

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017年10月12日 (12.10.2017)

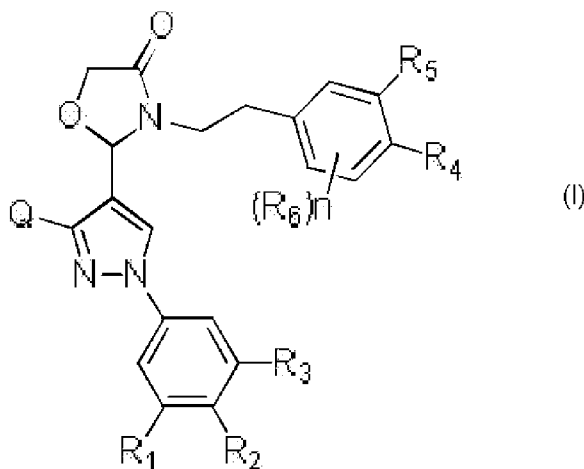


(10) 国际公布号
WO 2017/173999 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/079552
- (22) 国际申请日: 2017年4月6日 (06.04.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610210422.0 2016年4月6日 (06.04.2016) CN
- (72) 发明人: 及
- (71) 申请人: 陈焕明 (CHEN, Huanming) [US/CN]; 中国上海市浦东新区锦绣路300弄21号801室, Shanghai 200135 (CN)。
- (74) 代理人: 北京律智知识产权代理有限公司 (BEIJING INTELLEGAL INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路5号远大中心B座1802, 1803, 1805, Beijing 100101 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PYRAZOLE-OXAZOLIDINONE COMPOUND FOR ANTI-HEPATITIS B VIRUS

(54) 发明名称: 抗乙肝病毒的吡唑-噁唑烷酮类化合物



(57) Abstract: The present invention discloses a pyrazole-oxazolidinone compound having anti-hepatitis B virus activity, which has the structure of formula (I), wherein each variable is as defined herein.

(57) 摘要: 本发明公开了一类具有抗乙肝病毒活性的吡唑-噁唑烷酮化合物, 其具有式(I)的结构, 其中各变量如本文所定义。

WO 2017/173999 A1

抗乙肝病毒的吡唑-噁唑烷酮类化合物

技术领域

本发明涉及一类具有抗乙肝病毒活性的吡唑-噁唑烷酮化合物。

5

背景技术

乙型病毒性肝炎是由乙肝病毒(HBV)引起的、以肝脏炎性病变为主,并可引起多器官损害的一种疾病。乙肝广泛流行于世界各国,主要侵犯儿童及青壮年,少数患者可转化为肝硬化或肝癌。因此,它已成为严重威胁人类健康的世界性疾病,也是当前流行最为广泛、危害性最严重的疾病之一。乙型病毒性肝炎无一定的流行期,一年四季均可发病,但多属散发。近年来乙肝发病率呈明显增高的趋势。研究表明,对 HBV 的抑制与对乙肝的治疗作用直接相关(参见例如 Klaus Klumpp and Thibaut Crépin, Capsid proteins of enveloped viruses as antiviral drug targets, *Current Opinion in Virology*, 2014, 5:63-71; Timothy M. Block, Siddhartha Rawat, Carol L. Brosgart, Chronic hepatitis B: A wave of new therapies on the horizon, *Antiviral Research*, 121, 2015, 69-81)。

15

尽管乙型肝炎病毒感染的治疗方法很多,但都存在很大的局限性,仅有很少一部分病人可以观察到持续的血清 HBV DNA 减少、e 抗原和 s 抗原血清学转换等治疗效果。

例如,干扰素 α 多年来广泛应用于慢性 HBV 感染的治疗,但是干扰素仅对特定类型的患者有效,并且耐受性差。类似的,拉米夫定(3'-硫代-2',3'-双脱氧胞嘧啶)因对 HBV 复制具有显著的抑制作用而被用于 HBV 感染的治疗,但是由于耐药率逐渐升高,从而限制了其对很大一部分患者的疗效。最近上市的阿德福韦酯(9-[2-[[二[(特戊酰氧基)甲基]氧磷基]甲氧基]乙基]腺嘌呤)对拉米夫定耐受的患者有效,但是该药物具有持续病毒反应率低(小于 20%)的缺点,并且最大耐受剂量和治疗期限经常受到肾毒性的限制。

最近研究发现了一批药物具有良好的抗 HBV 活性并且进入了临床研究。例如,2'-氟-5-甲基- β -L-阿糖尿苷(Bukwang)、2'-脱氧-5-氟-3'-硫代胞嘧啶核苷(Gilead)、2'-脱氧-L-胸腺嘧啶核苷(Idenix)和 2'-脱氧-L-胞嘧啶核苷(Idenix)等核苷类化合物表现出显著的抗 HBV 活性。此外,2-氨基-1,9-二氢-9-[(1S,3R,4S)-4-羟基-3-羟甲基-2-亚甲基环戊基]-6H-嘌呤-6-酮一水合物(Bristol-Myers Squibb)等碳环核苷类化合物和瑞莫夫韦(Ribapharm)等具有肝靶向性的无环核苷类化合物也在临床上表现出抗 HBV 的活性。

尽管最近发现的大部分抗 HBV 药物表现出良好的体外抗病毒活性,但是,低应答率和耐药性限制了这些药物的临床有效性。因此,虽然目前已有很多治疗 HBV 的药物和方法,但新颖的或改良的药物和治疗方法仍然是临床亟需的。

综上所述,HBV 现有治疗药物存在治疗效果有限、易耐药和毒性高的局限性,因此,临床上迫切需要具有高效、低毒、不同耐药谱的新型药物。

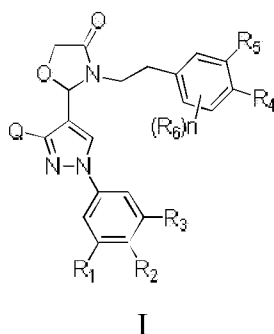
35

发明内容

本发明的目的是提供一类具有抑制 HBV 复制功能的化合物。

本发明的另一目的是提供一种上述化合物在医药方面的用途。

本发明的一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，



其中，

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、氨基或羟基；

10 R₄ 和 R₅ 中的一个为氨基，另一个选自氢、卤素、氨基或羟基；或者

R₄ 和 R₅ 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的含有至少一个氮原子的五元杂环基或杂芳基，其中所述杂环基中的 -CH₂- 任选地被 -C(=O)-、-C(=S)- 或 -C(=NH)- 替换；

R₆ 选自氘、卤素、氨基或羟基；

n 为 0、1 或 2；

15 Q 为任选地被一个或多个卤素取代的芳基或杂芳基。

式 I 中的手性碳可以为 R 构型或者 S 构型。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，其用于抑制乙型肝炎病毒。

20 本发明的另一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，其用于治疗哺乳动物特别是人乙型肝炎病毒感染。

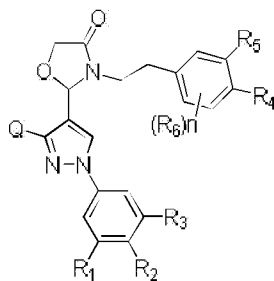
本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体在制备用于抑制乙型肝炎病毒的药物中的用途。

25 本发明的另一方面涉及抑制乙型肝炎病毒的方法，其包括向有需要的个体给予治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体。

发明详述

30 本发明的一个方面涉及具有以下通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体：



I

其中：

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、氨基或羟基；

5 R_4 和 R_5 中的一个为氨基，另一个选自氢、卤素、氨基或羟基；或者

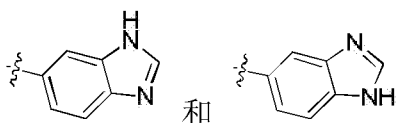
R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成含有任选取代的至少一个氮原子的五元杂环基或杂芳基，其中所述杂环基中的 $-CH_2-$ 任选地被 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 替换；

R_6 选自氘、卤素、氨基或羟基；

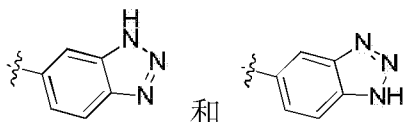
n 为 0、1 或 2；

10 Q 为任选地被一个或多个卤素取代的芳基或杂芳基。

本申请的化合物可以具有互变异构体。例如，以下两个结构部分



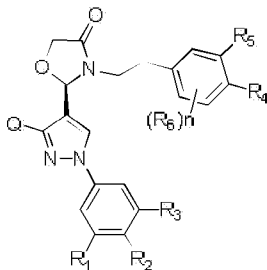
在本申请中被认为是等同的结构部分。类似地，以下两个结构部分



15 在本申请中也被认为是等同的结构部分。

本申请的化合物可具有一个或多个立体异构中心，且各个异构中心可以以 R 或 S 构型或其组合的形式存在。

因此，在一个实施方式中，式 I 中的手性碳为 R 构型，结构如式 I-R 所示：



I-R。

20

在本申请中，一个特定化合物的对映异构体和互变异构体应被理解为包括所有可能的异构体及其混合物。因此，本申请的化合物包括所有构型上不同的对映异构体、非对映异

构体和互变异构体形式以及其相应的混合物。

在一个实施方式中，在式 I 和式 I-R 中：

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢或卤素；优选地， R_1 和 R_3 均为氢， R_2 为卤素；更优选地， R_1 和 R_3 均为氢， R_2 为溴；

- 5 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的含有至少一个氮原子的五元杂环基或杂芳基，其中所述杂环基中的 $-CH_2-$ 任选地被 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 替换，优选任选地被 $-C(=O)-$ 或 $-C(=S)-$ 替换；当所述杂环基或杂芳基被任选取代时，取代基选自卤素和烷氧基羰基氨基；

R_6 为氘或卤素；

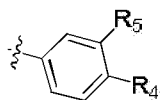
- 10 Q 为任选地被一个或多个卤素尤其是氟取代的芳基或杂芳基，所述芳基为苯基，所述杂芳基选自呋喃基、吡咯基或噻吩基。

在一个实施方式中，式 I 和式 I-R 中的 R_6 为氟。

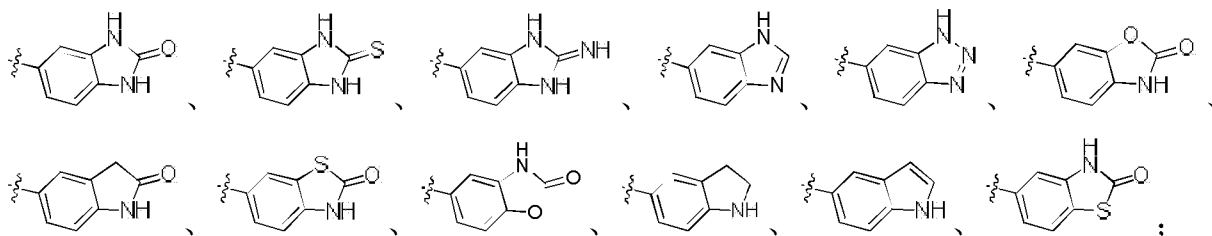
在一个实施方式中，式 I 和式 I-R 中的 Q 为对-氟苯基。

在另一个实施方式中，式 I 和式 I-R 中的 Q 为噻吩基或呋喃基，优选为呋喃-2-基。

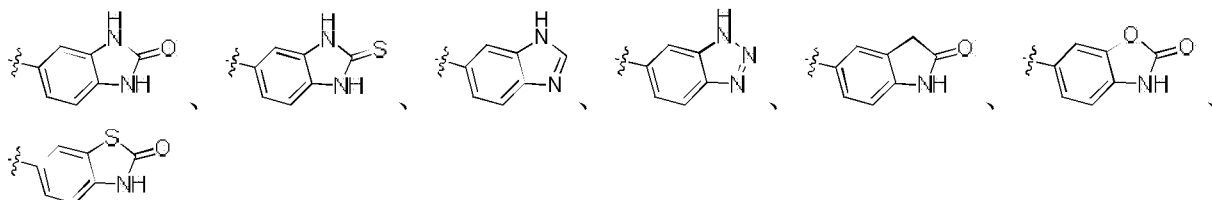
- 15 在一个实施方式中，式 I 和式 I-R 中的结构部分：



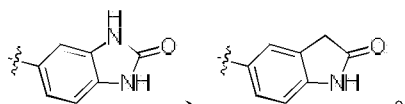
选自：



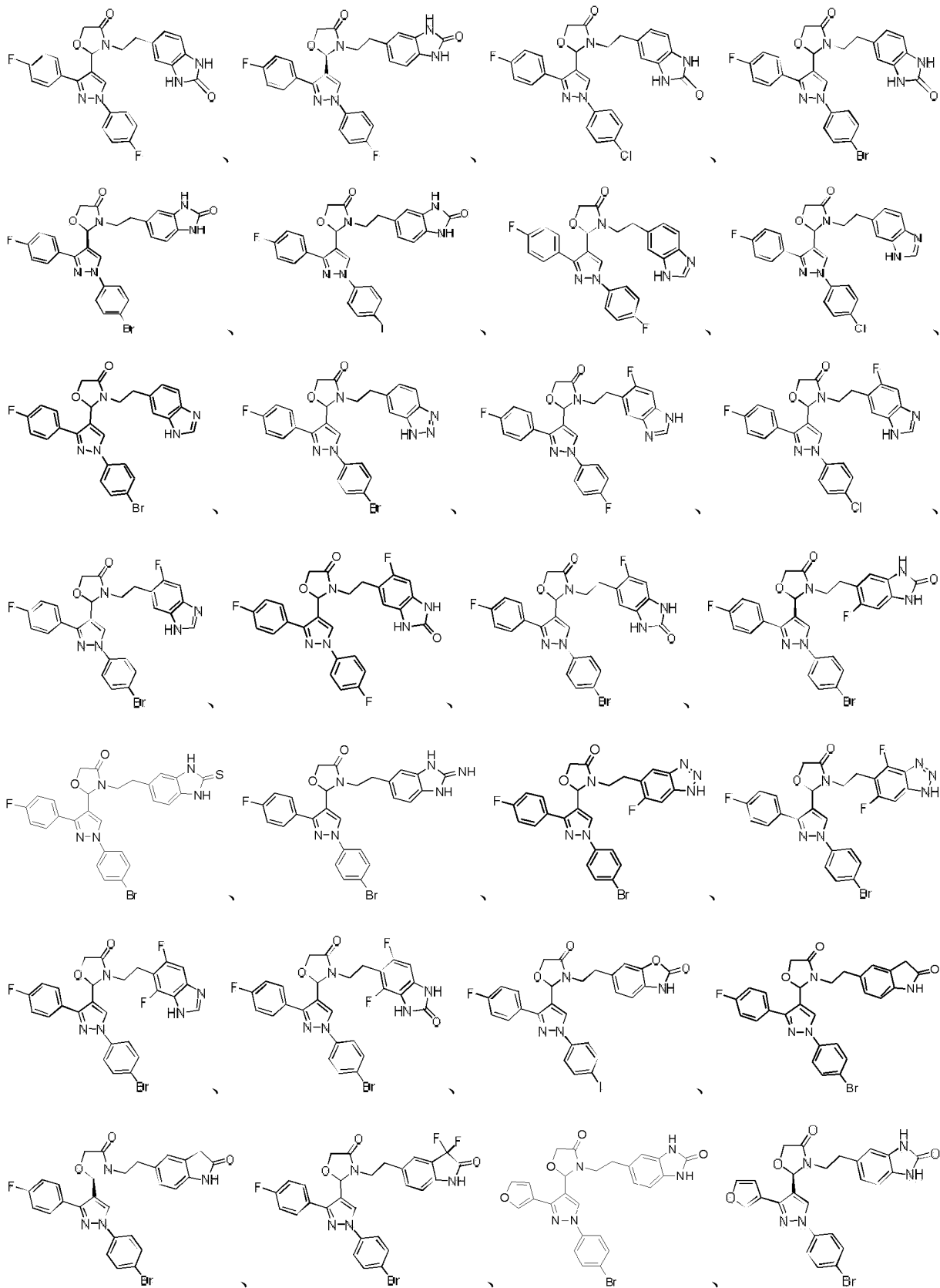
- 20 优选为：

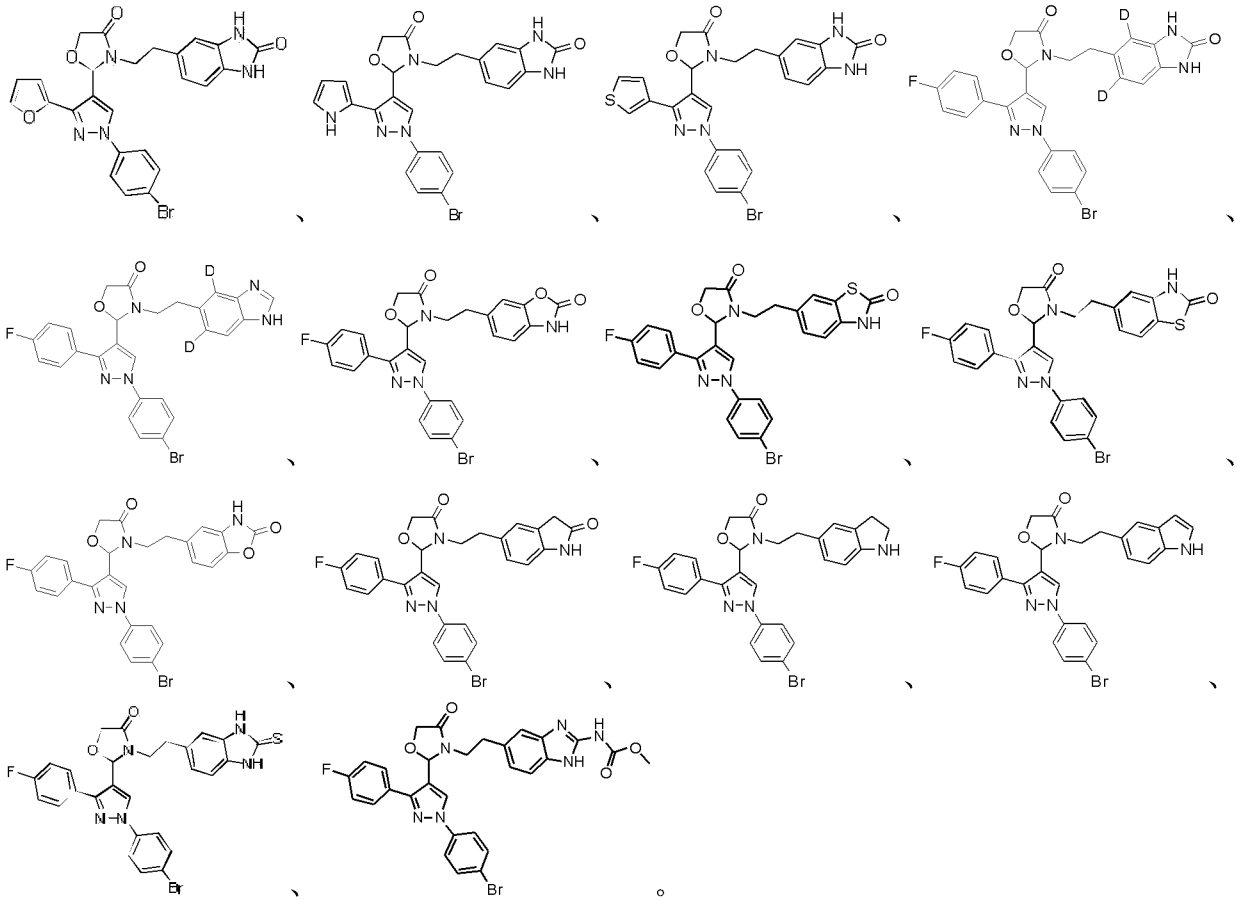


更优选为：

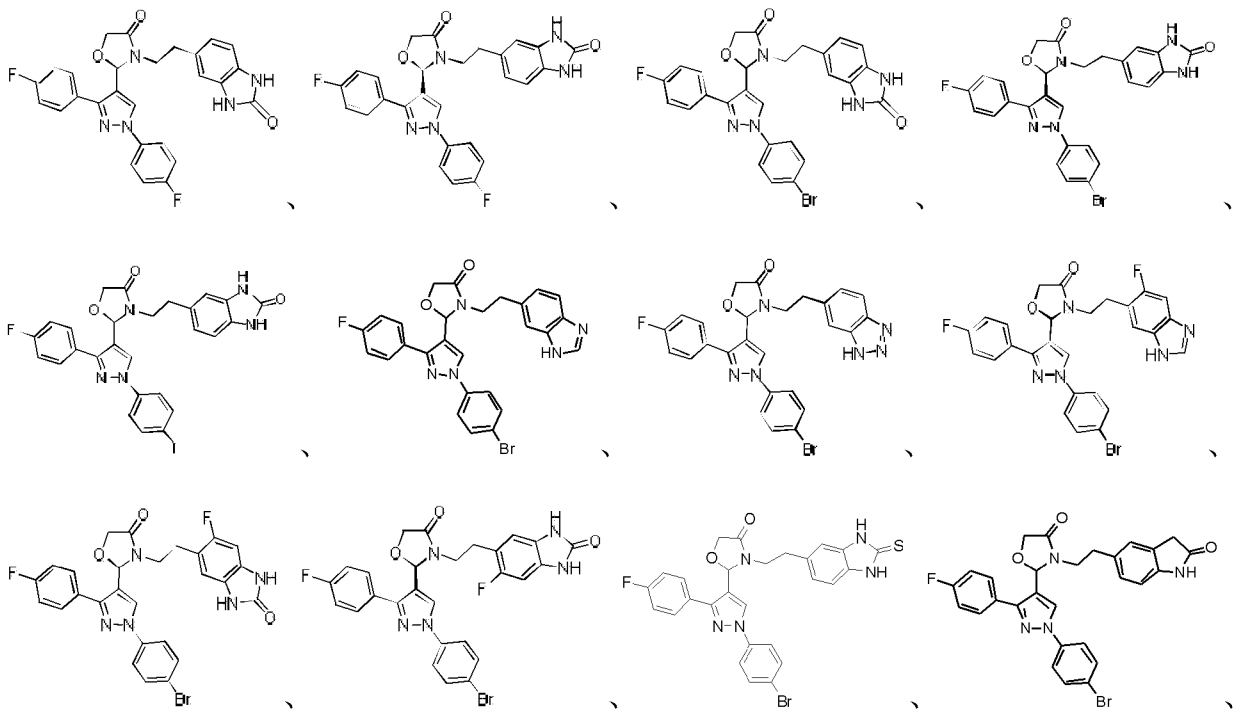


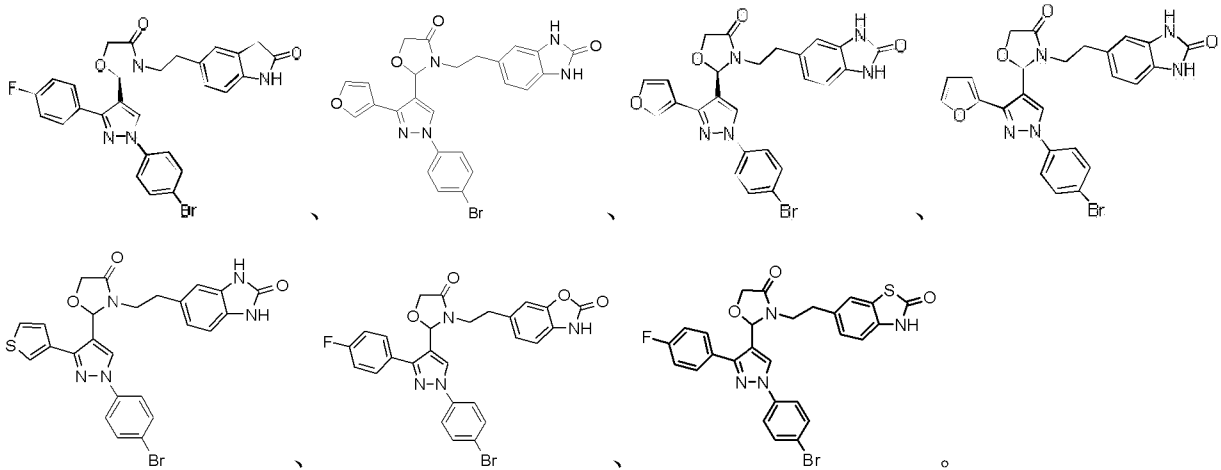
- 25 在一个实施方式中，式 I 化合物选自：



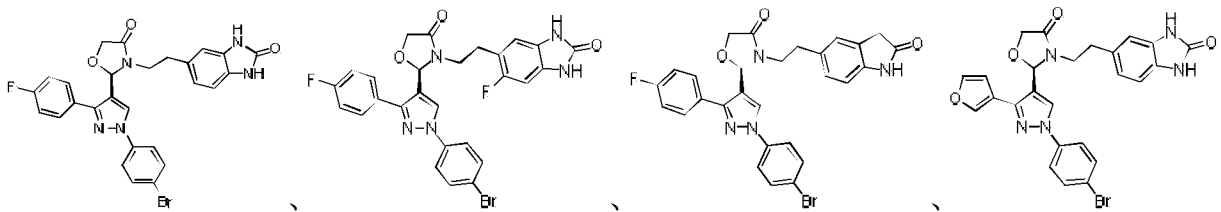


5 在一个优选的实施方式中，式 I 化合物选自：





在一个更优选的实施方式中，式 I 化合物选自：



5 在一个实施方式中，在式 I 和式 I-R 中：

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自氢、 C_1 - C_3 烷基、卤素；

R_4 和 R_5 中的一个为氨基，另一个选自氢、卤素尤其是氟、氨基；

R_6 为卤素尤其是氟；

10 Q 为任选地被一个或多个卤素尤其是氟取代的芳基或杂芳基，所述芳基为苯基，所述杂芳基选自咪唑基、吡咯基、噻吩基或吡啶基。

在一个实施方式中，在式 I 和式 I-R 中，作为 R_1 、 R_2 或 R_3 的烷基是甲基。

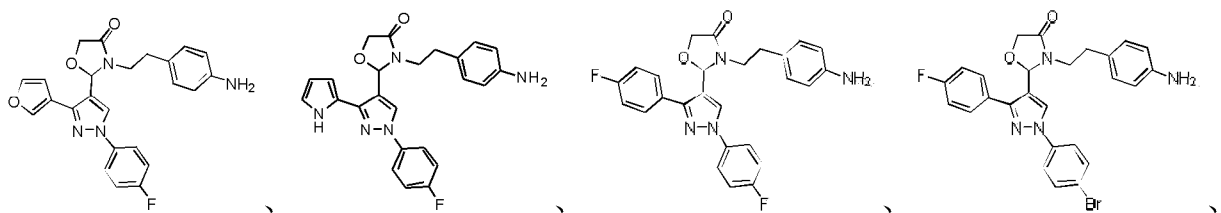
在一个实施方式中，在式 I 和式 I-R 中，作为 R_4 或 R_5 的卤素是氟。

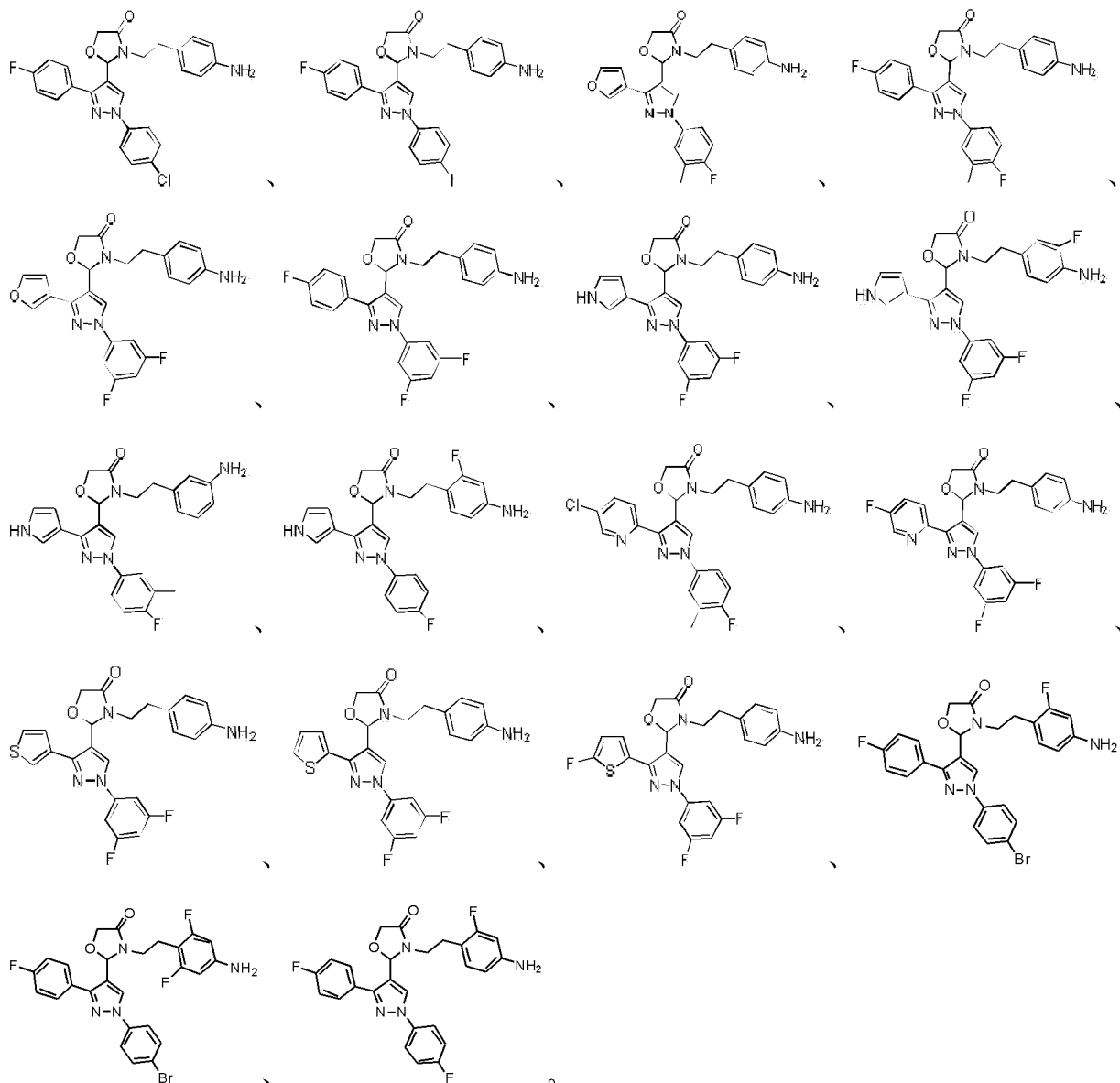
在一个实施方式中，在式 I 和式 I-R 中，作为 R_6 的卤素是氟。

在一个实施方式中，式 I 和式 I-R 中的 Q 为对-氟苯基。

15 在一个实施方式中，式 I 和式 I-R 中的 R_4 为氨基， R_5 为氢；n 为 0。

在一个实施方式中，式 I 化合物选自：





5

本申请中的术语除特别说明外，一般具有如下的含义。

术语“烷基”表示直链或支链饱和烃基。在本申请中，烷基可以包括 1 至 6 个碳原子，优选 1 至 3 个碳原子。例如，术语“C₁-C₃ 烷基”是指具有 1 至 3 个碳原子的直链或支链饱和烃基，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基。在本申请中，“C₁-C₃ 烷基”优选为甲基。

10 术语“烷氧基”表示-O-烷基，其中术语“烷基”如上文所定义。例如，术语“C₁-C₃ 烷氧基”是指-O-C₁-C₃ 烷基。

术语“卤素”为氟、氯、溴或碘。在一些实施方式中，卤素为氟。

术语“三氟甲基”为-CF₃ 基团。

术语“三氟甲氧基”为-OCF₃ 基团。

15 术语“氨基”为-NH₂ 基团。

术语“杂环基”是指由一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子与一个或多个碳原子所形成的非芳香性环状基团。杂环基可以为包含 1 至 3 个选自氮、氧、硫的 3 至 8 元环体系，

其中优选至少一个杂原子选自氮。杂环基中的饱和碳原子(即, $-\text{CH}_2-$)可以任选地被 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 或 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 替换。杂环基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、噁唑啉基、噁唑啉酮基、噻唑烷基、噻唑烷酮基、噻唑啉基、噻唑啉酮基。杂环基可以通过环上任何适当的位点与分子的其他部分键合。

术语“芳基”是指包含六到十个碳原子的单环或稠合的芳香性环状烃基。芳基的实例包括苯基和萘基, 其中优选苯基。

术语“杂芳基”是指由一个或多个选自氧、氮、硫的杂原子与一个或多个碳原子所形成的稠合或非稠合的芳香性环状基团, 其中至少一个环是含有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子的五至八元环, 优选至少一个杂原子选自氮。在环中出现两个或更多杂原子的实施方式中, 所述两个或更多杂原子可彼此相同, 或者所述两个或更多杂原子中的一些或全部彼此不同, 前提是所述基团的环不包含两个相邻的O或S原子。杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基, 苯并咪唑基, 苯并吡啶基, 吲哚基等。杂芳基可以通过环上任何适当的位点与分子的其他部分键合。例如, 吡咯基可以是吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基; 呋喃基可以是呋喃-2-基、呋喃-3-基; 噻吩基可以是噻吩-2-基、噻吩-3-基。

在本申请中, 当某个基团被限定为“任选取代”时, 其可以被或不被一个或多个选自以下的本申请中所定义的基团取代: 烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基。本领域技术人员可理解, 对于包含一个或多个取代基的任何基团, 不会被引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

术语“药学上可接受的盐”表示保留母体化合物的生物有效性和性质的那些盐, 其具有所期望的药学活性并且在生物学上和在其他方面均没有不合要求之处。这类盐包括但不限于: (1)与酸成盐(酸式盐), 通过母体化合物的游离碱与无机酸或有机酸的反应而得; 无机酸包括但不限于盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸, 有机酸包括但不限于乙酸、三氯乙酸、丙酸、丁酸、马来酸、对甲苯磺酸、苹果酸、丙二酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、樟脑酸、二葡萄糖酸、天冬氨酸、酒石酸; (2)存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子代替或者与有机碱配位化合所生成的盐(碱式盐)。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体, 其用于抑制乙型肝炎病毒。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体, 其用于治疗哺乳动物特别是人乙型肝炎病毒感染。

本发明的另一方面涉及一种药物组合物, 其含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体, 和药学上可接受的载体。

药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。通常, 本发明化合物可以与一种或

多种药学上可接受的载体形成适合的剂型施用。这些剂型适用于口服给药、直肠给药、局部给药、以及其他非胃肠道施用(例如,皮下、肌肉、静脉等)。例如,适合口服给药的剂型包括胶囊、片剂、颗粒剂以及糖浆等。这些制剂中包含的本发明的化合物可以是固体粉末或颗粒;水性或非水性液体中的溶液或是混悬液;油包水或水包油的乳剂等。上述剂型可由活性化合物与一种或多种药学上可接受的载体经由通用的药剂学方法制成。药学上可接受的载体指的是对有机体不引起明显的刺激性和不干扰所给予化合物的生物活性和性质的赋形剂或稀释剂。上述载体需要与活性化合物或其他辅料兼容。对于固体制剂,常用的无毒载体包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、碳酸钙、磷酸钙、淀粉、纤维素及其衍生物、葡萄糖、蔗糖、明胶等。用于液体制剂的载体包括水、生理盐水、葡萄糖水溶液、植物油、乙二醇和聚乙二醇等。活性化合物可与上述载体形成溶液或是混悬液。

在一些实施方式中,所述药物组合物为适合单次施予精确剂量的单位剂型。在其它实施方式中,所述化合物的量在约 0.001 mg/kg 体重/天-约 1000 mg/kg 体重/天的范围内。在一些实施方式中,所述化合物的量的范围为约 0.5 mg/kg 体重/天-约 50 mg/kg 体重/天。在一些实施方式中,所述化合物的量为约 0.001 g/天-约 7 g/天。在其它实施方式中,所述化合物的量为约 0.002 g/天-约 6 g/天。在其它实施方式中,所述化合物的量为约 0.005 g/天-约 5 g/天。在其它实施方式中,低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中,可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在一些实施方式中,以单剂量施用所述化合物,每天一次。在其它实施方式中,以多剂量施用所述化合物,每天不只一次。在一些实施方式中,所述药物组合物施用于的个体为哺乳动物。在其它实施方式中,所述哺乳动物是人。在其它实施方式中,所述药物组合物还包含至少一种抗 HBV 药物。在另一些实施方式中,所述药物组合物和至少一种抗 HBV 药物分别以独立的剂型组合成组合产品。

在本发明的药物组合物中,还可以进一步包含其他抗 HBV 药物,其可以是 HBV 聚合酶抑制剂、免疫调节剂或干扰素。具体而言,该其他的 HBV 药物可以是拉米夫定、替比夫定、替诺福韦、恩替卡韦、阿德福韦二匹伏酯、*alfaferone*、*alloferon*、西莫白介素 (*celmoleukin*)、克拉夫定、恩曲他滨、泛昔洛韦、费龙、宝甘灵 CP、因特芬、干扰素 α -1b、干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 β -1a、干扰素 α -2、白细胞介素-2、米伏替酯 (*mivotilate*)、硝唑尼特、聚乙二醇干扰素 α -2a、利巴韦林、罗扰素-A、西佐喃、*euforavac*、*veldona*、*rintatolimod*、叠氮磷、*heplisav*、干扰素 α -2b、左咪唑、丙帕锗等。

这些另外的药物可以作为多剂量治疗方案的一部分,与含有本发明的化合物的药物组合物分开给药。或者,这样药物可以是单一剂型的一部分,在单一的组合物中与本发明的化合物混合。当作为多剂量治疗方案的一部分分开给药时,两种活性药剂可以同时、按顺序或者彼此间隔一段时间给药,以产生这些药物的期望活性。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体或者本发明的药物组合物在制备用于抑制乙型肝炎病毒的药物中的用途。

在一个实施方式中，所述药物用于治疗哺乳动物特别是人乙型肝炎病毒感染。

本发明的另一方面涉及抑制乙型肝炎病毒复制的方法，其包括向有需要的个体给予治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体或者本发明的药物组合物。

5 在一个实施方式中，所述方法用于治疗哺乳动物特别是人乙型肝炎病毒感染。

在本申请中，术语“治疗有效量”可以是在某种程度上缓解对象中的疾病或病症的一种或多种症状、使与疾病或病症相关或是其病因的一种或多种生理或生物化学参数部分或完全恢复正常、和/或降低疾病或病症的发作可能性的量。

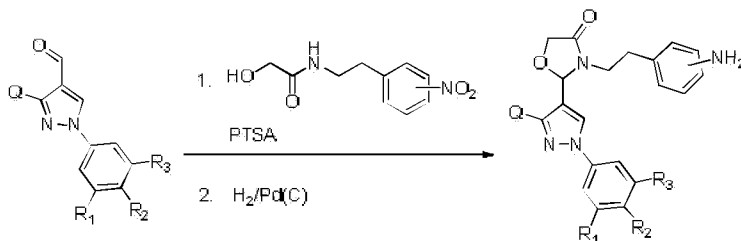
在本申请中，乙型肝炎病毒感染所涉及的疾病包括急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化和肝
10 细胞癌。急性乙型肝炎病毒感染的症状可以是无症状的或者可以是与急性肝炎相同。患有慢性病毒感染的患者可能发展为活跃性疾病，其可以发展为肝硬化或肝癌。

具体的给药方式和剂型取决于化合物本身的理化性质以及所应用疾病的严重程度等。

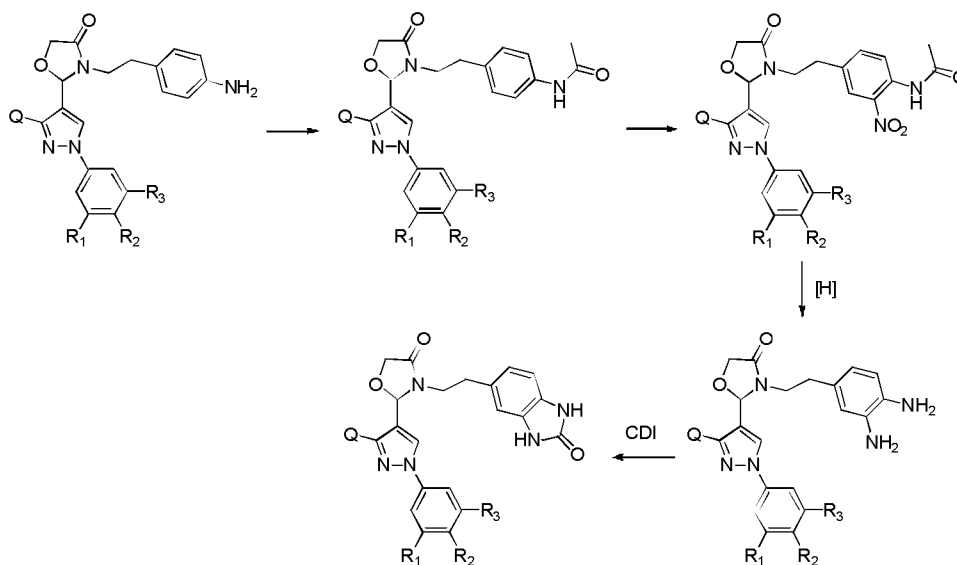
可以利用 PCR 和酶联免疫吸附法(Elisa)来定量检测本申请化合物对 HBV 复制的影响。

15 本发明还提供上述化合物的制备方法，类似的制备方法在 2006 年 7 月 21 日申请的 PCT/US/06/28343 中披露。本发明所述化合物的制备可以参考但不限于下列方法：

路线 1



路线 2



20

本申请化合物的手性拆分是根据 Berger 的方法通过超临界流体色谱法(SFC)完成。参

见 Berger, T. A. "Practical advantages of packed column supercritical fluid chromatography in supporting combinatorial chemistry," *ACS Symposium Series* (2000), 748 (Unified Chromatography), 203-233; Berger, T. A.; Todd, B. S. "Packed column supercritical fluid chromatography of oligoethers using pure carbon dioxide with flame ionization and ultraviolet detection" *Chromatographia* (2001), 54(11/12), 777-781; Berger, T. A.; Todd, B. S. "Packed column supercritical fluid chromatography of polysiloxanes using pure and hexane modified carbon dioxide with flame ionization and ultraviolet detection," *Chromatographia* (2001), 54(11/12), 771-775。

Berger 的手性拆分方法可概括如下：将外消旋混合物(60 mg)溶于甲醇(2 mL)中，将所得溶液注射入制备手性柱中(ChiralPak AD-H SFC, i.d. 1 cm × 25 cm)。SFC 的条件如下：移动相：65% CO₂ 和 35% 甲醇，流动速率：10 mL/min，检测波长：220 nm。立体异构体可在不同的保留时间被分离出。绝对构型通过对照 CP060 的晶体衍射结果确定(CP060 为 2-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-3-[3-[N-甲基-N-[2-[3,4-(亚甲基二氧)苯氧基]乙基]氨基]丙基]-1,3-噁唑啉-4-酮，CP060-(R)-(+)， $[\alpha]_D = +33.3^\circ$ ；CP060-(S)-(-)， $[\alpha]_D = -33.5^\circ$)(Kato, Tatsuya; Ozaki, Tomokazu; Tamura, Kazuhiko; Suzuki, Yoshiyuki; Akima, Michitaka; Ohi, Nobuhiro, "Novel Calcium Antagonists with Both Calcium Overload Inhibition and Antioxidant Activity. 2. Structure-Activity Relationships of Thiazolidinone Derivatives," *Journal of Medicinal Chemistry* (1999), 42(16), 3134-3146)。本发明所述化合物的 R 构型为基于上述方法确定。

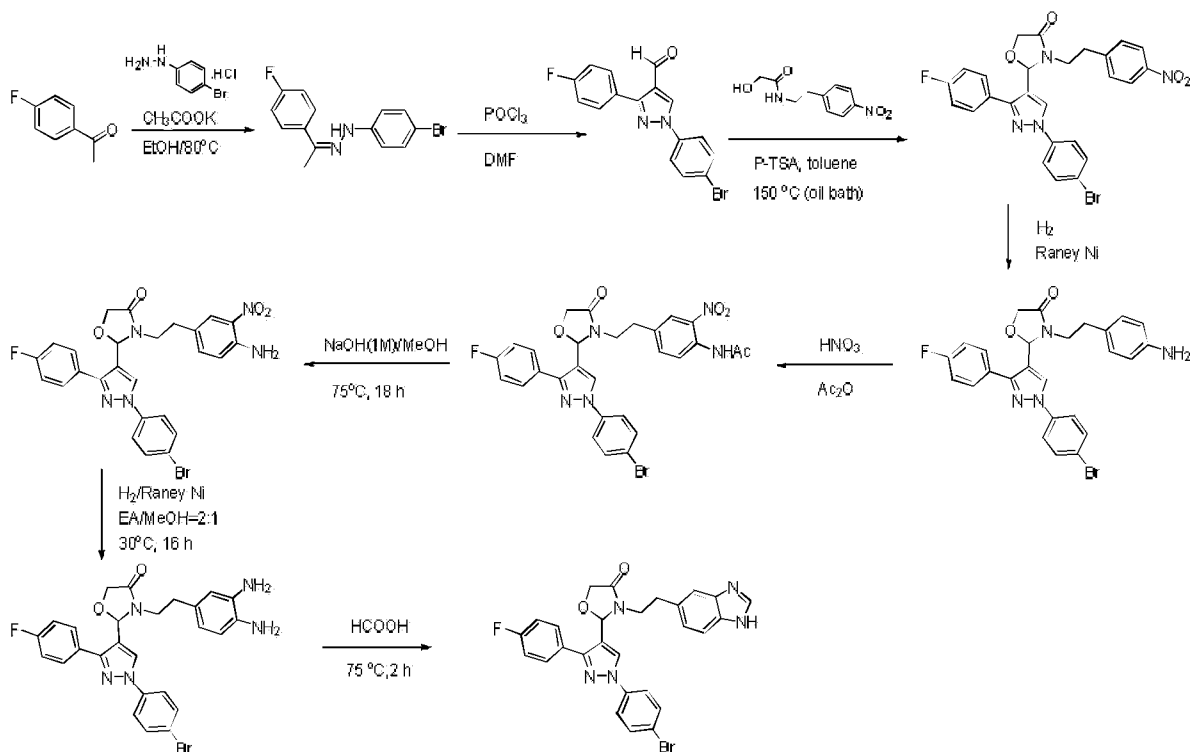
20

具体实施方式

下面通过非限定性实施例来对本发明进行说明。本领域技术人员应当理解，此处描述的实施例仅用于说明和解释本发明，而不用限定本发明。

实施例 1：3-(2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

25



步骤一、1-(4-溴苯基)-2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)肼

将 1-(4-氟苯基)乙酮(113.2 g, 820.6 mmol), 1-(4-溴苯基)肼盐酸盐(183 g, 820.6 mmol) 和醋酸钾(80.4 g, 820.6 mmol)加入乙醇(1.8 L)中, 在 88°C 下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩至干后, 用二氯甲烷溶解, 过滤得到粗品, 最后用石油醚洗涤得到 1-(4-溴苯基)-2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)肼 145 g。收率: 59%; MS: 307.0[M+H]⁺。

步骤二、1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛

在无水、冰浴冷却条件下将三氯氧磷(83.5 mL)慢慢滴加到无水 DMF (68.75 mL)中, 搅拌 30 min 后, 在氮气保护下将 1-(4-溴苯基)-2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)肼(125 g, 407.2 mmol) 溶解在少量 DMF 中, 并慢慢滴加到反应液中, 室温搅拌 1 h, 升温到 70°C, 反应 5 h, 将反应液倒入冰水中, 过滤, 丙酮洗涤, 过滤得到 1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛 145 g。收率: 94%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.97 (s, 1H); 9.39 (s, 1H); 8.03-7.96 (m, 4H); 7.79-4.77 (d, 2H); 7.38-7.33 (m, 2H)。

步骤三、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1H-吡唑基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮

将 1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(72.0 g, 208.7 mmol)、2-羟基-N-(4-硝基苯乙基)乙酰胺(59.0 g, 250.4 mmol)和对甲苯磺酸(21.5 g, 104.4 mmol)溶于 2 升甲苯中。用分水器加热回流 16 小时后, 用乙酸乙酯萃取, 旋干溶剂。将粗品分散在水中, 搅拌 15 min 后过滤。将滤饼分散在甲醇中, 搅拌 30 min 后过滤。旋干溶剂后得 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1H-吡唑基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮 92.0 g。收率: 94%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.65-7.61 (m, 7H); 7.19-7.14 (m,

5H); 5.92 (s, 1H); 4.41-4.28 (m, 2H); 3.91-3.87 (m, 1H); 3.09-3.05 (m, 1H); 2.87-2.82 (m, 2H)。

步骤四、3-(4-氨基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)噁唑啉-4-酮

将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮(92.0 g, 18.15 mmol)溶于乙酸乙酯/甲醇(1/1) (2000 mL)中, 加入 Raney Ni (9.2 g), 通入氢气, 30°C 搅拌 16 小时, 过滤浓缩后得到 3-(4-氨基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)噁唑啉-4-酮 88 g。收率: 93%; MS: 521.2[M+H]⁺。

步骤五、3-(4-乙酰氨基-3-硝基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

将 3-(4-氨基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)噁唑啉-4-酮(86.0 g, 165.1 mmol)溶于 Ac₂O (900 mL)中, 在室温下搅拌 60 min。反应完成后冷却至 0°C, 然后将 HNO₃ (65%) (16.0 mL)加入到冰浴冷却的 Ac₂O (123 mL)中形成的溶液慢慢加到反应混合物中。反应混合物在 0°C 下搅拌过夜。TLC (甲醇:二氯甲烷= 1:10)显示反应几乎完成。然后真空浓缩反应混合物, 粗品用乙酸乙酯重结晶, 过滤得到 3-(4-乙酰氨基-3-硝基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮(70 g, 70%收率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.91-7.29 (m, 13H); 6.17 (s, 1H); 4.31-4.20 (m, 2H); 3.75-3.71 (m, 1H); 3.06-3.01 (m, 1H); 2.79-2.73 (m, 2H); 2.05 (s, 3H)。

步骤六、3-(4-氨基-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)噁唑啉-4-酮

将 *N*-(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)乙酰胺(70 g, 114.6 mmol)溶于甲醇(1000 mL)和 1 M NaOH (690 mL)中, 回流过夜。将反应液过滤得到 3-(4-氨基-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)噁唑啉-4-酮 60.0 g。收率 93.8%; MS: 566.1[M+H]⁺。

步骤七、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4-酮

将 3-(4-氨基-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)噁唑啉-4-酮 (60.0 g, 106.0 mmol)溶于乙酸乙酯/甲醇(1/1) (2000 mL)中, 加入 Raney Ni (6.0 g), 通入氢气, 30°C 搅拌 16 小时。过滤浓缩后得 3-(4-氨基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)噁唑啉-4-酮 55.0 g。收率: 90%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 1H); 9.71 (d, 2H); 7.74-7.63 (m, 4H); 7.35-7.31 (m, 2H); 6.36 (d, 1H); 6.25 (s, 1H); 6.09-6.06 (d, 3H); 4.39-6.25 (m, 6H); 3.61-3.59 (m, 1H); 2.82-2.79 (m, 1H); 2.39-2.37 (m, 2H)。MS: 536.2[M+H]⁺。

步骤八、3-(2-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

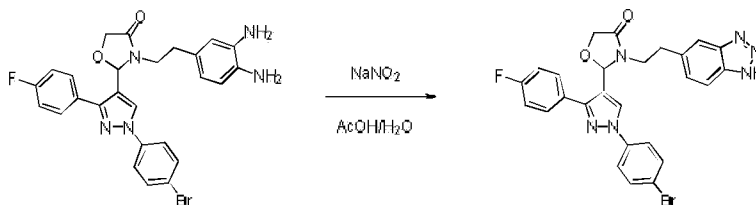
将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4-酮(300 mg, 0.56 mmol)溶于 5 mL 甲酸中。将反应液在 70°C 搅拌反应 1 小时, 浓缩至干。粗品经

反相柱色谱分离得白色固体(80 mg, 收率: 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.29 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.59-7.62 (m, 2H); 7.39-7.41 (m, 1H); 7.23-7.28 (m, 3H); 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 6.05 (s, 1H); 4.19-4.29 (m, 2H); 3.73-3.80 (m, 1H); 2.95-3.02 (m, 1H); 2.07-2.86 (m, 2H)。

5 MS: 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

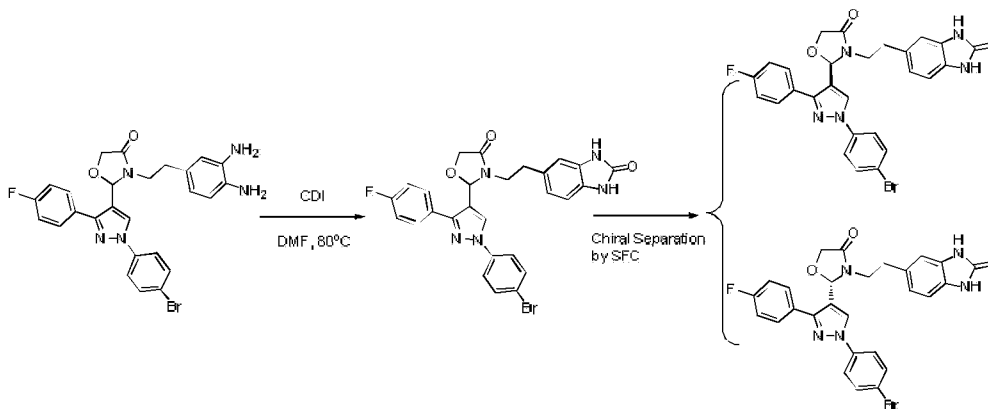
实施例 2: 3-(2-(1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮



10 将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4 基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4 酮(300 mg, 0.56 mmol)溶于 5 mL 乙酸中, 加入亚硝酸钠(58 mg, 0.84 mmol)溶于 5 mL 水的溶液。将反应液常温搅拌反应 2 小时, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(60 mL)萃取, 分别用 10%的碳酸氢钠溶液、饱和食盐水萃取分液, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干。粗品经反相柱色谱分离得白色固体(105 mg, 收率: 34%)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 15.53 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 3H); 7.59-7.63 (m, 3H); 7.23-7.27 (m, 2H); 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.08 (s, 1H); 4.19-4.29 (m, 2H); 3.78-3.85 (m, 1H); 3.02-3.09 (m, 1H); 2.81-2.93 (m, 2H)。MS: 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 3: 3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑啉-4-酮



20 将 CDI (4.23 g, 26.10 mmol)分批加入到 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4 基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4 酮(7.0 g, 13.05 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中。氮气保护下 80°C 搅拌 5 小时。将反应液倒入饱和盐水(1000 mL)中析出棕色固体。将过滤所得滤饼于 60°C 真空干燥后经硅胶柱(二氯甲烷:甲醇= 10:1)纯化得淡黄色固体 3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑啉-4-酮

25 (5.56 g, 收率: 75.4%)。

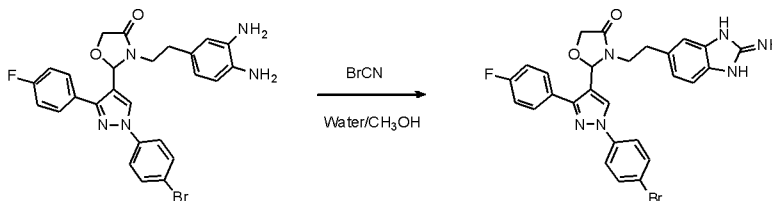
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.46-10.45 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H); 8.72 (s, 1H); 7.90-7.88 (m, 2H); 7.73-7.71 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H); 7.65-7.61 (m, 2H); 7.29 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); 6.71 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H); 6.62-6.59 (m, 2H); 6.02 (s, 1H); 4.26-4.24 (m, 2H); 3.89-3.83 (m, 1H); 2.98-2.91 (m, 1H); 2.51-2.50 (m, 2H)。MS, m/z : 563.8 (M^+H)。

5 将 3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑烷-4-酮(87 g)经 SFC (色谱柱: AS-H; 色谱柱尺寸: 0.46 cm I.D. \times 15 cm L; 注入量: 2.0 μl ; 流动相: HEP/IPA(0.1%DEA) = 60/40 (V/V); 流速: 0.5 mL/min; 波长: UV 254 nm; 温度: 35 $^\circ\text{C}$)手性拆分得到二个光学异构体。

10 (*R*)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑烷-4-酮, 白色固体, 34.72 g, 收率 39.9%。[α] $_{\text{D}}$ +41.04 $^\circ$ (c 0.5019 g/mL, 19.9 $^\circ\text{C}$); 纯度: 98.47%, ee: 100.00%。

(*S*)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑烷-4-酮, 白色固体, 35.09 g, 收率 40.3%。[α] $_{\text{D}}$ -39.89 $^\circ$ (c 0.5014 g/mL, 20.0 $^\circ\text{C}$); 纯度: 99.65%, ee: 98.65%。

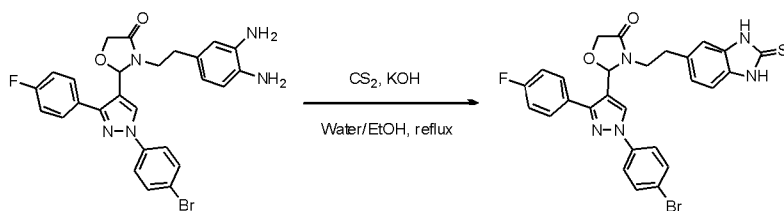
15 实施例 4: 3-(2-(2-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮



20 将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4-酮(140 mg, 0.26 mmol)溶解在甲醇(8 mL)和水(2 mL)中。在室温搅拌下, 把溴化氰溶解在 2 mL 甲醇后逐滴加入反应液中。半小时后反应液变浑浊, TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1)显示原料耗尽。反应液加 50 mL 水稀释后, 在旋蒸低温下把甲醇除掉, 用 5 mL 氨水调碱性, 随后分别用乙酸乙酯(50 mL \times 2)萃取两次。将有机相用饱和盐水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸浓缩后用 DMF 溶解, HPLC 制备纯化得到 3-(2-(2-氨基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮的白色固体目标产物(30 mg, 25 收率: 20.5%)。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 1H); 7.88 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H); 7.72 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H); 7.59 (s, 2H); 7.27 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H); 6.92 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H); 6.07 (s, 2H); 6.03 (s, 1H); 4.28-4.19 (m, 2H); 3.72-3.68 (m, 1H); 2.92-2.89 (m, 1H); 2.70-2.60 (m, 2H); MS: 563.2[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

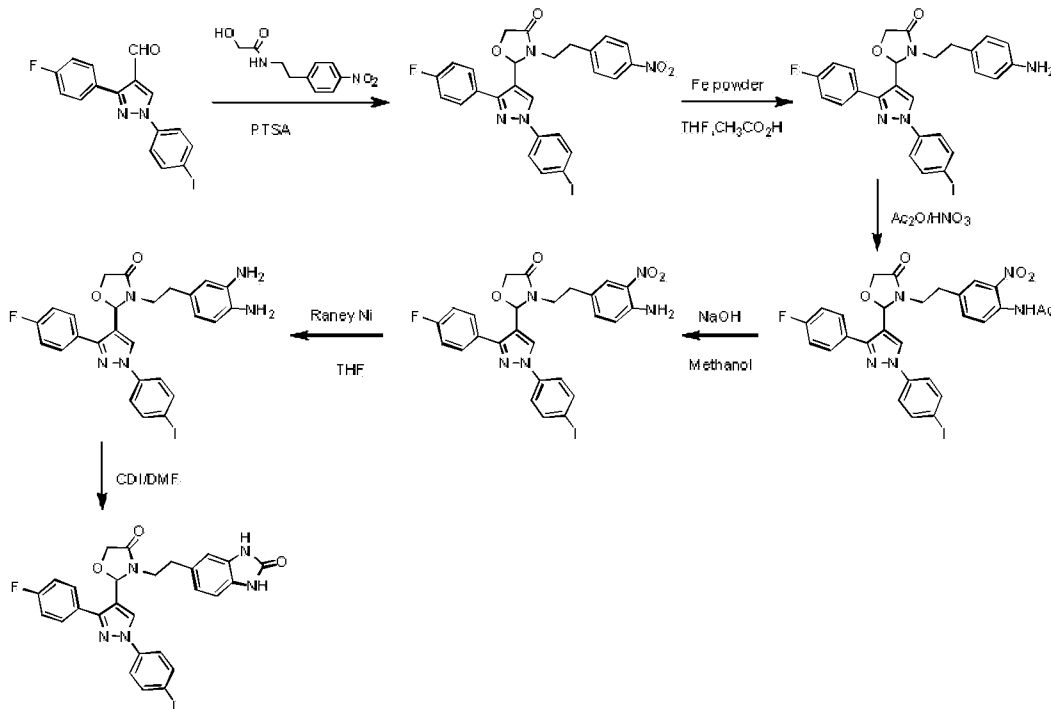
30 实施例 5: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2,3-二氢-2-硫代-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮



将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4-酮(100 mg, 0.19 mmol)、二硫化碳(142 mg, 1.87 mmol)、氢氧化钾(40 mg, 0.71 mmol)溶解在乙醇(2.5 mL)和水(0.2 mL)中, 在氩气保护下加热回流两个小时, TLC (二氯甲烷:甲醇= 15:1) 显示原料耗尽。反应液经旋蒸浓缩后, 用 DMF (3 mL)溶解后过滤, HPLC 制备纯化得到 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2,3-二氢-2-硫代-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮的白色固体目标产物(43 mg, 收率: 39.8%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.41 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H); 8.71 (s, 1H); 7.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H); 7.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H); 7.61 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H); 7.29 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H); 6.94 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.82 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H); 6.03 (s, 1H); 4.29-4.20 (m, 2H); 3.74-3.70 (m, 1H); 2.97-2.94 (m, 1H); 2.77-2.50 (m, 2H); MS: 580.2[M+H] $^+$ 。

实施例 6: 2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮



步骤一、2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮

将 3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-5-甲醛(1.18 g, 3 mol)、2-羟基-*N*-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺(741 mg, 3.3 mmol)和对甲苯磺酸(160 mg)的甲苯(100 mL)溶液加热回流分水过夜。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)显示反应完全。将反应液浓缩, 硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯= 10:1)纯化得黄色固体 2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮

唑烷-4-酮(1.78 g, 收率: 99.1%); MS: m/z: 599 (M^+H)。

步骤二、3-(4-氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮

将铁粉(1.4 g)加到 2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑烷-4-酮(1.5 g, 2.5 mmol)的四氢呋喃(100 mL)和醋酸(100 mL)溶液中。60°C 搅拌过夜。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)显示反应基本完全。过滤除去铁粉, 将滤液真空浓缩后经硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)纯化得黄色固体 3-(4-氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(1.2 g, 收率: 84.4%); MS: m/z: 569 (M^+H)。

步骤三、3-(4-乙酰氨基-3-硝基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮

10 在 0°C 下, 向 3-(4-氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(1.2 g, 2.11 mmol)的醋酸酐(12 mL)溶液中缓慢滴加 HNO_3 (65%, 5 mL)的醋酸酐溶液(5 mL)。反应室温搅拌过夜, TLC (二氯甲烷:甲醇= 15:1)显示反应完全。反应液浓缩后经硅胶柱(二氯甲烷:甲醇= 30:1)纯化得棕色固体 3-(4-乙酰氨基-3-硝基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(660 mg, 收率: 65.28%); MS: m/z: 656 (M^+H)。

15 步骤四、3-(4-氨基-3-硝基苯基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮

向 3-(4-乙酰氨基-3-硝基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(660 mg, 1 mmol)的甲醇溶液(10 mL)中加入氢氧化钠溶液(40 mg NaOH 溶解在 5 mL 水中), 加热回流 2 小时。TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1)显示反应完全。反应液浓缩后经硅胶柱(二氯甲烷:甲醇= 30:1)纯化得棕色固体 3-(4-氨基-3-硝基苯基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(200 mg, 收率: 32.6%); MS: m/z: 614 (M^+H)。

步骤五、3-(3,4-二氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮

25 向 3-(4-氨基-3-硝基苯基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(200 mg, 0.327 mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL)中加入 Raney Ni (200 mg), 氢气保护下室温搅拌 5 小时。TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1)显示反应完全。反应液浓缩后经硅胶柱(二氯甲烷:甲醇= 50:1)纯化得棕色固体 3-(3,4-二氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(115 mg, 收率: 69.3%); MS: m/z: 509 (M^+H)。

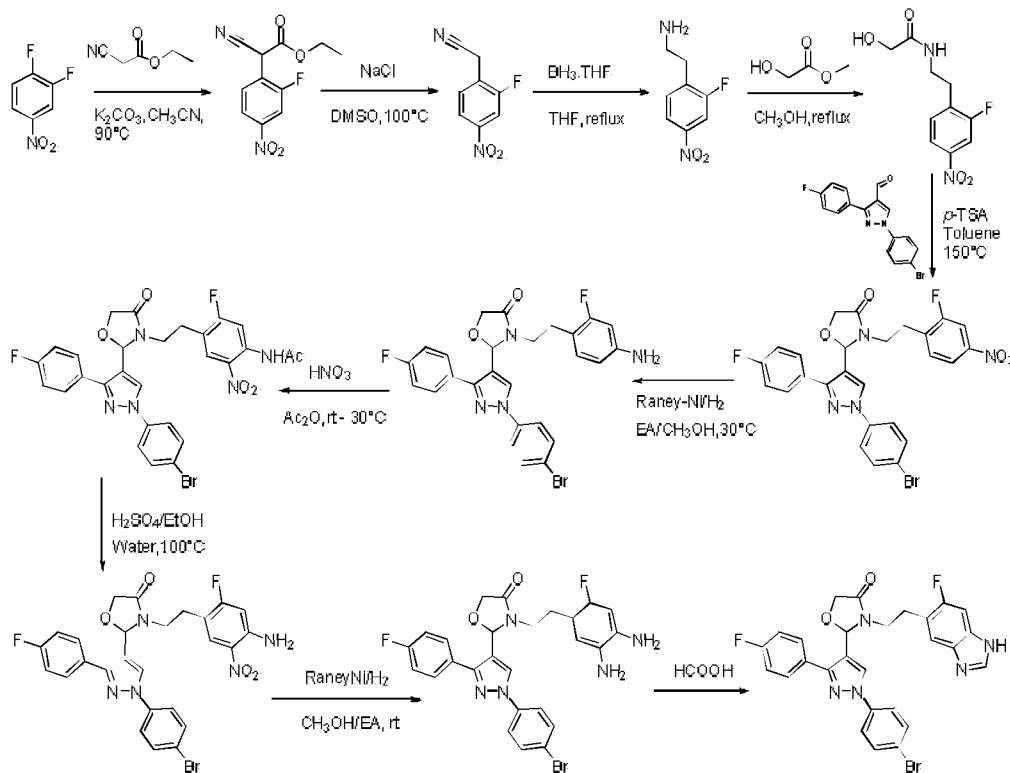
30 步骤六、2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)噁唑烷-4-酮

35 向 3-(3,4-二氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(115 mg, 0.197 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中加入 CDI (64 mg, 0.394 mmol), 80°C 拌搅 8 小时。TLC (二氯甲烷:甲醇= 10:1)显示反应完全。向反应液加入 20 mL 水淬灭, 乙酸乙酯(20 mL \times 2)萃取。将萃取液合并, 用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 经硅胶柱(二氯甲烷:甲醇= 50:1)纯化得白色固体 2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-碘苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代

-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)噁唑烷-4-酮(30 mg, 收率: 24.9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46-10.44 (d, 2H); 8.71(s, 1H); 7.88-7.86 (d, 2H); 7.75-7.73 (d, 2H); 7.64-7.60 (m, 2H); 7.30-7.26 (t, 2H); 6.73-6.71 (d, *J*=8.1Hz, 1H); 6.63-6.59 (t, 2H); 6.02 (s, 1H); 4.25-4.20 (m, 2H); 3.68-3.69 (m, 1H); 2.92-2.89 (m, 1H); 2.67-2.60 (m, 2H); MS: *m/z*: 509 (M⁺+H)。

实施例 7: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)噁唑啉-4-酮



步骤一、2-氰基-2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯

10 将 1,2-二氟-4-硝基(20 g, 0.13 mol)、氰基乙酸乙酯(19 g, 0.16 mol)、碳酸钾(35 g, 0.25 mol)溶解在乙腈中加热到 90°C 过夜。TLC (石油醚: 乙酸乙酯= 10:1)显示原料耗尽。将反应液旋干, 粗品用 2 M 盐酸(200 mL)酸化, 用乙酸乙酯(100 mL)萃取三次。将合并的乙酸乙酯相用盐水洗两遍, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干。粗品用二氯甲烷溶解加硅胶拌样, 通过硅胶柱纯化(PE: EA= 10:1-1:1)得到化合物 2-氰基-2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯, 为棕色油状物, 31 g, 收率: 97.6%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J*=8.8Hz, 1H); 8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H); 7.77 (t, *J*=8.0Hz, 1H); 5.11 (s, 1H); 4.34-4.35 (m, 2H); 1.35-1.26 (m, 3H)。

步骤二、2-(2-二氟-4-硝基苯基)乙腈

20 将 2-氰基-2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯(31 g, 0.12 mol)、氯化钠(15 g, 0.25 mol)、水(0.13 mL, 0.12 mol)溶解在二甲基亚砷(200 mL)中, 然后加热到 100°C 过夜。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1)显示原料耗尽。反应液冷却到室温后, 加入到 1 升水中淬灭, 用 200 mL 乙

酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗三次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干。粗品用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1-2:1)，得到化合物 2-(2-二氟-4-硝基苯基)乙腈，为红棕色固体，20 g，收率: 90.3%。

步骤三、2-(2-氟-4-硝基苯基)乙胺

5 将 2-(2-二氟-4-硝基苯基)乙腈(20 g, 0.11 mol)溶解在 80 mL 四氢呋喃中，在冰浴冷却下滴加 1 M 的硼烷四氢呋喃溶液(150 mL, 0.15 mol)。滴加完后恢复到室温并加热到 80°C 回流二小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1)显示原料大部分反应完。反应液冷却到室温，并在冰浴下逐滴加入甲醇直到反应液没有气泡产生。反应液经旋蒸浓缩后得到黑色油状物(22 g, 收率: 108%)，直接用于下一步反应; MS: 185.1[M+H]⁺。

10 步骤四、N-(2-氟-4-硝基苯乙基)-2-羟基乙酰胺

将 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙胺(22 g, 118. mmol)、羟基乙酸甲酯(40 g, 444.4 mmol)溶解在 100 mL 甲醇中并加热回流两天。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1)显示原料耗尽。反应液冷却到室温后，旋蒸浓缩，粗品经过硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1-1:2)得到化合物 N-(2-氟-4-硝基苯乙基)-2-羟基乙酰胺，为黑色固体，12 g，收率: 42%); MS: 243.3[M+H]⁺。

15 步骤五、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑基-4 基)-3-(2-氟-4-硝基苯乙基)噁唑啉-4 酮

将 N-(2-氟-4-硝基苯乙基)-2-羟基乙酰胺(4 g, 16.53 mmol)、1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(5.88 g, 17.21 mmol)、一水合对甲苯磺酸(1.57 g, 8.26 mmol)溶解在 100 mL 甲苯中，加热到 150°C，用分水器分水过夜。TLC (石油醚:乙酸乙酯=2:1)显示原料耗尽。反应液经旋蒸浓缩后用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1-0:1)得到化合物 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑基-4 基)-3-(2-氟-4-硝基苯乙基)噁唑啉-4 酮的粗品，然后乙酸乙酯打浆后过滤，滤饼烘箱干燥得白色固体(4.5 g，收率: 48%); MS: 569.1[M+H]⁺。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H); 7.90 (d, *J*=7.2Hz, 4H); 7.73-7.66 (m, 4H); 7.51 (t, *J*=8.0Hz, 1H); 7.30 (t, *J*=8.8Hz, 2H); 6.14 (s, 1H); 4.32-4.22 (m, 2H); 3.78-3.71 (m, 25 1H); 3.11-3.04 (m, 1H); 2.86 (s, 2H)。

步骤六、3-(4-氨基-2-氟苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑基-4 基)-3-(2-氟-4-硝基苯乙基)噁唑啉-4 酮(4.5 g, 7.92 mmol)溶于乙酸乙酯(50 mL)/甲醇(100 mL)中，加入 Raney Ni (100 mg)，氢气 30 球常压 30°C 氢化。反应 1 小时后，停止反应，将反应液过滤，用乙酸乙酯洗滤饼，滤液旋干得目标产物(白色固体，4.2 g，收率: 98.5%)，该化合物不经纯化，直接用于下一步反应。

35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H); 7.91 (d, *J*=8.8Hz, 2H); 7.73 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 7.66 (t, *J*=7.6Hz, 2H); 7.33 (t, *J*=8.3Hz, 1H); 6.75 (t, *J*=8.4Hz, 1H); 6.25-6.16 (m, 3H); 5.25 (s, 2H); 4.30-4.20 (m, 2H); 3.64-3.57 (m, 1H); 2.86-2.79 (m, 1H); 2.59-2.42 (m, 2H); MS:

541.1[M+H]⁺。

步骤七、3-(2-氟-5-硝基-4-乙酰氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮

将 3-(4-氨基-2-氟苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮(4.2 g, 7.8 mmol)溶于 30 mL 醋酸酐中，室温搅拌反应 20 min，反应液由澄清变浑浊，TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)显示原料耗尽，然后在冰浴冷却下往反应液慢慢滴加 65%的浓硝酸(2.12 g, 21.86 mmol)，滴加完后撤掉冰浴搅拌过夜。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)显示原料耗尽。反应液用乙酸乙酯(100 mL)稀释，用水和盐水各洗一次，随后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液经旋蒸浓缩。粗品经硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯= 5:1-1:1)得到化合物 3-(2-氟-5-硝基-4-乙酰氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮的黄色固体，然后乙酸乙酯打浆后过滤，滤饼烘箱干燥得浅黄色固体(2.4 g, 收率: 49.2%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 7.95 (d, *J*=7.2Hz, 1H); 7.89 (d, *J*=8.8Hz, 2H); 7.73-7.68 (m, 4H); 7.59 (d, *J*=11.6Hz, 1H); 7.31 (t, *J*=8.8Hz, 2H); 6.24 (s, 1H); 4.30-4.20 (m, 2H); 3.74-3.67 (m, 1H); 3.06-3.01 (m, 1H); 2.79-2.77 (m, 2H); MS: 626.2[M+H]⁺。

步骤八、3-(2-氟-4-氨基-5-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

将 *N*-(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-3-氟-2-硝基苯基)乙酰胺(1.8 g, 2.88 mmol)溶于 20 mL 乙醇中，加入 2 mL 浓硫酸，加热回流 2 小时，减压浓缩。残留物用乙酸乙酯(40 mL)稀释，加入冰水(100 mL)搅拌，用饱和碳酸氢钠调节 pH 至中性，乙酸乙酯(40 mL)萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干，粗产品用柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯= 3:1)，得到目标产物 3-(2-氟-4-氨基-5-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮的黄色固体(0.8 g, 收率: 47.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H); 7.90 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 7.85 (d, *J*=7.6Hz, 1H); 7.74-7.67 (m, 4H); 7.45 (s, 2H); 7.30 (t, *J*=8.6Hz, 2H); 6.62 (d, *J*=12.4Hz, 1H); 6.24 (s, 1H); 4.30-4.20 (m, 2H); 3.69-3.34 (m, 1H); 2.96-2.92 (m, 1H); 2.66-2.57 (m, 2H); MS: 586.1[M+H]⁺。

步骤九、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(4,5-二氨基-2-氟苯乙基)噁唑啉-4-酮

将 3-(2-氟-4-氨基-5-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮(200 mg, 0.33 mmol)溶于 50 mL 乙酸乙酯和 100 mL 甲醇中，加入 Raney Ni (50 mg)，常压氢化。反应 1 小时后，停止反应，反应液过滤，甲醇洗滤饼，滤液旋干得目标产物的棕色固体(0.7 g, 收率: 94%)，该化合物不经纯化，直接用于下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H); 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); 7.72 (d, *J*=8.0 Hz,

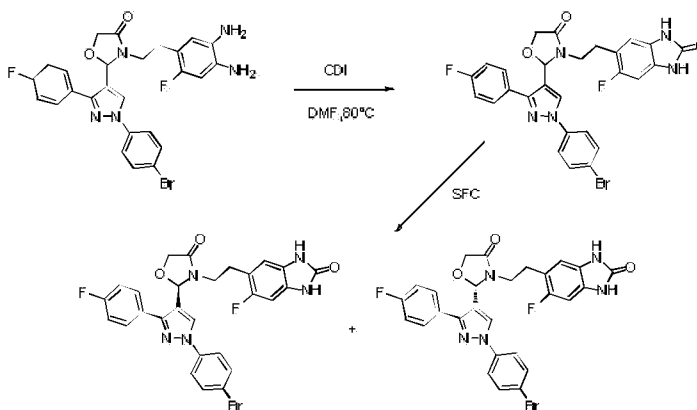
2H); 7.64 (s, 2H); 7.33 (t, $J=8.4$ Hz, 2H); 6.23-6.14 (m, 3H); 4.65 (s, 2H); 3.58-3.55 (m, 1H); 2.81-2.78 (m, 1H); 2.41-2.40 (m, 2H); MS: 556.1[M+H]⁺。

步骤十、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)噁唑啉-4-酮

5 将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(4,5-二氨基-2-氟苯乙基)噁唑啉-4-酮 (280 mg, 0.51 mmol)溶于 5 mL 甲酸中。将反应液 70°C 搅拌反应 1 小时, 浓缩至干, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 至中性, 有机相用饱和盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液旋蒸浓缩, 粗品经反相柱色谱分离得白色固体(120 mg, 收率: 42.1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.64 (t, $J=6.8$ Hz, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.27 (t, $J=8.8$ Hz, 2H); 6.17 (s, 1H); 4.31-4.21 (m, 2H); 3.79-3.73 (m, 1H); 3.03-2.96 (m, 1H); 2.89-2.74 (m, 2H); MS: 566.1[M+H]⁺。

实施例 8: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(6-氟-2-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮



15 将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基-2-氟苯乙基)噁唑啉-4-酮 (300 mg, 0.54 mmol)、CDI (106 mg, 0.65 mmol)溶解在 DMF (5 mL)中, 在氮气的保护下 80°C 搅拌 2 小时, 反应完成后, 将反应液倒入水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取两次, 有机相合并后用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品经硅胶柱(二氯甲烷:甲醇= 1:0 - 40:1)纯化得到白色固体的目标产物(200 mg, 收率: 64%)。

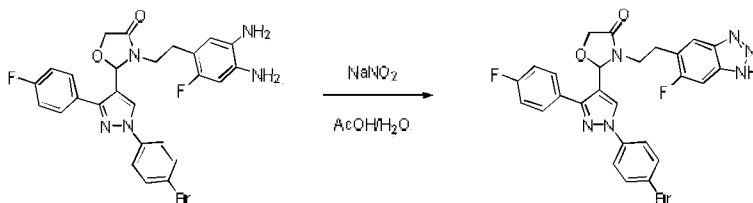
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H); 10.55 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 7.65 (t, $J=7$ Hz, 2H); 7.29 (t, $J=8.4$ Hz, 2H); 6.67-6.60 (m, 2H); 6.13 (s, 1H); 4.30-4.20 (m, 2H); 3.70 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.74-2.62 (m, 2H); MS: 580.2[M+H]⁺。

25 将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(6-氟-2-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮(19.5 g)经 SFC (色谱柱: OJ-H; 色谱柱尺寸: 0.46 cm I.D. × 15 cm L; 注入量: 2.0 μ l; 流动相: HEP/EtOH = 60/40 (V/V); 流速: 0.5 mL/min; 波长: UV 254 nm; 温度: 25°C)手性拆分得到二个光学异构体。

(*S*)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(6-氟-2-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮, 白色固体, 7.48 g, 收率 38.4%。 t_R 3.557 min, $[\alpha]_D -38.78^\circ$ (c 0.5261 g/100 mL, 21.4°C); 纯度: 99.62%, ee: 100.0%。

(*R*)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(6-氟-2-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮, 白色固体, 7.98 g, 收率 40.9%。 t_R 5.784 min, $[\alpha]_D +37.20^\circ$ (c 0.4893 g/100 mL, 19.7°C); 纯度: 98.93%, ee: 99.02%。

实施例 9: 3-(2-(5-氟-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-6-基)乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮



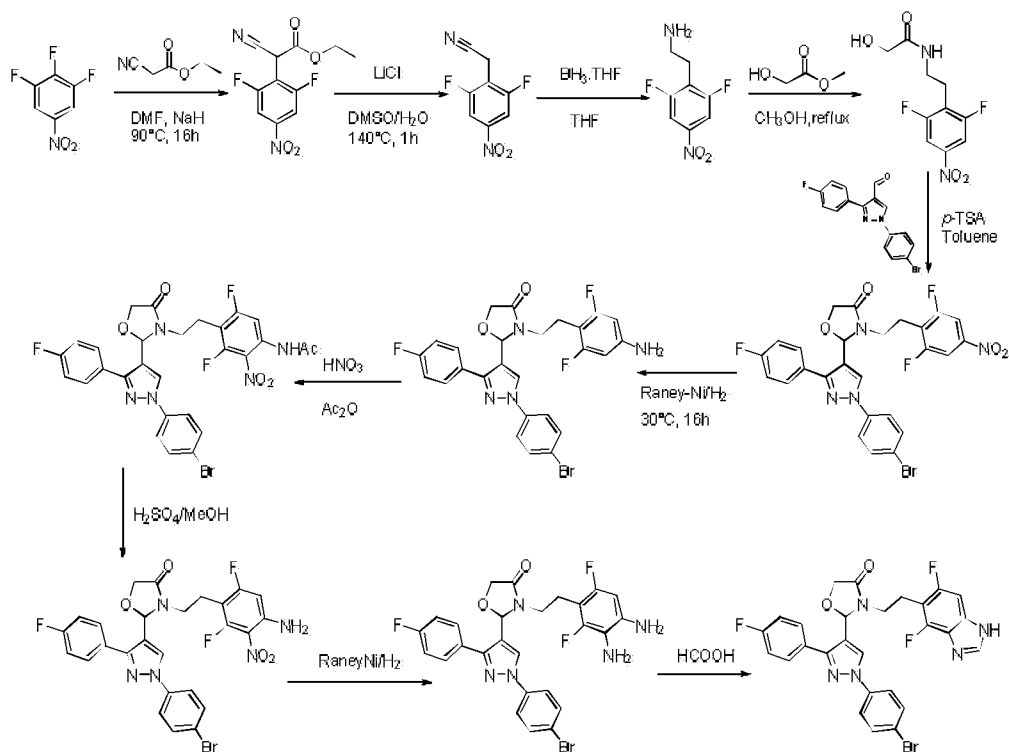
10 将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基-2-氟苯乙基)噁唑啉-4-酮 (160 mg, 0.29 mmol)溶解在冰醋酸(5 mL)和水(1 mL)中。在冰浴下, 将亚硝酸钠(40 mg, 0.578 mmol)溶解在 2 ml 水后滴加到反应液中。半小时后 TLC (二氯甲烷:甲醇= 15:1)监测显示原料耗尽。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用饱和碳酸氢钠调至碱性, 用乙酸乙酯(50 mL \times 2)萃取两次。合并的有机相用盐水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸浓缩后用

15 DMF 溶解, 经 HPLC 制备纯化得到 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(5-氟-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三氮唑-6-基)乙基)噁唑啉-4-酮的白色固体目标产物(65 mg, 收率: 39.8%)。

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H); 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 7.78 (d, $J=4.8$ Hz, 1H); 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); 7.64 (s, 2H); 7.26 (t, $J=9.2$ Hz, 2H); 6.22 (s, 1H); 4.29-4.19 (m, 2H);

20 3.81-3.76 (m, 1H); 3.07-3.04 (m, 1H); 2.87-2.83 (m, 2H); MS: 567.2[M+H] $^+$ 。

实施例 10: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(5,7-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)噁唑啉-4-酮



步骤一、2-氰基-2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯

将氰基乙酸乙酯(4.8 g, 42.3 mmol)溶于无水 DMF (40 mL)中, 加入 60% NaH (1.7 g, 42.3 mmol), 室温搅拌 1 小时, 加入 1,2,3-三氟-5-硝基苯(5 g, 28.2 mmol), 70°C 反应 16 小时。冷却到室温, 加入 40 mL 水, 用 2 M 盐酸调节 pH 至 2-3, 用乙酸乙酯(200 mL)萃取。将乙酸乙酯溶液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干得到 2-氰基-2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯的褐色油状粗产物(8.5 g)。该化合物不经纯化, 直接用于下一步反应。

步骤二、2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙腈

将 2-氰基-2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯(8.5 g, 31.5 mmol)溶于 DMSO (30 mL)中, 加入氯化锂(1.3 g, 31.5 mmol)和 1 mL 水。130°C 反应 3 小时, 冷却到室温, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯(200 mL)萃取。将乙酸乙酯溶液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 粗产品用柱色谱分离(乙酸乙酯:甲醇洗脱= 10:1), 得到 2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙腈的黄色固体(4.0 g)。

步骤三、2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙胺

2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙腈(4.0 g, 20.2 mmol)溶于四氢呋喃 30 mL 中, 加入硼烷四氢呋喃溶液(40 mL, 1 M)。加热回流 3 小时, 冷却到室温, 慢慢滴加 10 mL 甲醇, 加热回流 1 小时, 将反应液浓缩得到 2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙胺的棕色油状粗产物(4.6 g); MS: 203 [M+H]⁺。该化合物不经纯化, 直接用于下一步反应。

步骤四、N-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-2-羟基乙酰胺

2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)乙胺(4.6 g, 22.8 mmol)溶于甲醇(60 mL)中, 加入 2-羟基乙酸甲酯(10 g, 111 mmol), 加热回流 40 小时, 将反应液浓缩, 粗产品用柱色谱分离(二氯甲

烷:甲醇洗脱= 40:1), 得到 *N*-(2,6-二氟-4-硝基苯乙基)-2-羟基乙酰胺的黄色固体产物(2.5 g, 收率: 42%); MS: 261[M+H]⁺。

步骤五、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)-3-(2,6-二氟-4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮

5 将 *N*-(2,6-二氟-4-硝基苯乙基)-2-羟基乙酰胺(2.5 g, 9.6 mmol)和 1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛(3.3 g, 9.6 mmol)溶于甲苯(60 mL)中, 加入对甲苯磺酸(825 mg, 4.8 mmol), 用分水器分水, 加热回流 16 小时, 反应液浓缩, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(60 mL)萃取。将萃取液分别用 10%的碳酸氢钠溶液和饱和的食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 粗产品用柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇洗脱= 30:1), 得到 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)-3-(2,6-二氟-4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮的白色固体产物(2.6 g, 收率: 46%); MS: 589[M+H]⁺。

步骤六、3-(4-氨基-2,6-二氟苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

15 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)-3-(2,6-二氟-4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮(2.6 g, 4.4 mmol)溶于乙酸乙酯/甲醇(1:1, 40 mL)中, 加入 Raney Ni (300 mg), 常压氢化。反应 2 小时后, 停止反应, 反应液过滤, 乙酸乙酯洗滤饼, 滤液旋干得 3-(4-氨基-2,6-二氟苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮的白色固体产物(2.3 g, 收率: 93%); MS: 559 [M+H]⁺; 该化合物不经纯化, 直接用于下一步反应。

20 步骤七、3-(2,6-二氟-5-硝基-4-乙酰氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

25 将 3-(4-氨基-2,6-二氟苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮(1.8 g, 3.2 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL 醋酸酐, 室温搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩, 残留物中加入乙醚 20 mL, 过滤得 3-(2,6-二氟-4-乙酰氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮的白色固体产物(1.8 g, 93%收率); MS: 601 [M+H]⁺。

步骤八、3-(2,6-二氟-5-硝基-4-乙酰氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

30 将 3-(2,6-二氟-4-乙酰氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮(1.8 g, 3 mmol)溶于 20 mL 浓硫酸中, 在 0℃加入硝酸钾(455 mg, 4.5 mmol), 然后恢复至室温, 搅拌反应 2 小时。将反应液倒入碎冰中, 用乙酸乙酯(60 mL)萃取。将萃取液分别用 10%的碳酸氢钠溶液和饱和的食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 粗产品用柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇洗脱= 40:1), 得到 3-(2,6-二氟-5-硝基-4-乙酰氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮的浅黄色固体(800 mg, 收率: 41%); MS: 646 [M+H]⁺。

35 步骤九、3-(4-氨基-2,6-二氟-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-

基)噁唑啉-4-酮

将 3-(2,6-二氟-5-硝基-4-乙酰氨基苯乙基)-2-(3-(4-氟苯基)-1-(4-溴苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮(800 mg, 1.24 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 加入 0.5 mL 浓硫酸, 加热回流 2 小时, 减压浓缩。向残留物中加入水(20 mL), 用乙酸乙酯(40 mL)萃取。将萃取液分别用 10% 的碳酸氢钠溶液和饱和的食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 粗产品用柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇洗脱= 30:1), 得到 3-(4-氨基-2,6-二氟-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮的黄色固体(520 mg, 收率: 69%); MS: 604 [M+H]⁺。

步骤十、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基-2,6-二氟苯乙基)噁唑啉-4-酮

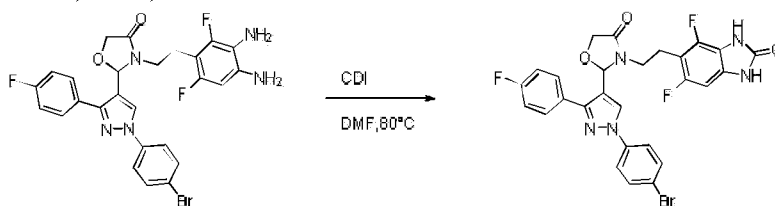
3-(4-氨基-2,6-二氟-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮(480 mg, 0.8 mmol)溶于 5 mL 乙酸乙酯和 5 mL 甲醇中, 加入 Raney Ni (20 mg), 常压氢化。反应 1 小时后, 停止反应, 将反应液过滤, 用乙酸乙酯/乙醇(1:1)溶液洗滤饼。将滤液旋干得 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基-2,6-二氟苯乙基)噁唑啉-4-酮的棕色固体(450 mg, 收率: 98%), 该化合物不经纯化, 直接用于下一步反应; MS: 574 [M+H]⁺。

步骤十一、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(5,7-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)噁唑啉-4-酮

将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基-2,6-二氟苯乙基)噁唑啉-4-酮(190 mg, 0.33 mmol)溶于 5 mL 甲酸中。将反应液在 70°C 搅拌反应 1 小时, 浓缩至干, 粗品经反相柱色谱分离得 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(5,7-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)乙基)噁唑啉-4-酮(88 mg, 收率: 45.8%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.90 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 7.73 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 7.62-7.66 (m, 2H); 7.26-7.30 (m, 2H); 7.19 (d, *J*=9.6Hz, 1H); 6.19 (s, 1H); 4.19-4.31 (m, 2H); 3.66-3.69 (m, 1H); 2.79-2.98 (m, 3H); MS: 584 [M+H]⁺。

实施例 11: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(4,6-二氟-2-巯基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮

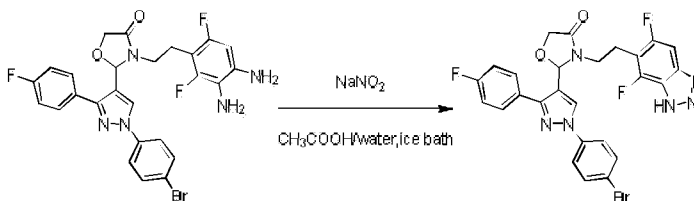


将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基-2,6-二氟苯乙基)噁唑啉-4-酮(260 mg, 0.45 mmol)溶于 8 mL 无水 DMF 中, 加入 CDI (88 mg, 0.54 mmol)。将反应液在 80°C 搅拌反应 16 小时, 冷却到室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。将萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品, 用柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇洗脱=30: 1)纯化, 得到 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(4,6-

二氟-2-羰基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮(160 mg), 用二氯甲烷洗涤得白色固体产物(120 mg, 收率: 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.93-11.03 (m, 2H); 8.83 (s, 1H); 7.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H); 7.65-7.74 (m, 4H); 7.26-7.32 (m, 2H); 6.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 6.16 (s, 1H); 4.21-4.32 (m, 2H); 3.61-3.64 (m, 1H); 2.91-2.94 (m, 1H); 2.67-2.74 (m, 2H); MS: 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

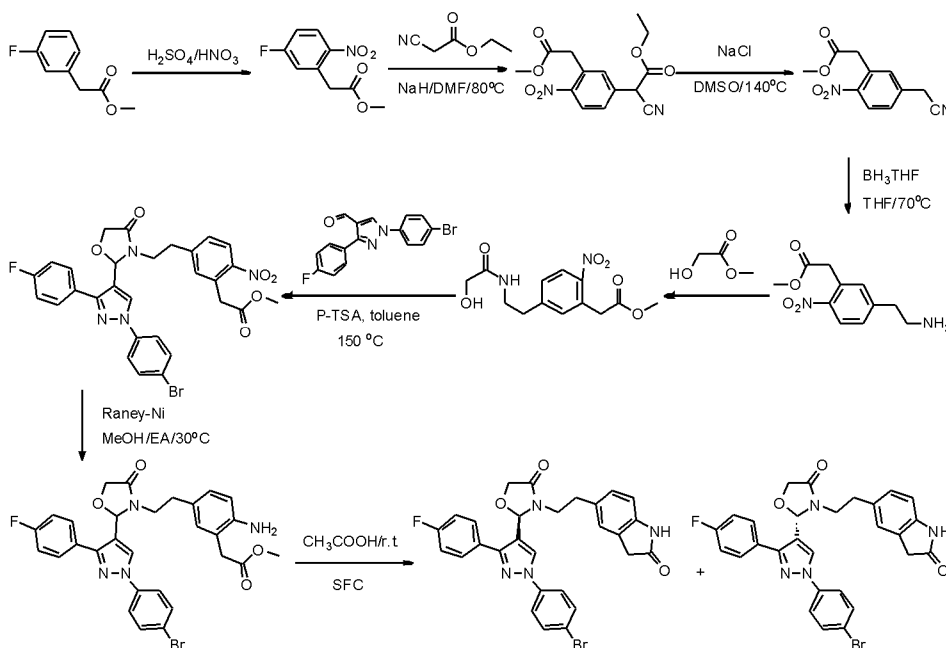
实施例 12: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(5,7-二氟-1H-氢-苯并[d][1,2,3]三氮唑-6-基)乙基)噁唑啉-4-酮



2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1H-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基-2,6-二氟苯乙基)噁唑啉-4-酮(130 mg, 0.23 mmol)溶解在冰醋酸(5 ml)/水(3 ml)中, 在冰浴下, 将亚硝酸钠(32 mg, 0.46 mmol)溶解在 2 ml 水中后滴加到反应液中, 半小时后 TLC (二氯甲烷:甲醇= 15:1)监测显示原料耗尽。反应液倒入 100 ml 冰水中, 用饱和碳酸氢钠调碱性, 用乙酸乙酯(50 ml \times 2)萃取两次。合并的有机相用盐水洗三次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸浓缩后用 DMF 溶解送 HPLC 制备纯化得到白色固体产物(65 mg, 收率: 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H); MS: 583.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 13: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4,6-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代二氢吡啶-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮



步骤一、甲基-2-(5-氟-2-硝基苯基)甲酸甲酯

在冰浴条件下将浓硫酸(16.0 g)慢慢加到 2-(3-氟苯基)乙酸甲酯(16.0 g, 95.23 mmol)中, 半小时后再慢慢滴加硝酸(12.0 ml), 滴加完成后搅拌 2 小时后, 将反应液慢慢倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩至干, 过柱得到白色固体(10.6 g, 收率: 52%)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22-8.19 (m, 1H); 7.18-7.16 (m, 1H); 7.14-7.06 (m, 1H); 4.03 (s, 2H); 3.73 (s, 3H)。

步骤二、甲基-2-(2-硝基苯基)氰基甲酸甲酯

将氰基乙酸乙酯(5.3 g, 46.9 mmol)溶于无水 DMF (50 ml)中, 加入 NaH (60%) (1.9 g, 46.9 mmol), 室温搅拌 1 小时。加入甲基-2-(5-氟-2-硝基苯基)甲酸甲酯(5 g, 28.2 mmol), 10 80°C 反应 16 小时, 冷却到室温, 加入水, 用盐酸(2 M)调节 pH 至 3, 用乙酸乙酯萃取, 旋干得到粗产物, 过柱得到褐色油状产物(6.7 g, 收率: 93%); MS: 305[M-H]⁺。

步骤三、2-(5-(氰基甲基)-2-硝基苯基)甲酸甲酯

将甲基-2-(2-硝基苯基)氰基甲酸甲酯(1.0 g, 3.26 mmol)溶于 DMSO (10 ml)中, 加入氯化钠(0.57 g, 9.80 mmol)和 0.05 ml 水, 140°C 反应 1.5 小时, 冷却到室温, 加入水, 用 15 乙酸乙酯萃取, 旋干, 粗产品用柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇洗脱= 30:1), 得到红色油状物的目标产物(700 mg, 收率: 76%)。

步骤四、甲基 2-(5-(2-氨基乙基)-2-硝基苯基)甲酸甲酯

将 2-(5-(氰基甲基)-2-硝基苯基)甲酸甲酯(0.7 g, 2.99 mmol)溶于四氢呋喃(5 ml)中, 加入 20 硼烷四氢呋喃溶液(3.29 ml, 1 M), 加热回流 2 小时, 冷却到室温, 慢慢滴加 10 ml 甲醇, 将反应液浓缩得到红棕色固体的目标产物(638 mg, 收率: 87%); MS: 238 [M+H]⁺。

步骤五、5-(2-(2-羟基乙酰胺)乙基)-2-硝基苯甲酸甲酯

将甲基 2-(5-(2-氨基乙基)-2-硝基苯基)甲酸甲酯(638 mg, 2.68 mmol)溶于甲醇(10 ml)中, 加入 2-羟基乙酸甲酯(2.68 g, 8.04 mmol), 加热回流 40 小时, 反应液浓缩, 粗产品 25 用柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇洗脱= 40:1), 得到红色油状物的目标产物(100 mg, 收率: 12.6%); MS: 296 [M+H]⁺。

步骤六、甲基 2-(5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-2-硝基苯基)甲酸甲酯

将 5-(2-(2-羟基乙酰胺)乙基)-2-硝基苯甲酸甲酯(100 mg, 0.34 mmol)和 1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(116 mg, 0.34 mmol)溶于甲苯(13 ml)中, 加入对甲苯磺 30 酸(32.1 mg, 0.17 mmol), 用分水器分水, 加热 150°C 回流 16 小时, 反应液浓缩, 加入水, 用乙酸乙酯(60 ml)萃取, 用 10%的碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 粗产品液相制备, 得到棕色固体的目标产物(60 mg, 收率: 28%); MS: 623 [M+H]⁺。

步骤七、甲基 2-(5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代噁唑烷-3-基)甲基)-2-氨基苯基)甲酸甲酯

35 将甲基 2-(5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-氧代噁唑烷-3-基)甲

基)-2-硝基苯基)甲酸甲酯溶于乙酸乙酯/甲醇(1:1) (6 ml)中, 加入 Raney Ni (6 mg), 常压氢化。反应 16 小时后, 停止反应, 反应液过滤, 乙酸乙酯洗滤饼, 滤液旋干得黄色固体目标产物(58 mg, 收率: 97%)。该化合物不经纯化, 直接用于下一步反应; MS: 593 [M+H]⁺。

步骤八、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代二氢吡啶-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮

将甲基 2-(5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-4-氧代噁唑啉-3-基)甲基)-2-氨基苯基)甲酸甲酯(58 mg, 0.1 mmol)溶于 2 mL 冰醋酸中, 室温搅拌反应 16 小时, 反应液浓缩, 得粗品固体, 高效液相制备得淡黄色固体产物(8 mg, 收率: 15%)。

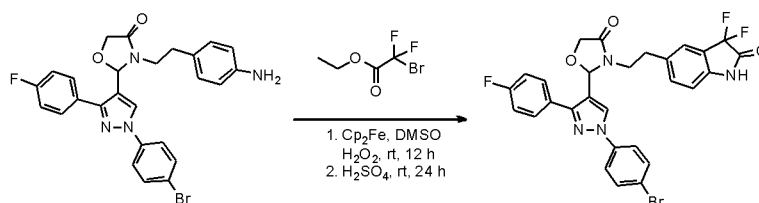
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.91-7.89 (d, *J*=8.4Hz, 2H); 7.73-7.71 (m, 2H); 7.67-7.64 (m, 4H); 7.32-7.28 (t, *J*=8.8 和 8.0Hz, 2H); 6.86-6.82 (m, 2H); 6.62-6.60 (d, *J*=7.6Hz, 1H); 6.02 (s, 1H); 4.26 (m, 2H); 3.69-3.66 (m, 1H); 3.18 (s, 2H); 2.92 (m, 1H); 2.66 (m, 2H); MS: 561 [M+H]⁺。

将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4,6-二氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代二氢吡啶-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮(18 g)经 SFC (色谱柱: OJ-H; 色谱柱尺寸: 0.46 cm I.D. × 15 cm L; 注入量: 2.0 μl; 流动相: HEP/EtOH=60/40/(V/V); 流速: 0.5 mL/min; 波长: UV 254 nm; 温度: 25°C)手性拆分得到二个光学异构体。

(*S*)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4,6-二氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代二氢吡啶-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮, 白色固体, 6.46 g, 收率 35.9%。*t*_R 2.629 min, [α]_D -22.77° (*c* 0.5007 g/100mL, 18.4°C); 纯度: 98.39%, ee: 100.0%。

(*R*)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4,6-二氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代二氢吡啶-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮, 白色固体, 6.63 g, 收率 36.8%。*t*_R 7.951 min, [α]_D +23.08° (*c* 0.5113 g/100mL, 19.2°C); 纯度: 99.10%, ee: 100.00%。

实施例14: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-二氟苯基)-1*H*-吡唑)-3-(2-(3,3-二氟-2-氧吡啶-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮

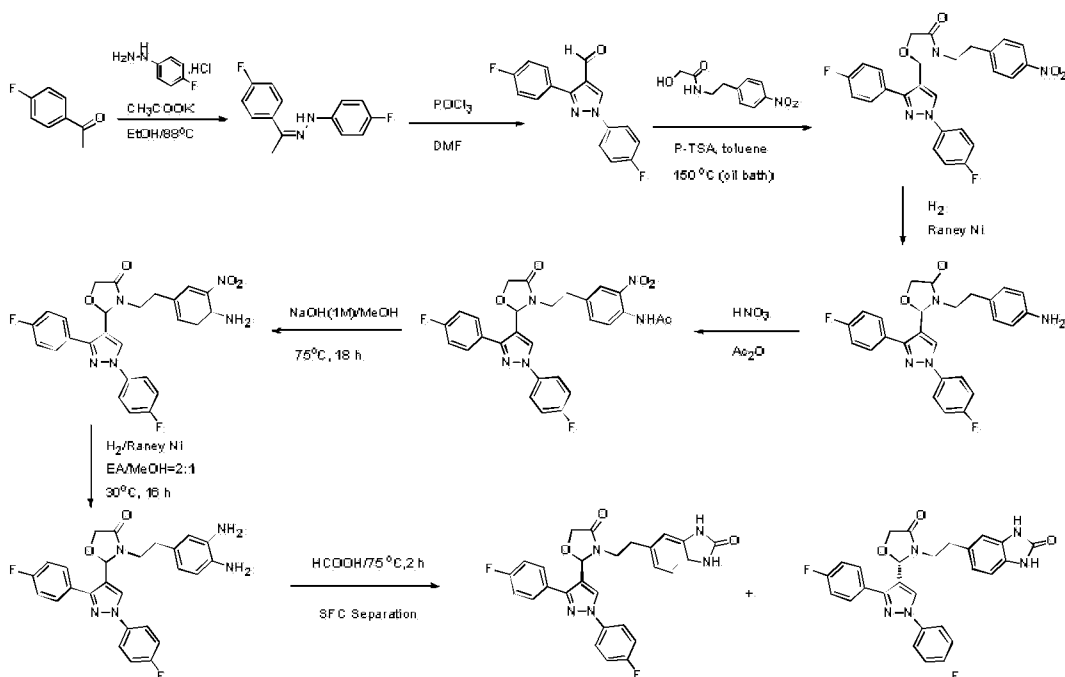


将2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4基)-3-(3, 4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4酮化合物(521 mg, 1.0 mmol), 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(0.388 mL, 3.0 mmol), Cp₂Fe (19 mg, 0.1 mmol)溶于5 mL DMSO中, 在氮气保护下, 反应液常温搅拌反应12小时后, 加入2 mL 1 M浓硫酸DMSO溶液, 氮气保护下继续反应24小时, 反应完成后倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取, 饱和的食盐水萃取分液, 无水硫酸钠干燥, 浓缩干, 粗品经制备HPLC分离得到白色固体(10 mg, 收率: 1.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H),

7.73-7.65 (m, 4H), 7.35-7.20 (m, 4H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H); MS: 597[M+H]⁺。

实施例 15: 3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑烷-4-酮



5

步骤一、1-(4-氟苯基)-2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)肼

将1-(4-氟苯基)乙酮(17.0 g, 123 mmol)、1-(4-氟苯基)肼盐酸盐(20.0 g, 123 mmol)和醋酸钾(12.0 g, 123 mmol)加入到乙醇(200 mL)中, 在88°C下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩至干后用二氯甲烷溶解, 过滤得到粗品, 最后用石油醚洗涤得到1-(4-氟苯基)-2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)肼(26.0 g, 105 mmol, 收率: 85%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 2H); 7.82-7.80 (m, 2H); 7.23-7.18 (m, 4H); 7.08-7.04 (m, 2H); 2.24 (s, 3H)。

步骤二、1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛

在冰浴条件下, 将三氯氧磷(13.5 mL, 142 mmol)慢慢滴加到无水DMF (11 mL, 142 mmol)中, 搅拌30 min后, 在氮气保护下将1-(4-氟苯基)-2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)肼(20.0 g, 81.2 mmol)在25 mL无水DMF中的溶液慢慢滴加到反应液中, 室温搅拌1小时, 升温到70°C, 继续反应5小时, 将反应液倒入冰水中, 过滤, 丙酮打浆, 过滤得到白色固体产物(18 g, 63.4 mmol, 收率: 78%)。

步骤三、2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮

将1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-甲醛(9.65 g, 33.9 mmol)、2-羟基-*N*-(4-硝基苯乙基)乙酰胺(9.14 g, 40.8 mmol)和对甲苯磺酸一水合物(3.23 g, 16.9 mmol)溶于250 mL甲苯中, 用分水器和加热回流16小时后, 用乙酸乙酯萃取, 旋干溶剂。粗品分散在水中, 搅拌15 min后过滤, 滤饼分散在甲醇中, 搅拌30 min后过滤。旋干溶剂后得2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮

20

基)-4-1*H*-吡唑基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮(13.3 g, 27.1 mmol, 收率: 80%)。

步骤四、3-(4-氨基苯乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)噁唑啉-4-酮

将 2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)-3-(4-硝基苯乙基)噁唑啉-4-酮(13.3 g, 27.1 mmol)溶于乙酸乙酯/甲醇(1:1, 300 mL)中, 加入 Raney Ni (2.6 g), 通入氢气, 在 50°C 下搅拌 16 小时, 过滤浓缩后得 3-(4-氨基苯乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)噁唑啉-4-酮(12 g, 26.2 mmol, 收率: 97%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H); 8.00 (m, 2H); 7.69 (m, 2H); 7.42 (t, 2H); 7.36 (t, 2H); 6.73 (d, 2H); 6.45 (d, 2H); 6.13 (s, 1H); 4.92 (s, 2H); 4.28 (dd, 2H, *J*=13 和 21Hz); 3.65(m, 1H); 2.87 (m, 1H); 2.62-2.42 (m, 2H)。

10 步骤五、*N*-(4-(2-(2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)乙酰胺

将 3-(4-氨基苯乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)噁唑啉-4-酮(12.0 g, 26 mmol)溶于 Ac₂O (100 mL), 在室温下搅拌 60 min。反应完成后, 将反应混合物冷却至 0°C, 然后将 HNO₃ (65%, 2.7 mL)慢慢加入反应混合物中。反应混合物在室温搅拌过夜。TLC (石油醚:醋酸乙酯= 1:2)显示反应几乎完成。真空浓缩反应混合物至干, 粗品用乙酸乙酯重结晶, 过滤得到白色固体(12.0 g, 21.9 mmol, 收率: 73%)。

步骤六、3-(4-氨基-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)噁唑啉-4-酮

20 将 *N*-(4-(2-(2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)乙酰胺(12.0 g, 22 mmol)溶于甲醇(300 mL)、NaOH (1 N, 40 mL)中, 回流过夜。向反应液中加入乙酸乙酯, 分液。乙酸乙酯相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩得到 3-(4-氨基-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)噁唑啉-4-酮粗品(10.0 g, 19.8 mmol, 收率: 90%), 直接用于下一步反应。

25 步骤七、2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4-酮

将 3-(4-氨基-3-硝基苯乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑基-4-基)噁唑啉-4-酮粗品(10.0 g, 19.8 mmol)溶于乙酸乙酯/甲醇(1:1, 400 mL)中, 加入 Raney Ni (2.0 g), 通入氢气, 在 50°C 下搅拌 16 小时, 过滤浓缩后得到 3-(4-氨基苯乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-4-1*H*-吡唑基)噁唑啉-4-酮粗品(9.0 g, 18.9 mmol, 收率: 95%), 直接用于下一步反应。

30 步骤八、2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(6-氟-2-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮

35 将 2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4-酮粗品(9.0 g, 18.9 mmol)、CDI (3.8 g, 23.4 mmol)溶解在无水 DMF (10 mL)中, 在氮气的保护下 60°C 搅拌 4 小时, 反应完成后, 将反应液倒入水(300 mL)中, 用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃

取, 有机相合并后用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 得到粗品 (6.0 g), 二氯甲烷洗涤, 过滤, 固体真空干燥得到 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-(6-氟-2-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮(3.0 g, 6.0 mmol, 32%: 收率)。

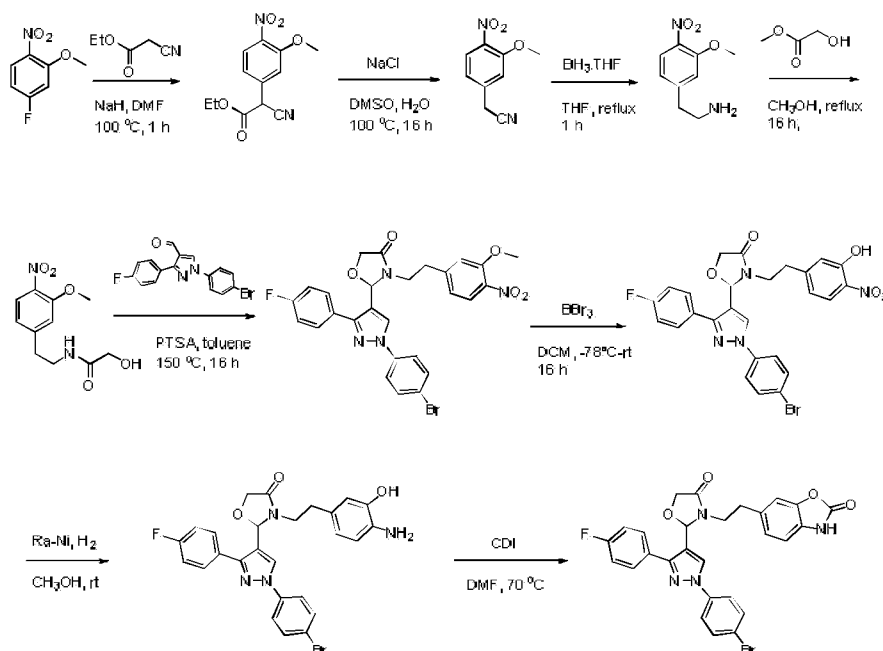
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.44 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73-6.59 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H); MS: 502.2[M+H]⁺。

10 将 3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑啉-4-酮(3 g)经 SFC (色谱柱: OJ-H; 色谱柱尺寸: 0.46 cm I.D. \times 15 cm L; 注入量: 2.0 μl ; 流动相: HEP/EtOH = 60/40 (V/V); 流速: 0.5 mL/min; 波长: UV 254 nm; 温度: 25°C)手性拆分得到二个光学异构体。

15 (*S*)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑啉-4-酮, 白色固体, 1.00 g, 收率 33.3%。 t_R 1.831 min, $[\alpha]_D -12.30^\circ$ (c 0.5040 g/100mL, 14.7°C); 纯度: 99.52%, ee: 100.0%。

(*R*)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)-2-(1-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-4-基)-噁唑啉-4-酮, 白色固体, 0.88 g, 收率 29.3%。 t_R 2.275 min, $[\alpha]_D +14.80^\circ$ (c 0.5001 g/100mL, 14.1°C); 纯度: 99.45%, ee: 99.54%。

20 实施例16: 6-(2-{2-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡唑-4-基]-4-羰基-噁唑啉-3-基}-乙基)-3-氢-2-羰基-苯并噁唑



步骤一、(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-氰基乙酸乙酯

将氰基乙酸乙酯(3.6 g, 32.1 mmol)溶解在 DMF (50 mL)中, 随后室温下分批加入氢氧化钠(0.9 g, 矿物油中 60%, 37.9 mmol), 加完搅拌半小时后加入 3-甲氧基-4-硝基-氟苯(5.0 g,

29.2 mmol)。反应液加热到 100 °C，并搅拌一小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 10:1)显示原料耗尽。反应液用 300 mL 冰水饱和氯化铵淬灭，随后加入稀盐酸直至红棕色褪去，乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取两次，合并的有机相用饱和食盐水洗三次，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到棕色油状物粗品(9.0 g, 100%)，直接用于下一步反应。

5 步骤二、(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙氧

将(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-氧基乙酸乙酯(9.0 g, 0.034 mol)、氯化钠(3.37 g, 0.058 mol)、水(0.54 ml, 0.03 mol)溶解在 DMSO (90 mL)中，加热到 100 °C 过夜，TLC 显示反应原料耗尽。反应液用 500 mL 水稀释，乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取两次，合并的有机相用饱和食盐水洗三次，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到红棕色固体产物
10 (2.6 g, 40%)。

步骤三、(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙胺

将(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙氧(2.6 g, 13.5 mmol)溶解在四氢呋喃(10 mL)中，随后室温下慢慢滴加 1 N 硼烷四氢呋喃溶液(67 ml, 67 mmol)。滴加完成后反应液加热回流一小时，TLC 显示原料耗尽。反应液冰浴下滴加甲醇淬灭，浓缩得到黑色油状物粗品(2.9 g,
15 100%)，直接用于下一步反应。MS: 197.1[M+H]⁺。

步骤四、2-羟基-N-[2-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-乙酰胺

将(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙胺(2.9 g, 0.014 mmol)、羟基乙酸甲酯(20.0 g, 0.222 mol)溶解在甲醇(30 mL)中，加热回流过夜，TLC 显示原料耗尽，反应液浓缩，粗品经硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯= 5:1 - 0:1)纯化得到棕色油状产物(2.0 g, 56%)。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H); MS: 255.3[M+H]⁺。

步骤五、2-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡啶-4-基]-3-[2-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-4-羰基-噁唑啉

25 将 2-羟基-N-[2-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-乙酰胺(4.0 g, 3.94 mmol)、1-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡啶-4-基]-3-[2-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-4-羰基-噁唑啉(1.4 g, 4.13 mmol)、一水合对甲基苯磺酸(0.37 g, 1.97 mmol)溶解在甲苯(20 ml)中，用分水器分水，加热到 150 °C 回流过夜。TLC 检测显示原料消失。反应液浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到黄色固体产物(1.1 g, 48%)。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.64 (m, 5H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 2H); MS: 581.1[M+H]⁺。

步骤六、2-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡啶-4-基]-3-[2-(3-羟基-4-硝基-苯基)-乙基]-4-羰基-噁唑啉

35 将 2-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡啶-4-基]-3-[2-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-4-羰基-噁唑啉(0.9 g, 1.55 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中，干冰丙酮浴-78 °C 下滴加

三溴化硼(1.9 g, 7.75 mmol), 反应搅拌过夜, 温度自然恢复至室温。TLC 显示反应原料耗尽, 反应液用甲醇淬灭, 碳酸氢钠调中性, 二氯甲烷(50 mL × 2)萃取两次。合并的有机相用饱和盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到黄色固体粗产物(777 mg), 直接用于下一步反应。MS: 569.1[M+H]⁺。

5 步骤七、2-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡唑-4-基]-3-[2-(3-羟基-4-氨基-苯基)-乙基]-4-羰基-噁唑啉

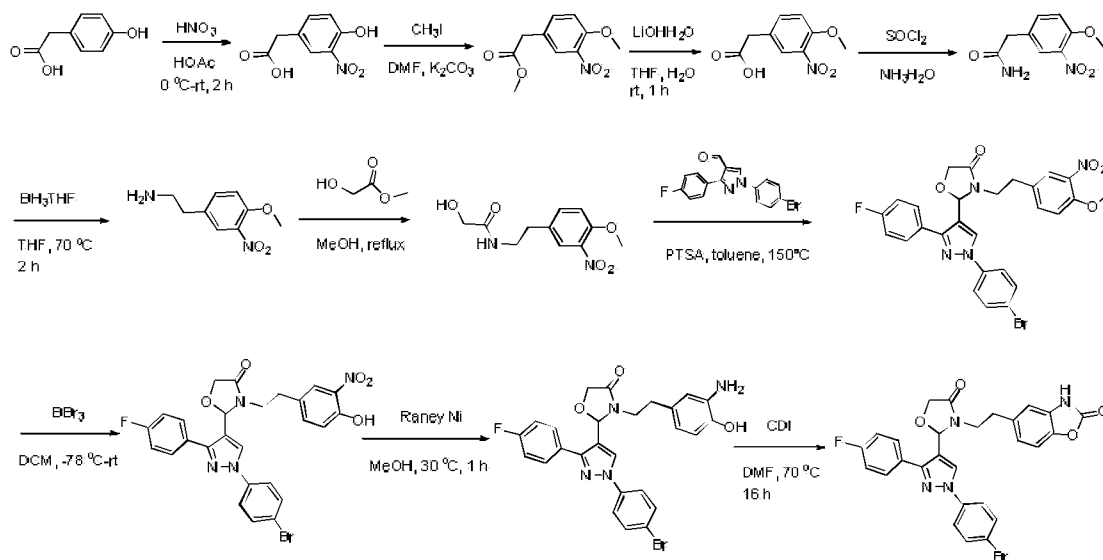
将 2-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡唑-4-基]-3-[2-(3-羟基-4-硝基-苯基)-乙基]-4-羰基-噁唑啉(777 mg, 1.37 mmol)溶解在甲醇(50 mL)中, 加入 Ra-Ni (100 mg), 常压氢化搅拌 1 小时, TLC 显示原料耗尽。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到棕色固体粗产物(660 mg), 直接用于下一步反应。MS: 537.1[M+H]⁺。

10 步骤八、6-(2-{2-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡唑-4-基]-4-羰基-噁唑啉-3-基}-乙基)-3-氢-2-羰基-苯并噁唑

将 2-[1-(4-溴-苯基)-3-(4-氟-苯基)-1-氢-吡唑-4-基]-3-[2-(3-羟基-4-氨基-苯基)-乙基]-4-羰基-噁唑啉(300 mg, 0.559 mmol)溶解在无水 DMF (10 mL)中, 随后室温下加入羰基二咪唑 CDI (110 mg, 0.67 mmol)。反应液加热到 70 °C 一小时, TLC 显示原料耗尽, 反应液用 100 mL 水淬灭, 乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品送 HPLC 制备得到白色固体产物(100 mg, 32%)。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65-7.61 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.6 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H); MS: 563.1 [M+H]⁺。

20 实施例17: 5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



25 步骤一、2-(4-羟基-3-硝基苯基)乙酸

将2-(4-羟基苯基)乙酸(12 g, 78.9 mmol)溶于醋酸(75 mL)中, 冷却到0°C, 然后滴加硝酸(65%, 4.08 mL, 91.9 mmol)。反应液升温到室温, 在室温下搅拌2小时。过滤, 固体用乙醚(10 mL × 2)洗涤, 减压干燥得到2-(4-羟基-3-硝基苯基)乙酸(10.0 g, 50 mmol, 收率: 64%)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (m, 1H), 10.84 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H)。

步骤二、2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸甲酯

10 将2-(4-羟基-3-硝基苯基)乙酸(10.0 g, 50 mmol)溶解到N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 将碳酸钾(21.0 g, 152.2 mmol)加入溶液中, 然后加入碘甲烷(21.0 g, 147.9 mmol)。将反应混合物升温至50°C并反应30 min。TLC显示反应完全。将反应混合物慢慢加入到300 mL的水中, 过滤, 固体用水洗涤, 真空干燥得到2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸甲酯(11.2 g, 49.8 mmol, 收率: 98%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 2.4$ 和8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.63 (s, 3H); MS: 226.3[M+H] $^+$ 。

15 步骤三、2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸

将2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸甲酯(8.0 g, 35.6 mmol)溶于四氢呋喃(80 mL)和水(20 mL)中。将氢氧化锂一水合物(4.5 g, 106.7 mmol)缓慢加到反应液中, 室温搅拌反应1小时。减压除去四氢呋喃后, 用盐酸(3 N)调pH至3, 反应液搅拌15 min后过滤, 滤饼用50 mL的水洗涤, 干燥得2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸(6.0 g, 28.4 mmol, 收率: 80%)。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 2.4$ 和8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (s, 2H)。

步骤四、2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酰胺

25 将2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酸(6.0 g, 28.4 mmol)加入到氯化亚砷(20 mL)中, 然后升温到100°C, 并反应1小时。反应液旋蒸至干, 并溶于四氢呋喃(80 mL)中, 在0°C将溶液慢慢加入到氨水(50 mL)中并在室温反应1小时。将四氢呋喃旋蒸除去, 过滤, 滤饼干燥得到2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酰胺(5.0 g, 23.8 mmol, 收率84%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 2.4$ 和8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 2H); MS: 211.3[M+H] $^+$ 。

步骤五、2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙胺

30 2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酰胺(2.0 g, 9.52 mmol)加入到四氢呋喃(80 mL)中, 然后加入硼烷四氢呋喃(1 M, 50 mL, 50 mmol), 室温搅拌1小时, 然后升温至70°C反应2小时。反应液用浓盐酸淬灭, 将四氢呋喃旋蒸除去, 然后用饱和碳酸钠调pH至9, 反应液用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。萃取液合并, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液旋蒸至干得到2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙胺(2 g, 9.52 mmol, 收率: 100%)。MS: 197.3[M+H] $^+$ 。

35 步骤六、2-羟基-N-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酰胺

将 2-(4-甲氧基-3-硝基苯乙基)乙胺(2.0 g, 10.2 mmol)、羟基乙酸甲酯(18.0 g, 200 mmol)溶解在 50mL 甲醇中, 加热回流两天。反应液冷却到室温, 并旋蒸浓缩至干, 粗品经硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯= 5:1-1:2)得到化合物 2-羟基-N-(4-甲氧基-3-硝基苯乙基)乙酰胺(550 mg, 2.2 mmol, 收率: 21%)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.69 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=2.4$ 和 8.8Hz , 1H), 7.05(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.81 (brs, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.94 (m, 2H); MS: 255.3[M+H]⁺。

步骤七、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)噁唑啉-4-酮

10 将 2-羟基-N-(4-甲氧基-3-硝基苯乙基)乙酰胺(550 mg, 2.2 mmol)、1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(747 mg, 2.2 mmol)、一水合对甲苯磺酸(74 mg, 0.43 mmol)溶解在 50 mL 甲苯中, 加热到 150°C, 用分水器分水过夜。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 2:1)显示原料耗尽。反应液经旋蒸浓缩, 然后用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯= 2:1 - 0:1), 得到化合物 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)噁唑啉-4-酮

15 (600 mg, 1.03 mmol, 收率: 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 6H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.34 (dd, $J = 13.6$ 和 20.8 Hz , 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.73 (m, 2H); MS: 581.1, 583.1[M+H]⁺。

20 步骤八、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-羟基-3-硝基苯基)噁唑啉-4-酮

将2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)噁唑啉-4-酮(600 mg, 1.03 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 冷却到-70°C, 然后慢慢加入三溴化硼 (774 mg, 3.09 mmol)。反应液慢慢升温至室温, 并搅拌1小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯= 1:1)显示原料耗尽。反应液冷却到-70°C, 甲醇(10 mL)淬灭, 加入固体碳酸氢钠(2 g), 反应混合物慢慢升温至室温并在室温搅拌2小时。过滤, 滤液浓缩至干。加入20 mL乙酸乙酯形成溶液, 该溶液用饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得到2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-羟基-3-硝基苯基)噁唑啉-4-酮

25 (600 mg, 1.03 mmol, 收率: 100%)。MS: 567.2, 569.1[M+H]⁺。

30 步骤九、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-羟基-3-氨基苯基)噁唑啉-4-酮

将2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-羟基-3-硝基苯基)噁唑啉-4-酮(600 mg, 1.03 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入Raney Ni (100 mg), 氢气球常压30°C氢化。反应1小时后, 反应液过滤, 乙酸乙酯洗滤饼, 滤液旋干得粗品, 粗品用硅胶柱纯化得到2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-yl)-3-(4-羟基-3-氨基苯基)噁唑啉-4-酮(250 mg, 0.46 mmol, 收率: 45%)。MS: 537.1, 539.1[M+H]⁺。

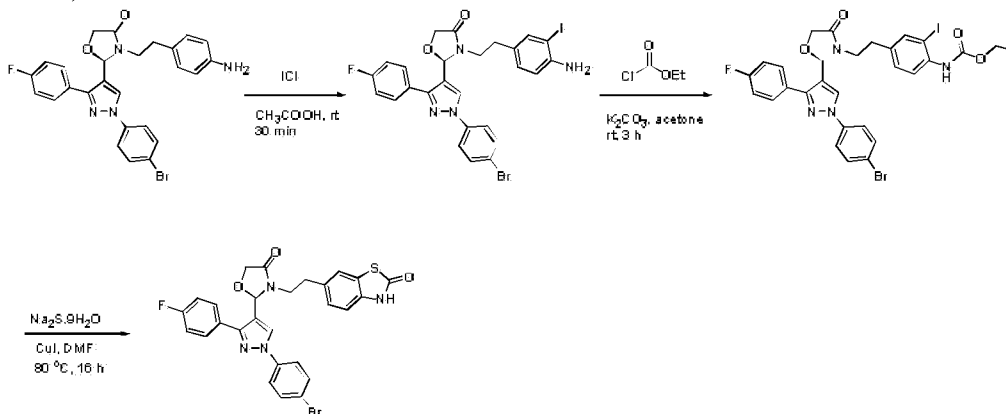
35

步骤十、5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

将2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-yl)-3-(4-羟基-3-氨基苯基)噁唑啉-4-酮(250 mg, 0.46 mmol)和N,N'-羰基二咪唑(327 mg, 2.32 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 在70°C下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩干后, 制备HPLC纯化得到5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(96.4 mg, 0.17 mmol, 收率: 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.43 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.26 (dd, $J = 13.2$ 和 21.6 Hz, 2H), 3.73 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.70 (m, 2H); MS: 563.2, 565.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例18: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-羰基-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)乙基)-4-羰基-噁唑啉



步骤一、3-(4-氨基-3-碘苯基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-羰基-噁唑啉
将3-(4-氨基-3-碘苯基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-羰基-噁唑啉(100 mg, 0.192 mmol)溶解在冰乙酸(5 mL)中, 室温下滴加溶解在1 mL 二氯甲烷的氯化碘(37 mg, 0.23 mmol), 室温搅拌0.5小时。反应液用100 mL水稀释, 乙酸乙酯(50 mL \times 2)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品用硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=5:1-1:1)纯化得到棕色固体产物(100 mg, 收率: 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 6H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 2H); MS: 647.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二、乙基(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-羰基噁唑啉-3-基)乙基)-2-碘苯)氨基甲酸酯

将3-(4-氨基-3-碘苯基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-羰基噁唑啉(100 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾(212 mg, 1.54 mmol)溶解在丙酮(5 mL)中, 随后室温下滴加氯甲酸

乙酯(90 mg, 1.54 mmol), 室温搅拌 2 小时。反应液用 100 mL 水稀释, 乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品用硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯= 1:1)纯化得到棕色固体产物(90 mg, 收率: 81%)。

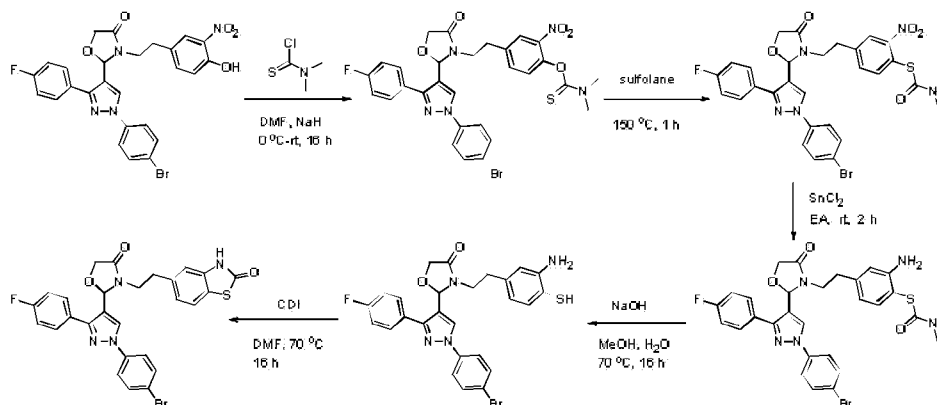
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 6H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 2H); MS: 721.1[M+H]⁺。

步骤三、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1-氢-吡唑-4-基)-3-(2-(2-羰基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-4-羰基-噁唑啉

10 在一个 100 mL 回流密闭的三口瓶中, 将乙基(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1-氢-吡唑-4-基)-4-羰基噁唑啉-3-基)乙基)-2-碘苯)氨基甲酸酯(80 mg, 0.111 mmol)、CuI (2.2 mg, 0.011 mmol)、 $\text{Na}_2\text{S}_9\text{H}_2\text{O}$ (80 mg, 0.333 mmol)溶解在 DMF (5 mL)中, 在氮气保护下加热到 80°C 搅拌过夜, LC-MS 显示原料消失, 中间体形成。反应液冷却到室温, 经注射器加入 3 mL 冰乙酸, 然后在氮气保护下加热到 130 °C, 并搅拌 3 小时。反应液冷却到室温, 加
15 硅藻土过滤, 滤渣用乙酸乙酯(50 mL)洗涤, 滤液用 100 mL 水洗一次, 水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取一次, 合并有机相用饱和食盐水水洗三次, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, HPLC 制备得到白色固体产物(4 mg, 收率: 6%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.02- 6.95 (m, 2H), 6.09 (s, 1H),
20 4.36-4.28 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H); MS: 579.2 [M+H]⁺。

实施例19: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮



25 步骤一、O-(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)二甲氨基硫代羧酸

将 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(4-羟基-3-硝基苯基)噁唑啉-4-酮 (800 mg, 1.45 mmol)溶于无水 DMF (10 mL), 在 0°C 加入氢化钠(60%, 70 mg, 1.75 mmol),

并搅拌 30 min, 在氮气保护下将二甲氨基硫代酰氯(356 mg, 11.18 mmol)慢慢滴加到反应液中, 室温搅拌过夜, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋蒸至干。粗品经硅胶柱纯化分离得到 O-(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)二甲氨基硫代羧酸(230 mg, 0.35 mmol, 收率: 24%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70-7.56 (m, 6H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 2.0$, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.82 (m, 2H); MS: 654.2, 656.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二、S-(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)二甲氨基硫代羧酸

在室温下将 O-(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)二甲氨基硫代羧酸(230 mg, 0.35 mmol)加入到环丁砜(2 mL)中, 在氮气保护下升温到 150°C, 反应 1 小时。将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋蒸至干。粗品通过硅胶柱纯化分离得到 S-(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)二甲氨基硫代羧酸(230 mg, 0.35 mmol, 收率: 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 8H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H); MS: 654.2, 656.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤三、S-(2-氨基-4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-yl)-4-噁唑啉-3-基)乙基)苯基)二甲氨基硫代羧酸

将 S-(4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-4-噁唑啉-3-基)乙基)-2-硝基苯基)二甲氨基硫代羧酸(230 mg, 0.35 mmol)溶入到乙酸乙酯(20 mL)中, 慢慢加入二氯化锡(665 mg, 3.5 mol), 室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯(50 mL)稀释反应液, 用饱和碳酸氢钠调节 pH 到碱性。反应混合物过滤, 滤液乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋蒸至干得到 S-(2-氨基-4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-yl)-4-噁唑啉-3-基)乙基)苯基)二甲氨基硫代羧酸粗品(200 mg), 直接用于下一步反应。MS: 624.3, 626.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤四、3-(3-氨基-4-巯基苯基乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮

将 S-(2-氨基-4-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-yl)-4-噁唑啉-3-基)乙基)苯基)二甲氨基硫代羧酸粗品(200 mg)溶到甲醇(20 mL), 慢慢加入氢氧化钠(2 N, 2 mL, 4 mol), 然后升温至 70°C 搅拌过夜。将反应液降到室温后, 调节 pH 7, 甲醇旋蒸除去, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋蒸至干得到 3-(3-氨基-4-巯基苯基乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮粗

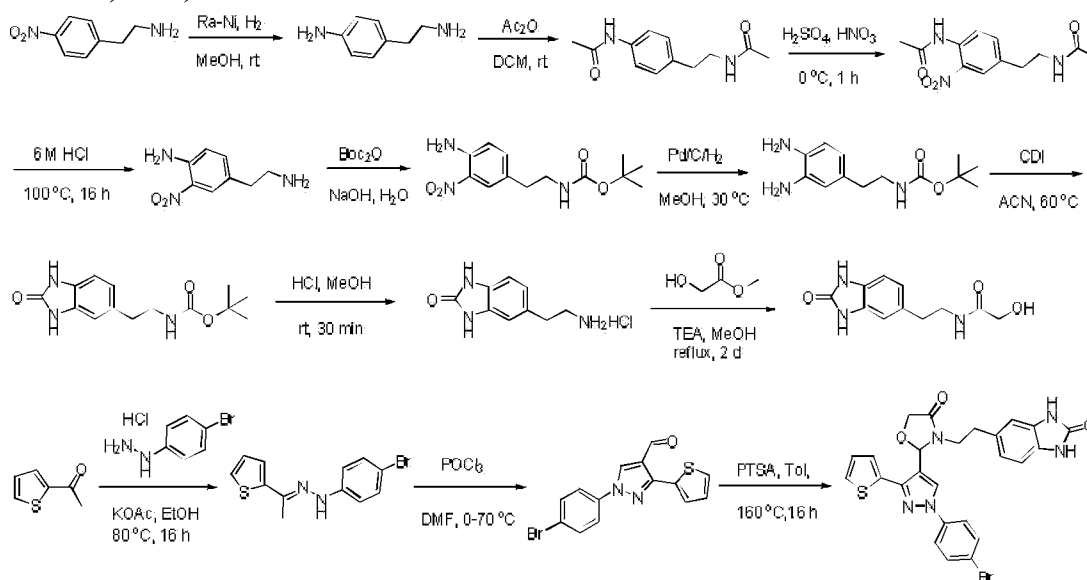
品(180 mg), 直接用于下一步反应。

步骤五、2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮

将 3-(3-氨基-4-巯基苯基乙基)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮粗品(180 mg)溶到四氢呋喃(20 mL), 加入 N,N'-羰基二咪唑(105 mg, 0.648 mmol), 升温到 70°C, 反应过夜, 反应液旋蒸至干, 然后用 HPLC 制备得到 2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧-2,3-二氢苯并[d]噻唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮(14.5 mg, 0.025 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.82-6.81 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.84-3.66 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H); MS: 579.2, 581.0 [M+H]⁺。

实施例20: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(噁吩-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑啉-4-酮



步骤一、4-(2-氨基乙基)苯胺

将2-(4-硝基苯基)乙胺(5.0 g, 30 mmol)、Raney Ni (500 mg)加入甲醇(50 mL)中, 在1个大气压的氢气下搅拌过夜。将反应混合物过滤, Raney Ni用甲醇(50mL × 4)洗涤, 滤液旋干得到4-(2-氨基乙基)苯胺(4.1 g, 30 mmol), 收率: 100%。

步骤二、N-(4-(2-乙酰氨基乙基)苯基)乙酰胺

将4-(2-氨基乙基)苯胺(4.1 g, 30 mmol)溶解于二氯甲烷(100 mL)中, 然后降温到0°C, 冰浴条件下将醋酸酐(15.3 g, 150 mmol)滴加溶液中。移去冰浴, 室温反应2小时。将二氯甲烷旋蒸除去, 浓缩液加入到50 mL水中, 搅拌30 min, 过滤得到N-(4-(2-乙酰氨基乙基)苯基)乙酰胺化合物(4.9 g, 22.3 mmol, 收率: 74%)。MS: 221.2[M+H]⁺。

步骤三、N-(4-乙酰氨基-3-硝基苯乙基)乙酰胺

将N-(4-(2-乙酰氨基乙基)苯基)乙酰胺(4.9 g, 22.3 mmol)溶于浓硫酸(30 mL)中, 冰浴降温到0°C, 将发烟硝酸(2.1 g, 33.3 mmol)缓慢滴加到反应液中, 移去冰浴, 室温反应1小时。将反应液缓慢靠瓶壁加入400 mL冰水中, 搅拌15 min后过滤, 滤饼用50 mL的水洗涤, 滤饼干燥得N-(4-乙酰氨基-3-硝基苯乙基)乙酰胺粗品(5.2 g), 直接用于下一步反应。

5 步骤四、4-(2-氨基乙基)-2-硝基苯胺

将N-(4-乙酰氨基-3-硝基苯乙基)乙酰胺粗品(5.2 g)加入到盐酸(6M, 60 mL)中, 然后升温到100°C过夜(16小时)。将反应液旋蒸至干, 加入饱和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋蒸得到4-(2-氨基乙基)-2-硝基苯胺粗品(1.5 g), 直接用于下一步反应。MS: 182.0[M+H]⁺。

10 步骤五、叔丁基-4-氨基-3-硝基苯氨基甲酸酯

将4-(2-氨基乙基)-2-硝基苯胺粗品(1.5 g, 约8.3 mmol)加入到氢氧化钠(1 M, 50 mL)中, 在搅拌下加入Boc₂O (2.2 g, 10.1 mmol), 室温搅拌过夜。反应液用稀盐酸调pH至7-8, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相合并, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 滤液旋蒸得到粗品。经硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 20:1 - 5:1)得到叔丁基-4-氨基-3-硝基苯氨基甲酸酯(1.8 g, 6.4 mmol)。MS: 304.3[M+Na]⁺。

15 步骤六、叔丁基3,4-二氨基苯乙基氨基甲酸叔丁酯

将叔丁基-4-氨基-3-硝基苯氨基甲酸酯(1.8 g, 6.4 mmol)溶于甲醇(100 mL)中, 加入Pd/C (0.36 g), 通入氢气, 30°C搅拌16小时, 过滤浓缩后得叔丁基3,4-二氨基苯乙基氨基甲酸叔丁酯(1.6 g, 6.4 mmol, 收率: 100%)。MS: 274.3[M+Na]⁺。

20 步骤七、叔丁基(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

将叔丁基3,4-二氨基苯乙基氨基甲酸叔丁酯(1.6 g, 6.4 mmol)加入到乙腈 (30 mL)中, 在搅拌下加入N,N'-羰基二咪唑(CDI) (1.2 g, 7.4 mmol)。反应液升温到60°C并搅拌3个小时。反应液旋干, 粗品经硅胶柱纯化得到叔丁基(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.3 g, 4.7 mmol, 收率: 73 %)。

25 步骤八、5-(2-氨基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮盐酸盐

将叔丁基(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.3 g, 4.7 mmol)加入到甲醇(30 mL)中, 在搅拌、室温下滴加6 M盐酸甲醇溶液(10 mL)后, 继续搅拌30 min。反应液浓缩至干得到5-(2-氨基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮盐酸盐 (1.3 g)。MS: 178.3 [M+H]⁺。

30 步骤九、2-羟基-N-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)乙酰胺

将5-(2-氨基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮盐酸盐 (1.3 g, 4.7 mmol)、羟基乙酸甲酯(8.5 g, 94.4 mmol)和三乙胺 (1.4 g, 13.8 mmol)溶解在20 mL甲醇中并加热回流两天。反应液冷却到室温后旋蒸浓缩, 粗品经硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯= 1:2, 然后二氯甲烷:甲醇= 3:1)得到2-羟基-N-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)乙酰胺(2.0 g)。

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 2H), 10.50 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6

Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.70 (m, 2H); MS: 236.2[M+H]⁺。

步骤十、1-(4-溴苯基)-2-(1-(噻吩-2-基)亚乙基)肼

将1-(噻吩-2-基)乙酮(2.0 g, 15.87 mmol)、1-(4-溴苯基)肼盐酸盐(3.54 g, 15.87 mmol)和醋酸钾(1.56 g, 15.87 mmol)加入乙醇(32 mL)中, 在80°C下搅拌过夜。将反应混合物真空
5 浓缩干后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯相浓缩得到粗品, 最后用混合溶剂(石油醚: 乙酸乙酯=50:1, 50 mL)洗涤得到1-(4-溴苯基)-2-(1-(噻吩-2-基)亚乙基)肼(3.5 g, 11.9 mmol, 收率: 75%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H); MS: 295.2, 297.1[M+H]⁺。

10 步骤十一、1-(4-溴苯基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

在冰浴条件下将三氯氧磷(3.78 g, 24.6 mmol)慢慢滴加到无水DMF (3.3 mL)中, 搅拌30 min后, 在氮气保护下将1-(4-溴苯基)-2-(1-(噻吩-2-基)亚乙基)肼(3.3 g, 11.18 mmol)溶在少量无水DMF中, 并慢慢滴加到反应液中, 室温搅拌1小时, 升温到70°C, 继续反应5小时, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠
15 干燥, 过滤, 滤液旋蒸至干得到1-(4-溴苯基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛 (3.5 g, 10.5 mmol, 收率: 94%)。

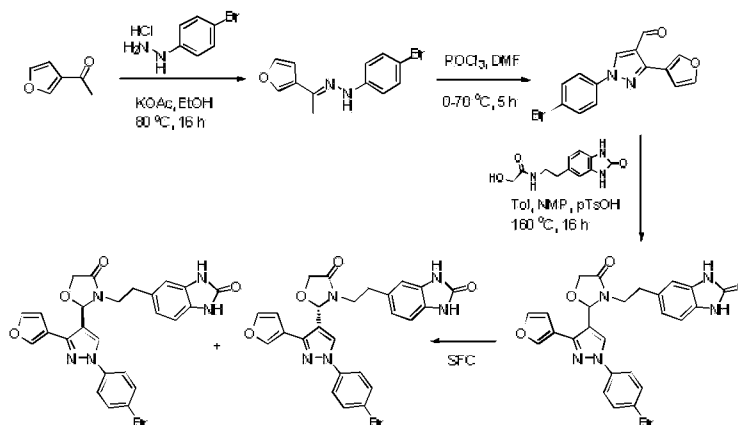
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (m, 2H); MS: 335.1[M+H]⁺。

20 步骤十二、2-(1-(4-溴苯基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮

将1-(4-溴苯基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛 (500 mg, 1.5 mmol)、2-羟基-N-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)乙酰胺(500 mg, 1.5 mmol)、一水合对甲苯磺酸(366 mg, 2.1 mmol)溶解在100 mL甲苯和N-甲基吡咯烷酮(10 mL)中加热到160°C, 用分水器分水过夜。反应液经旋蒸浓缩后, 用制备HPLC纯化得到2-(1-(4-溴苯基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑
25 -4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮 (3.6 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.42 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64-6.61 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H); MS: 550.1, 552.0 [M+H]⁺。

30 实施例21: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮



步骤一、1-(4-溴苯基)-2-(1-(呋喃-3-基)亚乙基)吡咯

将1-(呋喃-3-基)乙酮 (4.2 g, 38.2 mmol)、1-(4-溴苯基)吡咯盐酸盐(8.5 g, 38.2 mmol)和醋酸钾(3.7 g, 38.2 mmol)加入乙醇(50 mL)中, 在80°C下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩干
5 后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯相浓缩得到粗品, 用混合溶剂(石油醚:乙酸乙酯=50:1, 50 mL)洗涤, 得到1-(4-溴苯基)-2-(1-(呋喃-3-基)亚乙基)吡咯 (3.8 g, 13.7 mmol, 收率: 36%)。MS: 279.2, 281.1[M+H]⁺。

步骤二、1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛

在冰浴条件下将三氯氧磷(1.14 g, 7.46 mmol)慢慢滴加到无水DMF (2 mL)中, 搅拌30
10 min后, 在氮气保护下将1-(4-溴苯基)-2-(1-(呋喃-3-基)亚乙基)吡咯(1.0 g, 3.39 mmol)溶在少量的无水DMF中, 并慢慢滴加到反应液中, 室温搅拌1小时, 升温到70°C, 继续反应5小时, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋蒸至干。粗品用混合溶剂(乙酸乙酯:石油醚= 50:1, 20 mL)洗涤, 过滤得
15 到1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛(1.0 g, 10.5 mmol, 收率: 90%)。MS: 317, 319.1[M+H]⁺。

步骤三、2-(1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮

将1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛(500 mg, 1.58 mmol)、2-羟基-N-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)乙酰胺(500 mg, 1.5 mmol)、一水合对甲苯磺酸(366
20 mg, 2.1 mmol)溶解在100 mL甲苯和N-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加热到160°C, 用分水器分水过夜。反应液经旋蒸浓缩后, 用制备HPLC纯化得到2-(1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮(7.2 mg, 收率: 1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64-6.62
25 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H); MS: 534, 536.2 [M+H]⁺。

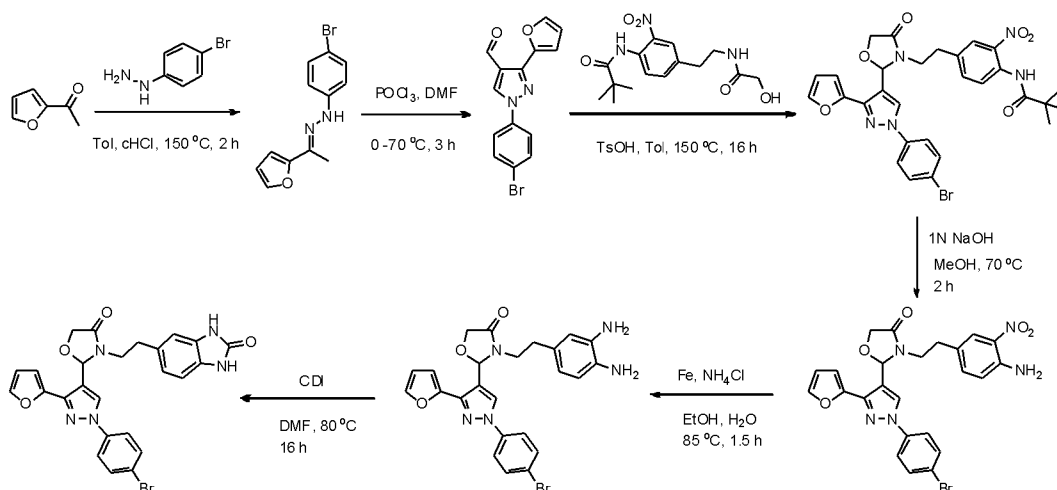
将2-(1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑

-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮(20 g)经 SFC (色谱柱: OJ-H; 色谱柱尺寸: 0.46 cm I.D. × 15 cm L; 注入量: 2.0 μl; 流动相: HEP/EtOH = 60/40 (V/V); 流速: 0.5 mL/min; 波长: UV 254 nm; 温度: 25°C)手性拆分得到二个光学异构体。

(S)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮, 白色固体, 8.63 g, 收率 43.2%。 t_R 1.766 min, $[\alpha]_D -43.94^\circ$ (c 0.5007 g/100 mL, 21.4°C); 纯度: 99.64%, ee: 100.0%。

(R)-2-(1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮, 白色固体, 8.26 g, 收率 41.3%。 t_R 3.724 min, $[\alpha]_D +47.00^\circ$ (c 0.4979 g/100 mL, 21.3°C); 纯度: 100.00%, ee: 99.03%。

10 实施例22: 2-(1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮



步骤一、(4-溴苯基)-2-(1-(呋喃-2-基)亚乙基)肼

15 将 1-(呋喃-2-基)乙酮(100 g, 0.91 mol)和 1-(4-溴苯基)肼盐酸盐(162 g, 0.87 mol)溶于甲苯(1 L)中, 加入 36%盐酸 (60 滴), 装上分水器。加热至 150 °C, 搅拌反应 2 小时, 冷却至室温。向反应液中加入二氯甲烷溶解产物并过滤得到红黑色的滤液, 将滤液旋干, 粗品经硅胶柱分离纯化(石油醚:二氯甲烷= 1:1)得到黄色固体。加入石油醚搅拌 20 min 后, 过滤得到纯的黄色固体产物 (68.0 g, 收率: 27%)。

步骤二、1-(4-溴苯基)-3-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

20 在冰浴条件下, 向无水 DMF (60 mL)中慢慢加入 POCl₃ (12.1 g, 78.85 mmol), 搅拌 15 min 后慢慢升至室温, 继续搅拌 30 min, 将(4-溴苯基)-2-(1-(呋喃-2-基)亚乙基)肼 (10.0 g, 35.84 mmol)加入反应液中, 温室搅拌 30 min, 慢慢升温至 70°C, 继续搅拌 3 小时。将反应液慢慢倒入冰水中淬灭, 并在 0 °C 搅拌 30 min, 过滤。所得固体加入少量乙醇和二氯甲烷溶解后旋干。粗品经硅胶柱分离纯化得到黄色固体产物 (10.5 g, 收率: 92%)。

25 步骤三、3-(3-硝基-4-叔丁酰氨基苯乙基)-2-(3-(呋喃-2-基))-1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮

在氮气保护下, 将 2-羟基-N-(3-硝基-4-叔丁酰氨基苯乙基)乙酰胺 (4.3 g, 13.31 mmol)

和 1-(4-溴苯基)-3-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛(4.22 g, 13.31 mmol), TsOH (506 mg, 2.66 mmol)溶解于甲苯(100 mL)中, 加上分水器。缓慢升温至 150°C 回流过夜。反应液中加入乙酸乙酯(100 mL), 饱和碳酸氢钠(100 mL)和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 粗品经硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)得到黄色油状产物 (1.8 g, 5 收率: 22%)。

步骤四、3-(3-硝基-4-氨基苯乙基)-2-(3-(咪唑-2-基))-1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮

在氮气保护下, 将 3-(3-硝基-4-叔丁酰氨基苯乙基)-2-(3-(咪唑-2-基))-1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(1.42 g, 2.28 mmol)和 1N NaOH (15 mL, 14.27 mmol)溶解于甲醇(50 10 mL)中。缓慢升温至 70°C 回流 2 小时。反应液中加入乙酸乙酯(100 mL), 用水(100 mL)和饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩旋干, 加入硅胶拌样, 粗品经硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 2:1)得到黄色油状产物 (720 mg, 收率: 60%)。

步骤五、3-(3,4-二氨基苯乙基)-2-(3-(咪唑-2-基))-1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮

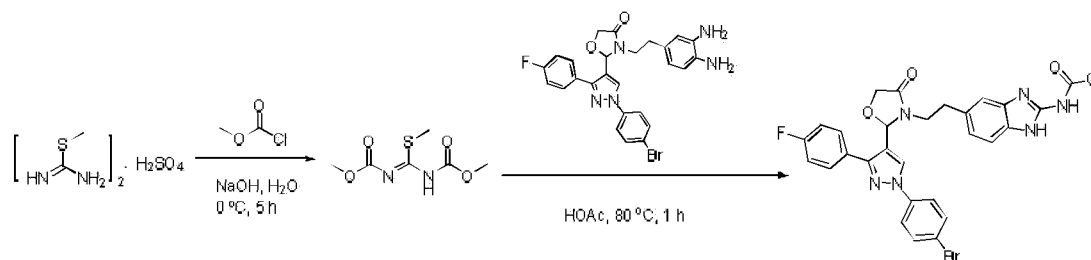
在氮气保护下, 将 3-(3-硝基-4-氨基苯乙基)-2-(3-(咪唑-2-基))-1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(500 mg, 0.93 mmol)和还原铁粉 (260 mg, 4.65 mmol)和氯化铵(497 mg, 9.3 mmol)溶解于乙醇和水(2:1, 30 mL)中。缓慢升温至 85°C, 回流 1.5 小时。反应液中加入二氯甲烷(50 mL), 过滤除去铁粉。旋蒸除去溶剂乙醇后, 加入二氯甲烷(50 mL), 用水 (50 mL)和饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干得到粗产物 20 (400 mg), 直接用于下一步反应。

步骤六、2-(1-(4-溴苯基)-3-(咪唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)噁唑烷-4-酮

在氮气保护下, 将 3-(3,4-二氨基苯乙基)-2-(3-(咪唑-2-基))-1-(4-溴苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑烷-4-酮(400 mg, 0.8 mmol)与 CDI (400 mg, 2.5 mmol)溶解于无水 DMF (6 mL)中, 80°C 25 搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯(2 × 60 mL)萃取, 有机相用水(100 mL)和饱和食盐水(150 mL)洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至干。加入硅胶拌样, 粗品经硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 2:1)得到浅黄色固体产物 (198 mg, 收率: 48%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.34 30 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H); MS: 534[M+1]⁺。

实施例 23: (5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑啉-4-酮-3-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯



步骤一、2-甲基-N,N'-二甲氧羰基巯基脒

将2-甲基-2-巯基硫酸脒(1.6 g, 5.75 mmol)悬浮在15 mL水中, 冷却到0°C。加入氯甲酸甲酯(2.5 g, 26.45 mmol), 并在0°C搅拌5 min。用25%的NaOH水溶液保持反应液的pH 9左右, 并搅拌5小时, 大量白色固体析出。过滤, 滤饼用水洗涤, 得到2-甲基-N,N'-二甲氧羰基巯基脒 (1.1 g, 收率: 93%)。

步骤二、(5-(2-(2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)噁唑啉-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯

在圆底烧瓶中加入2-甲基-N,N'-二甲氧羰基巯基脒(42 mg, 0.21 mmol)和2-(1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)-3-(3,4-二氨基苯乙基)噁唑啉-4-酮(100 mg, 0.19 mmol), 加入 HOAc (10 mL)并置换氮气。将反应液加热到80°C并反应1小时。将溶剂旋蒸去除, 然后粗品用甲醇洗涤得到白色固体产物 (65 mg, 收率: 56%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.48 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 4H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 2H); MS: 619[M+H]⁺。

实施例24: 体外抗HBV活性实验

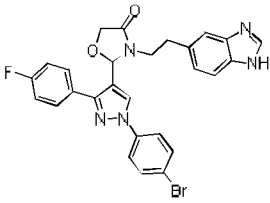
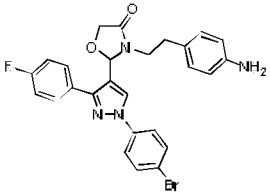
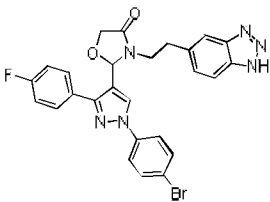
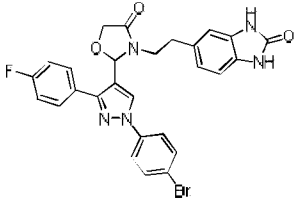
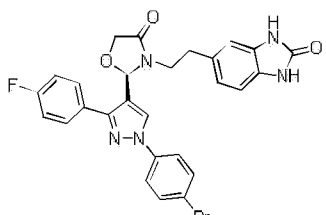
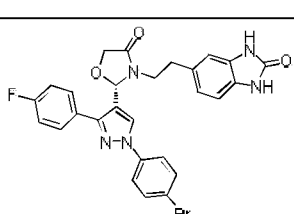
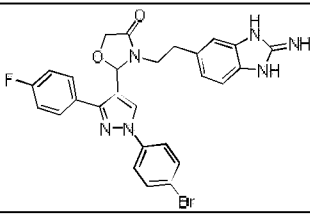
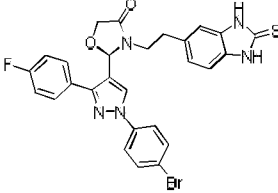
化合物稀释: 体外抗 HBV 活性实验中所用的所有化合物的起始浓度均为 1 μM, 3 倍稀释, 8 个浓度; 细胞毒性实验中所用的所有化合物的起始浓度均为 100 μM, 3 倍稀释, 8 个浓度; 用 DMSO 对化合物母液进行稀释。对照化合物为拉米夫定, 其在体外抗 HBV 活性实验中的起始浓度均设为 100 nM, 在细胞毒性实验中的起始浓度为 100 μM, 3 倍稀释, 8 个浓度。

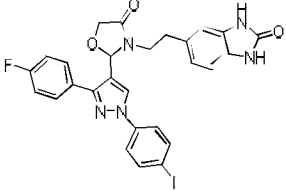
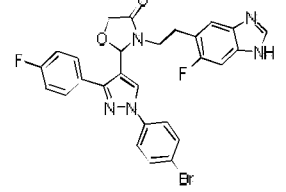
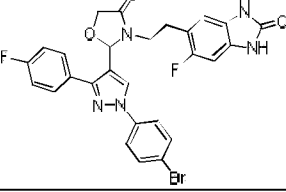
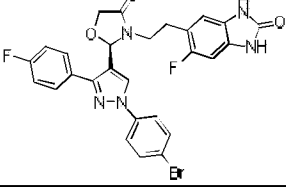
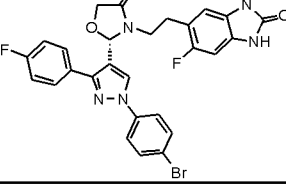
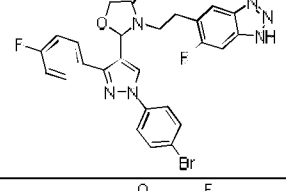
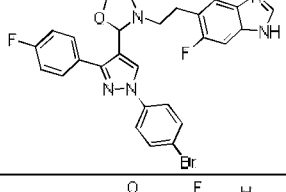
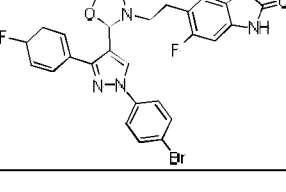
体外抗 HBV 活性实验: 种 HepG2.2.15 细胞(4×10⁴ 细胞/孔)到 96 孔板, 在 37°C, 5% CO₂ 培养过夜。第二天, 加入含不同浓度化合物的新鲜培养液到培养孔中。第五天, 吸除培养孔中旧的培养液, 加入含不同浓度化合物的新鲜培养液。第八天, 收集培养孔中的上清, 用于提取上清中的 HBV DNA。qPCR 实验检测 HepG2.2.15 上清中的 HBV DNA 含量。

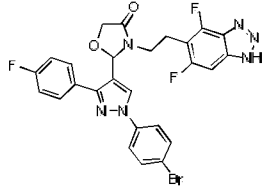
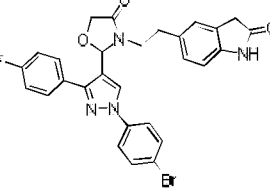
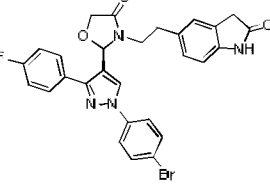
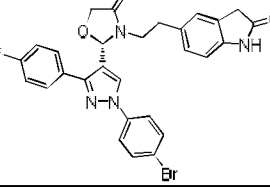
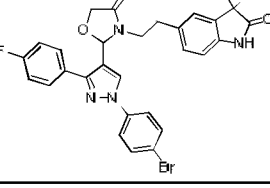
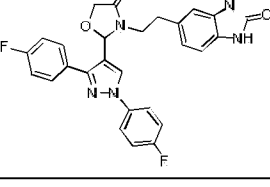
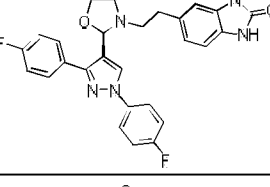
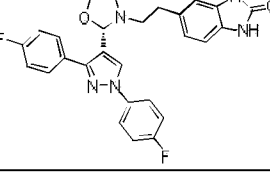
分析数据和计算抑制百分比: 应用如下公式计算抑制百分比:

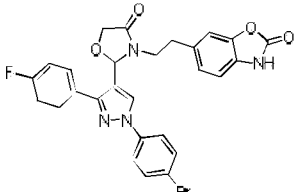
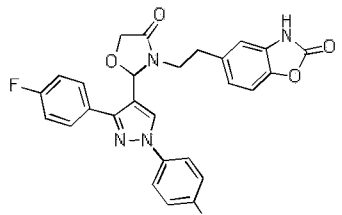
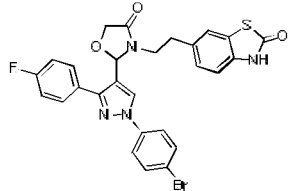
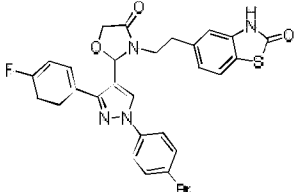
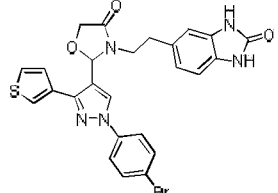
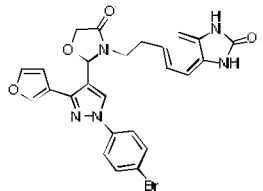
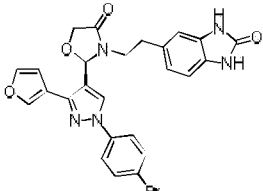
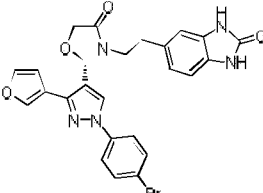
抑制% = [(DMSO 对照的 HBV 量 - 样品的 HBV 量) / DMSO 对照的 HBV 量] × 100%。

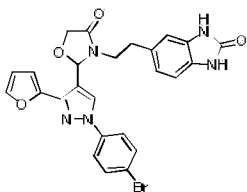
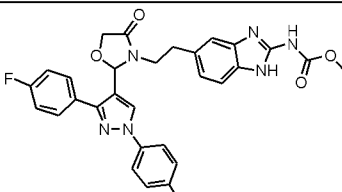
采用上述测试方法, 本发明部分化合物的结构及对应的抗 HBV 活性如下表。

化合物	结构式	EC ₅₀ (nM)
实施例 1		50.29
实施例 1 中间体		11.77
实施例 2		68.81
实施例 3 外消旋体		31.18
实施例 3 R 异构体		7.68
实施例 3 S 异构体		> 1000
实施例 4		> 1000
实施例 5		45.68

化合物	结构式	EC ₅₀ (nM)
实施例 6		N/A
实施例 7		67.50
实施例 8 外消旋体		35.45
实施例 8 R 异构体		15.54
实施例 8 S 异构体		> 1000
实施例 9		233.80
实施例 10		134.50
实施例 11		101.30

化合物	结构式	EC ₅₀ (nM)
实施例 12		223.00
实施例 13 外消旋体		21.96
实施例 13 R 异构体		14.40
实施例 13 S 异构体		> 1000
实施例 14		> 1000
实施例 15 外消旋体		N/A
实施例 15 R 异构体		44.46
实施例 15 S 异构体		> 1000

化合物	结构式	EC ₅₀ (nM)
实施例 16		80.32
实施例 17		150.50
实施例 18		60.35
实施例 19		162.00
实施例 20		20.94
实施例 21 外消旋体		30.58
实施例 21 R 异构体		10.97
实施例 21 S 异构体		> 1000

化合物	结构式	EC ₅₀ (nM)
实施例 22		85.31
实施例 23		126.80

实施例 25: 体外抗不同基因型 HBV 菌株活性实验

利用瞬时转染细胞模型测试化合物体外抗不同基因型 HBV 菌株活性。将已被不同 HBV 基因型菌株转染的 HepG2 细胞(4×10^4 细胞/孔)种到 96 孔板, 在 37°C, 5% CO₂ 培养过夜。第二天, 加入含不同浓度化合物的新鲜培养液到培养孔中。第五天, 吸除培养孔中旧的培养液, 加入含不同浓度化合物的新鲜培养液。第八天, 收集培养孔中的上清, 用于提取上清中的 HBV DNA。qPCR 实验检测 HepG2 上清中的 HBV DNA 含量。实验结果如下表(EC₅₀ nM):

化合物 \ HBV 基因型	实施例 3, R 异构体	实施例 13, 外消旋体	拉米夫定
AP007263 (A)	33.89	168.30	136.10
HE974371 (A2)	4.67	32.46	135.70
AB246345 (C)	6.26	30.87	97.25
AB246346 (C)	14.60	59.17	128.20
JN406371 (B)	8.69	36.05	111.80
AB033554 (B)	13.56	47.02	155.70
U95551 (D)	14.39	86.81	122.60

实施例 26: 体外抗核苷类药物 HBV 耐药菌株活性实验

利用瞬时转染细胞模型测试化合物体外抗核苷类药物 HBV 耐药菌株活性。将已被核苷类药物 HBV 耐药菌株转染的 HepG2 细胞(4×10^4 细胞/孔)种到 96 孔板, 在 37°C, 5% CO₂ 培养过夜。第二天, 加入含不同浓度化合物的新鲜培养液到培养孔中。第五天, 吸除培养孔中旧的培养液, 加入含不同浓度化合物的新鲜培养液。第八天, 收集培养孔中的上清, 用于提取上清中的 HBV DNA。qPCR 实验检测 HepG2 上清中的 HBV DNA 含量。实验结果如下表(EC₅₀ nM):

化合物 \ 耐药菌株	实施例 3, R 异构体	实施例 13, 外消旋体	拉米夫定
M204I	21.20	75.83	> 100000

M204I+V173L	13.97	72.18	> 100000
M204I+S202G	11.59	74.67	> 100000
M204I+S202G+M250V	13.60	87.42	> 100000
L180M+M204V	18.91	102.50	> 100000
U95551 (WT)	19.13	82.02	94.93

实施例 27: 药物代谢动力学测定

测定了本申请中实施例 3 化合物(外消旋体)在大鼠中的药物代谢动力学。

测定方法和条件:

5 单次静脉(IV)和口服(PO)给予 Sprague Dawley 大鼠受试化合物,于不同时间点采集血
样, LC/MS/MS 测定给予受试物后大鼠血浆中受试物的浓度并计算相关参数。

动物采血时间点为: 给药前, 给药后 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8
h 和 24 h。每只动物每次经颈静脉穿刺或其他合适的静脉采约 0.3 mL 血液, 肝素钠抗凝。
血液样本采集后置于冰上, 离心分离血浆(离心条件: 8000 转/分钟, 6 min, 4°C), 血浆
样品在分析前存放时则放于-70°C 冰箱内。

10 取 50 μ L 样品至 1.5 mL 离心管中, 加入 250 μ L 内标溶液, 涡旋 60 秒后离心 5 min
(14000 转/分钟), 取 200 μ L 上清液至 96 孔进样板中, 进样分析。

质谱仪: API 4000, 美国应用生物系统公司, 电喷雾离子源(ESI), 串联四极杆质量
分析器。

15 质谱条件: 离子源: 电喷雾离子源(ESI); 辅助气(Gas1): 60 psi; 辅助气(Gas2): 60 psi;
气帘气(CUR): 14 psi; 碰撞气(CAD): 6; 离子源电压(IS): 5500V; 离子源温度(TEM):
550oC

液相条件: 色谱柱: Thermo AQUASIL C18 (50x2.1mm); 色谱流动相: A 为 0.1%甲
酸水溶, 液 B 为 0.1%甲酸甲醇溶液(A:B = 80%:20% - 10%:90%); 流速: 500 μ L/min; 进
样量: 1 μ L。

20 根据药物的血药浓度数据, 使用药代动力学计算软件 WinNonlin5.2 非房室模型分别
计算受试化合物的药代动力学参数。

结果如下。

化合物	实施例 3, 外消旋体	
	IV	PO
给药途径	IV	PO
t _{1/2} (h)	3.52	2.07
T _{max} (h)	0.083	0.83
C _{max} (ng/mL)	5459.25	201.02
AUC _(0-∞) (ng/mL*h)	3884.62	773.14
V _z (L/kg)	6.22	3.58
CL _z (L/hr/kg)	1.31	

F (%)		18.55
-------	--	-------

另外，测定了本申请中实施例 3 化合物(R 异构体)在小鼠中的药物代谢动力学。

测定方法和条件:

单次皮下给予雌性 BALB/c 小鼠受试化合物，于不同时间点采集血样，LC/MS/MS 测定给予受试物后大鼠血浆中受试物的浓度并计算相关参数。

5 动物采血时间点为：给药前，给药后 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h 和 24 h。

质谱仪：Triple Quad 5500。质谱条件：SRM 检测

液相条件：色谱柱：XSELECT CSHTM XP C18 (2.1×50 mm, 2.5 μm)；色谱流动相：流动相 A：0.025% FA & 1 mM NH₄OAc 的水/CAN 溶液(v:v, 95:5)，流动相 B：0.025% FA & 1 mM NH₄OAc 的 ACN/水溶液(v:v, 95:5) (A:B = 65%:35% - 10%:90%)；流速：0.6 mL/min；柱温：50℃。

根据药物的血药浓度数据，使用药代动力学计算软件 WinNonlin5.2 非房室模型分别计算受试化合物的药代动力学参数。

结果如下。

PK 参数	实施例 3, R 异构体
C _{max} (ng/mL)	643
T _{max} (h)	1.33
T _{1/2} (h)	1.19
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	2079
MRT _{0-inf} (h)	2.40

15 实施例 28：体内药效测定

测定方法和条件：

HBV DNA 尾静脉高压注射和给药方法：

小鼠尾静脉高压注射 HBV 质粒 DNA 溶液：质粒 DNA 在注射前预先溶于生理盐水(10 μg/1.4 ml, 10 μg/1.5 ml)。于 4℃ 保存直至使用。5 秒内从尾静脉注射小鼠体重 8%的质粒 DNA 溶液。若注射体积小于或等于 1.4 ml 用 10 μg/1.4 ml 质粒溶液；若注射体积大于或等于 1.5 ml 用 10 μg/1.5 ml 质粒溶液。

第 1-7 天，小鼠用受试化合物或溶剂连续给小鼠腹腔注射 7 天。在第 1、3、5 天经颌下静脉采血，肝素钠抗凝，7,000 × g, 4℃ 离心 10 min 以制备血浆。血浆分为两份，一份送至生物部体外抗感染组进行 HBV DNA 检测，另一份备用。

25 第 7 天，所有小鼠经 CO₂ 安乐死后，心脏采血制备血浆，并收集肝组织。肝组织分为三份，其中两份左叶收集后，立即液氮速冻，并转移于-80 度保存直至送至药明康德生物部体外抗感染组测定 HBV DNA；剩余的肝组织冻于干冰中，并转移至-80 度保存备用。

样品分析：

定量 PCR 检测小鼠血浆中 HBV DNA 的含量。

参照 QIAamp 96 DNA Blood Kit 说明书，提取小鼠血浆中 DNA。

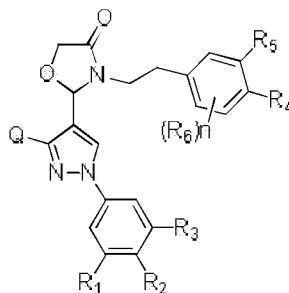
定量 PCR 检测 HBV DNA 的含量:为了排除注射的 HBV 质粒 DNA 可能带来的干扰，同时用两组引物和探针进行测定。一组引物和探针识别 HBV DNA 序列(HBV 引物)，可以同时检测到 HBV 质粒 DNA 和复制后的 HBV DNA。另一组引物和探针识别 pAAV2 载体序列(pAAV2 引物)，仅能检测到 HBV 质粒 DNA。

HBV DNA 含量=HBV 引物检测的 DNA 含量 - pAAV2 引物检测的 DNA 含量
结果如下:

受试化合物(实施例 3 化合物, R 异构体)的剂量为 25 mpk。小鼠血浆中的 HBV DNA 含量在第 1、3 天均显著降低, 分别降低 0.55 log 和 1.84 log, 具有统计学差异。

权利要求:

1、式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体:



I

5 其中:

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、氨基或羟基;

R_4 和 R_5 中的一个为氨基, 另一个选自氢、卤素、氨基或羟基; 或者

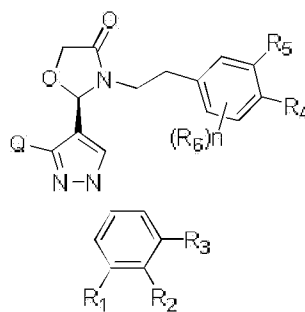
R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的含有至少一个氮原子的五元杂环基或杂芳基, 其中所述杂环基中的 $-CH_2-$ 任选地被 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 替换;

10 R_6 选自氘、卤素、氨基或羟基;

n 为 0、1 或 2;

Q 为任选地被一个或多个卤素取代的芳基或杂芳基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体, 其中手性碳为 R 构型, 结构如式 I-R 所示:



I-R。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体, 其中:

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢或卤素;

20 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的含有至少一个氮原子的五元杂环基或杂芳基, 其中所述杂环基中的 $-CH_2-$ 任选地被 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 或 $-C(=NH)-$ 替换;

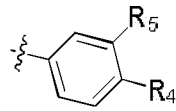
R_6 为氘或卤素;

Q 为任选地被一个或多个卤素取代的芳基或杂芳基, 所述芳基为苯基, 所述杂芳基选自咪唑基、吡咯基或噻吩基。

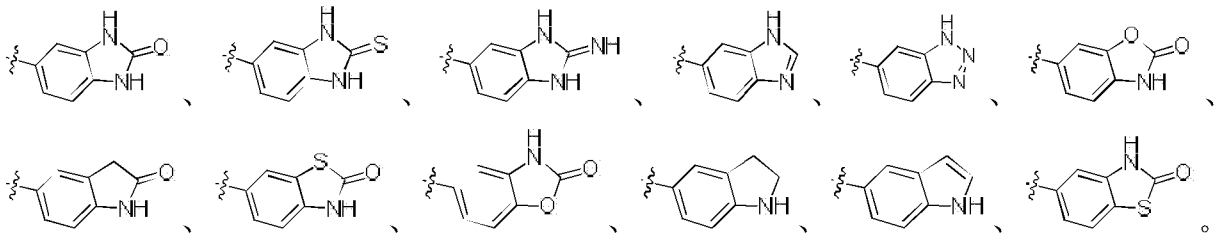
25 4、根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体

或互变异构体，其中 Q 为对-氟苯基或者为噻吩基或呋喃基。

5、根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，其中式 I 和式 I-R 中的结构：

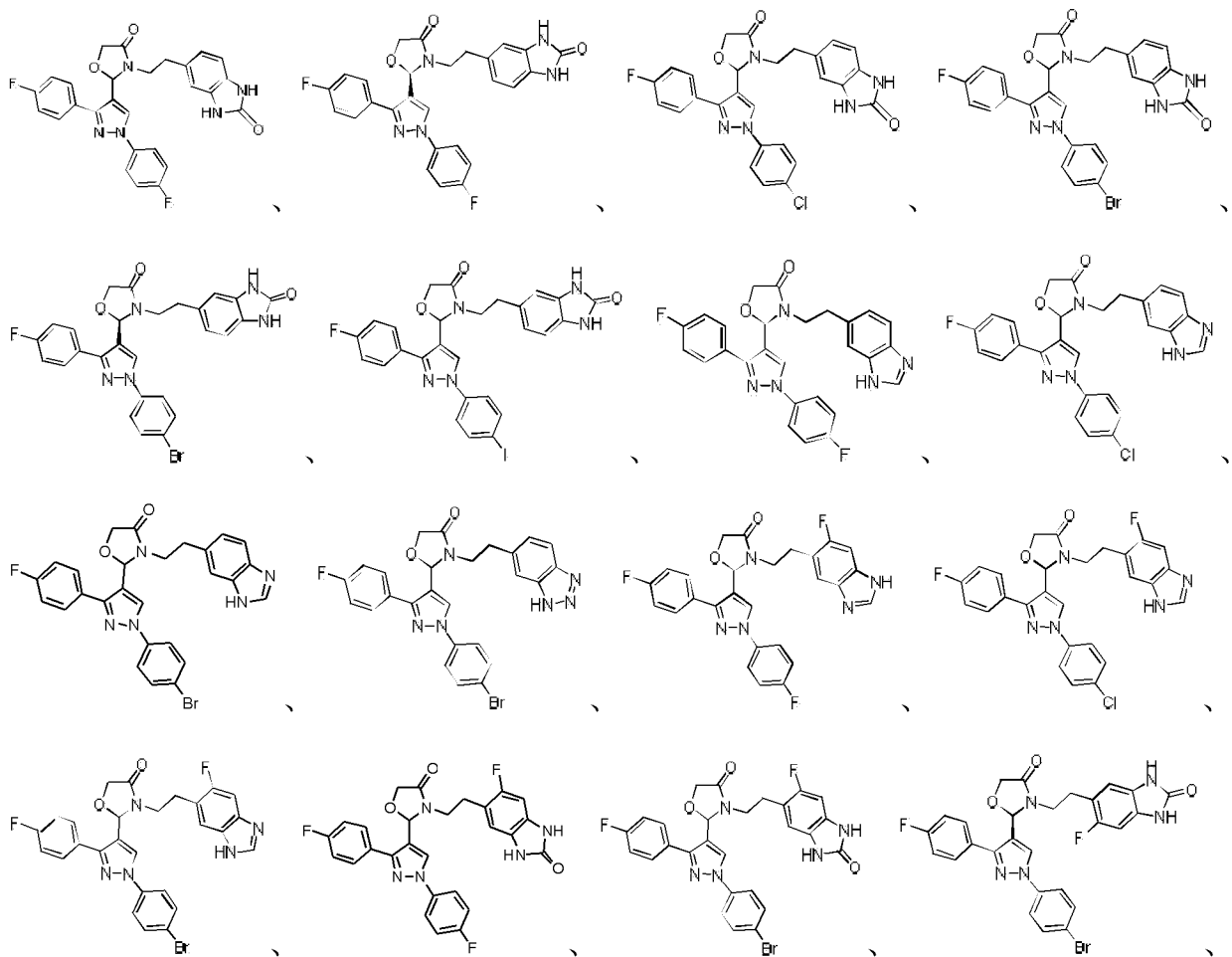


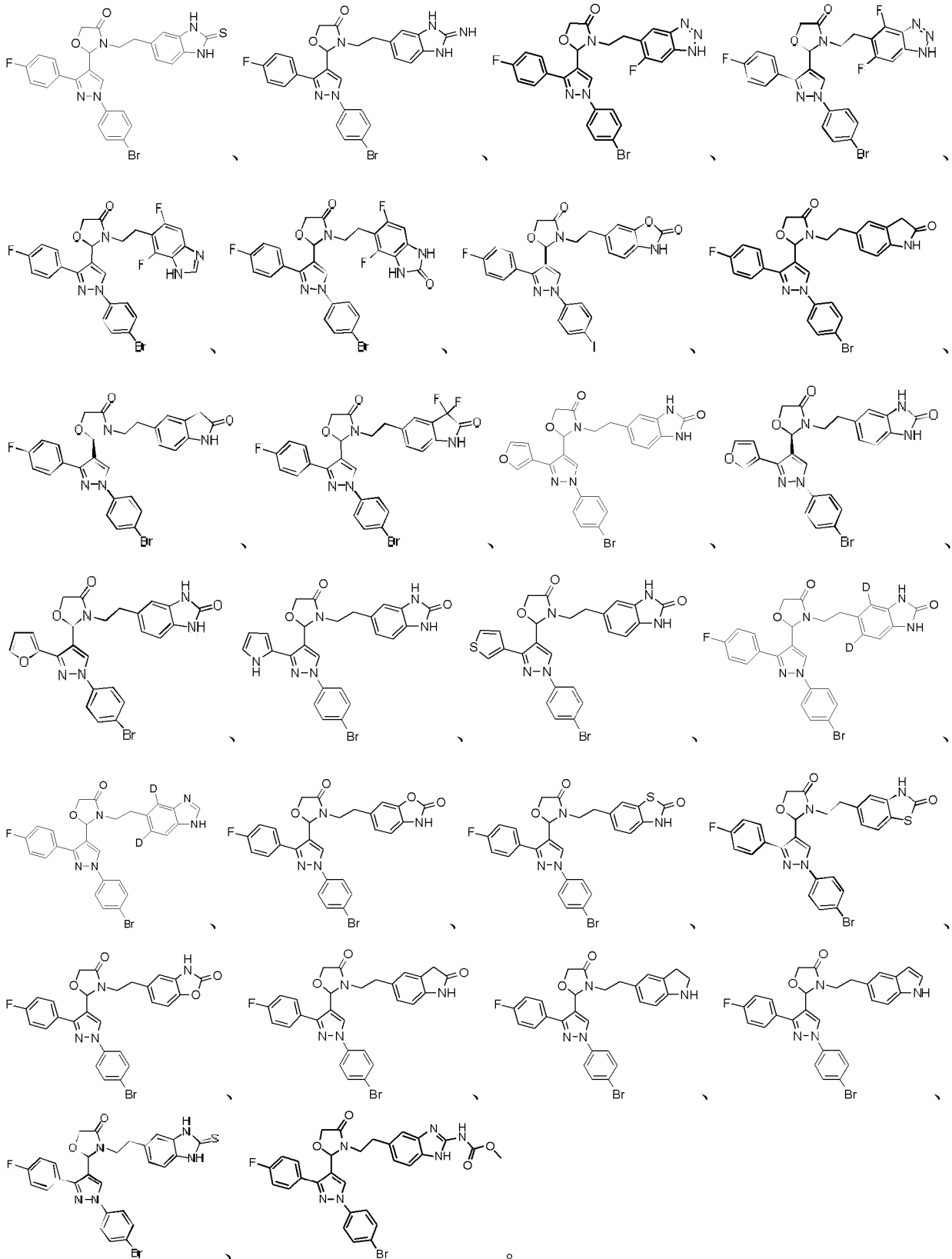
5 选自：



6、根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，其中所述化合物选自：

10





7、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，其中：

- 10 R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自氢、C₁-C₃ 烷基、卤素；
R₄ 和 R₅ 中的一个为氨基，另一个选自氢、卤素、氨基；

R₆为卤素；

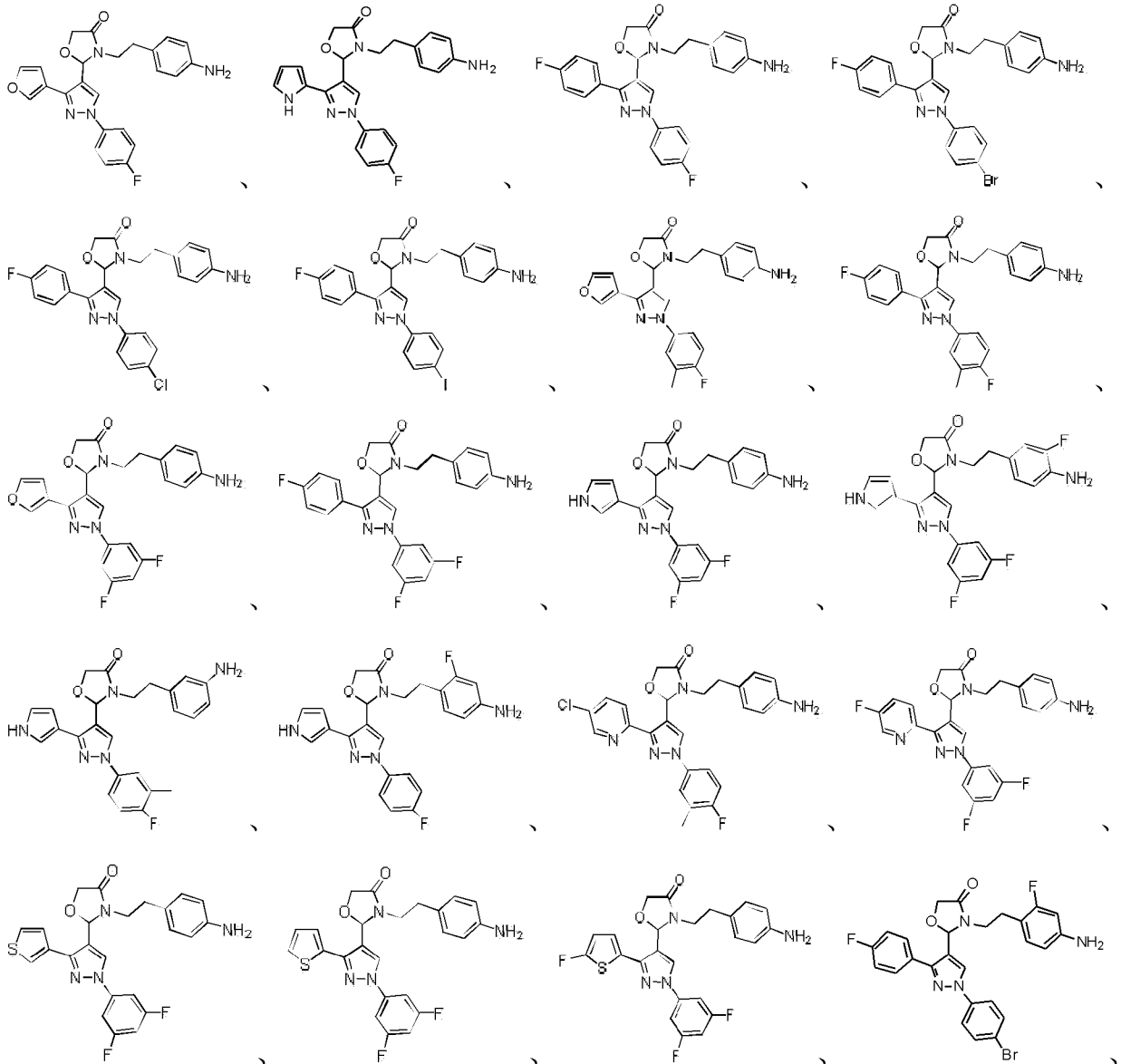
Q为任选地被一个或多个卤素尤其是氟取代的芳基或杂芳基，所述芳基为苯基，所述杂芳基选自咪唑基、吡咯基、噻吩基或吡啶基。

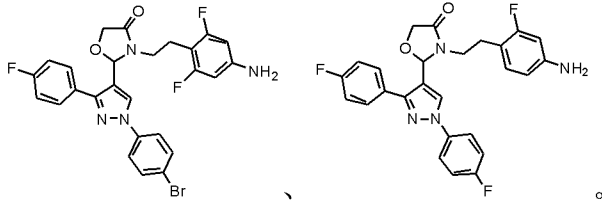
8、根据权利要求 1-2、7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，其中 Q 为对-氟苯基。

9、根据权利要求 1-2、7-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，其中 R₄为氨基，R₅为氢；n 为 0。

10、根据权利要求 1-2、7-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，其中所述化合物选自：

10





11、一种药物组合物，其含有权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体，和药学上可接受的载体。

12、权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其对映异构体或互变异构体或者权利要求 11 所述的药物组合物在制备用于抗乙型肝炎病毒的药物中的用途。

13、根据权利要求 12 所述的用途，其中所述药物用于治疗哺乳动物的乙型肝炎病毒感染。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/079552

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/14 (2006.01) i; C07D 417/14 (2006.01) i; C07D 413/04 (2006.01) i; A61K 31/428 (2006.01) i; A61P 31/20 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 413, C07D 417, A61K 31, A61P 31, A61P 1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, CAPLUS, REGISTRY (STN): hepatitis B, HBV, pyrazol, oxazole, pyrazol, oxazolidinones, hepatitis, pyrrolidinones, structure search based on claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007014023 A1 (VALEANT RES & DEV et al.), 01 February 2007 (01.02.2007), claims 1-11 and 22, and description, pages 26-38	1, 2, 4, 7-13
Y	WO 2007014023 A1 (VALEANT RES & DEV et al.), 01 February 2007 (01.02.2007), claims 1-11 and 22, and description, pages 26-38	3, 5, 6
Y	WO 2006033995 A2 (RANEY, A. et al.), 30 March 2006 (30.03.2006), claims 1, 3 and 5	3, 5, 6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
20 June 2017 (20.06.2017)

Date of mailing of the international search report
10 July 2017 (10.07.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
WANG, Ying
Telephone No.: (86-10) **62084463**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/079552

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2007014023 A1	01 February 2007	None	
WO 2006033995 A2	30 March 2006	WO 2006033995 A3	01 June 2006

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/079552

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; A61K 31/428(2006.01)i; A61P 31/20(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D413, C07D417, A61K31, A61P31, A61P1</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, CAPLUS, REGISTRY (STN): 乙肝, 乙型肝炎, HBV, 吡唑, 噁唑, pyrrazol, oxazolidinones, hepatitis, pyrrolidinones, 基于权利要求1的结构式检索</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2007014023 A1 (VALEANT RES & DEV等) 2007年 2月 1日 (2007 - 02 - 01) 权利要求1-11, 22, 说明书第26-38页</td> <td>1, 2, 4, 7-13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2007014023 A1 (VALEANT RES & DEV等) 2007年 2月 1日 (2007 - 02 - 01) 权利要求1-11, 22, 说明书第26-38页</td> <td>3, 5, 6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2006033995 A2 (RANEY ANNEKE等) 2006年 3月 30日 (2006 - 03 - 30) 权利要求1, 3, 5</td> <td>3, 5, 6</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2007014023 A1 (VALEANT RES & DEV等) 2007年 2月 1日 (2007 - 02 - 01) 权利要求1-11, 22, 说明书第26-38页	1, 2, 4, 7-13	Y	WO 2007014023 A1 (VALEANT RES & DEV等) 2007年 2月 1日 (2007 - 02 - 01) 权利要求1-11, 22, 说明书第26-38页	3, 5, 6	Y	WO 2006033995 A2 (RANEY ANNEKE等) 2006年 3月 30日 (2006 - 03 - 30) 权利要求1, 3, 5	3, 5, 6
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	WO 2007014023 A1 (VALEANT RES & DEV等) 2007年 2月 1日 (2007 - 02 - 01) 权利要求1-11, 22, 说明书第26-38页	1, 2, 4, 7-13												
Y	WO 2007014023 A1 (VALEANT RES & DEV等) 2007年 2月 1日 (2007 - 02 - 01) 权利要求1-11, 22, 说明书第26-38页	3, 5, 6												
Y	WO 2006033995 A2 (RANEY ANNEKE等) 2006年 3月 30日 (2006 - 03 - 30) 权利要求1, 3, 5	3, 5, 6												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 6月 20日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 7月 10日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>王影</p> <p>电话号码 (86-10)62084463</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号 PCT/CN2017/079552

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2007014023	A1	2007年 2月 1日	无			
WO	2006033995	A2	2006年 3月 30日	WO	2006033995	A3	2006年 6月 1日