



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117447450 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 26

(21) 申请号 202310918634.4

(22) 申请日 2023. 07. 25

(66) 本国优先权数据

202210878099.X 2022. 07. 25 CN

202310167893.8 2023. 02. 24 CN

202310870891.5 2023. 07. 14 CN

(71) 申请人 武汉人福创新药物研发中心有限公司

地址 430075 湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室

申请人 人福医药集团股份有限公司

(72) 发明人 张学军 臧杨 杨辉 贾一民
卓君明 王猛 李莉娥 杨俊

(74) 专利代理机构 北京知帆远景知识产权代理有限公司 11890

专利代理师 孙鑫

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

A61K 31/4545 (2006. 01)

A61K 31/497 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 37/06 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

A61P 13/12 (2006. 01)

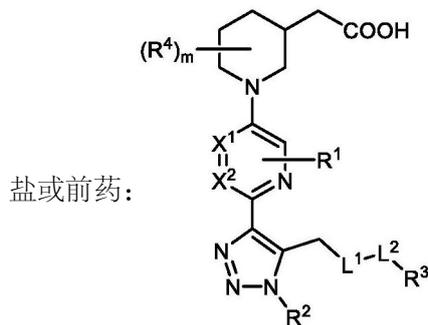
权利要求书11页 说明书85页

(54) 发明名称

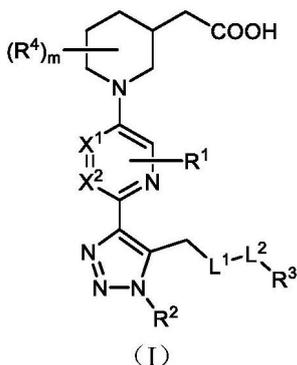
三氮唑类化合物及其作为LPAR1拮抗剂的用途

(57) 摘要

本发明提出了一类有效拮抗LPAR1的新化合物,其为下式所示化合物,或者下式所示化合物的立体异构体、水合物、溶剂化物、药学可接受的



1. 一种化合物,所述化合物为式(I)所示化合物,或者式(I)所示化合物的立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



其中:

R^1 选自-H、-CN、卤素、无取代或被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基、无取代或被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-3} 烷氧基,每个 R^{1a} 各自独立地选自-CN、卤素;

X^1 和 X^2 各自独立地选自 $C(R^1)$ 和N,且 X^1 和 X^2 不同时为N;

R^2 选自-H、无取代或被一个或多个 R^{2a} 取代的 C_{1-6} 烷基、无取代或被一个或多个 R^{2a} 取代的 C_{3-6} 环烷基,每个 R^{2a} 各自独立地选自卤素;

R^3 选自被n个 R^{3a} 取代的以下基团:- $(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基、- $(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基、- $(CH_2)_p$ - (4-8元杂环基)、- $(CH_2)_p$ - (5-8元杂芳基),每个 R^{3a} 各自独立地选自-CN、卤素、卤代 C_{1-3} 烷氧基;
n为1、2或3;p为0、1、2或3;

L^1 不存在,或选自-O-或-N(R^{L1})-CO-O-;

R^{L1} 选自-H、 C_{1-3} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-3} 烷基;

L^2 不存在,或选自无取代或被q个 R^{L2} 取代的以下基团:

苯基、5-8元杂芳基;

每个 R^{L2} 各自独立地选自氧代(=O)、卤素、 C_{1-3} 烷基;q为1、2或3;

R^4 各自独立地选自卤素、甲基;m为0、1、2或3;

条件是:当 L^1 为-O-、 L^2 不存在、 R^3 为- $(CH_2)_p$ - (5-8元杂芳基)且p为0时, R^{3a} 不为卤素。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,当 R^3 选自被n个 R^{3a} 取代的以下基团:- $(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基、- $(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基、- $(CH_2)_p$ - (4-8元杂环基)、- $(CH_2)_p$ - (5-8元杂芳基)时,所述 R^{3a} 选自卤素、卤代 C_{1-3} 烷氧基;

和/或,当 R^3 选自被n个 R^{3a} 取代的- $(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基时,所述 C_{1-6} 烷氧基选自甲氧基、乙氧基,所述p为0、1、2或3;

和/或,当 R^3 选自被n个 R^{3a} 取代的- $(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基时,所述 C_{3-8} 环烷基选自环丙烷、环丁烷、双环[1.1.1]戊烷,所述p为0、1或2;

和/或,当 R^3 选自被n个 R^{3a} 取代的- $(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基时,所述 C_{3-8} 环烷基选自环戊烷、双环[3.1.0]己烷,所述p为0、1或2;

和/或,当 R^3 选自被n个 R^{3a} 取代的- $(CH_2)_p$ - (5-8元杂芳基)时,所述5-8元杂芳基为,
所述p为0、1或2;

较佳地, R^3 选自被n个 R^{3a} 取代的以下基团:

- $(CH_2)_p$ -甲氧基、- $(CH_2)_p$ -环丙基、- $(CH_2)_p$ -环丁基、- $(CH_2)_p$ -环戊基、- $(CH_2)_p$ -双环[1.1.1]戊烷基、- $(CH_2)_p$ -双环[3.1.0]己烷基、- $(CH_2)_p$ -5元杂芳基;

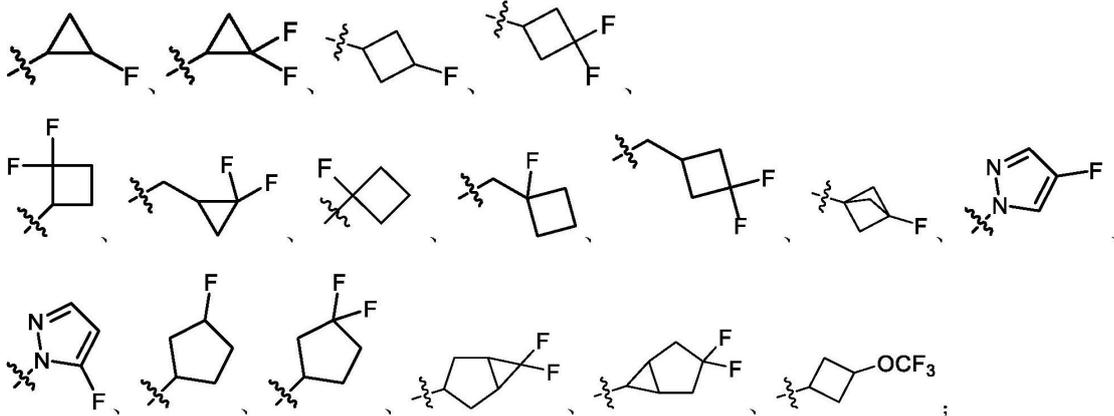
其中, 每个 R^{3a} 各自独立地选自氟、氯; n为1、2或3; p为0、1或2;

和/或; 所述p为0或1;

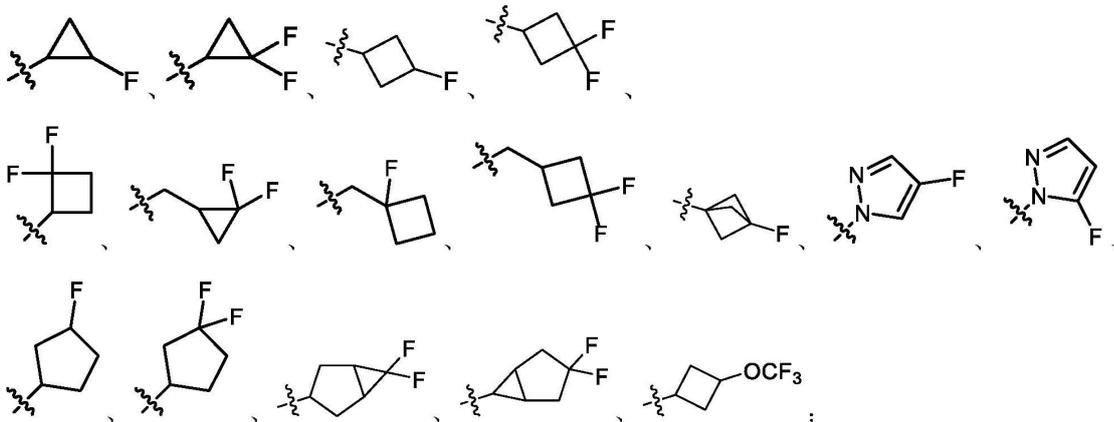
和/或, 所述p为0;

和/或, 所述p为1;

较佳地, R^3 选自 -OCF₃、-CH₂-OCF₃、- (CH₂)₂-OCF₃、



较佳地, R^3 选自 -OCF₃、-CH₂-OCF₃、- (CH₂)₂-OCF₃、



较佳地, R^3 选自

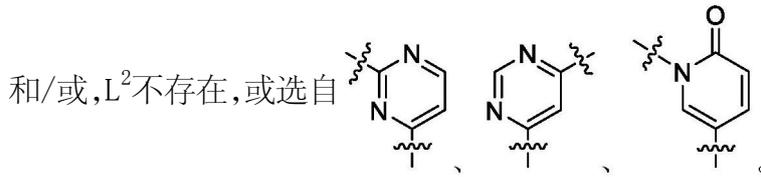
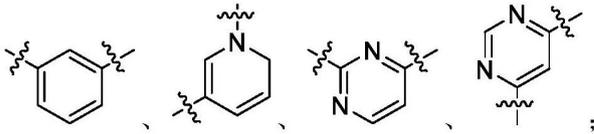
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 当 L^1 为-N(R^{L1})-CO-O-时, 所述 R^{L1} 为甲基、乙基、丙基或异丙基;

和/或, R^{L1} 为甲基。

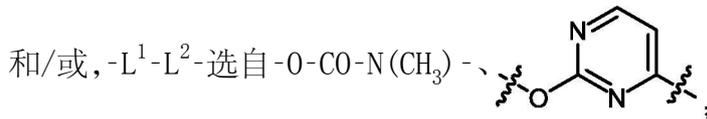
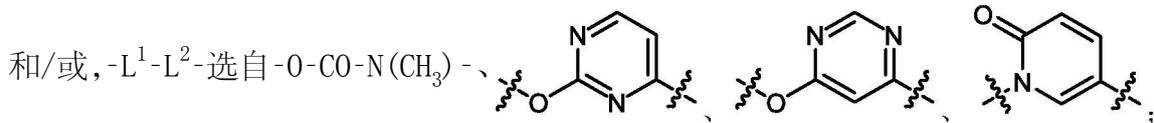
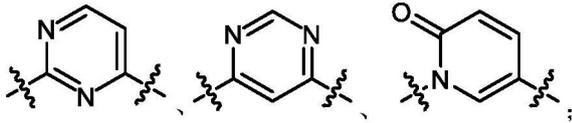
4. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, L^2 为无取代或被q个 R^{L2} 取代的以下基团:

苯基、5-8元杂芳基时, 所述5-8元杂芳基选自

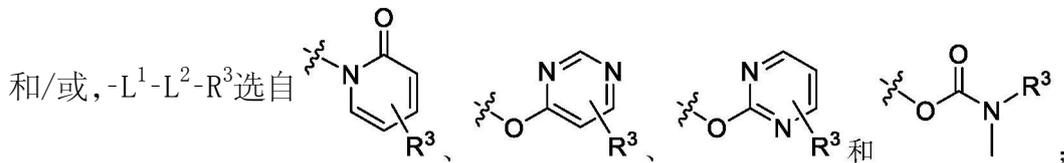
和/或, L^2 为不存在、无取代或被q个 R^{L2} 取代的以下基团:



5. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, $-L^1-L^2-$ 选自 $-O-CO-N(CH_3)-$ 、

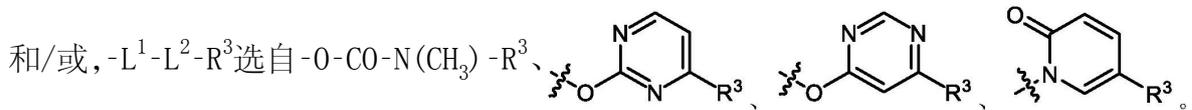


和/或, $-L^1-L^2-$ 选自 $-O-CO-N(CH_3)-$;



R^3 选自被n个 R^{3a} 取代的以下基团: $-(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(CH_2)_p-$ (5-8元杂芳基);

所述 R^{3a} 为卤素; n为1、2或3; p为0、1、2或3;

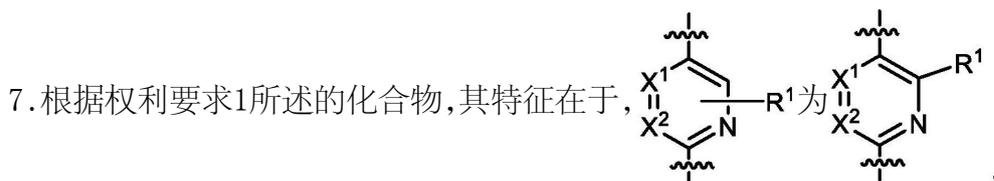


6. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R^4 为F;

和/或, m为0、1或2;

和/或, X^1 为N、 X^2 为CH;

和/或, X^1 为CH、 X^2 为CH。



和/或, R^1 为无取代或被一个或多个卤素取代的 C_{1-3} 烷基;

和/或, R^1 为 C_{1-3} 烷基、或被一个或多个 F 取代的 C_{1-3} 烷基;

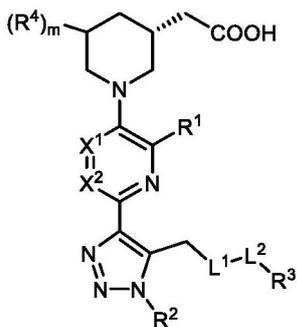
和/或, R^1 为 CF_3 、甲基或乙基;

和/或, R^2 为甲基;

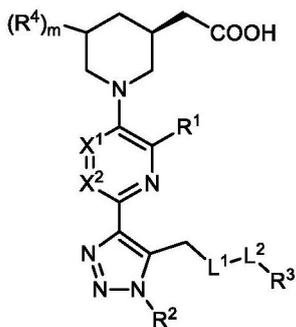
和/或, R^1 为甲基或乙基; R^2 为甲基;

和/或, R^1 为甲基、三氟甲基或乙基; R^2 为甲基。

8. 根据权利要求 1~7 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述的式 (I) 所示化合物为式 (I-A) 或式 (I-B) 所示化合物:



(I-A)、



(I-B);

和/或, R^4 为卤素;

和/或, m 为选自 0、1 或 2 的整数;

和/或, R^1 选自无取代或被 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基; 所述 R^{1a} 选自 -CN 或卤素;

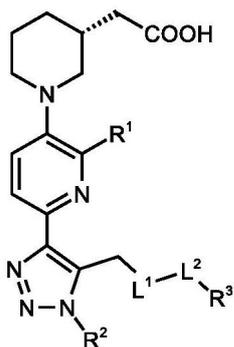
和/或, R^2 选自无取代或被 R^{2a} 取代的 C_{1-6} 烷基; 所述 R^{2a} 选自卤素;

和/或, X^1 和 X^2 各自独立地选自 C(R^1) 和 N, 且 X^1 和 X^2 不同时为 N;

较佳地, X^1 、 X^2 为 C(R^1);

更佳地, X^1 、 X^2 为 CH。

9. 根据权利要求 1~7 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述式 (I) 所示化合物为式 (I-C) 所示化合物:



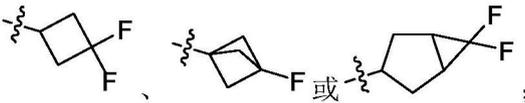
(I-C);

其中,

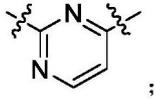
R^1 选自无取代或被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基, 每个 R^{1a} 各自独立地选自卤素; 较佳地, R^1 为被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基, 每个 R^{1a} 各自独立地选自卤素; 更佳地, R^1 为被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基, R^{1a} 为 -F;

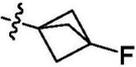
R^2 选自无取代的 C_{1-6} 烷基; 较佳地, R^2 为甲基;

R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基, 每个 R^{3a} 各自独立地选自卤素, n 为 1 或 2; p 为 0、1、2 或 3; 较佳地, R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基, R^{3a} 各自独立地选自卤素, n 为

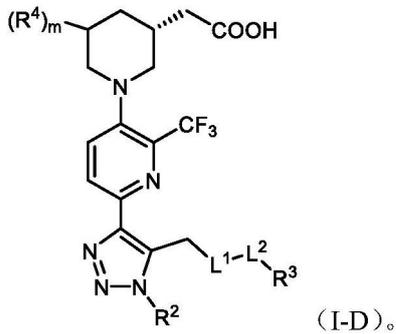
1或2;p为0;更佳地, R^3 选自  ;

L^1 选自 -O- 或 -N(R^{L1})-CO-O-, 其中 R^{L1} 选自 C_{1-3} 烷基; 较佳地, L^1 选自 -O- 或 -O-C(O)-N(CH_3)-;

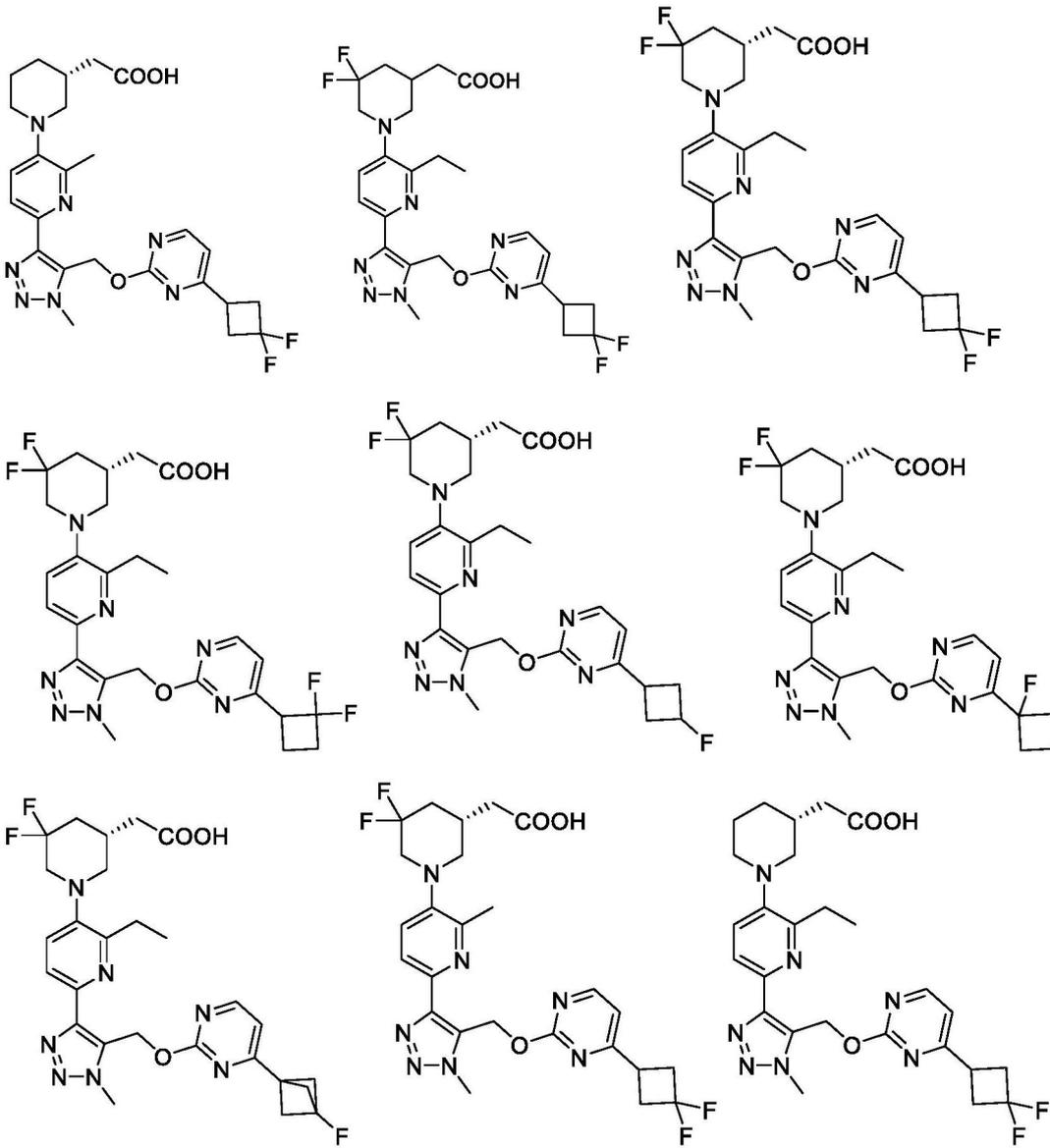
L^2 不存在, 或选自无取代的5-8元杂芳基; 较佳地, L^2 不存在, 或选自  ;

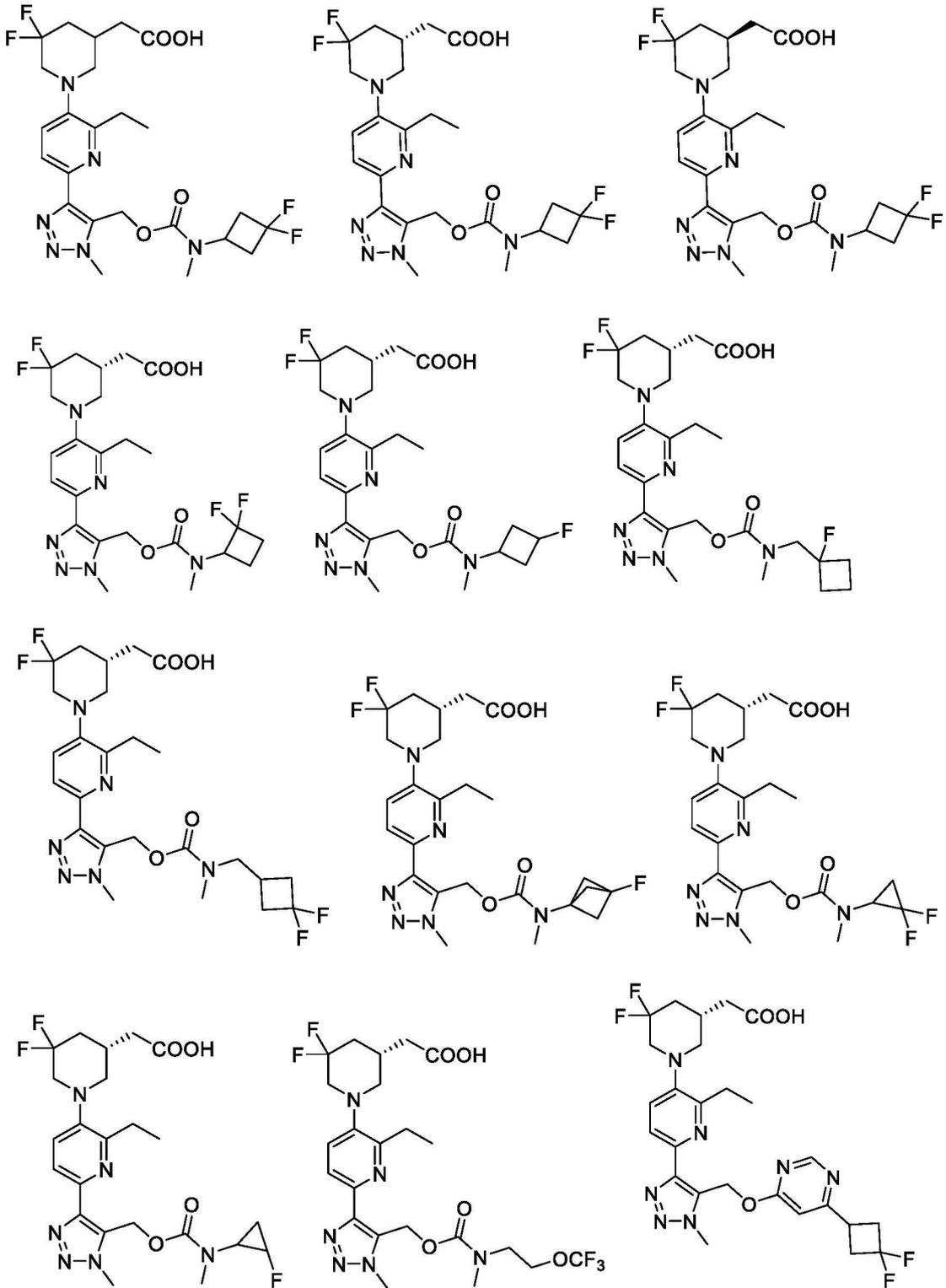
条件是: 当 R^3 为  时, R^1 为被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基。

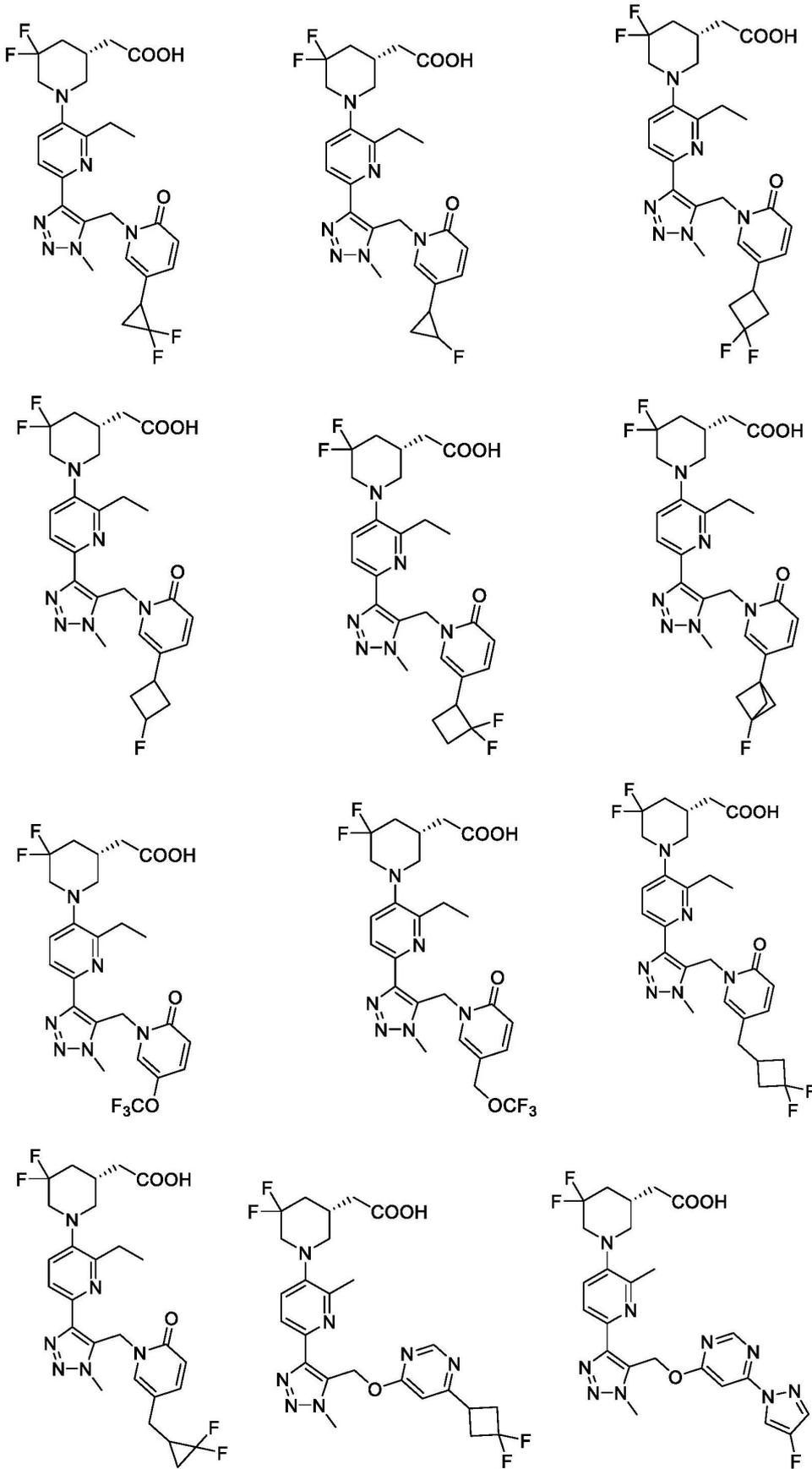
10. 根据权利要求1~7任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述式(I)所示化合物为式(I-D)所示化合物:

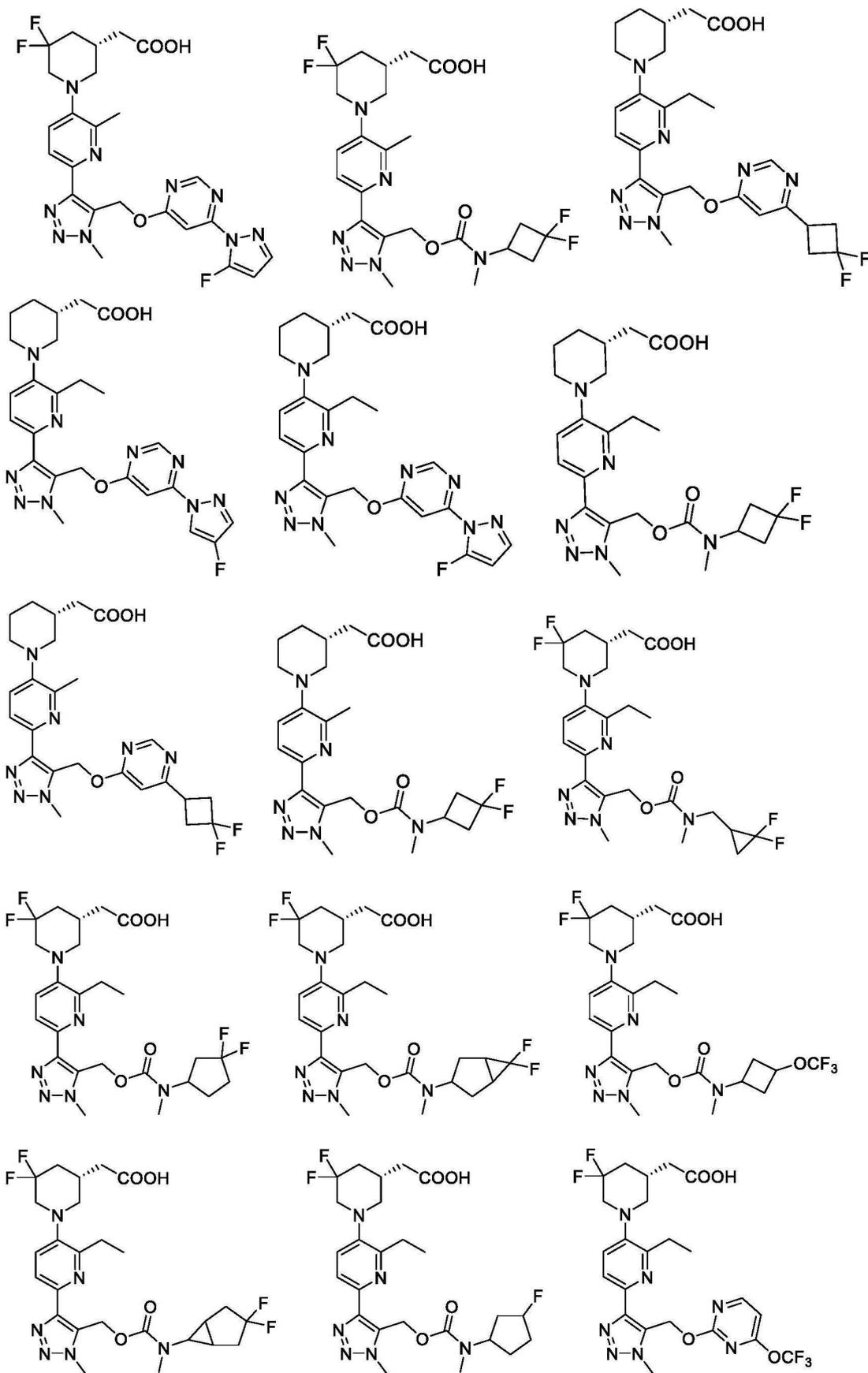


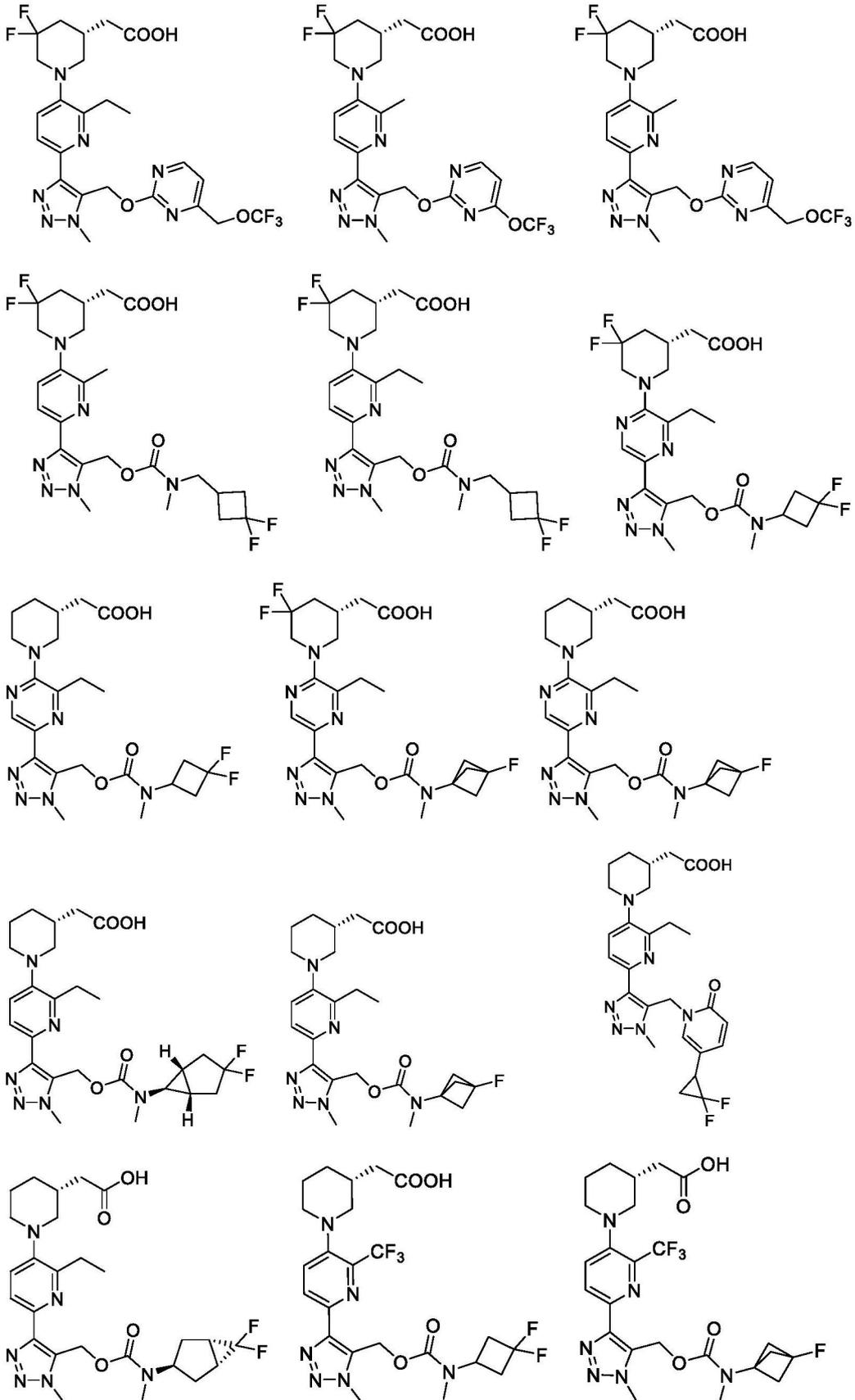
11. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物为下式所示化合物, 或其立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:

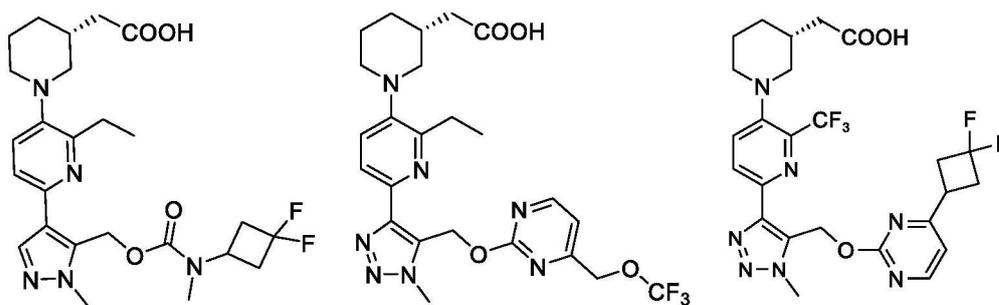












12. 一种药物组合物,其特征在于,包含权利要求1~11中任一项所述的化合物;以及任选地药学上可接受的辅料或载体。

13. 权利要求1~11中任一项所述化合物,或权利要求12所述的药物组合物在制备治疗与LPAR相关疾病的药物中的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途,其特征在于,所述与LPAR相关疾病选自纤维化疾病、肿瘤、神经性疼痛、类风湿性关节炎、胎儿脑积水;

较佳地,所述与LPAR相关疾病选自特发性肺纤维化、放射性肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、肿瘤、神经性疼痛、类风湿性关节炎、胎儿脑积水。

三氮唑类化合物及其作为LPAR1拮抗剂的用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体地,本发明涉及三氮唑类化合物,更具体地,本发明涉及三氮唑类化合物及其作为LPR1拮抗剂的用途。

背景技术

[0002] 溶血磷脂酸(LPA)是一类分子量为430-480Da的关键内源性脂质信号分子,其广泛存在于人体各组织中的胞内和胞外,如各种体液,唾液、尿液、脑脊液、血液、支气管肺泡灌洗液(BALF)等。LPA主要是以膜磷脂为原料通过以下两条途径产生的:(1)磷脂酶D(PLD)-磷脂酶A2(PLA2)途径;(2)PLA2-溶血磷脂酶D(LysoPLD)途径。Enpp2基因编码的自体趋化蛋白(ATX)是一种焦磷酸酶/磷酸二酯酶,其具有溶血磷脂酶D(LysoPLD)活性,能将胞外溶血磷脂酰胆碱(LPC)水解成相应的LPA和游离胆碱,这一反应是LPA的主要来源,抑制ATX活性能抑制全身80%以上LPA的产生。

[0003] LPA通过与G蛋白偶联受体作用介导多种功能,包括细胞存活、细胞增殖、细胞粘附、细胞迁移、细胞骨架改变、钙动员、增加血管通透性和血管形成、免疫功能和髓鞘形成等。LPA可与六种溶血磷脂酸受体(LPAR)结合并发挥功能,分别为:LPAR1-LPAR6。LPA通过与6种LPAR结合调节多种生理/病理过程,包括血管和神经发育、毛囊发育、淋巴细胞转运、骨发育、纤维化、脂肪量调节、胆汁淤积性瘙痒、神经性疼痛、胚胎植入、肥胖和葡萄糖稳态、精子产生、慢性炎症、细胞增殖、细胞趋化、伤口愈合、肿瘤进展、胎儿脑积水等。

[0004] LPAR1是最早被鉴定和分布最广的LPA受体,其是一个41kDa的膜蛋白,由364个氨基酸组成,在人体各组织器官中广泛表达,其中脑、心、结肠、小肠和胎盘的mRNA水平较高,而在其他器官和组织中的mRNA水平相对较低。LPAR1通过与G α I/o、G α Q/11和G α 12/13偶联,激活Akt、Rho、丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酶C等下游通路,虽然已证明LPA-LPAR1信号在神经系统的发育阶段有重要作用,但成年个体的全身抑制未发现明显毒性。但LPAR3信号被抑制会产生显著的生殖毒性,因此化合物需避免对LPAR3信号的抑制。

[0005] 与LPAR1具有显著相关性的疾病主要是纤维化疾病、肿瘤、神经性疼痛、RA(类风湿性关节炎)、某些中枢性疾病等。

[0006] 特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明,以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱为特征的慢性、进行性、纤维化性间质性肺炎,在影像学 and 病理组织学中主要表现为普通型间质性肺炎。IPF起源于肺泡组织的组织的反复损伤,而这种损伤会引发一系列生理病理事件,包括(I)破坏内稳态;(II)引起炎症反应;(III)细胞增殖、迁移和分化;(IV)基质和组织重建;以及(V)伤口挛缩和瘢痕形成,这些事件中的许多是由损伤部位及其周围的生化因子的协调释放控制的,而LPA在其中起重要作用。病理升高的LPA浓度可能会继续激活肺细胞上的LPAR1受体,从而增强组织炎症并刺激过度的细胞外基质(ECM)产生。LPA是受损肺组织BALF中的成纤维细胞迁移的主要介质之一,IPF患者的BALF(肺泡灌洗液)LPA水平高于正常对照组,抑制LPA信号显著降低成纤维细胞对IPF BALF的趋化反应。

[0007] 在临床前研究中,用博来霉素处理LPAR1基因缺陷小鼠,结果发现LPAR1基因敲除对小鼠具有明显的保护作用,而且在LPAR1缺陷的小鼠中,博来霉素处理后的成纤维细胞聚集明显减少。LPA诱导内皮细胞屏障功能障碍和血管渗漏,在组织损伤修复的早期阶段,血管通透性增加,能加快组织修复,但在IPF进程中,LPA-LPAR1介导的血管通透性增加促进纤维化发展。在另一项博来霉素诱导的IPF临床前模型中,博来霉素处理导致肺损伤后支气管肺泡灌洗液中LPA水平显著升高,并引起肺纤维化、血管渗漏和死亡,这些病理改变在LPAR1^{-/-}小鼠中明显减轻;LPAR1拮抗剂AM966降低了博来霉素模型中肺泡灌洗液中总蛋白质含量和LDH活性,表明AM966减少了LPA介导的IPF和其他间质性肺疾病中血管渗漏和上皮细胞死亡。这些内容表明LPAR1是治疗IPF有前途的靶点,在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中,LPAR1拮抗剂BMS-986020的使用显著减缓了特发性肺纤维化患者肺活量的下降,并减轻了临床症状,其二代化合物BMS-986278正在开展治疗IPF的II期临床试验。

[0008] 放射性肺纤维化是肺癌放射治疗常见而严重的并发症。LPAR1/LPAR3拮抗剂VPC12249可在体内抑制促成纤维细胞因子转化生长因子 β 1和结缔组织生长因子的表达,导致小鼠成纤维细胞增殖减少,减慢放射性肺纤维化进展,这说明LPAR1拮抗剂也有治疗放射性肺纤维化的潜力。

[0009] LPAR1与肝纤维化的发生有密切关联。研究证明ATX-LPA信号轴激活PI3K并稳定缺氧诱导因子HIF-1的mRNA,从而促进丙型肝炎病毒的复制,抑制ATX-LPA信号则减少了丙型肝炎病毒的复制,这一过程可能与LPAR1和LPAR3有关,而肝炎是肝纤维化发生的关键因素,这表明拮抗LPAR1可能具有治疗肝纤维化的潜力;在另一项研究中,下调LPAR1信号,降低了 α -SMA、CTGF和TGF- β 1表达,从而显著改善硫代乙酰胺诱导的肝纤维化,这更证明了LPAR1拮抗剂可以用于治疗肝纤维化。

[0010] LPA通过LPAR1促进肾纤维化的进展。在单侧输尿管梗阻(UUO)诱导的肾间质纤维化(TIF)小鼠中,ATX和LPA浓度升高,LPAR1显著上调,而LPAR3显著下调。ATX-LPA-LPAR1信号可刺激成纤维细胞迁移和增殖,在LPAR1^{-/-}小鼠上或使用LPAR1/3拮抗剂Ki16425预处理后,UUO诱导的肾脏纤维化显著减轻,且当LPAR1信号被阻断时,促纤维化细胞因子的表达(结缔组织生长因子和转化生长因子- β)也显著下调。这表明LPAR1拮抗剂可能可以用于肾纤维化的治疗。

[0011] 胎儿脑积水(FH)是新生儿常见的神经系统疾病,其发生与LPAR1信号密切相关。在临床前的小鼠颅内出血模型中,通过将小鼠胚胎脑暴露在血液或LPA中,神经前体细胞(NPC)表达的LPAR1被过度激活,导致皮层破坏和变薄,最终导致FH。在小鼠相关模型使用Ki16425(LPAR1/3拮抗剂)预处理,可降低出血性脑积水(PHH)产生的概率和严重程度,提示LPAR1拮抗剂可能用于治疗胎儿脑积水。

[0012] LPA-LPAR1信号具有显著的促肿瘤作用。LPA在体外促进肿瘤细胞存活、增殖、增加迁移和组织侵袭、激活血管内皮生长因子和激活金属基质蛋白酶,促进肿瘤细胞对顺铂耐药。LPAR1信号下调肝癌细胞中肿瘤抑制因子p53的表达;LPA通过LPAR1激活PI3K和P38MPAK信号通路,促进MMP-9的表达和HCC的侵袭;LPA-LPAR1也能通过GTPase RhoA和Rho相关蛋白激酶(ROCK)促进侵袭性;它还诱导蛋白激酶C(PKC)和核因子 κ B(NF- κ B)促进上皮向间充质转化(EMT);另外,LPA-LPAR1对血管生成的积极作用也能促进癌症的发展,因为新生血管对于实体肿瘤的发展是必不可少的。这些研究结果表明LPAR1拮抗剂在相关肿瘤的治疗方面

具有巨大潜力。

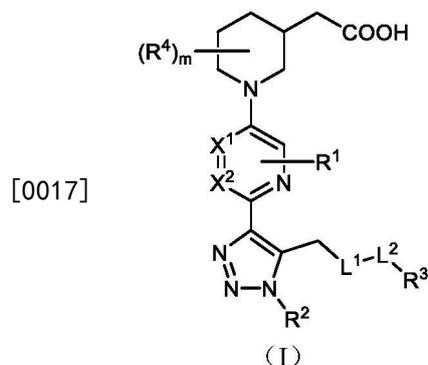
[0013] 人类周围神经损伤可导致一种称为神经病理性疼痛的疼痛状态,症状包括持续的烧灼性疼痛和异常感觉,如超敏和痛觉过敏,LPAR1信号与神经性疼痛的发生有关。神经系统受损导致损伤部位血清渗漏,使神经细胞大量暴露在LPA中可能是神经病理性疼痛的病因之一。Makoto Inoue等的研究表明神经损伤引起的行为异常和痛敏动物模型可通过LPAR1的拮抗剂预处理或靶向删除LPAR1来消除痛敏症状,并可通过鞘内注射LPA来模拟。另一项研究表明LPA可通过激活LPAR1,释放伤害性因子P物质而引起神经病理性疼痛,且LPAR1^{-/-}小鼠对部分坐骨神经结扎引起的神经病理性疼痛具有抵抗力。这些结果表明,LPA-LPAR1信号在神经病理性疼痛的启动中起关键作用,LPAR1拮抗剂可能有希望作为止痛剂用于神经病理性疼痛的治疗。

[0014] 类风湿性关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性的疾病,LPAR1信号与RA的发生有关。与骨关节炎患者相比,类风湿性关节炎患者滑膜中LPAR1和/或LPAR2表达水平升高,临床前研究表明LPAR1的基因敲除完全消除了RA症状,LPAR1的药理拮抗降低了疾病的严重程度,减轻了炎症和骨质侵蚀。拮抗LPAR1信号还减少RA患者FLS(滑膜成纤维细胞)的增殖,并使其对肿瘤坏死因子(TNF)介导的凋亡敏感,另外LPA还参与了RA FLS中白细胞介素(IL)-6、IL-8和环氧合酶-2(COX-2)的产生。这些结果显示LPAR1是治疗类风湿性关节炎的一个很有前途的靶点。

发明内容

[0015] 本发明旨在提供一种用作LPAR1拮抗剂的三氮唑类化合物及其制备方法和用途。

[0016] 在本发明的第一方面,本发明提供了一种化合物,所述化合物为式(I)所示化合物,或者式(I)所示化合物的立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



[0018] 其中:

[0019] R¹选自-H、-CN、卤素、无取代或被一个或多个R^{1a}取代的C₁₋₆烷基、无取代或被一个或多个R^{1a}取代的C₃₋₆环烷基、无取代或被一个或多个R^{1a}取代的C₁₋₃烷氧基,每个R^{1a}各自独立地选自-CN、卤素;

[0020] X¹和X²各自独立地选自C(R¹)和N,且X¹和X²不同时为N;

[0021] R²选自-H、无取代或被一个或多个R^{2a}取代的C₁₋₆烷基、无取代或被一个或多个R^{2a}取代的C₃₋₆环烷基,每个R^{2a}各自独立地选自卤素;

[0022] R³选自被n个R^{3a}取代的以下基团:- (CH₂)_p-C₁₋₆烷氧基、-(CH₂)_p-C₃₋₈环烷基、-(CH₂)_p-(4-8元杂环基)、-(CH₂)_p-(5-8元杂芳基),每个R^{3a}各自独立地选自-CN、卤素、卤代

C_{1-3} 烷氧基;

[0023] n 为1、2或3; p 为0、1、2或3;

[0024] L^1 不存在,或选自 $-O-$ 或 $-N(R^{11})-CO-O-$;

[0025] R^{11} 选自 $-H$ 、 C_{1-3} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-3} 烷基;

[0026] L^2 不存在,或选自无取代或被 q 个 R^{12} 取代的以下基团:

[0027] 苯基、5-8元杂芳基;

[0028] 每个 R^{12} 各自独立地选自氧代($=O$)、卤素、 C_{1-3} 烷基; q 为1、2或3;

[0029] R^4 各自独立地选自卤素、甲基; m 为0、1、2或3;

[0030] 条件是:当 L^1 为 $-O-$ 、 L^2 不存在、 R^3 为 $-(CH_2)_p-$ (5-8元杂芳基)且 p 为0时, R^{3a} 不为卤素。

[0031] 根据本发明的某些实施例,上述化合物还可以进一步包括如下技术特征中的至少之一:

[0032] 根据本发明的某些实施例, R^1 选自 $-H$ 、 $-CN$ 、卤素、无取代或被 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基、无取代或被 R^{1a} 取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 R^{1a} 取代的 C_{1-3} 烷氧基;所述 R^{1a} 选自 $-CN$ 、卤素;

[0033] X^1 和 X^2 各自独立地选自 $C(R^1)$ 和 N ,且 X^1 和 X^2 不同时为 N ;

[0034] R^2 选自 $-H$ 、无取代或被 R^{2a} 取代的 C_{1-6} 烷基、无取代或被 R^{2a} 取代的 C_{3-6} 环烷基;所述 R^{2a} 选自卤素;

[0035] R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的以下基团: $-(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(CH_2)_p$ (4-8元杂环基)、 $-(CH_2)_p$ (5-8元杂芳基);

[0036] 所述 R^{3a} 选自 $-CN$ 、卤素、卤代 C_{1-3} 烷氧基;

[0037] n 为选自1、2、3的整数; p 为选自0、1、2、3的整数;

[0038] L^1 不存在,或选自 $-O-$ 和 $-N(R^{11})-CO-O-$;

[0039] R^{11} 选自 $-H$ 、 C_{1-3} 烷基、被卤素取代的 C_{1-3} 烷基;

[0040] L^2 不存在,或选自无取代或被 q 个 R^{12} 取代的以下基团:苯基、5-8元杂芳基;

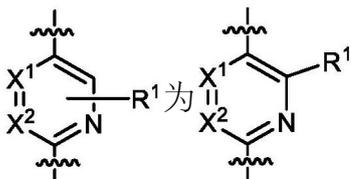
[0041] R^{12} 各自独立地选自氧代($=O$)、卤素、 C_{1-3} 烷基; q 为选自1、2、3的整数;

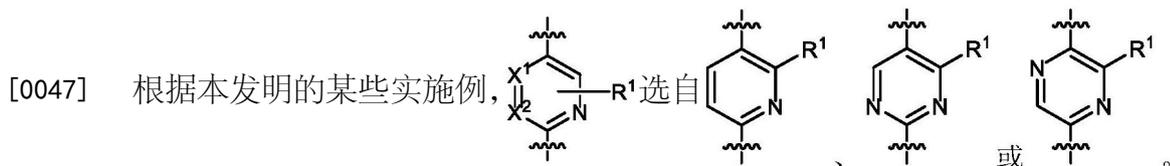
[0042] R^4 各自独立地选自卤素、甲基; m 为选自0、1、2、3的整数;

[0043] 条件是:当 L^1 为 $-O-$ 、 L^2 不存在、 R^3 为 $-(CH_2)_p-$ (5-8元杂芳基)且 p 为0时, R^{3a} 不为卤素。

[0044] 在本文中, m 为0, R^4 不存在, R^4 所连接的 C 原子连接有两个 H 。在本文中,无特殊说明,所述卤素选自氟、氯、溴、碘;所述烷基包括直链烷基、支链烷基。

[0045] 本领域技术人员可以理解,根据本领域中使用的惯例,在本申请的结构式中,  用于描绘化学键,所述化学键为部分或取代基与核心结构或骨架结构相连的点。

[0046] 根据本发明的某些实施例,  。



[0048] 根据本发明的某些实施例, 当 R^1 为被 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基、被 R^{1a} 取代的 C_{3-6} 环烷基、或者被 R^{1a} 取代的 C_{1-3} 烷氧基时, 所述 R^{1a} 的个数为一个或多个, 当存在多个 R^{1a} 时, 所述 R^{1a} 相同或不同。

[0049] 根据本发明的某些实施例, 当 R^1 为无取代或被 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 R^{1a} 选自-CN、-F。

[0050] 根据本发明的某些实施例, 当 R^1 为无取代或被 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基时选自甲基、乙基、正丙基、异丙基。

[0051] 根据本发明的某些实施例, R^1 为无取代或被一个或多个卤素取代的 C_{1-3} 烷基。

[0052] 根据本发明的某些实施例, R^1 为 C_{1-3} 烷基或被一个或多个F取代的 C_{1-3} 烷基。

[0053] 根据本发明的某些实施例, R^1 为 CF_3 、甲基或乙基。

[0054] 根据本发明的某些实施例, 当 R^2 为无取代或被 R^{2a} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 R^{2a} 的个数为一个或多个, 当存在多个 R^{2a} 时, 所述 R^{2a} 相同或不同。

[0055] 根据本发明的某些实施例, 当 R^2 为无取代或被 R^{2a} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 R^{2a} 选自-CN、-F、-Cl。

[0056] 根据本发明的某些实施例, 当 R^2 为无取代或被 R^{2a} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基。

[0057] 根据本发明的某些实施例, R^2 为甲基。

[0058] 根据本发明的某些实施例, R^1 为甲基或乙基; R^2 为甲基。

[0059] 根据本发明的某些实施例, 当 R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的以下基团: $-(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(CH_2)_p-(4-8元杂环基)$ 、 $-(CH_2)_p-(5-8元杂芳基)$ 时, 所述 R^{3a} 选自卤素、卤代 C_{1-3} 烷氧基。

[0060] 根据本发明的某些实施例, 当 R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基时, 所述 C_{1-6} 烷氧基选自甲氧基、乙氧基, 所述 p 为0、1、2或3, 优选为0、1或2。

[0061] 根据本发明的某些实施例, 当 R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基时, 所述 C_{3-8} 环烷基选自环丙烷、环丁烷、双环[1.1.1]戊烷, 所述 p 为0、1或2。

[0062] 根据本发明的某些实施例, 当 R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基时, 所述 C_{3-8} 环烷基选自环戊烷、双环[3.1.0]己烷, 所述 p 为0、1或2。

[0063] 根据本发明的某些实施例, 当 R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-(5-8元杂芳基)$ 时, 所述5-8元杂芳基为  所述 p 为0、1或2。

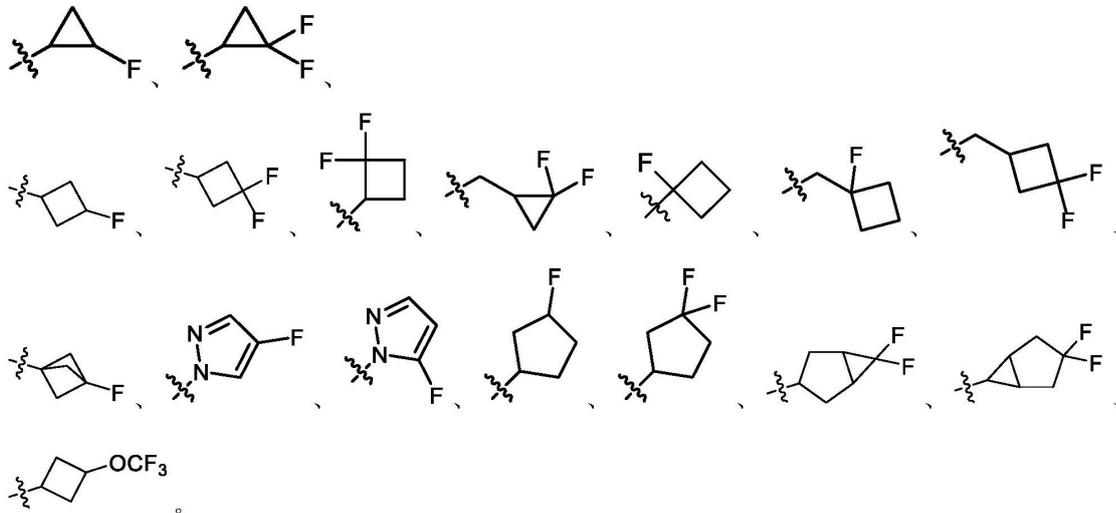
[0064] 根据本发明的某些实施例, 当 R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-(5-8元杂芳基)$ 时, 所述5-8元杂芳基为  所述 p 为0、1或2。

[0065] 根据本发明的某些实施例, R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的以下基团:

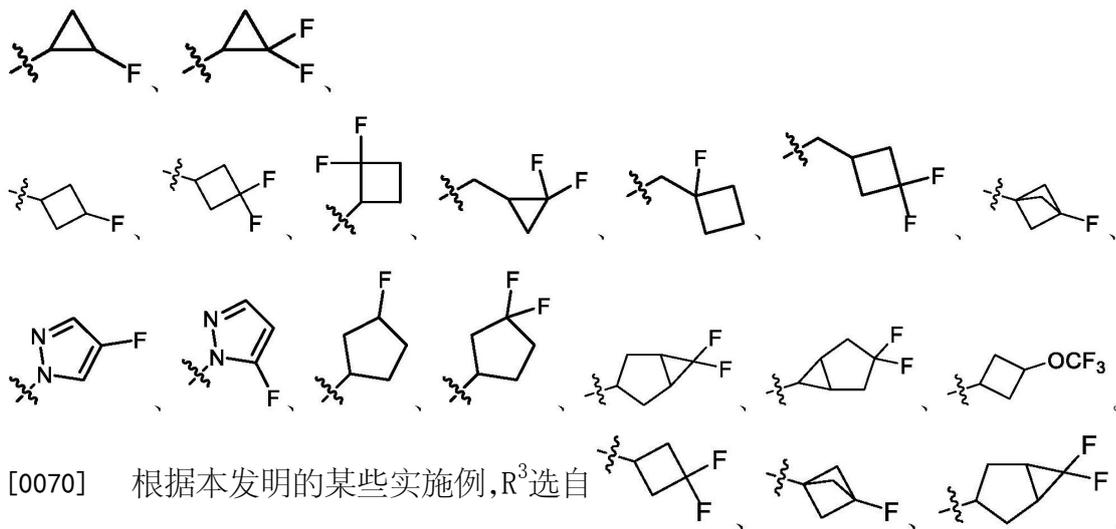
[0066] $-(\text{CH}_2)_p$ -甲氧基、 $-(\text{CH}_2)_p$ -环丙基、 $-(\text{CH}_2)_p$ -环丁基、 $-(\text{CH}_2)_p$ -环戊基、 $-(\text{CH}_2)_p$ -双环[1.1.1]戊烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ -双环[3.1.0]己烷基、 $-(\text{CH}_2)_p$ -5元杂芳基；

[0067] 其中,每个 R^{3a} 各自独立地选自氟、氯; n 为1、2或3; p 为0、1或2。

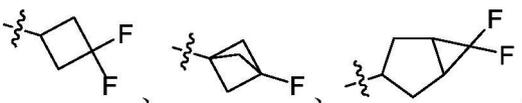
[0068] 根据本发明的某些实施例, R^3 选自 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCF}_3$ 、



[0069] 根据本发明的某些实施例, R^3 选自 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{OCF}_3$ 、



[0070] 根据本发明的某些实施例, R^3 选自



[0071] 根据本发明的某些实施例,所述 p 为0或1。

[0072] 根据本发明的某些实施例,所述 p 为0。

[0073] 根据本发明的某些实施例,所述 p 为1。

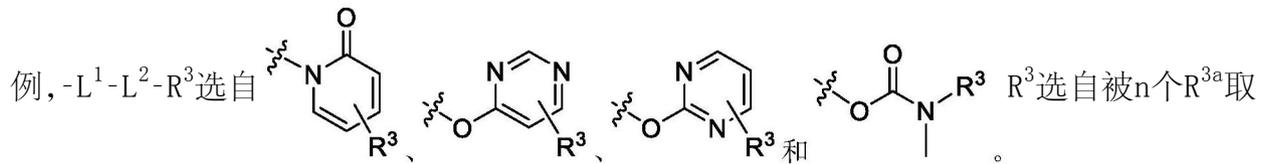
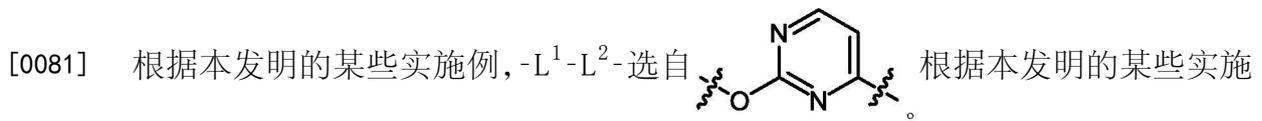
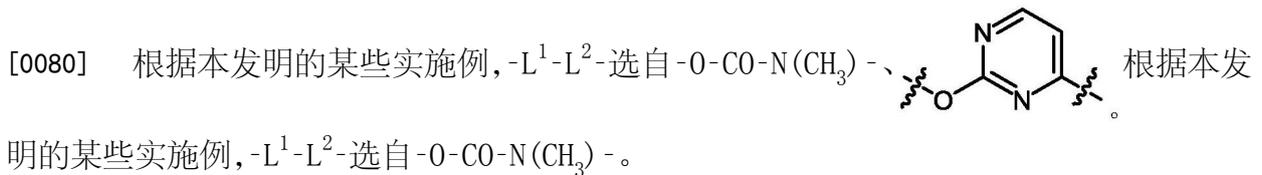
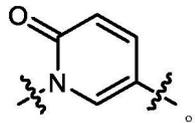
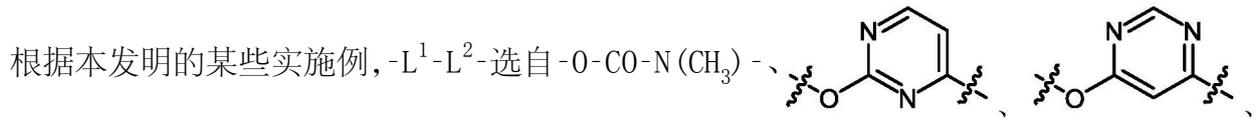
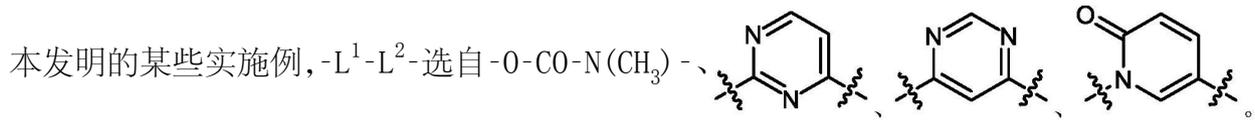
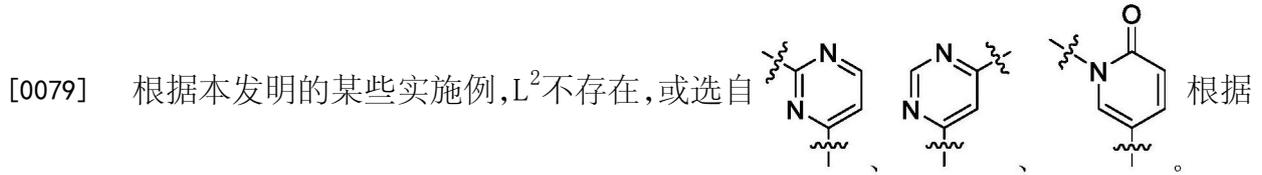
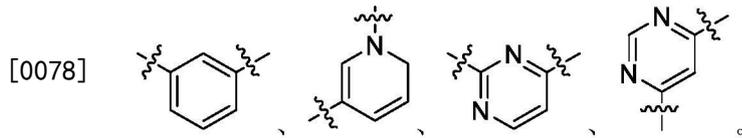
[0074] 根据本发明的某些实施例,当 L^1 为 $-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{CO}-\text{O}-$ 时,所述 R^{11} 为 C_{1-3} 烷基。

[0075] 根据本发明的某些实施例, R^{11} 为甲基。

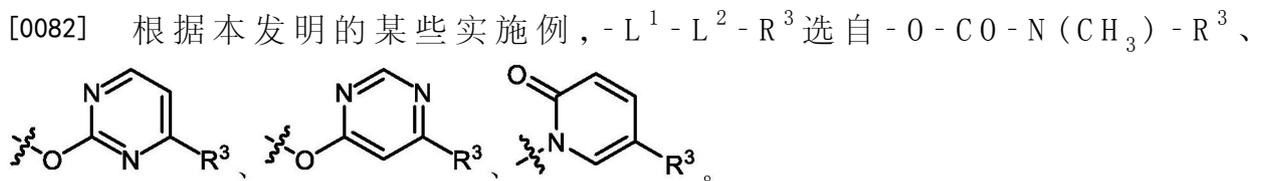
[0076] 根据本发明的某些实施例, L^2 为无取代或被 q 个 R^{12} 取代的以下基团:苯基、5-8元杂

芳基时,所述5-8元杂芳基选自 。

[0077] 根据本发明的某些实施例, L^2 为不存在、无取代或被 q 个 R^{12} 取代的以下基团:



代的以下基团: $-(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基、 $-(CH_2)_p-$ (5-8元杂芳基); 所述 R^{3a} 为卤素; n 为 1、2 或 3; p 为 0、1、2 或 3。



[0083] 根据本发明的某些实施例, R^4 为 F。

[0084] 根据本发明的某些实施例, m 为 0、1 或 2。

[0085] 根据本发明的某些实施例, m 为 0 或 2。

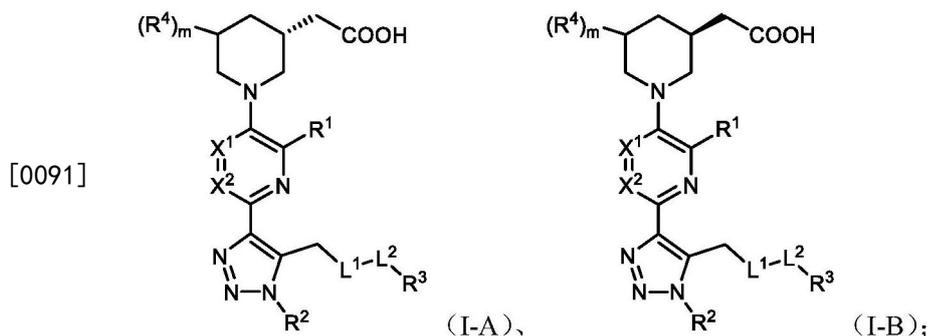
[0086] 根据本发明的某些实施例, m 为 0。

[0087] 根据本发明的某些实施例, m 为 2。

[0088] 根据本发明的某些实施例, X^1 为 N、 X^2 为 CH。

[0089] 根据本发明的某些实施例, X^1 为 CH、 X^2 为 CH。

[0090] 根据本发明的某些实施例, 式 (I) 所示化合物为式 (I-A) 或式 (I-B) 所示化合物:



[0092] 其中, m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 L^1 和 L^2 如本发明前述所定义。

[0093] 根据本发明的某些实施例, 在式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示的化合物中, R^4 为卤素。

[0094] 根据本发明的某些实施例, 在式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示的化合物中, m 为选自 0、1 或 2 的整数。

[0095] 根据本发明的某些实施例, 在式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示的化合物中, R^1 选自无取代或被 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基; 所述 R^{1a} 选自 -CN 或卤素。

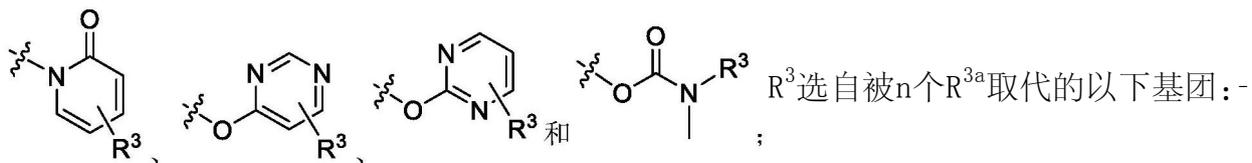
[0096] 根据本发明的某些实施例, 在式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示的化合物中, R^2 选自无取代或被 R^{2a} 取代的 C_{1-6} 烷基; 所述 R^{2a} 选自卤素。

[0097] 根据本发明的某些实施例, 在式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示的化合物中, X^1 和 X^2 各自独立地选自 C(R^1) 和 N, 且 X^1 和 X^2 不同时为 N。

[0098] 根据本发明的某些实施例, 在式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示的化合物中, X^1 、 X^2 为 C(R^1)。

[0099] 根据本发明的某些实施例, 在式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示的化合物中, X^1 、 X^2 为 CH。

[0100] 根据本发明的某些实施例, 式 (I-A) 所示化合物中, $-L^1-L^2-R^3$ 选自



$(CH_2)_p-C_{1-6}$ 烷氧基、 $(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基、 $(CH_2)_p-(5-8$ 元杂芳基); 所述 R^{3a} 为卤素; n 为 1、2 或 3; p 为 0、1、2 或 3。

[0101] 根据本发明的某些实施例, 式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示化合物中, R^4 为 -F。

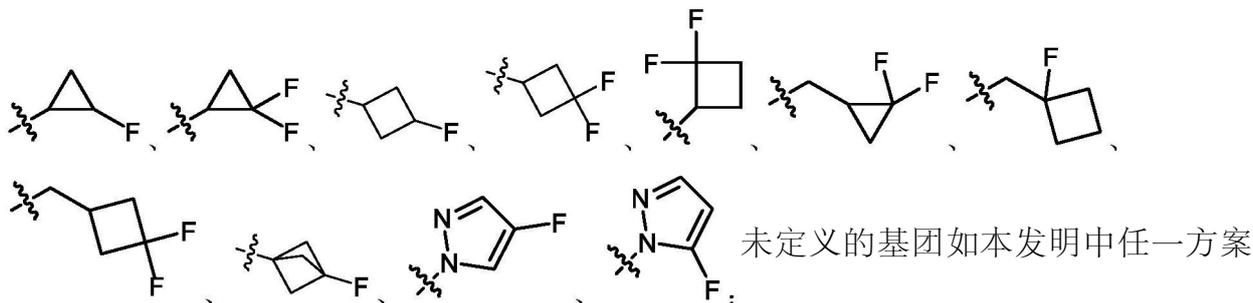
[0102] 根据本发明的某些实施例, 式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示化合物中, R^1 为甲基、三氟甲基或乙基; R^2 为甲基。

[0103] 根据本发明的某些实施例, 式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示化合物中, R^1 为甲基或乙基; R^2 为甲基。

[0104] 根据本发明的某些实施例, 式 (I)、式 (I-A) 或式 (I-B) 所示化合物中, R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的以下基团: $(CH_2)_p$ -甲氧基、 $(CH_2)_p$ -环丙基、 $(CH_2)_p$ -环丁基、 $(CH_2)_p$ -环戊基、 $(CH_2)_p$ -双环[1.1.1]戊烷基、 $(CH_2)_p$ -双环[3.1.0]己烷基、 $(CH_2)_p$ -5 元杂芳基, 所述 R^{3a} 各自

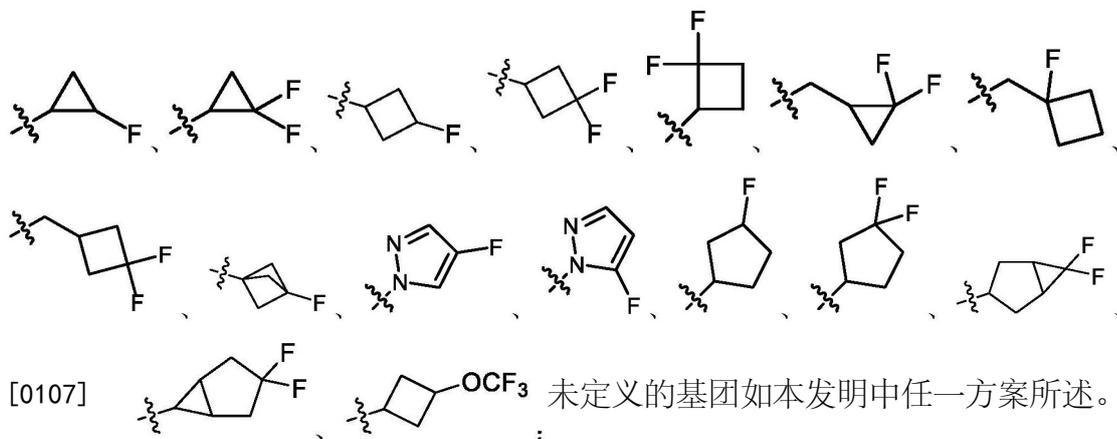
独立地选自氟、氯；n为选自1、2、3的整数；p为选自0、1、2的整数。

[0105] 根据本发明的某些实施例，式(I)、式(I-A)或式(I-B)所示化合物中， R^3 选自-OCF₃、-CH₂-OCF₃、-(CH₂)₂-OCF₃、

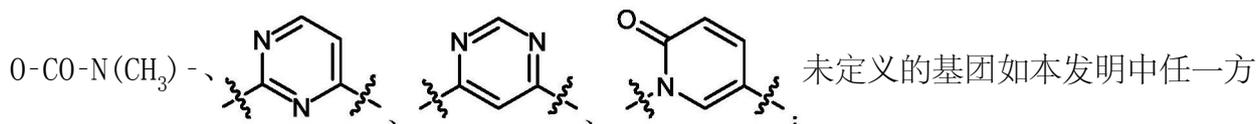


所述。

[0106] 根据本发明的某些实施例，式(I)、式(I-A)或式(I-B)所示化合物中， R^3 选自-OCF₃、-CH₂-OCF₃、-(CH₂)₂-OCF₃、

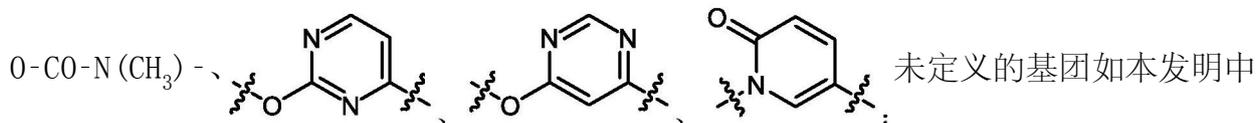


[0108] 根据本发明的某些实施例，式(I)、式(I-A)或式(I-B)所示化合物中， $-L^1-L^2-$ 选自-



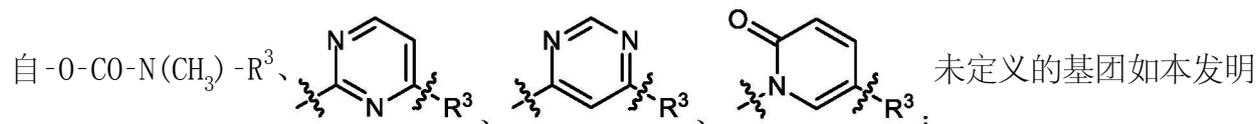
所述。

[0109] 根据本发明的某些实施例，式(I)、式(I-A)或式(I-B)所示化合物中， $-L^1-L^2-$ 选自-



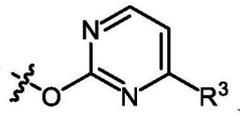
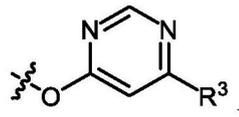
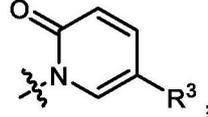
任一方案所述。

[0110] 根据本发明的某些实施例，式(I)、式(I-A)或式(I-B)所示化合物中， $-L^1-L^2-R^3$ 选



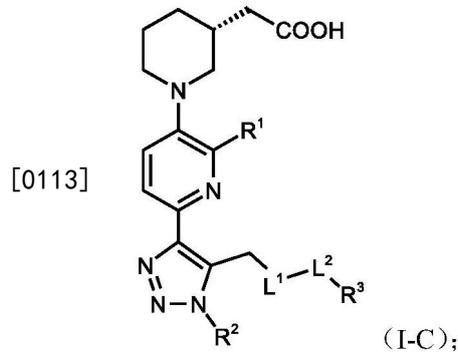
中任一方案所述。

[0111] 根据本发明的某些实施例，式(I)、式(I-A)或式(I-B)所示化合物中， $-L^1-L^2-R^3$ 选

自 $-O-CO-N(CH_3)-R^3$ 、、、 未定义的基团如

本发明中任一方案所述。

[0112] 根据本发明的某些实施例,所述式(I)所示化合物为式(I-C)所示化合物:



[0114] 其中, R^1 选自无取代或被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基, 每个 R^{1a} 各自独立地选自卤素;

[0115] R^2 选自无取代的 C_{1-6} 烷基;

[0116] R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基, 每个 R^{3a} 各自独立地选自卤素, n 为 1 或 2; p 为 0、1、2 或 3;

[0117] L^1 选自 $-O-$ 或 $-N(R^{L1})-CO-O-$, 其中 R^{L1} 选自 C_{1-3} 烷基;

[0118] L^2 不存在, 或选自无取代的 5-8 元杂芳基;

[0119] 条件是: 当 R^3 为  时, R^1 为被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0120] 根据本发明的某些实施例, 式(I-C)所示化合物中, R^1 为被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基, 每个 R^{1a} 各自独立地选自卤素。

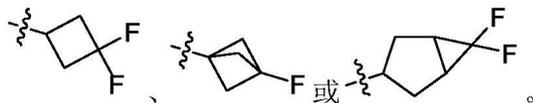
[0121] 根据本发明的某些实施例, 式(I-C)所示化合物中, R^1 为被一个或多个 R^{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基, R^{1a} 为 $-F$ 。

[0122] 根据本发明的某些实施例, 式(I-C)所示化合物中, R^1 选自甲基、乙基、三氟甲基。

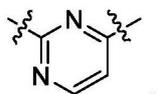
[0123] 根据本发明的某些实施例, 式(I-C)所示化合物中, R^2 为甲基。

[0124] 根据本发明的某些实施例, 式(I-C)所示化合物中, R^3 选自被 n 个 R^{3a} 取代的 $-(CH_2)_p-C_{3-8}$ 环烷基, R^{3a} 各自独立地选自卤素, n 为 1 或 2; p 为 0。

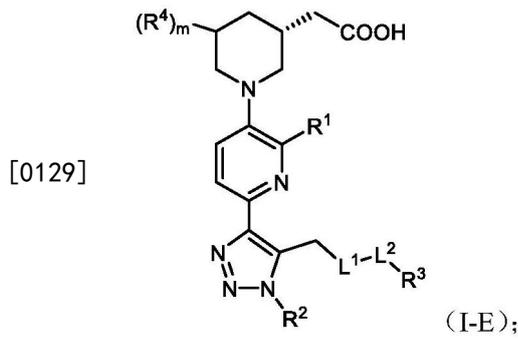
[0125] 根据本发明的某些实施例, 式(I-C)所示化合物中, R^3 选自

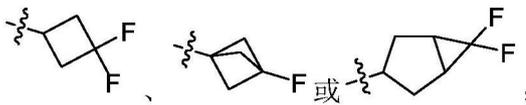


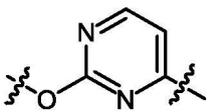
[0126] 根据本发明的某些实施例, 式(I-C)所示化合物中, L^1 选自 $-O-$ 或 $-O-C(O)-N(CH_3)-$ 。

[0127] 根据本发明的某些实施例, 式(I-C)所示化合物中, L^2 不存在, 或选自 。

[0128] 根据本发明的某些实施例, 所述式(I)所示化合物为式(I-E)所示化合物:

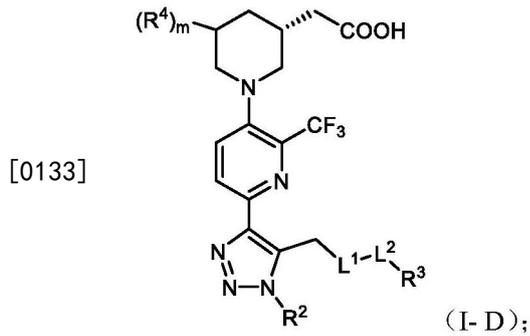


[0130] 其中, R^2 为 CH_3 ; R^3 为  - $L^1 - L^2 -$ 为

 时, R^1 为甲基或乙基、 m 为 0; 或者, $-L^1 - L^2 -$ 为 $-O - CO - N(CH_3) -$ 时, R^1 为 CF_3 或乙基, m 为 0 或 2, 且当 m 为 2 时、 R^4 为 F; 未定义的基团如本发明中任一方案所述。

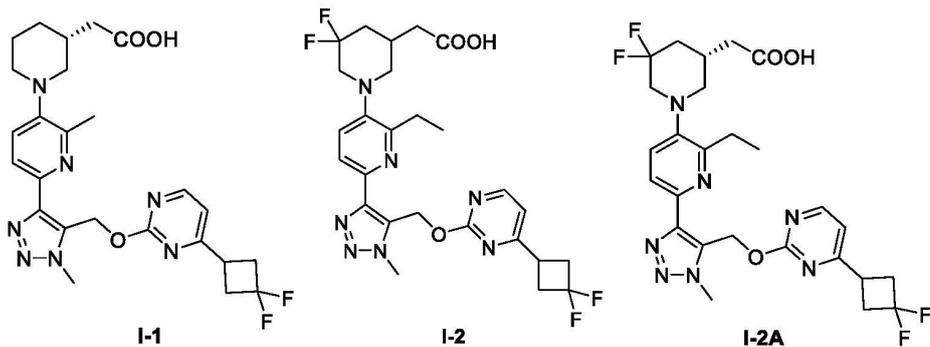
[0131] 根据本发明的某些实施例, 式 (I-C) 所示化合物中, R^3 为  时, R^1 为 CF_3 。

[0132] 根据本发明的某些实施例, 所述式 (I) 所示化合物为式 (I-D) 所示化合物:

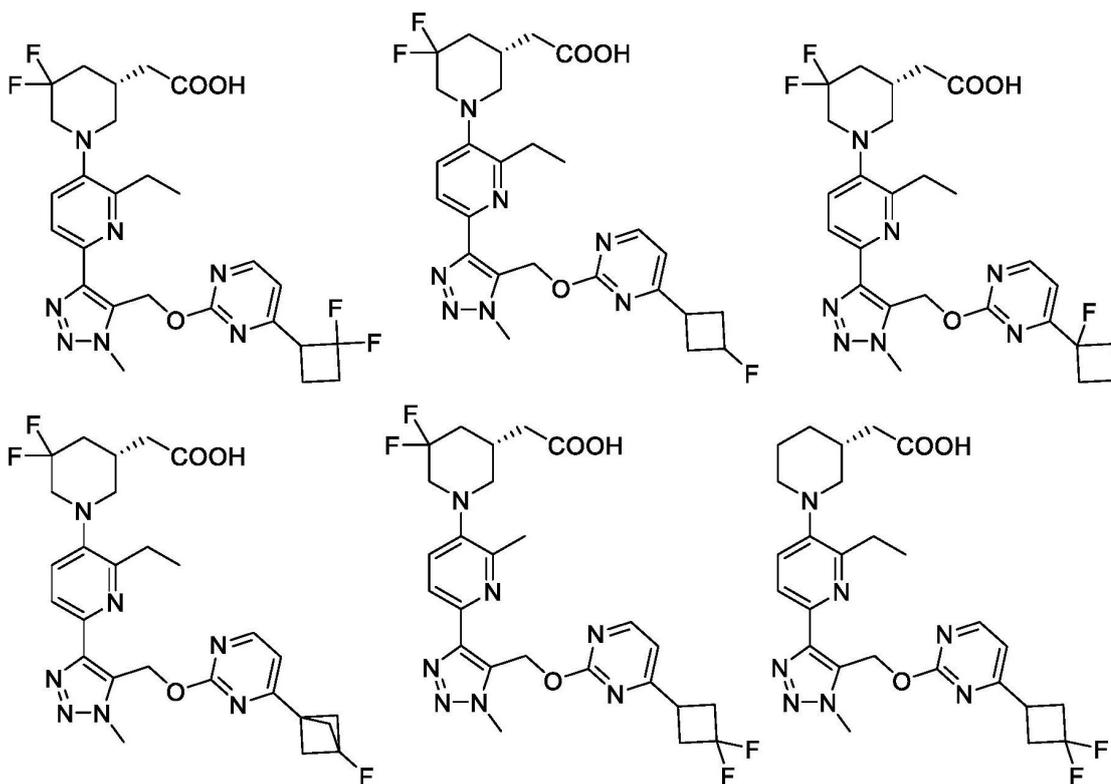


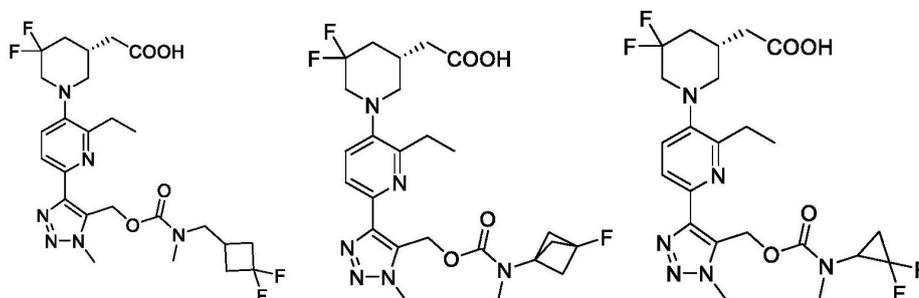
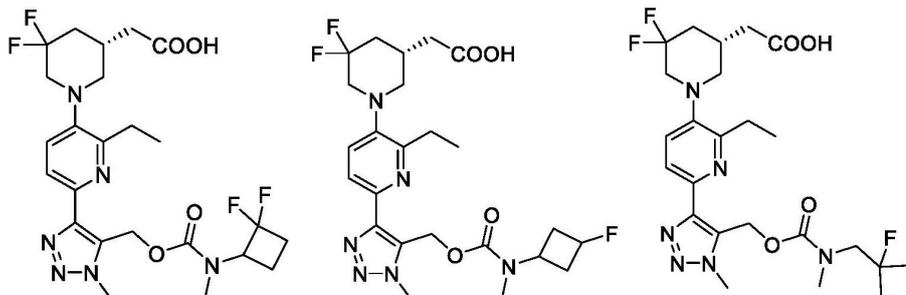
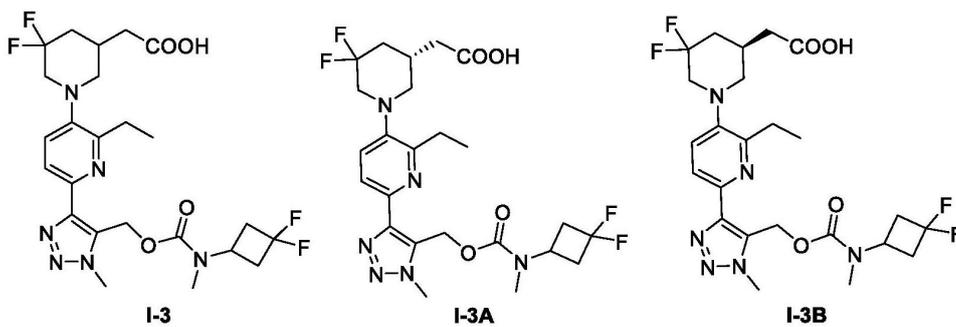
[0134] 其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 L^1 和 L^2 如本发明前述所定义。

[0135] 根据本发明的某些实施例, 所述化合物可为如下任一化合物或者如下任一化合物的立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:

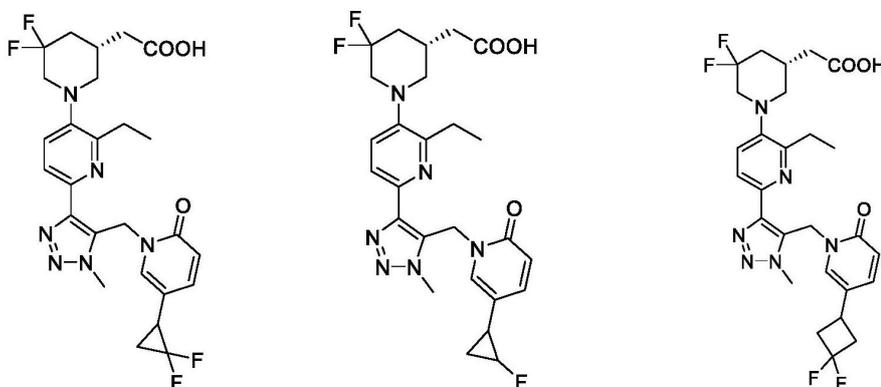
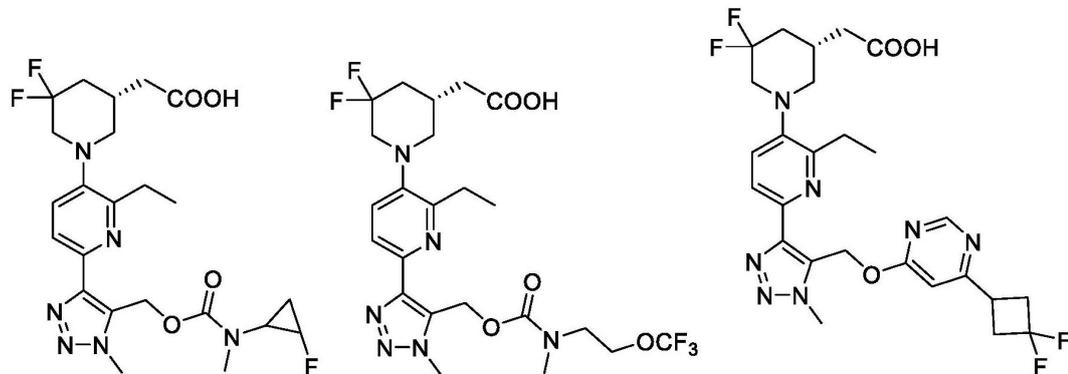


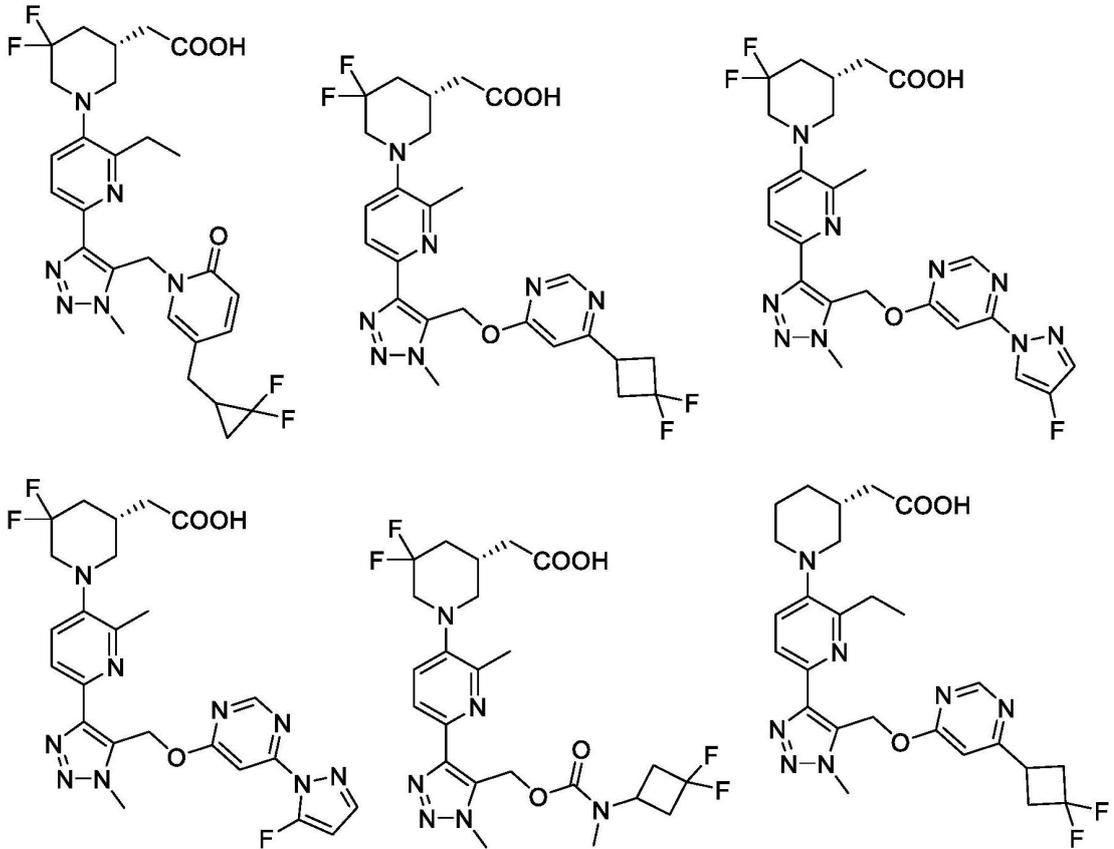
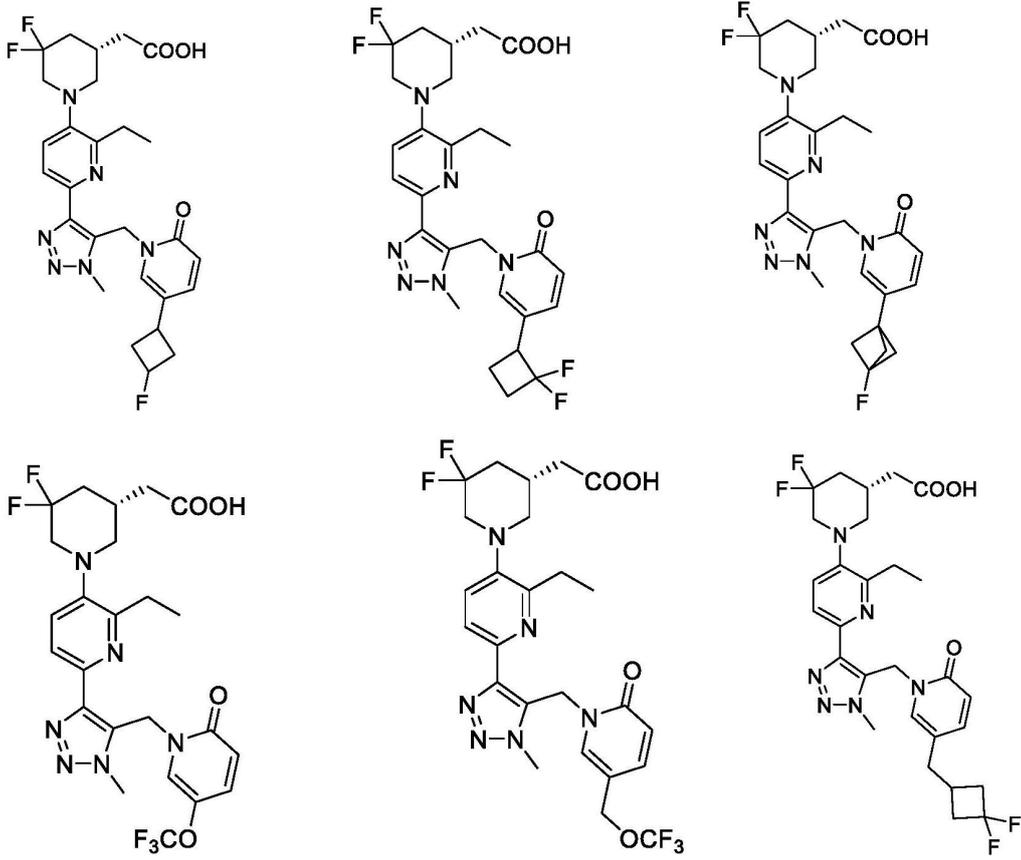
[0136]

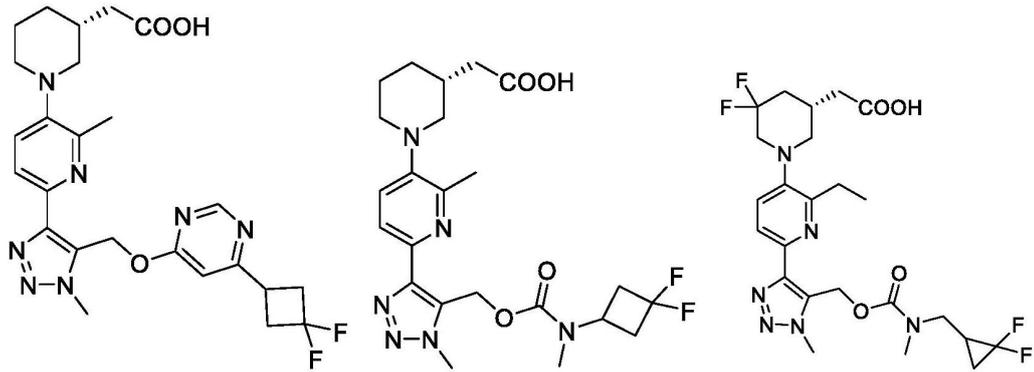
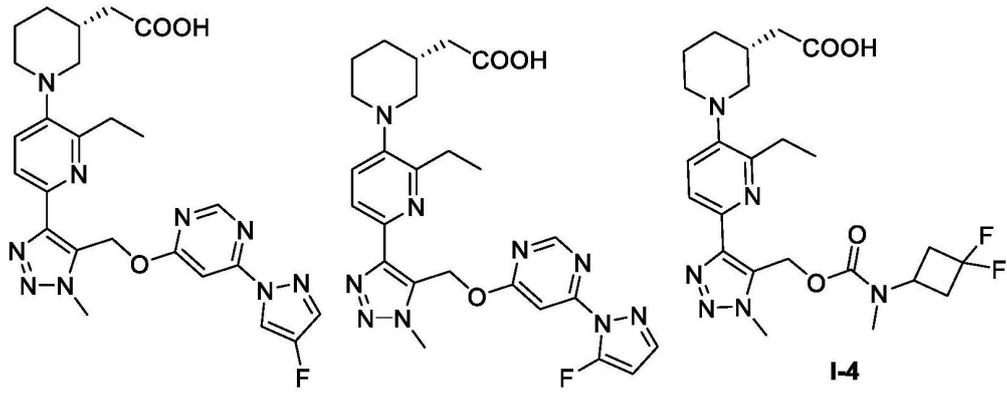




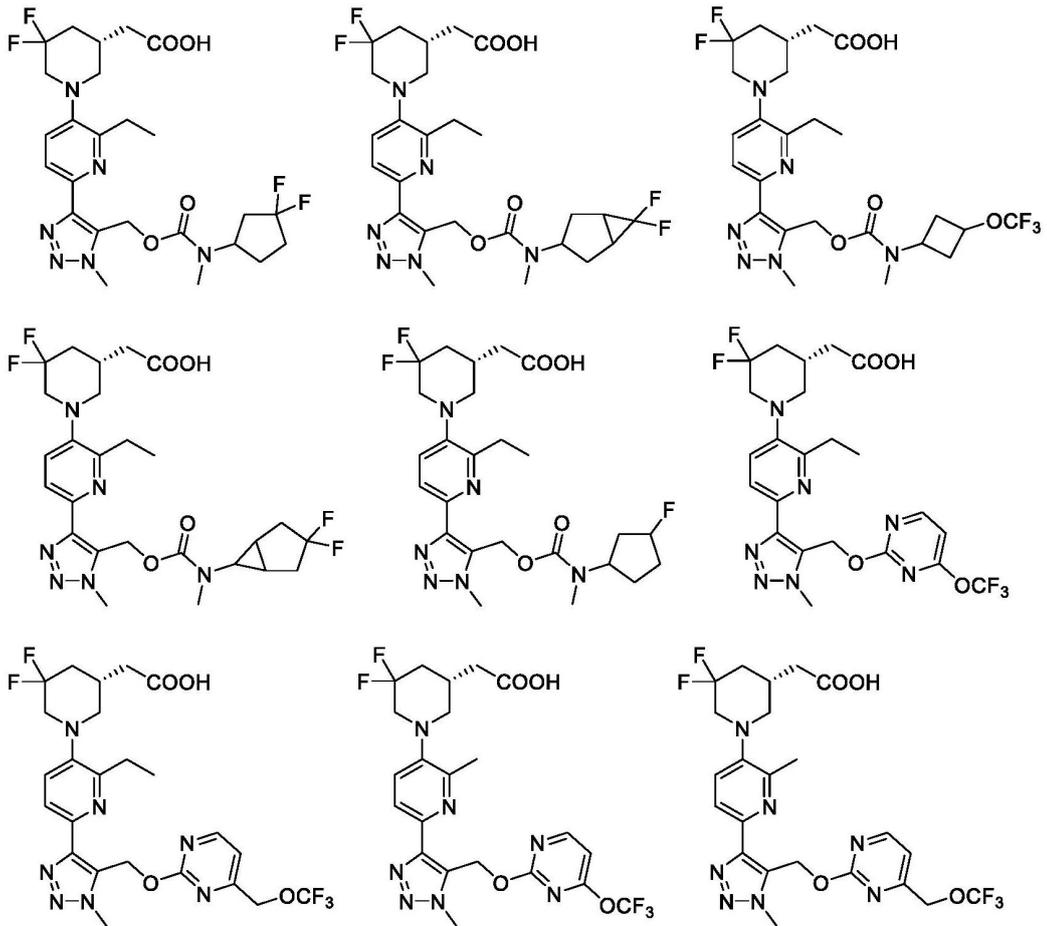
[0137]

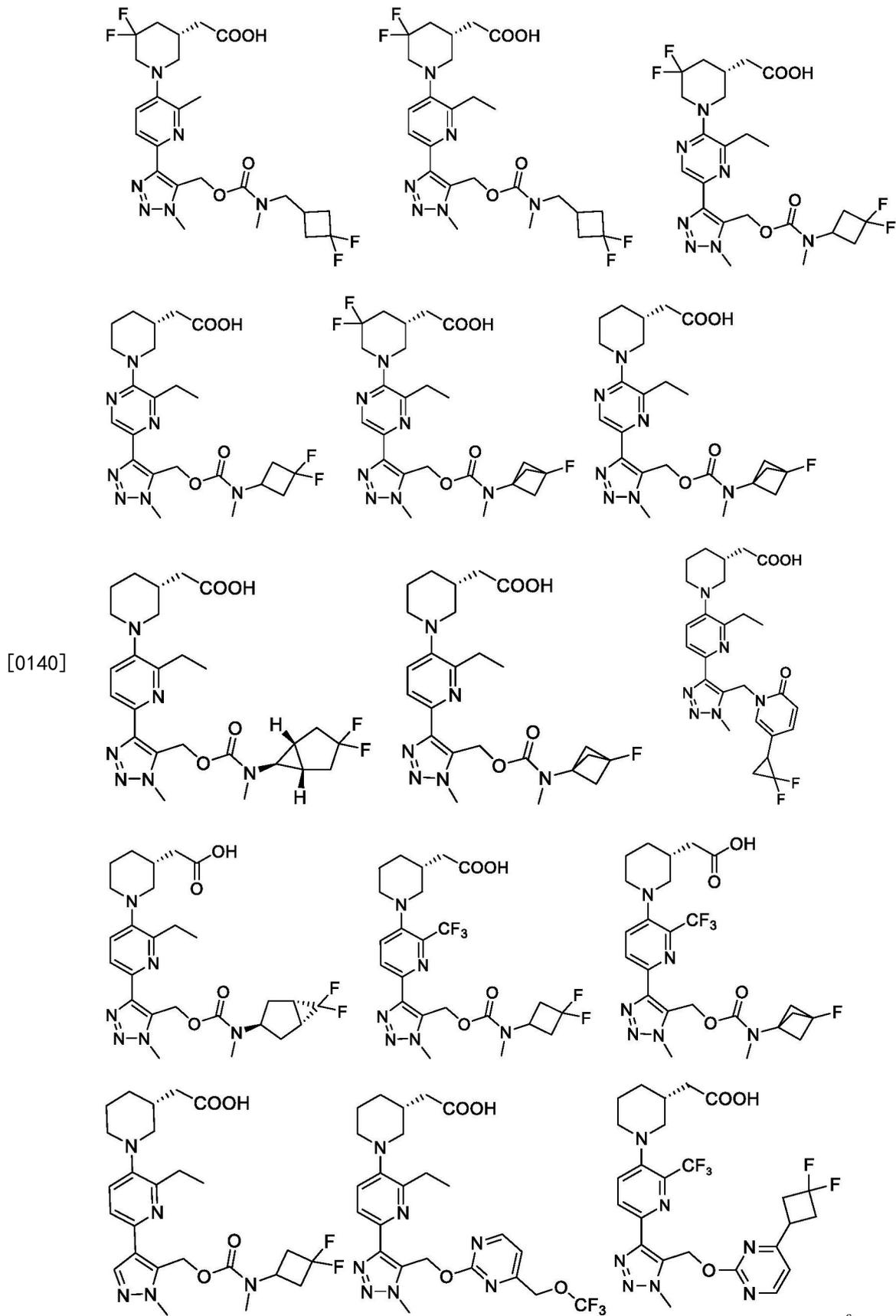






[0139]





[0141] 在本发明的第二方面,本发明还提供了一种药物组合物,其包含上述第一方面所述的化合物。

[0142] 在所述的药物组合物中,所述的式(I)所示化合物,或者式(I)所示化合物的立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的药物组合物可为治疗有效剂量。

[0143] 本发明所述的化合物的有效剂量可随给药的模式和待治疗的疾病的严重程度等而变化。优选的有效剂量的选择可以由本领域普通技术人员根据各种因素来确定(例如通过临床试验)。所述的因素包括但不限于:所述的活性成分的药代动力学参数例如生物利用率、代谢、半衰期等;患者所要治疗的疾病的严重程度、患者的体重、患者的免疫状况、给药的途径等。

[0144] 根据本发明的某些实施例,所述药物组合物进一步包括药学上可接受的辅料或载体。

[0145] 在本发明的第三方面,本发明还提供了一种上述第一方面所述的化合物或第二方面所述的药物组合物在制备治疗与LPAR相关疾病的药物中的用途。在所述的用途中,所述的与LPAR相关疾病选自纤维化疾病、肿瘤、神经性疼痛、类风湿性关节炎、胎儿脑积水。

[0146] 在所述的用途中,所述的与LPAR相关疾病选自特发性肺纤维化、放射性肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、肿瘤、神经性疼痛、类风湿性关节炎、胎儿脑积水。

[0147] 术语定义和说明

[0148] 除非另有说明,本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义,包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等,可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构,应当属于本申请说明书记载的范围内。

[0149] 除非另有定义,否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明,本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义,以本章的定义为准。

[0150] 除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的常规方法,如质谱、NMR、IR和UV/Vis光谱法和药理学方法。除非提出具体定义,否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送,以及对患者的治疗中使用标准技术。例如,可利用厂商对试剂盒的使用说明,或者按照本领域公知的方式或本申请的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述,按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中,可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言,CH₂O等同于OCH₂。

[0151] 除非另有规定,术语“包含”或“包括”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0152] 本申请说明书和权利要求书记载的数值范围,当该数值范围被理解为“整数”时,应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如,“1~6的整数”应当理解为记载了0、1、2、3、4、5和6的每一个整数。当该数值范围被理解为“数”时,应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如,“1~10的数”应当被理解为不仅记载了1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的每一个整数,还至少记载了其中每一个整数分别与0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9的和。

[0153] 术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

[0154] 术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

[0155] 除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

[0156] 术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。本发明使用的立体化学定义和惯例大体上按照S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994来定义。

[0157] 依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀D和L或R和S来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀D和L或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或L表示化合物是左旋的。前缀为(+)或D的化合物是右旋的。就给定的化学结构而言，除了这些立体异构体互为镜像外，这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体，并且所述异构体的混合物通常称作对映异构体的混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性时，可出现所述外消旋混合物或外消旋体。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中，且所有这种稳定的异构体在本发明中均被考虑。当本文所描述化合物含有烯双键时，除非另外说明，否则，这种双键包括E和Z几何异构体。如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能为顺式或反式(cis-或trans-)构型。

[0158] 除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型。

[0159] 当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

[0160] 旋光性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性制剂制备，或使用常规技术拆分。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物能够以旋光活性形式或外消旋形式分离。化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任一种来进行。示例性方法包括使用手性拆分酸的分级重结晶，该手性拆分酸是旋光活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的适合的拆分剂例如是旋光活性酸，例如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光活性樟脑磺酸如 β -樟脑磺酸的D和L形式。适合于分级结晶方法的其它的拆分剂包括立体异构纯形式的 α -甲基-苄胺(例如，S和R形式或者非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二

氨基环己烷等。外消旋混合物的拆分还可以通过在填充有旋光活性拆分剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱子上洗脱来进行。可以采用高效液相色谱(HPLC)法也可以采用超临界流体色谱法(SFC)进行。具体方法的选择以及洗脱条件、色谱柱的选择可以由本领域技术人员根据化合物的结构以及试验结果选择。进一步的,还可以使用已知构型的光学纯的起始原料或试剂,通过立体有机合成,获得本发明所描述化合物的任何对映体或非对映体。

[0161] 术语“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物,其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

[0162] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效剂量”、“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0163] 术语“活性成分”、“治疗剂”、“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0164] 术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂,当溶剂为水时,则为水合物。

[0165] 术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备,该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去,而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物,当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时,前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

[0166] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氘(^2H),氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

[0167] 术语“ C_{1-6} 烷基”应理解为表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和一价烷基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0168] 术语“ C_{3-6} 环烷基”或“ C_{3-6} 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、双环或桥环环,其具有3~8或3~6个碳原子,包括稠合或桥接的多环系统。如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[1.1.1]戊烷、双环[3.1.0]己烷。

[0169] 术语“氧代”指=O。当氧代是在碳链上取代时,它们一起形成羰基部分[-C(=O)-],当氧代是在环上取代时,环上的一个或多个原子被-C(=O)-替换,例如2-吡啶酮基。

[0170] 术语“4-8元杂环基”应理解为表示具有4至8个原子的饱和、不饱和或部分饱和的

单环、二环或三环,其中1、2、3、4或5个环原子选自N、O和S,除非另有说明,其可通过碳或氮连接,其中-CH₂-基团任选被-C(O)-代替;及其中除非另有相反说明,环氮原子或环硫原子任选被氧化以形成N-氧化物或S-氧化物或环氮原子任选被季铵化;其中环中的-NH任选被乙酰基、甲酰基、甲基或甲磺酰基取代;及环任选被一个或多个卤素取代。应该理解的是,当杂环基中S原子和O原子的总数超过1时,这些杂原子不彼此相邻。若所述杂环基为二环或三环,则至少一个环可任选为杂芳族环或芳族环,条件是至少一个环是非杂芳族的。若所述杂环基为单环,则其一定不是芳族的。杂环基的实例包括但不限于哌啶基、N-乙酰基哌啶基、N-甲基哌啶基、N-甲酰基哌啶基、N-甲磺酰基哌啶基、高哌啶基、哌啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吗啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、二氢-2H-吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃-1-氧化物、四氢噻喃-1,1-二氧化物、1H-吡啶-2-酮和2,5-二氧代咪唑烷基。

[0171] 术语“5-8元杂芳基”应理解为具有5-8个环原子——特别是5或6个碳原子——且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子的一价单环、双环或三环芳族环基团。优选1-3个——独立选自N、O和S的杂原子的一价单环、双环或三环芳族环基团,并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地,杂芳基选自噁吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等;或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等;或噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基、蝶啶基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基等。

[0172] 有益效果

[0173] 根据本发明的具体示例,本发明所述式(I)所示化合物,其立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药对LPAR1具有良好的拮抗作用。

[0174] 根据本发明的具体示例,本发明化合物对LPAR1具有良好的拮抗作用,对LPAR3的拮抗作用很弱,亦即本发明化合物显示出优异的选择性;本发明化合物安全性更优,无胆汁淤积毒性风险;本发明化合物药代动力学性质优良,成药性好;本发明化合物能通过拮抗LPAR1显著抑制LPA诱导的组胺释放,同时显著改善博来霉素诱导的小鼠、大鼠肺纤维化症状。

[0175] 本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出,部分将从下面的描述中变得明显,或通过本发明的实践了解到。

具体实施方式

[0176] 下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解,下面的实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件的,按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0177] 本发明的实施例提供了式(I)所示化合物,其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、共晶或前药,制备式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、共晶或前药的方法和中间体、药物组合物、以及本发明的化合物和药物组合物在制备药物中的用途。

[0178] 本发明所述的各反应步骤所使用的反应溶剂没有特别限制,任何在一定程度上能

溶解起始原料并且不抑制反应的溶剂均包含在本发明中。另外,本领域的许多类似改动,等同替换,或等同于本发明所描述的溶剂,溶剂组合,及溶剂组合的不同比例,均视为本发明的包含范围。

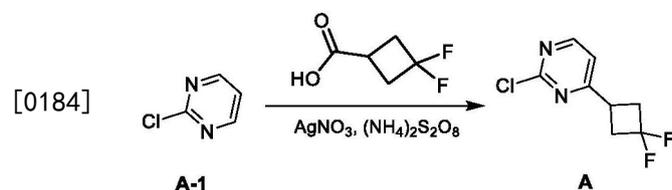
[0179] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)来确定的。NMR位移的单位为 10^{-6} (ppm)。NMR测定的溶剂为氘代二甲基亚砜、氘代氯仿、氘代甲醇等,内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0180] 液质联用(LC-MS)由Waters Acquity H-class Uplc-QDA质谱仪测定,使用ACQUITY UPLC BEH C18,2.1*50mm,1.7 μ m色谱柱监测。梯度洗脱条件:以1.0mL/min流速,95—5%溶剂A1和5-95%溶剂B1,然后95%B1和5%A1保持0.5min,百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。其中溶剂A1:0.1%甲酸的水溶液;溶剂B1:0.1%甲酸的乙腈溶液。百分数为溶质占溶液的体积百分数。

[0181] 制备例1:中间体A的制备

[0182] 2-氯-4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶(中间体A)

[0183] 2-chloro-4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidine

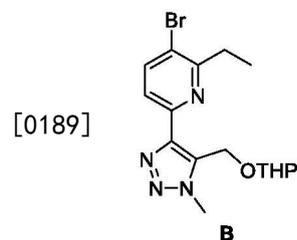


[0185] 把2-氯嘧啶(A-1)(3.00g,26.1mmol)和3,3-二氟环丁烷羧酸(3.20g,23.5mmol)溶于二氯甲烷(15mL)和水(15mL)中,向其中加入硝酸银(889mg,5.24mmol),随后分批加入过硫酸铵(5.98g,26.1mmol),反应液于25 $^{\circ}$ C下搅拌16h。向反应液中加水(30mL)稀释,用二氯甲烷(75mL)萃取,然后用饱和食盐水(60mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)得到无色油状物2-氯-4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶(中间体A)(1.0g,产率21%)。

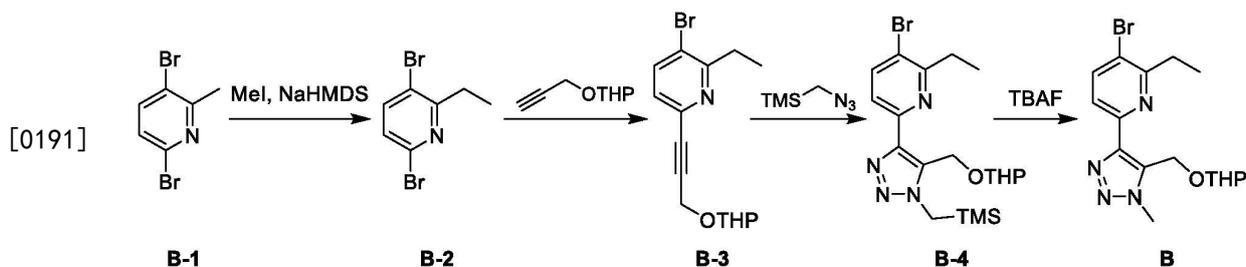
[0186] 制备例2:中间体B的制备

[0187] 3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶(中间体B)

[0188] 3-bromo-2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine(中间体B)



[0190] 中间体B的合成路线如下所示:



[0192] 第一步:3,6-二溴-2-乙基吡啶(B-2)的合成

[0193] 3,6-dibromo-2-ethylpyridine(B-2)

[0194] 把2,5-二溴-6-甲基吡啶(B-1)(38g,1.51mol)溶于四氢呋喃(200mL)中,置换氮气三次,氮气保护下,于-50℃下缓慢滴加双(三甲基硅烷基)氨基钠(2M,90.8mL),并搅拌0.5小时,再缓慢滴加碘甲烷(53.6g,378mmol),滴加完毕后,反应液缓慢升至室温下搅拌16小时。将反应液倒入冰的饱和氯化铵水溶液(200mL)中,用乙酸乙酯(200mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,直接浓缩得到粗品,并经柱层析(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)纯化后得到化合物3,6-二溴-2-乙基吡啶(B-2)(20g,粗品),直接用于下一步反应。

[0195] LC-MS,M/Z(ESI):265.9[M+H]⁺。

[0196] 第二步:3-溴-2-乙基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶(B-3)的合成

[0197] 3-bromo-2-ethyl-6-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyridine(B-3)

[0198] 把3,6-二溴-2-乙基吡啶(B-2)(20.0g,75.4mmol)、二异丙基乙胺(29.2g,226mmol,39.4mL)和四氢-2-(2-丙炔氧基)-2H-吡喃(15.8g,113mmol)溶于乙腈(100mL)中,氮气保护下,加入碘化亚铜(862mg,4.52mmol)和三苯基膦二氯化钯(3.18g,4.52mmol),加完后于室温下搅拌14小时。反应完全后,将反应液倒入水(100mL)中,用乙酸乙酯(100mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,直接浓缩得到粗品,再经柱层析(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)纯化后得到化合物3-溴-2-乙基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶(B-3)(14g)。

[0199] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.72(d,1H),7.11(d,1H),4.84(t,1H),4.38-4.56(m,2H),3.74-3.89(m,1H),3.46-3.58(m,1H),2.93(q,2H),1.68-1.84(m,2H),1.49-1.66(m,4H),1.23-1.28(m,3H)。

[0200] 第三步:3-溴-2-乙基-6-(5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-((三甲基硅基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶(B-4)的合成

[0201] 3-bromo-2-ethyl-6-(5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1-((trimethylsilyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine(B-4)

[0202] 把3-溴-2-乙基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶(B-3)(10.8g,33.2mmol)和三甲基硅基甲基叠氮(4.30g,33.2mmol)溶解于四氢呋喃(55.0mL)中,氮气保护下加入碘化亚铜(316mg,1.66mmol)和五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钨(II)(1.32g,1.66mmol),氮气置换三次,于50℃下搅拌16小时。反应完后,直接过滤浓缩得到粗品,并经过硅胶柱过滤后得到化合物3-溴-2-乙基-6-(5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-((三甲基硅基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶(B-4)(8g,粗品),直接用

于下一步。

[0203] LC-MS, M/Z (ESI) : 453.2 [M+H]⁺.

[0204] 第四步: (中间体B) 3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶 (中间体B) 的合成

[0205] 3-bromo-2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (中间体B)

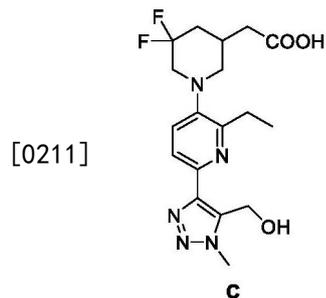
[0206] 把3-溴-2-乙基-6-(5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-((三甲基硅基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶 (B-4) (8.00g, 17.6mmol) 溶解于四氢呋喃 (80.0mL) 中, 于 25°C 条件下, 加入四丁基氟化铵 (2.30g, 8.82mmol), 搅拌1小时。反应完全后, 将反应液直接浓缩得到粗品, 并经过柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 3:1), 得到化合物3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶 (中间体B) (6.00g)。

[0207] LC-MS, M/Z (ESI) : 381.1 [M+H]⁺.

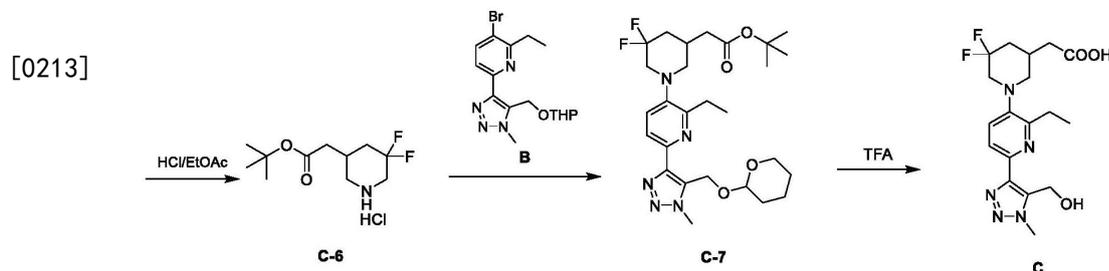
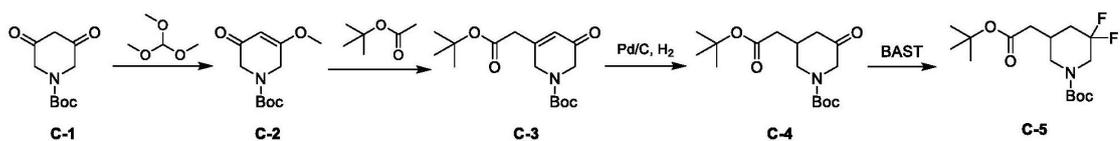
[0208] 制备例3: 中间体C的合成

[0209] 2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 (中间体C)

[0210] 2-(1-(2-ethyl-6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid (中间体C)



[0212] 中间体C的合成路线如下所示:



[0214] 第一步: 5-甲氧基-3-氧基-2,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (C-2) 的合成

[0215] tert-butyl 5-methoxy-3-oxo-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (C-2)

[0216] 把3,5-二氧化-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (C-1) (33.0g, 154mmol)、原甲酸三甲酯 (21.3g, 201mmol) 和对甲苯磺酸吡啶盐 (1.94g, 7.73mmol) 溶于甲醇 (50mL) 和甲苯 (80mL)

中,置换氮气三次,在110℃条件下搅拌2小时。反应结束后直接减压浓缩得到棕色油状物,经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V:V)=2:1)得到化合物5-甲氧基-3-氧基-2,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(C-2)(35.0g)。

[0217] 第二步:5-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-3-氧基-2,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(C-3)的合成

[0218] tert-butyl 5-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-3-oxo-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate(C-3)

[0219] 把乙酸叔丁酯(44.7g,385mmol)溶解于四氢呋喃(350mL)中,氮气保护下,于-65℃条件下缓慢滴加二异丙基胺锂(2M,127mL),搅拌1小时后,滴加5-甲氧基-3-氧基-2,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(C-2)(35.0g,154mmol)的四氢呋喃(350mL)溶液,反应液继续搅拌2小时。反应完后,将反应液缓慢倒入盐酸水溶液(1mol/L,200mL)中,并搅拌0.5小时,用乙酸乙酯(900mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,直接浓缩得到粗品5-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-3-氧基-2,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(C-3)(40.0g),直接用于下一步反应。

[0220] 第三步:3-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-5-氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(C-4)的合成

[0221] tert-butyl 3-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-5-oxopiperidine-1-carboxylate(C-4)

[0222] 把5-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-3-氧基-2,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(C-3)(40.0g,128mmol)溶解于甲醇(200mL)中,氮气保护下加入钨碳(4g,10%纯度),用氢气置换三次,于50Psi和25℃条件下搅拌12小时。反应完全后,直接过滤浓缩得到粗品,并经过硅胶垫过滤后得到化合物3-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-5-氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(C-4)(24.0g)。

[0223] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.06(d,1H),3.97-3.68(m,2H),3.21(d,1H),2.69-2.48(m,2H),2.44-2.29(m,1H),2.27-2.13(m,2H),1.47(s,9H),1.46(s,9H)。

[0224] 第四步:5-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(C-5)的合成

[0225] tert-butyl 5-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-3,3-difluoropiperidine-1-carboxylate(C-5)

[0226] 把3-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-5-氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(C-4)(24.0g,76.5mmol)溶解于二氯甲烷(30.0mL)中,于-65℃下加入双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(50.8g,229mmol,50.3mL),滴加完毕后将反应液缓慢升温至25℃并搅拌12小时。反应完全后,将反应液缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液中,调节pH至7后,用二氯甲烷(300mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,直接浓缩得到粗品,并经过柱层析(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)纯化后得到化合物5-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(C-5)(8.10g)。

[0227] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.28-3.87(m,2H),3.21-3.00(m,1H),2.86-2.47(m,1H),2.42-2.09(m,4H),1.70-1.55(m,1H),1.46(s,18H)。

[0228] 第五步:2-(5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁基酯盐酸盐(C-6)的合成

[0229] tert-butyl 2-(5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate hydrochloride(C-6)

[0230] 把5-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(C-5) (8.00g, 23.8mmol) 溶解于乙酸乙酯(40mL)中,于0℃条件下加入盐酸乙酸乙酯(4M, 23.8mL),并于0℃搅拌3小时,反应完全后,直接过滤,得到2-(5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁基酯盐酸盐(C-6) (4.01g)。

[0231] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (d, 2H), 3.79-3.60 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.44-2.19 (m, 4H), 2.02-1.79 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

[0232] 第六步:2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(C-7)的合成

[0233] tert-butyl-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate(C-7)

[0234] 把2-(5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁基酯盐酸盐(C-6) (342mg, 1.26mmol)、3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶(中间体B) (320mg, 839 μmol)、碳酸铯(820mg, 2.52mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(115.29mg, 125.90 μmol)和2-双环己基膦-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯(78.33mg, 167.86 μmol)溶解于1,4-二氧六环(5mL)中,用氮气置换三次,于100℃条件下搅拌12小时。反应完全后,直接过滤浓缩得到粗品,经过柱层析(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)纯化后得到棕色油状物2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(C-7) (355mg)。

[0235] LC-MS, M/Z (ESI): 536.4[M+H]⁺。

[0236] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.06-2.84 (m, 3H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 3H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.65 (brs, 2H), 1.51 (brs, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.33 (m, 3H)。

[0237] 第七步:2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(中间体C)的合成

[0238] 2-(1-(2-ethyl-6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(中间体C)

[0239] 把2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(C-7) (100mg, 186.7 μmol)溶解于二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(5mL)中,于氮气保护和25℃条件下搅拌3小时。反应完全后,直接浓缩得到粗品2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(73mg)备用,以便后续用于其它化合物的合成。

[0240] LC-MS, M/Z (ESI): 396.2[M+H]⁺。

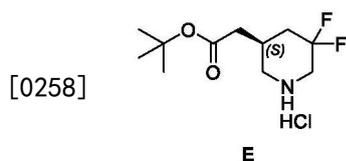
[0241] 制备例4:中间体D的制备

[0242] N-(3,3-二氟环丁基)-N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺(中间体D)的合成

[0243] N-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-methyl-1H-imidazole-1-carboxamide(中间体D)

[0244] 中间体D的合成路线如下所示:

[0257] tert-butyl (S)-2-(5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate hydrochloride (中间体E)



[0259] 把(S)-5-(2-(叔-丁氧基)-2-氧乙基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸苄酯(E-2) (6.80g, 18.4mmol) 溶解于乙酸乙酯(30mL)中,氮气保护下,加入钯碳(979mg, 920 μ mol, 10% purity),反应液于氢气氛围中25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。反应完全后过滤得到无色的液体,并向其中加入盐酸乙酸乙酯(4M, 6.90mL),搅拌0.5小时,白色固体析出,过滤收集固体并干燥,得到化合物(S)-2-(5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯盐酸盐(中间体E) (4.50g, 产率89.9%)。

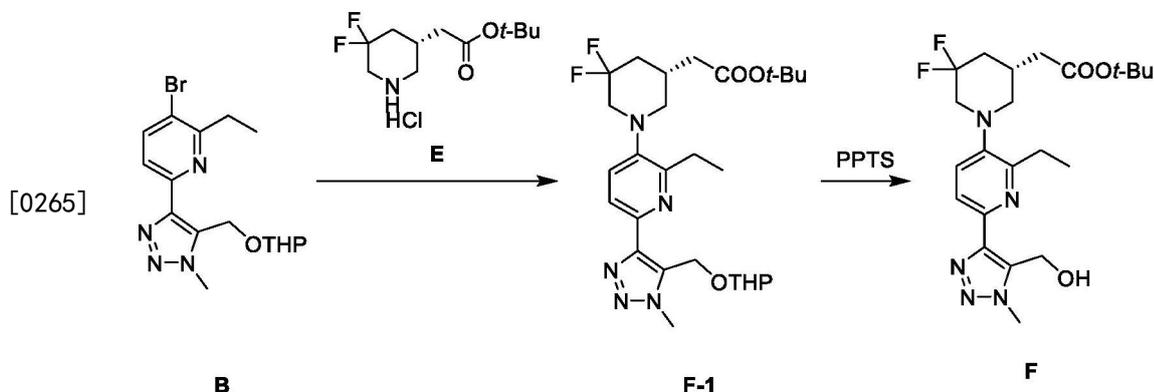
[0260] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.97-9.23 (m, 2H), 3.79-3.63 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.99-2.71 (m, 1H), 2.47-2.14 (m, 4H), 2.02-1.75 (m, 1H), 1.42 (s, 9H) .

[0261] 制备例6:中间体F的制备

[0262] (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)醋酸叔丁基酯(中间体F)的合成

[0263] tert-butyl (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate (中间体F)

[0264] 中间体F合成路线如下所示:



[0266] 第一步:2-((3S)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁基酯(F-1)的合成

[0267] tert-butyl 2-((3S)-1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate

[0268] 把制备例2制备的3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶(中间体B) (500mg, 300 μ mol, 787 μ mol)和制备例5制备的(S)-2-(5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯盐酸盐(中间体E) (278mg, 1.02mmol) 溶解于1,4-二氧六环(6mL)中,再加入三(二亚苄基丙酮)二钯(72.1mg, 78.7 μ mol)、2-双环己基膦-2,6-二异丙氧基-,1,1-联苯(73.4mg, 157 μ mol)、碳酸铯(769mg, 2.36mmol),反应液置换氮气三次,并于100 $^{\circ}$ C条件下搅拌12小时。反应结束后,加水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取

(50mL*3),有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到粗品,经柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=20:1至3:1),得到化合物2-((3S)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁基酯(F-1)(650mg,产率77.1%)。

[0269] LC-MS, M/Z(ESI): 536.3[M+H]⁺。

[0270] 第二步:(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)醋酸叔丁基酯(中间体F)的合成

[0271] tert-butyl (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate(中间体F)

[0272] 把2-((3S)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁基酯(F-1)(400mg,747 μ mol)溶解于无水甲醇(4.0mL)中,氮气保护下将吡啶对甲苯磺酸盐(188mg,747 μ mol)滴入反应液中,反应温度保持60 $^{\circ}$ C搅拌8小时。反应结束后低温浓缩,残留物用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:1至1:1),得到化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)醋酸叔丁基酯(中间体F)(230mg,产率68.2%)。

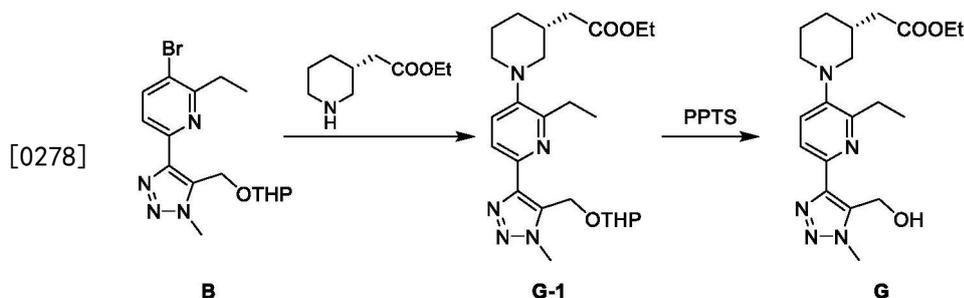
[0273] LC-MS, M/Z(ESI): 452.1[M+H]⁺。

[0274] 制备例7:中间体G的制备

[0275] (R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(中间体G)的合成

[0276] ethyl (R)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(中间体G)

[0277] 中间体G的合成路线如下所示:



[0279] 第一步:2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(G-1)的合成

[0280] ethyl 2-((3R)-1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(G-1)

[0281] 把制备例2制备的3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(中间体B)(500mg,1.31mmol)和2-[(3R)-3-哌啶基]醋酸乙酯(620mg,1.70mmol)溶于1,4-二氧六环(5.00mL)中,加入碳酸铯(1.28g,3.93mmol)、二环己基(2',6'-二异丙氧基-[1,1'-二联苯]-3-基)膦(122mg,262 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(120mg,131 μ mol),反应液在氮气氛围下于100 $^{\circ}$ C搅拌12小时。反应结束后,将反应

液缓慢倒入水(40mL)中,用乙酸乙酯(45mL)萃取,有机相用食盐水(40mL)洗涤并用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,得到残留物经柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=5:1至1:1),得到粗品化合物2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(G-1)(1.2g),直接用于下一步。

[0282] LC-MS, M/Z(ESI): 472.3[M+H]⁺.

[0283] 第二步:(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(中间体G)的合成

[0284] ethyl (R)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(中间体G)

[0285] 把2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(G-1)(1.20g, 2.54mmol)溶解于甲醇(12.0mL)中,加入吡啶对甲苯磺酸盐(1.28g, 5.09mmol),反应液于氮气保护和65°C下搅拌4小时。反应完全后,直接浓缩得到棕色油状物粗品,再经柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=5:1至1:1),得到化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(中间体G)(320mg,产率32.46%)。

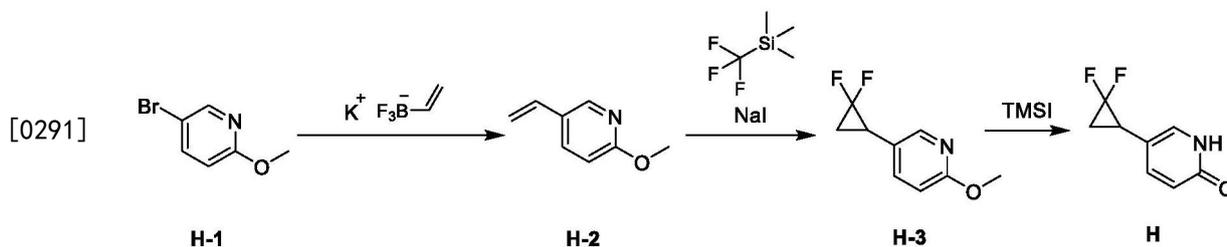
[0286] LC-MS, M/Z(ESI): 388.2[M+H]⁺.

[0287] 制备例8:中间体H制备

[0288] 5-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡啶-2-酮(中间体H)的合成

[0289] 5-(2,2-difluorocyclopropyl)-1H-pyridin-2-one(中间体H)

[0290] 中间体H的合成路线如下所示:



[0292] 第一步:2-甲氧基-5-乙烯基吡啶(H-2)的合成

[0293] 2-methoxy-5-vinylpyridine(H-2)

[0294] 把5-溴-2-甲氧基吡啶(H-1)(10.0g, 53.2mmol)和乙烯基三氟硼酸钾(14.3g, 106mmol)置于异丙醇(100mL)中,加入三乙胺(16.2g, 160mmol)和1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钡(1.56g, 2.13mmol),反应液在氮气保护下于100°C搅拌12小时。反应结束后,将反应液缓慢倒入水(100mL)中,用乙酸乙酯(50.0mL)萃取,有机相依次用饱和用食盐水(50mL)洗涤、无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩得到粗品,经柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=100:1至30:1)得到化合物2-甲氧基-5-乙烯基吡啶(H-2)(1.6g,产率22.26%)。

[0295] LC-MS, M/Z(ESI): 136.3[M+H]⁺.

[0296] 第二步:5-(2,2-二氟环丙基)-2-甲氧基吡啶(H-3)的合成

[0297] 5-(2,2-difluorocyclopropyl)-2-methoxypyridine(H-3)

[0298] 把2-甲氧基-5-乙烯基吡啶(H-2)(600mg, 4.44mmol)溶解于四氢呋喃(12mL)中,加

入碘化钠(1.40g,9.32mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(1.58g,11.1mmol),反应液置于氮气氛围中于65℃下搅拌6小时。反应完全后,直接过滤浓缩得到粗品,经柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=20:1至5:1),得到化合物5-(2,2-二氟环丙基)-2-甲氧基吡啶(H-3)(700mg,产率85.2%)。

[0299] LC-MS,M/Z(ESI):186.1[M+H]⁺。

[0300] 第三步:5-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡啶-2-酮(中间体H)的合成

[0301] 5-(2,2-difluorocyclopropyl)-1H-pyridin-2-one(中间体H)

[0302] 把5-(2,2-二氟环丙基)-2-甲氧基吡啶(H-3)(700mg,3.78mmol)溶解于乙腈(14mL)中,加入三甲基碘硅烷(TMSI,983mg,4.91mmol),反应液置于氮气氛围于25℃下搅拌12小时。反应完全后,直接过滤浓缩得到红色油状物粗品,经柱层析纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇(V/V)=50:1至10:1),得到粗品化合物5-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡啶-2-酮(H)(260mg)。

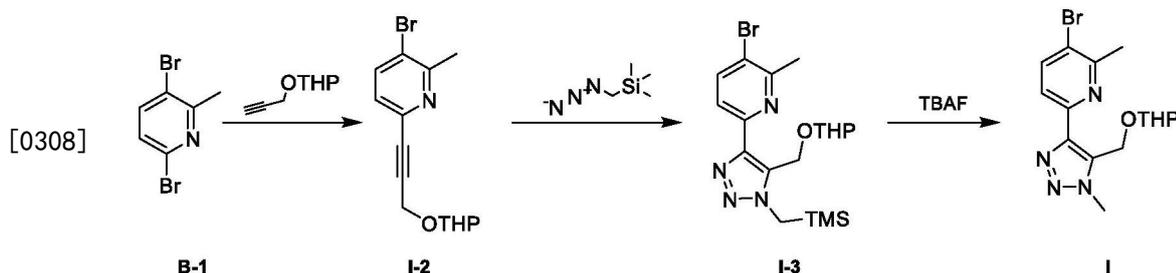
[0303] LC-MS,M/Z(ESI):172.0[M+H]⁺。

[0304] 制备例9:中间体I的制备

[0305] 3-溴-2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶(中间体I)的合成

[0306] 3-bromo-2-methyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine(中间体I)

[0307] 中间体I的合成路线如下所示:



[0309] 第一步:3-溴-2-甲基-6-(3-(((四氢-2-H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶(I-2)的合成

[0310] 3-bromo-2-methyl-6-(3-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyridine(I-2)

[0311] 在氮气氛围下向含有3,6-二溴-2-甲基吡啶(B-1)(10.0g,39.8mmol)和四氢-2-(2-丙炔氧基)-2H-吡喃(8.39g,59.8mmol)的乙腈(100mL)溶液中加入三乙胺(12.1g,119mmol),然后加入二氯双(三苯基膦)钯(II)(559mg,797μmol)和碘化亚铜(403mg,2.12mmol),反应液在25℃条件下搅拌10小时。将反应液进行过滤浓缩得到粗品,再经层析柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1至5:1),得到化合物3-溴-2-甲基-6-(3-(((四氢-2-H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶(10.0g,产率80.8%)。

[0312] LC-MS,M/Z(ESI):312.0[M+H]⁺。

[0313] 第二步:3-溴-2-甲基-6-(5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(I-3)的合成

[0314] 3-bromo-2-methyl-6-(5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1-

((trimethylsilyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (I-3)

[0315] 在氮气氛围下向含有3-溴-2-甲基-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡啶 (I-2) (5.00g, 16.1mmol) 和三甲基硅基甲基叠氮 (3.12g, 24.1mmol) 的四氢呋喃 (50.0mL) 溶液中加入碘化亚铜 (306mg, 1.61mmol) 和五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钨 (II) (641mg, 805 μ mol), 反应液在50 $^{\circ}$ C条件下搅拌12小时。反应结束后, 将反应液倒入水 (50mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (30.0mL \times 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (50mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品, 粗品经层析柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 10:1 到 3:1), 得到化合物3-溴-2-甲基-6-(5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (I-3) (5.28g, 产率74.5%)。

[0316] LC-MS, M/Z (ESI): 441.1 [M+H]⁺.

[0317] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.93 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 5.23-5.35 (m, 2H), 4.74-4.79 (m, 1H), 3.85-3.97 (m, 3H), 3.48-3.58 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.67-1.83 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 4H), 0.20-0.24 (m, 9H), 0.15-0.15 (m, 1H).

[0318] 第三步: 3-溴-2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶 (中间体I) 的合成

[0319] 3-bromo-2-methyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (中间体I)

[0320] 向含有3-溴-2-甲基-6-(5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (I-3) (3.00g, 6.83mmol) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1.00M, 1.37mL), 反应液在25 $^{\circ}$ C条件下搅拌0.5小时。反应结束后, 将反应液倒入水 (50.0mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (30.0mL \times 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (50.0mL) 洗涤和无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩得到粗品。粗品经层析柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 6:1 到 2:1) 得到化合物3-溴-2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶 (中间体I) (1.80g, 产率71.8%)。

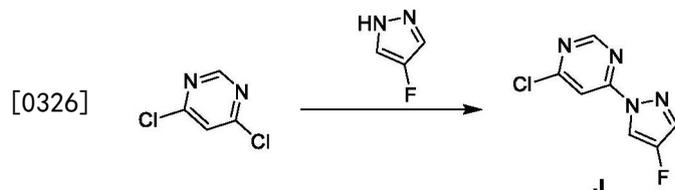
[0321] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.93 (m, 2H), 5.32 (q, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.88 (ddd, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.66-1.85 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H).

[0322] 制备例10: 中间体J的制备

[0323] 4-氯-6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)嘧啶 (中间体J) 的合成

[0324] 4-chloro-6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine (中间体J)

[0325] 中间体J合成路线如下所示:



[0327] 把4,6-二氯嘧啶 (1.50g, 10.1mmol) 和4-氟-1H-吡唑 (910mg, 10.6mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 加入碳酸钾 (1.46g, 10.6mmol), 置换氮气三次, 反应液在25 $^{\circ}$ C条件下搅拌12小时。反应结束后, 将反应液缓慢倒入水 (20mL) 中, 用乙酸乙酯 (45mL) 萃取, 有机相用食盐水 (40mL) 洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品化合物4-氯-6-(4-氟-

1H-吡唑-1-基)嘧啶(1.20g,产率60.0%)备用,以便后续用于其它化合物的合成。

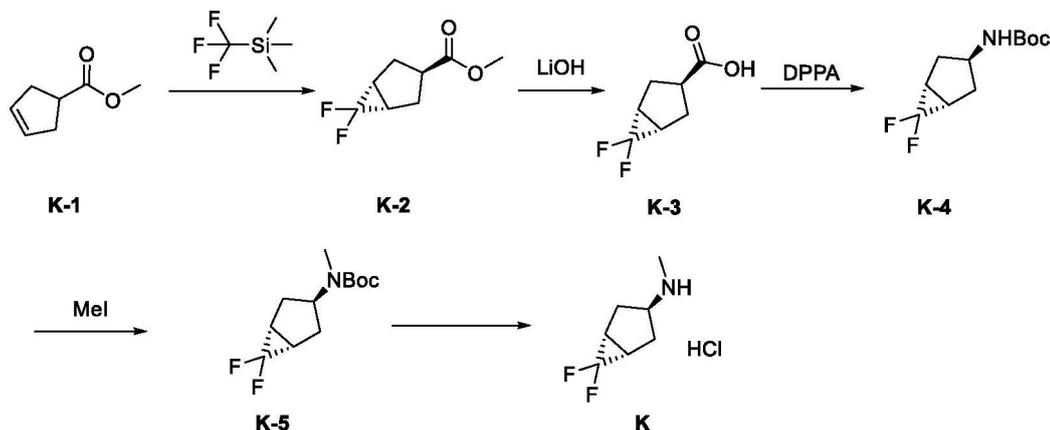
[0328] LC-MS, M/Z (ESI): 199.1 [M+H]⁺.

[0329] 制备例11: 中间体K的制备

[0330] (1R,3s,5S)-6,6-二氟-N-甲基双环[3.1.0]己-3-胺盐酸盐(中间体K)的合成

[0331] (1R,3s,5S)-6,6-difluoro-N-methylbicyclo[3.1.0]hexan-3-amine hydrochloride(中间体K)

[0332] 中间体K的合成路线如下所示:



[0333]

[0334] 第一步: 6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(K-2)的合成

[0335] methyl 6,6-difluorobicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (K-2)

[0336] 将环戊-3-烯-1-甲酸甲酯(K-1) (10.0g, 79.3mmol) 溶解在四氢呋喃(100mL)中, 加入碘化钠(6g, 40.0mmol), 再加入(三氟甲基)三甲基硅烷(28.2g, 198.3mmol), 回流反应过夜。反应结束后, 反应液浓缩, 残留物溶于二氯甲烷(100mL), 依次用硫代硫酸钠溶液(0.1M, 50mL)洗涤、无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩, 粗品用硅胶色谱柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V) = 49:1), 得到(1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(K-2) (9.06g, 收率64.9%)。

[0337] 第二步: (1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-羧酸(K-3)的合成(1R,3s,5S)-6,6-difluorobicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid (K-3)

[0338] 将(1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(K-2) (1.0g, 5.7mmol) 溶解于四氢呋喃(5mL)中, 加入氢氧化锂(682.6mg, 28.5mmol) 与水(5mL), 再加入甲醇(5mL), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液减压浓缩, 残留物中加入水(5mL), 然后用稀盐酸(2mol/L)调节溶液pH至6, 随后用乙酸乙酯萃取(20mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物(1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-羧酸(K-3) (0.8g, 产率87.0%)。

[0339] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.46 (s, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.37-2.16 (m, 4H), 2.08-1.96 (m, 2H) .

[0340] 第三步: ((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)氨基甲酸叔丁酯(K-4)

[0341] tert-butyl ((1R,3s,5S)-6,6-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl) carbamate (K-4)

[0342] 室温下将化合物(1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-羧酸(K-3) (1.0g, 6.2mmol) 加入到无水叔丁醇(20mL)中, 然后加入三乙胺(935.0mg, 9.3mmol), 氮气保护下加入叠氮磷酸二苄酯(2.1g, 7.4mmol), 加完后室温搅拌反应3小时, 然后加热到90℃并搅拌4

小时。点板检测反应完成后,旋蒸除去大部分溶剂,残留油状物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL×1)和饱和食盐水(10mL×1)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残留物经硅胶过柱(PE:EA(V/V)=95:5)方法制备得((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)氨基甲酸叔丁酯(K-4)(0.75g,产率54%)。

[0343] LC-MS, M/Z(ESI): 234.1[M-H]⁺.

[0344] 第四步: ((1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(K-5)的合成

[0345] tert-butyl((1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)(methyl)carbamate(K-5)

[0346] 室温下将化合物((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己-3-基)氨基甲酸叔丁酯(K-4)(0.75g,3.2mmol)加入到THF(10mL)中,然后冷却到0℃,氮气保护下分批加入氢化钠(260mg,6.4mmol),加完后在0℃下搅拌30分钟,然后加入碘甲烷(680mg,4.8mmol),加完后将反应混合物缓慢升温到室温并搅拌6小时,点板检测反应完成后,将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中(30mL),用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,分液,合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残留物经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=95:5),得化合物((1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(K-5)(0.45g,产率56.7%)。

[0347] LC-MS, M/Z(ESI): 248.1[M+H]⁺.

[0348] 第五步: (1R,3s,5S)-6,6-二氟-N-甲基双环[3.1.0]己-3-胺盐酸盐(中间体K)的合成

[0349] (1R,3s,5S)-6,6-difluoro-N-methylbicyclo[3.1.0]hexan-3-amine hydrochloride(中间体K)

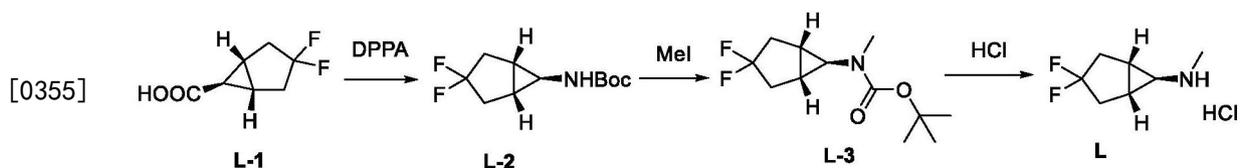
[0350] 室温下将化合物((1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(K-5)(0.45g,1.8mmol)加入到无水1,4-二氧六环(5mL)中,然后滴加盐酸的1,4-二氧六环溶液(4mol/L,5mL),室温并搅拌2小时,旋蒸浓缩掉溶剂,干燥后得化合物(1R,3s,5S)-6,6-二氟-N-甲基双环[3.1.0]己-3-胺盐酸盐(中间体K)粗品备用,以便后续用于其它化合物的合成。

[0351] 制备例12: 中间体L的制备

[0352] (1R,5S,6r)-3,3-二氟-N-甲基双环[3.1.0]己烷-6-胺盐酸盐(中间体L)的合成

[0353] (1R,5S,6r)-3,3-difluoro-N-methylbicyclo[3.1.0]hexan-6-amine hydrochloride(中间体L)

[0354] 中间体L的合成路线如下所示:



[0356] 第一步: ((1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)氨基甲酸叔丁酯(L-2)的合成

[0357] tert-butyl((1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)carbamate

(L-2)

[0358] 室温下将化合物(1R,5S)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-羧酸(L-1)(1.0g, 6.2mmol)加入到无水叔丁醇(20mL)中,然后加入三乙胺(935.0mg,9.3mmol),氮气保护下加入叠氮磷酸二苄酯(2.1g,7.4mmol),加完后室温搅拌反应3小时,然后加热到90℃并搅拌4小时。点板检测反应完成后,旋蒸除去大部分溶剂,残留油状物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并依次用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL×1)和饱和食盐水(10mL×1)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残留物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=95:5),得化合物((1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)氨基甲酸叔丁酯(L-2)(0.7g,产率50%)。

[0359] LC-MS,M/Z(ESI):234.1[M-H]⁺

[0360] 第二步:(1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(L-3)的合成

[0361] tert-butyl((1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)(methyl) carbamate(L-3)的

[0362] 室温下将化合物((1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)氨基甲酸叔丁酯(L-2)(0.7g,3.1mmol)加入到THF(10mL)中,然后冷却到0℃,氮气保护下分批加入氢化钠(250mg,6.2mmol),加完后在0℃下搅拌30分钟,然后加入碘甲烷(660mg,4.7mmol),加完后将反应混合物缓慢升温到室温并搅拌6小时。点板检测反应完成后,将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中(30mL),用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,分液,合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残留物经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=95:5),得化合物(1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(L-3)(0.51g,产率66.7%)。

[0363] LC-MS,M/Z(ESI):248.1[M+H]⁺

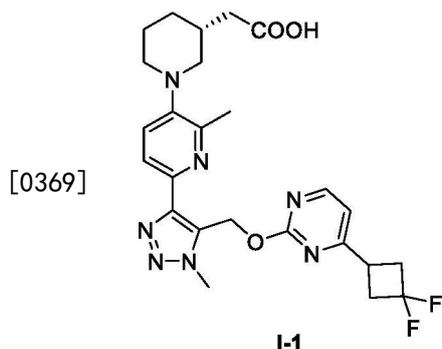
[0364] 第三步:(1R,5S,6r)-3,3-二氟-N-甲基双环[3.1.0]己烷-6-胺盐酸盐(中间体L)的合成(1R,5S,6r)-3,3-difluoro-N-methylbicyclo[3.1.0]hexan-6-amine hydrochloride(中间体L)

[0365] 室温下将化合物(1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(L-3)(0.51g,2.1mmol)加入到无水1,4-二氧六环(5mL)中,然后滴加盐酸的1,4-二氧六环溶液(4mol/L,5mL),室温搅拌2小时,旋蒸浓缩掉溶剂,得化合物(1R,5S,6r)-3,3-二氟-N-甲基双环[3.1.0]己烷-6-胺盐酸盐(中间体L)(380mg,粗品)备用,以便后续用于其它化合物的合成。

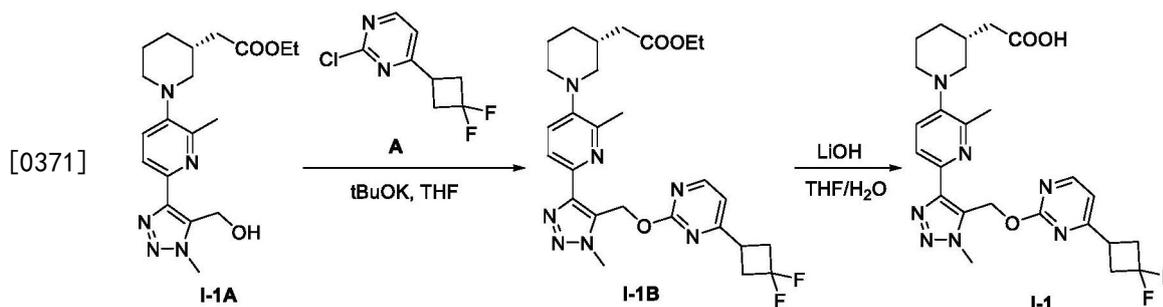
[0366] 实施例1:化合物I-1的制备

[0367] (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(化合物I-1)

[0368] (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(化合物I-1)

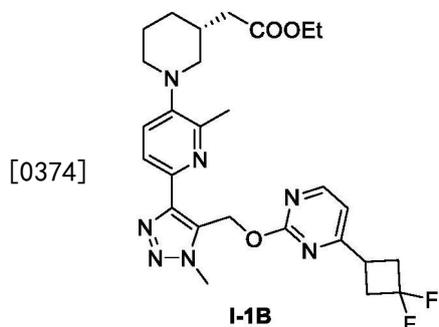


[0370] 化合物I-1的合成路线如下所示:



[0372] 第一步: (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(化合物I-1B)

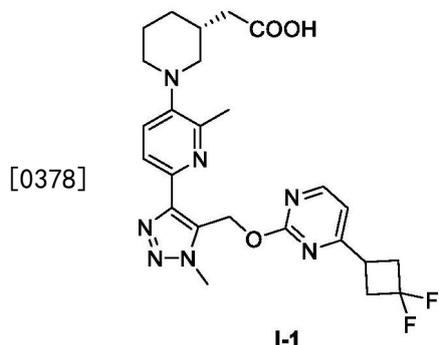
[0373] (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(化合物I-1B)



[0375] 把制备例1制备的2-氯-4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶(中间体A,68.3mg,334 μ mol)溶于四氢呋喃(1mL)中,加入(R)-2-(1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(100mg,267 μ mol)(即为化合物I-1A,合成方法参照制备例7中的中间体G),在0 $^{\circ}$ C滴加叔丁醇钾(1mol/L四氢呋喃溶液,0.40mL),升至25 $^{\circ}$ C搅拌16小时。反应结束后加冰水(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(15mL)萃取,然后用饱和食盐水(15mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,用薄层层析硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得到无色油状物(R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(即为化合物I-1B,113mg,产率78%)。

[0376] 第二步: (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(化合物I-1)

[0377] (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid (化合物I-1)



[0379] 把(R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-1B) (100mg, 185 μ mol) 溶于四氢呋喃(2mL)中,加一水合氢氧化锂(49.7mg, 925 μ mol)的水溶液(0.50mL), 25 $^{\circ}$ C搅拌12小时,加入稀盐酸水溶液(1mol/L)调节pH至1左右,用乙酸乙酯(5mL*3)萃取,合并有机相,然后依次用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用制备高效液相色谱纯化(色谱柱Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m;溶剂:A=水+0.225体积%氨水(99%),B=乙腈;梯度:42%-72%,7min),得到(R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(化合物I-1) (57mg, 产率60%)。

[0380] LC-MS, M/Z (ESI): 514.2 [M+H]⁺

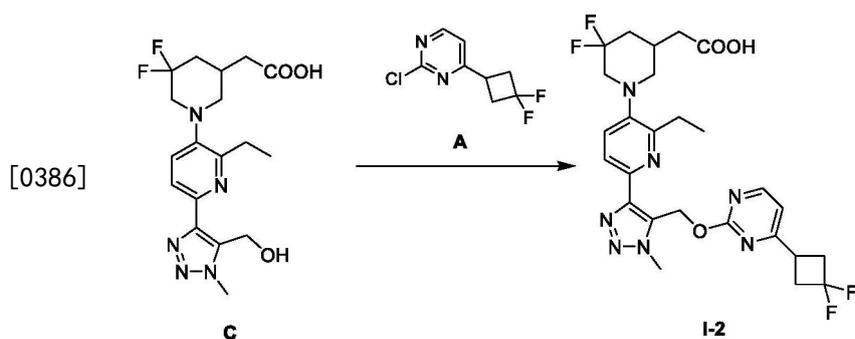
[0381] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 4H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 5H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 3H), 1.23-1.76 (m, 1H) .

[0382] 实施例2: 化合物I-2和I-2A的制备

[0383] 1,2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(化合物I-2)的合成

[0384] 2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylp yridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid (化合物I-2)

[0385] 化合物I-2的合成路线如下所示:



基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基哌啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(化合物I-3)的合成

[0399] 2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(化合物I-3)

[0400] 把制备例3制备的2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(中间体C)(40.0mg,101 μ mol)和制备例4制备的N-(3,3-二氟环丁基)-N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺(中间体D)溶解于四氢呋喃(4mL)中,氮气保护下,于0 $^{\circ}$ C下加入叔丁基醇钾(34.0mg,303 μ mol),搅拌12小时。反应完全后,向反应液缓慢加入冰的稀盐酸水溶液中,调节pH至1,用乙酸乙酯(10mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,直接浓缩得到粗品,用高效液相制备色谱纯化(色谱柱Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m;流动相:溶剂A=水+盐酸(0.1%),B=乙腈;梯度:25%-55%,10min)纯化,得到化合物2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基哌啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(化合物I-3)(23mg)。

[0401] 第二步:(S)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基哌啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(I-3A)和(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基哌啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(I-3B)的制备

[0402] (S)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(I-3A)

[0403] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(I-3B)

[0404] 2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基哌啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(化合物I-3)经过超临界流体色谱纯化(色谱柱:DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm,10 μ m);流动相A:超临界流体二氧化碳;流动相B:异丙醇(0.1%氨水);30%流动相B等度洗脱,流速:120g/min;检测器:Waters 150Preparative SFC system;柱温:35 $^{\circ}$ C;柱压:100bar),分别得到对映异构体I-3A和对映异构体I-3B。

[0405] 对映异构体I-3A:(S)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基哌啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(4.0mg,产率19.1%,100%ee,保留时间:t=1.439min)。

[0406] ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.01(d,1H),7.39(d,1H),5.81(s,2H),4.72-4.33(m,1H),4.17(s,3H),3.31-3.21(m,2H),3.06-2.96(m,3H),2.96-2.89(m,3H),2.84(s,3H),2.61(d,3H),2.45(t,2H),2.39-2.29(m,1H),1.82-1.62(m,1H),1.34(t,3H)。

[0407] LC-MS,M/Z(ESI):543.2[M+H]⁺。

[0408] 对映异构体I-3B:(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基哌啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸

(5.0mg, 100% ee, 保留时间: $t = 1.711$ min)。

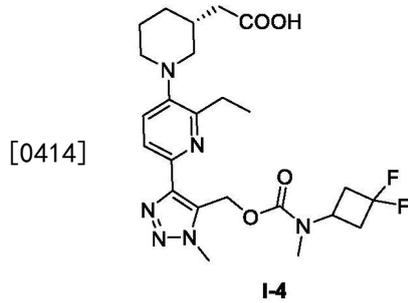
[0409] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.65-4.31 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.94-2.87 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.60 (d, 3H), 2.43 (t, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.34 (t, 3H), 1.30-1.24 (m, 2H)。

[0410] LC-MS, M/Z (ESI): 543.2 $[M+H]^+$ 。

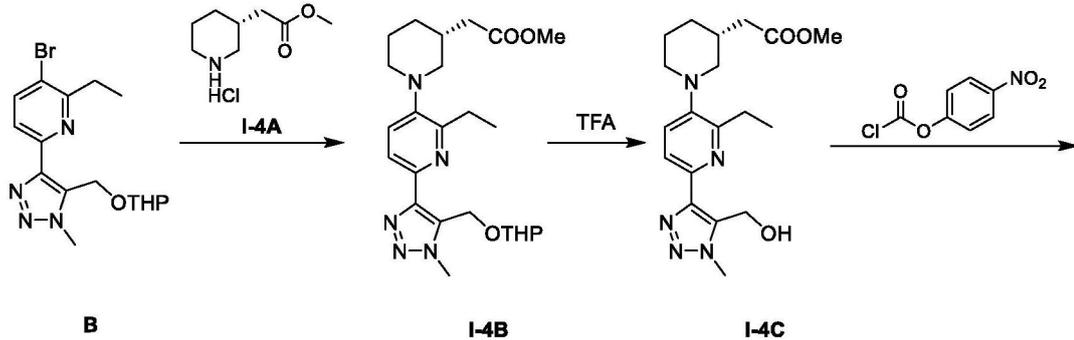
[0411] 实施例4: 化合物I-4的制备

[0412] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(化合物I-4)的合成

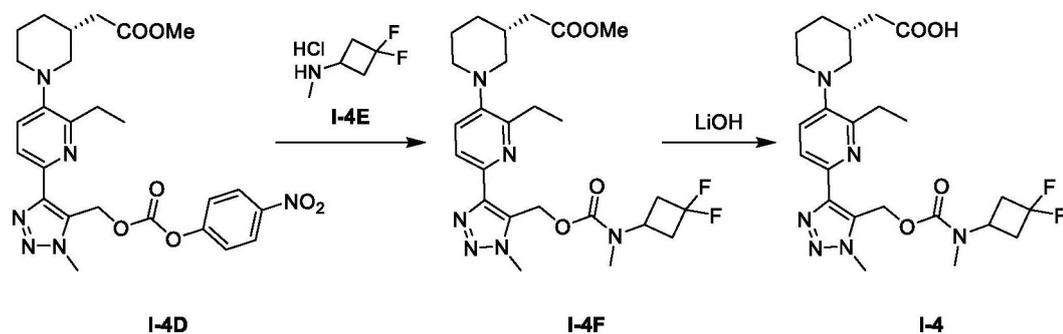
[0413] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(化合物I-4)



[0415] 化合物I-4的合成路线如下所示:



[0416]



[0417] 第一步: 2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4B)的合成

[0418] methyl 2-((3R)-1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-4B)

[0419] 把2-((3R)-哌啶-3-基)醋酸甲酯盐酸盐(I-4A)(609.56mg, 3.15mmol)、制备例2制备的3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶(中间体B)(1.00g, 2.62mmol)、碳酸铯(2.56g, 7.87mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(240mg, 262 μ mol)和2-双环己基膦-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯(244mg, 524 μ mol)溶解于1,4-二氧六环(30mL)中,氮气置换三次,于100 $^{\circ}$ C条件下搅拌12小时。反应完后,直接过滤浓缩得到粗品,并经过柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=50:1至1:1),得到化合物2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4B)(1.01g, 2.18mmol)。

[0420] LC-MS, M/Z(ESI): 458.4[M+H]⁺

[0421] 第二步:(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4C)的合成

[0422] Methyl-(R)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-4C)

[0423] 在氮气保护下,将2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4B)(1.00g, 2.19mmol)溶于三氟乙酸(10.0mL)中搅拌2小时。反应完全后,直接浓缩得到棕色油状物粗品(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4C)(816mg, 粗品),直接用于下一步。

[0424] 第三步:(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)甲酰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4D)的合成

[0425] methyl-(R)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((4-nitrophenoxy) carbonyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-4D)

[0426] 把(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4C)(810mg, 2.17mmol)和吡啶(514mg, 6.51mmol)溶解于二氯甲烷(10.0mL)中,氮气保护和0 $^{\circ}$ C下加入对硝基氯甲酸苯酯(874mg, 4.34mmol),于25 $^{\circ}$ C搅拌2小时。反应完全后,将反应液缓慢加入到饱和碳酸钠水溶液中,调节pH至7后,用乙酸乙酯(20.0mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,直接浓缩得到粗品,并经过柱层析(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得到化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)甲酰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4D)(1.01g)。

[0427] LC-MS, M/Z(ESI): 539.3[M+H]⁺

[0428] 第四步:(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4F)的合成

[0429] methyl-(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-4F)

[0430] 把(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)甲酰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4D)(1.00g, 1.86mmol)和3,3-二氟-N-甲基环丁烷-1-胺盐酸盐溶于四氢呋喃(10.0mL)中,于室温下加入二异丙基乙胺

(959mg, 7.43mmol), 搅拌2小时。反应完后, 向反应液缓慢加入饱和碳酸钠水溶液中, 调节pH至7后, 用乙酸乙酯 (30.0ml) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 直接浓缩得到粗品, 并经过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 1:1) 纯化, 得到化合物 (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯 (I-4F) (950mg)。

[0431] LC-MS, M/Z (ESI): 521.3 [M+H]⁺

[0432] 第五步: (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸 (化合物I-4) 的合成

[0433] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl) acetic acid (化合物I-4)

[0434] 把 (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯 (I-4F) (950mg, 1.82mmol) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 和水 (10mL) 中, 并氮气保护下, 于0°C下加入一水合氢氧化锂 (765mg, 18.2mmol), 于室温下搅拌12小时。反应完全后, 向反应液中缓慢加入冰的稀盐酸水溶液 (1mol/L) 中, 调节pH至1, 用乙酸乙酯 (10mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 直接浓缩得到粗品, 再经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 20:1至0:1) 纯化, 得到 (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸 (化合物I-4) (330mg, 产率35.7%)。

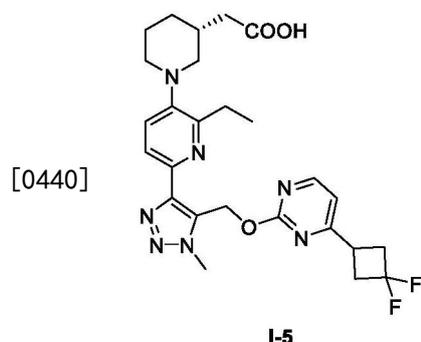
[0435] LC-MS, M/Z (ESI): 507.3 [M+H]⁺

[0436] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 5.71 (brs, 2H), 4.53-4.17 (m, 1H), 4.11 (brs, 3H), 3.14-2.92 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 8H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.24 (brs, 2H), 2.07 (brs, 1H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.20-1.04 (m, 1H)。

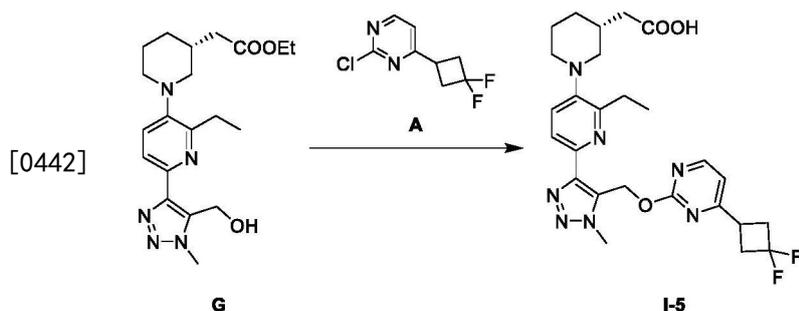
[0437] 实施例5: 化合物I-5的制备

[0438] (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸 (化合物I-5) 的合成

[0439] (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl) acetic acid (化合物I-5)



[0441] 目标化合物I-5的合成路线如下所示:



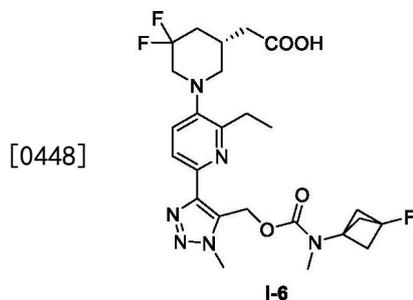
[0443] 把制备例7制备的(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(中间体G)(200mg, 516 μ mol)溶解于四氢呋喃(1.0mL)和N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中,0 $^{\circ}$ C保护下加入氢化钠(104mg, 2.58mmol, 60% purity),25 $^{\circ}$ C搅拌0.5小时。反应液冷至0 $^{\circ}$ C,加入制备例1制备的2-氯-4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶(中间体A)(211mg, 1.03mmol),65 $^{\circ}$ C搅拌1小时。反应完全后,向反应液缓慢加入冰的稀盐酸水溶液(1mol/L),调节pH至5,用乙酸乙酯(20mL \times 3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,得到粗品用高效制备液相色谱纯化(色谱柱:Phenomenex luna C18 150 \times 25mm \times 5 μ m;溶剂A=水+0.1%甲酸,B=乙腈;梯度:38%-68%,10min),得到化合物(R)-2-(1-(6-(5-((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-5)。

[0444] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.45(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.37(d, 1H), 6.87(d, 1H), 6.20(s, 2H), 4.21(s, 3H), 3.37-3.24(m, 1H), 3.18-3.10(m, 1H), 3.06-2.96(m, 1H), 2.91-2.77(m, 6H), 2.73-2.61(m, 1H), 2.52-2.42(m, 1H), 2.41-2.35(m, 2H), 2.34-2.23(m, 1H), 1.97-1.87(m, 1H), 1.84-1.74(m, 2H), 1.28-1.22(m, 3H), 1.21-1.15(m, 1H)。

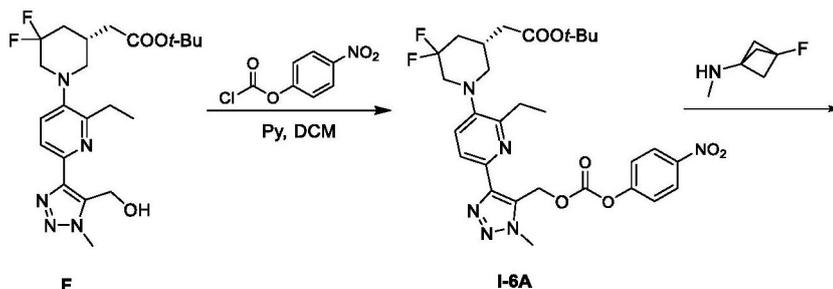
[0445] 实施例6:化合物I-6的制备

[0446] (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(化合物I-6)

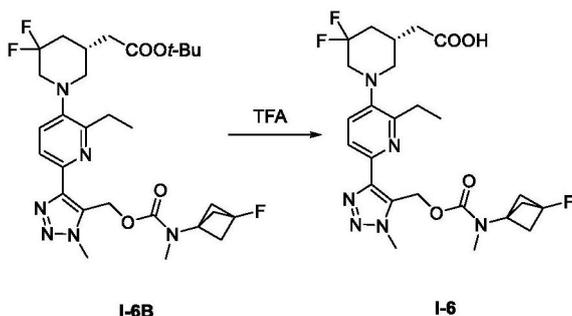
[0447] (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(化合物I-6)



[0449] 目标化合物I-6的合成路线如下所示:



[0450]



[0451] 第一步: (S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯 (I-6A) 的合成

[0452] (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((4-nitrophenoxy) carbonyl) oxy) methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl) acetate (I-6A)

[0453] 室温下将制备例6制备的化合物 (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)醋酸叔丁基酯 (中间体F) (60.0mg, 0.13mmol) 加入到二氯甲烷 (2mL) 中, 然后冷却到0℃, 氮气保护下加入吡啶 (31.5mg, 0.4mmol) 和对硝基苯基氯甲酸酯 (80.4mg, 0.4mmol), 然后缓慢升温到室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后, 反应液浓缩得到粗品, 经柱层析硅胶纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 5: 1), 得化合物 (S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯 (I-6A)。

[0454] LC-MS, M/Z (ESI): 617.2 [M+H]⁺。

[0455] 第二步: (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯 (I-6B) 的合成

[0456] tert-butyl (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl) (methyl) carbamoyl) oxy) methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl) pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl) acetate (I-6B)

[0457] 室温下将化合物 (S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯 (I-6A) (50.0mg, 0.08mmol) 加入到四氢呋喃 (2mL) 中, 然后冷却到0℃, 氮气保护下加入二异丙基乙胺 (31.5mg, 0.24mmol) 和3-氟-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐 (24.6mg, 0.16mmol), 然后缓慢升至室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后, 反应液减压浓缩得到粗品, 粗品用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 有机相依次用饱和氯化铵 (5mL) 和饱和食盐水 (5mL) 洗涤, 有机相经

干燥浓缩得到粗品化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-6B)。

[0458] LC-MS, M/Z (ESI): 593.2 [M+H]⁺.

[0459] 第三步: (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(化合物I-6)和合成(S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(化合物I-6)

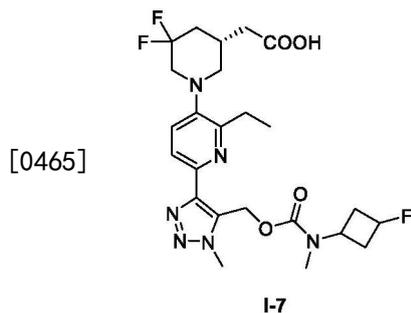
[0460] 室温下将粗品化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-6B)(50.0mg, 0.08mmol)加入到二氯甲烷(2mL)中, 然后加入三氟乙酸(2mL), 反应液于室温搅拌12小时。点板检测反应完成后, 减压浓缩得到粗品, 经柱层析硅胶过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯(V/V)=5:1), 得化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(化合物I-6)。

[0461] LC-MS, M/Z (ESI): 537.4 [M+H]⁺.

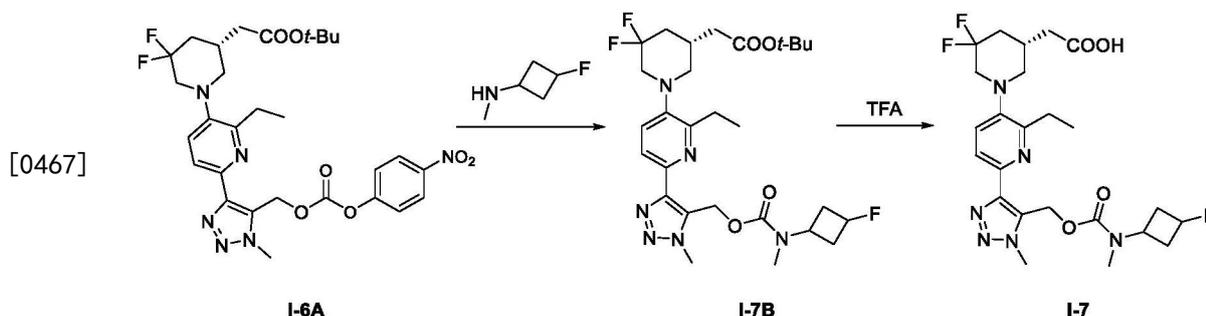
[0462] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.24 (dd, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.92 (dd, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.61 (d, 2H), 2.46 (dd, 4H), 2.34 (d, 2H), 2.13 (s, 4H), 1.32 (t, 3H). 实施例7: 化合物I-7的制备

[0463] (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(化合物I-7)

[0464] (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((3-fluorocyclobutyl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(化合物I-7)



[0466] 化合物I-7合成路线如下所示:



[0468] 第一步: (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-7B)的合成

[0469] (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((3-fluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate(I-7B)

[0470] 室温下将实施例6制备的化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-6A)(50.0mg,0.08mmol)加入到四氢呋喃(2mL)中,然后冷却到0℃,氮气保护下加入二异丙基乙胺(31.5mg,0.24mmol)和3-氟-N-甲基环丁烷-1-胺盐酸盐(22.6mg,0.16mmol),反应液缓慢升至室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,粗品用乙酸乙酯(10mL)稀释,有机相依次用饱和氯化铵(5mL)和饱和食盐水(5mL)洗涤、无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-7B)。

[0471] LC-MS, M/Z(ESI): 581.2[M+H]⁺。

[0472] 第二步: (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(I-7)的合成

[0473] (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((3-fluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(I-7)

[0474] 室温下将粗品化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-7B)(50.0mg,0.08mmol)加入到二氯甲烷(2mL)中,然后加入三氟乙酸(2mL),反应液于室温搅拌12小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1),得化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(I-7)。

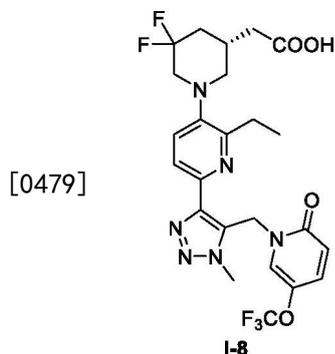
[0475] LC-MS, M/Z(ESI): 525.2[M+H]⁺。

[0476] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.07-7.97(m, 1H), 7.59(d, 1H), 5.68(q, 2H), 5.18-4.71(m, 2H), 4.17(d, 3H), 3.29(d, 2H), 3.15-2.94(m, 3H), 2.83(s, 3H), 2.63(d, 3H), 2.38(dd, 6H), 1.69(dd, 1H), 1.35(dd, 3H)。实施例8: 目标化合物I-8的制备

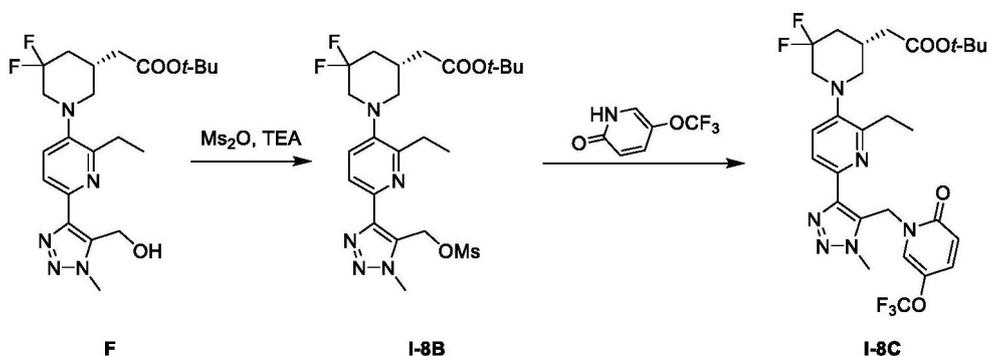
[0477] (S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((2-氧基-5-(三氟甲氧基)吡啶-1(2H)-基)甲

基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-8)

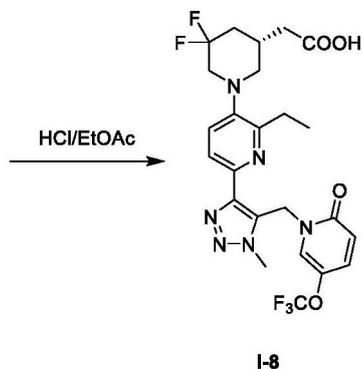
[0478] (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-((2-oxo-5-(trifluoromethoxy)pyridin-1(2H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-8)



[0480] 目标化合物I-8的合成路线如下所示:



[0481]



[0482] 第一步:(S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((甲磺酰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-8B)的合成

[0483] tert-butyl (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate(I-8B)

[0484] 把制备例6制备的(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)醋酸叔丁基酯(中间体F)(60.0mg,133 μ mol)溶解于二氯甲烷(10.0mL)中,氮气置换三次,在0 $^{\circ}$ C下加入三乙胺(26.9mg,266 μ mol)和甲基磺酸酐(27.8mg,159 μ mol),并于25 $^{\circ}$ C条件下搅拌1小时。反应结束后加水(20mL)淬灭,用二氯甲烷(10mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-

(1-甲基-5-(((甲磺酰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-8B)。

[0485] LC-MS, M/Z (ESI): 530.1 [M+H]⁺.

[0486] 第二步: (S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((2-氧代-5-(三氟甲氧基)吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-8C)的合成

[0487] tert-butyl (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-((2-oxo-5-(trifluoromethoxy)pyridin-1(2H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetate (I-8C)

[0488] 把(S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((甲磺酰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-8B) (80.0mg, 151 μ mol)、5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2-酮(40.6mg, 227 μ mol)溶解于四氢呋喃(0.90mL)和水(0.30mL)中,加入碳酸钾(41.7mg, 302 μ mol)和四丁基氟化胺(1.00M, 1.51 μ L),氮气置换三次,在100 $^{\circ}$ C搅拌12小时。反应结束后加水(30mL)淬灭,用乙酸乙酯(30.0mL)萃取,然后用饱和食盐水(20.0mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到黄色油状物,其经反相制备纯化(色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相:溶剂A=水+0.1%甲酸,B=乙腈;梯度:55%-85%, 8.5min),冻干得到化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((2-氧基-5-(三氟甲氧基)吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-8C)。

[0489] LC-MS, M/Z (ESI): 613.1 [M+H]⁺.

[0490] 第三步: (S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((2-氧基-5-(三氟甲氧基)吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-8)的合成

[0491] (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-((2-oxo-5-(trifluoromethoxy)pyridin-1(2H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid (I-8)

[0492] 把(S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((2-氧基-5-(三氟甲氧基)吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-8C) (30.0mg, 48.9 μ mol)溶解于乙酸乙酯(1mL)中,加入盐酸/乙酸乙酯(4.00M, 36.7 μ L),氮气置换三次,在25 $^{\circ}$ C搅拌12小时。反应结束后旋干得到粗品,其经反相制备纯化(色谱柱: YMC Triart C18 150*25mm*5 μ m;流动相:溶剂A=水+0.1%盐酸,B=乙腈;梯度:30%-60%, 10min),冻干得到化合物(S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((2-氧基-5-(三氟甲氧基)吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(I-8)。

[0493] LC-MS, M/Z (ESI): 557.3 [M+H]⁺.

[0494] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.14-12.41 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.70-2.03 (m, 2H), 1.20 (t, 3H).

[0495] 实施例9:目标化合物I-9的制备

氯化钠溶液(10mL)洗涤和无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到粗品。粗品经薄层色谱分离(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1),得到化合物2-((3S)-5,5-二氟-1-(2-甲基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-9B)。

[0504] LC-MS, M/Z (ESI): 522.4 [M+H]⁺⁺.

[0505] 第二步: (S)-2-(5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-9C)的合成

[0506] (S)-2-(5,5-difluoro-1-(6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(I-9C)

[0507] 在室温下,向含有2-((3S)-5,5-二氟-1-(2-甲基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-9B)(180mg, 345 μ mol)的二氯甲烷(1.0mL)溶液加入三氟乙酸(1.0mL),将反应液在25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。反应结束后,加水(10mL)稀释,二氯甲烷(5mL \times 3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到化合物(S)-2-(5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-9C)。

[0508] LC-MS, M/Z (ESI): 382.1 [M+H]⁺.

[0509] 第三步: (S)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(I-9)的合成

[0510] (S)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)-5,5-difluoropiperidin-3-yl)acetic acid(I-9)

[0511] 在0 $^{\circ}$ C下,向含有(S)-2-(5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(130mg, 340 μ mol)的四氢呋喃(1.00mL)溶液中加入叔丁醇钾(191mg, 1.70mmol),将反应液在0 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。然后加入N-(3,3-二氟环丁基)-N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺(73.3mg, 340 μ mol),将反应液在25 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。反应结束后,将反应液倒入水(10.0mL)中,然后用乙酸乙酯(10.0mL \times 3)萃取,有机相用饱和氯化钠溶液(10.0mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后,过滤浓缩得到粗品。粗品经制备高效液相色谱纯化(色谱柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*5 μ m;溶剂A=水+0.1%盐酸,B=乙腈;梯度:18%-48%,10min),得到化合物(S)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(I-9)。

[0512] LC-MS, M/Z (ESI): 529.3 [M+H]⁺.

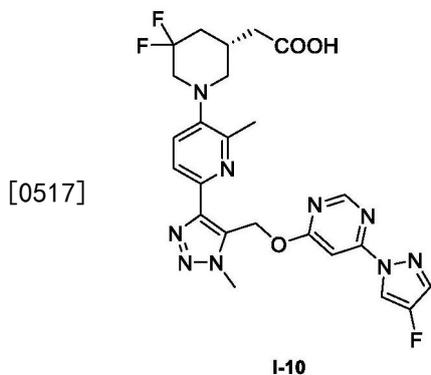
[0513] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04(d, 1H), 7.51-7.65(m, 1H), 5.60-5.78(m, 2H), 4.29-4.73(m, 1H), 4.19(s, 3H), 3.36-3.44(m, 3H), 3.21-3.33(m, 4H), 3.08-3.16(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.60-2.65(m, 1H), 2.44-2.52(m, 2H), 2.28-2.42(m, 1H), 1.65-1.87(m, 1H).

[0514] 实施例10:目标化合物I-10的制备

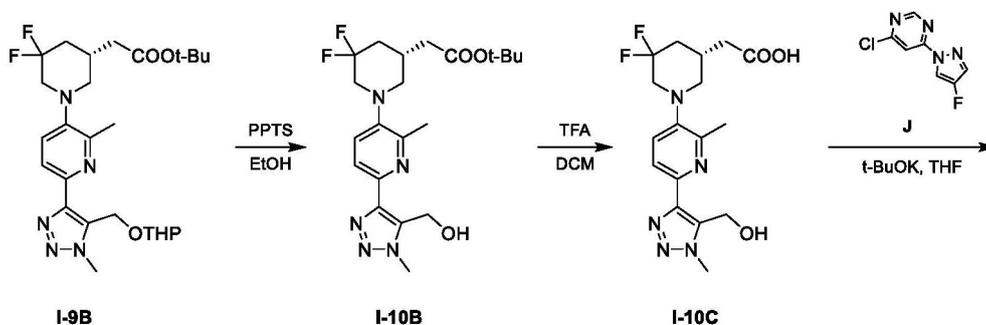
[0515] (S)-2-(5,5-二氟-1-(6-(5-(((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)噻啶-4-基)氧基)甲基)-

1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-10)的合成

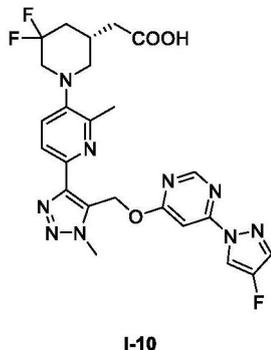
[0516] (S)-2-(5,5-difluoro-1-(6-(5-(((6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(I-10)



[0518] 目标化合物I-10合成路线如下所示



[0519]



[0520] 第一步:(S)-2-5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-10B)的合成

[0521] tert-butyl(S)-2-(5,5-difluoro-1-(6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-10B)

[0522] 向含有实施例9制备的2-((3S)-5,5-二氟-1-(2-甲基-6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-9B)(440mg,843 μ mol)的乙醇(5.0mL)溶液中加入吡啶对甲苯磺酸盐(211mg,843 μ mol),将反应液在60 $^{\circ}$ C下搅拌3小时。反应结束后,反应液浓缩得到粗品(S)-2-5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-10B)。

[0523] LC-MS,M/Z(ESI):438.2[M+H]⁺。

[0524] 第二步: (S)-2-5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-9C)的合成

[0525] tert-butyl(S)-2-(5,5-difluoro-1-(6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-9C)

[0526] 在室温下,向含有(S)-2-5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-10B)(330mg,754 μ mol)的二氯甲烷(2.00mL)溶液中加入三氟乙酸(0.6mL),将反应液在25 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。反应结束后,加水(10mL),二氯甲烷(5mL \times 3)萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到化合物(S)-2-5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-9C)。

[0527] LC-MS, M/Z(ESI):382.2[M+H]⁺。

[0528] 第三步: (S)-2-(5,5-二氟-1-(6-(5-(((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-10)的合成

[0529] (S)-2-(5,5-difluoro-1-(6-(5-(((6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(I-10)

[0530] 在0 $^{\circ}$ C下,向含有(S)-2-5,5-二氟-1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-9C)(200mg,524 μ mol)的四氢呋喃(1mL)溶液中加入叔丁醇钾(176mg,1.57mmol),反应液在0 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。然后加入4-氯-6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)嘧啶(104mg,524 μ mol),反应液在25 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。反应结束后,将反应液倒入水(10.0mL)中,然后用乙酸乙酯(10.0mL \times 3)萃取,有机相用饱和氯化钠溶液(10.0mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后,过滤浓缩得到粗品,再经制备高效液相色谱纯化(色谱柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*5 μ m;溶剂A=水+0.1%盐酸,B=乙腈;梯度:25%-55%,10min),得到化合物(S)-2-(5,5-二氟-1-(6-(5-(((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-10)。

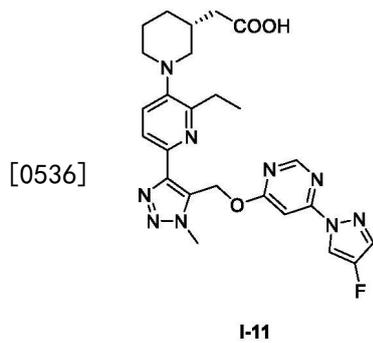
[0531] LC-MS, M/Z(ESI):544.2[M+H]⁺。

[0532] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.81(d,1H),8.75(d,1H),8.03(d,1H),7.90(d,1H),7.58(d,1H),7.25(d,1H),6.12(s,2H),4.35-4.43(m,1H),4.16(s,3H),3.26-3.41(m,1H),3.00-3.21(m,2H),2.54-2.61(m,1H),2.36(s,3H),2.33(d,2H),2.22-2.30(m,1H),1.60-1.89(m,1H)。

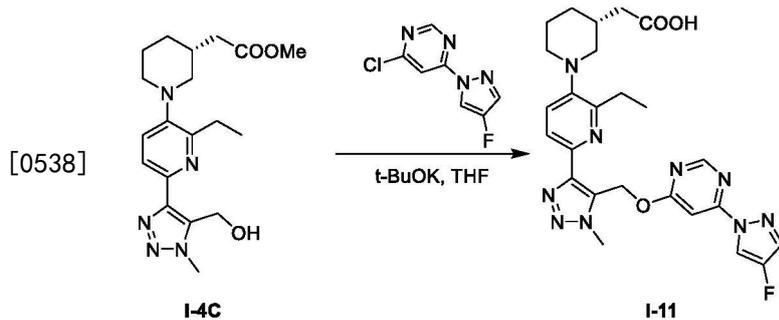
[0533] 实施例11:目标化合物I-11的制备

[0534] (R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-11)的合成

[0535] (R)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-11)



[0537] 目标化合物I-11的合成路线如下所示:



[0539] 把实施例4中制备的(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4C)(150mg,402 μ mol)溶解于四氢呋喃(1.5mL)中,0 $^{\circ}$ C于氮气保护下加入叔丁醇钾(90.1mg,803 μ mol),反应液随后升温至25 $^{\circ}$ C搅拌0.5小时,再冷至0 $^{\circ}$ C,再加入4-氯-6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)嘧啶(95.7mg,482 μ mol),升温至25 $^{\circ}$ C搅拌1小时。反应完全后,向反应液缓慢加入冰的稀盐酸水溶液(1mol/L),调节pH=2,用乙酸乙酯(20mL)萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到粗品,再经制备高效液相色谱纯化(色谱柱:Phenomenex luna C18 150*25mm*5 μ m;溶剂A=水+0.1%甲酸,B=乙腈;梯度:48%-78%,10min),得到化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-((6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-11)(20.0mg,产率8.97%)。

[0540] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.17 (d, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.48 (t, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.25-1.18 (m, 1H)。实施例12:目标化合物I-12的制备

[0541] 2-(((3S)-1-(6-(5-(((2,2-二氟环丙基)甲基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-12)

[0542] 2-(((3S)-1-(6-(5-(((2,2-二氟环丙基)甲基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-12)

甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸叔丁酯(I-12B)(50.0mg,0.08mmol)加入到二氯甲烷(2mL)中,然后加入三氟乙酸(2mL),室温搅拌12小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1),得化合物2-((3S)-1-(6-(5-(((2,2-二氟环丙基)甲基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-12)。

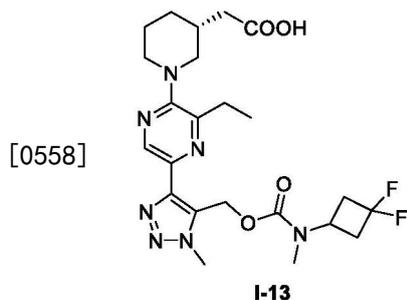
[0553] LC-MS, M/Z (ESI): 543.8 [M+H]⁺.

[0554] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.89-5.71 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.88 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.22 (d, 2H), 2.94 (ddd, 5H), 2.61 (d, 2H), 2.45 (d, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.52 (d, 1H), 1.33 (t, 3H), 1.26 (d, 1H), 1.11 (s, 1H), 0.87 (s, 1H).

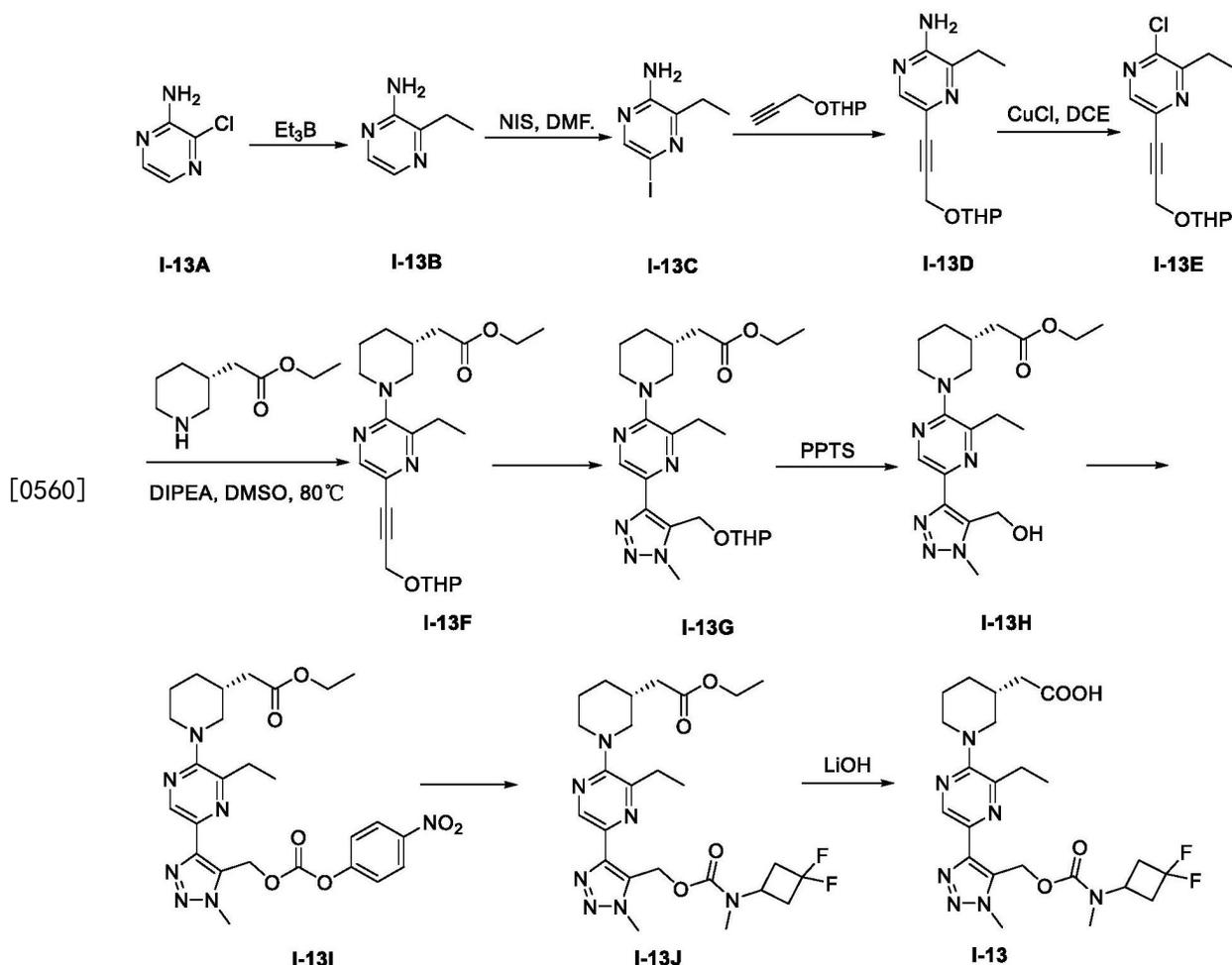
[0555] 实施例13: 目标化合物I-13的制备

[0556] (R)-2-(1-(5-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-乙基吡啶-2-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-13)

[0557] (R)-2-(1-(5-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-ethylpyrazin-2-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-13)



[0559] 目标化合物I-13的合成路线如下所示:



[0561] 第一步:3-乙基吡嗪-2-胺 (I-13B) 的合成

[0562] 3-ethylpyrazin-2-amine (I-13B)

[0563] 将3-氯吡嗪-2-胺 (10g, 77.2mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (220mL), 加入碳酸铯 (75.45g, 231.6mmol) 与1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钡 (5.65g, 7.7mmol), 再加入三乙基硼的四氢呋喃溶液 (116mL, 1M), 氩气置换3次, 氩气保护下90°C反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (200mL), 乙酸乙酯萃取 (200mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 2:1), 得到3-乙基吡嗪-2-胺 (I-13B)。

[0564] LC-MS, M/Z (ESI): 124.1 [M+H]⁺.

[0565] 第二步:3-乙基-5-碘代吡嗪-2-胺 (I-13C) 的合成

[0566] 3-ethyl-5-iodopyrazin-2-amine (I-13C)

[0567] 将3-乙基吡嗪-2-胺 (I-13B) (2.1g, 17.1mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (75mL), 加入N-碘代丁二酰亚胺 (7.69g, 34.2mmol), 室温反应过夜。反应结束后, 加水 (75mL), 乙酸乙酯萃取 (75mL×3), 合并有机相, 饱和碘代硫酸钠溶液 (100mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物经硅胶柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 2:1), 得到化合物3-乙基-5-碘代吡嗪-2-胺 (I-13C)。

[0568] LC-MS, M/Z (ESI): 250.2 [M+H]⁺.

[0569] 第三步:3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-胺 (I-13D) 的合成

[0570] 3-ethyl-5-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyrazin-2-amine(I-13D)

[0571] 将3-乙基-5-碘代吡嗪-2-胺(I-13C)(3.1g,12.45mmol)溶于乙腈(50mL),加入四氢-2-(2-丙炔氧基)-2H-吡喃(2.09g,14.9mmol)、三乙胺(3.78g,37.4mmol)、碘化亚铜(118.6mg,0.6mmol)、双三苯基膦二氯化钯(421mg,0.6mmol),氩气置换3次,氩气保护,室温搅拌过夜。反应结束后,浓缩,硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1),得到浅黄色油状3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-胺(I-13D)。

[0572] LC-MS,M/Z(ESI):262.2[M+H]⁺。

[0573] 第四步:2-氯-3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪(I-13E)的合成

[0574] 2-chloro-3-ethyl-5-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyrazine(I-13E)

[0575] 将3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-胺(I-13D)(2.8g,10.7mmol)溶于二氯乙烷(30mL),再加入亚硝酸异戊酯(3.76g,32.1mmol)与氯化亚铜(5.3g,53.5mmol),室温搅拌过夜。反应结束后,浓缩,硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1),得到黄色油状2-氯-3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪(I-13E)。

[0576] LC-MS,M/Z(ESI):281.1[M+H]⁺。

[0577] 第五步:2-((3R)-1-(3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13F)的合成

[0578] ethyl-2-((3R)-1-(3-ethyl-5-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-13F)

[0579] 将2-氯-3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪(I-13E)(1.06g,3.78mmol)溶于二甲基亚砜(10mL),加入(R)-2-(哌啶-3-基)乙酸乙酯盐酸盐(1.57g,7.56mmol)与N,N-二异丙基乙胺(1.47g,11.34mmol),80℃反应过夜。反应结束后,冷却至室温,加水(20mL),乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1至1:2),得到2-((3R)-1-(3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13F)。

[0580] LC-MS,M/Z(ESI):416.3[M+H]⁺。

[0581] 第六步:2-((3R)-1-(3-乙基-5-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13G)的合成

[0582] ethyl-2-((3R)-1-(3-ethyl-5-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol

-4-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-13G)

[0584] 将2-((3R)-1-(3-乙基-5-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13F)(1.23g,2.96mmol)溶于1,4-二氧六环(30mL),加入三甲基硅烷化重氮甲烷(1.01g,8.88mmol)、五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钨(II)(239.5mg,0.3mmol)、碘化亚铜(57mg,0.3mmol),氩气置换3次,氩气保护,50℃反应过夜。反应结束后,浓缩,粗品加无水四氢呋喃(15mL),加入四丁基氟化铵(2.32g,8.88mmol),室温

反应2小时。反应结束后,浓缩,硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1-1:2),得到2-((3R)-1-(3-乙基-5-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13G)。

[0585] LC-MS, M/Z (ESI): 473.3 [M+H]⁺。

[0586] 第七步: (R)-2-(1-(3-乙基-5-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13H)的合成

[0587] ethyl (R)-2-(1-(3-ethyl-5-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-3-yl)acetate (I-13H)

[0588] 将2-((3R)-1-(3-乙基-5-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13G) (1.09g, 2.3mmol) 溶于甲醇(20ml), 加入吡啶对甲苯磺酸盐(1.16g, 4.6mmol), 50℃反应过夜。反应结束后, 浓缩, 粗品用硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1-1:2), 得(R)-2-(1-(3-乙基-5-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13H)。

[0589] LC-MS, M/Z (ESI): 389.2 [M+H]⁺。

[0590] 第八步: (R)-2-(1-(3-乙基-5-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13I)的合成

[0591] ethyl (R)-2-(1-(3-ethyl-5-(1-methyl-5-(((4-nitrophenoxy) carbonyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol

[0592] -4-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-3-yl)acetate (I-13I)

[0593] 将(R)-2-(1-(3-乙基-5-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13H) (0.82g, 2.1mmol) 溶于二氯甲烷(20ml), 加入吡啶(0.83g, 10.5mmol), 再加入4-硝基苯基碳氯化物(1.27g, 6.3mmol), 氩气保护, 室温反应2小时。反应结束后, 浓缩, 粗品用硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1-1:2), 得(R)-2-(1-(3-乙基-5-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13I)。

[0594] LC-MS, M/Z (ESI): 554.2 [M+H]⁺。

[0595] 第九步: (R)-2-(1-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-乙基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13J)的合成

[0596] ethyl (R)-2-(1-(5-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-ethylpyrazin-2-yl)piperidin-3-yl)acetate (I-13J)

[0597] 将(R)-2-(1-(3-乙基-5-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13I) (0.3g, 0.54mmol) 溶于四氢呋喃(15ml), 加入N,N-二异丙基乙胺(0.28g, 2.16mmol), 再加3,3-二氟-N-甲基环丁烷-1-胺盐酸盐(0.17g, 1.08mmol), 室温反应2小时。反应结束后, 浓缩, 粗品用硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1-1:2), 得(R)-2-(1-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-乙基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-13J)。

[0598] LC-MS, M/Z (ESI): 536.2 [M+H]⁺。

[0599] 第十步: (R)-2-(1-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-

1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-14B)的合成

[0612] ethyl(R)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((4-nitrophenoxy)carbonyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol

[0613] -4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-14B)的合成

[0614] 室温下将制备例7制备的化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(中间体G)(65.0mg,0.17mmol)加入到二氯甲烷(2mL)中,反应液冷却到0℃,氮气保护下加入吡啶(31.5mg,0.4mmol)和对硝基苯基氯甲酸酯(80.4mg,0.4mmol),然后缓慢升至室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1),得化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-14B)。

[0615] LC-MS,M/Z(ESI):553.2[M+H]⁺.

[0616] 第二步:2-((R)-1-(6-(5-(1R,S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-14C)的合成

[0617] ethyl 2-((R)-1-(6-(5-(((1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-14C)

[0618] 室温下将化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-14B)(50.0mg,0.08mmol)加入到四氢呋喃(2mL)中,然后冷却到0℃,氮气保护下加入二异丙基乙胺(31.5mg,0.24mmol)和(1R,5S,6r)-3,3-二氟-N-甲基双环[3.1.0]己烷-6-胺盐酸盐(中间体L)(24.6mg,0.16mmol),然后缓慢升至室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,粗品用乙酸乙酯(10mL)稀释,依次用饱和氯化铵(5mL)和饱和食盐水(5mL)洗涤,再经无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品化合物2-((R)-1-(6-(5-(1R,S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-14C)。

[0619] LC-MS,M/Z(ESI):561.2[M+H]⁺.

[0620] 第三步:2-((R)-1-(6-(((5-(1R,5S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-14)的合成

[0621] 2-((R)-1-(6-(5-(((1R,5S,6r)-3,3-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(I-14)

[0622] 室温下将粗品化合物2-((R)-1-(6-(5-(1R,S,6r)-3,3-二氟双环[3.1.0]己烷-6-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-14C)(50.0mg,0.08mmol)加入到四氢呋喃/甲醇/水(2mL/1mL/0.5mL)中,然后加入氢氧化锂一水合物(11.0mg,0.24mmol),室温搅拌12小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1),得化合物2-((R)-1-

滤浓缩得到粗品化合物I-15B。

[0634] LC-MS, M/Z (ESI) : 529.2 [M+H]⁺.

[0635] 第二步: (R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-15)的合成

[0636] (R)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid (I-15)

[0637] 室温下将粗品化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-15B) (80.0mg, 0.14mmol) 加入到四氢呋喃/甲醇/水(2mL/1mL/0.5mL)中, 然后加入氢氧化锂一水合物(18.0mg, 0.42mmol), 反应液于室温搅拌12小时。点板检测反应完成后, 浓缩得到粗品, 经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1), 得化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-15)。

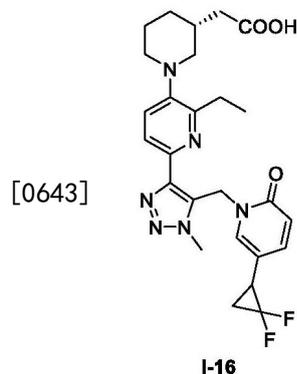
[0638] LC-MS, M/Z (ESI) : 501.6 [M+H]⁺.

[0639] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.15 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.94-2.77 (m, 5H), 2.68 (dd, 1H), 2.44 (dd, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90 (dt, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.32 (t, 3H), 1.27-1.14 (m, 2H).

[0640] 实施例16: 目标化合物I-16的制备

[0641] 2-(((3R)-1-(6-(5-((5-(2,2-二氟环丙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-16)的合成

[0642] 2-(((3R)-1-(6-(5-((5-(2,2-difluorocyclopropyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-16)



[0644] 目标化合物I-16的合成路线如下所示:

基)乙酸乙酯(I-17B)的合成

[0665] ethyl 2-((R)-1-(6-(5-((((1R,3s,5S)-6,6-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-17B)

[0666] 室温下将实施例14中制备的化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-14B)(50.0mg,0.08mmol)加入到四氢呋喃(2mL)中,反应液冷却到0℃,氮气保护下加入二异丙基乙基胺(31.5mg,0.24mmol)和制备例11制备的(1R,3s,5S)-6,6-二氟-N-甲基双环[3.1.0]己-3-胺盐酸盐(中间体K)(24.6mg,0.16mmol),然后缓慢升温到室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,粗品用乙酸乙酯(10mL)稀释,有机相用饱和氯化铵(5mL)和饱和食盐水(5mL)洗涤,有机相经干燥浓缩得到粗品化合物2-((R)-1-(6-(5-((((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-17B)。

[0667] LC-MS,M/Z(ESI):561.2[M+H]⁺.

[0668] 第二步:2-((R)-1-(6-(5-((((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-17)的合成

[0669] 2-((R)-1-(6-(5-((((1R,3s,5S)-6,6-difluorobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-17)

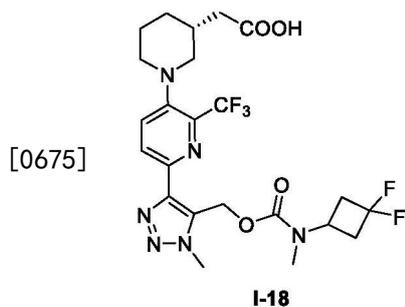
[0670] 室温下将粗品化合物2-((R)-1-(6-(5-((((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-17B)(50.0mg,0.08mmol)加入到四氢呋喃/甲醇/水(2mL/1mL/0.5mL)中,然后加入氢氧化锂一水合物(11.0mg,0.24mmol),室温搅拌12小时。点板检测反应完成后,减压浓缩得到粗品,经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1),得化合物2-((R)-1-(6-(5-((((1R,3s,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-3-基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-17)。

[0671] LC-MS,M/Z(ESI):533.2[M+H]⁺.

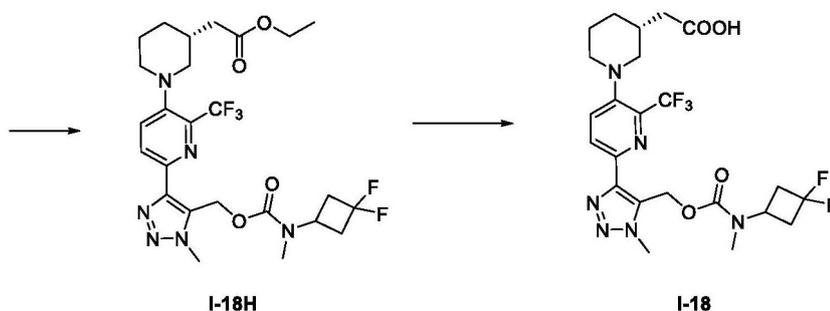
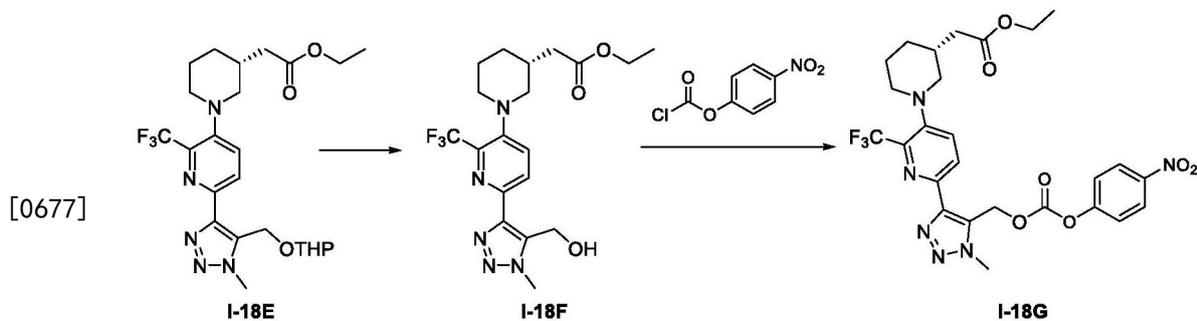
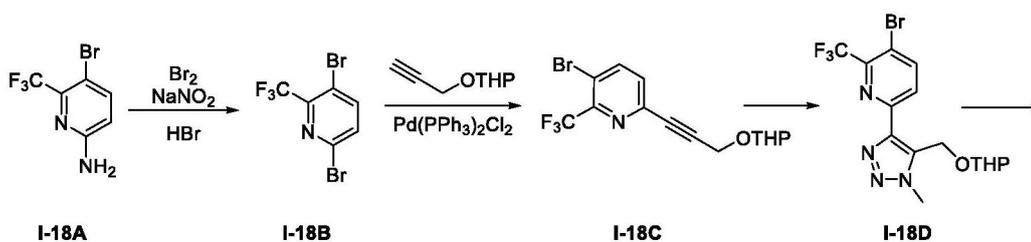
[0672] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.95(d,1H),7.35(t,1H),5.80(s,2H),4.14(s,3H),3.15(d,1H),3.01(d,1H),2.87(d,2H),2.79-2.61(m,4H),2.50-2.25(m,4H),1.99(dd,7H),1.78(d,3H),1.33(t,3H),1.22(s,1H). 实施例18:化合物I-18的制备

[0673] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-18)

[0674] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-18)



[0676] 化合物I-18合成路线如下所示:



[0678] 第一步:3,6-二溴-2-(三氟甲基)吡啶 (I-18B) 的合成

[0679] 3,6-dibromo-2-(trifluoromethyl)pyridine (I-18B)

[0680] 室温下将化合物5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (I-18A) (5.0g, 20.8mmol) 加入到 HBr 水溶液 (50mL, 40%wt) 中, 然后冷却到 0℃, 缓慢滴加液溴 (9.98g, 62.4mmol) 和亚硝酸钠 (3.59g, 52.0mmol) 的水溶液 (30mL), 然后在 0℃ 条件下搅拌 2 小时。点板检测反应完成后, 向反应液中加入乙酸乙酯 (100mL), 分液后有机相用饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 经柱层析硅胶纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 0-10%) 得到化合物 3,6-二溴-2-(三氟甲基)吡啶 (I-18B)。

[0681] LC-MS, M/Z (ESI): 304.2 [M+H]⁺.

[0682] 第二步:3-溴-6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (I-18C) 的合成 3-bromo-6-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridine (I-18C)

2-(trifluoromethyl)pyridine(I-18C)

[0683] 室温下将化合物3,6-二溴-2-(三氟甲基)吡啶(I-18B)(1.9g,6.2mmol)加入到无水乙腈(30mL)中,然后在氮气保护下加入2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氢-2H-吡喃(1.74g,12.5mmol),碘化亚铜(59.0mg,0.31mmol),三乙胺(1.88g,18.6mmol)和双三苯基磷二氯化钯(218.0mg,0.31mmol),反应液在氮气保护下于室温搅拌16小时。点板检测反应完成后,反应液浓缩得到粗品,经硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=0-10%)得到化合物3-溴-6-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶(I-18C)。

[0684] LC-MS,M/Z(ESI):364.2[M+H]⁺。

[0685] 第三步:3-溴-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶(I-18D)的合成

[0686] 3-bromo-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridine(I-18D)

[0687] 氮气保护下,室温将化合物3-溴-6-(3-(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙-1-炔-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶(I-18C)(1.1g,3.02mmol)溶于无水1,4-二氧六环(20mL),然后加入三甲基硅基甲基叠氮化物(779.2mg,6.04mmol)、碘化亚铜(30.0mg,0.15mmol)和五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钨(II)(120.0mg,0.15mmol),反应液在氮气保护下于50℃下搅拌反应16小时。反应液冷至室温,减压浓缩,得到的残留物溶于四氢呋喃(20mL)中,向混合物中加入四丁基氟化铵(2.37g,9.06mmol),室温下搅拌2小时。点板检测反应完成后,减压浓缩除去溶剂,残留油状物经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1),得到化合物3-溴-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶(I-18D)。

[0688] LC-MS,M/Z(ESI):421.2[M+H]⁺。

[0689] 第四步:2-((3R)-1-(6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18E)的合成

[0690] ethyl 2-((3R)-1-(6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-18E)

[0691] 氮气保护下,室温将化合物3-溴-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶(I-18D)(1.1g,2.6mmol)、(R)-2-(哌啶-3-基)乙酸乙酯(1.27g,3.92mmol)、碳酸铯(2.54g,7.8mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(140mg,0.3mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(270.0mg,0.3mmol)加入到无水1,4-二氧六环(30mL)中,反应液于氮气保护下加热至120℃并搅拌16小时。点板检测反应完成后,减压浓缩除去溶剂,残留物经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)纯化得到化合物2-((3R)-1-(6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18E)。

[0692] LC-MS,M/Z(ESI):512.2[M+H]⁺。

[0693] 第五步:(R)-2-(1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18F)的合成

[0694] ethyl(R)-2-(1-(6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-

2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate

[0695] 室温下将化合物2-((3R)-1-(6-(1-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18E)(740mg, 1.45mmol)加入到甲醇(10mL)中,然后加入对甲苯磺酸吡啶(1.09g, 4.35mmol),反应液加热到60℃搅拌3小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品化合物(R)-2-(1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18F)。

[0696] LC-MS, M/Z(ESI): 428.4[M+H]⁺.

[0697] 第六步: (R)-2-(1-(6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18G)的合成

[0698] ethyl(R)-2-(1-(6-(1-methyl-5-(((4-nitrophenoxy) carbonyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate (I-18G)

[0699] 室温下将化合物(R)-2-(1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18F)(550.0mg, 1.29mmol)加入到二氯甲烷(10mL)中,反应液冷却到0℃,氮气保护下加入吡啶(407.0mg, 5.15mmol)和对硝基苯基氯甲酸酯(522.6mg, 2.6mmol),反应液缓慢升温到室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,经柱层析硅胶纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1),得化合物(R)-2-(1-(6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18G)。

[0700] LC-MS, M/Z(ESI): 593.2[M+H]⁺.

[0701] 第七步: (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18H)的合成

[0702] ethyl(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-18H)

[0703] 室温下将化合物(R)-2-(1-(6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18G)(150.0mg, 0.25mmol)加入到四氢呋喃(5mL)中,反应液冷却到0℃,氮气保护下加入二异丙基乙胺(96.7mg, 0.75mmol)和3,3-二氟-N-甲基环丁烷-1-胺盐酸盐(78.5mg, 0.50mmol),然后缓慢升温到室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,粗品用乙酸乙酯(10mL)稀释,有机相依次用饱和氯化铵(5mL)和饱和食盐水(5mL)洗涤,再经无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品化合物(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18H)。

[0704] LC-MS, M/Z(ESI): 575.2[M+H]⁺.

[0705] 第八步: (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-18)的合成

[0706] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl)oxy)

carbamoyl oxy) methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate (I-19B)

[0718] 室温下将实施例18中制备的化合物(R)-2-(1-(6-(1-甲基-5-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18G) (80.0mg, 0.14mmol) 加入到四氢呋喃(2mL)中,然后冷却到0°C,氮气保护下加入二异丙基乙胺(56.0mg, 0.42mmol)和3-氟-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(50.0mg, 0.28mmol),反应液缓慢升温到室温并搅拌2小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,粗品用乙酸乙酯(10mL)稀释,有机相用饱和氯化铵(5mL)和饱和食盐水(5mL)洗涤,再经无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到粗品化合物(R)-2-(1-(6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-19B)。

[0719] LC-MS, M/Z (ESI): 569.2 [M+H]⁺.

[0720] 第二步: (R)-2-(1-(6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-19)的合成

[0721] (R)-2-(1-(6-(5-(((3-fluorobicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)(methyl)carbamoyl oxy) methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-19)

[0722] 室温下将粗品化合物(R)-2-(1-(6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-19B) (80.0mg, 0.14mmol) 加入到四氢呋喃/甲醇/水(2mL/1mL/0.5mL)中,然后加入氢氧化锂一水合物(18.0mg, 0.42mmol),然后室温搅拌12小时。点板检测反应完成后,浓缩得到粗品,经柱层析硅胶过柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1),得化合物(R)-2-(1-(6-(5-(((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-19)。

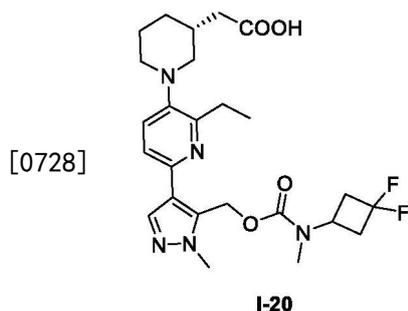
[0723] LC-MS, M/Z (ESI): 541.5 [M+H]⁺.

[0724] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.19 (d, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 4H), 2.60 (dd, 1H), 2.47-2.27 (m, 5H), 2.12 (s, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.37-1.18 (m, 3H).

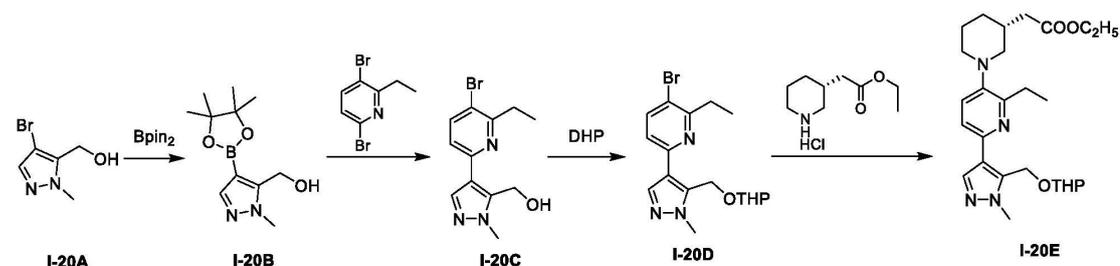
[0725] 实施例20: 目标化合物I-20的制备

[0726] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-20)

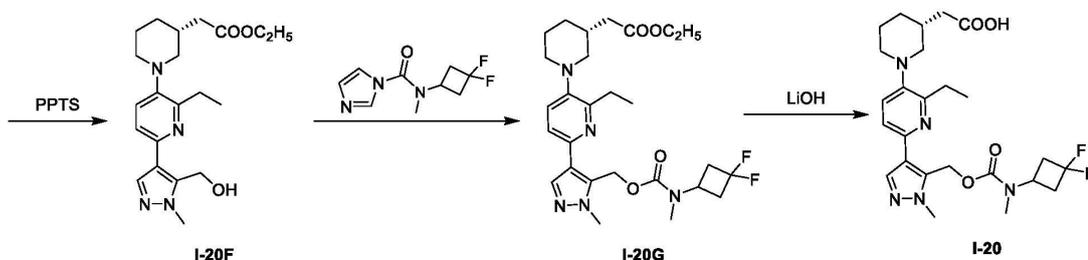
[0727] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl)carbamoyl oxy) methyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-20)



[0729] 目标化合物I-20的合成路线如下所示:



[0730]



[0731] 第一步: (1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (I-20B) 的合成

[0732] (1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)methanol (I-20B)

[0733] 把(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (I-20A) (5.0g, 26.2mmol)、醋酸钡 (588mg, 2.62mmol) 和二环己基-[2-(2,6-二甲氧苯基) 苯基] 磷烷 (2.15g, 5.23mmol) 溶解于1,4-二氧六环 (100mL) 中, 再加入三乙胺 (7.95g, 78.5mmol, 10.9mL) 和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 (20.1g, 157mmol, 22.8mL), 置换氮气三次, 反应液于75℃下搅拌1小时。反应结束后, 加水 (100mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品, 用柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 100:1至1:1), 得到化合物 (1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (I-20B)。

[0734] LC-MS, M/Z (ESI): 239.0 [M+H]⁺.

[0735] 第二步: (4-(5-溴-6-乙基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (I-20C) 的合成

[0736] (4-(5-bromo-6-ethylpyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methanol (I-20C)

[0737] 把(1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (I-20B) (258mg, 480μmol) 和3,6-二溴-2-乙基-吡啶 (4.45g, 16.80mmol) 溶解于1,4-二氧六

环(10.0mL)和水(2.0mL)中,再加入碳酸钠(2.67g,25.2mmol)和四三苯基膦钯(971mg,840 μ mol),反应温度保持80℃搅拌1小时。反应结束后,加水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(45mL)萃取,有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,得到粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1至1:1),得到化合物(4-(5-溴-6-乙基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(I-20C)。

[0738] 第三步:3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(I-20D)的合成
3-bromo-2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridine(I-20D)

[0739] 把(4-(5-溴-6-乙基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(I-20C)(800mg,2.70mmol)溶解于二氯甲烷(8.00mL)中,加入对甲苯磺酸(93.0mg,540 μ mol)和3,4-二氢-2H-吡喃(454mg,5.40mmol),氮气置换三次,反应液于25℃搅拌12小时。反应结束后加水(5mL)淬灭,用二氯甲烷(45mL)萃取,有机相用饱和食盐水(10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,得到化合物3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(I-20D)。

[0740] LC-MS,M/Z(ESI):380.0[M+H]⁺。

[0741] 第四步:2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20E)的合成

[0742] ethyl 2-((3R)-1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-20E)

[0743] 把3-溴-2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(I-20D)(320mg,841 μ mol)、2-[(3R)-3-哌啶基]醋酸乙酯(457mg,1.26mmol)和碳酸铯(823mg,2.52mmol)溶于1,4-二氧六环(5.00mL)中,加入二环己基(2',6'-二异丙氧基-[1,1'-二联苯]-3-基)膦(78.5mg,168 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(77.1mg,84.2 μ mol),反应液于氮气氛围下在100℃搅拌12小时。反应结束后加水(40mL)淬灭,用二氯甲烷(30.0mL)萃取,有机相用饱和食盐水(50.0mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,得到残留物经柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=5:1至1:1),得到粗品化合物2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20E)。

[0744] LC-MS,M/Z(ESI):471.3[M+H]⁺。

[0745] 第五步:(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-yl)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20F)的合成

[0746] ethyl(R)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-20F)

[0747] 把2-((3R)-1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20E)(250mg,531 μ mol)溶解于二氯甲烷(5.00mL)中,加入吡啶对甲苯磺酸盐(267mg,1.06mmol),65℃下搅拌12小时。反应完全后,反应液直接减压浓缩,得到残留物经柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=5:1至1:1),得到化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-yl)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20F)。

[0748] LC-MS, M/Z (ESI): 398.2 [M+H]⁺.

[0749] 第六步: (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基羰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20G)的合成

[0750] ethyl (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate (I-20G)

[0751] 把(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-yl)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20F) (145mg, 375 μ mol) 溶解于四氢呋喃(1mL)中, 0 $^{\circ}$ C加入叔丁醇钾(211mg, 1.88mmol), 25 $^{\circ}$ C下搅拌0.5小时后, 加入N-(3,3-二氟环丁基)-N-甲基-咪唑-1-甲酰胺(161mg, 751 μ mol), 25 $^{\circ}$ C下继续搅拌2小时。反应结束后加1M盐酸水溶液(40mL)淬灭, 用二氯甲烷(60.0mL)萃取, 有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品化合物(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基羰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20G)。

[0752] LC-MS, M/Z (ESI): 534.3 [M+H]⁺.

[0753] 第七步: (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-20)的合成

[0754] (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-difluorocyclobutyl)(methyl) carbamoyl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-ethylpyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-20)

[0755] 把(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基羰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-20G) (200mg, 375 μ mol) 和一水合氢氧化锂(157mg, 3.75mmol) 溶解于四氢呋喃(4mL)和水(1mL)中, 30 $^{\circ}$ C下搅拌12小时。反应完全后, 加1M盐酸水溶液(40.0mL)淬灭, 水相pH调至中性, 用乙酸乙酯(50mL)萃取, 然后用饱和食盐水(50mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用制备高效液相色谱(柱子Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 溶剂:A=水(FA), B=乙腈; 梯度:18%-48%, 10min)纯化, 得到化合物(R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基羰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-20)。

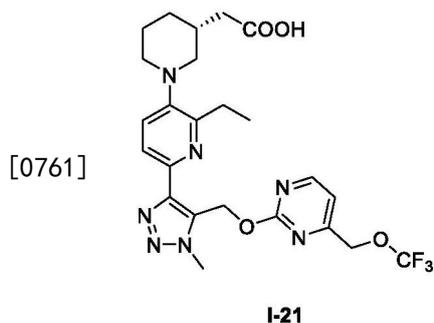
[0756] LC-MS, M/Z (ESI): 506.2 [M+H]⁺.

[0757] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.75-4.13 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.14 (d, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.85 (br s, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.46 (t, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 4H), 1.33 (t, 3H), 1.25-1.19 (m, 1H).

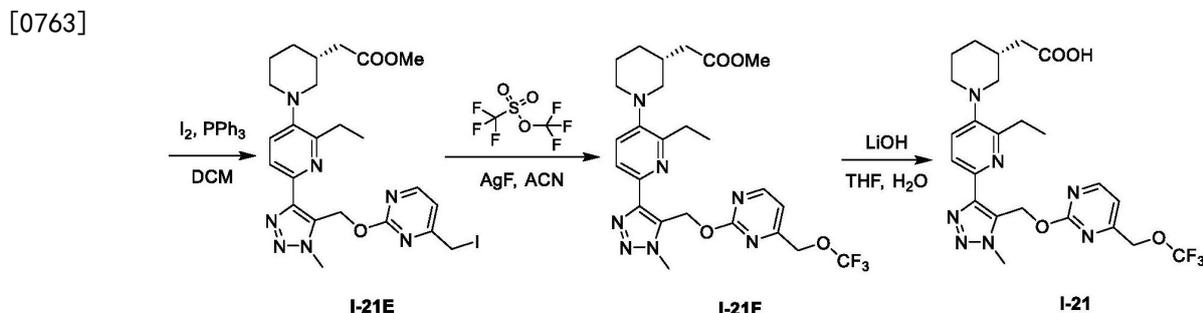
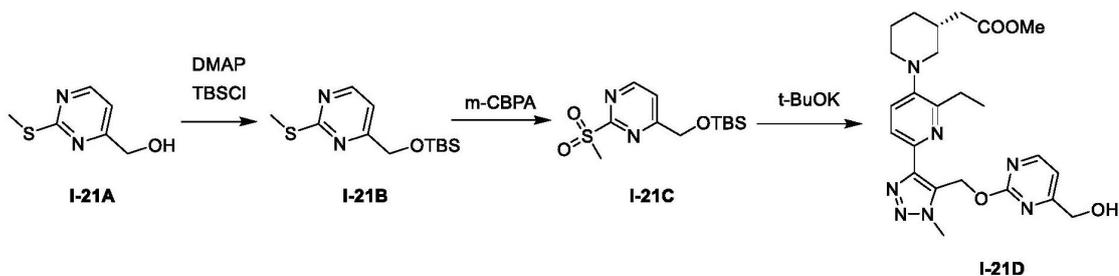
[0758] 实施例21: 目标化合物I-21的制备

[0759] (R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-((三氟甲氧基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-21)的合成

[0760] (R)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((4-((trifluoromethoxy)methyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-21)



[0762] 目标化合物I-21的合成路线如下所示:



[0764] 第一步:4-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(甲巯基)嘧啶(I-21B)的合成

[0765] 4-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-(methylthio)pyrimidine (I-21B)

[0766] 把(2-(甲巯基)嘧啶-4-基)甲醇(I-21A)(1.00g,6.40mmol)、4-二甲基氨基吡啶(156mg,1.28mmol)和咪唑(653mg,9.60mmol)溶于二氯甲烷(10.0mL)中,置换氮气三次,分批次加入叔丁基二甲基氯硅烷(1.25g,8.32mmol),反应液在25℃下搅拌2小时。反应结束后,将反应液缓慢倒入水(20mL)中,用二氯甲烷(15mL×3)萃取,有机相用食盐水(40mL)洗涤并用无水硫酸钠干燥,过滤,直接浓缩得到粗品,再经柱层析纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=100:1至5:1),得到4-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(甲巯基)嘧啶(I-21B)。

[0767] LC-MS, M/Z(ESI):271.3[M+H]⁺。

[0768] 第二步:4-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲磺酰嘧啶(I-21C)的合成

[0769] 4-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine (I-21C)

[0770] 把4-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(甲巯基)嘧啶(I-21B)(1.65g,6.10mmol)溶解于二氯甲烷(17.0mL)中,于氮气保护和0℃下分批次加入间氯过氧苯甲酸

(3.95g, 18.3mmol, 80%纯度), 加完后于室温下搅拌2小时。反应完全后, 将反应液倒入冰的饱和亚硫酸钠水溶液(10mL)中, 分液, 二氯甲烷(15mL)萃取, 再用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)洗涤。有机相干燥浓缩得到无色油状物, 经柱层析纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 100:1至3:1), 得到4-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲磺酰嘧啶(I-21C)。

[0771] LC-MS, M/Z (ESI): 303.4 [M+H]⁺.

[0772] 第三步: (R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((4-(羟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21D)的合成

[0773] Methyl-(R)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((4-(hydroxymethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-21D)

[0774] 把实施例4制备的(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-4C)(100mg, 267 μ mol)溶解于四氢呋喃(5mL)中, 于氮气保护和0 $^{\circ}$ C下加入叔丁醇钾(60.1mg, 535 μ mol), 搅拌1小时。再向反应液中加入4-(((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲磺酰嘧啶(I-21C)(121.49mg, 401.66 μ mol), 于室温搅拌1小时。反应完全后, 将反应液倒入冰的饱和氯化铵水溶液(10mL)中, 乙酸乙酯(15mL \times 3)萃取。有机相干燥浓缩得到棕色油状物, 经制备薄层硅胶板纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1:2)纯化, 得到(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((4-(羟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21D)。

[0775] LC-MS, M/Z (ESI): 482.2 [M+H]⁺.

[0776] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.27-6.21 (m, 2H), 4.72 (br d, J=2.6Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.77-3.57 (m, 3H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 3H).

[0777] 第四步: (R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((4-(碘甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21E)的合成

[0778] methyl-(R)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((4-(iodomethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-21E)

[0779] 把咪唑(28.2mg, 415 μ mol)和三苯基氧磷(65.3mg, 249 μ mol)溶解于二氯甲烷(1mL)中, 于氮气保护和0 $^{\circ}$ C下, 加入碘单质(63.2mg, 249 μ mol), 反应液搅拌0.5小时。再向其中滴加(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((4-(羟甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21E)(100mg, 207 μ mol)的四氢呋喃溶液(1mL)。反应完全后, 反应液浓缩, 粗品经制备薄层硅胶板纯化(流动相: 石油醚/乙酸乙酯(V/V) = 1:1), 得到化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((4-(碘甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21E)。

[0780] LC-MS, M/Z (ESI): 592.2 [M+H]⁺.

[0781] 第五步: (R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-(三氟甲氧基)甲基)嘧啶-2-基)

氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21F)的合成

[0782] Methyl-(R)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((4-((trifluoromethoxy)methyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-21F)

[0783] 把氟化银(27.8mg,219 μ mol)溶解于乙腈(5mL)中,于氮气保护和-20 $^{\circ}$ C下,加入三氟甲基磺酸三氟甲酯(55.3mg,253 μ mol),搅拌1小时。再向反应液中加入(R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((4-(碘甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21E)(100mg,169 μ mol)和乙腈(5mL)混合溶液。室温下反应24小时。反应完全后,直接过滤浓缩得到粗品,经制备薄层硅胶板纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯(V/V)=2:1),得到化合物(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-((三氟甲氧基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21F)。

[0784] LC-MS,M/Z(ESI):550.3[M+H]⁺.

[0785] 第六步:(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-((三氟甲氧基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-21)的合成

[0786] (R)-2-(1-(2-ethyl-6-(1-methyl-5-(((4-((trifluoromethoxy)methyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(I-21)

[0787] 把(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-((三氟甲氧基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸甲酯(I-21F)(5.00mg,9.10 μ mol)溶解于四氢呋喃(1mL)中,0 $^{\circ}$ C保护下加入氢氧化锂(2.18mg,90.9 μ mol),25 $^{\circ}$ C搅拌13小时。反应完全后,将反应液缓慢加入冰的稀盐酸水溶液中,调节pH至2,用乙酸乙酯(10mL)萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,直接浓缩得到粗品,再经制备高效液相色谱纯化(色谱柱:Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m;流动相:溶剂A=水+碳酸氢铵,B=乙腈;梯度:15%-45%,9min),得到(R)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((4-((三氟甲氧基)甲基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-21F)。

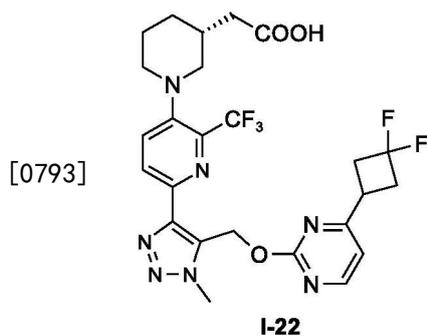
[0788] LC-MS,M/Z(ESI):536.0[M+H]⁺.

[0789] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 8.50(d,1H),7.89(d,1H),7.30(d,1H),7.05(d,1H),6.11(s,2H),4.71(s,2H),4.13(s,3H),3.73-3.57(m,1H),3.12-3.04(m,1H),2.99-2.89(m,1H),2.81-2.71(m,2H),2.66-2.55(m,1H),2.45-2.35(m,1H),2.34-2.29(m,2H),2.27-2.18(m,1H),1.89-1.82(m,1H),1.78-1.72(m,2H),1.21-1.15(m,3H)。

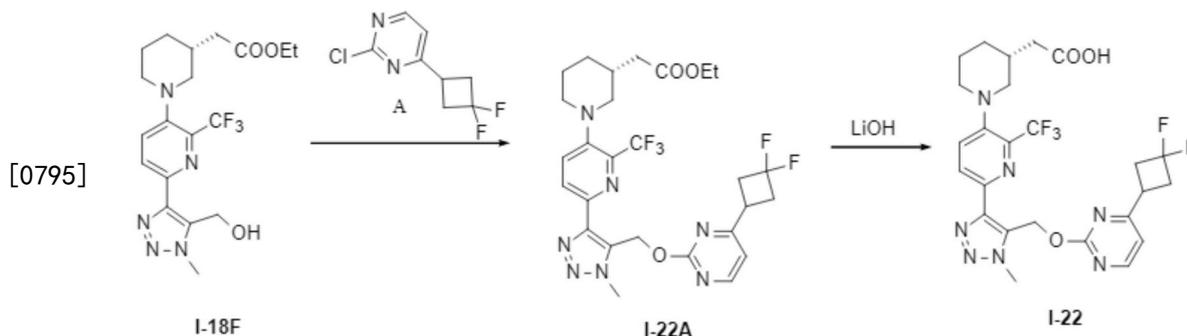
[0790] 实施例22:目标化合物I-22的制备

[0791] (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基))嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(目标化合物I-22)的合成

[0792] (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(目标化合物I-22)



[0794] 目标化合物I-22的合成路线如下所示:



[0796] 第一步:(R)-2-(1-(6-(5-((4-(3,3-二氟环丁基))嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-22A)的合成

[0797] ethyl(R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetate(I-22A)

[0798] 将实施例18中制备的化合物(R)-2-(1-(6-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-18F)(230mg,0.54mmol)、2-氯-4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶(中间体A)(164mg,0.82mmol)和活化后的4Å分子筛混合,并加入无水四氢呋喃(5mL),随后滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(1mol/L,1.1mL),反应液于室温搅拌1h.反应结束后,反应液浓缩,粗品用硅胶色谱柱纯化(二氯甲烷:甲醇(V/V)=30:1),得化合物(R)-2-(1-(6-(5-((4-(3,3-二氟环丁基))嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-22A)。

[0799] LC-MS,M/Z(ESI):596.2[M+H]⁺.

[0800] 第二步:(R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基))嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸(I-22)的合成(R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-difluorocyclobutyl)pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-3-yl)acetic acid(I-22)

[0801] 将(R)-2-(1-(6-(5-((4-(3,3-二氟环丁基))嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸乙酯(I-22A)(0.26g,0.44mmol)溶于四氢呋喃(3mL)、甲醇(3mL)和水(3mL)中,加入一水合氢氧化锂(42mg,1.76mmol),反应液置于室温反应过夜.反应结束后,加水(5mL)稀释,用稀盐酸(1mol/L)调节反应液pH至4.乙酸乙酯萃取(15mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,粗品

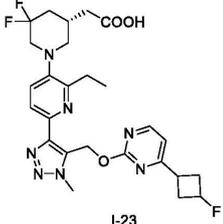
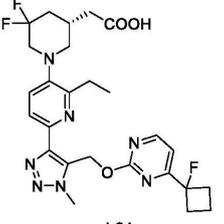
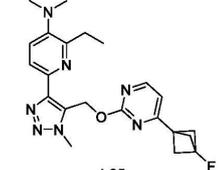
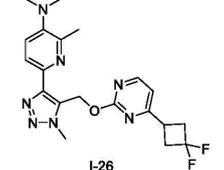
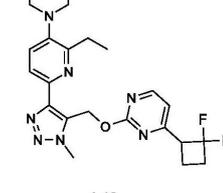
用硅胶色谱柱纯化(二氯甲烷:甲醇(V/V)=10:1),得化合物(R)-2-(1-(5-(((3,3-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-乙基吡啶-2-基)哌啶-3-基)乙酸(I-22)。

[0802] LC-MS, M/Z (ESI): 568.2 [M+H]⁺.

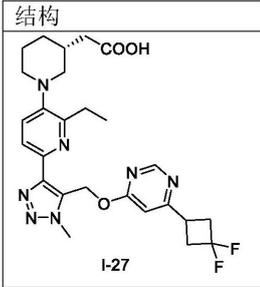
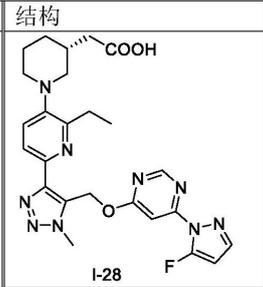
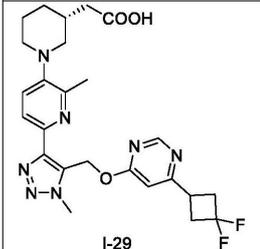
[0803] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 5H), 2.58 (dd, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 3H).

[0804] 实施例23: 目标化合物I-23 ~ I-49

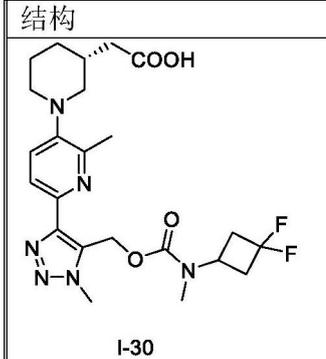
[0805] 1、化合物I-23 ~ I-26、以及化合物I-49的制备参照本发明实施例2的化合物I-2的合成,并对合成的化合物I-23 ~ I-26以及I-49进行LC-MS和核磁共振测定,结果发现均合成了目标化合物I-23 ~ I-26以及I-49,其中化合物I-23 ~ I-26以及I-49的结构式、命名和LC-MS如下表所示:

[0806]	 <p>I-23</p>	命名及 LC-MS (S)-2-(1-(2-ethyl-6-(5-(((4-(3-氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI): 546.2 [M+H] ⁺	 <p>I-24</p>	命名及 LC-MS (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((1-氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI): 546.2 [M+H] ⁺
	 <p>I-25</p>	命名及 LC-MS (S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((4-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI): 558.2 [M+H] ⁺	 <p>I-26</p>	命名及 LC-MS (S)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI): 550.2 [M+H] ⁺
[0807]	 <p>I-49</p>	命名及 LC-MS 2-((3S)-1-(6-(5-(((4-(2,2-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI): 564.2 [M+H] ⁺		

[0808] 2、化合物I-27 ~ I-29的制备参照本发明实施例1的化合物I-1的合成,并对合成的化合物I-27 ~ I-29进行LC-MS和核磁共振测定,结果发现均合成了目标化合物I-27 ~ I-29,其中化合物I-27 ~ I-29的结构式、命名和LC-MS如下表所示:

[0809]	 <p>I-27</p>	命名及 LC-MS (R)-2-(1-(6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基) 嘧啶-4-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):528.3 [M+H] ⁺	 <p>I-28</p>	命名及 LC-MS (R)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((6-(5-氟-1H-吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):522.2 [M+H] ⁺
	 <p>I-29</p>	命名及 LC-MS (R)-2-(1-(6-(5-(((6-(3,3-二氟环丁基) 嘧啶-4-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):514.2 [M+H] ⁺		

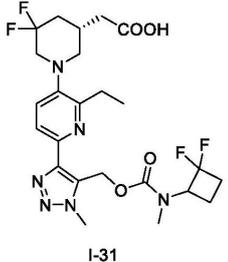
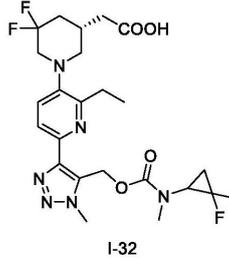
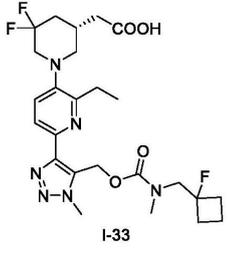
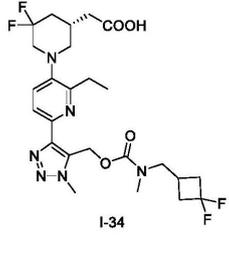
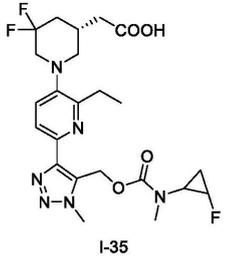
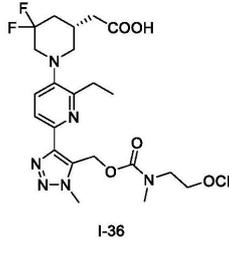
[0810] 3、化合物I-30的制备参照本发明实施例4的化合物I-4的合成,并对合成的化合物I-30进行LC-MS和核磁共振测定,结果发现均合成了目标化合物I-30,化合物I-30的结构式、命名和LC-MS如下表所示:

[0811]	 <p>I-30</p>	命名及 LC-MS (R)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丁基) (甲基) 氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):493.2 [M+H] ⁺
--------	--	--

[0812] 4、化合物I-31~I-36的制备参照本发明实施例6的化合物I-6的合成,并对合成的化合物I-31~I-36进行LC-MS和核磁共振测定,结果发现均合成了目标化合物I-31~I-36,其中化合物I-31~I-36的结构式、命名和LC-MS如下表所示:

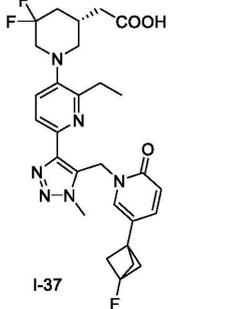
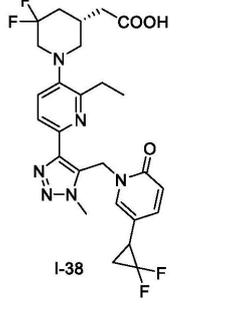
[0813]	结构	命名及 LC-MS	结构	命名及 LC-MS
--------	----	-----------	----	-----------

[0814]

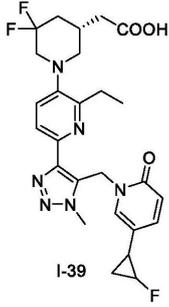
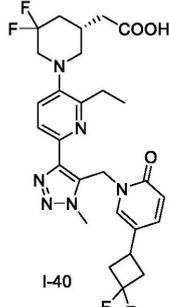
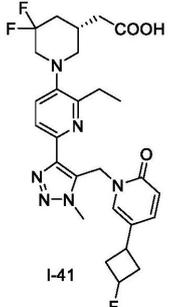
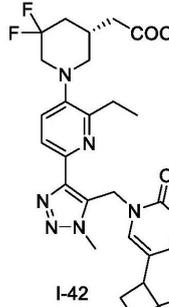
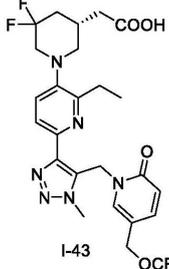
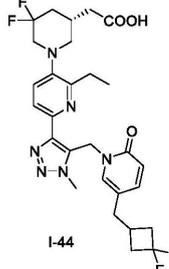
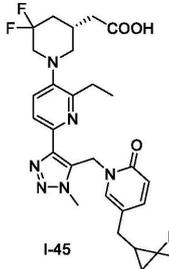
 <p>I-31</p>	<p>2-((3S)-1-(6-(5-(((2,2-二氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):543.2 [M+H]⁺</p>	 <p>I-32</p>	<p>2-((3S)-1-(6-(5-(((2,2-二氟环丙基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基哌啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):529.2 [M+H]⁺</p>
 <p>I-33</p>	<p>(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-(((1-氟环丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):539.3 [M+H]⁺</p>	 <p>I-34</p>	<p>(S)-2-(1-(6-(5-(((3,3-二氟环丙基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):557.3 [M+H]⁺</p>
 <p>I-35</p>	<p>2-((3S)-1-(2-乙基-6-(5-(((2-氟环丙基)(甲基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):511.2 [M+H]⁺</p>	 <p>I-36</p>	<p>(S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-(((甲基(2-(三氟甲氧基)乙基)氨基甲酰基)氧代)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):565.2 [M+H]⁺</p>

[0815] 5、化合物I-37~I-45的制备参照本发明实施例8的化合物I-8的合成,并对合成的化合物I-37~I-45进行LC-MS和核磁共振测定,结果发现均合成了目标化合物I-37~I-45,其中化合物I-37~I-45的结构式、命名和LC-MS如下表所示:

[0816]

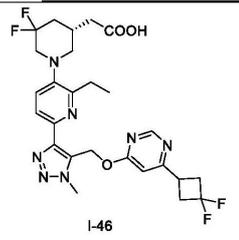
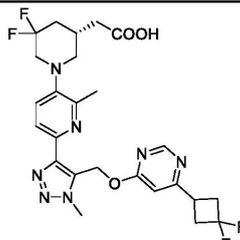
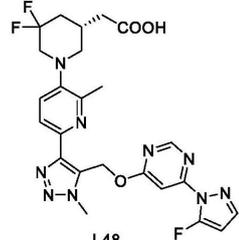
结构	命名及 LC-MS	结构	命名及 LC-MS
 <p>I-37</p>	<p>(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-((5-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):557.3 [M+H]⁺</p>	 <p>I-38</p>	<p>2-((3S)-1-(6-(5-((5-(2,2-二氟环丙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):549.2 [M+H]⁺</p>

[0817]

 <p>I-39</p>	<p>2-((3S)-1-(2-乙基-6-(5-((5-(2-氟环丙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸</p> <p>LC-MS, M/Z (ESI):531.2 [M+H]⁺</p>	 <p>I-40</p>	<p>(S)-2-(1-(6-(5-((5-(3,3-二氟环丁基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸</p> <p>LC-MS, M/Z (ESI):563.2 [M+H]⁺</p>
 <p>I-41</p>	<p>(S)-2-(1-(2-乙基-6-(5-((5-(3-氟环丁基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸</p> <p>LC-MS, M/Z (ESI):545.3 [M+H]⁺</p>	 <p>I-42</p>	<p>2-((3S)-1-(6-(5-((5-(2,2-二氟环丁基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸</p> <p>LC-MS, M/Z (ESI):563.2 [M+H]⁺</p>
 <p>I-43</p>	<p>(S)-2-(1-(2-乙基-6-(1-甲基-5-((2-氧-5-((三氟甲氧基)甲基)吡啶-1(2H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸</p> <p>LC-MS, M/Z (ESI):571.2 [M+H]⁺</p>	 <p>I-44</p>	<p>(S)-2-(1-(6-(5-((5-((3,3-二氟环丁基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸</p> <p>LC-MS, M/Z (ESI):577.3 [M+H]⁺</p>
 <p>I-45</p>	<p>2-((3S)-1-(6-(5-((5-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸</p> <p>LC-MS, M/Z (ESI):563.2 [M+H]⁺</p>		

[0818] 6、化合物I-46~I-48的制备参照本发明实施例10的化合物I-10的合成,并对合成的化合物I-46~I-48进行LC-MS和核磁共振测定,结果发现均合成了目标化合物I-46~I-48,其中化合物I-46~I-48的结构式、命名和LC-MS如下表所示:

[0819]	结构	命名及 LC-MS	结构	命名及 LC-MS
--------	----	-----------	----	-----------

[0820]	 <p>I-46</p>	<p>(S)-2-(1-(6-(5-(((6-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-4-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-乙基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):564.2 [M+H]⁺</p>	 <p>I-47</p>	<p>(S)-2-(1-(6-(5-(((6-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-4-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):550.2 [M+H]⁺</p>
	 <p>I-48</p>	<p>(S)-2-(5,5-二氟-1-(6-(5-(((6-(5-氟-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-3-基)乙酸 LC-MS, M/Z (ESI):544.2 [M+H]⁺</p>		

[0821] 生物学活性及相关性质测试例

[0822] 测试例1: LPAR1体外钙流测定试验

[0823] 化合物对LPAR1拮抗作用的测定在高表达人LPAR1的CHO稳转细胞株中进行, 该测试例对本发明的所有化合物进行了测定。具体测定步骤如下所示:

[0824] 试验前18小时, 将细胞以15,000细胞/孔的密度接种在含20 μ L DMEM/F12(1:1)培养基的384孔黑壁透明底板中, 并保持在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂中孵育18小时, 然后每孔细胞内加入20 μ L/孔染料溶液, 放回37 $^{\circ}$ C培养箱中继续避光孵育30min, 再在室温避光条件下孵育10min, 细胞内加入10 μ L/孔不同终浓度的化合物, 平衡20min, 最后向细胞中加入12.5 μ L/孔的LPA溶液(终浓度5nM), 用FLIPR检测荧光信号值。以化合物浓度为X轴, 荧光信号值为Y轴, 通过软件Prism计算化合物的拮抗作用(IC₅₀值)。

[0825] LPAR1实验钙流试验结果表明, 本发明化合物对LPAR1均具有良好的拮抗作用。本测试例中示例性地展示部分化合物的IC₅₀值, 具体如表1所示:

[0826] 表1测试化合物对LPAR1的拮抗作用

	测试化合物	IC ₅₀ (nM)
[0827]	I-1	152.5
	I-2	291.4
	I-2A	243.9
	I-3A	143.2
	I-4	133.5
	I-5	49.6
	I-6	365
	I-7	643.3
	I-9	515.2
	I-10	768
	I-11	546
	I-12	620
	I-15	597
I-17	139	
[0828]	I-18	39.1
	I-19	89.4
	I-20	236
	I-22	74.5

[0829] 测试例2:化合物对BSEP胆汁外排转运体的抑制作用测定试验

[0830] 化合物对BSEP(Bile salt export pump)胆汁外排转运体的抑制作用测试试验使用表达人源性BSEP胆汁外排转运体的囊泡(GenoMembrane)来进行,该测试例对本发明的所有化合物进行了测试。具体测定步骤如下所示:

[0831] 不同浓度的化合物与囊泡预孵育5分钟,同时设置阴性对照(NC)组和阳性对照(PC)组:NC组为囊泡与空白缓冲液37℃预孵育5分钟,PC组为阳性抑制剂与囊泡37℃预孵育5分钟。随后在分别加入ATP或AMP的条件下,与探针底物在37℃孵育5分钟。用预冷的Buffer B1(10×Buffer B1(Stopping and Washing Buffer):100mM HEPES-Tris,1000mM KNO₃,500mM蔗糖)终止试验。将试验样本转移到96孔滤板上,用真空泵抽滤,随后用0.2mL预冷的Buffer B1反复洗5次,用50μL 80%甲醇溶解滤板上的囊泡,收集后2000转离心2分钟收集滤液,重复一次,将两次的滤液合并在一起,混匀,得到大约100μL的滤液,加入含内标的预冷甲醇,于12,000rpm条件下离心5min。取上清液用于LC-MS/MS定量检测被转运的底物的含量。以化合物浓度为X轴,相对活性(% of NC,即为相对于NC的百分比)为Y轴,通过软件Prism计算化合物抑制胆汁外排转运体活性的IC₅₀值以及抑制率。

[0832] 按以下公式计算不同条件下的转运速率(活性)和相对活性:

底物主动转运速率(pmol/min/mg)=

[0833]
$$\frac{\text{底物在 ATP 驱动下的转运量} - \text{底物在 AMP 驱动下的转运量平均值 (pmol)}}{\text{孵育时间(min)} \times \text{囊泡蛋白的量 (mg)}}$$

[0834] 相对活性 (% of NC) = $\frac{\text{PC 样本或测试物样本的转运活性}}{\text{NC 样本的转运活性}} \%$;

[0835] BSEP胆汁外排转运体的抑制试验结果表明,本发明化合物对BSEP胆汁外排转运体均无明显抑制作用,无胆汁淤积毒性风险。本测试例中示例性地展示部分化合物的IC₅₀值,具体如表2所示:

[0836] 表2测试化合物对BSEP胆汁外排转运体的抑制作用

测试化合物	IC ₅₀ (μM)
I-4	>100
I-1	80
I-18	80

[0838] 测试例3:Caco-2细胞渗透性试验

[0839] 本测试例对本发明的所有化合物进行了Caco-2细胞渗透性试验,具体试验步骤如下:

[0840] 将Caco-2细胞以 1×10^5 个细胞/cm²接种到96孔Transwell板上,每4~5天更新一次培养基,直到第28天细胞形成致密的单层膜。用含100μM荧光黄的HBSS溶液验证Caco-2细胞膜层完整性。然后在Elacridar (10μM) 存在和不存在的条件下开展以下试验:在A到B组,以2μM的终浓度将化合物加入至96孔Transwell板的给药侧,接收侧则加入缓冲液,然后将板在CO₂培养箱中37°C、5%CO₂的饱和湿度条件下静置孵育2小时;孵育结束,给药侧和接收侧同时取样,将所有样品与含有内标的乙腈混合后,以3200×g离心10分钟,取上清,然后以LC-MS/MS检测化合物浓度。以同样的条件检测B到A组,最后按以下公式计算Papp (10⁻⁶cm/sec)、外排率。

[0841] 表观渗透系数 (Papp) = (接受侧体积 / (膜面积 × 孵育时间)) × (孵育结束时接受侧药物浓度) / (孵育开始时给药侧药物浓度);

[0842] 外排率 (ER) = Papp_(B-A) / Papp_(A-B)。实验结果表明,本发明化合物渗透性均较高,无明显外排,成药性好。

[0843] 测试例4:热力学溶解度试验

[0844] 本测试例对本发明的所有化合物进行了热力学溶解试验,具体试验步骤如下:

[0845] 配制pH为7.4的磷酸盐缓冲液 (PBS)、pH为6.5的FeSSIF溶液、pH为1.6的FaSSGF溶液。精确称取化合物,加入配制好的pH为7.4的磷酸盐缓冲液、pH为6.5的FeSSIF溶液和pH为1.6的FaSSGF溶液,配制成浓度为4mg/mL的溶液,以1000rpm的转速振摇1小时,然后室温孵育过夜。孵育后的溶液以12000rpm转速离心10分钟,去除未溶解的颗粒,上清液转移至新的离心管中。将上清液进行适当的稀释后,加入含内标的乙腈溶液,采用相同基质配制的标曲进行定量。

[0846] 热力学溶解度试验结果表明,本发明化合物均具有较大的热力学溶解度,成药性好。本测试例中示例性地展示部分化合物的溶解度,具体如表3所示:

[0847] 表3热力学溶解度试验结果

测试化合物	溶解度 (μg/mL)		
	FaSSGF (pH 为 1.6)	FeSSIF (pH 为 6.5)	PBS (pH 为 7.4)
I-1	793.65	846.46	845.10

[0849] 测试例5:小鼠药代动力学试验

[0850] 本测试例对本发明的所有化合物进行了小鼠药代动力学试验,具体试验步骤如下:

[0851] 小鼠药代动力学试验,使用雄性ICR小鼠,20-25g,禁食过夜。每组取3只小鼠,口服灌胃给药10mg/kg。在给药前和在给药后15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血。血液样品6800g,2-8℃离心6分钟,收集血浆,于-80℃保存。取各时间点血浆,加入3-5倍量含内标的乙腈溶液混合,涡旋混合1分钟,13000rpm/分钟和4℃条件下离心10分钟,取上清液加入3倍量水混合,取适量混合液进行LC-MS/MS分析。主要药代动力学参数用WinNonlin 7.0软件非房室模型分析。

[0852] 小鼠药代动力学试验实验结果表明,本发明化合物均表现出更优良的药代动力学性质,成药性好。测试例5:大鼠药代动力学试验

[0853] 本测试例对本发明的所有化合物进行了大鼠药代动力学试验,具体试验步骤如下:

[0854] 大鼠药代动力学试验,使用雄性SD大鼠,180-240g,禁食过夜。每组取3只大鼠,口服灌胃给药10mg/kg。在给药前和在给药后15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血。血液样品6800g,2-8℃离心6分钟,收集血浆,于-80℃保存。取各时间点血浆,加入3-5倍量含内标的乙腈溶液混合,涡旋混合1分钟,13000rpm/分钟和4℃条件下离心10分钟,取上清液加入3倍量水混合,取适量混合液进行LC-MS/MS分析。主要药代动力学参数用WinNonlin 7.0软件非房室模型分析。

[0855] 大鼠药代动力学试验实验结果表明,本发明化合物均表现出更优良的药代动力学性质,成药性好。本测试例中示例性地展示部分化合物的药代动力学试验结果,具体如表4所示:

[0856] 表4大鼠口服灌胃给药药代动力学试验结果

测试化合物	口服灌胃给药(10mg/kg)			
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
I-18	3503	0.4167	6973	5.28
I-11	8073	0.50	35543	4.43

[0857] 测试例6:犬药代动力学试验

[0859] 本测试例对本发明的所有化合物进行了犬药代动力学试验,具体试验步骤如下:

[0860] 犬药代动力学试验,使用雄性Beagle犬,8-10kg,禁食过夜。每组取3只Beagle犬,口服灌胃给药5mg/kg。取另外3只Beagle犬,静脉注射给药1mg/kg。在给药前和在给药后15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血。血液样品6800g,2-8℃离心6分钟,收集血浆,于-80℃保存。取各时间点血浆,加入3-5倍量含内标的乙腈溶液混合,涡旋混合1分钟,13000rpm/分钟和4℃条件下离心10分钟,取上清液加入3倍量水混合,取适量混合液进行LC-MS/MS分析。主要药代动力学参数用WinNonlin 7.0软件非房室模型分析。

[0861] 犬药代动力学试验实验结果表明,本发明化合物均具有更大的暴露量,成药性好。

[0862] 测试例7:博来霉素诱导的肺纤维化药效试验

[0863] 本测试例对本发明的所有化合物进行了博来霉素诱导的肺纤维化药效试验,具体

试验步骤如下:

[0864] 雄性小鼠适应性饲养1周,并体重达标后,根据动物体重随机分为对照组组、模型组和给药组,每组8只小鼠。异氟烷麻醉后:模型组和给药组肺内均匀给予50 μ L的博来霉素以建立小鼠肺纤维化模型,而对照组肺内均匀给予50 μ L生理盐水;7天后连续给药15天,给药完成后,动物经戊巴比妥钠深度麻醉,收集肺泡灌洗液(BALF),并立即放到湿冰盒暂存,用于后续指标检测;部分动物肺放入10%中性福尔马林缓冲液固定,用于制备病理组织切片;另一部分动物肺准确称取重量并记录后,置于冻存管,立即放入液氮,和收集的BALF上清一并转移至超低温-80 $^{\circ}$ C冰箱保存,用于后续检测肺泡灌洗液和肺组织羟脯氨酸水平、Collagen I表达情况等指标。

[0865] 博来霉素诱导的肺纤维化药效试验结果表明,本发明化合物均能通过拮抗LPAR1显著改善博来霉素诱导的小鼠肺纤维化症状。

[0866] 测试例8:大鼠肺纤维化药效试验

[0867] 本测试例对本发明的所有化合物进行了大鼠肺纤维化药效试验,具体试验步骤如下:

[0868] 雄性大鼠适应性饲养1周,并体重达标后,以一定剂量的博来霉素诱导IPF模型(特发性肺纤维化模型),第7天根据动物体重随机分为模型组和给药组,造模后第8天开始每天口服灌胃给药(药物为本发明的化合物),溶媒对照组给予空白溶媒,连续给药15天,给药期间,每三天称量一次体重。在给药完成后进行肺泡灌洗,对灌洗液(BALF)中炎症细胞计数,并检测灌洗液上清中的相关生物标志物;灌洗后取大鼠左肺固定,采用Masson三色染色,进行纤维化病理评分,其余肺叶冻存用于后续检测肺组织羟脯氨酸水平、Collagen I表达情况等指标。

[0869] 大鼠肺纤维化药效试验结果表明,本发明化合物均能通过拮抗LPAR1显著改善大鼠肺纤维化症状。