.1 [M+H]⁺。

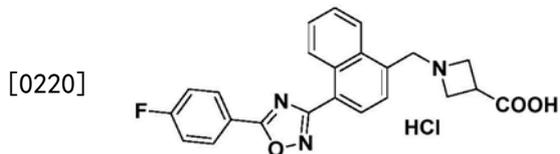
[0216] 实施例22 1-((4-(5-(4-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A22)

[0217]



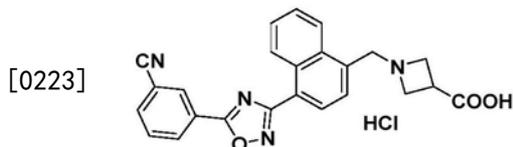
[0218] 化合物A22的合成方法和化合物A1类似,收率为65%。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.97-7.89 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (dd, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 3.16 (dd, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 2.98 (p, J=5.8Hz, 1H). ESI-MS m/z: 411.1 [M+H]⁺.

[0219] 实施例23 1-((4-(5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡丁啉-3-羧酸盐的合成(A23)



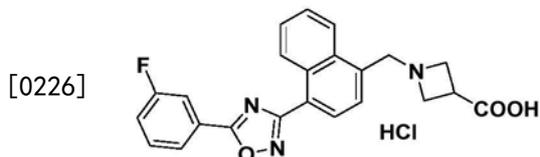
[0221] 化合物A23的合成方法和化合物A1类似,收率为66%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.07-9.01 (m, 1H), 8.41-8.32 (m, 4H), 7.88-7.75 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.44-4.30 (m, 4H), 3.68-3.57 (m, 1H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 174.3, 169.1, 167.3, 164.5, 132.1, 131.5, 131.4, 130.7, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 127.7, 127.4, 126.8, 126.6, 125.3, 125.0, 120.6, 117.5, 117.3, 56.8, 48.1, 33.5. ESI-MS m/z: 404.1 [M+H]⁺.

[0222] 实施例24 1-((4-(5-(3-氰基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡丁啉-3-羧酸盐的合成(A24)



[0224] 化合物A24的合成方法和化合物A1类似,收率为74%。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.97-7.90 (m, 3H), 7.85 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.78 (ddd, J=7.9, 1.9, 1.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (dd, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 3.16 (dd, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 2.98 (p, J=5.8Hz, 1H). ESI-MS m/z: 411.1 [M+H]⁺.

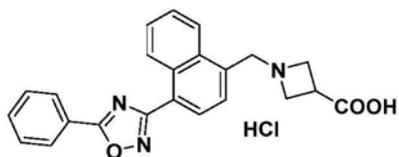
[0225] 实施例25 1-((4-(5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡丁啉-3-羧酸盐的合成(A25)



[0227] 化合物A25的合成方法和化合物A1类似,收率为78%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.08-9.03 (m, 1H), 8.41 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 8.15 (ddd, J=7.8, 1.6, 0.9Hz, 1H), 8.04 (ddd, J=9.1, 2.6, 1.5Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 3H), 7.72 (td, J=8.1, 5.5Hz, 1H), 7.51 (tdd, J=8.5, 2.7, 0.9Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.50-4.33 (m, 4H), 3.67 (p, J=8.5Hz, 1H). ESI-MS m/z: 404.1 [M+H]⁺.

[0228] 实施例26 1-((4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡丁啉-3-羧酸盐的合成(A26)

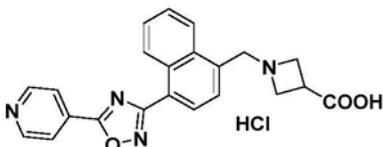
[0229]



[0230] 化合物A26的合成方法和化合物A1类似,收率为71%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.08-9.01 (m, 1H), 8.39 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 7.86-7.71 (m, 4H), 7.70-7.65 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.37-4.25 (m, 4H), 3.53 (p, $J=8.1$ Hz, 1H)。¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 175.1, 174.3, 169.1, 133.9, 132.2, 130.6, 130.1, 129.4, 128.5, 128.0, 127.1, 126.6, 126.3, 125.4, 123.9, 57.0, 33.9。ESI-MS m/z :386.1 [M+H]⁺。

[0231] 实施例27 1-((4-(5-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡咯啉-3-羧酸盐的合成(A27)

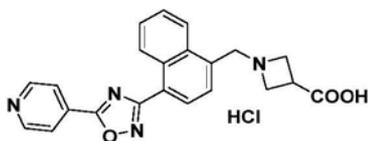
[0232]



[0233] 化合物A27的合成方法和化合物A1类似,收率为66%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.09-9.02 (m, 1H), 8.94-8.88 (m, 2H), 8.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.90-7.78 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.44-4.33 (m, 4H), 3.72-3.58 (m, 1H)。¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 173.7, 169.3, 151.7, 132.1, 130.9, 130.6, 129.4, 128.3, 127.5, 126.6, 125.3, 121.9, 56.7, 33.4。ESI-MS m/z :387.1 [M+H]⁺。

[0234] 实施例28 1-((4-(5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡咯啉-3-羧酸盐的合成(A28)

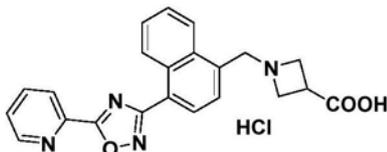
[0235]



[0236] 化合物A28的合成方法和化合物A1类似,收率为68%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.45 (dd, $J=2.2, 0.9$ Hz, 1H), 9.08-9.03 (m, 1H), 8.88 (dd, $J=4.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.70 (ddd, $J=8.0, 2.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.77-7.73 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.42-4.31 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 1H)。¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 173.5, 169.1, 154.2, 149.1, 136.2, 132.1, 130.6, 129.4, 129.2, 128.2, 127.7, 127.4, 126.8, 126.6, 125.3, 125.0, 120.5, 56.8, 48.1, 33.6。ESI-MS m/z :387.1 [M+H]⁺。

[0237] 实施例29 1-((4-(5-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡咯啉-3-羧酸盐的合成(A29)

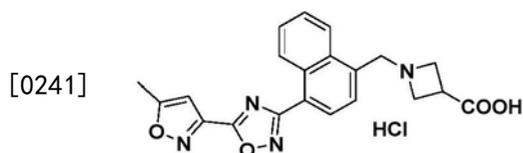
[0238]



[0239] 化合物A29的合成方法和化合物A1类似,收率为69%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.13-9.06 (m, 1H), 8.90-8.85 (m, 1H), 8.51-8.43 (m, 2H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 7.90-7.74 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 4.54-4.41 (m, 4H), 3.83-3.71 (m, 1H)。¹³C NMR (150MHz,

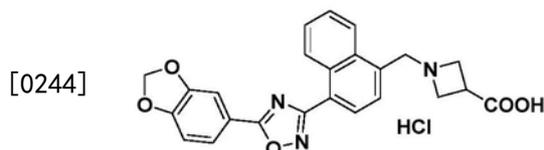
DMSO-d₆) δ174.3, 169.0, 151.2, 143.3, 138.7, 131.9, 130.7, 129.2, 128.6, 128.1, 128.0, 126.8, 125.2, 125.1, 56.0, 32.8. ESI-MS m/z: 387.1 [M+H]⁺.

[0240] 实施例30 1-((4-(5-(5-甲基异噻唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A30)



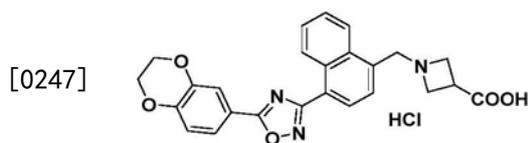
[0242] 化合物A30的合成方法和化合物A1类似,收率为71%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.08-9.00 (m, 1H), 8.44-8.33 (m, 2H), 7.90-7.76 (m, 3H), 6.95 (t, J=0.9Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.48-4.33 (m, 4H), 3.68 (p, J=8.4Hz, 1H), 2.64 (d, J=0.9Hz, 3H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ187.4, 172.4, 168.0, 166.7, 149.9, 140.1, 131.0, 129.6, 128.5, 127.5, 126.7, 125.6, 124.2, 101.6, 55.5, 32.2, 11.4. ESI-MS m/z: 391.1 [M+H]⁺.

[0243] 实施例31 1-((4-(5-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A31)



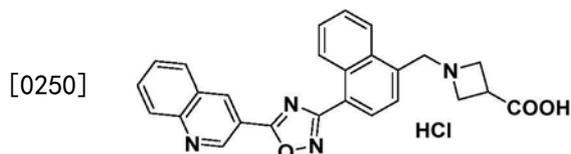
[0245] 化合物A31的合成方法和化合物A1类似,收率为71%。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.00-7.91 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.33 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.49 (dd, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 3.16 (dd, J=9.0, 5.8Hz, 2H), 2.98 (p, J=5.8Hz, 1H). ESI-MS m/z: 430.1 [M+H]⁺.

[0246] 实施例32 1-((4-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A32)



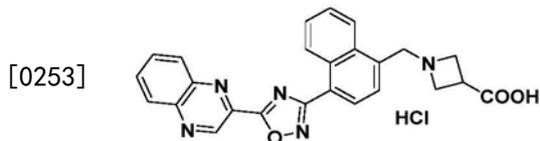
[0248] 化合物A32的合成方法和化合物A1类似,收率为64%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.03 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 7.87-7.75 (m, 5H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.50-4.34 (m, 8H), 3.81-3.70 (m, 1H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ174.9, 168.7, 148.5, 144.4, 131.9, 130.7, 129.1, 128.5, 127.9, 126.9, 125.0, 122.3, 118.8, 117.1, 116.6, 65.1, 64.6, 56.1, 32.8. ESI-MS m/z: 444.1 [M+H]⁺.

[0249] 实施例33 1-((4-(5-(喹啉-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A33)



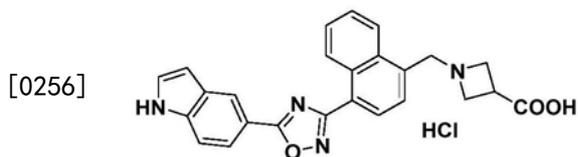
[0251] 化合物A33的合成方法和化合物A1类似,收率为74%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.15-9.09 (m, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.40-8.31 (m, 2H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.91-7.79 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 4.55-4.35 (m, 4H), 3.74 (q, J=8.5Hz, 1H)。¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 174.2, 169.2, 147.8, 143.4, 138.9, 132.0, 131.7, 130.7, 130.1, 129.6, 129.4, 129.3, 128.8, 128.5, 127.8, 126.8, 125.2, 121.2, 56.4, 33.1。ESI-MS m/z: 437.1 [M+H]⁺。

[0252] 实施例34 1-((4-(5-(喹啉-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A34)



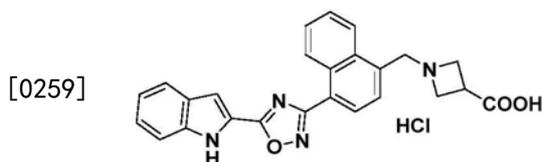
[0254] 化合物A34的合成方法和化合物A1类似,收率为69%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.82 (s, 1H), 9.19-9.09 (m, 1H), 8.51 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 8.31-8.25 (m, 1H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.95-7.81 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.57-4.40 (m, 4H), 3.88-3.72 (m, 1H)。¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 171.7, 168.2, 166.1, 144.0, 142.2, 140.4, 138.0, 132.4, 131.4, 131.1, 131.0, 129.6, 129.6, 129.4, 128.7, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 126.9, 126.8, 125.8, 125.7, 124.2, 124.1, 55.3, 46.8, 46.7, 32.0。ESI-MS m/z: 438.1 [M+H]⁺。

[0255] 实施例35 1-((4-(5-(1H-吡啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A35)



[0257] 化合物A35的合成方法和化合物A1类似,收率为62%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.04 (dd, J=7.3, 2.3Hz, 1H), 8.57 (dd, J=1.7, 0.7Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 8.04 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.44 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.70 (dd, J=3.2, 0.9Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.46-4.24 (m, 4H), 3.60 (p, J=8.4Hz, 1H)。¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 176.6, 168.9, 138.9, 132.1, 130.7, 129.1, 128.3, 128.0, 127.3, 126.7, 125.2, 121.8, 121.1, 114.6, 113.0, 103.2, 56.8, 33.6。ESI-MS m/z: 425.1 [M+H]⁺。

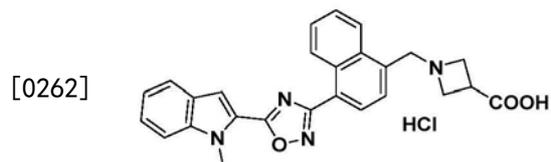
[0258] 实施例36 1-((4-(5-(1H-吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A36)



[0260] 化合物A6的合成方法和化合物A1类似,收率为55%。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.09-9.03 (m, 1H), 8.41 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.37 (dd, J=6.9, 2.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 4H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.44-4.28 (m, 4H), 3.64-3.54 (m, 1H)。¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 168.0, 166.5, 154.9,

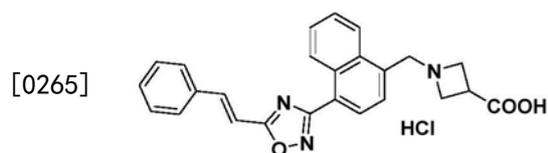
139.8, 131.1, 129.6, 128.5, 127.7, 127.1, 126.4, 126.3, 125.5, 124.3, 124.0, 122.7, 113.1, 111.7, 55.9, 32.7. ESI-MS m/z : 425.1 $[M+H]^+$.

[0261] 实施例37 1-((4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A37)



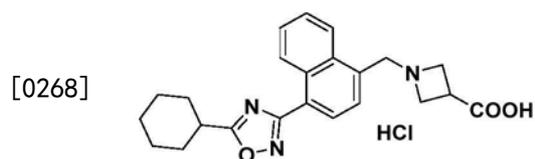
[0263] 化合物A37的合成方法和化合物A1类似,收率为61%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.12-9.06 (m, 1H), 8.43 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.36 (dd, $J=6.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.77 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.43-4.35 (m, 4H), 4.33 (s, 3H), 3.64 (p, $J=8.4\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6) δ 168.6, 167.6, 139.0, 131.1, 129.7, 128.4, 127.3, 126.5, 125.6, 124.8, 124.2, 122.0, 121.6, 120.4, 110.6, 108.3, 55.6, 32.3, 31.5. ESI-MS m/z : 439.1 $[M+H]^+$.

[0264] 实施例38 (E)-1-((4-(5-苯乙烯基-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A38)



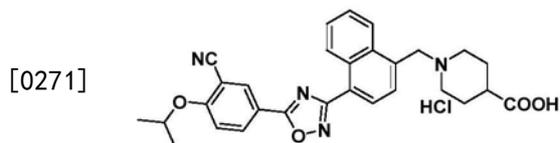
[0266] 化合物A38的合成方法和化合物A1类似,收率为66%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.04-8.96 (m, 1H), 8.40-8.27 (m, 2H), 8.04 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.73 (m, 5H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.36 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.45-4.31 (m, 3H), 3.64 (p, $J=8.5\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6) δ 175.1, 173.6, 168.8, 167.4, 143.5, 134.7, 132.1, 131.2, 130.6, 129.5, 129.1, 128.9, 128.1, 127.3, 126.8, 126.6, 125.2, 110.7, 56.7, 48.1, 33.6. ESI-MS m/z : 412.1 $[M+H]^+$.

[0267] 实施例39 1-((4-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡啶-3-羧酸盐的合成(A39)



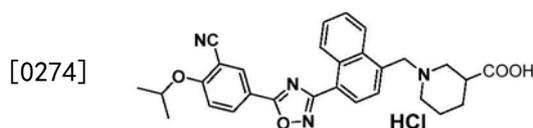
[0269] 化合物A39的合成方法和化合物A1类似,收率为81%。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.98-8.92 (m, 1H), 8.34 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.73 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.51-4.33 (m, 4H), 3.72 (p, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.07 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 1H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO- d_6) δ 182.7, 168.0, 131.9, 130.6, 129.0, 128.4, 127.7, 126.7, 125.0, 56.2, 35.7, 32.9, 30.2, 25.6, 25.2. ESI-MS m/z : 392.1 $[M+H]^+$.

[0270] 实施例40 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-4-羧酸盐的合成(A40)



[0272] 化合物A40的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.24 (dd, $J=7.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.35 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.16 (dt, $J=12.4, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.88 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.33 (dt, $J=12.5, 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.98 (dq, $J=14.1, 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.36 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 178.14, 172.69, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.57, 128.91, 127.75, 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 58.88, 50.85, 40.41, 28.26, 21.93. ESI-MS m/z : 497.2 [M+H]⁺.

[0273] 实施例41 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸盐的合成 (A41)



[0275] 化合物A41的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, $J=7.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J=7.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=7.5, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.38 (t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.78 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.15 (dq, $J=12.3, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.65 (dd, $J=12.4, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.53 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.27 (ddt, $J=29.0, 12.4, 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.36 (dd, $J=24.9, 6.8\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR ((125MHz, DMSO-d₆) δ 174.94, 172.69, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 58.90, 55.40, 49.52, 41.86, 25.14, 22.81, 21.93. ESI-MS m/z : 497.2 [M+H]⁺.

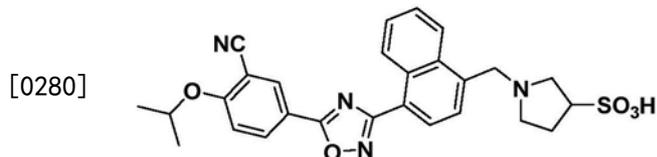
[0276] 实施例42 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3,4-羧酸盐的合成 (A42)



[0278] 化合物A42的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.26 (dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=7.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.46 (td, $J=7.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.44 (dq, $J=13.6, 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.76 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.36 (dd, $J=25.1, 6.8\text{Hz}$, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 178.27, 176.57, 172.69, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.57 (d, $J=12.4\text{Hz}$), 128.91, 127.75 (d, $J=16.2\text{Hz}$), 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86,

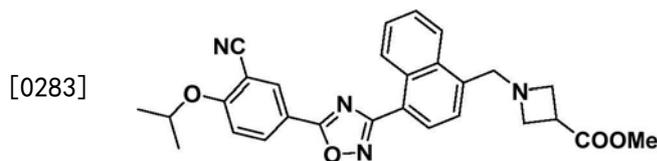
58.90, 53.78, 53.20, 42.81, 27.48, 21.93. ESI-MS m/z : 541.2[M+H]⁺.

[0279] 实施例43 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)吡咯烷-3-磺酸的合成 (A43)



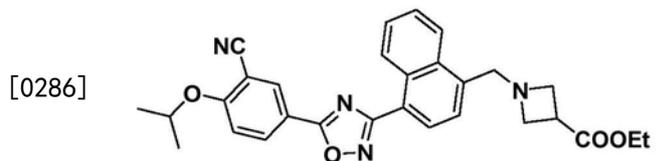
[0281] 化合物A43的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=7.5, 2.8$ Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 3.76 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J=9.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.10 (ddt, $J=16.9, 14.0, 7.0$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J=9.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.46 (dq, $J=12.8, 7.0$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J=9.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.15 (dq, $J=12.9, 7.0$ Hz, 1H), 1.36 (dd, $J=25.1, 6.8$ Hz, 6H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.57 (d, $J=12.4$ Hz), 128.91, 127.75 (d, $J=16.2$ Hz), 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 67.47, 59.06, 56.90, 52.53, 28.58, 21.93. ESI-MS m/z : 519.2[M+H]⁺.

[0282] 实施例44 甲基1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸酯的合成 (A44)



[0284] 化合物A44的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=7.5, 4.4$ Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.43 (h, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=11.1, 6.9$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.23 (dd, $J=11.1, 6.9$ Hz, 2H), 3.14 (p, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 173.55, 172.69, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.57 (d, $J=12.4$ Hz), 128.91, 127.75 (d, $J=16.2$ Hz), 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 57.90, 51.81, 43.42, 42.29, 21.93. ESI-MS m/z : 483.2[M+H]⁺.

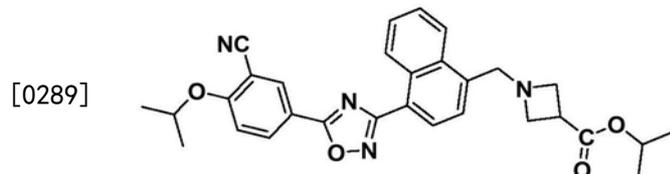
[0285] 实施例45 乙基1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸酯的合成 (A45)



[0287] 化合物A45的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, $J=7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=7.5, 4.4$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.43 (hept, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.82 (dd, $J=10.8, 6.7$ Hz,

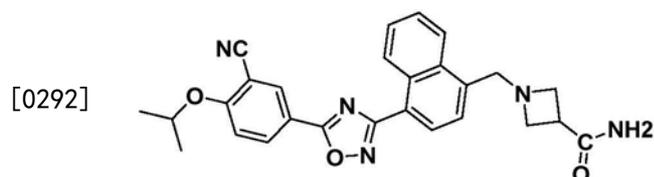
2H), 3.39 (s, 2H), 3.26-3.11 (m, 3H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.23 (t, J=5.9Hz, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 172.53, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.57 (d, J=12.4Hz), 128.91, 127.75 (d, J=16.2Hz), 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 60.82, 57.90, 43.42, 42.31, 21.93, 14.26. ESI-MS m/z: 497.2[M+H]⁺.

[0288] 实施例46 异丙基1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸酯的合成(A46)



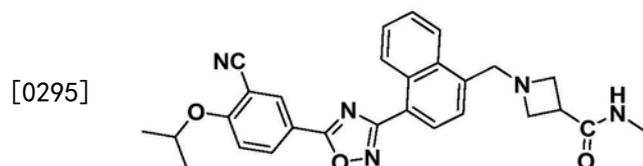
[0290] 化合物A46的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.65 (dd, J=9.6, 7.4Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.32 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 5.04 (hept, J=6.8Hz, 1H), 4.43 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.8, 6.7Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.27-3.12 (m, 3H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.23 (d, J=6.9Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 170.80, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 67.81, 57.90, 43.42, 42.42, 21.93, 21.90. ESI-MS m/z: 511.2[M+H]⁺.

[0291] 实施例47 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酰胺的合成(A47)



[0293] 化合物A47的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 8.01 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.43 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.77 (dd, J=11.1, 6.9Hz, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.24 (dd, J=11.1, 7.0Hz, 2H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.67 (d, J=4.7Hz), 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.57 (d, J=12.4Hz), 128.91, 127.75 (d, J=16.2Hz), 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 57.90, 47.45, 41.10, 21.93. ESI-MS m/z: 468.2[M+H]⁺.

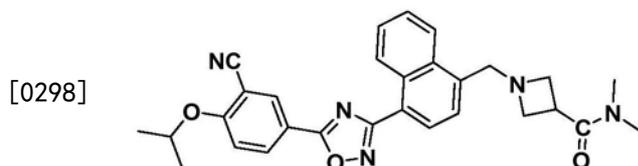
[0294] 实施例48 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺的合成(A48)



[0296] 化合物A48的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25

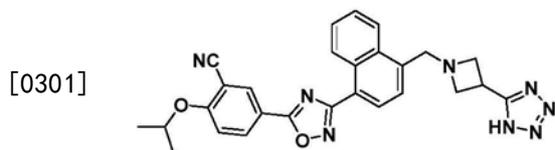
(dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 8.01 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.5, 5.5Hz, 2H), 7.52 (td, J=7.7, 7.2, 1.8Hz, 2H), 7.46 (td, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.43 (hept, J=6.8Hz, 1H), 3.76 (dd, J=11.1, 7.0Hz, 2H), 3.44 (p, J=7.0Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.24 (dd, J=11.1, 7.0Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 172.45, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 57.90, 46.88, 41.89, 26.32, 21.93. ESI-MS m/z: 482.2 [M+H]⁺.

[0297] 实施例49 1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺的合成 (A49)



[0299] 化合物A49的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.46 (td, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 4.44 (hept, J=6.8Hz, 1H), 3.80 (dd, J=11.1, 7.0Hz, 2H), 3.61 (p, J=6.9Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.22 (dd, J=11.1, 6.9Hz, 2H), 3.04 (s, 6H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 173.60, 172.69, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.57 (d, J=12.4Hz), 128.91, 127.75 (d, J=16.2Hz), 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 57.90, 46.35, 42.85, 35.58, 21.93. ESI-MS m/z: 496.2 [M+H]⁺.

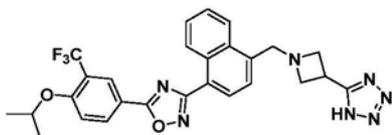
[0300] 实施例50 5-(3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-1,2,4-恶二唑-5-基)-2-异丙氧基苯甲腈的合成 (A50)



[0302] 化合物A50的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.26 (dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 8.02 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.47 (td, J=7.4, 1.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 4.43 (h, J=6.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H), 3.78 (p, J=7.0Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.20 (dd, J=11.1, 6.9Hz, 2H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 166.15, 159.05, 144.67, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 57.90, 46.90, 37.35, 21.93. ESI-MS m/z: 493.2 [M+H]⁺.

[0303] 实施例51 3-(4-((3-(1H-四唑-5-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(4-异丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-恶二唑的合成 (A51)

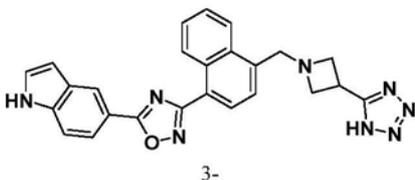
[0304]



[0305] 化合物A51的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.27 (dd, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 8.02 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.24 (dd, J=2.0, 1.0Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 4.43 (h, J=6.9Hz, 1H), 3.93 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H), 3.78 (p, J=7.0Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.20 (dd, J=11.2, 6.9Hz, 2H), 1.35 (d, J=6.9Hz, 6H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 166.15, 154.72, 144.67, 132.69, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 126.67, 126.64, 125.87, 125.40, 125.31, 124.41, 123.72, 121.65, 121.40, 115.12, 115.10, 115.09, 72.86, 57.90, 46.90, 37.35, 21.93. ESI-MS m/z: 536.2[M+H]⁺.

[0306] 实施例52 3-(4-((3-(1H-四唑-5-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-吡啶-5-基)-1,2,4-恶二唑的合成 (A52)

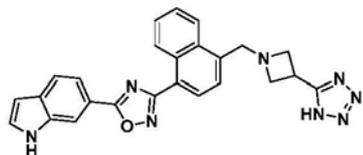
[0307]



[0308] 化合物A52的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 9.83 (s, 1H), 8.31 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.60 (t, J=1.6Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.46 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.66 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 5.47 (p, J=7.0Hz, 1H), 4.02 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 166.15, 142.71, 139.91, 132.00, 131.05, 129.57 (d, J=12.4Hz), 128.91, 127.99-127.58 (m), 127.00 (d, J=7.6Hz), 125.80, 125.31, 124.78, 124.41, 122.29, 112.56, 102.91, 57.90, 53.88, 50.83. ESI-MS m/z: 449.2[M+H]⁺.

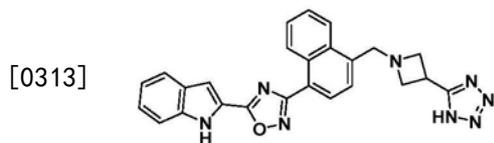
[0309] 实施例53 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-吡啶-6-基)-1,2,4-恶二唑的合成 (A53)

[0310]



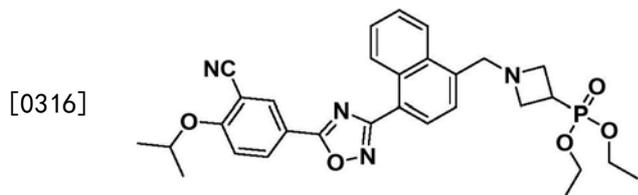
[0311] 化合物A53的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 9.83 (s, 1H), 8.30 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.80 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.47 (td, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.56 (dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 5.48 (p, J=7.0Hz, 1H), 4.02 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.28 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 166.15, 142.71, 135.24, 132.00, 131.05, 129.57 (d, J=12.4Hz), 128.91, 128.65, 127.74 (d, J=15.3Hz), 127.03, 125.31, 125.04, 124.41, 121.84 (d, J=7.7Hz), 112.61, 102.70, 57.90, 53.88, 50.83. ESI-MS m/z: 449.2[M+H]⁺.

[0312] 实施例54 3-(4-((3-(1H-四唑-1-基)壬二酸-1-基)甲基)萘-1-基)-5-(1H-吡咯-2-基)-1,2,4-恶二唑的合成(A54)



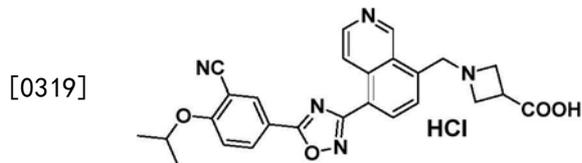
[0314] 化合物A54的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 9.83 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.30 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 8.01 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.74 (dt, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.4, 2.2Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.47 (td, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.00 (td, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 5.48 (p, J=7.1Hz, 1H), 4.02 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.28 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 167.59, 166.52, 142.71, 136.46, 132.00, 131.05, 129.57 (d, J=12.4Hz), 128.91, 128.46, 127.75 (d, J=16.2Hz), 127.03, 125.31, 124.41, 122.50, 121.37 (d, J=13.3Hz), 116.68, 111.94, 107.96, 57.90, 53.88, 50.83. ESI-MS m/z: 449.2[M+H]⁺.

[0315] 实施例55 二乙基(1-((4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-基)磷酸酯的合成(A55)



[0317] 化合物A55的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.89 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.3, 7.5Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.52 (td, J=7.4, 1.7Hz, 1H), 7.46 (td, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 4.43 (hept, J=6.8Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 6H), 3.39 (s, 2H), 3.19 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H), 2.52 (dp, J=11.4, 7.0Hz, 1H), 1.39-1.28 (m, 12H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 172.69, 166.15, 159.05, 134.27, 132.00, 131.29, 131.05, 129.57 (d, J=12.4Hz), 128.91, 127.75 (d, J=16.2Hz), 127.03, 125.31, 124.41, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 62.14 (d, J=5.7Hz), 57.90 (d, J=3.8Hz), 47.33 (d, J=6.7Hz), 21.93, 16.52 (d, J=5.7Hz). ESI-MS m/z: 561.2[M+H]⁺.

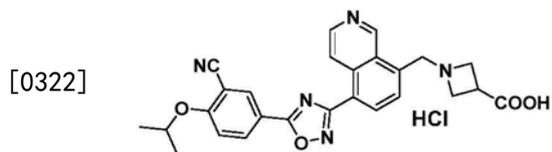
[0318] 实施例56 1-(5-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)喹啉-8-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成(A56)



[0320] 化合物A56的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 9.00 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 8.32 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.56 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.43 (hept, J=6.8Hz, 1H), 3.78 (dd, J=11.1, 6.9Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.25 (dd, J=11.1,

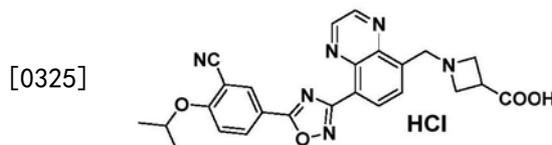
6.9Hz, 2H), 3.14 (p, J=6.9Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 172.69, 166.15, 159.05, 149.66, 137.44, 134.27, 133.09, 132.93, 132.29, 131.29, 129.17, 128.00, 127.54, 123.60, 122.49, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 57.07, 42.88, 21.93. ESI-MS m/z: 470.2 [M+H]⁺.

[0321] 实施例57 1-((5-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)喹啉-8-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成 (A57)



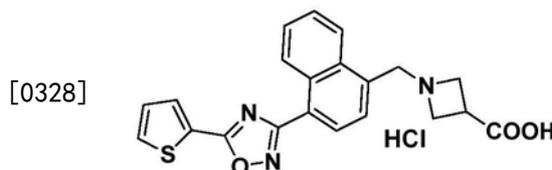
[0323] 化合物A57的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 9.27 (s, 1H), 8.61 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.42 (h, J=6.9Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H), 2.95 (s, 2H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 172.69, 166.15, 159.05, 147.57, 146.61, 134.27, 131.73, 131.41, 131.29, 130.22, 130.09, 128.35, 123.60, 118.14, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 57.90, 42.88, 42.82, 21.93. ESI-MS m/z: 470.2 [M+H]⁺.

[0324] 实施例58 1-((8-(5-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)喹啉-5-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成 (A58)



[0326] 化合物A58的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 9.06-8.98 (m, 2H), 7.85 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.43 (hept, J=6.8Hz, 1H), 3.80 (dd, J=10.8, 6.6Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.26-3.12 (m, 3H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 172.69, 168.74, 159.05, 139.75, 139.30, 137.09, 134.27, 131.29, 131.22, 128.47, 128.04, 124.57, 123.60, 115.46, 113.72, 105.66, 72.86, 57.07, 42.88, 42.82, 21.93. ESI-MS m/z: 471.2 [M+H]⁺.

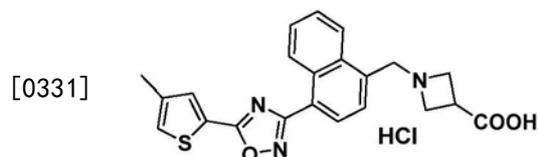
[0327] 实施例59 1-((4-(5-(噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成 (A59)



[0329] 化合物A59的合成方法和化合物A1类似。 ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.71 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 4H), 7.26 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 166.52, 166.11, 133.15,

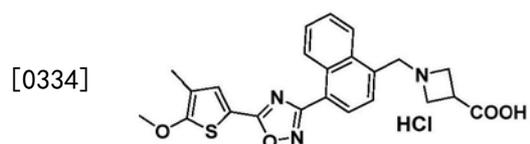
132.00, 131.57, 131.05, 129.62, 129.52, 128.95, 128.91, 127.81, 127.73, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 57.90, 42.88, 42.82. ESI-MS m/z : 392.1 $[M+H]^+$.

[0330] 实施例60 1-(4-(5-(4-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成(A60)



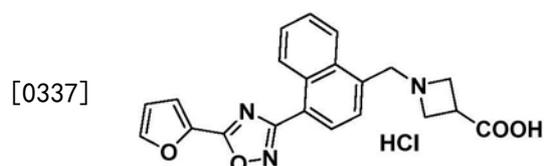
[0332] 化合物A60的合成方法和化合物A1类似。 1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 4H), 7.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 166.52, 166.13, 138.12, 133.54, 132.00, 131.05, 129.79, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 115.40, 57.90, 42.88, 42.82, 15.39. ESI-MS m/z : 406.1 $[M+H]^+$.

[0333] 实施例61 1-(4-(5-(5-甲氧基-4-甲基噻吩-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成(A61)



[0335] 化合物A61的合成方法和化合物A1类似。 1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (dd, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.45 (td, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.87-3.77 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.20 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.21 (s, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 166.52, 166.20, 164.76, 136.28, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 105.79, 100.40, 58.07, 57.90, 42.88, 42.82, 12.45. ESI-MS m/z : 436.1 $[M+H]^+$.

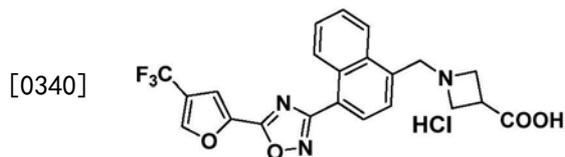
[0336] 实施例62 1-((4-(5-(呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成(A62)



[0338] 化合物A62的合成方法和化合物A1类似。 1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.24 (dd, $J=7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H), 6.93 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 167.71, 166.52, 147.75, 141.74, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 117.03, 112.90, 57.90, 42.88, 42.82. ESI-MS m/z : 376.1 $[M+H]^+$.

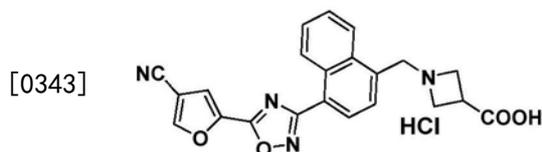
[0339] 实施例63 1-(4-(5-(4-(三氟甲基)呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲

基) 壬二酸-3-羧酸盐的合成 (A63)



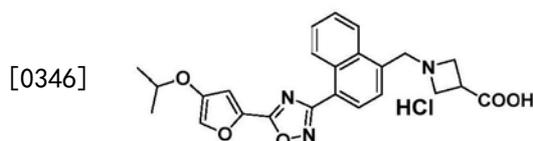
[0341] 化合物A63的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.23 (dd, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.45 (td, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 6.98 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 167.83, 166.52, 140.16, 140.14, 137.23, 137.20, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 125.14, 124.89, 124.41, 122.84, 122.81, 119.53, 117.39, 57.90, 42.88, 42.82. ESI-MS m/z: 444.1 [M+H]⁺.

[0342] 实施例64 1-(4-(5-(4-氰基呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成 (A64)



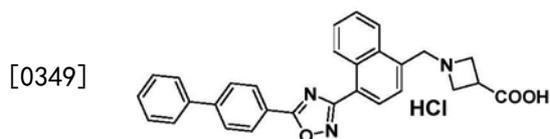
[0344] 化合物A64的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.25-8.17 (m, 2H), 7.95 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.51 (td, J=7.5, 2.0Hz, 2H), 7.45 (td, J=7.4, 1.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 167.83, 166.52, 147.02, 142.97, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.49, 124.41, 113.54, 96.69, 57.90, 42.88, 42.82. ESI-MS m/z: 401.1 [M+H]⁺.

[0345] 实施例65 1-(4-(5-(4-异丙氧基呋喃-2-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成 (A65)



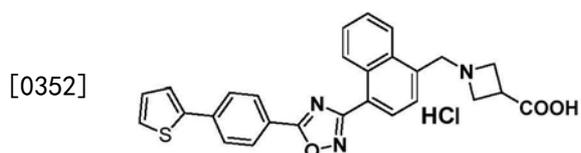
[0347] 化合物A65的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ 8.24 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.92 (dd, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.50 (td, J=7.4, 1.5Hz, 2H), 7.44 (td, J=7.4, 1.7Hz, 1H), 6.73 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.45 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H), 1.34 (d, J=6.9Hz, 6H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ 177.47, 167.83, 166.52, 152.80, 137.02, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 119.72, 112.38, 70.83, 57.90, 42.88, 42.82, 22.03. ESI-MS m/z: 434.2 [M+H]⁺.

[0348] 实施例66 1-((4-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成 (A66)



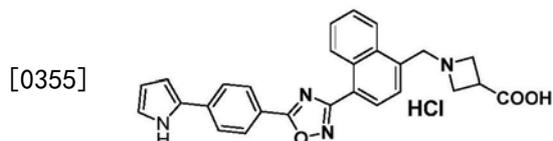
[0350] 化合物A66的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ8.29 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.98 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.57 (s, 4H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.33 (ddt, J=7.4, 5.9, 2.0Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d6) δ177.47, 173.12, 166.15, 144.42, 139.22, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 128.86, 127.81, 127.71, 127.68, 127.03, 126.99, 126.35, 125.67, 125.31, 124.41, 57.90, 42.88, 42.82. ESI-MS m/z: 462.2 [M+H]⁺.

[0351] 实施例67 1-(4-(5-(4-(噁吩-2-基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸盐的合成 (A67)



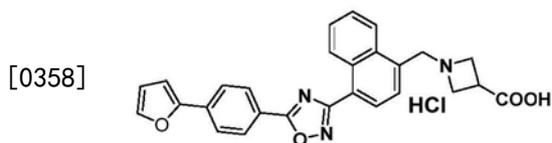
[0353] 化合物A67的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ8.29 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.5, 2.6Hz, 3H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.53 (td, J=7.5, 1.6Hz, 3H), 7.46 (td, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.93 (dd, J=10.9, 6.6Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.44-3.30 (m, 3H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d6) δ177.47, 173.12, 166.15, 143.09, 137.84, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 126.75, 126.64, 125.91, 125.42, 125.31, 124.62, 124.41, 57.90, 42.88. ESI-MS m/z: 468.1 [M+H]⁺.

[0354] 实施例68 1-(4-(5-(4-(1H-吡咯-2-基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸盐的合成 (A68)



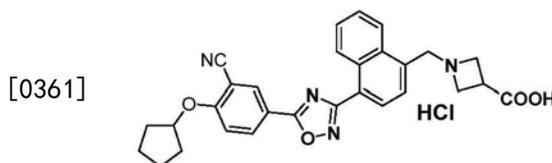
[0356] 化合物A68的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ8.64 (s, 1H), 8.29 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.65 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 6.90 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 6.55 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 6.33 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.24-3.12 (m, 3H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d6) δ177.47, 173.12, 166.15, 132.92, 132.00, 130.34, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 126.97, 125.83, 125.31, 124.41, 124.18, 120.05, 111.35, 107.64, 57.90, 42.88, 42.82. ESI-MS m/z: 451.2 [M+H]⁺.

[0357] 实施例69 1-(4-(5-(4-(咪喃-2-基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)哌啶-3-羧酸盐的合成 (A69)



[0359] 化合物A69的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ8.29 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.98 (dd, J=7.4, 1.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 7.3Hz, 3H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.46 (td, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 6.61 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.92 (dd, J=11.0, 6.8Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.38 (dd, J=11.1, 6.9Hz, 2H), 3.31 (p, J=6.8Hz, 1H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ177.47, 173.12, 166.15, 152.87, 142.41, 134.11, 132.00, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 126.79, 125.37, 125.31, 125.23, 124.41, 109.76, 107.76, 57.90, 42.88. ESI-MS m/z: 452.2 [M+H]⁺.

[0360] 实施例70 1-(4-(5-(3-氰基-4-(环戊氧基)苯基)-1,2,4-恶二唑-3-基)萘-1-基)甲基)壬二酸-3-羧酸盐的合成 (A70)



[0362] 化合物A70的合成方法和化合物A1类似。¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ8.26 (dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.53 (td, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 3H), 1.96-1.79 (m, 6H), 1.60 (tdd, J=11.0, 5.2, 1.9Hz, 2H). ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ177.47, 172.69, 166.15, 159.08, 134.08, 132.00, 131.11, 131.05, 129.62, 129.52, 128.91, 127.81, 127.68, 127.03, 125.31, 124.41, 123.28, 115.46, 114.09, 105.53, 81.35, 57.90, 42.88, 32.83, 23.82. ESI-MS m/z: 495.2 [M+H]⁺.

[0363] 药理活性实验实施例

[0364] 实验实施例1: 化合物对S1P受体激动活性测试

[0365] 仪器: FLIPR™ TETRA (Molecular Device)。

[0366] 实验材料: GenScript自主构建的CHO-K1/Gα15/EDG1细胞。

[0367] 样品处理: 实验前, 使用GPCR稀释缓冲液进行稀释, 以配制相应浓度的工作液。

[0368] 实验方法: 稳定表达EDG1受体的CHO-K1/Gα15/EDG1细胞培养于10cm培养皿中, 在37°C/5%CO₂培养箱中培养, 当细胞汇合度达到80%-85%时, 进行消化处理, 将收集到的细胞悬液, 将细胞以适宜密度接种到384微孔板, 然后放入37°C/5%CO₂培养箱中继续培养至少18小时后用于实验。18-20个小时后取出细胞培养板, 加入染料工作液, 然后将细胞板放到FLIPR™ TETRA内, 运行激动模式检测程序, 仪器总体检测时间为120秒, 在第21秒时将阳性激动剂工作液加入到细胞培养板内。将装有阳性拮抗剂工作液的384微孔板, 细胞板和枪头盒放到FLIPR™ TETRA内, 运行拮抗模式检测程序, 仪器总体检测时间为120秒, 在第21秒时

将阳性拮抗剂工作液加入到细胞培养板内。

[0369] 数据处理:通过ScreenWorks (version 3.1) 获得原始数据以*FMD文件保存在金斯瑞计算机网络系统中。数据采集和分析使用Excel和GraphPad Prism 6软件程序。对于每个检测孔而言,以1到20秒的平均荧光强度值作为基线,21到120秒的最大荧光强度值减去21到120秒的最小荧光强度值即为相对荧光强度值(Δ RFU),根据该数值并依据以下方程可计算出激活或抑制百分比。

[0370] $\% \text{ 激活率} = (\Delta \text{RFUCompound} - \Delta \text{RFUBackground}) / (\Delta \text{RFUAgonist control} - \Delta \text{RFUBackground}) \times 100\%$

[0371] 使用GraphPad Prism 6用四参数方程对数据进行分析,从而计算出EC50和IC50值。四参数方程如下: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50}/\text{IC50} - X) * \text{HillSlope}))}$, X是浓度的Log值,Y是抑制率。

[0372] 实验结果:

| 化合物 | S1PR ₁ EC ₅₀ | S1PR ₃ EC ₅₀ |
|----------|------------------------------------|------------------------------------|
| Siponmod | 547.0 nM | >10 μ M |

| | | | |
|--------|----------|--------------|--------------|
| | Ozanimod | 222.0 nM | >10 μ M |
| | FTY720-P | 39.3 nM | 4.52 μ M |
| | A1 | 48.0 nM | >10 μ M |
| | A10 | 698.9 nM | >10 μ M |
| | A11 | 1366.0 nM | >10 μ M |
| | A12 | 358.0 nM | >10 μ M |
| | A13 | 1549.0 nM | >10 μ M |
| | A14 | 1668.0 nM | >10 μ M |
| | A15 | 1231.0 nM | >10 μ M |
| | A16 | 1169.0 nM | >10 μ M |
| | A17 | > 10 μ M | >10 μ M |
| | A18 | > 10 μ M | >10 μ M |
| | A19 | 1125.0 nM | >10 μ M |
| | A20 | 1049.0 nM | >10 μ M |
| | A21 | 1273.0 nM | >10 μ M |
| | A22 | 1127.0 nM | >10 μ M |
| [0374] | A23 | 1960.0 nM | >10 μ M |
| | A24 | 684.8 nM | >10 μ M |
| | A25 | 1057.0 nM | >10 μ M |
| | A26 | 749.2 nM | >10 μ M |
| | A27 | > 10 μ M | >10 μ M |
| | A28 | 1182.0 nM | >10 μ M |
| | A29 | 992.5 nM | >10 μ M |
| | A30 | 122.9 nM | >10 μ M |
| | A31 | 1300.0 nM | >10 μ M |
| | A32 | 617.0 nM | >10 μ M |
| | A33 | 932.6 nM | >10 μ M |
| | A34 | 739.4 nM | >10 μ M |
| | A35 | 1960.0 nM | >10 μ M |
| | A36 | 1108.0 nM | >10 μ M |
| | A37 | > 10 μ M | >10 μ M |
| | A38 | 1425.0 nM | >10 μ M |
| | A39 | 830.6 nM | >10 μ M |

[0375] 实验实施例2:化合物A1的亚型选择性研究

[0376] 采用实验实施例1中所述的方法,对于不同亚型的S1P受体选择性进行测试。结果显示,化合物A1对不同亚型具有良好的选择性,特别是针对S1P₁和S1P₅亚型具有非常好的选择性,具体如下表所示。

| 化合物 | S1P ₁ | S1P ₂ | S1P ₃ | S1P ₄ | S1P ₅ |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | EC ₅₀ (nM) |
| [0377] | | | | | |

| | | | | | | |
|--------|----------|-----|--------|--------|--------|-------|
| | A1 | 48 | >10000 | >10000 | >10000 | 120 |
| [0378] | Siponmod | 547 | >10000 | >1000 | 750 | 0.98 |
| | Ozanimod | 222 | >10000 | 2618 | >10000 | 10.66 |

[0379] 实验实施例3:化合物A1小鼠体内药代动力学的初步评估

[0380] 给药方案

[0381] CD-1小鼠9只,雄性,体重20-26g,随机分成3组,每组3只。按照如下方案分别灌胃、静脉和腹腔给予受试化合物。

[0382] 试验前禁食12h,自由饮水。给药后2h统一进食。

[0383] 每个时间点3只动物,分组及采血时间点见下表。

| 组别 | 药物名称 | 给药方式 | 给药剂量 (mg/Kg) | 给药体积 (mL/Kg) | 采样时间(h) |
|----|------|------|--------------|--------------|--------------------------------|
| 1 | A1 | 灌胃 | 20 | 10 | 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24h |
| 2 | | 静脉 | 2 | 5 | 0.05, 0.25, 0.75, 2, 4, 8, 24h |
| 3 | | 腹腔 | 20 | 5 | 0.05, 0.25, 0.75, 2, 4, 8, 24h |

[0385] 灌胃给药溶液以DMSO/0.5%HPMC (5/95, v/v) 配制到最终浓度。静脉和腹腔给药,以DMSO/PEG300/EtOH/NaCl (5/40/5/50, v/v/v) 配制。给药溶液留样(分别在给药前及给药后,取50 μ L药液与50 μ L DMSO混匀)待测。

[0386] 按上述给药剂量给予药物,记录给药时间,并在以上设定的时间点经小鼠股脉丛取血20 μ L,置肝素化试管中。立即11000rpm离心5min。立即准确吸取10 μ L血浆于预先加好100 μ L的PK-IS溶液(以甲醇:乙腈(1:1, v/v) 配制)的离心管中,混匀,冻存于-20 $^{\circ}$ C待测。

[0387] 我们对化合物A1进行了药代动力学研究。化合物A1口服暴露量5071h*ng/mL,静脉注射给药暴露量806h*ng/mL,腹腔注射给药暴露量7975h*ng/mL。主要药代数据见下表。

[0388] 腹腔内给予20mg/kg A1后小鼠血浆内A1药物的浓度 (ng/mL)

| Time(h) | 1 | 2 | 3 | Mean | SD |
|---------|------|------|------|------|------|
| 0.25 | 1095 | 1070 | 3041 | 1735 | 1131 |
| 0.50 | 1574 | 1388 | 3514 | 2159 | 1177 |
| 1.00 | 1914 | 1843 | 4055 | 2604 | 1257 |
| 2.00 | 571 | 1318 | 1662 | 1184 | 558 |
| 4.00 | 146 | 215 | 65.0 | 142 | 75 |
| 8.00 | 25.8 | 36.4 | 11.5 | 24.6 | 12.5 |
| 24.0 | 4.80 | 3.80 | 3.80 | 4.13 | 0.58 |

[0390] BLQ: Below LLOQ (LLOQ=0.3ng/mL)

[0391] 口服给予2mg/kg A1后小鼠血浆内A1药物的浓度 (ng/mL)

| Time(h) | 4 | 5 | 6 | Mean | SD |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0.05 | 1786 | 1521 | 2513 | 1940 | 514 |
| 0.25 | 1041 | 572 | 1021 | 878 | 265 |
| 0.75 | 178 | 113 | 216 | 169 | 52 |
| 2.00 | 49.2 | 39.5 | 60.6 | 49.8 | 10.6 |
| 4.00 | 8.60 | 11.5 | 5.20 | 8.43 | 3.15 |
| 8.00 | 8.70 | 2.10 | 1.10 | 3.97 | 4.13 |
| 24.0 | 0.500 | 0.800 | 0.500 | 0.600 | 0.173 |

[0393] BLQ:Below LLOQ (LLOQ=0.3ng/mL)

[0394] 腹腔注射给予20mg/kg A1后小鼠血浆内A1药物的浓度 (ng/mL)

| Time(h) | 4 | 5 | 6 | Mean | SD |
|---------|------|------|------|------|------|
| 0.05 | 1105 | 473 | 715 | 764 | 318 |
| 0.25 | 1168 | 827 | 1507 | 1168 | 340 |
| 0.75 | 1206 | 1534 | 3318 | 2019 | 1136 |
| 2.00 | 516 | 1443 | 4405 | 2122 | 2031 |
| 4.00 | 376 | 201 | 535 | 370 | 167 |
| 8.00 | 273 | 78.2 | 119 | 157 | 102 |
| 24.0 | 86.9 | 26.5 | 35.0 | 49.5 | 32.7 |

[0396] BLQ:Below LLOQ (LLOQ=0.3ng/mL)

[0397] 实验实施例4:化合物A1 (DC411151) 大鼠体内药代动力学的初步评估

[0398] 试验设计-大鼠

| 组别 | 动物号 | 给药化合物 | 给药途径 | 给药剂量 (mg/kg) | 给药体积 (mL/kg) |
|----|-----|----------|------|-----------------|-----------------|
| 1 | 1-3 | DC411151 | 静脉 | 2 | 5 |
| 2 | 4-6 | DC411151 | 灌胃 | 20 | 10 |

[0400] 试验前禁食12h,自由饮水.给药后4h统一进食。

[0401] 药物配制:

[0402] 药物先用DMSO和Tween80溶解,再加放生理盐水,最终浓度为1%DMSO,2%Tween,97%生理盐水。

[0403] 静脉给药以DMSO/HS15/生理盐水(10/10/80,v/v/v)配制。

[0404] 样品采集:大鼠

[0405] 给药前和给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、24(静脉给药组增加5min采样点);在以上设定时间点经眼球后静脉丛取血0.2ml,置EDTA-K₂试管中,11000rpm离心5min,分离血浆,于-20℃冰箱中冷冻。

[0406] 样品测试:采用LC-MS/MS法测定血浆中DC411151浓度。

[0407] 数据处理:采用WinNonlin 7.0软件(美国Pharsight公司)的非房室模型计算给药后的药代动力学参数。

[0408] 达峰时间 T_{max} 和达峰浓度 C_{max} 采用实测值;

[0409] 药时曲线下面积 AUC_{0-t} 值:采用梯形法计算; $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_e$, C_t 为最后一个可测得时间点的血药浓度, k_e 为消除速率常数;

[0410] 消除半衰期 $t_{1/2} = 0.693/k_e$;

[0411] 平均滞留时间 $MRT = AUMC/AUC$ 。

[0412] 清除率 $CL = D/AUC_{0-\infty}$;

[0413] 稳态分布容积 $V_{ss} = CL \times MRT$

[0414] 绝对生物利用度 $F = (AUC_{灌胃} \times D_{静脉}) / (AUC_{静脉} \times D_{灌胃}) \times 100\%$

[0415] 试验结果

[0416] 大鼠药动力学结果

[0417] 大鼠单次静脉注射2mg/kg DC411151后药物血浆浓度见表1,血药浓度-时间曲线见图1,相应药代动力学参数见表2。

[0418] 大鼠静脉注射给药后,DC411151在大鼠体内血浆清除率 CL 为8.66mL/min/kg,相当于大鼠肝脏血流量(约55mL/min/kg)的15.7%,为低清除药物;稳态表观分布容积 V_{ss} 为0.758L/kg,与大鼠体液总量(约0.67L/kg)相当;血浆消除半衰期 $t_{1/2}$ 平均为3.04h。

[0419] 大鼠灌胃给予20mg/kg DC411151后药物血浆浓度见表3,血药浓度-时间曲线见图2,相应药代动力学参数见表4。

[0420] 大鼠灌胃给予20mg/kg的DC411151后,达峰迅速,达峰时间 T_{max} 为0.5~1h,达峰浓度 C_{max} 为2760ng/mL,药物浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-t} 为8780ng·h/mL,以经剂量校正后的 AUC_{0-t} 平均值计算,大鼠灌胃给予20mg/kg的DC411151的绝对生物利用度为22.8%。

[0421] 表1大鼠静脉给予2mg/kg的DC411151后的血浆药物浓度

| | ID | | | Mean | SD |
|----------|--------------|------|------|------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | | |
| Time (h) | Conc (ng/ml) | | | | |
| 0.083 | 3940 | 3720 | 3390 | 3680 | 277 |
| 0.25 | 2950 | 2650 | 2700 | 2770 | 161 |
| 0.5 | 1570 | 1710 | 1890 | 1720 | 160 |
| 1 | 900 | 1110 | 951 | 987 | 110 |
| 2 | 419 | 563 | 528 | 503 | 75.1 |
| 4 | 128 | 138 | 172 | 146 | 23.1 |
| 6 | 45.8 | 51.4 | 47 | 48.1 | 2.95 |
| 8 | 11.8 | 13.6 | 16.9 | 14.1 | 2.59 |
| 24 | BQL | 1.16 | 1.94 | 1.55 | 0.552 |

[0422] 表2大鼠静脉给予2mg/kg的DC411151后的药动力学参数

| | ID | AUC _{0-t} (ng·h/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | MRT _{0-∞} (h) | t _{1/2} (h) | CL (mL/min/kg) | V _{ss} (L/kg) |
|--------|------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------|
| [0424] | 1 | 3550 | 3570 | 1.2 | 1.15 | 9.34 | 0.672 |
| | 2 | 4030 | 4040 | 1.52 | 3.67 | 8.26 | 0.752 |
| | 3 | 3960 | 3980 | 1.69 | 4.3 | 8.38 | 0.85 |
| | Mean | 3850 | 3860 | 1.47 | 3.04 | 8.66 | 0.758 |
| [0425] | SD | 261 | 255 | 0.249 | 1.67 | 0.593 | 0.0892 |
| | CV% | 6.78 | 6.6 | 17 | 54.8 | 6.84 | 11.8 |

[0426] 表3大鼠灌胃给予20mg/kg的DC411151后的血浆药物浓度

| | | ID | | | | |
|----------------|-------------|-----------------|------|------|------|-------|
| | | 4 | 5 | 6 | Mean | SD |
| Route | Time (h) | conc (ng/ml) | | | | |
| PO-20 mg/kg | 0.25 | 1960 | 696 | 1150 | 1270 | 640 |
| [0427] | 0.5 | 3130 | 1570 | 2600 | 2430 | 793 |
| | 1 | 2560 | 2070 | 3070 | 2570 | 500 |
| | 2 | 2290 | 1220 | 2150 | 1890 | 582 |
| | 4 | 884 | 635 | 841 | 787 | 133 |
| | 6 | 322 | 350 | 289 | 320 | 30.5 |
| | 8 | 65.1 | 64.0 | 57.0 | 62.0 | 4.39 |
| | 24 | 4.33 | 2.49 | 2.92 | 3.25 | 0.963 |

[0428] 表4大鼠灌胃给予20mg/kg的DC411151后的药动学参数

| Route | ID | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-t} (ng·h/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | MRT _{0-∞} (h) | t _{1/2} (h) |
|----------------|------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| PO-20 mg/kg | 4 | 0.5 | 3130 | 10100 | 10100 | 2.62 | 2.5 |
| [0429] | 5 | 1 | 2070 | 6710 | 6720 | 3.00 | 2.51 |
| | 6 | 1 | 3070 | 9590 | 9600 | 2.55 | 2.45 |
| | Mean | 0.833 | 2760 | 8780 | 8790 | 2.72 | 2.49 |
| | SD | 0.289 | 595 | 1810 | 1810 | 0.243 | 0.0325 |
| | CV% | 34.6 | 21.6 | 20.6 | 20.6 | 8.92 | 1.31 |

[0430] 实验实施例5:化合物A1比格犬体内药代动力学的初步评估

[0431] 试验设计-比格犬

| 组别 | 动物号 | 给药化合物 | 给药途径 | 给药剂量 (mg/kg) | 给药体积 (ml/kg) |
|----------|-----|----------|------|--------------|--------------|
| [0432] 1 | 1~3 | DC411151 | 静脉 | 0.5 | 1 |
| 2 | 4~6 | DC411151 | 灌胃 | 3 | 2 |

[0433] 试验前禁食12h,自由饮水。给药后4h统一进食。

[0434] 药物配制:药物先用DMSO和Tween80溶解,再加放生理盐水,最终浓度为1%DMSO,2%Tween,97%生理盐水。

[0435] 静脉给药以DMSO/HS15/生理盐水(10/10/80,v/v/v)配制。

[0436] 样品采集:犬给药前和给药后0.25、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、24h(静脉和皮下给药组增加5min采样点);在以上设定时间点经静脉取血1ml,置EDTA-K₂试管中,3500rpm离心10min,分离血浆,于-20℃冰箱中冷冻。

[0437] 样品测试:采用LC-MS/MS法测定血浆中DC411151浓度。

[0438] 数据处理:采用WinNonlin 7.0软件(美国Pharsight公司)的非房室模型计算给药后的药代动力学参数。

[0439] 达峰时间 T_{max} 和达峰浓度 C_{max} 采用实测值;

[0440] 药时曲线下面积 AUC_{0-t} 值:采用梯形法计算; $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_e$, C_t 为最后一个可测得时间点的血药浓度, k_e 为消除速率常数;

[0441] 消除半衰期 $t_{1/2} = 0.693/k_e$;

[0442] 平均滞留时间 $MRT = AUMC/AUC$ 。

[0443] 清除率 $CL = D/AUC_{0-\infty}$;

[0444] 稳态分布容积 $V_{ss} = CL \times MRT$

[0445] 绝对生物利用度 $F = (AUC_{灌胃} \times D_{静脉}) / (AUC_{静脉} \times D_{灌胃}) \times 100\%$

[0446] 试验结果

[0447] 比格犬单次静脉注射0.5mg/kg DC411151后药物血浆浓度见表5,血药浓度-时间曲线见图3,相应药代动力学参数见表6。

[0448] 比格犬静脉注射给药后,DC411151在犬体内的血浆清除率CL为23.3mL/min/kg,相当于犬肝脏血流量(约31mL/min/kg)的75.2%,为高清除药物;稳态表观分布容积 V_{ss} 为1.28L/kg,高于犬体液总量(0.6L/kg);消除半衰期 $t_{1/2}$ 为0.984h。

[0449] 比格犬灌胃给予3mg/kg DC411151后药物血浆浓度见表7,血药浓度-时间曲线见图4,相应药代动力学参数见表8。

[0450] 比格犬灌胃给予3mg/kg的DC411151后,达峰时间 T_{max} 为0.25-2h,达峰浓度 C_{max} 为366ng/mL,药物浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-t} 为1160ng·h/mL,以经剂量校正后的 AUC_{0-t} 平均值计算,比格犬灌胃给予3mg/kg的DC411151的绝对生物利用度为54.0%。

[0451] 表5比格犬静脉给予0.5mg/kg的DC411151后的血浆药物浓度

| | ID | | | Mean | SD |
|------------|--------------|------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | | |
| Time (h) | conc (ng/ml) | | | | |
| 0.083 | 604 | 554 | 537 | 565 | 34.8 |
| 0.25 | 237 | 219 | 340 | 265 | 65.3 |
| [0452] 0.5 | 190 | 138 | 176 | 168 | 26.9 |
| 1 | 98.8 | 76.9 | 97.1 | 90.9 | 12.2 |
| 2 | 27.5 | 27.8 | 35.4 | 30.2 | 4.48 |
| 3 | 20.4 | 12.5 | 20.3 | 17.7 | 4.53 |
| 4 | 9.68 | 7.88 | 10.6 | 9.39 | 1.38 |
| 6 | 2.51 | 1.64 | 2.47 | 2.21 | 0.491 |
| 8 | BQL | 1.05 | 0.496 | 0.773 | 0.392 |

[0453] 表6比格犬静脉给予0.5mg/kg的DC411151后的药动学参数

| ID | AUC _{0-t} (ng·h/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | MRT _{0-∞} (h) | t _{1/2} (h) | CL (mL/min/kg) | V _{ss} (L/kg) |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------|
| 1 | 375 | 379 | 0.910 | 0.997 | 22.0 | 1.20 |
| [0454] 2 | 317 | 319 | 0.892 | 1.05 | 26.1 | 1.40 |
| 3 | 382 | 382 | 0.952 | 0.905 | 21.8 | 1.24 |
| Mean | 358 | 360 | 0.918 | 0.984 | 23.3 | 1.28 |
| SD | 35.5 | 35.7 | 0.0309 | 0.0728 | 2.45 | 0.104 |
| CV% | 9.92 | 9.92 | 3.36 | 7.39 | 10.5 | 8.09 |

[0455] 表7比格犬灌胃给予3mg/kg的DC411151后的血浆药物浓度

| | Time (h) | ID | | | Mean | SD |
|------------|----------|--------------|------|------|------|------|
| | | 4 | 5 | 6 | | |
| Route | | conc (ng/ml) | | | | |
| PO-3 mg/kg | 0.25 | 539 | 93.3 | 11.2 | 215 | 284 |
| [0456] | 0.5 | 444 | 153 | 188 | 262 | 159 |
| | 1 | 333 | 193 | 318 | 281 | 76.9 |
| | 2 | 365 | 242 | 266 | 291 | 65.2 |
| | 3 | 212 | 143 | 269 | 208 | 63.1 |
| | 4 | 151 | 62.7 | 118 | 111 | 44.6 |
| | 6 | 90.3 | 24.0 | 64.0 | 59.4 | 33.4 |
| | 8 | 12.0 | 4.87 | 15.6 | 10.8 | 5.46 |
| | 24 | BQL | BQL | BQL | NA | NA |

[0457] 表8比格犬灌胃给予3mg/kg的DC411151后的药动学参数

| Route | ID | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-t} (ng·h/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | MRT _{0-∞} (h) | t _{1/2} (h) |
|------------|------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| PO-3 mg/kg | 4 | 0.25 | 539 | 1550 | 1570 | 2.58 | 1.32 |
| | 5 | 2 | 242 | 757 | 765 | 2.44 | 1.06 |
| | 6 | 1 | 318 | 1170 | 1200 | 2.93 | 1.3 |
| | Mean | 1.08 | 366 | 1160 | 1180 | 2.65 | 1.23 |
| | SD | 0.878 | 154 | 395 | 403 | 0.251 | 0.142 |
| | CV% | 81 | 42.1 | 34.1 | 34.2 | 9.48 | 11.6 |

[0459] 实验实施例6体内抗肥胖、胰岛素抵抗、NASH药理活性测试

[0460] 高脂、高胆固醇和高果糖 (Gubra amylin, GAN) 诱导的非酒精性脂肪肝炎 (NASH) 模型小鼠同时具有肥胖、胰岛素抵抗和NASH三重表型, 本实验采用该模型, 考察化合物A1长期口服给药对该小鼠NASH状态下肥胖、胰岛素抵抗、肝脂质蓄积、炎症和纤维化的影响。

[0461] 动物实验: 雄性C57BL/6小鼠以GAN饮食喂养诱导NASH模型, 造模12周后, 将小鼠随机分为3组, 分别为低脂饮食对照组 (LFD, n=6)、模型对照组 (Model, n=10)、A1组 (10mg/kg, n=10), 灌胃给药, 给药剂量为10mg/kg, 给药体积为10mL/kg, 一天一次。给药期间监测动物摄食和体重; 给药10周后, 进行葡萄糖糖耐量实验 (GTT) 和胰岛素耐量实验 (ITT) 实验; 给药11周后, 测定空腹血糖和胰岛素; 给药12周后, 测定核心体温和能量代谢水平; 给药15周后, 测定小鼠体成分, 经眼球后静脉丛取血后脱臼处死小鼠, 取肝脏、皮下脂肪、附睾脂肪和棕色脂肪并称重, 取部分肝脏用4%多聚甲醛固定, 所有组织和血清保存于-80℃。该实验通过检测小鼠能量代谢、体成分、脂肪重量, 评价化合物是否具有减肥的作用; 通过GTT、ITT、检测随机血糖、空腹血糖和空腹胰岛素、计算HOMA-IR指数, 评价化合物是否具有改善胰岛素抵抗的作用; 通过检测血清中肝功能指标ALT、AST、甘油三酯、总胆固醇 (T-CHO)、LDL-C、HDL-C水平, 肝脏中甘油三酯、T-CHO、羟脯氨酸 (胶原特征性氨基酸) 的含量, 肝脏中脂肪酸从头合成和转运相关基因 (Srebp1c、Scd1、Fasn、Acaca、Cd36)、β-氧化代谢通路 (Ppara、Cyp4A1、Cpt1b、Acot1、Acox1)、炎症相关基因 (Tnfa、Il1b、Casp1、Nlrp3、Pycard、Panx1、Cc12、Cc13) 和纤维化相关基因 (Asma、Tgfb、Col1A1、Col3A1、Col4A1、Col4a2、Col5a2) 的mRNA表达水平及肝脏病理学改变 (H&E染色、油红O染色和天狼猩红染色) 等指标, 评价化合物是否具有缓解NASH病理状态下脂质代谢紊乱、炎症和纤维化的作用。

[0462] 研究结果表明, 本发明的化合物A1在不影响进食量的基础上, 通过提高小鼠的能量代谢, 促进产热, 显著减缓小鼠的体重增长并降低体脂含量 (图1); A1显著降低空腹血糖、胰岛素和HOMA-IR指数, 显著提高小鼠的葡萄糖耐受能力和胰岛素敏感性 (图2); A1显著降低NASH小鼠的肝重、肝体比、血清中ALT、AST、甘油三酯、T-CHO、LDL-C、HDL-C和肝脏中甘油三酯、T-CHO、羟脯氨酸的水平 (图3); 在基因水平上, A1显著上调脂肪酸氧化相关基因 (Ppara、Cyp4A1、Acot1、Acox1) 的mRNA表达, 下调炎症 (Tnfa、Il1b、Casp1、Pycard、Cc12、Cc13) 和纤维化相关基因 (Asma、Tgfb、Col1A1、Col3A1、Col5a2) 的mRNA表达 (图4); 对H&E染色的肝脏病理切片的定量分析中, A1显著降低NAS评分, 显著缓解肝脏气球样变和炎症, 对肝脏中脂质蓄积有改善效果, 但不显著 (图5); 对油红O染色的肝脏病理切片的定量分析中,

A1显著降低肝脏脂质蓄积,主要表现为缩小脂滴大小(图5);对天狼猩红染色的肝脏病理切片的定量分析中,A1显著减少肝脏胶原沉积(图5)。

[0463] 综上所述,受试物A1长期给药能明显缓解GAN饮食诱导的小鼠肥胖和胰岛素抵抗,提高能量代谢和胰岛素敏感性,改善肝功能,促进肝脏脂肪酸氧化,减轻炎症和纤维化,对NASH有明显的缓解作用。

[0464] 实验实施例7四氯化碳(CCl_4)诱导的肝纤维化模型药理活性测试

[0465] 雄性C57BL/6小鼠按5mL/kg、5% CCl_4 (溶于玉米油)一周两次腹腔注射诱导肝纤维化模型。造模三周后,将小鼠随机分为5组,分别为模型对照组(Model, n=12)、阳性化合物FTY720组(2mg/kg, n=9)、阳性化合物OCA组(30mg/kg, n=10)、低剂量组(3mg/kg)、高剂量组(10mg/kg),FTY720给药方式为腹腔注射给药,其余组均为口服灌胃给药,一天一次。给药5周经眼球后静脉丛取血后脱臼处死小鼠,取肝脏、脾脏并称重,取部分肝脏用4%多聚甲醛固定,部分肝脏和血清保存于-80℃。整个实验过程中另设10只同窝小鼠腹腔注射相同剂量的玉米油作为系统对照。

[0466] 在 CCl_4 诱导的肝脏纤维化模型中,化合物A1在不影响肝脏、脾脏器官重量的基础上,显著降低血清中ALT水平(图6);在基因水平上,高剂量A1显著下调肝脏纤维化相关基因(Tgfb、Col1a1)的mRNA表达(图7);对肝脏组织进行病理学分析,高剂量A1显著缓解肝脏中羟脯氨酸含量,病理切片分析结果显示,A1显著减少肝脏胶原沉积(图8)。

[0467] 实验实施例8蛋氨酸-胆碱缺乏联合高脂模型饲料饮食(MCD-HFD)诱导的NASH模型药理活性测试

[0468] 雄性C57BL/6小鼠以MCD-HFD饮食喂养诱导NASH模型,造模4周后,将小鼠随机分为3组,分别为正常饮食对照组(Control, n=9)、模型对照组(Model, n=10)、阳性化合物BAF312组(0.3mg/kg, n=10)、低剂量组(0.3mg/kg, n=10)、中剂量组(3mg/kg, n=10)、高剂量组(10mg/kg, n=10),灌胃给药,给药体积为5mL/kg,一天一次。给药期间监测动物摄食和体重;给药4周后,经眼球后静脉丛取血后脱臼处死小鼠,取肝脏、脾脏并称重,取部分肝脏用4%多聚甲醛固定,所有组织和血清保存于-80℃。

[0469] 在蛋氨酸-胆碱缺乏联合高脂模型饲料饮食(MCD-HFD)诱导的NASH模型中化合物A1在不影响体重的基础上,高剂量组显著降低血清中ALT、AST水平,同时明显缓解肝脏中TG蓄积(图9);在基因水平上,高/中/低剂量A1均能在不同程度显著下调肝脏炎症相关基因(Tnfa、Il1b、Nlrp3、Cc12)的mRNA表达,对H&E染色的肝脏病理切片进行分析,高剂量A1能够有效缓解肝脏脂质蓄积以及炎症浸润现象(图10);高/中剂量A1同时能在不同程度有效缓解肝脏中羟脯氨酸含量,在基因水平显著下调纤维化相关基因(Asma、Tgfb、Col1a1)的表达水平(图11)。

[0470] 实验实施例9硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的IBD模型药理活性测试

[0471] 将小鼠随机分为5组,分别为正常对照组(Control, n=5)、模型对照组(Model, n=11)、阳性化合物BAF312组(0.3mg/kg, n=10)、低剂量组(0.03mg/kg, n=10)、中剂量组(0.3mg/kg, n=10)、高剂量组(3mg/kg, n=10),各组均灌胃给药,给药体积为5mL/kg,一天一次。将平均分子量为36000~50000Da的DSS溶于饮用水,配成2%DSS溶液,让造模组小鼠自由饮用6天,造模与给药处理同时进行。每天观察各组小鼠体重、粪便软硬程度和隐血情况,将各个指标评分相加,得出每只动物的疾病活动指数。完成造模以及给药6天后,撤掉造

模试剂进行1天缓解期,经眼球后静脉丛取血后脱臼处死小鼠,取小鼠结肠组织、脾脏并量取长度或称重,取部分结肠用4%多聚甲醛固定,所有组织和血清保存于-80℃。

[0472] 在硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的IBD模型中,高/中/低剂量A1均能在不同程度有效缓解疾病进程(图12);对病变结肠部位进行分析,高/中/低剂量A1在不影响脾脏重量的基础上,均能在不同程度有效缓解IBD小鼠结肠长度变短现象,对H&E染色的结肠病理切片进行分析,高/中剂量A1能够有效改善结肠部位隐窝受损以及炎症浸润现象(图13)。

[0473] 综上所述,受试物A1长期给药能明显缓解GAN饮食诱导的小鼠肥胖和胰岛素抵抗,提高能量代谢和胰岛素敏感性,改善肝功能,促进肝脏脂肪酸氧化,减轻炎症和纤维化,对NASH有明显的缓解作用。同时在CC14诱导的肝脏纤维化模型、MCD-HFD饮食诱导的NASH模型中,均能发挥有效的缓解作用。除此之外,受试分子A1也能够在IBD模型中发挥显著的抗炎以及病理改善效果。

[0474] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

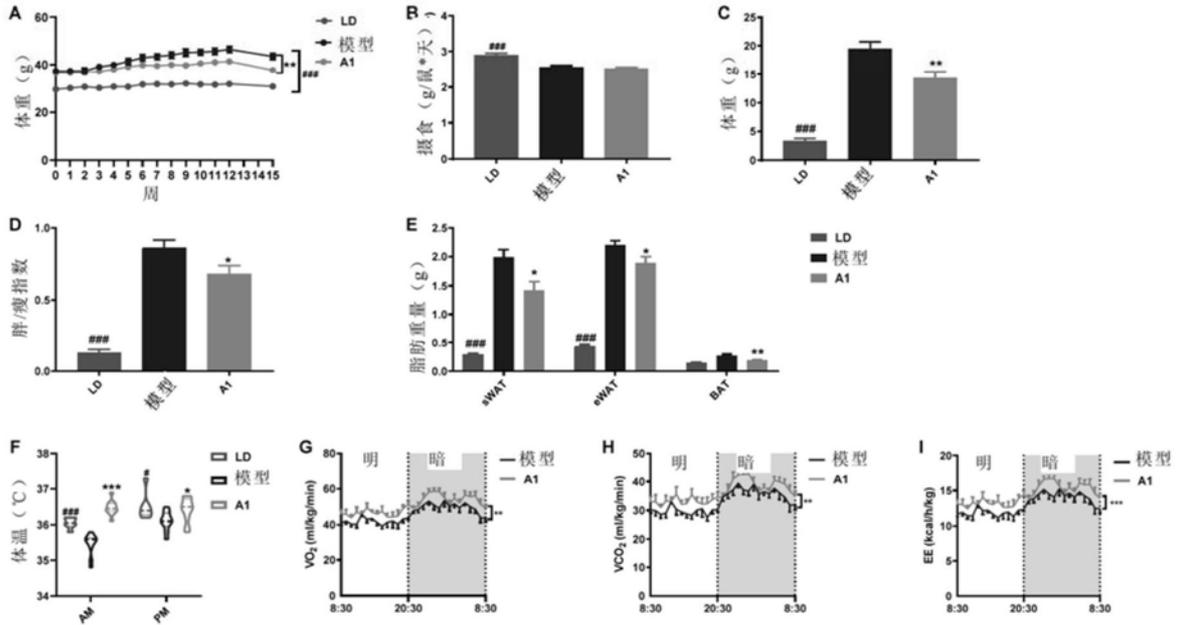


图1

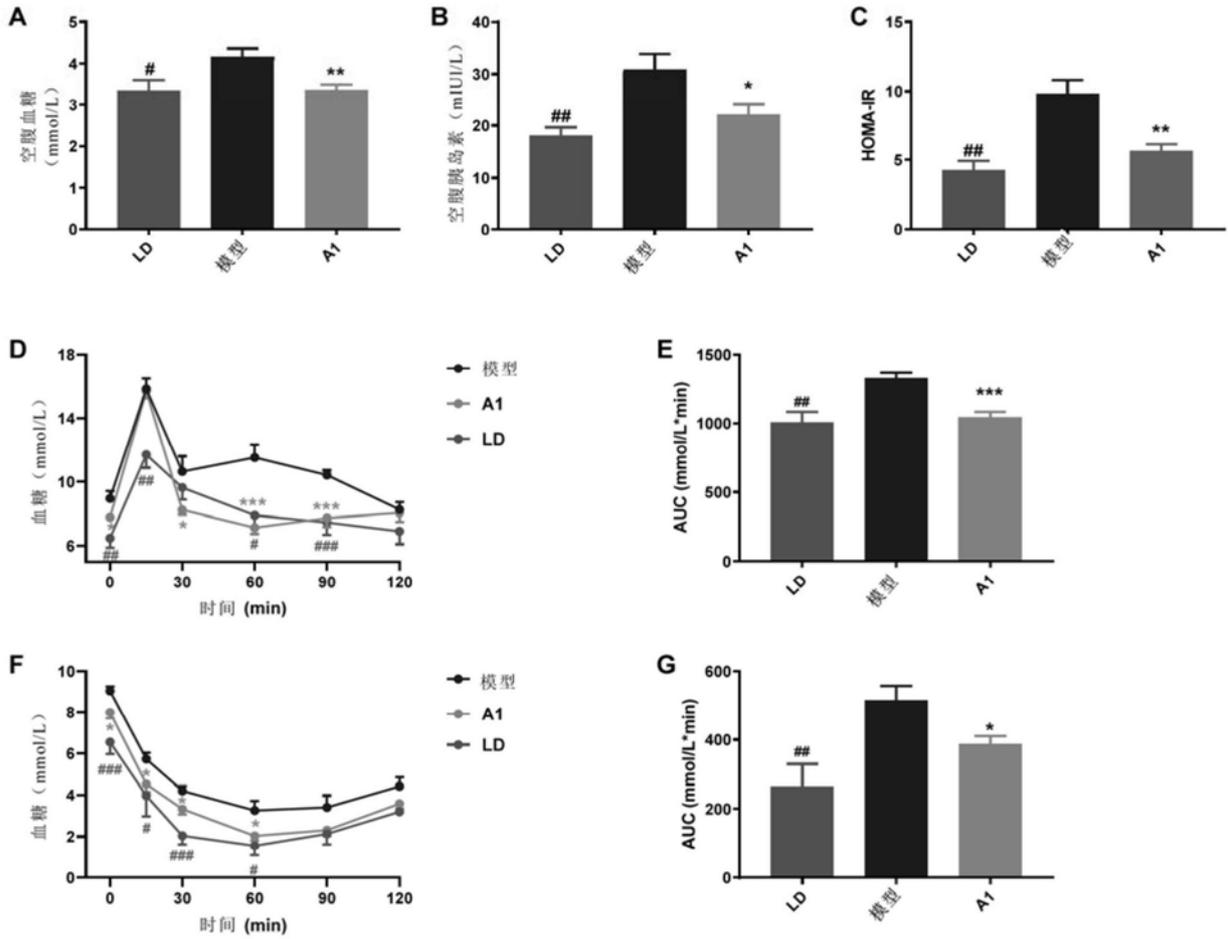


图2

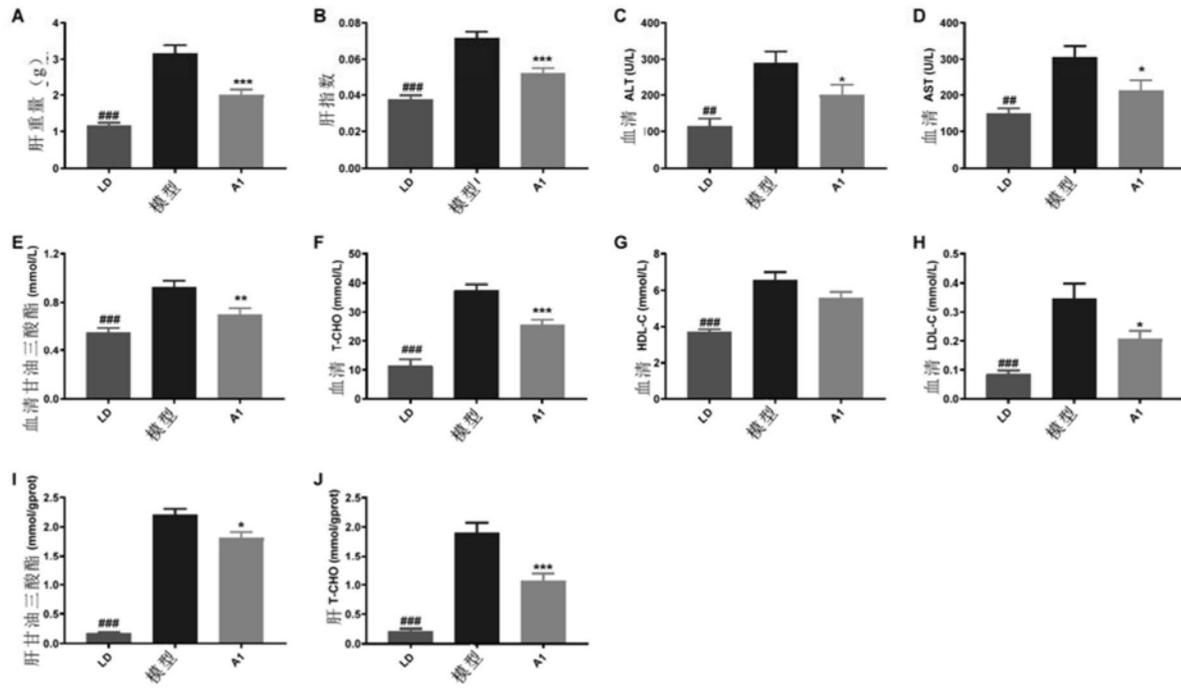


图3

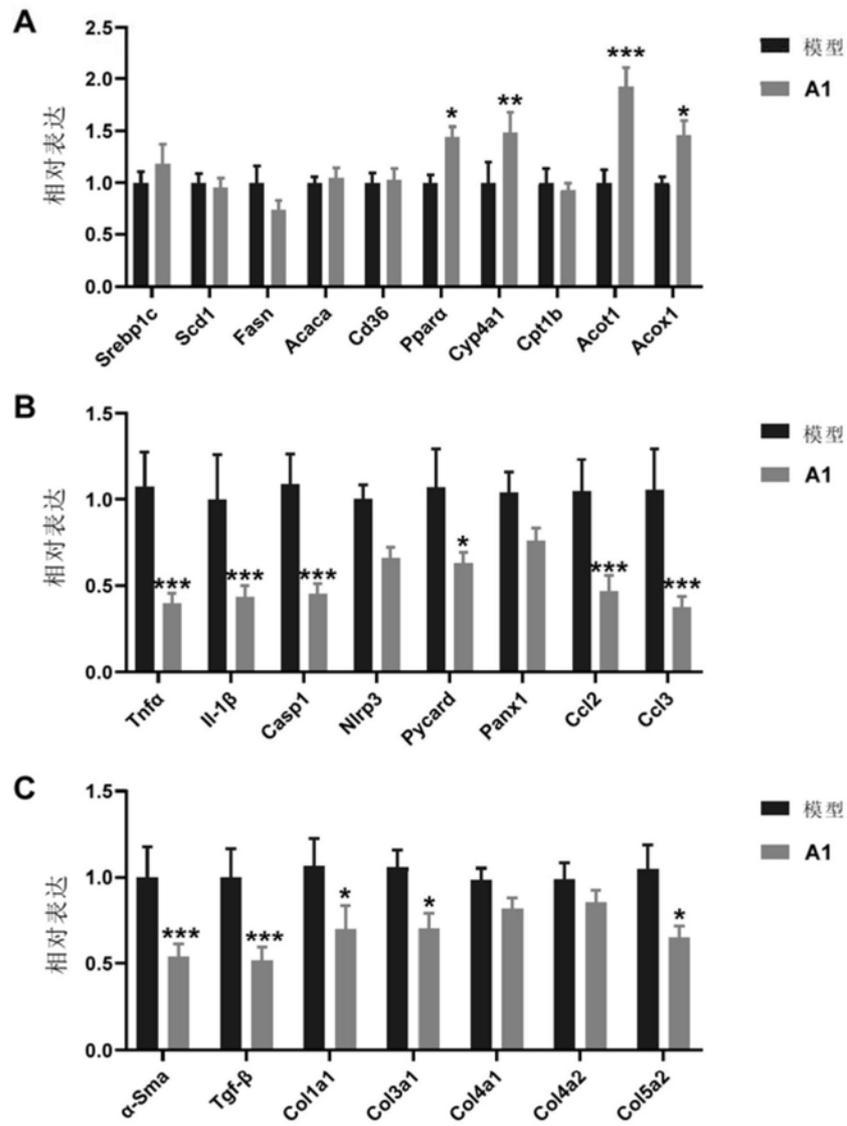


图4

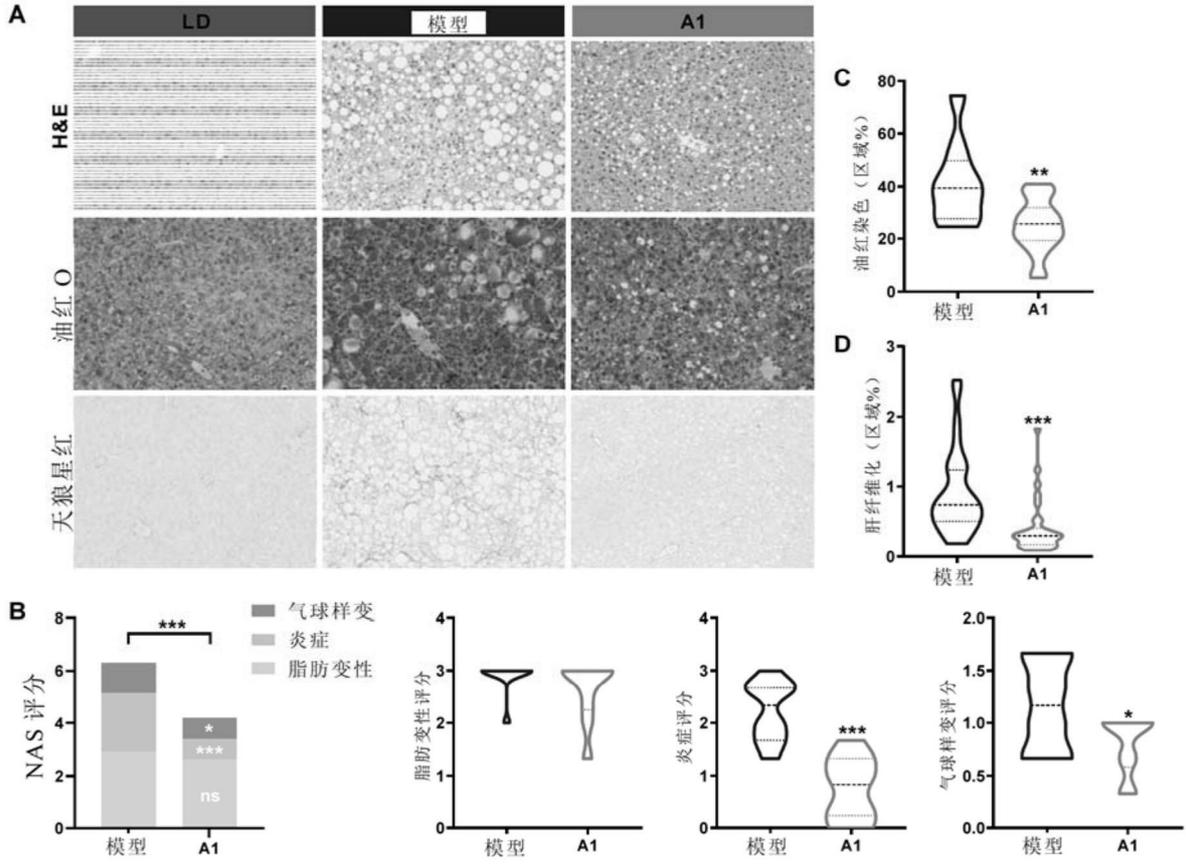


图5

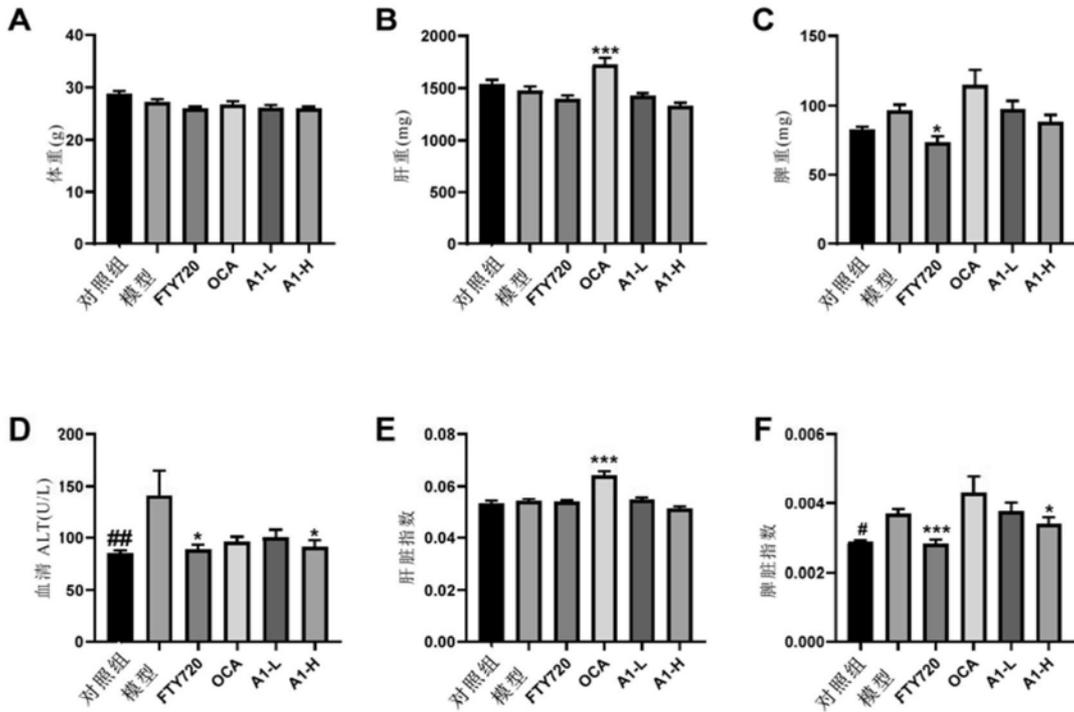


图6

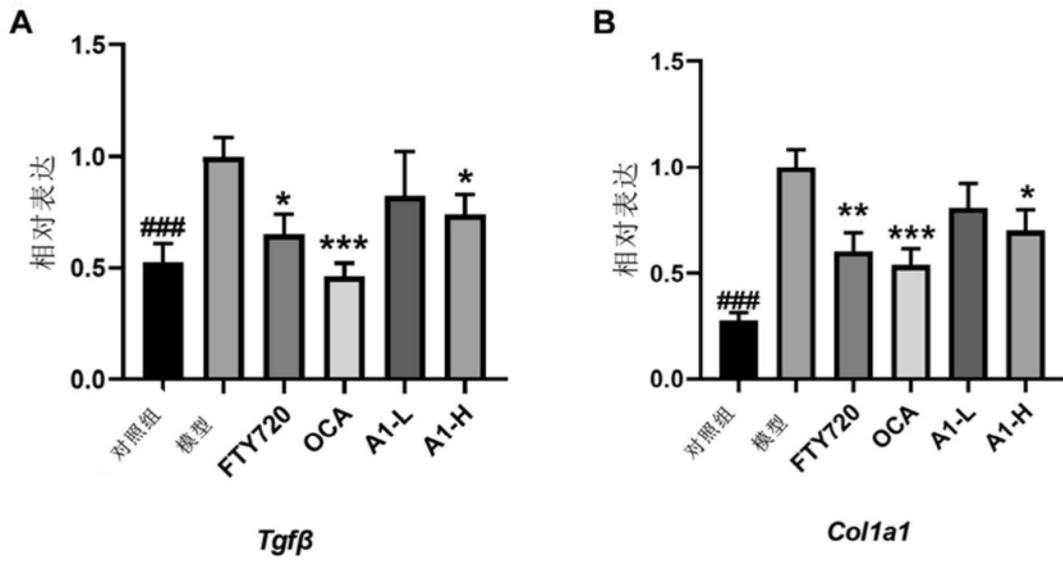


图7

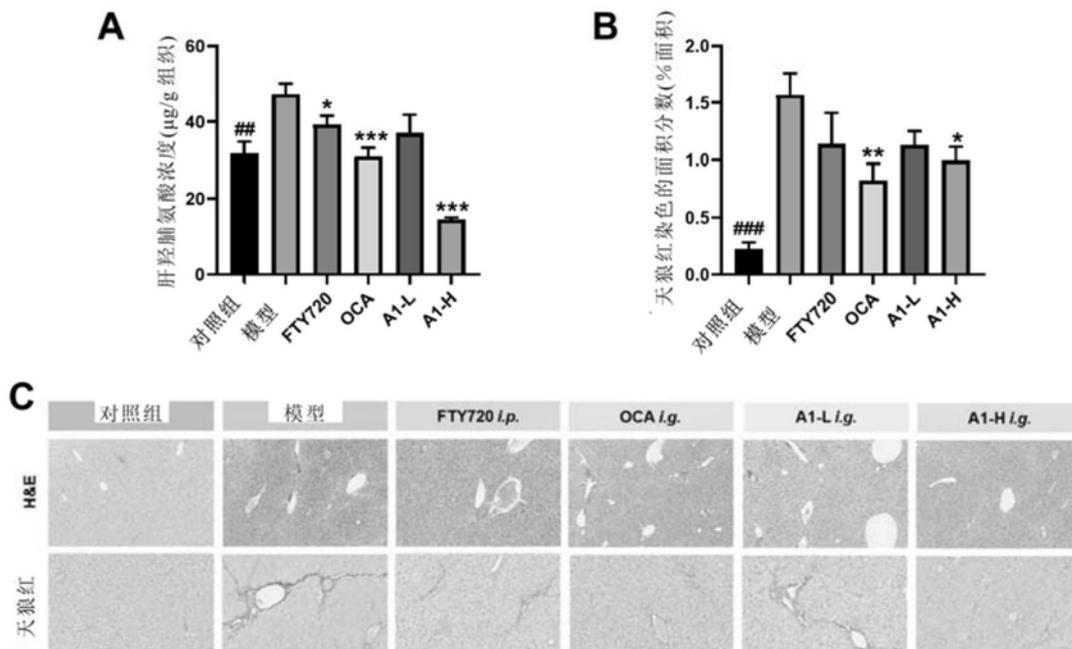


图8

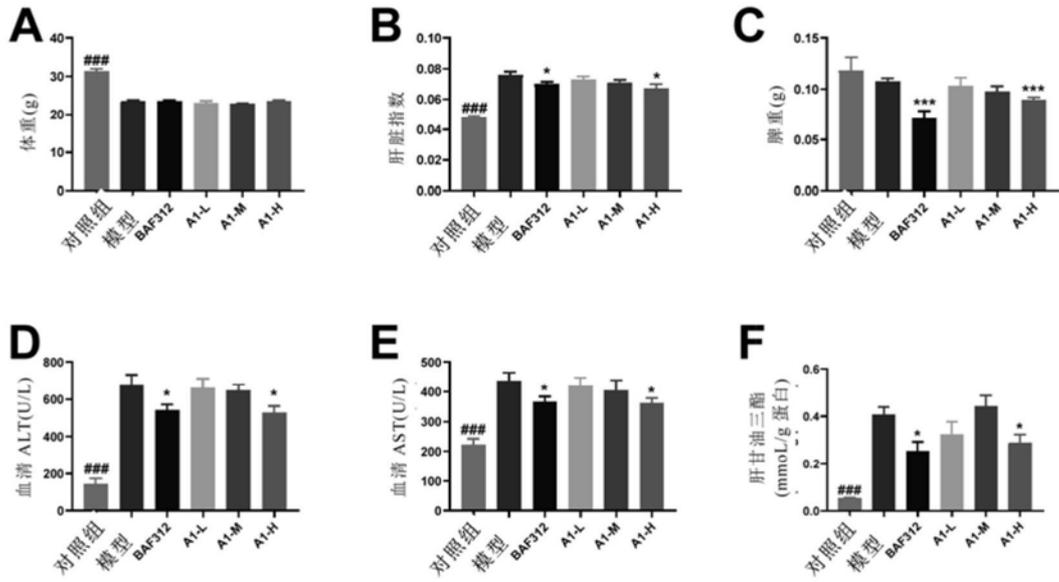


图9

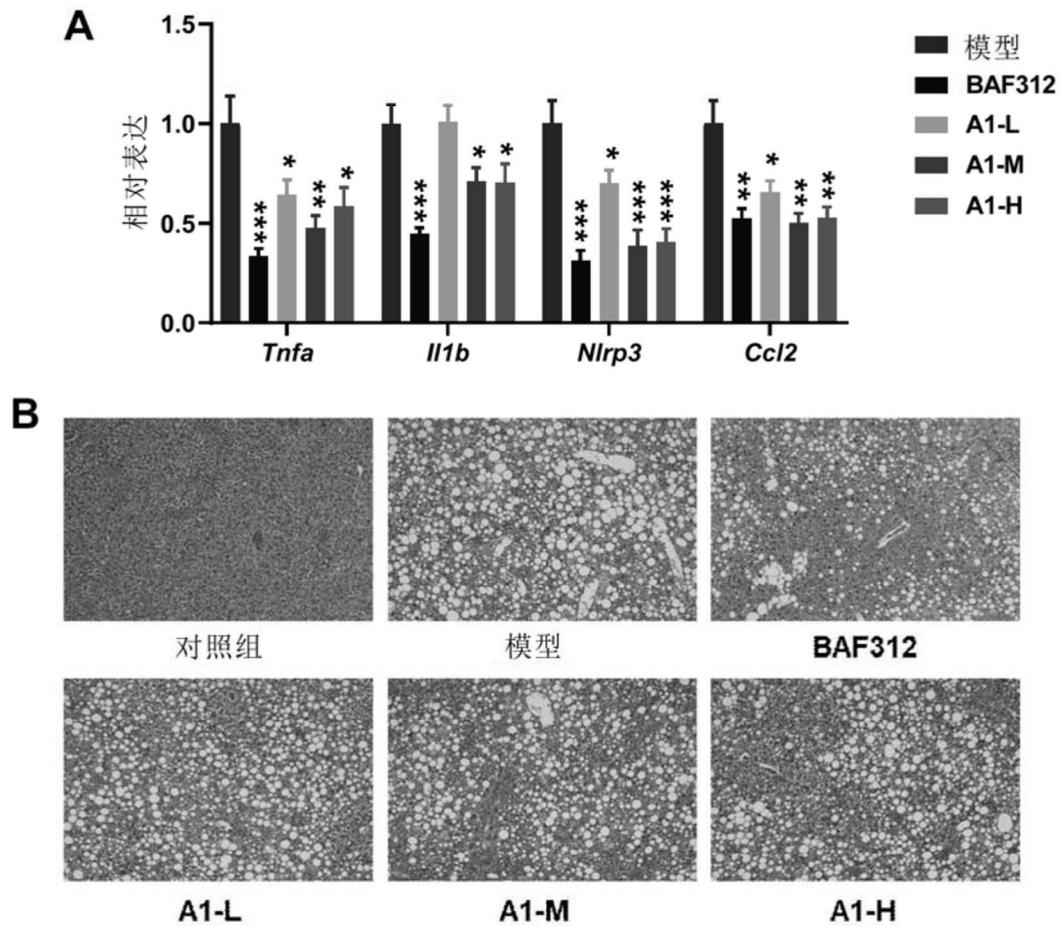


图10

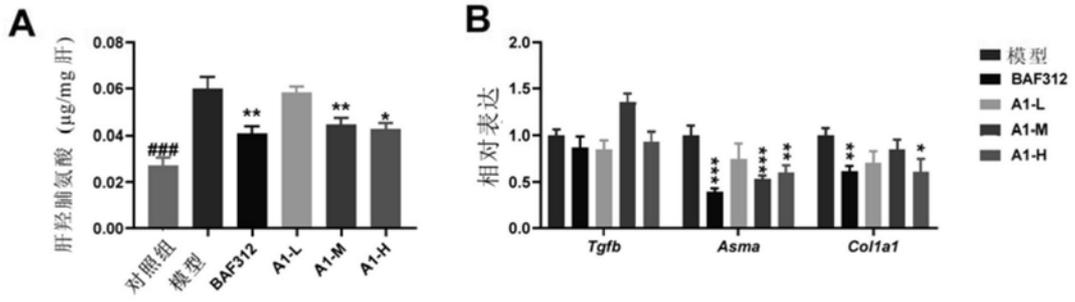


图11

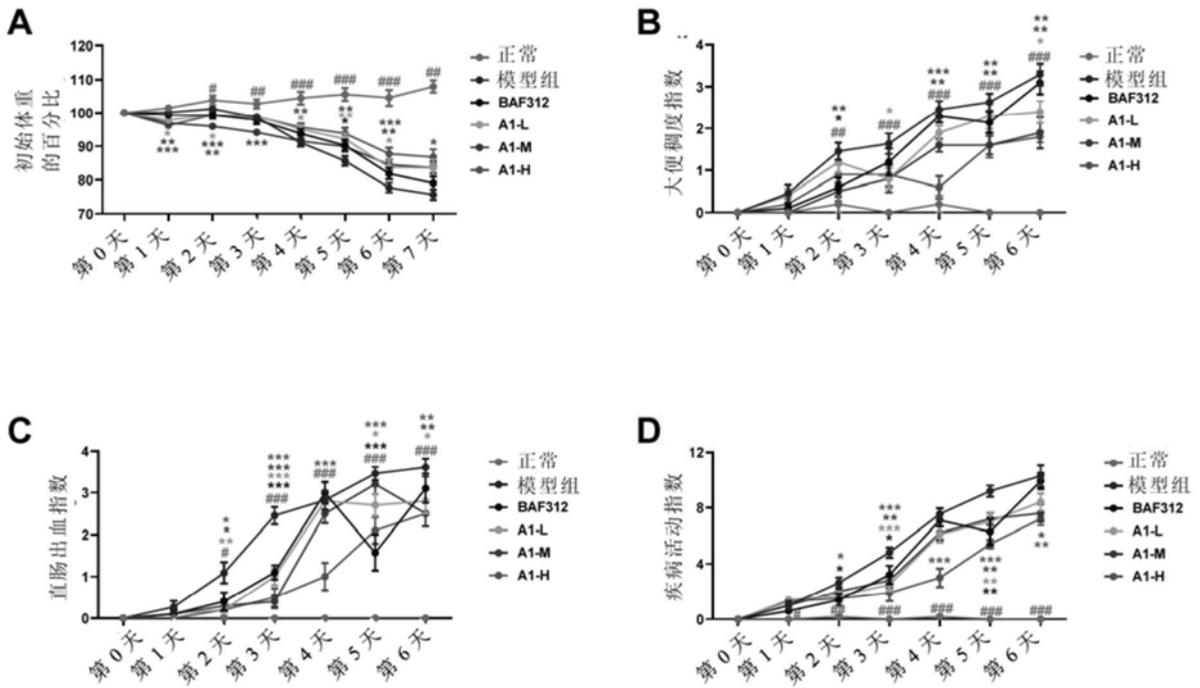


图12

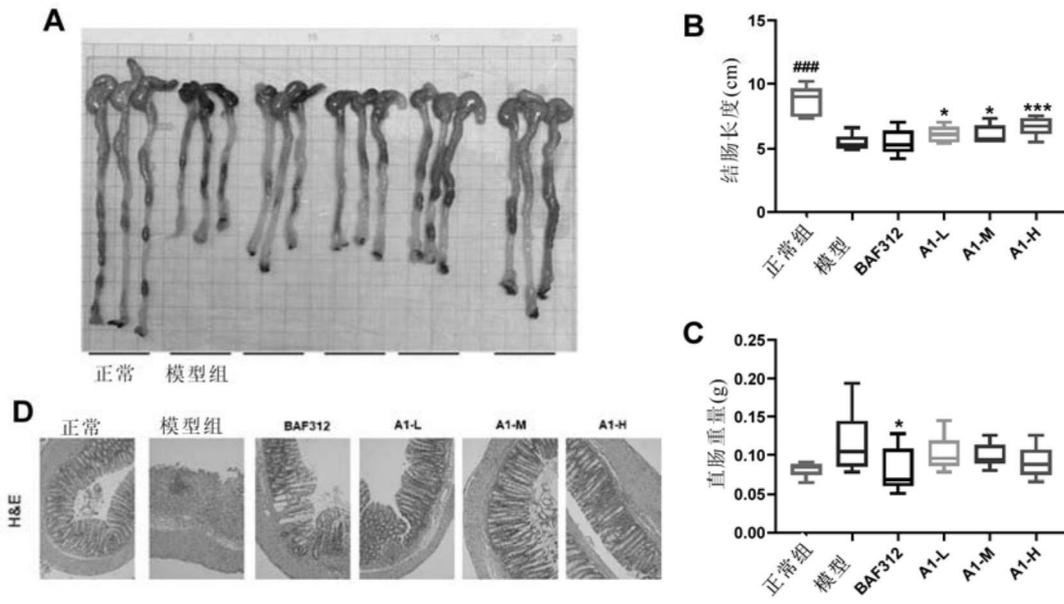


图13