



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201728581 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：106102742

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/42 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/02/01

中國大陸

201610073744.5

(71)申請人：山東軒竹醫藥科技有限公司 (中國大陸) XUANZHU PHARMA CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：吳永謙 WU, FRANK (CN)

(74)代理人：陳展俊

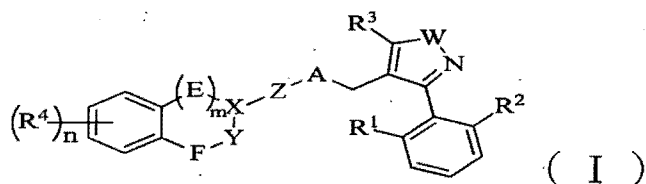
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 163 頁

(54)名稱

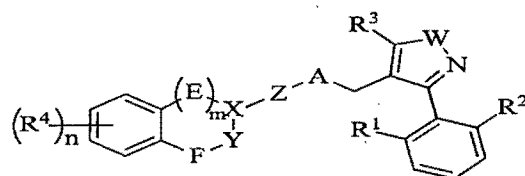
F X R 受體激動劑

(57)摘要

本發明提供下述通式(1)所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，本發明還提供上述化合物的製備方法以及在製備用於預防和/或治療非酒精性脂肪肝、原發性膽汁性肝硬化、脂質代謝紊亂、糖尿病併發症及惡性腫瘤的藥物中的用途。



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 W 、 A 、 Z 、 E 、 F 、 X 、 Y 如說明書中所定義。
特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：106102742

※ 申請日：106/01/24

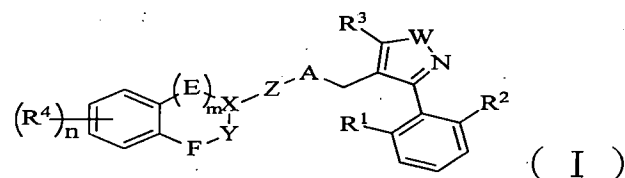
※IPC 分類：
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

FXR 受體激動劑

【中文】

本發明提供下述通式 (1) 所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，本發明還提供上述化合物的製備方法以及在製備用於預防和/或治療非酒精性脂肪肝、原發性膽汁性肝硬化、脂質代謝紊亂、糖尿病併發症及噁性腫瘤的藥物中的用途。



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 W 、 A 、 Z 、 E 、 F 、 X 、 Y 如說明書中所定義。

【英文】

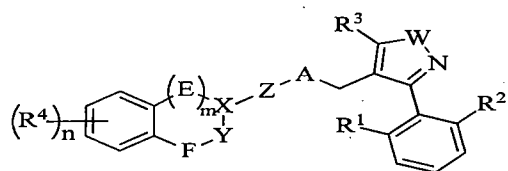
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

【無】

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

FXR 受體激動劑

【技術領域】

【0001】本發明涉及 FXR 受體激動劑、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物，含有這些化合物的藥物製劑，以及該化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物在製備治療和/或預防由 FXR 受體介導的非酒精性脂肪肝、原發性膽汁性肝硬化、脂質代謝紊亂、糖尿病併發症及癌性腫瘤等相關疾病的藥物中的用途。

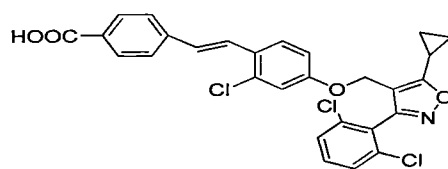
【先前技術】

【0002】FXR 受體(法尼醇 X 受體)屬於配體啟動轉錄因子核受體家族成員，具有典型的核受體結構，即胺基末端高度保守的 DNA 結合區(DBD)、羧基末端配體結合區(LBD)、胺基末端配體非依賴性轉錄啟動功能區(AF1)、羧基末端配體依賴性轉錄啟動功能區(AF2)和腳鏈區。FXR 可與視黃醇類 X 受體(RXR)形成異二聚體，當配體與 FXR 的 LBD 區域結合後，FXR 構象可發生改變，DNA 的結合區結合到靶基因啟動子的 FXR 反應元件(IR-1)上面，釋放輔抑制因數(如 NCOR)，招募了輔啟動因數，從而發揮轉錄調控作用。

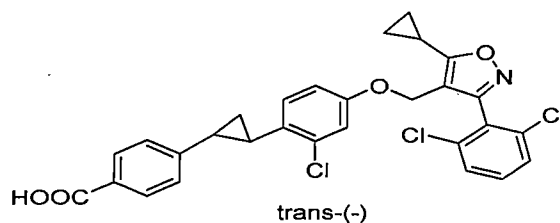
【0003】FXR 在多個器官組織中均有表達，包括脂肪組織、肝臟、胃腸道、腎臟等，其中肝臟中表達量最為豐富。

FXR 信號通路，可直接或間接調節多個下游基因的表達，如 BSEP、SHP、CYP7A1、FGFR4、OST α/β 、SREBP-1C 等基因，進而調節多種代謝途徑，如：甘油三酯、膽固醇、血糖及能量穩定性代謝膽酸的代謝，具有治療癌症、非酒精性脂肪肝、代謝紊亂、炎症等疾病的功能。通過抑制膽酸的合成、結合及轉運，調節其代謝，是體內膽酸平衡的主要調節者。

【0004】部分天然膽酸類化合物可激動 FXR 受體，如鵝去氧膽酸 (CDCA)、去氧膽酸 (DCA)、石膽酸 (LCA) 及牛磺酸和這些膽酸的甘胺酸結合物。除去天然的化合物，目前國際上研發的 FXR 激動劑可主要分為兩大類，一類是甾體類，以 Intercept 公司的奧貝膽酸為代表 (obeticholic acid, OCA)，針對非酒精性脂肪肝適應症，處於臨床 III 期；另一類是新型分子實體，早期研發的化合物如 GW4604 (WO2000/037077)，雖然具有較強的激動活性，但其對光不穩定且生物利用度較低，另外，Phenex 公司研發的 PX-104 (WO2011020615A1) 已轉讓給 Gilead 公司，目前處於臨床 II 期研究階段。



GW4064



PX-104

【0005】 但是，目前依然希望能夠開發出高效、低毒、且穩定性較好的新型 FXR 受體激動劑。

【發明內容】

【0006】 本發明的課題在於提供具有新型分子結構的化合物，其可有效激動 FXR 受體，提升 BSEP 及 SHP 基因表達水準，同時有效抑制 CYP7A1 基因的表達。另外，為了達到更好的治療效果的目的，更好的滿足市場需求，還希望能夠提供高效、低毒、且穩定性較好的 FXR 受體激動劑。

【0007】 具體而言，本發明的目的在於提供一種新型結構的 FXR 受體激動劑，其具有很好的藥效，為 FXR 受體激動劑用於治療非酒精性脂肪肝、原發性膽汁性肝硬化、脂質代謝紊亂、糖尿病併發症及噁性腫瘤提供了可能性。

【0008】 本發明的其他目的在於提供上述 FXR 受體激動劑的製備方法。

【0009】 本發明的另一目的在於提供含有上述 FXR 受體激動劑的藥物組合物和製劑。

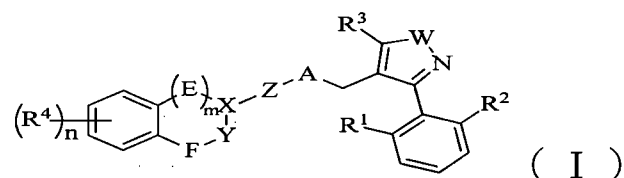
【0010】 本發明的再一目的在於提供上述 FXR 受體激動劑在製備用於預防和/或治療非酒精性脂肪肝、原發性膽汁性肝硬化、脂質代謝紊亂、糖尿病併發症及噁性腫瘤的藥物中的用途。

【0011】 本發明人為了實現上述目的持續悉心研究，結果發現下述通式（I）表示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物可有效激動 FXR 受體，從而完成了

本發明。

【0012】具體而言，本發明涉及下述技術方案：

【0013】方案 1、通式 (I) 所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：



其中，

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基羰基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基；

R^3 選自氫原子，氰基，鹵素原子，硝基，胺基，羥基，羧基，或任選被一個或多個取代基 P 取代的 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷氧基、羧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、3-8 元環烷基、3-8 元環烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元雜環基、3-8 元雜環基 C_{1-6} 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、鹵代

C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₂₋₈ 烯基或 C₂₋₈ 炔基；

R⁴ 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、羧基 C₁₋₆ 烷基、羧基氧基 C₁₋₆ 烷基、羧基胺基 C₁₋₆ 烷基、胺基 C₁₋₆ 烷基、胺基羰基 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷氧基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、羧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基胺基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯胺基羰基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二 C₁₋₆ 烷基胺基、5-8 元雜芳基或 3-8 元雜環基；

W 選自 CH₂、NH、O、S、SO、SO₂ 或 CO；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的芳基、5-8 元雜芳基、3-8 元環烷基或 3-8 元雜環基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、二 C₁₋₆ 烷基胺基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基或 C₂₋₈ 炔基；

E 選自 CH₂、NH、O、S、SO、SO₂ 或 CO；

F 選自不存在、CH₂、NH、O、S、SO、SO₂ 或 CO；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH₂、NH、O、S、SO、SO₂ 或 CO；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

m 選自 0-3 的整數；

n 選自 0-4 的整數。

【0014】 方案 2、如方案 1 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基羰基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

R^3 選自氫原子，氰基，鹵素原子，硝基，胺基，羥基，羧基，或任選被一個或多個取代基 P 取代的 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元環烷基、3-6 元環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元雜環基、3-6 元雜環基 C_{1-4} 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、羧基 C_{1-4} 烷基、羧基氧基 C_{1-4} 烷基、羧基胺基 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、胺基羰基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4}

烷氧基、羧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-4} 烷基胺基、5-6 元雜芳基或 4-7 元雜環基；

W 選自 CH_2 、NH、O、S、SO、 SO_2 或 CO；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的芳基、5-6 元雜芳基、3-6 元環烷基或 4-7 元雜環基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

E 選自 CH_2 、NH、O、S 或 CO；

F 選自不存在、 CH_2 、NH、O 或 S；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH_2 、NH、O 或 S；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

m 選自 0-2 的整數；

n 選自 0-3 的整數。

【0015】 方案 3、如方案 2 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物；

其中，

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、

二 C₁₋₄ 烷基胺基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基羰基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基；

R³ 選自氰基，任選被一個或多個取代基 P 取代的 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元環烷基、3-6 元環烷基 C₁₋₄ 烷基、3-6 元雜環基或 3-6 元雜環基 C₁₋₄ 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或鹵代 C₁₋₄ 烷氧基；

R⁴ 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、羥基 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、羧基 C₁₋₄ 烷基、羧基氧基 C₁₋₄ 烷基、羧基胺基 C₁₋₄ 烷基、胺基 C₁₋₄ 烷基、胺基羰基 C₁₋₄ 烷基、羥基 C₁₋₄ 烷氧基、鹵代 C₁₋₄ 烷氧基、羧基 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基胺基、C₁₋₄ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷基羰基胺基、C₁₋₄ 烷基磺醯基、C₁₋₄ 烷基磺醯胺基羰基、C₁₋₄ 烷基胺基磺醯基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、5-6 元雜芳基或 5-6 元雜環基；

W 選自 CH₂、NH、O、S、SO、SO₂ 或 CO；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基，含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元雜芳基，5-6 元環烷基，或含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元雜環基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或鹵代 C₁₋₄ 烷氧基；

E 選自 CH_2 、NH、O 或 CO；

F 選自不存在、 CH_2 、NH 或 O；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH_2 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

m 選自 0-2 的整數；

n 選自 0-3 的整數。

【0016】 方案 4、如方案 3 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，

R^3 選自氰基，任選被一個或多個取代基 P 取代的 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

W 選自 NH、O 或 S；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基，或者含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元雜芳基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：

苯并二氫吡咯基、苯并二氫呋喃基、苯并二氫吡喃基、
 苯并 1,3-二氧雜環戊烯基、苯并 1,4-二氧雜環己烯基、苯并
 1,3-二氧雜環己烯基、苯并四氫吡啶基、苯并二氫噁嗪基、苯
 并四氫吡嗪基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫噌啉基、
 二氫茛基、四氫萘基、四氫萘酮；

n 選自 0-3 的整數。

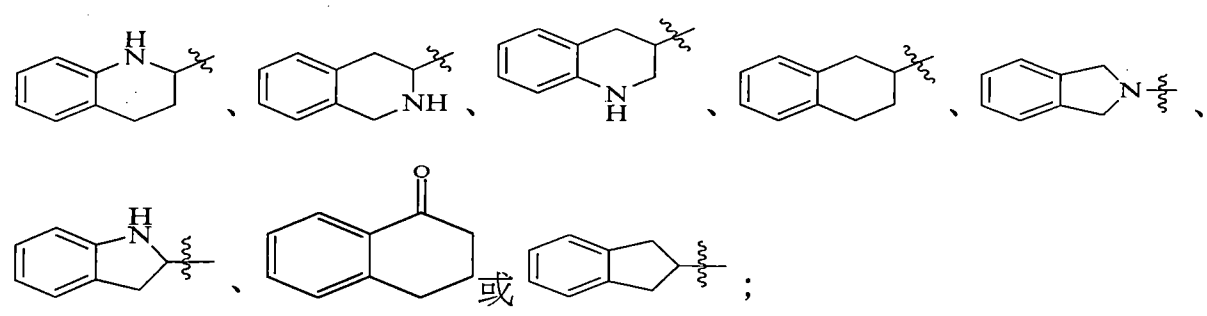
【0017】 方案 5、如方案 4 所述的化合物、其藥學上可接
 受的鹽、其酯或其立體異構物：

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、氟原子、氯原子、
 溴原子、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、丁
 基、甲氧基、甲基胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟乙基或三
 氟甲氧基；

R^3 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、
 第三丁基、三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、氰基、環丙基、
 環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊
 基甲基、環己基甲基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、
 羧基、甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基、
 乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙炔基、甲胺基、乙胺基、
 乙醯基、乙醯胺基、甲磺醯基、二甲胺基、甲基磺醯胺基羧
 基、乙基磺醯胺基羧基、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、
 三氮唑或四氮唑；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基、
 吡咯基、吡啶基、咪啶基、噻啶基、異噻啶基、噁啶基、異



n 選自 1 或 2。

【0019】 方案 7、如方案 6 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

R¹、R² 分別獨立地選自氫原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基胺基、乙醯基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R³ 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基甲基或環丁基甲基；

R⁴ 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙醯基、乙醯胺基、甲基磺醯胺基羰基、乙基磺醯胺基羰基、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 選自 NH、O 或 S；A 選自 NH、O 或 S；

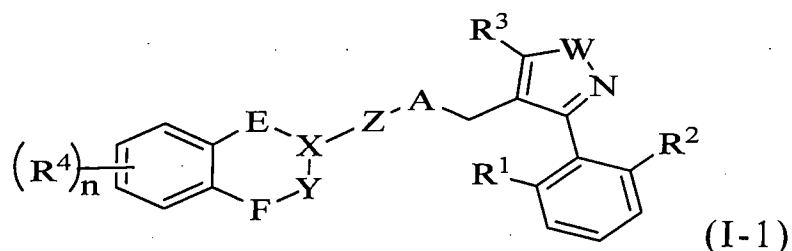
Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙胺基、

二甲胺基、三氟甲基或三氟甲氧基；

n 選自 1。

【0020】 方案 8、如方案 1 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，具有下式(I-1)的結構：



其中，

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基羰基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

R^3 選自氰基，任選被一個或多個取代基 P 取代的 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、3-6 元環烷基或 3-6 元環烷基 C_{1-4} 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、羧基 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、胺基羰基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、羧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、

二 C₁₋₄ 烷基胺基或 5-6 元雜芳基；

W 選自 CH₂、NH、O、S、SO 或 SO₂；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基或 5-6 元雜芳基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或鹵代 C₁₋₄ 烷氧基；

E 選自 CH₂、NH、O 或 CO；

F 選自不存在、CH₂、NH 或 O；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH₂、NH 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 0-3 的整數。

【0021】 方案 9、如方案 8 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，

其中，

R¹、R² 分別獨立地選自氫原子、氰基、氟原子、氯原子、溴原子、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲氧基、甲基胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟乙基或三氟甲氧基；

R³ 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丙基乙基、環丁

基甲基、環戊基甲基或環己基甲基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙炔基、甲胺基、乙胺基、乙醯基、乙醯胺基、甲磺醯基、甲基磺醯胺基羰基、乙基磺醯胺基羰基、二甲胺基、吡唑、咪唑、噁唑、異噁唑、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 選自 CH_2 、NH、O 或 S；A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基或 5-6 元雜芳基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E 選自 CH_2 、NH、O 或 CO；F 選自不存在、 CH_2 、NH 或 O；

X 選自 CH 或 N；Y 選自 CH_2 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 1 或 2。

【0022】 方案 10、如方案 9 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物；

其中，

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基胺基、乙醯基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^3 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基甲基或環丁基甲基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙醯基、乙醯胺基、甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 選自 NH、O 或 S；A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基或吡啶基，所述的取代基 Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E 選自 CH_2 、NH、O 或 CO；F 選自 CH_2 、NH 或 O；

X 選自 CH 或 N；Y 選自 CH_2 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

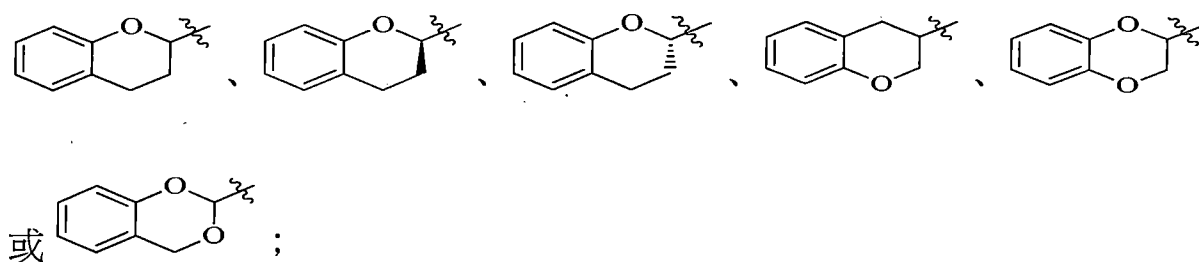
n 選自 1 或 2。

【0023】 方案 11、如方案 10 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：

苯并二氫吡喃基、苯并 1,4-二氧雜環己烯基、苯并 1,3-二氧雜環己烯基、苯并四氫吡啶基、苯并二氫噁嗪基、苯并四氫吡嗪基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫噌啉基、四

E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：



n 選自 1。

【0026】 方案 14、如方案 9 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基胺基、乙醯基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^3 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基甲基或環丁基甲基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙醯基、乙醯胺基、甲基磺醯胺基羰基、乙基磺醯胺基羰基、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 選自 NH、O 或 S；A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基或吡啶基，所述的取代基 Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝

基、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或鹵代 C₁₋₄ 烷氧基；

E 選自 CH₂、NH 或 O；F 選自不存在；

X 選自 CH 或 N；Y 選自 CH₂ 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 1 或 2。

【0027】 方案 15、如方案 14 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：其中，E、X、Y 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：

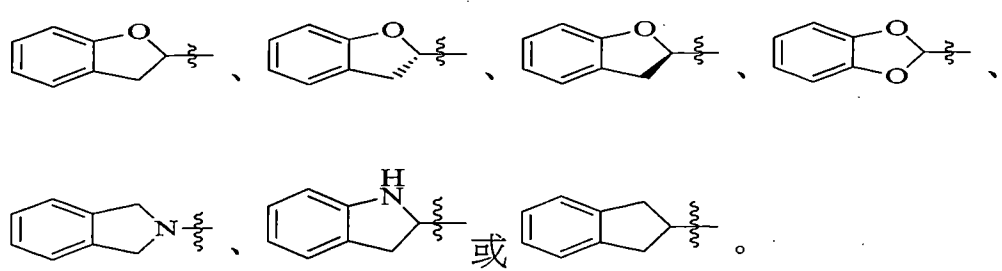
苯并二氫吡咯基、苯并二氫呋喃基、苯并 1,3-二氧雜環戊烯基或二氫茚基。

【0028】 方案 16、如方案 15 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，W 選自 O；A 選自 O；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或鹵代 C₁₋₄ 烷氧基；

E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：



【0029】 方案 17、如方案 9 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、三氟甲基或三氟甲氧基；

E 選自 CH_2 、O 或 CO；F 選自不存在、 CH_2 或 O；

X 選自 CH 或 N；Y 選自 CH_2 ；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 1 或 2。

【0030】 方案 18、如方案 17 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，E 選自 O 或 CH_2 ；F 選自不存在、 CH_2 或 O；

X 選自 CH；Y 選自 CH_2 ；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 1。

【0031】 方案 19、如方案 18 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，E 選自 O；F 選自不存在或 CH_2 ；

X 選自 CH；Y 選自 CH_2 ；

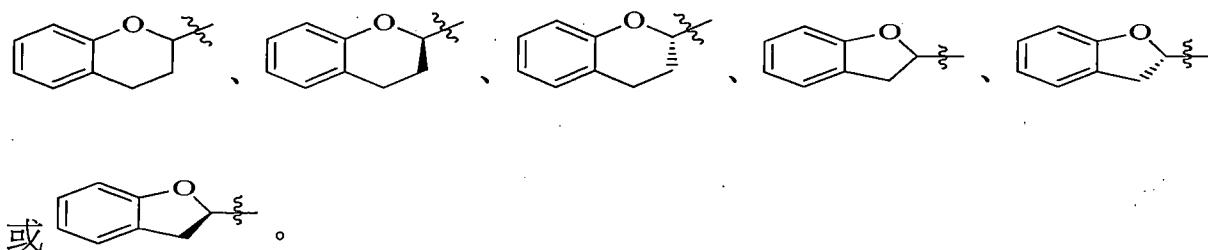
E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 1。

【0032】 方案 20、如方案 19 所述的化合物、其藥學上可

接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：



【0033】 方案 21、如方案 17 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，E 選自 CH_2 ；F 選自不存在或 CH_2 ；

X 選自 N；Y 選自 CH_2 ；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 1。

【0034】 方案 22、如方案 17 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物：

其中，E、X、Y、F 分別獨立地選自 CH_2 ；

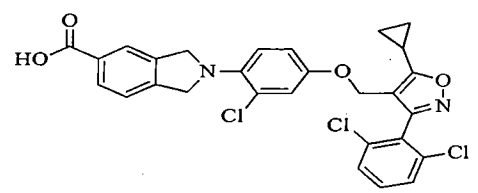
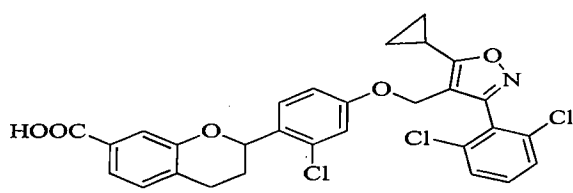
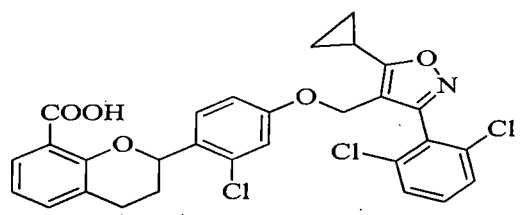
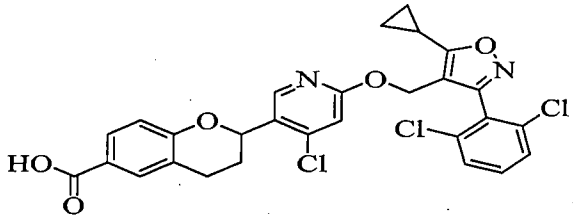
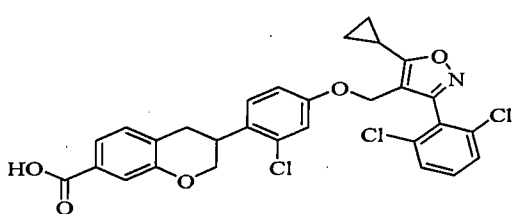
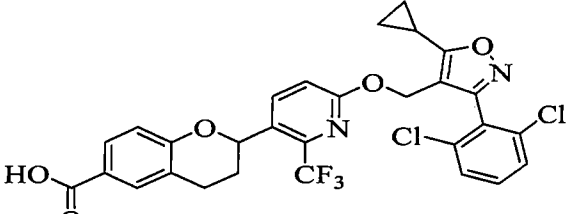
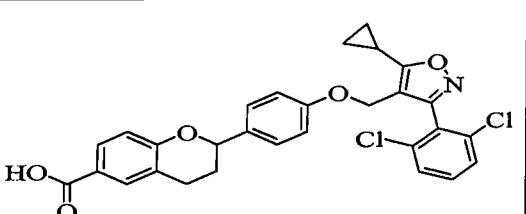
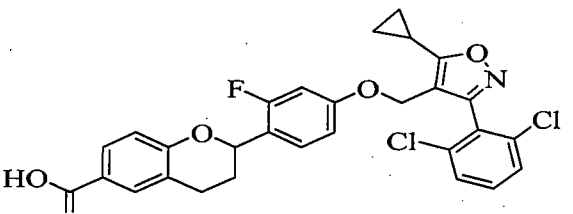
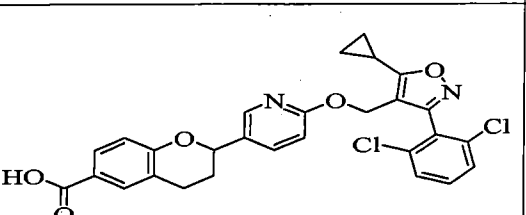
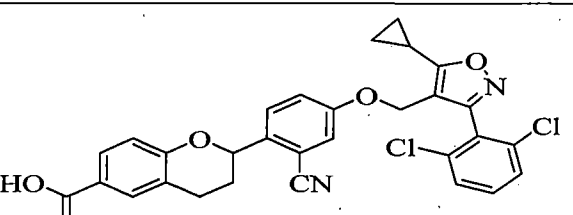
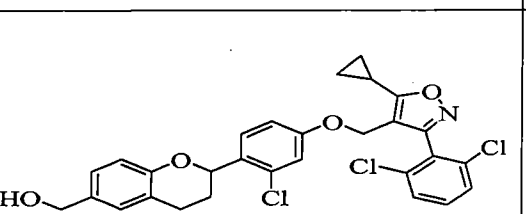
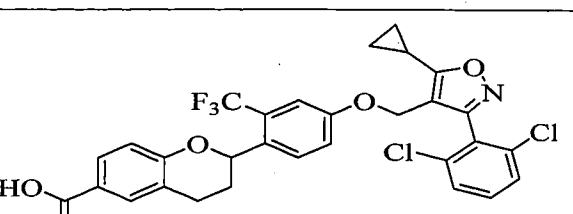
E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

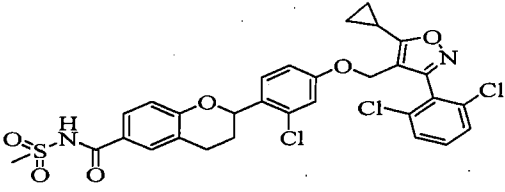
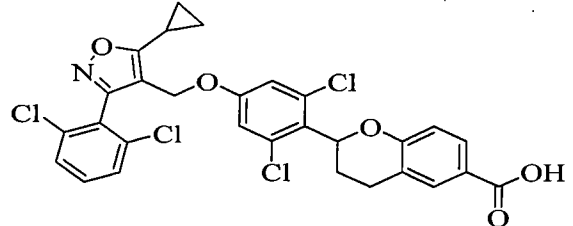
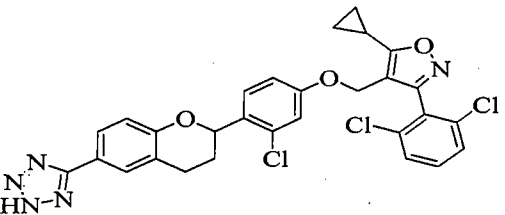
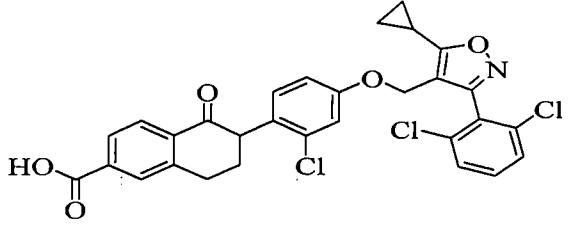
n 選自 1。

上述方案之間的基團可以任意組合，所得到的技術方案均記載於本文中。

本發明的部分化合物

編號	結構式	編號	結構式
1			
2			
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	
7		13	

編號	結構式	編號	結構式
8		14	
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	

編號	結構式	編號	結構式
20		27	
21		28	

發明詳述

【0035】 本發明所述的“鹵素原子”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子等。

【0036】 本發明所述的“C₁₋₆ 烷基”表示直鏈或支鏈的含有 1-6 個碳原子的烷基，包括例如“C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₃ 烷基”等，具體實例包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、正己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、或 1,2-二甲基丙基等。

【0037】 本發明所述的“C₁₋₄ 烷基”表示直鏈或支鏈的含有 1-4 個碳原子的烷基，包括例如“C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₃ 烷基”等，

具體實例包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、或 1,1-二甲基乙基等。

【0038】 本發明所述的“C₂₋₈ 烯基”是指含有至少一個雙鍵的碳原子數為 2-8 的直鏈或支鏈的烯基，包括例如“C₂₋₆ 烯基”、“C₂₋₄ 烯基”、“C₂₋₃ 烯基”等，具體實例包括但不限於：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、1,3-丁二烯基、2,4-戊二烯基、1,4-己二烯基、2,4-己二烯基、1,5-庚二烯基、2,5-庚二烯基、或 2,6-辛二烯基等。

【0039】 本發明所述的“C₂₋₈ 炔基”是指含有三鍵的碳原子數為 2-8 的直鏈或支鏈的炔基，其中包括例如“C₂₋₆ 炔基”、“C₂₋₄ 炔基”、“C₂₋₃ 炔基”等，具體實例包括但不限於：乙炔基、1-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、2-己炔基、3-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、

2-乙基-3-丁炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-甲基-2-己炔基、5-甲基-2-己炔基、2-甲基-3-己炔基、5-甲基-3-己炔基、2-甲基-4-己炔基、4-甲基-5-己炔基、2-辛炔基、3-辛炔基、4-辛炔基、4-甲基-2-庚炔基、5-甲基-3-庚炔基、6-甲基-3-庚炔基、2-甲基-4-庚炔基、2-甲基-5-庚炔基、或3-甲基-6-庚炔基等。

【0040】 本發明所述的“C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、二 C₁₋₆ 烷基胺基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二 C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯胺基、C₁₋₆ 烷基磺醯氧基、C₁₋₆ 烷基磺醯胺基羰基”，是指以 C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂-N-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-C(O)-、C₁₋₆ 烷基-C(O)-O-、C₁₋₆ 烷基-SO₂-、C₁₋₆ 烷基-NH-SO₂-、(C₁₋₆ 烷基)₂-N-SO₂-、C₁₋₆ 烷基-SO₂-NH-、C₁₋₆ 烷基-SO₂-O-、C₁₋₆ 烷基-SO₂-NH-C(O)-方式形成的基團，其中“C₁₋₆ 烷基”的定義如前文所述。

【0041】 本發明所述的“C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷基羰基氧基、C₁₋₄ 烷基磺醯基、C₁₋₄ 烷基胺基磺醯基、二 C₁₋₄ 烷基胺基磺醯基、C₁₋₄ 烷基磺醯胺基、C₁₋₄ 烷基磺醯氧基、C₁₋₄ 烷基磺醯胺基羰基”，是指以 C₁₋₄ 烷基-O-、C₁₋₄ 烷基-NH-、(C₁₋₄ 烷基)₂-N-、C₁₋₄ 烷基-S-、C₁₋₄ 烷基-C(O)-、C₁₋₄ 烷基-C(O)-O-、C₁₋₄ 烷基-SO₂-、C₁₋₄ 烷基-NH-SO₂-、(C₁₋₄ 烷基)₂-N-SO₂-、C₁₋₄ 烷基-SO₂-NH-、C₁₋₄ 烷基-SO₂-O-、C₁₋₄ 烷基-SO₂-NH-C(O)-方式形成的基團，其中“C₁₋₄ 烷基”的定義如前文所述。

【0042】 本發明所述的“鹵代 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、

羧基 C₁₋₆ 烷基、胺基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₆ 烷氧基、羧基 C₁₋₆ 烷氧基、羧基氧基 C₁₋₆ 烷基、羧基胺基 C₁₋₆ 烷基、胺基羰基 C₁₋₆ 烷基”，是指一至多個，例如 1~4 個、1~3 個、1~2 個鹵素原子、羥基、胺基、C₁₋₆ 烷氧基、羧基、羧基氧基、羧基胺基、胺基羰基分別取代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的氫原子所形成的基團。

【0043】 本發明所述的“鹵代 C₁₋₄ 烷基、羥基 C₁₋₄ 烷基、羧基 C₁₋₄ 烷基、胺基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷氧基、羥基 C₁₋₄ 烷氧基、羧基 C₁₋₄ 烷氧基、羧基氧基 C₁₋₄ 烷基、羧基胺基 C₁₋₄ 烷基、胺基羰基 C₁₋₄ 烷基”，是指一至多個，例如 1~4 個、1~3 個、1~2 個鹵素原子、羥基、胺基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、羧基氧基、羧基胺基、胺基羰基分別取代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基中的氫原子所形成的基團。

【0044】 本發明所述的“3-8 元環烷基 C₁₋₆ 烷基、3-8 元雜環基 C₁₋₆ 烷基”，是指 3-8 元環烷基、3-8 元雜環基”取代 C₁₋₆ 烷基中的氫原子所形成的基團。

【0045】 本發明所述的“3-6 元環烷基 C₁₋₄ 烷基、3-6 元雜環基 C₁₋₄ 烷基”，是指 3-6 元環烷基、3-6 元雜環基”取代 C₁₋₄ 烷基中的氫原子所形成的基團。

【0046】 本發明所述“芳基”是指芳香族環，例如苯基、萘基、蒽基等。

【0047】 本發明所述“5-8 元雜芳基”是指含有至少一個雜原子的不飽和的環原子數為 5~8 個的環狀基團，所述的雜原子有氮、氧和硫等，同時包括碳原子、氮原子和硫原子被

氧代的情況。包括例如“5-7 元雜芳基”、“5-6 元雜芳基”、“7-8 元雜芳基”，具體可以為“含 1~3 個 O、S 和/或 N 的 5-8 元雜芳基”、“含 1~2 個 O、S 和/或 N 的 5-8 元雜芳基”、“含 2~3 個 O、S 和/或 N 的 5-8 元雜芳基”、“含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元雜芳基”、“含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 6 元雜芳基”。具體實例包括但不僅限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、2-吡啶酮、4-吡啶酮、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、或 1,2,4,5-四嗪基等。

【0048】 “3-8 元環烷基”，是指 3-8 個碳原子的烷烴部分去除一個氫原子衍生的部分飽和或飽和的單環環狀烷基，包括例如“3-6 元環烷基”、“4-7 元環烷基”、“4-6 元環烷基”、“5-6 元環烷基”等。具體可以為“3-8 元飽和環烷基”、“3-8 元部分飽和環烷基”、“5-6 元飽和環烷基”、“5-6 元部分飽和環烷基”。3-8 元飽和環烷基包括但不限於：環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、環辛烷基、甲基環丙烷基、二甲基環丙烷基、甲基環丁烷基、二甲基環丁烷基、甲基環戊烷基、二甲基環戊烷基、甲基環己烷基、二甲基環己烷基等；3-8 元部分飽和環烷基包括但不限於：環戊烯基、1,3-環戊二烯基、環己烯基、1,4-環己二烯基、環庚烯基、1,4-環庚二烯基、或環辛烯基。

【0049】 “3-8 元雜環基”是指含有 3-8 個環原子、且含有至少一個雜原子（例如 1、2、3、4 或 5 個雜原子）的飽和或部分飽和的單環雜環化合物除去一個氫原子得到的基團。包括例如“3-7 元雜環基”、“3-6 元雜環基”、“3-5 元雜環基”、“4-7 元雜環基”、“4-6 元雜環基”、“5-6 元雜環基”、“6-7 元雜環基”、“6-8 元雜環基”等。具體可以為：“含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 3-8 元雜環基”、“含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 3-8 元飽和雜環基”、“5-6 元飽和雜環基”、“含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元雜環基”、“含 1-2 個 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元飽和雜環基”。3-8 元部分飽和單雜環基，是指含有雙鍵、雜原子的環狀基團。3-8 元飽和單雜環基，是指全部為飽和鍵的含有雜原子的環狀基團。實例包括但不僅限於：氮雜環丙烷基、2H-氮雜環丙烷基、二氮雜環丙烷基、3H-二氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,4-二氧雜環己二烯基、四氫呋喃基、二氫吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、4,5-二氫咪唑基、吡唑烷基、4,5-二氫吡唑基、2,5-二氫噻吩基、四氫噻吩基、4,5-二氫噻唑基、呋啶基、呋嗪基、嗎啉基、4,5-二氫噁唑基、4,5-二氫異噁唑基、2,3-二氫異噁唑基、2H-1,2-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,3-噻嗪基、6H-1,3-噻嗪基、2H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、3,4-二氫-2H-吡喃基、2,5-二氫噻吩基、3,4-二氫-2H-吡喃基、5,6-二氫-4H-1,3-噁嗪基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,2,3,4-四氫吡啶基、或 2,3,4,5-四氫吡啶基等。

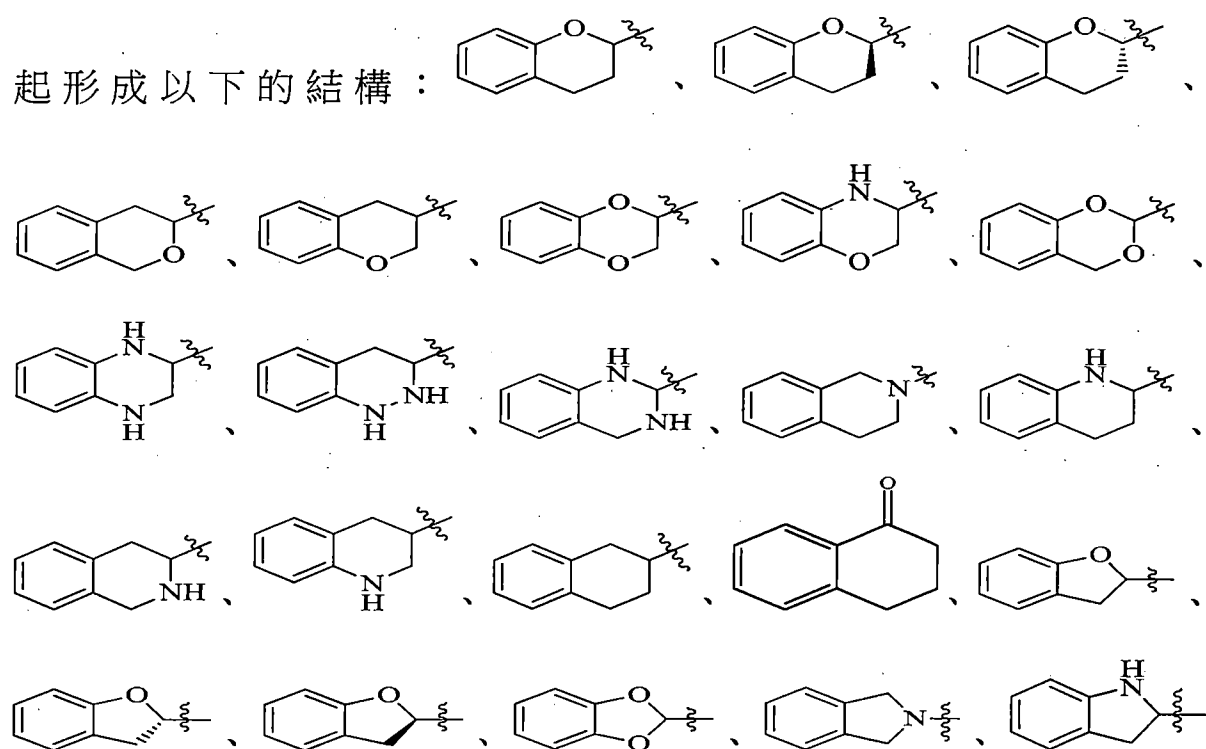
【0050】 本發明所述的“雜原子”是指 N、O、S、SO 和/或 SO₂ 等，優選 N、O、S。

【0051】 本發明所述的“部分飽和”是指環部分包括至少一個雙鍵或三鍵。

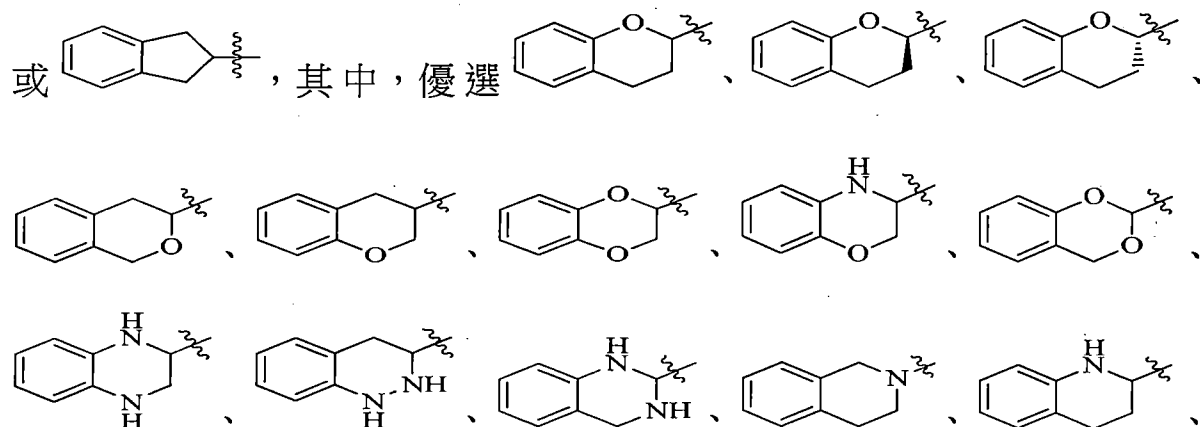
【0052】 本發明所述的“F 選自不存在”，是指 Y 直接與苯基連接。

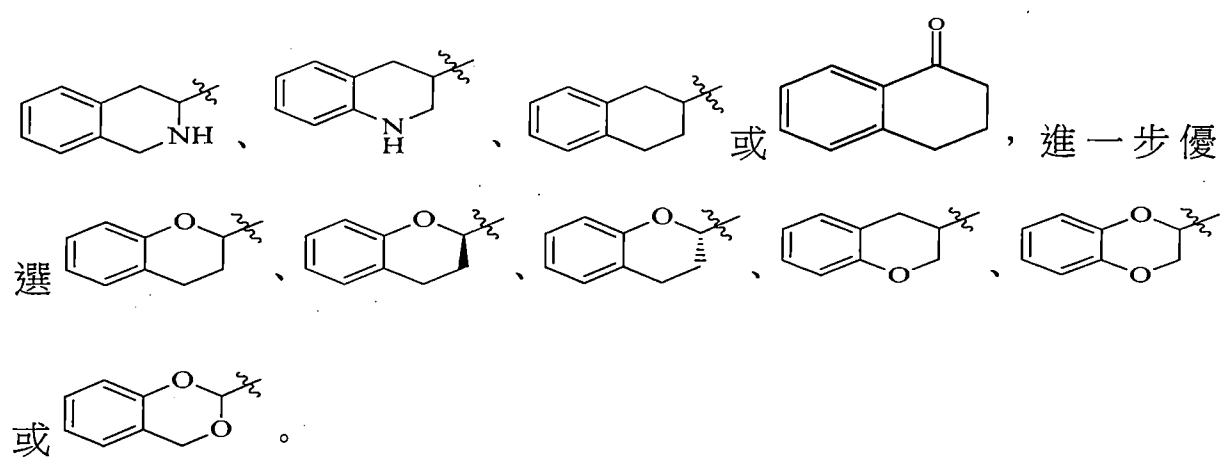
【0053】 E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環可以一

起形成以下的結構：



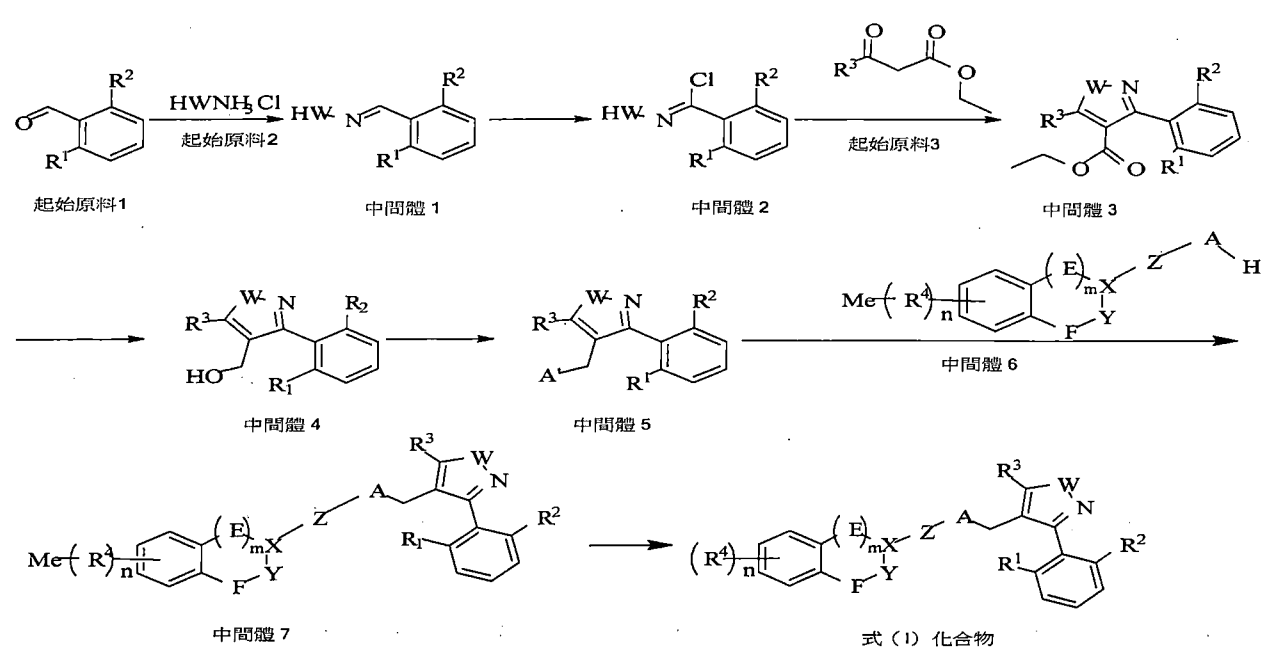
或 ，其中，優選





【0054】 另外，本發明還提供上述通式（I）表示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物的製備方法。

【0055】 具體而言，所述製備方法，其包括但不限於下述工藝路線（其中，各縮寫所代表的定義如下：DCM：二氯甲烷；DMF：N,N 二甲基甲醯胺；DMSO：二甲基亞砜；EA：乙酸乙酯；MeOH：甲醇；NBS：N-溴代丁二醯亞胺；NCS：N-氯代丁二醯亞胺；PE：石油醚；THF：四氫呋喃；DIBAL-H：二異丁基氫化鋁；Pd(dppf)Cl₂：[1,1'-雙（二苯基磷）二茂鐵]二氯化鈾）；PPTS：對甲苯磺酸吡啶鹽；DHP：3,4-二氫吡喃；TFAA：三氟乙酸酐；LiHMDS：二(三甲基矽基)胺基鋰；TBSCl：第三丁基二甲基氯矽烷；TBAF：四丁基氟化銨三水合物；DEAD：偶氮二甲酸二乙酯）：



R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 W 、 A 、 Z 、 E 、 F 、 X 、 Y 如前文所述， A' 代表氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

【0056】 具體的示例性步驟如下：

1、中間體 1 的製備

【0057】 將起原料 1 溶於有機溶劑(例如乙醇等低級醇等)中，分批緩慢加入起始原料 2，加畢，加入鹼性溶液(例如 NaOH 溶液等)，加熱到 60°C-90°C反應 5-48 小時。反應完畢，反應液減壓除去溶劑，固體用水洗滌，乾燥，得中間體 1。

2、中間體 2 的製備

【0058】 將中間體 1 溶於有機溶劑(例如 DMF 等)中，分批緩慢加入親電取代試劑(例如 N-氯代丁二醯亞胺等)，加完後，攪拌 0.2-5 小時，將反應液倒入水中。用有機溶劑(例如乙酸乙酯等)萃取，有機用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，乾燥，除去溶劑得中間體 2。

3、中間體 3 的製備

【0059】 將中間體 2 溶於有機溶劑(例如三乙胺等)中，加入起始原料 3，反應 5-20 小時。反應完畢，減壓脫除溶劑，柱色譜分離(例如 PE:EA=10:1)得中間體 3。

4、中間體 4 的製備

【0060】 將中間體 3 溶於有機溶劑(例如四氫呋喃等)中，冰浴冷卻，加入二異丁基氫化鋁(DIBAL-H)的甲苯溶液，加入完畢升溫至 20-30℃反應 5-20 小時，反應完畢，冰浴，加入飽和的鹵化劑(例如氯化銨溶液等)淬滅反應，用有機溶劑(例如乙酸乙酯等)萃取，有機相用飽和的鹵化劑(例如氯化銨溶液和氯化鈉溶液等)洗滌，乾燥，除去溶劑得中間體 4。

5、中間體 5 的製備

【0061】 將中間體 4 溶於有機溶劑(例如二氯甲烷等)中，加入三乙胺，然後加入鹵化物(例如三氯化磷，三溴化磷等)，20-40℃反應 0.5-5 小時。反應完畢後除去溶劑，柱層析分離(例如 PE:EA=10:1)得中間體 5。

6、中間體 6 的製備

【0062】 製備或購買中間體 6。

7、中間體 7 的製備

【0063】 將中間體 6 溶於有機溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、甲苯等)中，加鹼性試劑(例如碳酸鉀、碳酸銨、碘化鈉等)和中間體 5，在 0-100℃攪拌(0.5-24 小時)。加入有機溶劑(例如乙酸乙酯等)稀釋，用飽和的鹵化劑(例如氯化鈉溶液等)或水洗，乾燥，濃縮，經矽膠柱層析(例如乙酸乙酯：石油醚=1:1-10，二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得中間體 7。

8、式(I)化合物的製備

【0064】 將中間體 7 溶於有機溶劑（例如甲醇/水，四氫呋喃，甲醇，四氫呋喃/甲醇，甲醇/四氫呋喃/水等）中，加入鹼性化合物（例如一水合氫氧化鋰，氫氧化鈉等），15-60°C攪拌 8-72 小時。反應液加入水稀釋，酸性溶液（例如檸檬酸，鹽酸等）調節 pH 值至 2-7，加入有機溶劑（例如乙酸乙酯等），分液，有機相用飽和的鹵化劑（例如氯化鈉溶液等）洗，乾燥，濃縮，經純化（純化方式優選為：製備高效液相層析，矽膠柱層析等）得式（I）化合物。

【0065】 本發明式（I）所示化合物的"藥學上可接受的鹽"是指式（I）化合物中存在的酸性官能團與適當的無機或有機陽離子（鹼）形成的鹽，包括與鹼金屬或鹼土金屬形成的鹽、銨鹽，以及與含氮有機鹼形成的鹽；以及式（I）化合物中存在的鹼性官能團（例如-NH₂等）與適當的無機或有機陰離子（酸）形成的鹽，包括與無機酸、與有機羧酸。

【0066】 本發明式（I）所示化合物的"酯"是指，當式（I）化合物存在羧基時，可以與醇發生酯反應而形成的酯，當式（I）化合物存在羥基時，可以與有機酸、無機酸、有機酸鹽等發生酯化反應而形成的酯。酯在酸或鹼存在的條件下，可以發生水解反應生成相應的酸或醇。

【0067】 本發明化合物的“立體異構”分為構象和構型異構，而構型異構還分為順反異構和旋光異構。構象異構是指具有一定構型的有機物分子由於碳、碳單鍵的旋轉或扭曲而使得分子各原子或原子團在空間產生不同的排列方式的一種

立體異構現象，常見的有烷烴和環烷烴類化合物的結構，如環己烷結構中出現的椅式構象和船式構象。“立體異構物”，指當本發明化合物含有一個或多個不對稱中心，因而可作為外消旋體和外消旋混合物、單一對映異構物、非對映異構物混合物和單一非對映異構物。本發明化合物有不對稱中心，這類不對稱中心各自會獨立地產生兩個光學異構物，本發明的範圍包括所有可能的光學異構物和非對映異構物混合物和純的或部分純的化合物。本發明所述的化合物若含有烯烴雙鍵，除非特別說明，本發明包括順式異構物和反式異構物。本發明所述的化合物可以以互變異構物形式存在，其通過一個或多個雙鍵位移而具有不同的氫的連接點。

【0068】 本發明還提供一種藥物組合物，其含有上述式 (I) 所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及他們的立體異構物。特別是，本發明提供一種用於治療和/或預防 FXR 介導的疾病的藥物組合物，其含有上述式 (I) 所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及他們的立體異構物。

【0069】 本發明進一步提供包括上述式 (I) 所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及他們的立體異構物與一種或多種藥用載體和/或稀釋劑的藥物製劑，其可以製成藥學上可接受的任一劑型。以口服、腸胃外、直腸或經肺給藥等方式施用於需要這種治療的患者。用於口服給藥時，可製成傳統的固體製劑，如片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑等；也可製成口服液體製劑，如口服溶液劑、口服混懸劑、糖漿劑等。製成口服製劑時，可以加入適宜的填充劑、粘合劑、崩解劑、

潤滑劑等。用於腸胃外給藥時，可製成注射劑，包括注射液、注射用無菌粉末與注射用濃溶液。製成注射劑時，可採用現有製藥領域中的傳統方法生產，配製注射劑時，可以不加入附加劑，也可根據藥物的性質加入適宜的附加劑。用於直腸給藥時，可製成栓劑等。用於經肺給藥時，可製成吸入劑或噴霧劑等。

【0070】 本發明還提供了本發明式（I）所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物在製備用於治療和/或預防 FXR 介導的疾病及相關疾病的藥物中的應用。所述的疾病包括：（1）慢性肝內或一些形式的肝外膽汁鬱積病症，或慢性膽汁鬱積病症或急性肝內膽汁鬱積病症導致的肝纖維化，肝硬化，肝的梗阻性或慢性炎性紊亂，脂肪肝及其併發症，與酒精有關的脂肪肝及其併發症，急性肝衰竭，膽石病，和/或炎性腸道疾病，原發性膽汁性肝硬化；由於強迫脂質，特別是甘油三酯蓄積，然後促進肝纖維化啟動導致的慢性脂肪性和纖維性變性引起的病症和疾病，如非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪肝炎；脂質或脂蛋白紊亂，如動脈粥樣硬化、血脂異常、血栓。（2）I 型或 II 型糖尿病的臨床併發症，包括糖尿病性腎病、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病、及其臨床顯性長期糖尿病的其他觀察到的結果。（3）非嚔性過度增殖性疾病或過度增殖性疾病，選自：肝細胞癌、結腸腺瘤和息肉病、結腸腺癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌和其他形式的胃腸道和肝臟腫瘤性疾病。（4）血脂代謝異常性疾病包括動脈粥樣硬化、膽汁酸紊亂、良性肝內膽

汁淤積、進行性家族性肝內膽汁淤積、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、膽固醇結石、血脂異常、纖維化相關疾病、慢性肝炎、非病毒性肝炎、炎症性腸病、腸道菌群失調、肝臟移植、脂肪肝、肝硬化、肝炎、肝臟衰竭、膽汁鬱積、膽石病、非酒精性脂肪性肝病、酒精性脂肪性肝病、糖尿病、心肌梗塞、中風、血栓、癌症等。

【0071】 本發明還提供治療和/或預防 FXR 介導的疾病的方法，包括將上述式 (I) 所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物給予需要此治療的哺乳動物的步驟。

【0072】 本發明化合物具有以下優點：

(1) 本發明式 (I) 化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物具有優異的 FXR 受體激動活性，能被安全的用於治療和/或預防非酒精性脂肪肝、原發性膽汁性肝硬化、脂質代謝紊亂、糖尿病併發症及癌性腫瘤等相關疾病；

(2) 本發明式 (I) 化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物顯示出良好的生物穩定性，作用更持久，生物利用度高；

(3) 本發明式 (I) 化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯以及它們的立體異構物顯示出較低的毒性，耐藥性好，安全性高。

【0073】 以下通過生物學實驗進一步闡述本發明化合物有益效果，但不應將此理解為本發明化合物僅具有下列有益效果。

實驗例 1：本發明化合物體外生化分析

【0074】 (1)測試物：本發明化合物，其化學名稱和製備方法見各個化合物的製備實施例。

(2) 實驗方法：

【0075】 檢測化合物溶解在 100 % DMSO 中，稀釋 1000 倍後，取 160 nL，然後加入 3.84 μ L 檢測緩衝液；Target/Antibody 混合物，稀釋 2 倍後，再加入 8 μ L 溶液；加入 4.0 μ L 稀釋 4 倍的共啟動肽；在室溫孵育 60 分鐘；孵育後在螢光酶標儀檢測並分析資料。

(3) 實驗結果和結論：

表 1 本發明化合物的生化分析

測試物	化合物 1	化合物 2	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 9
EC50 (nM)	134	26.4	245	181	41.8	108	48.3

由表 1 可見，本發明化合物對 FXR 均有不同程度的激動作用，對於治療非酒精性脂肪肝、原發性膽汁性肝硬化、脂質代謝紊亂、糖尿病併發症及噁性腫瘤等相關疾病具有重要的意義，尤其是化合物 1，化合物 2，化合物 4，化合物 5，化合物 6，化合物 7，化合物 9。

實驗例 2：本發明化合物體外細胞水準的檢測

【0076】 測試物：本發明化合物，其化學名稱和製備方法見各個化合物的製備實施例。

(2) 實驗方法：

【0077】 本實驗用的是聚苯乙烯-TC 處理的微孔反應板 (康寧 Cat. #3712)。

【0078】 1000x化合物 40 nL 和 4 μL 的分析介質一起添加到實驗板上；在分析介質中加入 32 μL 的細胞稀釋到合適的細胞密度後加入到實驗板上；將 4 μL 分析介質加入到所有孔中最終的分析體積是 40 μL；將實驗板放在 37°C/5% CO₂ 加濕的培養箱中孵育 16-24 h；之後在實驗板上加入 8 μL 底物；實驗板在室溫孵育 2 h，避光；孵育後在螢光酶標儀檢測(Tecan Safire²)並分析資料。

(3) 實驗結果和結論：

表 2. 本發明化合物的 FXR 激動活性

測試物	FXR 激動活性 EC50 (nM)
UAS-bla HEK 293T 細胞	
化合物 2	5.72
化合物 4	261
化合物 9	15.2

【0079】 由表 2 可見，本發明化合物對 UAS-bla HEK 293T 細胞均有不同程度的激動作用，對於治療非酒精性脂肪肝、原發性膽汁性肝硬化、脂質代謝紊亂、糖尿病併發症及嚔性腫瘤等相關疾病具有重要的意義，尤其是化合物 2、化合物 4 和化合物 9。

實驗例 3：本發明化合物對 HepG2 細胞和人源肝細胞 BSEP，CYP7A1 和 SHP mRNA 相對表達量的影響

【0080】 測試物：本發明化合物，其化學名稱和製備方法

見各個化合物的製備實施例。

【0081】 PBS 代表磷酸鹽緩衝液。

【0082】 對照藥：PX-104，具體結構見背景技術；PX-102，為 PX-104 的消旋體。

(2) 實驗方法：

①鋪細胞，加化合物和收集細胞

【0083】 使用胰酶消化、收集細胞，測定細胞濃度；根據計數結果，重懸細胞至 7.5×10^5 cell/mL 密度；6 孔細胞培養板，每孔接種 2 mL 細胞；將培養板至於培養箱中，於 37°C ，5% CO_2 條件培養 24 小時。

【0084】 使用 DMSO 稀釋待測化合物至 12150，4050，1350，450，150，50，16.67，5.56 以及 1.85 μM ；取上一步稀釋得到的儲液 5 μL 分別加到 5 mL 培養基中。得到的工作液濃度分別為 12150，4050，1350，450，150，50，16.67，5.56，1.85 nM。對照組培養基使用等體積的 DMSO 代替儲液配製；從培養箱中取出細胞培養板，移除培養基，加入工作液和對照培養基；將培養板放回培養箱，於 37°C ，5 % CO_2 條件培養 24 小時。

【0085】 處理 24 小時後，從培養箱中取出細胞培養板，移除培養基，用預冷 (4°C) 的 PBS 潤洗細胞 3 次；每孔加入 200 μL 胰酶 (預熱至 37°C)，輕輕晃動使得胰酶均勻覆蓋板底。將培養板放回培養箱溫育直至細胞脫離板底。加入 1 mL 培養基終止消化。用移液器輕輕吹打幾次後，將孔中所有物質吸入到 1.5 mL 的 Rnase-free 的離心管中， $200 \times g$ 離心 5 分

鐘；移除上清，收集細胞樣品。

②從細胞樣品中提取和純化 RNA

【0086】 細胞裂解：準備新鮮的 RNA 裂解液（1 mL 裂解液加 10 μ L 2-巰基乙醇）；向細胞樣品加入 600 μ L 裂解液；劇烈渦旋 1-2 分鐘，使細胞完全裂解；將細胞裂解液於 12,000 $\times$ g 離心 5 分鐘；取上清轉移至 RNase-free 的 1.5 mL 離心管中。

【0087】 RNA 提取純化：添加等量的 70 % 的乙醇到細胞裂解液中；劇烈震盪離心管，充分混合，儘量分散加入乙醇後可能形成的微粒沉澱；將吸附柱置於收集管上，轉移混合物至吸附柱中。每次最多轉移 700 μ L；室溫 12,000 $\times$ g 離心 15 秒。棄掉收集管中的溶液，並將吸附柱重新放置於收集管上；將剩餘的混合物全部轉移到吸附柱中。加 700 μ L 洗脫液 I 至吸附柱中；室溫 12,000 $\times$ g 離心 15 秒。將吸附柱放置於新的收集管上；加 500 μ L 洗脫液 II 到吸附柱中；室溫 12,000 $\times$ g 離心 15 秒。棄掉收集管中的溶液，並將吸附柱重新放置於收集管上；加 500 μ L 洗脫液 II 到吸附柱中；室溫 12,000 $\times$ g 離心 1-2 分鐘，將吸附柱放置於 RNA 收集管上；加入 50 μ L RNase-free 水至吸附柱的中心位置，室溫孵育 1 分鐘；室溫 14,000 $\times$ g 離心 2 分鐘，將 RNA 洗脫至收集管中。

【0088】 測量提取的 RNA 的濃度和質量。RNA 儲存於 -80 $^{\circ}$ C。

③RNA 逆轉錄為 cDNA

【0089】 將第二步驟中提取的 RNA 在 70 $^{\circ}$ C 孵育 5 分鐘使 RNA 變性。處理後將樣品置於冰上；

【0090】 使用 RNase-free 水稀釋 RNA 樣品至 200 ng/ μ L；按照下表配製 10 μ L 的逆轉錄溶液，並和 10 μ L 變性 RNA 混合。逆轉錄反應中 RNA 的總量為 2 μ g。實驗過程中，所有試劑均放置於冰上。

試劑	體積(μ L)
10 $\times$ RT Buffer	2
25 $\times$ dNTP Mix	0.8
10 $\times$ RT Random Primer	2
MultiScribe Reverse Transcriptase	1
Total RNA	10
H ₂ O	4.2
總體積	20

【0091】 逆轉錄在 G-Storm GS1 thermal cycler PCR 熱循環儀上進行。逆轉錄過程設置如下：25 $^{\circ}$ C 10 分鐘 $\rightarrow$ 37 $^{\circ}$ C 120 分鐘 $\rightarrow$ 85 $^{\circ}$ C 5 分鐘 $\rightarrow$ 4 $^{\circ}$ C ∞ 。逆轉錄產物(cDNA)儲存於-20 $^{\circ}$ C。

④ 樣品 qPCR 實驗

【0092】 根據 qPCR 擴增效率，選擇合適的 cDNA 濃度進行樣品的 qPCR 實驗。第三步驟逆轉錄得到的 cDNA 樣品，取 10 μ L 加 60 μ L Rnase-free 水稀釋 7 倍。

【0093】 按照下表準備 80 μ L 的反應混合物，用移液器取 20 μ L 到 96 孔 PCR 反應板中，3 個重複(每個反應孔加 7 μ L 100 ng) cDNA 樣品。

試劑	體積(μl)
2×TaqMan® Universal PCR Master Mix	10
60×GAPDH TaqMan probe/primer	0.3
20×CYP7A1/SHP Taqman probe/primers (FAM-MGB)	1
cDNA template	7
Nuclease free water	1.7
總體積	20

【0094】 qPCR 在 ABI7500 即時定量 PCR 儀上進行，程式設置如下：50℃ 2 分鐘→95℃ 10 分鐘→95℃ 15 秒→60℃ 60 秒，其中 95℃ 15 秒與 60℃ 60 秒之間設置 40 個循環。

(3) 實驗結果和結論：

表 3.不同濃度的 BSEP, SHP, CYP7A1 mRNA 檢測結果

測試物	HepG2		
	BSEP (EC50 nM)	SHP (EC50 nM)	CYP7A1 (IC50 nM)
化合物 1	310.1	113	4.981

表 4. 本發明化合物處理的 HepG2 細胞中 BSEP mRNA 相對表達量的檢測結果

	測試物	PX-102	化合物 1	化合物 4
%	0.3 uM	100	93	50
%	10 uM	100	—	68

表 5. 本發明化合物處理的 HepG2 細胞中 BSEP mRNA 相對表達量的檢測結果

測試物		PX-102	化合物 2
%	0.3 uM	100	138

表 6. 本發明化合物處理的 HepG2 細胞中 BSEP mRNA 相對表達量的檢測結果

測試物		PX-102	化合物 5
%	10 uM	100	83

表 7. 本發明化合物處理的 HepG2 細胞中 BSEP mRNA 相對表達量的檢測結果

測試物		PX-102	化合物 3	化合物 6	化合物 8
%	0.3 uM	100	—	84	—
%	10 uM	100	73	—	103

表 8. 本發明化合物處理的 HepG2 細胞中 BSEP mRNA 相對表達量的檢測結果

測試物		PX-104	化合物 12
%	0.3 uM	100	102

表 9. 本發明化合物處理的 HepG2 細胞中 BSEP mRNA 相對表達量的檢測結果

測試物		PX-104	化合物 20	化合物 24
%	0.3uM	100	155	—
%	10uM	100	—	85

備註：mRNA 的相對表達量 % = 100 * [mRNA (測試物)]

/mRNA (PX-102 或 PX-104)]

【0095】 由表 3 可知，本發明化合物 1 對 BSEP(EC50nM) 和 SHP(EC50 nM)有較好的激動作用，對 CYP7A1 有較好的抑制作用；由表 4-表 9 可知，本發明化合物對 HepG2 細胞中 BSEP mRNA 有較好的表達作用，對於治療非酒精性脂肪肝具有重要的意義。

實驗例 4：本發明化合物的 Beagle 犬藥代動力學實驗

【0096】 供試品：本發明實施例化合物，自製，其化學名稱和製備方法見各化合物的製備實施例。

本發明實施例化合物供試品溶液製備：

【0097】 本發明實施例化合物靜脈注射 (iv) 給藥處方為 5% DMSO+10% PEG400+85% (28% HP-β-CD)。

【0098】 28% HP-β-CD 的配製：稱取 HP-β-CD (羥丙基 β 環糊精) 2.8 g，加入少量滅菌注射用水超音波溶解，再用滅菌注射用水定容至 10 ml，渦旋混勻即得。

【0099】 稱取本發明實施例化合物 18.10 mg，加入 1.65 ml DMSO，渦旋溶解，再加入 3.3 ml PEG400，渦旋混合，再加入 28.05 ml 28% HP-β-CD，渦旋混勻，50°C 保溫 20 分鐘，即得濃度為 0.5 mg/mL 靜脈注射給藥溶液。

【0100】 本發明實施例化合物口服給藥 (po) 處方為 0.1% 吐溫 80+2% HPC。

【0101】 0.1% 吐溫 80+2% HPC 的配製：稱取 HPC (羥丙基纖維素) 2 g，加入純化水至 100 ml，持續攪拌使溶解，再加入 0.1 ml 吐溫 80，攪拌溶解後，搖勻，即得 0.1% 吐溫 80+2%

HPC 的空白溶媒。

【0102】 精密稱定本發明實施例化合物 35.04 mg，加入 64 ml 上述溶媒，組織研磨器研磨 5 分鐘使分散均勻，研磨為細膩均勻的混懸液，即得濃度為 0.5 mg/mL 灌胃給藥混懸溶液。

實驗方法

【0103】 將供試品藥液按照下表方法進行給藥：

供試品	動物數量	性別	給藥	給藥劑量	給藥濃度	給藥體積
			途徑	(mg/kg)	(mg/ml)	(ml/kg)
實施例 3		雄	iv	0.5	0.5	1
化合物	3	雄	po	1	0.5	2

採血時間點：

iv： 藥後 0.083 h, 0.25 h ,0.5 h ,1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 48 h.

po： 藥後 0.167 h, 0.5 h ,1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 48 h, 72 h.

血漿採集：固定動物，每個時間點通過前肢靜脈採集 400 μ l 左右的血液，放置到含有 EDTA-K₂ 抗凝管中，混勻血液樣品在 4℃ 條件下 8000 轉/分鐘離心 6 分鐘分離血漿，於 -80℃ 冰箱凍存。

血漿樣品分析：

【0104】 血漿樣品分析採用蛋白沉澱法：吸取 20 μ l 血漿，加入 200 μ l 內標含 Tolbutamide (甲苯磺丁脲) 50 ng/ml 的乙腈溶液)，1000 轉/分鐘渦旋 10 分鐘，4000 轉/分鐘離心 20 分鐘，吸取上清液 100 μ l，再加入 100 μ l 水，渦旋混勻，

LC-MS/MS 分析。

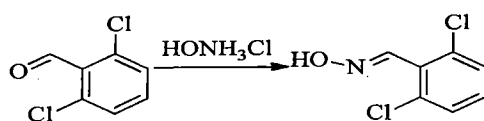
實驗結果：

【0105】 本發明實施例化合物暴露量高、半衰期較長，生物利用度在 50%以上。

【實施方式】

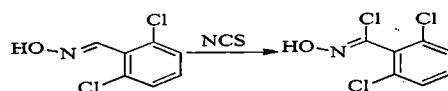
【0106】 以下通過實施例形式的具體實施方式，對本發明的上述內容作進一步的詳細說明。但不應將此理解為本發明上述主題的範圍僅限於以下實施例。凡基於本發明上述內容所實現的技術均屬於本發明的範圍。

製備例 1：(E)-2,6-二氯苯甲醛肟的製備



【0107】 將 2,6-二氯苯甲醛(25 g, 0.14 mol)溶於乙醇(200 mL)中，分批緩慢加入鹽酸羥胺(11 g, 0.16 mol)，加入完畢，加入 NaOH 溶液(6.4 g, 0.16 mol，溶於 100 mL 水)，加熱到 90°C 反應 24 小時。反應完畢，反應液減壓除去溶劑，固體用水(200 mL)洗滌，乾燥，得標題化合物 25.9 g，產率 97 %。

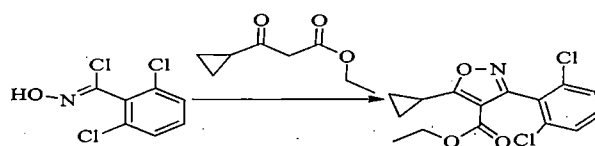
製備例 2：(Z)-2,6-二氯-N-羥基亞氨基苄基氯的製備



【0108】 將(E)-2,6-二氯苯甲醛肟(25.9 g, 0.136 mol)溶入到 DMF(300 mL)，分批緩慢加入 N-氯代丁二醯亞胺(18.2 g,

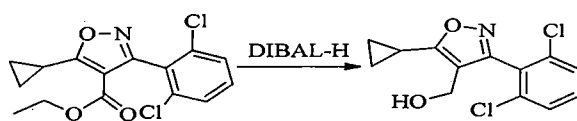
0.136 mol), 加完後, 25°C 攪拌一小時, 將反應液倒入水(500 mL)中。用乙酸乙酯(500 mL)萃取, 有機相用水(200 mL)和飽和氯化鈉溶液(200 mL)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 除去溶劑得標題化合物 28 g, 粗產物不純化, 進行下一步。

製備例 3: 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲酸乙酯的製備



【0109】 將 (Z)-2,6-二氯-N-羥基亞苄基氯(28 g, 0.125 mol)溶於三乙胺中(100 mL), 加入 3-環丙基-3-氧代丙酸乙酯(19.5 g, 0.125 mol), 25°C 反應 12 小時。反應完畢, 減壓脫除溶劑, 柱層析分離(PE: EA= 10: 1)得標題化合物 24.4 g, 兩步產率 55.1 %。

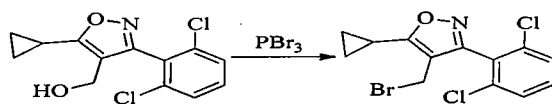
製備例 4: (5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇的製備



【0110】 將 5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲酸乙酯(20 g, 61.3 mmol)溶於四氫呋喃(300 mL)中, 冰浴冷卻, 加入二異丁基氫化鋁(DIBAL-H)的甲苯溶液(1.5 mol/L, 123 mL, 0.184 mol), 加入完畢, 升溫至 25°C 反應 12 小時, 反應完畢, 冰浴, 加入飽和氯化銨溶液(200 mL)淬滅反應, 用乙酸乙酯(500 mL)萃取, 有機相用飽和氯化銨溶液(200 mL)和飽和氯化鈉溶液(200 mL)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 除去溶劑得標題化合物

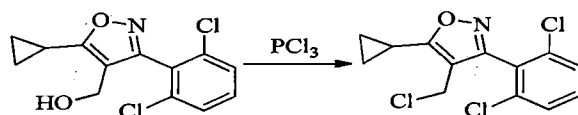
物 16 g，產率 92.0 %。

製備例 5-1：4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑的製備



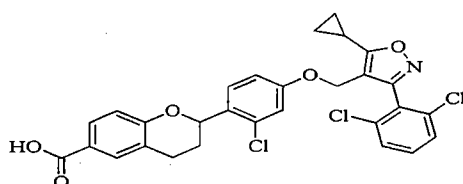
【0111】 將(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇(5.0 g, 17.6 mmol)加入到二氯甲烷(30 mL)中，加入三乙胺(1.78g, 17.6 mmol)，然後加入三溴化磷(4.77 g, 17.6 mmol)，30°C反應 2 小時。反應完畢後除去溶劑，柱層析分離(PE:EA=10:1)得標題化合物 4.3 g，產率 70.4 %。

製備例 5-2：4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑的製備

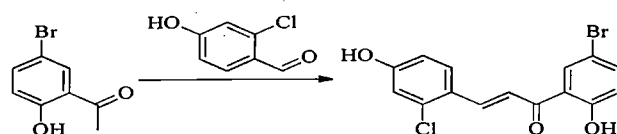


【0112】 將(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇(5.0 g, 17.6 mmol)加入到二氯甲烷(30 mL)中，加入三乙胺(1.78g, 17.6 mmol)，然後加入三氯化磷(2.42 g, 17.6 mmol)，30°C反應 2 小時。反應完畢後除去溶劑，柱層析分離(PE:EA=10: 1)得標題化合物 3.60 g，產率 67.7 %。

實施例 1 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備(化合物 1)

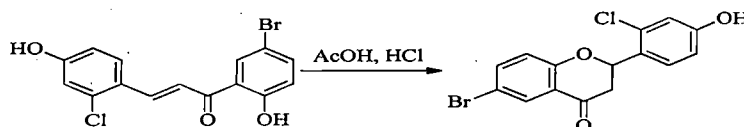


(1) (E)-1-(5-溴-2-羥基苯基)-3-(2-氯-4-羥基苯基)丙烷-2-烯-1-酮的製備



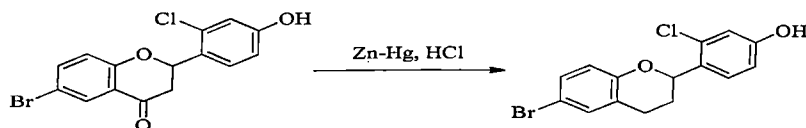
【0113】 將 1-(5-溴-2-羥基苯基)乙酮(40.7 g, 189.26 mmol)和 2-氯-4-羥基苯甲醛(30 g, 191.61 mmol)溶於乙醇(1000 mL)中，加入氫氧化鉀(42.56 g, 760 mmol)。反應液室溫攪拌 24 小時，加入冰水淬滅(5 L)，用 2 mol/L 鹽酸調節 pH 值至 2，析出固體過濾，得標題化合物(42 g 粗品)。

(2) 6-溴-2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-4-酮的製備



【0114】 將(E)-1-(5-溴-2-羥基苯基)-3-(2-氯-4-羥基苯基)丙烷-2-烯-1-酮(42 g 粗品)溶於醋酸(500 mL)，加入濃鹽酸(100 mL)，加熱至迴流反應 4 天。冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(2 L)稀釋，用飽和氯化鈉溶液洗(500 mL × 4)，無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮得標題化合物(34 g 粗品)。

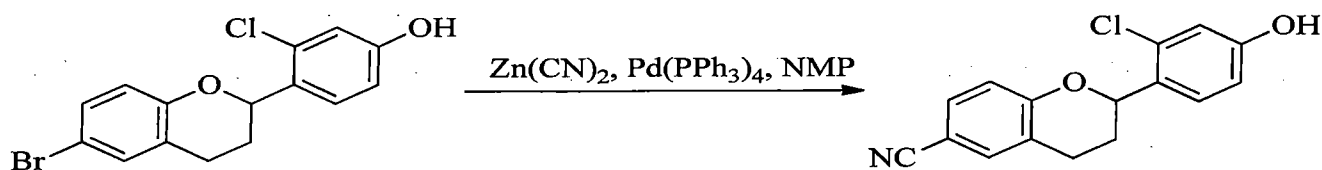
(3) 4-(6-溴-苯并二氫吡喃-2-基)-3-氯苯酚的製備



【0115】 將二氯化汞(39.4 g, 0.1449 mol)溶於 5 mol/L 鹽酸(500 mL)中，分批加入鋅粉(92.7 g, 1.449 mol)，控制溫度小於 20°C，加完後室溫攪拌 30 分鐘，倒掉液體，固體加入 5 mol/L 鹽酸(500 mL)，室溫下攪拌 5 分鐘，倒掉液體。向殘餘固體中

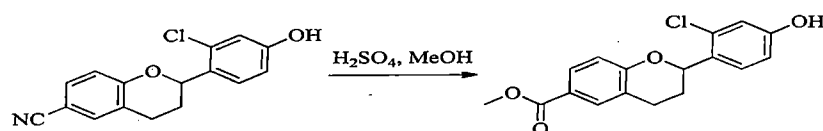
加入 5 mol/L 鹽酸(1000 mL)和 6-溴-2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-4-酮(34 g 粗品)的甲苯溶液(500 mL)，加完後加熱至 80°C 反應 4 小時，冷卻至室溫，乙酸乙酯萃取(400 mL × 2)，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚 = 1: 5)純化，得標題化合物 11 g，3 步產率 16.9 %。

(4) 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲腈的製備



【0116】 將 4-(6-溴-苯并二氫吡喃-2-基)-3-氯苯酚(11 g, 32.5 mmol)溶於 N-甲基吡咯烷酮(200 mL)中，加入氰化鋅(2 g, 17 mmol)和四(三苯基膦)鈀(1.87 g, 1.62 mmol)，氮氣保護下加熱至 110°C 反應過夜。冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用飽和氯化鈉溶液洗(200 mL × 3)，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚 = 1: 5)純化，得標題化合物 3.1 g，產率 33 %。

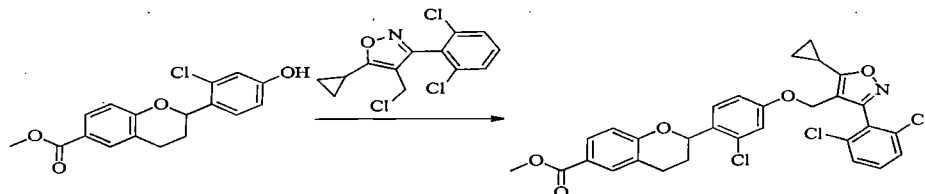
(5) 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的製備



【0117】 將 2-(2-氯-4-羥基苯基)-苯并二氫吡喃-6-甲腈(3.1 g, 10.85 mmol)溶於甲醇(100 mL)中，室溫攪拌下滴加濃硫酸(10 mL)，加完後加熱至迴流反應 4 天。降溫到室溫後加入乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用飽和氯化鈉溶液洗(200 mL × 3)，無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，粗品經矽膠柱層析(EA: PE=1: 5)

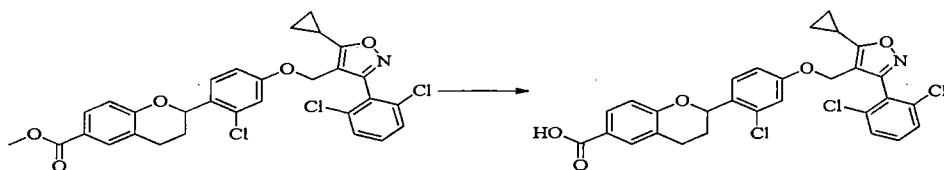
純化，得標題化合物(2 g 粗品)。

(6) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



【0118】 將 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯(2 g 粗品)溶於 N, N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，加入碘化鈉(1.89 g, 12.60 mmol)、碳酸鉀(2.61 g, 18.90 mmol)和 4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(2.27 g, 7.50 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(20 mL)，升溫至 60°C 攪拌過夜。加入乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用飽和氯化鈉溶液洗(50 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯:石油醚 = 1:5)純化，得產物(1.2 g 粗品)。

(7) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備



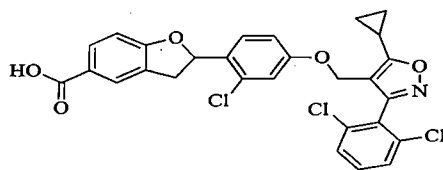
【0119】 將 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯(1.2 g, 2.00 mmol)溶於甲醇/水(100 mL/20 mL)，加入一水合氫氧化鋰(252 mg, 6.00 mmol)，室溫攪拌過夜。反應液加入水(100 mL)稀釋，檸檬酸水溶液調節 pH 值至 3，加入乙酸乙酯(500 mL)，分液，

有機相用飽和氯化鈉溶液洗(100 mL × 2)，無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，粗品經製備高效液相層析純化，得標題化合物 45 mg，3 步產率 0.73 %。

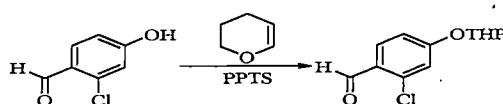
分子式： $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$ 分子量：570.85 LC-MS
(negative, m/z) : 570 (M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ: 7.82-7.77 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 4H), 6.90-6.79 (m, 3H), 4.94-4.85 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 4H).

實施例 2 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸(化合物 2)

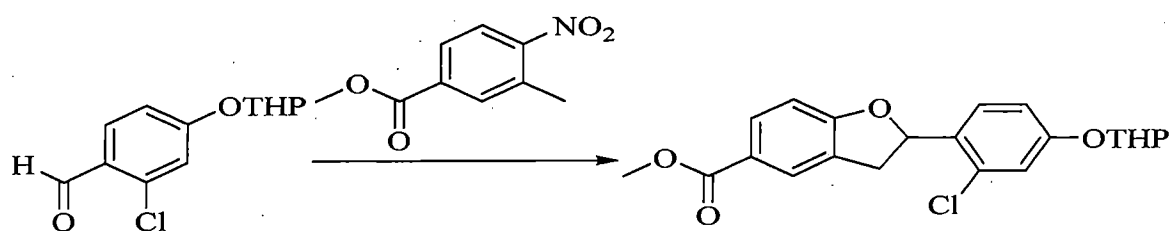


(1) 2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛的製備



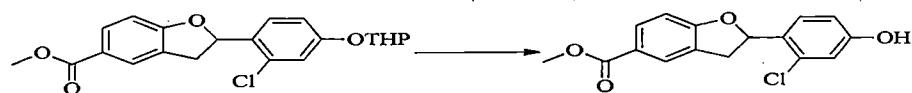
【0120】 2-氯-4-羥基苯甲醛(1.0 g, 6.38 mmol)，3,4-二氫吡喃(1.1 g, 13.1 mmol)和對甲苯磺酸吡啶鹽(0.8 g, 3.18 mmol)依次加入到二氯甲烷(100 mL)，25°C反應 4 小時，反應完畢後，濃縮，殘餘物經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)，得標題化合物 1.2 g，產率 78.1 %。

(2) 2-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸甲酯的製備



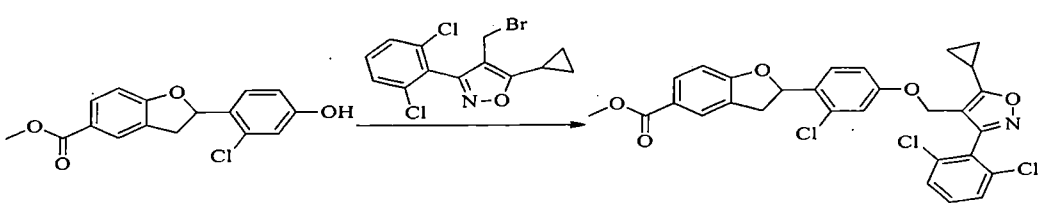
【0121】 將 2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛(1.1 g, 4.57 mmol)，3-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯(1.07 g, 5.48 mmol)，N,N-二異丙基乙胺(1.24 g, 9.6 mmol)和四丁基氟化銨(8.2 mL, 8.2 mmol, 1M 四氫呋喃溶液)依次加入到四氫呋喃(10 mL)中，80℃反應 16 小時，反應完畢後除去溶劑，殘餘物經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)，得標題化合物 1.1 g，產率 61.9 %。

(3) 2-(2-氯-4-羥基苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸甲酯的製備



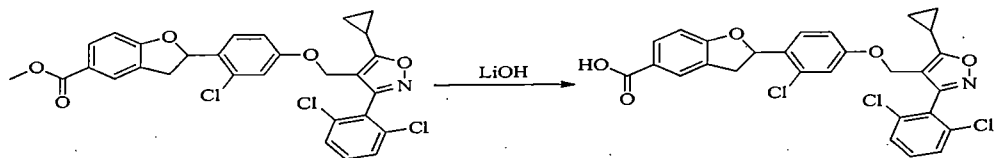
【0122】 將 2-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸甲酯(1.1 g, 2.83 mmol)和對甲苯磺酸(0.2 g, 1.16 mmol)加入到甲醇(20 mL)中，25℃反應 2 小時，反應完畢後，除去溶劑，殘餘物經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得標題化合物 0.54 g，產率 62.6 %。

(4) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸甲酯的製備



【0123】 製備過程參照實施例 1，反應步驟(6)。

(5) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸的製備

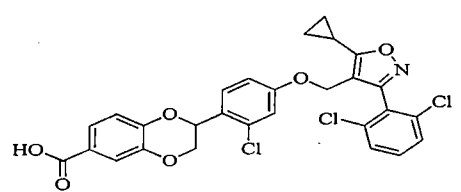


【0124】 製備過程參照實施例 1，反應步驟(7)。

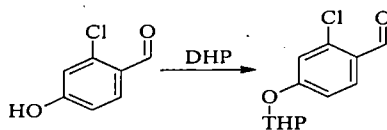
分子式：C₂₈H₂₀Cl₃NO₅ 分子量：556.8 LC-MS
(m/z): 556.2 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.90 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.06 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.32 (t, J=6.0 Hz, 1H), 1.18-1.21 (m, 4H).

實施例 3 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸的製備(化合物 3)

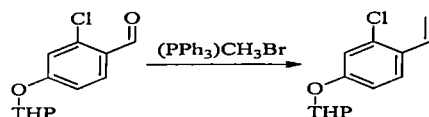


(1) 2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛的製備



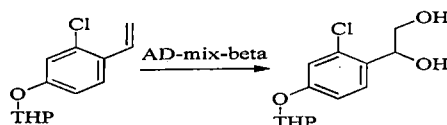
【0125】 將 2-氯-4-羥基苯甲醛 (2 g, 12.77 mmol) 和 3,4-二氫吡喃 (1.5 g, 17.83 mmol) 加至二氯甲烷 (50 mL) 中，加入對甲苯磺酸吡啶鹽 (0.3 g, 1.19 mmol)，25°C 攪拌反應 6 小時。將反應液濃縮，所得粗品用矽膠柱層析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1) 純化，即得標題化合物 2.6 g，產率 83.9 %。

(2) 2-(3-氯-4-乙基苯氧基)四氫-2H-吡喃的製備



【0126】 將甲基三苯基溴化磷 (4 g, 11.17 mmol) 和第三丁醇鉀 (1.5 g, 13.37 mmol) 加至四氫呋喃 (80 mL) 中，氮氣保護下冷卻至 0°C，加入 2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛 (2.5 g, 10.4 mmol) 的四氫呋喃 (20 mL) 溶液，25°C 攪拌反應 3 小時。加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL)，分液，水相用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得粗品用矽膠柱層析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1) 純化，即得標題化合物 2 g，產率 80.6 %。

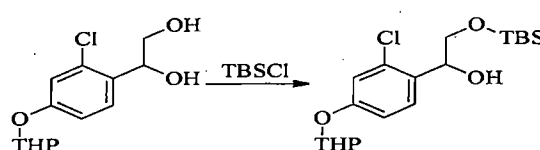
(3) 1-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙烷-1,2-二醇的製備



【0127】 將 2-(3-氯-4-乙基苯氧基)四氫-2H-吡喃 (1.6 g, 6.7 mmol) 溶於第三丁醇 (20 mL) 和水 (20 mL) 混合溶劑中，冷

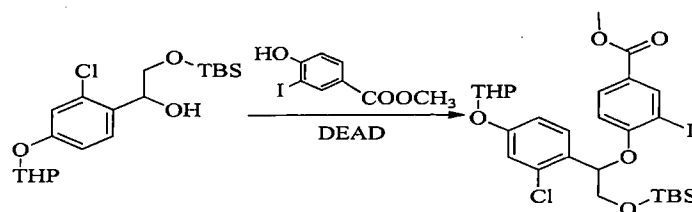
卻至 0°C，加入 AD-mix-beta (2 g)，25°C 攪拌反應 6 小時。加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)，分液，水相用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得粗品用矽膠柱層析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 純化，即得標題化合物 1.2 g，產率 65.7 %。

(4) 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙醇的製備



【0128】 將 1-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙醇-1,2-二醇 (1 g, 3.67 mmol) 和咪唑 (0.5 g, 7.34 mmol) 溶於二氯甲烷 (20 mL) 中，加入第三丁基二甲基氯矽烷 (0.7 g, 4.64 mmol)，25°C 攪拌反應 16 小時。將反應液濃縮，所得粗品用矽膠柱層析 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 純化，即得標題化合物 1.2 g，產率 84.7 %。

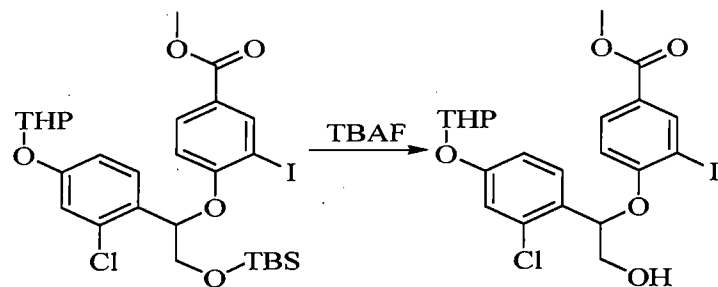
(5) 4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙氧基)-3-碘苯甲酸甲酯的製備



【0129】 將 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙醇 (1 g, 2.58 mmol)，4-羥基-3-碘苯甲酸甲酯 (0.7 g, 2.52 mmol) 和三苯基磷 (0.8 g, 3.05 mmol) 溶於四氫呋喃 (20 mL) 中，冷卻至 0°C，氮氣保護下

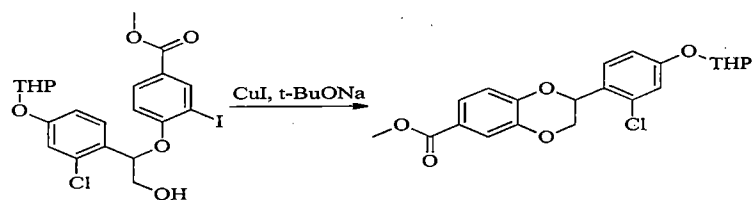
加入偶氮二甲酸二乙酯(0.6 g, 3.44 mmol), 25°C攪拌反應 16 小時。將反應液濃縮, 所得粗品用矽膠柱層析(石油醚: 乙酸乙酯=5: 1)純化, 即得標題化合物 0.9 g, 產率 55.2 %。

(6) 4-(1-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-羥基乙氧基)-3-碘苯甲酸甲酯的製備



【0130】 將 4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙氧基)-3-碘苯甲酸酯(0.9 g, 1.39 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)中, 加入四丁基氟化銨三水合物(0.44 g, 1.39 mmol), 25°C攪拌反應 2 小時。將反應液濃縮, 所得粗品用矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)純化, 即得標題化合物 0.7 g, 產率 94.6 %。

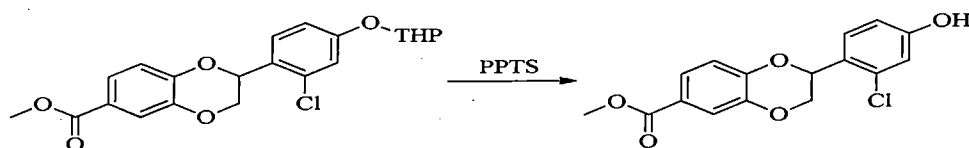
(7) 2-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯的製備



【0131】 將 4-(1-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-羥基乙氧基)-3-碘苯甲酸甲酯(0.6 g, 1.13 mmol)溶於 1, 4-二氧六環(10 mL)中, 加入第三丁醇鈉(0.11 g, 1.14 mmol), 1,10-菲囉啉(25 mg, 0.13 mmol), 碘化亞銅(24 mg, 0.13

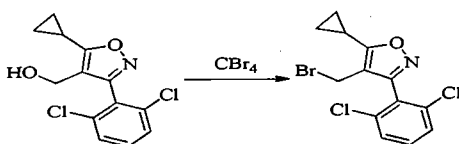
mmol), 氮氣保護下加熱至 100°C 攪拌反應 16 小時。將反應液濃縮, 所得粗品用矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)即得標題化合物 0.25 g, 產率 54.4 %。

(8) 2-(2-氯-4-羥基苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯的製備



【0132】 將 2-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸酯(0.25 g, 0.62 mmol)溶於無水乙醇(5 mL)中, 加入對甲苯磺酸吡啶鹽(20 mg, 0.08 mmol), 加熱至 80°C 攪拌反應 2 小時。將反應液濃縮, 所得粗品用矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 即得標題化合物 0.16 g, 產率 80.0 %。

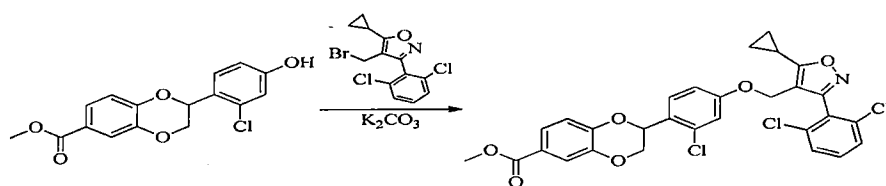
(9) 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑的製備



【0133】 將(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇(0.5 g, 1.76 mmol)和三苯基磷(0.6 g, 2.29 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中, 冷卻至 0°C, 加入四溴化碳(0.76 g, 2.29 mmol), 25°C 攪拌反應 2 小時。將反應液濃縮, 所得粗品用矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 即得標題化合物 0.5 g, 產率 81.9 %。

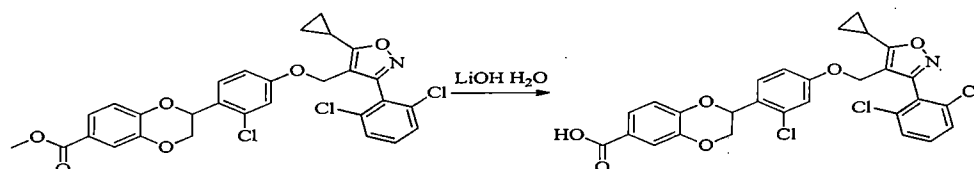
(10) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧六環-6-甲酸甲酯的製

備



【0134】 將 2-(2-氯-4-羥基苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯(0.12 g, 0.37 mmol)和 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(0.13 g, 0.37 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，加入碳酸鉀(0.1 g, 0.72 mmol)，加熱至 80°C 攪拌反應 16 小時。將反應液濃縮，所得粗品用矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯= 2:1)，即得標題化合物 0.15 g，產率 68.2 %。

(11) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸的製備



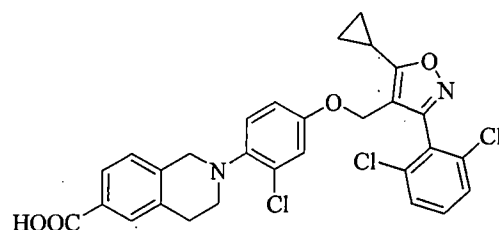
【0135】 將 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯(0.12 g, 0.2 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)和甲醇(3 mL)中，加入一水氫氧化鋰(12 mg, 0.28 mmol)水(1 mL)溶液，25°C攪拌反應 16 小時。將反應液濃縮，所得粗品用矽膠柱層析(二氯甲烷:甲醇= 20: 1)和 Combiflash (乙腈/水 10 % - 35 % - 80 %)純化，即得標題化合物 20 mg，產率 17.1 %。

分子式：C₂₈H₂₀Cl₃NO₆ 分子量：572.8 LC-MS (m/z):

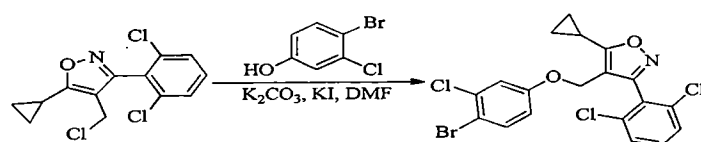
572.1, 574.1(M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, MeOD) δ : 7.41-7.61 (m, 6H), 6.95 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (dd, J1= 8.8 Hz, J=2.6 Hz, 1H), 5.42 (dd, J1= 8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.45 (dd, J1= 11.6 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 1.22-1.24 (m, 4H).

實施例 4 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸的製備 (化合物 4)



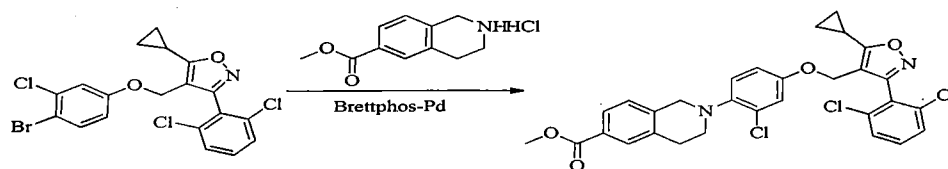
(1) 4-((4-溴-3-氯苯氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑的製備



【0136】 將 4-溴-3-氯苯酚(11 g, 53.02 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)中，加入碘化鈉(16 g, 106.74 mmol)、碳酸鉀(44 g, 318.36 mmol)和 4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(17.6 g, 58.17 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(50 mL)，升溫至 60°C攪拌過夜。冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(1 L)稀釋，用飽和氯化鈉溶液洗(200 mL × 3)，無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚= 1: 10)

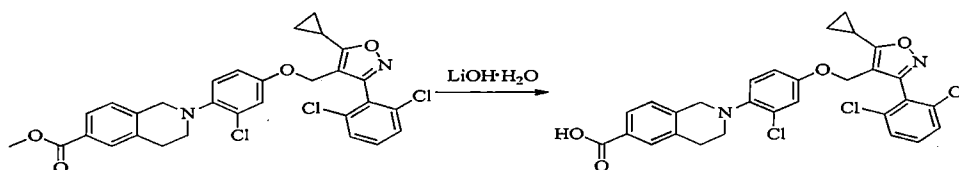
純化，得標題化合物(19.6 g, 2 步產率 78.5 %)。

(2) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸甲酯的製備



【0137】 將 4-((4-溴-3-氯苯氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(2.1 g, 4.43 mmol)溶於 1, 4-二氧六環(60 mL)，加入 1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-6-甲酸甲酯鹽酸鹽(1 g, 4.39 mmol)、碳酸銨(4.3 g, 13.20 mmol)和 Brettphos-Pd (100 mg, 0.11 mmol)，加熱至迴流反應 3 天。反應液加入水(20 mL)和乙酸乙酯(300 mL)，用飽和氯化鈉溶液洗(50 mL × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，殘餘物經矽膠柱層析(乙酸乙酯:石油醚=1:5)純化，得標題化合物(180 mg 粗品)。

(3) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸的製備



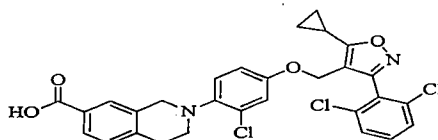
【0138】 參考實施例 1 步驟 (7) 的製備方法，加入 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸甲酯(180 mg 粗品)，得標題化合物(8 mg, 2 步產率 0.3 %)。

分子式： $C_{29}H_{23}Cl_3N_2O_4$ 分子量：569.86

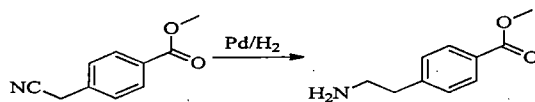
LC-MS(positive, m/z): 571($M+H$)⁺

¹H-NMR(300MHz, CD₃OCD₃) δ : 7.86-7.81 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J_1=3$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 4H).

實施例 5 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸的製備(化合物 5)

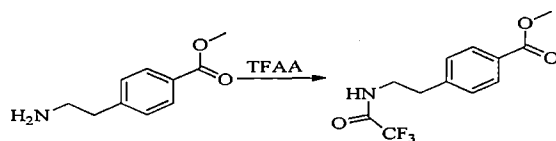


(1) 4-(2-胺基乙基)苯甲酸甲酯的製備



【0139】 將 4-(氰基甲基)苯甲酸甲酯(6.0 g, 34.2 mmol)溶於二氧六環的氯化氫飽和溶液(10 mL)中，加入甲醇(10 mL)，鈀碳(10 %) (0.6 g)，置換氫氣後，25°C下反應 24 小時，過濾，濾餅用甲醇(20 mL)沖洗，濾液濃縮後，經柱層析(二氯甲烷: 甲醇=10:1)，得標題化合物(1.5 g, 產率 24.6 %)。

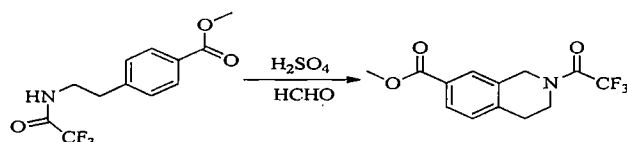
(2) 4-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙基)苯甲酸甲酯的製備



【0140】 將 4-(2-胺基乙基)苯甲酸甲酯(1.5 g, 8.4 mmol)加入到三氟乙酸酐(10 mL)中，25°C下攪拌反應 3 小時，然後將

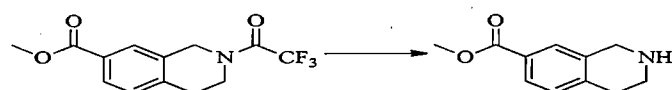
反應液倒入 20 mL 冰水中，繼續攪拌 30 分鐘，將析出的固體過濾，用正己烷(10 mL)洗滌，乾燥得標題化合物(1.5 g, 產率 65.2 %)。

(3) 2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯的製備



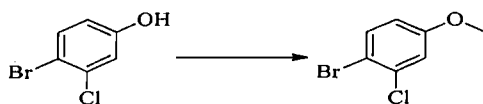
【0141】 冰浴下，向冰醋酸(6 mL)和濃硫酸 (9 mL)的混合溶液中加入 4-(2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)乙基)苯甲酸甲酯(1.5 g, 5.5 mmol)，多聚甲醛(250 mg, 8.3 mmol)，25°C下攪拌 16 小時後，將反應液倒入 150 mL 冰水中，乙酸乙酯萃取(100 mL × 3)，合併有機相，經柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得標題化合物(1.3 g, 產率 82.3 %)。

(4) 1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯的製備



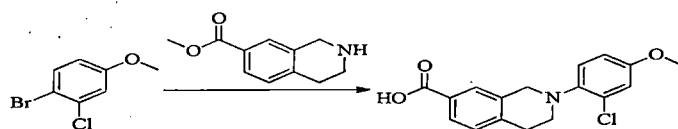
【0142】 將 2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯(1.2 g, 4.2 mmol)溶於甲醇(10 mL)和水(4 mL)的混合溶液中，加入碳酸鉀(0.9 g, 6.5 mmol)，25°C下攪拌反應 3 小時，減壓蒸除甲醇後，加入水(50 mL)，乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合併有機相，經柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5: 1)，得標題化合物(0.6 g, 產率 75 %)。

(5) 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯的製備



【0143】 將 4-溴-3-氯苯酚(0.3 g, 1.4 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，加入碳酸鉀(0.3 g, 2.2 mmol)，碘甲烷(0.3 g, 2.1 mmol)，25℃下攪拌反應 2 小時，加入乙酸乙酯(50 mL)，加水(50 mL)洗滌，飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，經柱層析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)，得標題化合物(0.3 g，產率 93.7 %)。

(6) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸的製備



【0144】 將 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯(0.3 g, 1.4 mmol)，1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯(0.3 g, 1.6 mmol)溶於甲苯(10 mL)中，加入 1,1'-聯萘-2,2'-雙二苯基膦(87 mg, 0.14 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈮(130 mg, 0.14 mmol)，第三丁醇鈉(270 mg, 2.8 mmol)，升溫至 100℃反應 8 小時，反應完畢將反應液濃縮，剩餘物經柱層析(石油醚: 乙酸乙酯= 2:1)，得標題化合物(80 mg，產率 18 %)。

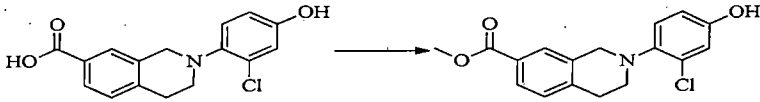
(7) 2-(2-氯-4-羥基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸的製備



【0145】 冰浴下，將 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氫

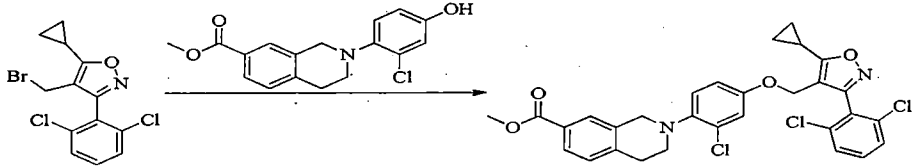
異喹啉-7-甲酸(80 mg, 0.26 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，加入三溴化硼(125 mg, 0.5 mmol)，升至 25°C攪拌反應 6 小時，冷卻至 0°C，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉溶液 2 mL，分離得有機相，無水硫酸鈉乾燥後蒸乾溶液，得標題化合物(75 mg, 產率 98.8 %)。

(8) 2-(2-氯-4-羥基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯的製備



【0146】 將 2-(2-氯-4-羥基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸(75 mg, 0.24 mmol)溶於甲醇(5 mL)中，滴加二氯亞砷(60 mg, 0.50 mmol)，升溫至 90°C反應 2 小時，將反應液濃縮，經柱層析(二氯甲烷：甲醇=20:1)，得標題化合物(60 mg, 產率 78.6 %)。

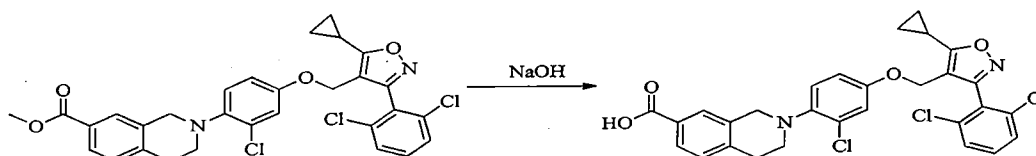
(9) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯的製備



【0147】 將 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(66 mg, 0.19 mmol)，2-(2-氯-4-羥基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯(60 mg, 0.19 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，加入碳酸鉀(130 mg, 0.4 mmol)，升溫至 40°C攪拌反應 3 小時後，加入水(20 mL)，乙酸乙酯萃取(15 mL × 3)，合併有

機相，經柱層析(二氯甲烷： 甲醇=15: 1)，得標題化合物(70 mg, 產率 63.1 %)。

(10) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸的製備



【0148】 將 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-甲酸甲酯(70 mg, 0.12 mmol)，溶於四氫呋喃(5 mL)中，加入氫氧化鈉(10 mg, 0.25 mmol)，25℃下攪拌反應 12 小時後，加入 1N HCl 溶液調節 pH 至 6，將溶液蒸乾，剩餘物經柱層析(二氯甲烷： 甲醇= 10: 1)，得標題化合物(40 mg, 產率 58.5 %)。

分子式： $C_{29}H_{23}Cl_3N_2O_4$ 分子量： 569.9

LC-MS(m/z)： 571.1(M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.71 (dd, J1=8.8Hz, J2=6.0Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.27-1.32 (m, 2H), 1.14-1.16 (m, 2H).

實施例 6 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸的製備(化合物 6)

c1ccc2c(c1)cnc2Br >> c1ccc2c(c1)cnc2C#N

Reaction scheme showing the conversion of 5-bromoquinoline to 5-cyanoquinoline using Zn(CN)₂ in DMF.

OC(=O)c1ccc2ncnc2c1>>COC(=O)c1ccc2ncnc2c1

68

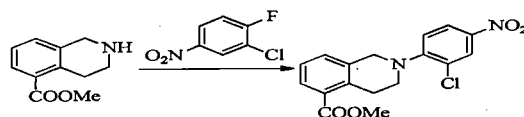
小時，TLC 檢測反應完全，減壓濃縮，粗品直接用於下一步。

(4) 1,2,3,4-四氫異喹啉-5-羧酸甲酯的製備



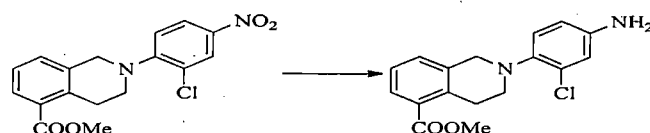
【0152】 將異喹啉-5-羧酸甲酯(粗品)加入到冰乙酸(30 mL)中，攪拌下加入二氧化鉑(86 mg)，置換氫氣，25℃下反應4小時。TLC 檢測反應完全，抽濾，濾液濃縮，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，得標題化合物(0.87 g，產率 98.9 %)。

(5) 2-(2-氯-4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-羧酸甲酯的製備



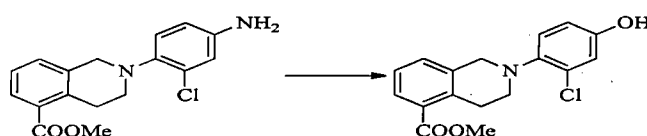
【0153】 將 1,2,3,4-四氫異喹啉-5-羧酸甲酯(0.84 g, 4.4 mmol)、2-氯-1-氟-4-硝基苯(0.85 g, 4.8 mmol)和碳酸鉀(2.87 g, 8.8 mmol)加入到 N,N-二甲基乙醯胺(50 mL)中，升溫至 70℃反應 16 小時，TLC 檢測反應完全，加水(150 mL)和乙酸乙酯(150 mL)，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，抽濾，真空濃縮，粗品經矽膠柱層析(石油醚：乙酸乙酯=2: 1)，得標題化合物(860 mg，產率 56.2 %)。

(6) 2-(4-胺基-2-氯苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-羧酸甲酯的製備



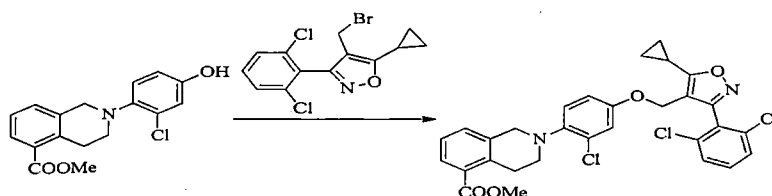
【0154】 將 2-(2-氯-4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-羧酸甲酯(0.86 g, 2.5 mmol)加入到四氫呋喃(20 mL)中，氮氣保護下加入雷尼鎳(86 mg, 質量比 10 %)，置換氫氣，25℃反應 1.5 小時。TLC 檢測反應完全，抽濾，濾液濃縮得標題化合物(730 mg, 產率 92.2 %)。

(7) 2-(2-氯-4-羥基苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-羧酸甲酯的製備



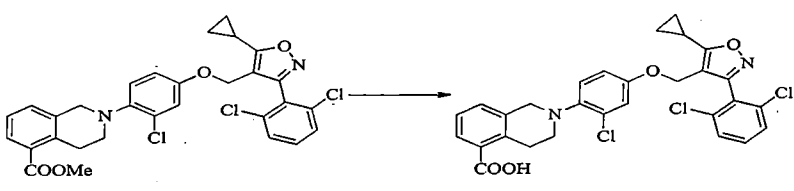
【0155】 將 2-(4-胺基-2-氯苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-羧酸甲酯(700 mg, 2.2 mmol)加入到 1 mol/L 硫酸(10 mL)和甲醇(2 mL)的混合溶劑中，降溫至 0℃，加入亞硝酸鈉(167 mg, 2.42 mmol)，反應 1 小時後加入 50 %硫酸(10 mL)，升溫至 100℃反應 2 小時，用 1 mol/L 氫氧化鈉水溶液調節 pH 為 7，加入乙酸乙酯(200 mL)萃取，有機相真空濃縮，粗品經矽膠柱層析(石油醚：乙酸乙酯=1: 3)，得標題化合物(130 mg, 產率 18.6 %)。

(8) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸甲酯的製備



【0156】 製備過程參照實施例 5，反應步驟(9)。

(9) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-甲酸的製備



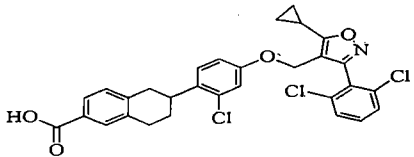
【0157】 製備過程參照實施例 5，反應步驟(10)。

分子式： $C_{29}H_{23}Cl_3N_2O_4$ 分子量：569.9

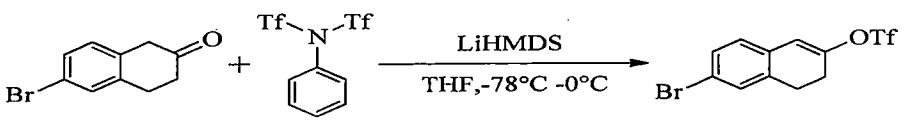
LC-MS(m/z)：569.1(M+H)⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.99-7.96 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 4H).

實施例 7 6-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸的製備(化合物 7)



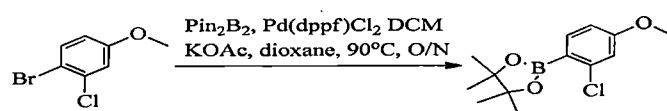
(1) 6-溴-3,4-二氫萘-2-基三氟甲磺酸酯



【0158】 氮氣保護下，在三口瓶中加入 6-溴-3,4-二氫萘-2(1H)-酮(10 g, 44.43 mmol)和四氫呋喃(250 mL)，冷至

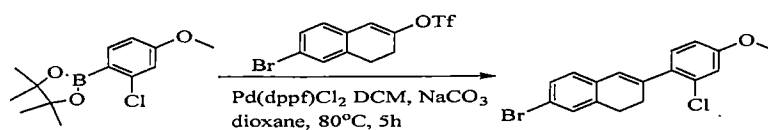
-78°C，然後滴加二(三甲基矽基)胺基鋰(89.2 mL, 89.2 mmol)。-78°C攪拌 1 小時，滴加 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺醯)甲烷磺醯胺(19.1 g, 53.46 mmol)的四氫呋喃溶液(50 mL)，攪拌 30 分鐘，恢復至室溫攪拌 30 分鐘。加入 30 mL 的水淬滅反應，用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取，合併有機相，用水(3 × 50 mL)洗滌，無水硫酸鎂乾燥濃縮，剩餘物經矽膠柱純化(乙酸乙酯：石油醚= 1:100-1:50)，得 4.6 g 標題化合物，產率為 29 %。

(2) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷的製備



【0159】 在三口瓶中加入 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯(10 g, 45.15 mmol)，1,4-二氧六環(200 mL)，聯硼酸頻那醇酯(12 g, 47.24 mmol)，醋酸鉀(13.4 g, 136.54 mmol)， $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 二氯甲烷複合物(1.86 g, 2.28 mmol)。氮氣置換三次，然後加熱至 90°C反應過夜。反應混合物冷卻，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，加入水(3 × 100 mL)洗滌。無水硫酸鎂乾燥濃縮得殘餘物，過矽膠柱純化(乙酸乙酯：石油醚= 1: 100-1: 20)，得 7 g 的標題化合物，產率為 58 %。

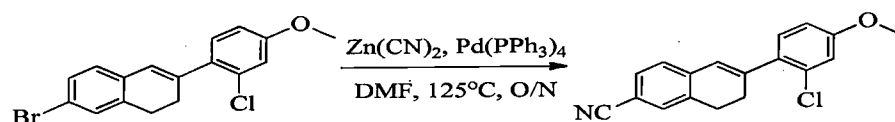
(3) 7-溴-3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,2-二氫萘的合成



【0160】 三口瓶中加入 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四

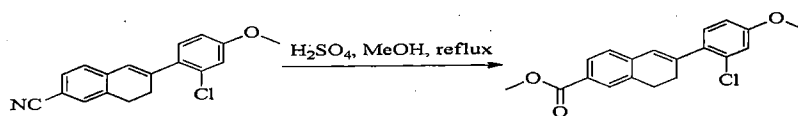
甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(3 g, 11.17 mmol)、1,4-二氧六環(40 mL)、6-溴-3,4-二氫萘-2-基 三氟甲烷磺酸酯(4.39 g, 12.29 mmol)和碳酸鈉(2.97 g, 27.76 mmol)的水溶液(5 mL)、Pd(dppf)Cl₂ DCM (89.9 mg)，置換氮氣三次，加熱至 80°C反應過夜。冷卻，加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋。混合物用水(3 × 20 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物過矽膠柱純化(乙酸乙酯：石油醚= 1:100-1:30)得 1.5 g 的標題化合物，產率為 38 %。

(4) 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7,8-二氫萘-2-甲腈的製備



【0161】 在單口瓶中加入 7-溴-3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,2-二氫萘(1.5 g, 4.29 mmol)、DMF(30 mL)、二氰基鋅(748 mg, 6.37 mmol)和四(三苯基膦)鈀(497 mg, 0.43 mmol)，抽換氮氣三次，125°C反應過夜。冷卻，濾除不溶固體，加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋。混合物用水(3 × 20 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物過矽膠柱純化(乙酸乙酯:石油醚=1:50-1:20)。得 0.9 g 的標題化合物，產率為 71 %。

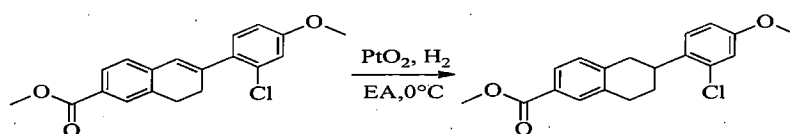
(5) 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7,8-二氫萘-2-甲酸甲酯的製備



【0162】 在單口瓶中加入 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7,8-二氫萘-2-甲腈(900 mg, 3.04 mmol)和甲醇(15 mL)，然後 0°C滴

加 H_2SO_4 (5 mL)，滴加完畢， 80°C 反應過夜，冷卻，加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋。混合物用水(3×20 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物過矽膠柱純化(乙酸乙酯:石油醚=1:50-1:30)得 0.7 g 的標題化合物，產率為 70 %。

(6) 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯的製備



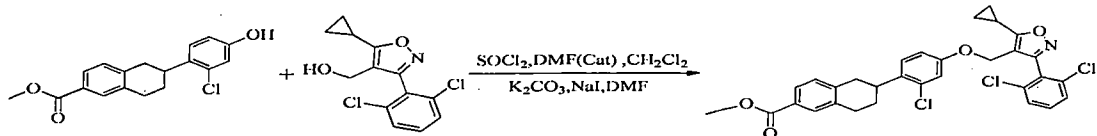
【0163】 在 50 mL 單口瓶中加入 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7,8-二氫萘-2-甲酸甲酯(700 mg, 2.13 mmol)、乙酸乙酯(20 mL)、 PtO_2 (96 mg)於 0°C 氫化 1 小時。濾除不溶的固體，濾液濃縮得到 690 mg 產物，產率 98 %。

(7) 6-(2-氯-4-羥基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯的製備



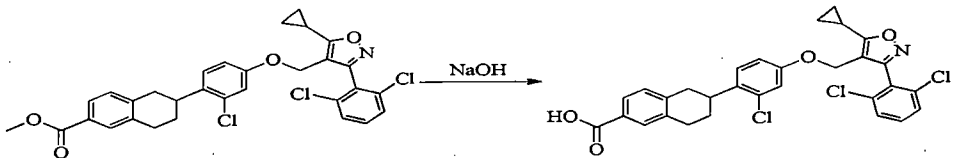
【0164】 在 50 mL 單口瓶中加入 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯(680 mg, 2.06 mmol)、二氯甲烷(30 mL)，然後冷至 0°C 滴加 $\text{BF}_3(\text{Me}_2\text{S})$ (2.68 g)。反應液 0°C 攪拌 5 小時。然後加入二氯甲烷(50 mL)稀釋，用水(3×30 mL)洗滌。分出有機層乾燥，濃縮，剩餘物過柱純化(乙酸乙酯:石油醚=1:20-1:5)，得到 390 mg 的產物，產率為 60 %。

(8) (2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯的製備



【0165】 在 50 mL 的單口瓶中加入(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇(524 mg, 1.84 mmol)和二氯甲烷(10 mL)，然後 0℃滴加入 SOCl₂ (871 mg, 7.32 mmol)和 N, N-二甲基甲醯胺(2 滴)，保持 0℃攪拌 30 分鐘，濃縮加入 6-(2-氯-4-羥基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯 (390 mg, 1.23 mmol)，N, N-二甲基甲醯胺(10 mL)，碘化鈉(55 mg, 0.369 mmol)和 K₂CO₃ (1.02 g, 7.33 mmol)。混合物 60℃攪拌過夜。反應混合物冷卻，加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，然後用水(3× 30 mL)洗滌。分出有機層乾燥，濃縮得到 750 mg 的標題化合物。

(9) 6-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸的製備

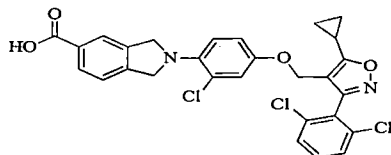


【0166】 在 50 mL 的單口瓶中加入 6-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯(750 mg, 1.29 mmol)、甲醇(20 mL)和氫氧化鈉(103 mg, 2.58 mmol)的水溶液(1 mL)，加熱至 60℃攪拌過夜，冷卻濃縮，剩餘物用 prep-HPLC 純化，得到標題化合物 100 mg。

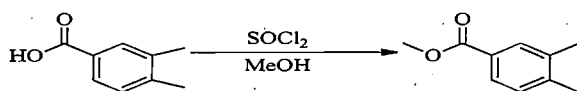
分子式： C₃₀H₂₄Cl₃NO₄， 分子量： 568.87 LC-MS
(ES, m/z): 566(M+H)⁺
¹H-NMR (DMSO, ppm): δ: 7.5-7.7 (m, 5H), 7.25-7.3 (m,

3H), 6.91 (s, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 2.8-2.99 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.11-1.29 (m, 5H).

實施例 8 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)二氫異吲哚-5-甲酸製備(化合物 8)

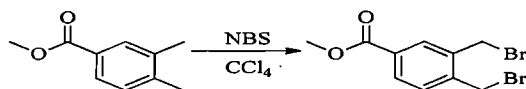


(1) 3,4-二甲基苯甲酸甲酯的製備



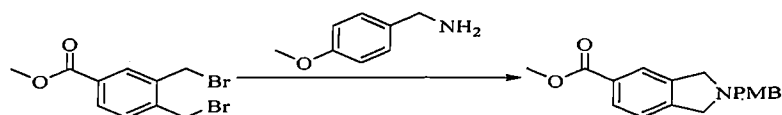
【0167】 將 3,4-二甲基苯甲酸(5.0 g, 33.3mmol)溶於甲醇(50 mL)中，冰水浴下逐滴加入氯化亞砷 (7.9 g, 66.4mmol)，升至 25℃，繼續攪拌 6 小時，除去溶劑，剩餘物繼續用於下一步。

(2) 3,4-二(溴甲基)苯甲酸甲酯的製備



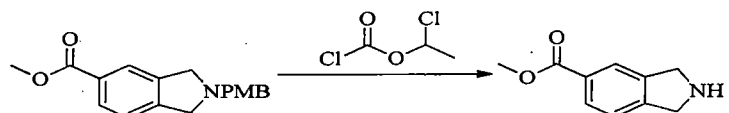
【0168】 將 3,4-二甲基苯甲酸甲酯(5.4 g, 32.9 mmol)，N-溴代丁二醯亞胺(12.8 g, 71.9 mmol)和催化量的過氧化苯甲醯(100 mg, 0.4 mmol)溶於四氯化碳(50 mL)中，加熱至 80℃，反應 12 小時。冷卻至 25℃，過濾，濾液用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，得標題化合物 10.6 g，產率 100.0 %。

(3) 2-(4-甲氧基苄基)異吲哚-5-甲酸甲酯的製備



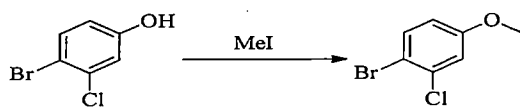
【0169】 將 3,4-二(溴甲基)苯甲酸甲酯(10.6 g, 32.9 mmol)溶於四氫呋喃(50mL)中，加入對甲氧基苄胺(4.5 g, 32.8 mmol)和三乙胺(6.6 g, 65.3 mmol)，25℃下攪拌 16 小時，除去溶劑，加入乙酸乙酯(100 mL)和水(30 mL)，分液，除去有機相，剩餘物經柱層析分離(石油醚：乙酸乙酯 = 2: 1)，得標題化合物 4.5 g，產率 46 %。

(4) 二氫異吲哚啉-5-甲酸甲酯的製備



【0170】 將 2-(4-甲氧基苄基)異吲哚-5-甲酸甲酯(1.7 g, 5.7 mmol)溶於二氯甲烷(50 mL) 中，加入 1-氯乙基氯甲酸酯(5.7 g, 39.9 mmol)，25℃下攪拌反應 30 小時，加入甲醇(5 mL)，繼續攪拌 1 小時。將溶劑除去，加入乙酸乙酯(100 mL)和飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)，分液，濃縮，剩餘物經柱層析分離(二氯甲烷： 甲醇 = 20: 1)，得標題化合物 0.7 g，產率 70 %。

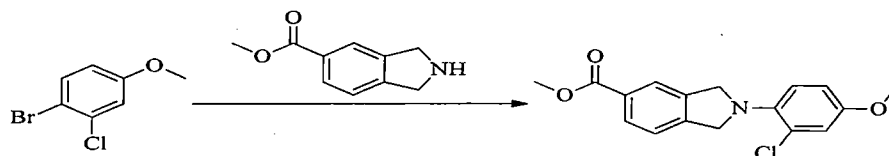
(5) 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯的製備



【0171】 將 4-溴-3-氯苯酚(2.0 g, 9.6 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，加入碳酸鉀(2.0 g, 14.5mol)，碘甲烷(1.6 g, 11.3 mmol)，25℃下攪拌反應 2 小時，加入乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL)，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾。

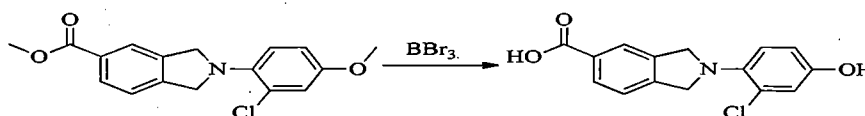
濃縮，剩餘物經柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 10: 1)，得標題化合物 1.7 g，產率 80 %。

(6) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)二氫異吲哚-5-甲酸甲酯的製備



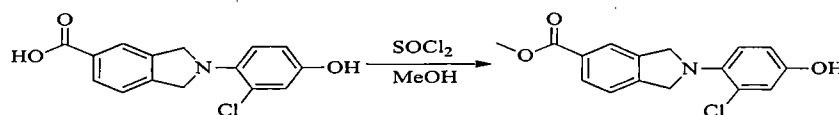
【0172】 將 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯(0.62 g, 2.8 mmol)，二氫異吲哚-5-甲酸甲酯(0.5 g, 2.8 mmol)溶於甲苯(10 mL)中，加入 1,1'-聯萘-2,2'-雙二苯膦(0.35g, 0.56 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣(0.26 g, 0.28 mmol)，第三丁醇鈉(0.82 g, 8.5 mmol)，升溫至 100°C反應 8 小時，將反應液濃縮，剩餘物經柱層析(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)，得產物 0.15 g，產率 16.9 %。

(7) 2-(2-氯-4-羥基苯基)二氫異吲哚-5-甲酸的製備



【0173】 冰浴下，將 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)二氫異吲哚-5-甲酸甲酯(0.15 g, 0.47 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，加入三溴化硼(1.9 mL, 1.9 mmol)，升至 25°C攪拌反應 6 小時，冷卻至 0°C，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉溶液(2 mL)，濃縮，剩餘物經柱層析(二氯甲烷: 甲醇=30: 1)，得標題化合物 0.07 g，產率 50 %。

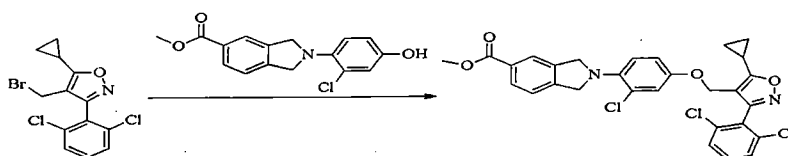
(8) 2-(2-氯-4-羥基苯基)二氫異吲哚-5-甲酸甲酯的製備



【0174】 將 2-(2-氯-4-羥基苯基)二氫異吲哚-5-甲酸(0.07g,

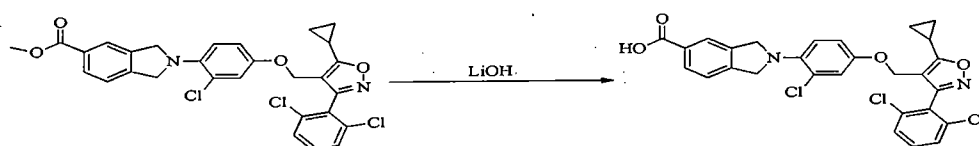
0.24 mmol)溶於甲醇(5 mL)中，滴加二氯亞砷(0.06 g, 0.50 mmol)，升溫至 90°C反應 2 小時，將反應液濃縮，剩餘物經柱層析(二氯甲烷:甲醇=30:1)，得標題化合物 0.05 g，產率 68.5 %。

(9) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)二氫異吲哚-5-甲酸甲酯的製備



【0175】 參考實施例 5 步驟 (9) 中的製備方法，加入將 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(0.055 g, 0.16 mmol)，2-(2-氯-4-羥基苯基)二氫異吲哚-5-甲酸甲酯(0.05 g, 0.16 mmol)得產物 0.03 g，產率 33.0 %。

(10) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)二氫異吲哚-5-甲酸的製備

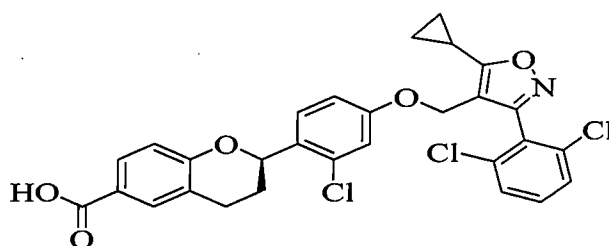


【0176】 將 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)二氫異吲哚-5-甲酸甲酯(0.03 g, 0.05 mmol)，溶於甲醇(5 mL)中，加入一水氫氧化鋰(21 mg, 0.5 mmol)，25°C下攪拌反應 48 小時，濃縮，加入水(5 mL)，加入 1N HCl 溶液調 pH 至 6，濃縮，剩餘物經柱層析(二氯甲烷:甲醇=15: 1)，得標題化合物 15 mg，產率 53.9 %。

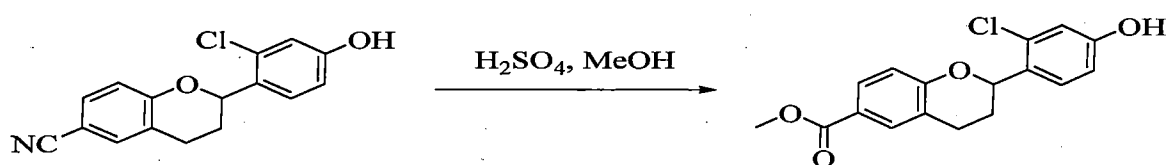
分子式: $C_{28}H_{21}Cl_3N_2O_4$ 分子量: 555.8 LC-MS (m/z): 555.1 (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD) δ : 7.94 (s, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J = 9.2\text{Hz}$, 2.8Hz , 1H), 4.67 (s, 2H), 4.58 (s, 4H), 2.31-2.37 (m, 1H), 0.88-0.92 (m, 4H).

實施例 9 (R)-2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸的製備(化合物 9)

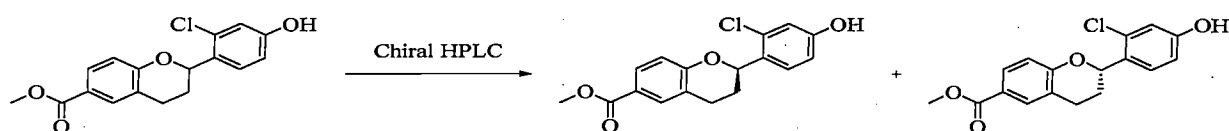


(1) 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的製備



【0177】 具體製備方法參考實施例 1 步驟(1)-(5)的製備。

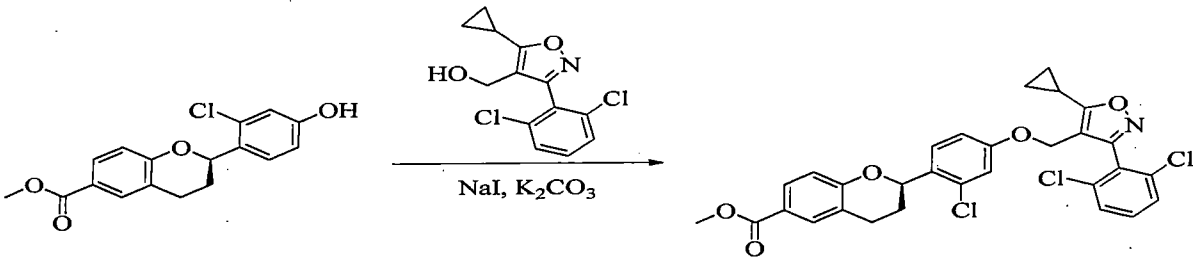
(2) (R)-2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯和(S)-2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的拆分



【0178】 將 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的粗品(4.5 g)通過手性製備柱(Chiral-Prep-HPLC)進行分離：手性柱，DAICEL CHIRALPAK AD-H；流動相，流動相 A：正己烷(0.1% TFA)，流動相 B：異丙醇，A:B=80:20。得到 (R)-2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯(2.3 g，粗

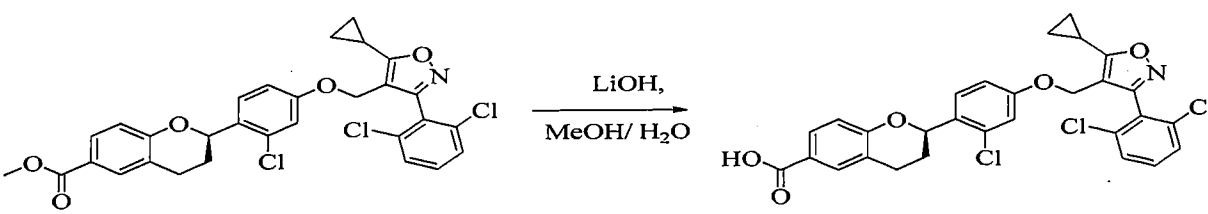
品)和(S)-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(1.2 g)。

(3) (R)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的製備



【0179】 將(5-環丙烷基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲醇(1.066 g, 3.75 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL)加到一個 50 mL 的圓底燒瓶中，然後在室溫攪拌的條件下向溶液中緩慢滴加亞磺酰氯(10 mL)，加料完全後，室溫攪拌 2.5 小時，減壓濃縮得到粗品。另取一個 100 mL 的三口燒瓶，依次加入(R)-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(1 g, 3.14 mmol)的 DMF 溶液(40 mL)，碳酸鉀(2.167 g)，碘化鈉(1.4 g)。室溫攪拌下，向其中緩慢滴加上面得到的粗品的 DMF 溶液，加料完全後，60℃ 攪拌 18h。向反應液中加入乙酸乙酯(200 mL)，然後用飽和食鹽水(50 mL×3) 洗滌，分出有機相用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到產物(粗品, 1.6 g)。

(4) (R)-2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸的製備

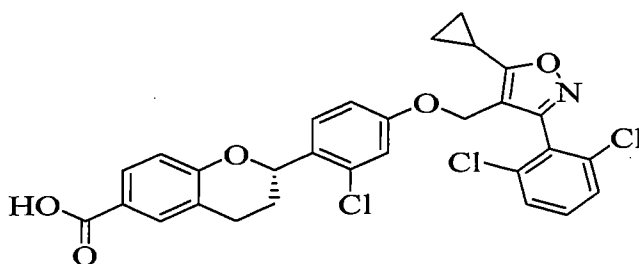


【0180】 將(R)-2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯(1.6 g, 粗品)的甲醇/水(20/5 mL)溶液加到一個 50 mL 的圓底燒瓶中, 0 °C 條件下, 向其中分批加入氫氧化鋰(328.8 mg), 加料完全後, 室溫攪拌 2 天。用檸檬酸將反應液的 pH 值調至 4-5, 然後加入乙酸乙酯(100 mL), 用飽和食鹽水(50 mL×2)洗滌, 有機相用無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物經過快速分離(乙腈, 水, 1%氨水), 得到標題化合物 270 mg, 兩步產率為 15.1%。

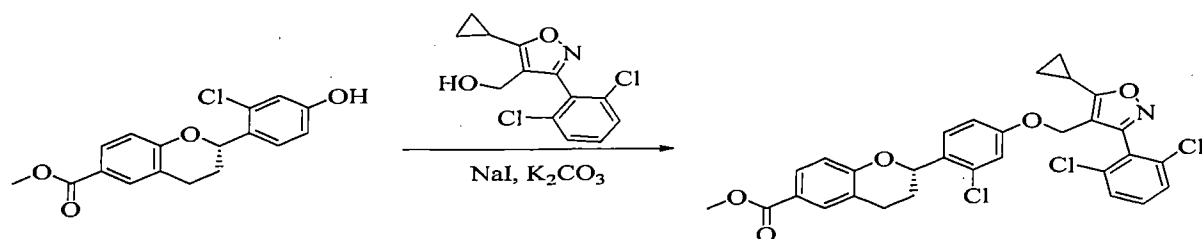
分子式: $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$ 分子量: 570.85 LC-MS: (ES, m/z): 568.1(M-1)⁻

¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 12.5 (brs, 1H), 7.52-7.75 (m, 5H), 7.37-7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97-6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 5.32-5.36 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 1.10-1.23 (m, 4H).

實施例 10 (S)-2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸的製備(化合物 10)

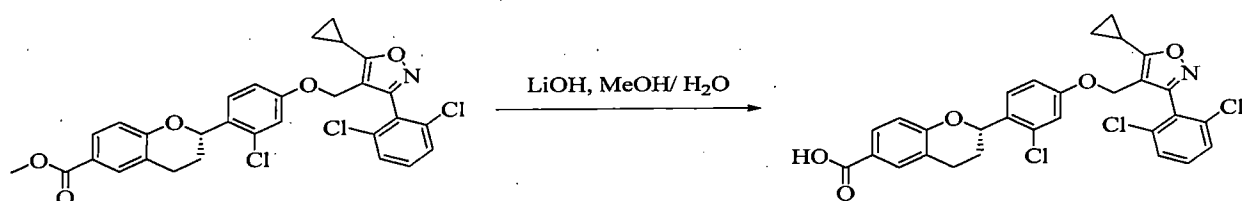


(1) (S)-2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的製備



【0181】 製備方法參考實施例 9 步驟(3)，得到標題化合物粗品。

(2) (S)-2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸的製備



【0182】 製備方法參考實施例 9 步驟(4)，得到標題化合物 (150 mg)，兩步產率為 16.7%。

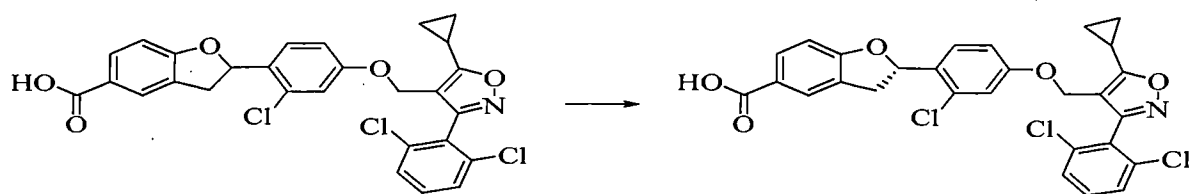
分子式：C₂₉H₂₂Cl₃NO₅ 分子量：570.85

LC-MS:

568.1 (M-1)⁻

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.52-7.73 (m, 5H), 7.37-7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96-6.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 5.31-5.35 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.97-3.01 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.12-1.21 (m, 4H).

實施例 11 (S)-2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸的製備 (化合物 11)

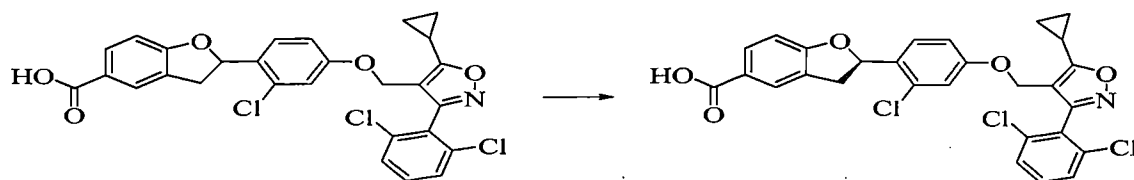


【0183】 將 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸 (291 mg, 0.52 mmol, 製備方法見實施例 2, 步驟 1-5) 進行拆分, 拆分條件: 層析柱 DAICEL CHIRALPAK AD-3 (4.6 mm × 50 mm, 3.0 μ m), column temp: 25°C, phase A: n-Hexane (0.1% TFA), phase B: Ethanol, total flow: 1.0 mL/min, Wavelength: from 190 nm to 500 nm, 得產物 60 mg, 產率 20.6%, ee 值為 99.66%。

分子式: $C_{28}H_{20}Cl_3NO_5$ 分子量: 556.8 LC-MS (m/z): 554 (M-H⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.80 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.27 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J₁=2.7 Hz, J₂=5.7 Hz, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.43-2.45 (m, 1H), 1.10-1.22 (m, 4H).

實施例 12 (R)-2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸的製備 (化合物 12)

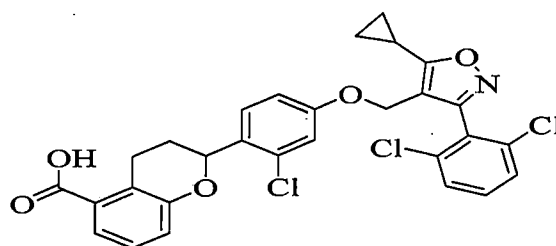


【0184】 將 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-甲酸 (291 mg, 0.52 mmol, 製備方法見實施例 2, 步驟 1-5) 進行拆分, 拆分條件與實施例 11 中的拆分條件相同, 得到產物 90 mg, 產率 30.9%, ee 值為 90.48%。

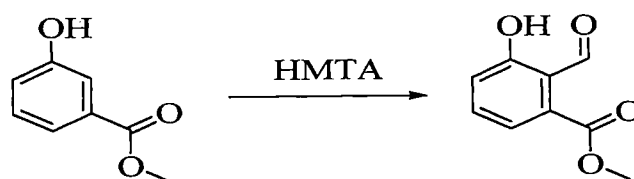
分子式: $C_{28}H_{20}Cl_3NO_5$ 分子量: 556.8 LC-MS (m/z): 556 (M+H⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7.80 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.27 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.78 (dd, J₁=2.7 Hz, J₂=5.7 Hz, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.43-2.45 (m, 1H), 1.10-1.22 (m, 4H).

實施例 13 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-5-羧酸的製備(化合物 13)



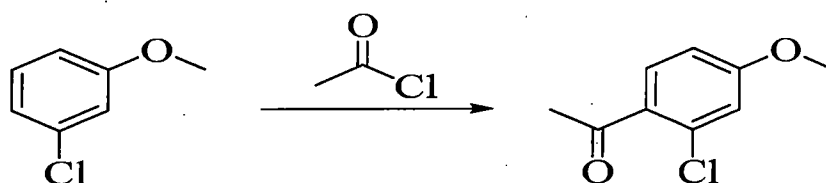
(1) 2-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯的製備



【0185】 將 3-羥基苯甲酸甲酯 (30.00 g, 197.2 mmol), 加

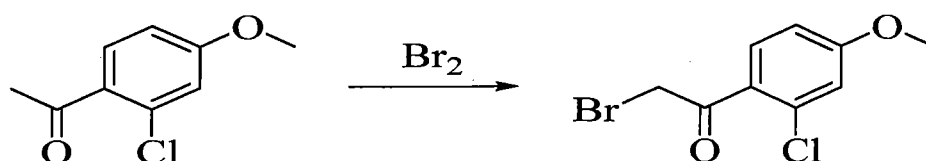
入到三氟乙酸(500 mL)中，慢慢加入 HMTA(33.20 g, 236.8 mmol)，加完，升溫至 80℃ 下反應 6 小時，反應液傾入到 1.5 L 冰水中，加入 1 L 乙酸乙酯萃取，有機相依次用水和飽和食鹽水各 800 mL 洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=8:1)得標題化合物 20.30 g，產率 57.1%。

(2) 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮的製備



【0186】 0℃ 下將間氯苯甲醚(30.00 g, 210.4 mmol)滴加到含有乙醯氯(19.80 g, 252.2 mmol)和無水氯化鋁(36.45 g, 273.4 mmol)的 DCM(200 mL)溶液中，滴畢，繼續反應 2 小時。將反應液傾入到冰水(500 mL)中，加入 1 M 的 HCl(300 mL)和 DCM(800 mL)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=10:1)得標題化合物 13.7 g，產率 35.3%。

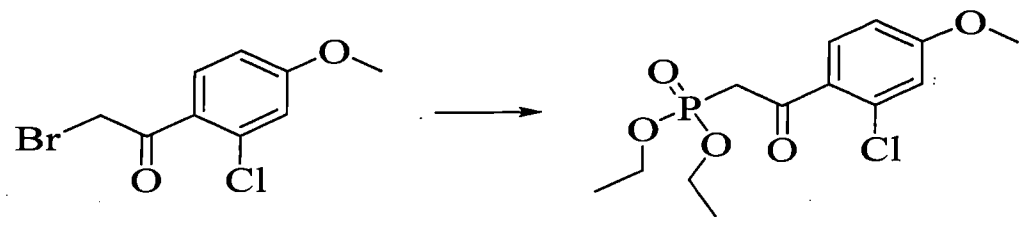
(3) 2-溴-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮的製備



【0187】 將 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮(8.01g, 43.4mmol)溶解於二氯甲烷(200 mL)中，冰水浴下滴加溴素(6.94 g, 43.4 mmol)，滴畢，繼續反應 2 小時。反應液直接濃縮經柱層析(PE:EA=8:1)得產物 8.34 g，產率 73.0%。

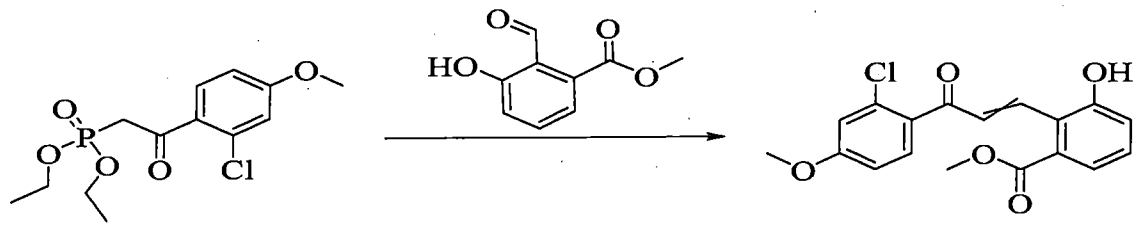
(4) (2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)膦酸二乙酯的製

備



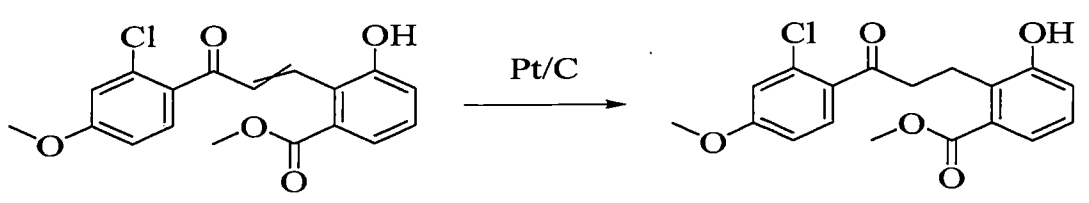
【0188】 將 2-溴-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮(8.34g, 31.7 mmol)和亞磷酸三乙酯(7.89g, 47.6 mmol)加入到甲苯(100 mL)中，升溫至 110℃反應 24 小時。反應液直接濃縮經柱層析(PE:EA=5:1)得產物 4.40 g，產率 43.3%。

(5) 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-羥基苯甲酸甲酯的製備



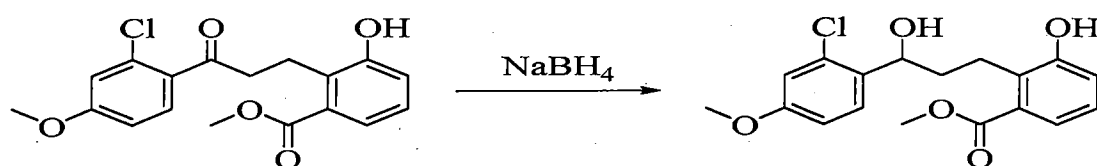
【0189】 將(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)膦酸二乙酯(4.40 g, 13.7 mmol)，2-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(4.90 g, 27.4 mmol)和 DBU(4.20 g, 27.4 mmol)，加入到 THF(100 mL)中，反應 3 小時。加入水和乙酸乙酯各 200 mL 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=5:1)得標題化合物 2.08 g，產率 43.7%。

(6) 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-3-羥基苯甲酸甲酯的製備



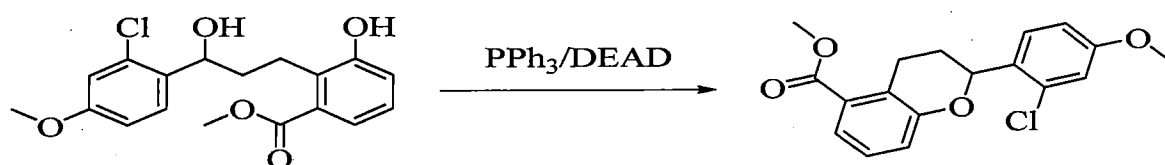
【0190】 將 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-羟基苯甲酸甲酯(1.50 g, 4.3 mmol)，加入到 THF(50 mL)中，加入 Pt/C(150 mg)，氫氣氛下反應 2 小時。抽濾，濾餅用 THF(10 mL)洗，濾液直接用於下一步反應。

(7) 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-3-羟基苯甲酸甲酯的製備



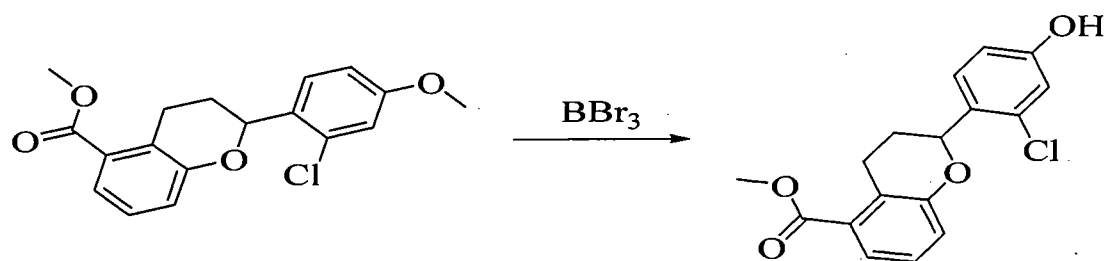
【0191】 將上步所得濾液(60 mL)置於 250 mL 燒瓶中，加入硼氫化鈉(197 mg, 5.2 mmol)，加完攪拌 1 小時。加入水和乙酸乙酯各 100 mL 萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經柱層析(PE:EA=1:1)得標題化合物 1.45 g，兩步產率 95.6%。

(8) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-5-羧酸甲酯的製備



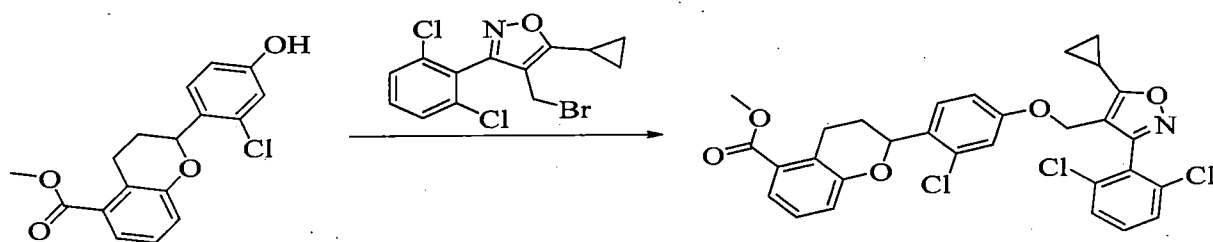
【0192】 將 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-3-羟基苯甲酸甲酯(1.45 g, 4.1 mmol)，三苯基磷(5.37 g, 20.5 mmol)和 DEAD(3.57 g, 20.5 mmol)加入到 THF(50 mL)中反應 2 小時。反應液直接旋乾，剩餘物經柱層析(PE:EA=25:1)得標題化合物 800 mg，產率 58.1%。

(9) 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氫吡喃-5-羧酸甲酯的製備



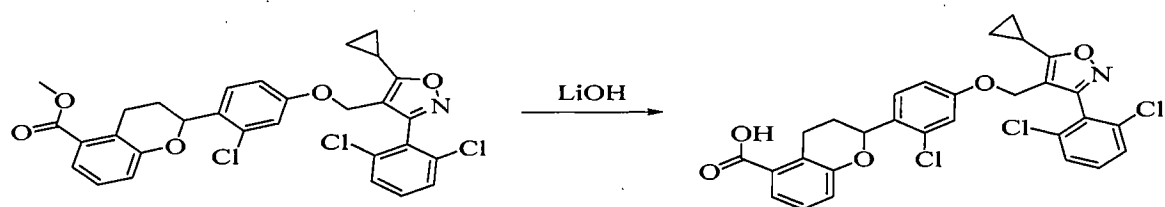
【0193】 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-5-羧酸甲酯(800 mg, 2.4 mmol)溶於 DCM(20 ml)中， -10°C 下滴加 1M 的三溴化硼的 DCM 溶液(7.2 mL)，滴畢，繼續反應 2 小時。加入 5 mL 水淬滅。加入水(50 mL)和 DCM(80 mL)萃取，有機相用飽和食鹽水(60 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=10:1)得標題化合物 90 mg，產率 11.7%。

(10) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-5-羧酸甲酯的製備



【0194】 將 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-5-羧酸甲酯(90 mg, 0.28 mmol)，4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(145 mg, 0.42 mmol)和碳酸鉀(77 mg, 0.56 mmol)加入到 DMF(5 mL)中，反應 2 小時。加入水和乙酸乙酯各 80 mL 萃取，有機相用飽和食鹽水(60 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=3:1)得標題化合物 120 mg，產率 72.7%。

(11) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-5-羧酸的製備

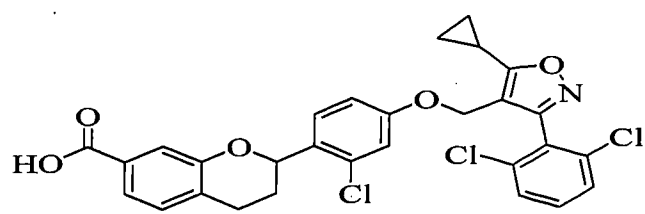


【0195】 將甲基 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-5-羧酸甲酯(120 mg, 0.2 mmol)加入到 THF(2 mL)中，加入甲醇(2 mL)，水(2 mL)，再加入一水合氫氧化鋰(51 mg, 1.2 mmol)，反應 6 小時。用 1M 的 HCl 調節 pH 至 2，加入水(30 mL)和乙酸乙酯(60 mL)萃取，有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物經柱層析(DCM: MeOH=20:1)得標題化合物 28 mg，產率 23.9%。

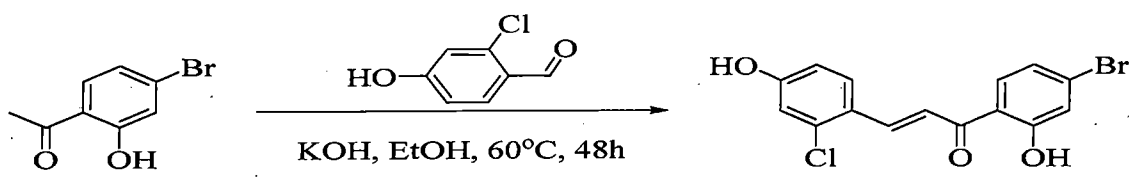
分子式：C₂₉H₂₂Cl₃NO₅ 分子量：570.85 LC-MS
(M/e): 570.1 (M+H⁺)

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ: 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.03 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.17-1.11(m, 2H).

實施例 14 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸的製備(化合物 14)

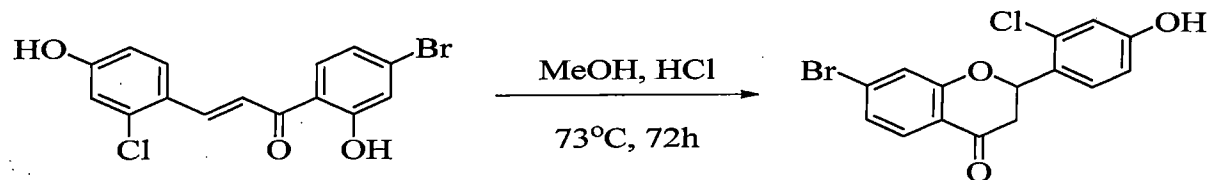


(1) (E)-1-(4-溴-2-羟基苯基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮的制备



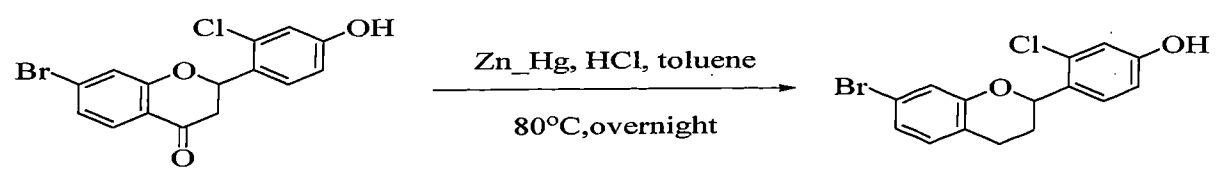
【0196】 参考实施例 1 步骤 (1) 中的制备方法制备，加入 1-(4-溴-2-羟基苯基)乙-1-酮(27.4 g, 127.42 mmol)，2-氯-4-羟基苯甲醛(20 g, 127.74 mmol)，得产物 36 g (产率 80%)。

(2) 7-溴-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的制备



【0197】 3L 的四口烧瓶中，将(E)-1-(4-溴-2-羟基苯基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮(36 g, 101.81mmol)溶于甲醇(720 mL)和盐酸(12N, 720 mL)混合溶剂中，升温至 73°C 反应 72 小时。将反应液倒入 3L 冰水中搅拌出现大量沉淀，抽滤，滤饼干燥得产物 21g (产率 58%)。

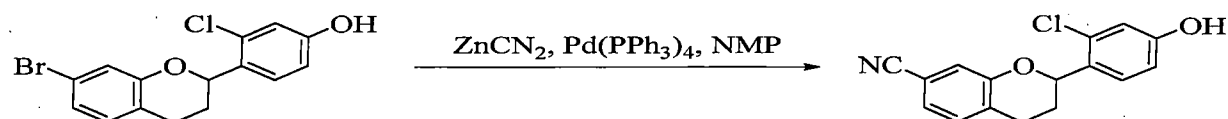
(3) 4-(7-溴色满-2-基)-3-氯苯酚的制备



【0198】 参考实施例 1 步骤 (3) 的制备方法，加入 7-溴

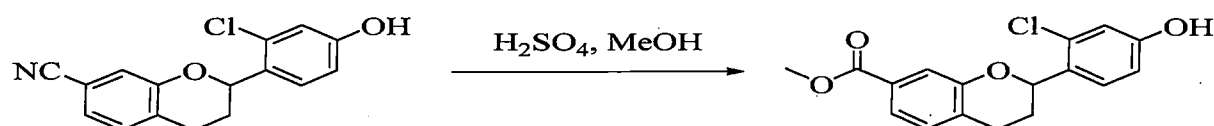
-2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-4-酮(21 g, 59.39 mmol)得產物 13g(產率 64%)。

(4) 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-7-甲腈的製備



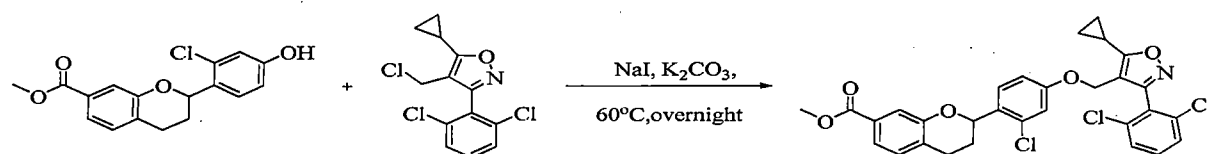
【0199】 250 mL 三口圓底瓶中加入 4-(7-溴色滿-2-基)-3-氯苯酚(13 g, 38.28 mmol)，參考實施例 1 步驟 (4) 的製備方法，得產物 6.0 g(產率 55%)。

(5) 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-7-甲酸甲酯的製備



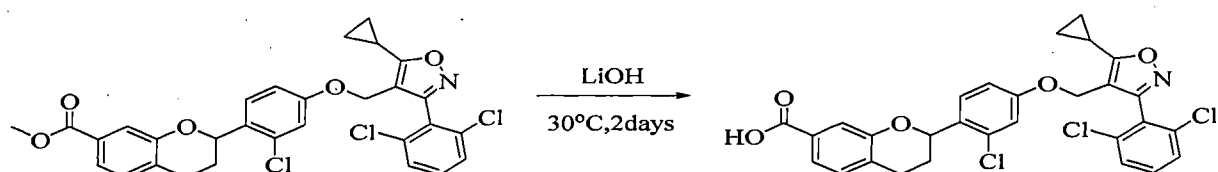
【0200】 參考實施例 1 步驟 (5) 的製備方法，加入 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-7-甲腈(6 g, 21.00 mmol)，得產物 2.5g(產率 37%)。

(6) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸甲酯的製備



【0201】 參考實施例 1 步驟 (6) 的製備方法，加入 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-7-甲酸甲酯(2.5 g, 7.84 mmol)，4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(2.84 g, 9.39 mmol)，得產物 1.2 g(產率 26%)。

(7) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸的製備

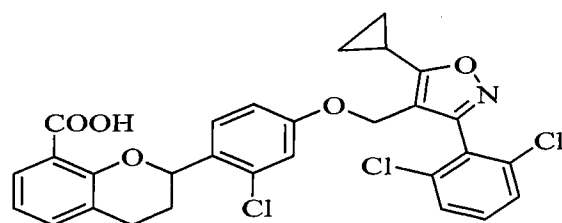


【0202】 向 100 mL 三口瓶中加入 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸甲酯(1.2 g, 2.05 mmol)的甲醇和水的混合溶劑，降溫至 0℃，分批加入氫氧化鋰一水合物(260 mg, 6.19 mmol)，升溫至 30℃反應 2 天。用鹽酸(1mol/L)調節 pH=4，加入乙酸乙酯(500 mL)和飽和食鹽水(500 mL)，分出有機相用飽和食鹽水洗滌(2×500 mL)，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，剩餘物經柱層析(石油醚:乙酸乙酯=4:1~1:1)得產物 0.28 g(產率 24%)。

分子式: $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$ 分子量: 570.85 LC-MS:
(ES, m/z): 570 ($M+1$)⁺

^1H NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.82 (brs, 1H), 7.64-7.39 (m, 5H), 7.32-7.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.70-6.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 5.31-5.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.07-2.73 (m, 2H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.23-1.134 (m, 4H).

實施例 15 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-8-甲酸的製備(化合物 15)

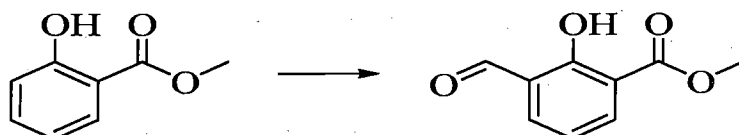


(1) 水楊酸甲酯的製備



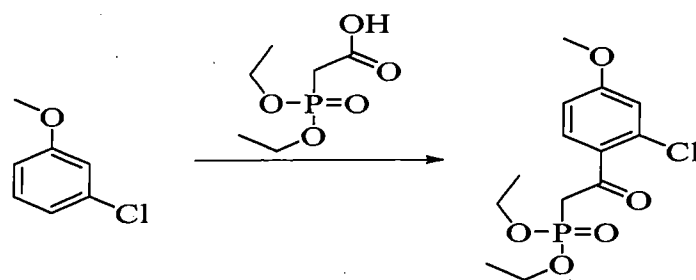
【0203】 將水楊酸(20.0 g, 0.14 mol)加入到甲醇(100 ml)中，25℃下向該體系分批滴加氯化亞砷(20.7 g, 0.17 mol)，升至 50℃ 攪拌反應 12 小時，將反應液旋乾，向該反應體系中加入二氯甲烷(500 ml)，用碳酸氫鈉調節 pH 值至 7，分出有機相，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到標題化合物(20.0 g, 產率 90.9%)。

(2) 3-醛基-2-羥基苯甲酸甲酯的製備



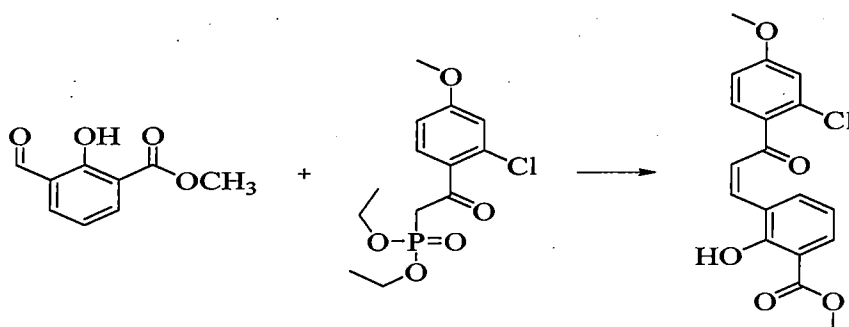
【0204】 將水楊酸甲酯(20.0 g, 0.13 mol)加入到三氟乙酸(200 mL)中，向此體系中加入烏洛托品(28.0 g, 0.2 mol)，氧化亞銅(14.8 g, 0.13 mol)，加熱至 60℃ 攪拌反應 24 小時，反應液倒入水(1000 ml)中，加入二氯甲烷(500 ml)，分出有機相，旋轉蒸發除去溶劑，剩餘物經矽膠柱層析(乙酸乙酯:石油醚=1:10)純化，得到標題化合物(7.0 g, 產率 29.5%)。

(3) 二乙基(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧乙基)膦酸酯的製備



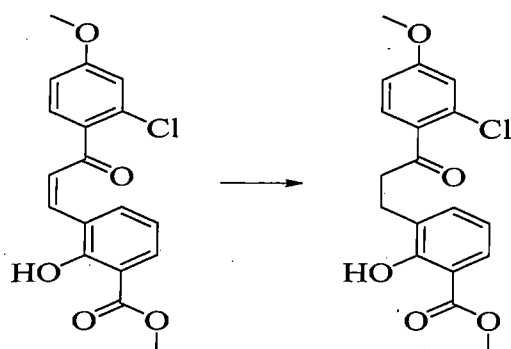
【0205】 將間氯苯甲醚(15.0 g, 0.11 mol)加入到三氟乙酸酐(115.5 g, 0.55 mol)中，再加入二乙基磷乙酸(25.5 g, 0.13 mol)，25℃下滴加磷酸(15.0 g)，25℃攪拌反應 24 小時，反應液倒入冰水(500 ml)中，用二氯甲烷(500 ml)萃取，分出有機相，將反應液濃縮，剩餘物經柱層析(二氯甲烷:甲醇=50:1)純化，得到標題化合物(18.0 g, 粗品)。

(4) (E,Z)-3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-羥基苯甲酸甲酯的製備



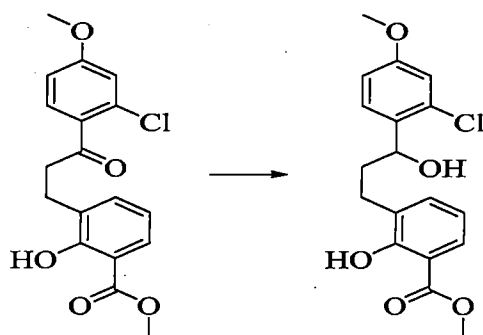
【0206】 將二乙基(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧乙基)膦酸酯(5.9g, 18.5 mmol)，3-醛基-2-羥基苯甲酸甲酯(3.0 g, 16.6 mmol)，1,5-二氮雜二環[5.4.0]十一-5-烯(3.4 g, 22.2 mmol)加入到四氫呋喃(50 ml)中，25℃下攪拌反應 24 小時，將反應液濃縮，剩餘物經矽膠柱層析(乙酸乙酯:石油醚=1:10)純化，得到標題化合物(2.0 g, 產率 34.7%)。

(5) 3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-2-羥基苯甲酸甲酯的製備



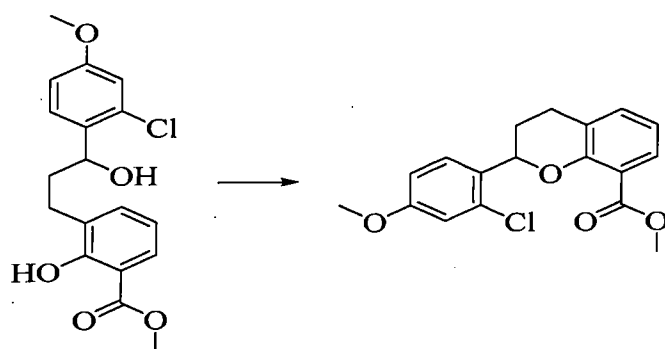
【0207】 將(Z)-3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-羥基苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.9 mmol)，加入到四氫呋喃(20 ml)中，用氫氣置換 3 次，25℃下氫化反應 12 小時，反應液過濾，濾液濃縮，得到標題化合物(900 mg，產率 90%)。

(6) 3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羥丙基)-2-羥基苯甲酸甲酯的製備



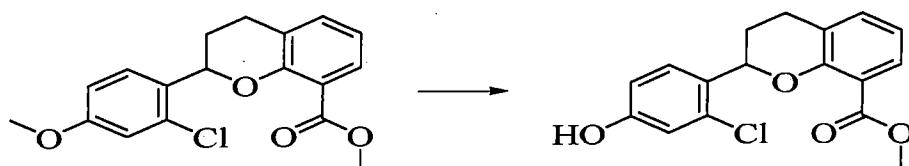
【0208】 將 3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-2-羥基苯甲酸甲酯(900 mg, 2.6 mmol)加入到四氫呋喃(20 ml)中，加入硼氫化鈉(97.5 mg, 2.6 mmol)，25℃下攪拌反應 2 小時，將反應液加入水(50 ml)、乙酸乙酯(30 ml)，分出有機相，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得到產物(900 mg，粗品)。

(7) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-8-甲酸甲酯的製備



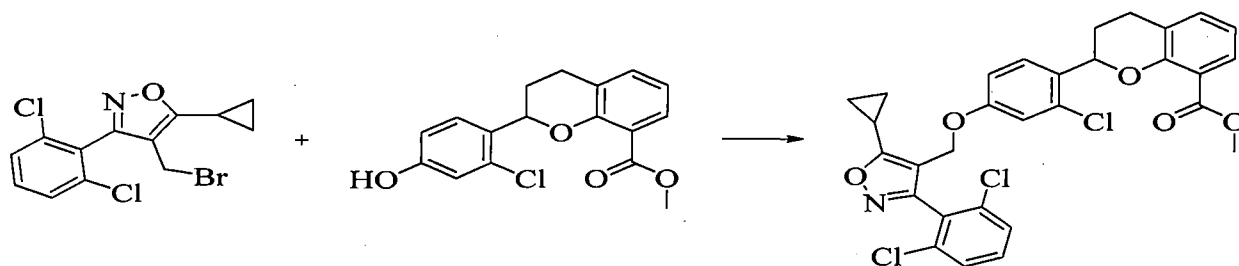
【0209】 將 3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羥丙基)-2-羥基苯甲酸甲酯(900 mg, 2.6 mmol)加入到四氫呋喃(20 ml)中，加入三苯基膦(1.3 g, 5.0 mmol)，偶氮二甲酸二乙酯(0.89 g, 5.13 mmol)，25℃攪拌反應 12 小時，反應液濃縮，柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到產物(300 mg，產率 35.0%)。

(8) 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-8-甲酸甲酯的製備



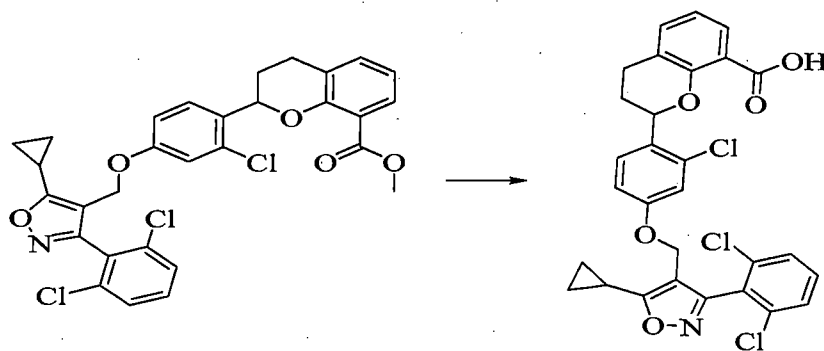
【0210】 將 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-8-甲酸甲酯(300.0 mg, 0.9 mmol)加入到二氯甲烷(20 ml)中，降溫至-25℃，滴加三溴化硼(1.1g, 4.5 mmol)，反應 1 小時，將反應液中滴加甲醇(10 ml)，用碳酸氫鈉水溶液調節 pH 至 7，分出有機相經柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到標題化合物(120 mg，產率 41.8%)。

(9) 2-(2-氯-4-(5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-8-甲酸甲酯的製備



【0211】 將 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-8-甲酸甲酯(120.0 mg, 0.38 mmol), 4-溴甲基-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(131.9 mg, 0.38 mmol), 加入到 N,N-二甲基甲醯胺(10 ml)和碳酸銨(245.3 mg, 0.75 mmol)中, 加熱至 50℃, 反應 1 小時, 將反應液倒入水(50 ml)中, 用乙酸乙酯(100 ml)萃取, 分出有機相, 用無水硫酸鈉乾燥, 旋轉蒸發除去溶劑得標題化合物(100 mg, 產率 45.5%)。

(10) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-8-甲酸的製備



【0212】 將 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-8-甲酸甲酯(100 mg, 0.17 mmol), 加入氫氧化鋰(20.5 mg, 0.85 mmol), 四氫呋喃(1 ml), 水(1 ml), 25℃下攪拌 12 小時, 加入乙酸乙酯(100 ml)分出有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 旋轉蒸發除去溶劑, 得到標題化合物(60.8 mg, 產率 62.0%)。

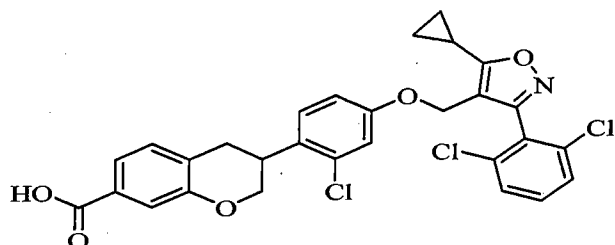
分子式： $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$

分子量：570.85

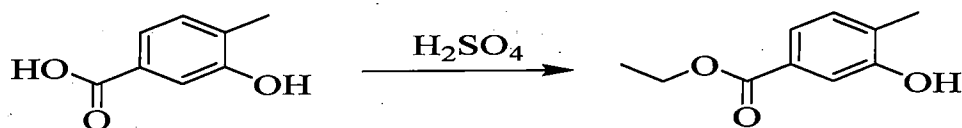
LC-MS(M/e)：569.8, 571.7(M+H⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.05-8.06(d, J=6.4Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 5.59-5.62 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.87-3.15(m, 2H), 2.05-2.17(m, 3H), 1.16-1.33(m, 5H)。

實施例 16 3-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸的製備(化合物 16)

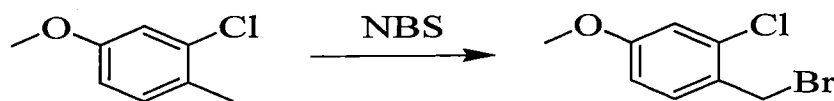


(1) 3-羥基-4-甲基苯甲酸乙酯的製備



【0213】 稱取 3-羥基-4-甲基苯甲酸(5.0 g, 32.8 mmol)加入到 100 mL 乙醇中，滴加 0.5 mL 濃硫酸，升溫至 81℃ 反應 24 小時，濃縮，加入水和乙酸乙酯各 100 mL，分層得有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得產物(5.17 g, 產率 87.5%)。

(2) 1-(溴甲基)-2-氯-4-甲氧基苯的製備



【0214】 將 2-氯-4-甲氧基-1-甲基苯(4.46 g, 28.5 mmol)加入到 60 mL 四氯化碳中，加入 NBS(5.06 g, 28.4 mmol)和

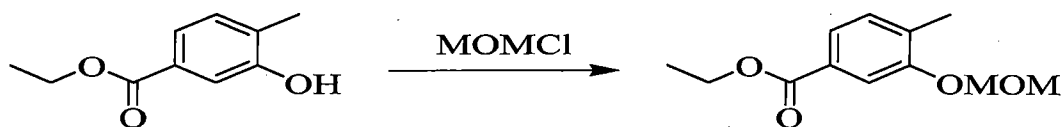
AIBN(468 mg, 2.85 mmol), 升溫至 80℃ 反應 2.0 小時, 降溫至 25℃, 抽濾, 濾液濃縮, 剩餘物經柱層析(PE:EA=10:1)得產物(5.52 g, 產率 82.3%)。

(3) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙腈的製備



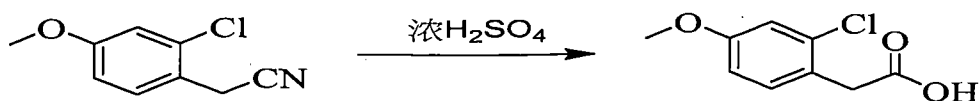
【0215】 將 1-(溴甲基)-2-氯-4-甲氧基苯(5.52 g, 23.4 mmol)和碳酸鉀(6.46 g, 46.8 mmol)加入到 100 mL 乙腈中, 攪拌下加入 TMSCN(2.78 g, 28.0 mmol)。升溫至 60℃ 反應 8.0 小時, TLC 檢測反應完全, 濃縮, 加入水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL), 分層得有機相, 濃縮, 剩餘物經柱層析(PE:EA=5:1)得產物(4.1g, 產率 96.5%)。

(4) 3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基苯甲酸乙酯的製備



【0216】 將 3-羥基-4-甲基苯甲酸乙酯(5.17 g, 28.7 mmol)溶於 DCM(100 mL), 降溫至 0℃, 加入 DIPEA(8.14 g, 63.1 mmol)和氯甲基甲醚(4.62 g, 57.4 mmol), 升溫至 25℃ 反應 24 小時, TLC 檢測反應完全, 濃縮, 加入水和乙酸乙酯各 150 mL, 分層得乙酸乙酯相, EA 相用水洗, 飽和氯化鈉水溶液洗, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液濃縮得產物(5.8 g, 產率 90.1%)。

(5) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸的製備



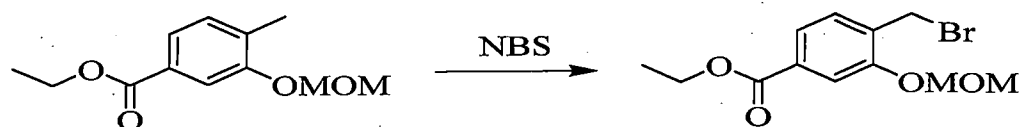
【0217】 將 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙腈(4.1 g, 22.6 mmol) 加入到 HAc(60 mL)和水(60 mL)的混合溶劑中，攪拌下滴加濃硫酸(20 mL)，升溫至 100℃ 反應 8.0 小時，將反應液倒入冰水中，攪拌出現白色沉澱，抽濾，濾餅乾燥得產物(3.84 g, 產率 84.8%)。

(6) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯的製備



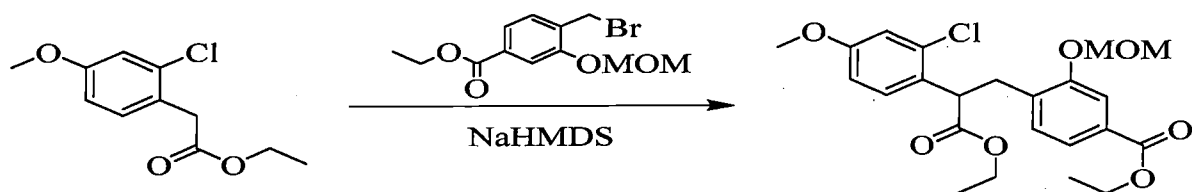
【0218】 將 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸(3.84 g, 19.1 mmol) 和乙醇(2.64 g, 57.4 mmol)加入到 60 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(1.93 g, 19.1 mmol)和 EDCi(3.67 g, 19.1 mmol)，攪拌下加入 DMAP(93 mg, 0.76 mmol)，25℃ 反應 4.0 小時，TLC 檢測反應完全，濃縮，加水和乙酸乙酯各 100 mL，分層得乙酸乙酯相，乙酸乙酯相用 1N HCl(50 mL)洗，飽和氯化鈉水溶液洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得產物(4.1 g, 產率 93.8%)。

(7) 4-(溴甲基)-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸乙酯的製備



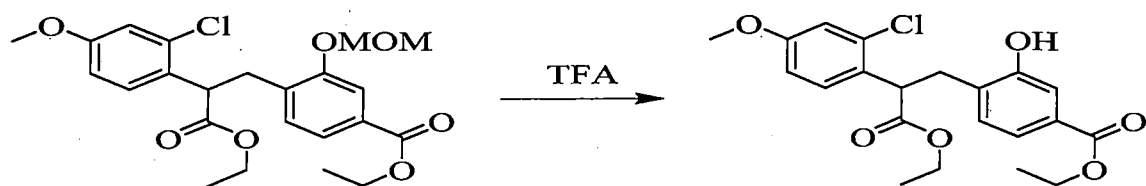
【0219】 將 3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基苯甲酸乙酯(2.24 g, 10 mmol)加入到 40 mL 四氯化碳中，加入 NBS(1.78 g, 10 mmol)和 AIBN(164 mg, 1.0 mmol)，升溫至 80℃ 反應 2.0 小時，降溫至 25℃，抽濾，濾液濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=5:1)得產物(2.7 g, 產率 89.1%)。

(8) 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸乙酯的製備



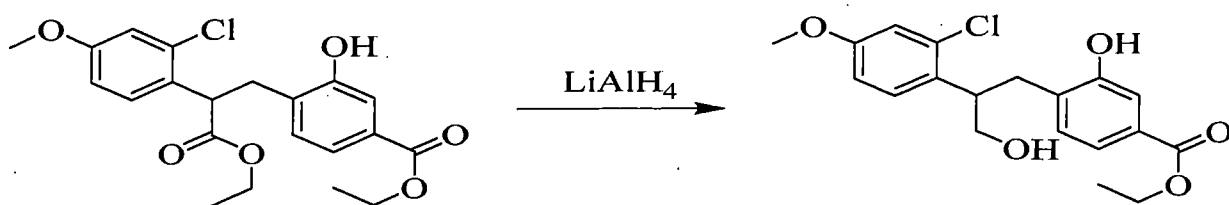
【0220】 將 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(1.1 g, 4.81 mmol)溶於 20 mL 四氫呋喃中，降溫至 0℃，加入 NaHMDS(2.0 M, 4.8 mL, 9.6 mmol)，0℃ 下攪拌 1.0 小時後加入 4-(溴甲基)-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸乙酯(1.46 g, 4.82 mmol)，升溫至 25℃ 反應 18 小時，加入水(50 mL)和 EA(100 mL)，分層得 EA 相，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=2:1)得產物(1.5 g，產率 69.1%)。

(9) 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-羥基苯甲酸乙酯的製備



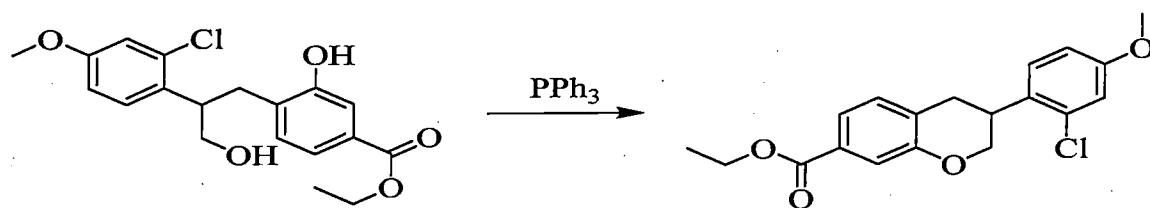
【0221】 將 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸乙酯(1.5 g, 3.33 mmol)加入到 10 mL TFA 和 DCM(20 mL)混合溶劑中，25℃ 下反應 4.0 小時，LC-MS 檢測反應完全，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:DCM=1:3)得產物(620 mg，產率 45.9%)。

(10) 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羥基丙基)-3-羥基苯甲酸乙酯的製備



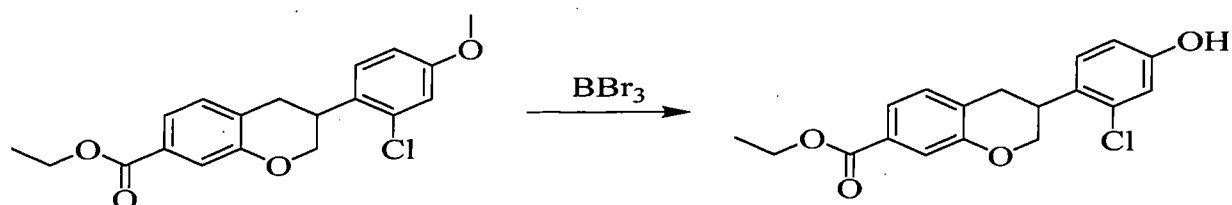
【0222】 將 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-羥基苯甲酸乙酯(620 mg, 1.52 mmol)加入到 20 mL 四氫呋喃中，降溫至 0℃，緩慢加入四氫鋁鋰(58 mg, 1.53 mmol)。0℃反應 40 min 後加入 1 ml 水淬滅反應，抽濾，濾液濃縮，剩餘物經柱層析(EA:DCM=1:4)得產物(130 mg, 產率 23.5%)。

(11) 3-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸乙酯的製備



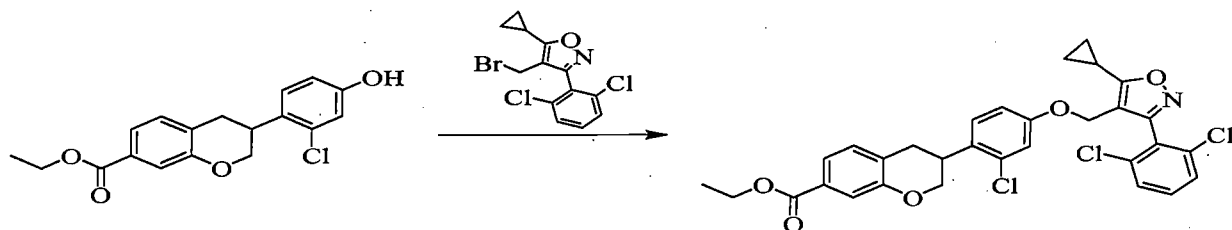
【0223】 將 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羥基丙基)-3-羥基苯甲酸乙酯(130 mg, 0.36 mmol)加入到 20 mL 四氫呋喃中，降溫至 0℃，加入三苯基膦(283 mg, 1.08 mmol)和 DEAD(188 mg, 1.08 mmol)，25℃下反應 18 小時，LC-MS 檢測反應完全，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=25:1)得產物(120 mg, 產率 96.0%)。

(12) 3-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸乙酯的製備



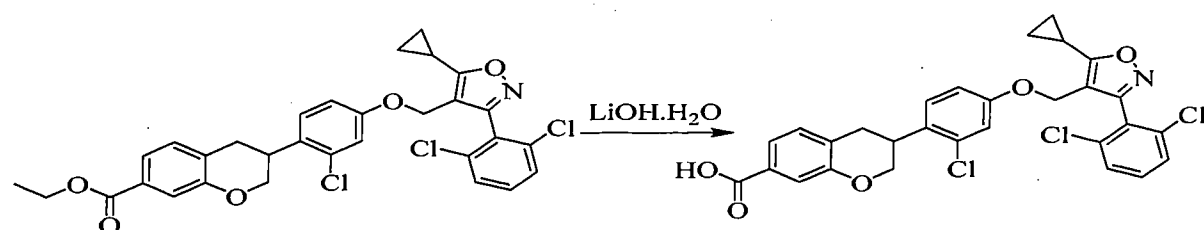
【0224】 將 3-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸乙酯(120 mg, 0.35 mmol)加入到 5 mL DCM 中，降溫至 0°C ，加入 1M BBr_3 的二氯甲烷溶液(1.4 mL, 1.4 mmol)，升溫至 10°C 反應 1.5 小時，LC-MS 檢測反應完全，加入 1 mL 甲醇，濃縮，剩餘物經柱層析(PE:EA=9:1)得產物(100 mg, 產率 85.8%)。

(13) 3-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸乙酯的製備



【0225】 將 3-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸乙酯(100 mg, 0.30 mmol)和 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(114 mg, 0.33 mmol)加入到 10 mL DMF 中，攪拌下加入碳酸鉀(83 mg, 0.60 mmol)，升溫至 50°C 反應 2.0 小時，LC-MS 檢測有產物生成，降溫至 25°C ，加入 30 mL 水，超音波出現沉澱，抽濾，濾餅乾燥得產物(130 mg, 產率 72.2%)。

(14) 3-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸的製備

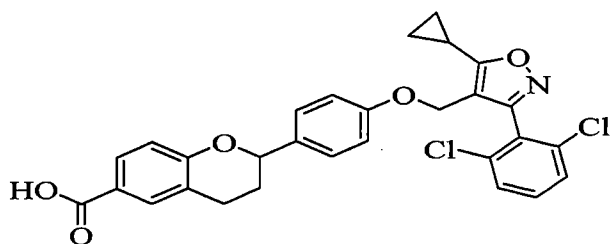


【0226】 將 3-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-7-羧酸乙酯(130 mg, 0.22 mmol)溶於 THF(4 mL), MeOH(2 mL)和水(1 mL)的混合溶劑中, 25°C 下加入一水合氫氧化鋰(37 mg, 0.88 mmol), 反應 18 小時, LC-MS 檢測反應完全, 加入乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL), 分層得乙酸乙酯相, 濃縮, 剩餘物經矽膠柱層析(DCM:MeOH=10:1)得產物(80 mg, 產率 63.7%)。

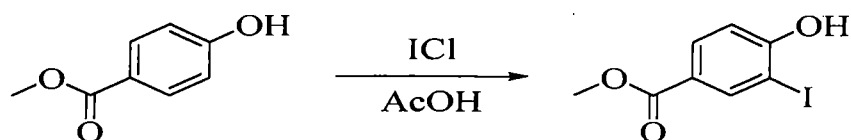
分子式: $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$ 分子量: 570.85 LC-MS(M/e): 570.1(M+H⁺)

¹H-NMR(400MHz, MeOD) δ : 7.52-7.42(m, 5H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 7.13(d, J=8.8Hz, 1H), 6.86(d, J=2.8Hz, 1H), 6.72(dd, J₁=2.8Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 4.90(s, 2H), 4.30(dd, J₁=3.2Hz, J₂=10.4Hz, 1H), 4.06(t, 1H), 3.63-3.61(m, 1H), 3.05(d, J=7.6Hz, 2H), 2.34-2.30(m, 1H), 1.21-1.19(m, 4H)。

實施例 17 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備(化合物 17)

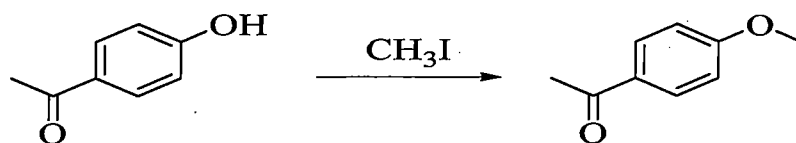


(1) 4-羥基-3-碘苯甲酸甲酯的製備



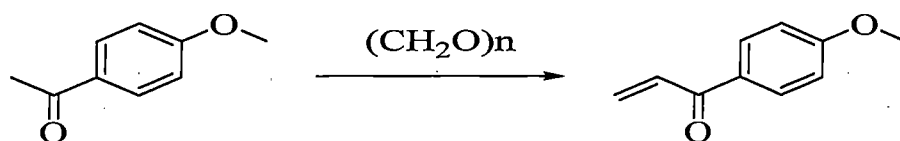
【0227】 將 4-羥基苯甲酸甲酯(3.55 g, 23.3 mmol)溶於乙酸(20 mL)中，滴加入氯化碘(3.78 g, 23.3 mmol)的乙酸(5 mL)溶液，加熱至 65℃ 攪拌反應 16 小時。將反應液過濾，濾餅用水(20 mL)洗滌，乾燥即得標題化合物(4.0 g，產率 61.7%)。

(2) 1-(4-甲氧基苯基)乙烷-1-酮的製備



【0228】 將 1-(4-羥基苯基)乙烷-1-酮(5 g, 36.8 mmol)溶於乙腈(50 mL)中，加入碳酸鉀(10 g, 72.3 mmol)，冷卻至 0℃，加入碘甲烷(6.3 g, 44.4 mmol)，升溫至 25℃ 攪拌反應 3 小時。將反應液過濾，濾液濃縮即得標題化合物(5.2 g，產率 94.5%)。

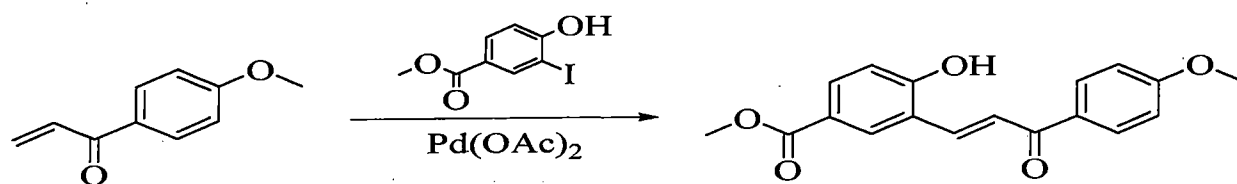
(3) 1-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯基-1-酮的製備



【0229】 將 1-(4-甲氧基苯基)乙烷-1-酮(5 g, 33.3 mmol)，N-甲基三氟乙酸苯胺(11 g, 49.7 mmol)和多聚甲醛(10 g, 333.3 mmol)加至四氫呋喃(100 mL)中，加熱至 80℃ 攪拌反應 24 小時。將反應液過濾，濾液中加入乙酸乙酯(100 mL)和水(150 mL)，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮即得標題化合物粗品(3.9 g)，直接用於下一步反應。

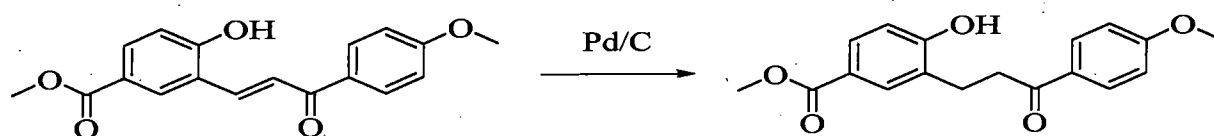
(4) 甲基 4-羥基-3-(3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-1-烯

-1-基)苯甲酸酯的製備



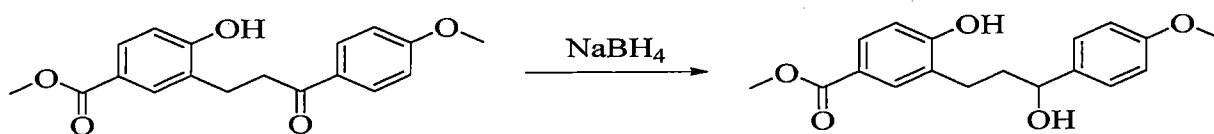
【0230】 將 1-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯基-1-酮(3.5 g, 粗品), 4-羥基-3-碘苯甲酸甲酯(6 g, 21.6 mmol), 三乙胺(7 g, 69.2 mmol), 三苯基膦(0.3 g, 1.14 mmol), 乙酸鈰(0.4 g, 1.78 mmol)加至乙腈(100 mL)中, 加熱至 90℃ 攪拌反應 16 小時。將反應液濃縮, 所得粗品用矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)純化即得標題化合物(0.9 g, 兩步產率 8.6%)。

(5) 甲基 4-羥基-3-(3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)苯甲酸酯的製備



【0231】 將甲基 4-羥基-3-(3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-1-烯-1-基)苯甲酸酯(0.9 g, 2.88 mmol)溶於甲醇(10 mL)中, 加入鈰碳(0.1 g), 25℃ 氫氣加壓下攪拌反應 16 小時。將反應液過濾, 濾液濃縮即得標題化合物(0.85 g, 產率 94.4%)。

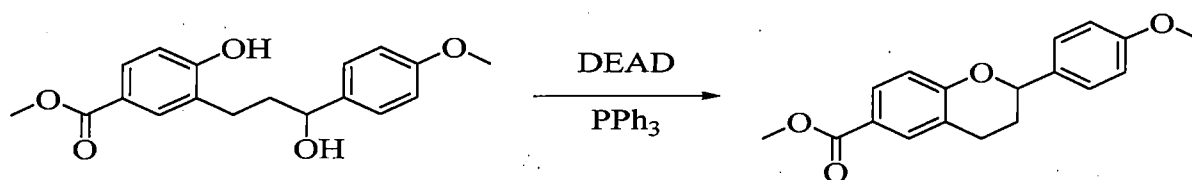
(6) 甲基 4-羥基-3-(3-羥基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)苯甲酸酯的製備



【0232】 將甲基 4-羥基-3-(3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)苯甲酸酯(0.85 g, 2.7 mmol)溶於無水乙醇(10 mL)中, 加入硼

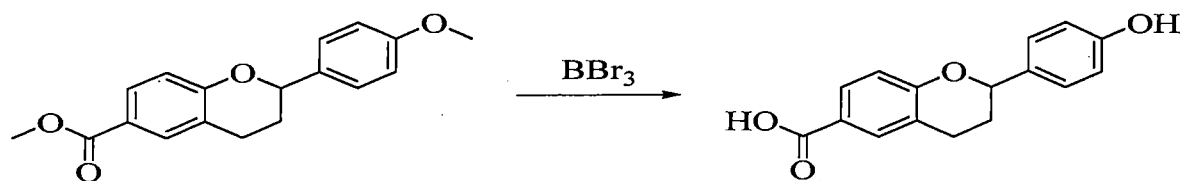
氫化鈉(0.2 g, 5.3 mmol), 25°C 攪拌反應 16 小時。加入稀鹽酸(20 mL, 1M)淬滅反應, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液濃縮, 所得粗品用矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)純化得標題化合物(0.5 g, 產率 58.1%)。

(7) 甲基 2-(4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸酯的製備



【0233】 將甲基 4-羥基-3-(3-羥基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)苯甲酸酯(0.5 g, 1.58 mmol)和三苯基膦(0.5 g, 1.91 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中, 冷卻至 0°C, 加入偶氮二甲酸二乙酯(0.4 g, 2.3 mmol), 氮氣保護下 25°C 攪拌反應 16 小時。加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)分液, 水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合併有機相, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液濃縮, 所得粗品用矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化即得標題化合物(0.37 g, 產率 78.7%)。

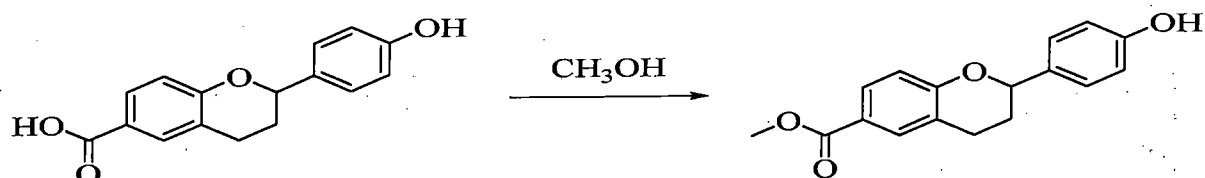
(8) 2-(4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備



【0234】 將甲基 2-(4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸酯(0.37 g, 1.24 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)中, 冷卻至 -60°C,

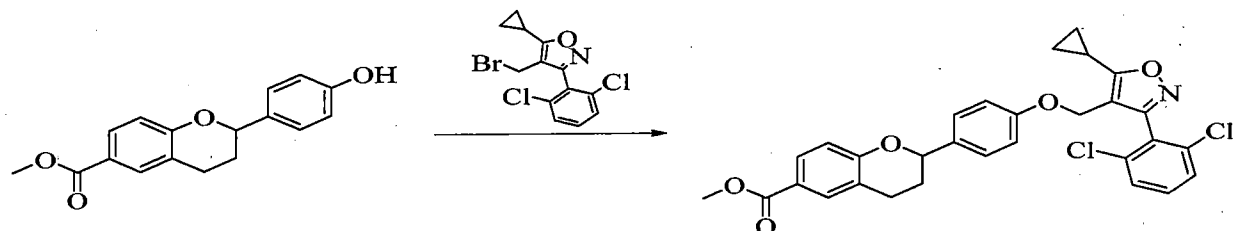
加入三溴化硼(0.93 g, 3.71 mmol)，升溫至 25℃ 攪拌反應 6 小時。將反應液用水(20 mL)淬滅，加入乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮即得標題化合物(0.3 g，產率 89.5%)。

(9) 甲基 2-(4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸酯的製備



【0235】 將 2-(4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸(0.3 g, 1.11 mmol)溶於無水甲醇(10 mL)中，滴加入氯化亞砷(0.13 g, 1.1 mmol)，加熱至 60℃ 攪拌反應 16 小時。將反應液濃縮，加入乙酸乙酯(50 mL)，用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)洗滌，加入無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，所得粗品用矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)即得標題化合物(0.2 g，產率 63.4%)。

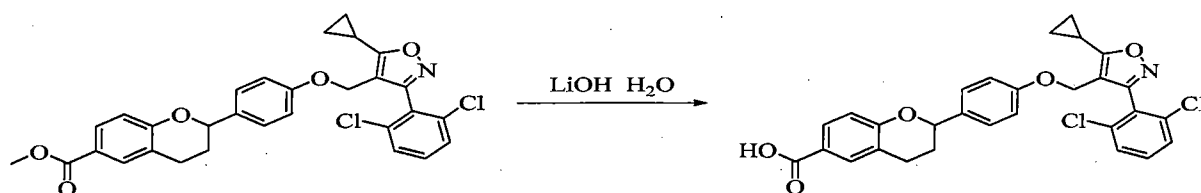
(10) 甲基 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸酯的製備



【0236】 將甲基 2-(4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸酯(0.15 g, 0.53 mmol)和 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(0.2 g, 0.58 mmol)溶於乙腈(10 mL)中，加入碳酸鉀(0.15 g, 1.1 mmol)，加熱至 80℃ 攪拌反應 6 小時。將反應液

濃縮，所得粗品用矽膠柱層析純化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)即得標題化合物(0.1 g, 產率 34.5%)。

(11) 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備



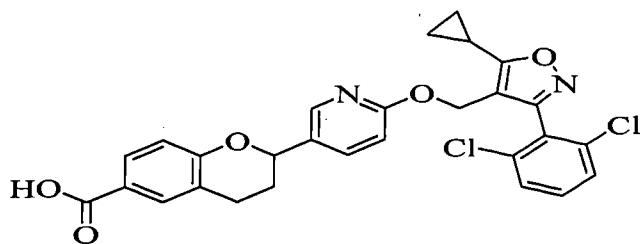
【0237】 將甲基 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸酯(0.1 g, 0.18 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)和甲醇(3mL)中，加入一水合氫氧化鋰(15 mg, 0.36 mmol)水(1 mL)溶液，25℃攪拌反應 16 小時。將反應液濃縮，所得粗品用矽膠柱層析(二氯甲烷:甲醇=20:1)純化即得標題化合物(50 mg, 產率 51.5%)。

分子式：C₂₉H₂₃Cl₂NO₅ 分子量：536.41

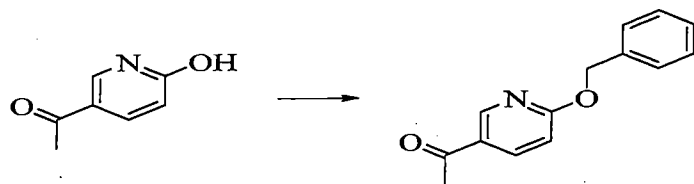
LC-MS(M/e): 536.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ: 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8 Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.80-6.85 (m, 3H), 5.08 (d, J=10 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.10-1.23 (m, 4H).

實施例 18 2-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備(化合物 18)

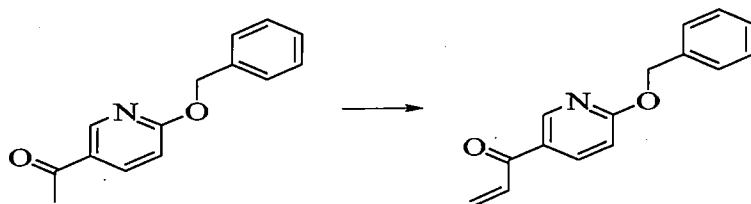


(1) 1-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)乙酮的製備



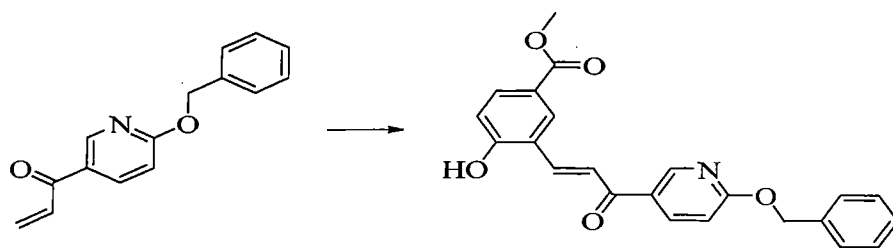
【0238】 將 1-(6-羥基吡啶-3-基)乙酮(3.0 g, 21.9 mmol)溶於甲苯(30 mL)，加入碳酸銀(9.1 g, 33.3 mmol)，緩慢滴加溴化苄(3.8 g, 22.2 mmol)，滴加完畢，升溫至 100℃，攪拌反應 12 小時，將反應液過濾，濾液濃縮得標題化合物(3.9 g，產率 78.3%)。

(2) 1-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮的製備



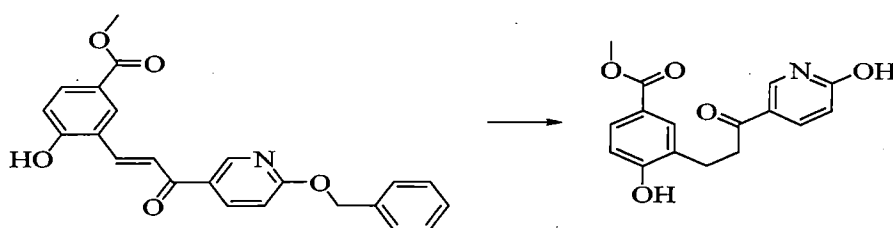
【0239】 將 1-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)乙酮(3.8 g, 16.7 mmol)，N-甲基三氟乙酸苯胺(5.5 g, 24.9 mmol)和多聚甲醛(5.0 g, 166.7 mmol)加至四氫呋喃(50 mL)中，升溫至 80℃ 攪拌反應 24 小時。將反應液過濾，濾液中加入乙酸乙酯(100 mL)和水(150 mL)，分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥後濃縮，得標題化合物粗品(2.0 g)，直接用於下一步反應。

(3) (E)-3-(3-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羥基苯甲酸甲酯的製備



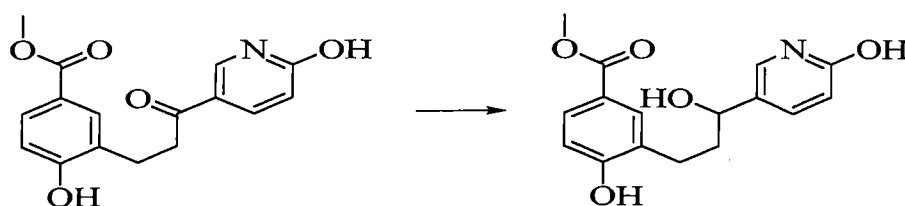
【0240】 將 1-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮粗品 (2.0 g), 4-羥基-3-碘苯甲酸甲酯 (2.3 g, 8.4 mmol), 三乙胺 (2.6 g, 25.7 mmol), 三苯基膦 (100 mg, 0.38 mmol), 乙酸鈰 (128 mg, 0.57 mmol) 加至乙腈 (30 mL) 中, 升溫至 90℃ 攪拌反應 12 小時。將反應液濃縮, 經矽膠柱層析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 純化, 得標題化合物 (0.5 g, 兩步產率 7.7%)。

(4) 4-羥基-3-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酸甲酯的製備



【0241】 將 (E)-3-(3-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羥基苯 (0.5 g, 1.3 mmol) 溶於甲醇 (5 mL) 中, 加入鈰碳 10% (50 mg), 25℃ 氫氣加壓下攪拌反應 12 小時。過濾, 濾液濃縮得產物 (0.3 g, 產率 77.5%)。

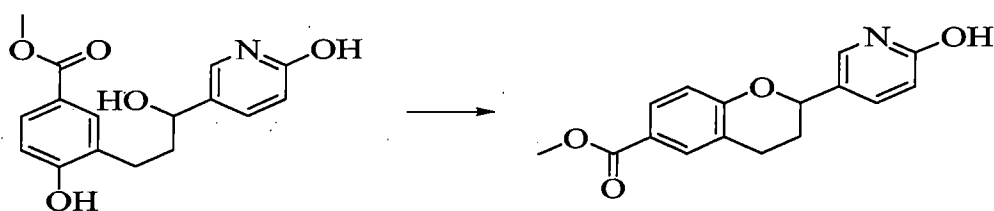
(5) 4-羥基-3-(3-羥基-3-(6-羥基吡啶-3-基)丙基)苯甲酸甲酯的製備



【0242】 將 4-羥基-3-(3-(6-羥基吡啶-3-基)-3-氧代丙基)

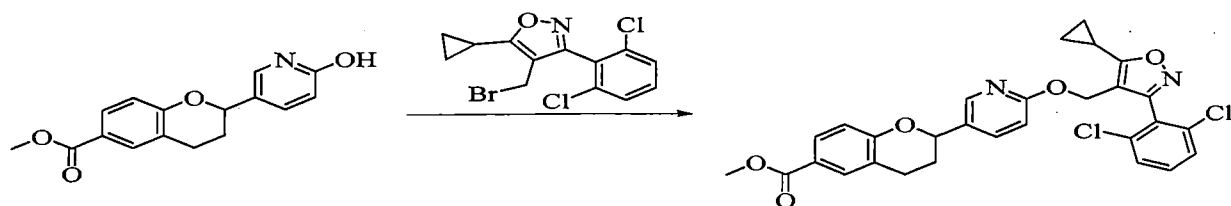
苯甲酸甲酯(0.3 g, 1.0 mmol)溶於無水甲醇(5 mL)中，加入硼氫化鈉(115 mg, 3.0 mmol)，25℃攪拌反應 1 小時後，降溫至 0℃ 加入稀鹽酸(1M)調節 pH=7，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=10:1)得標題化合物(290 mg, 產率 96.7%)。

(6) 2-(6-羥基吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



【0243】 將 4-羥基-3-(3-羥基-3-(6-羥基吡啶-3-基)丙基)苯甲酸甲酯(290 mg, 0.96 mmol)和三苯基膦(0.76 g, 2.9 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中，冷卻至 0℃，加入偶氮二甲酸二乙酯(0.5 g, 2.9 mmol)，氮氣保護下 25℃攪拌反應 12 小時。加入水(10 mL)和乙酸乙酯(20 mL)分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=40:1)得標題化合物(112 mg, 產率 41.0%)。

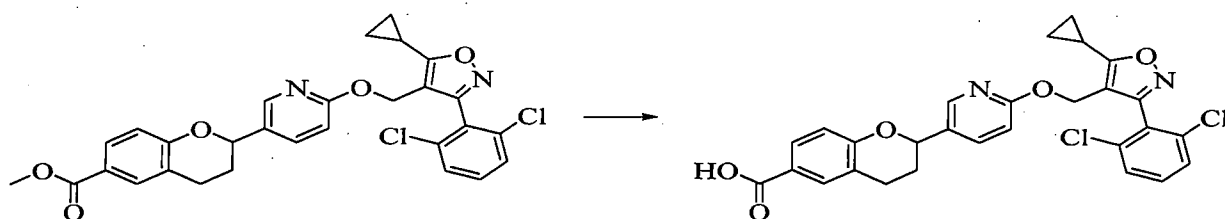
(7) 2-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



【0244】 將 2-(6-羥基吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯(100 mg, 0.35 mmol)，4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)

異噁唑(122 mg, 0.35 mmol), 碳酸銀(193 mg, 0.7 mmol), 溶於甲苯(5 mL), 升溫至 100°C, 攪拌反應 12 小時, 將反應液過濾, 粗品經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得標題化合物(127 mg, 產率 65.8%)。

(8) 2-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備



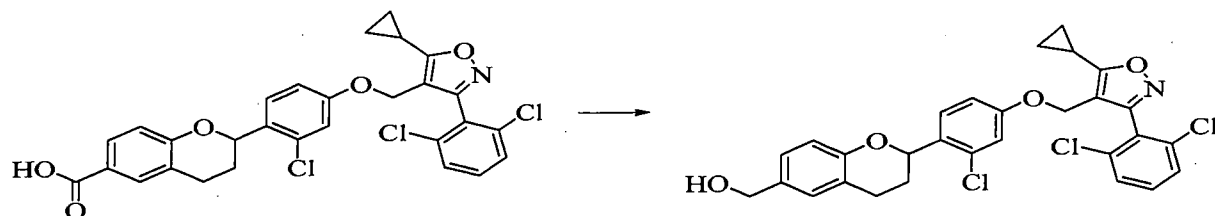
【0245】 將 2-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯(120 mg, 0.22 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)和甲醇(3 mL)中, 加入一水合氫氧化鋰(47 mg, 1.1 mmol)的水溶液(1 mL), 25°C 攪拌反應 16 小時。加入稀鹽酸(1M)調節 pH=7, 將反應液濃縮, 經矽膠柱層析(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得標題化合物(40 mg, 產率 33.8%)。

分子式 : $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_5$ 分子量 : 537.39

LC-MS(M/e): 537.1 ($M+H^+$)

^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 5.09 (dd, $J_1=10.0$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.86-2.90 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.28-1.31 (m, 2H), 1.13-1.18(m, 2H).

實施例 19 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-基)甲醇的製備(化合物 19)

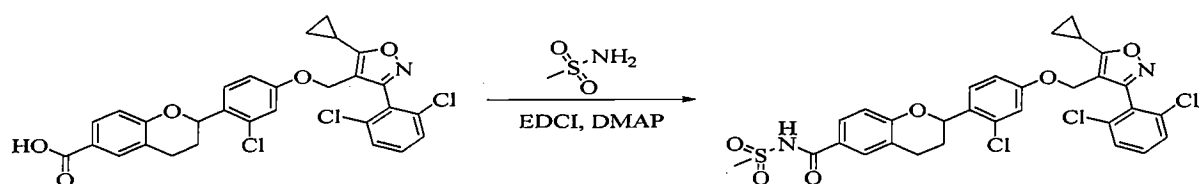


【0246】 將 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸(220 mg, 0.39 mmol) 加入到 50 mL 三口圓底燒瓶中，氮氣保護下溶於 20 mL 四氫呋喃，降溫至 0℃，滴加硼烷(1mol/L 的 THF 溶液)(1.94 mL) 後升至 25℃ 攪拌 1.0 小時。將反應液降溫至 0℃，加入鹽酸(2N) 淬滅反應。加入 100 mL 乙酸乙酯稀釋，飽和食鹽水洗滌(2×30 mL)，分層得乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，高壓製備分離得產物(203 mg, 產率 93.5%)。

分子式： $C_{29}H_{24}Cl_3NO_4$ 分子量：556.86 LC-MS:
(ES, m/z): 578 (M+Na)

^1H NMR: (CD_3OD , ppm) δ : 7.38-7.54 (m, 4H), 7.09-7.11 (m, 2H), 6.77-6.85 (m, 3H), 5.27-5.31 (dd, $J_1=2.1Hz$, $J_2=10.2Hz$, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.76-3.00 (m, 2H), 2.21-2.37 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.20-1.23 (m, 4H).

實施例 20 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-N-(甲基磺醯基)苯并二氫吡喃-6-甲磺胺的製備(化合物 20)

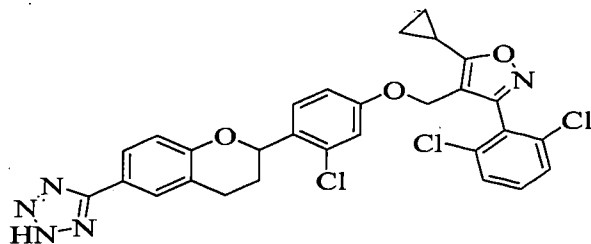


【0247】 在一支 100-mL 的三口瓶中加入 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-苯并二氫吡喃-6-甲酸(200 mg, 0.35 mmol)，溶於二氯甲烷(50 mL)，加入 EDCI(134 mg, 0.70 mmol)，4-二甲基胺基吡啶(128 mg, 1.05 mmol)，甲磺醯胺(66.5 mg, 0.70 mmol)。在氮氣保護下室溫攪拌過夜。反應混合物加入二氯甲烷(100 mL)，然後加入飽和食鹽水(3×50 mL)洗滌，分出有機層，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經柱層析純化得到產物 168 mg，產率 74%。

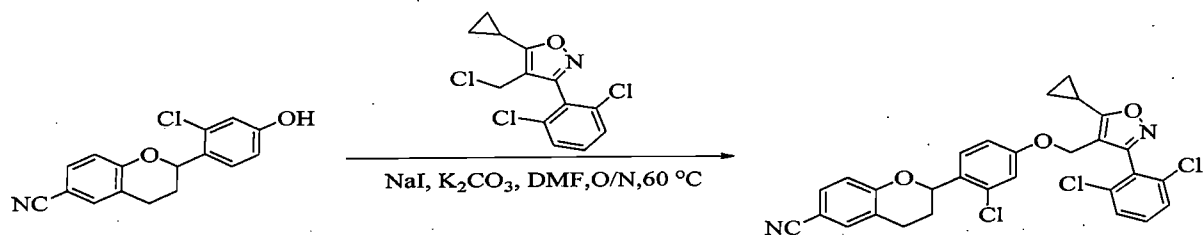
分子式： $C_{30}H_{25}Cl_3N_2O_6S$ 分子量：647.95 LC-MS：
(ES, m/z): 647 ($M+1$)⁺

¹HNMR (DMSO, ppm): δ 11.89 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71-7.74 (dd, $J_1=2.1\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.38-7.40 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.99 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.82-6.83 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.32-3.34 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.71-3.06 (m, 2H), 1.93-2.49 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 4H).

實施例 21 4-((4-(6-(2H-四唑-5-基)苯并二氫吡喃-2-基)-3-氯苯氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑的製備(化合物 21)

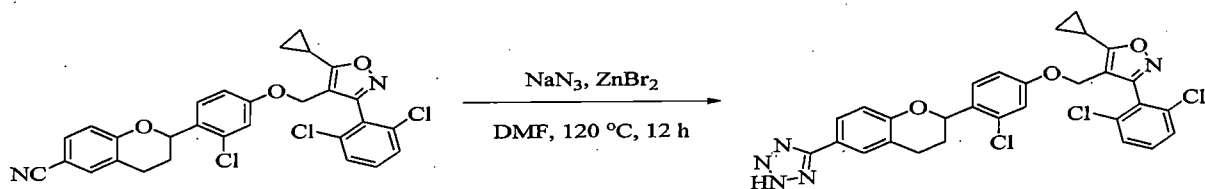


(1) 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲腈的製備



【0248】 參考實施例 1 步驟 (6) 的製備方法，加入 2-(2-氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲腈(3 g, 10.50 mmol)，4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(3.802 g, 12.57 mmol)。得產物 2.8 g，產率為 48.4%。

(2) 4-((4-(6-(2H-四唑-5-基)苯并二氫吡喃-2-基)-3-氯苯氧基)甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑的製備

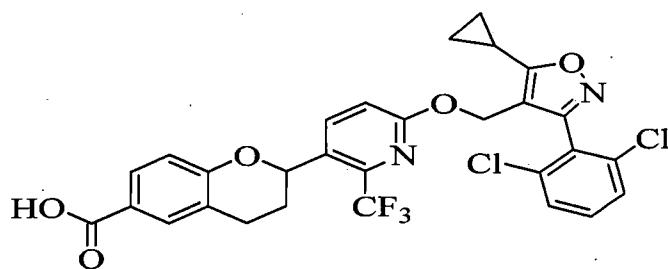


【0249】 在一支 50mL 的圓底瓶中加入 2-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲腈(500 mg, 0.91 mmol)，氯化銨(975 mg, 18.23 mmol)，N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)，NaN₃(900 mg, 13.84 mmol)。反應混合物加熱至 120℃ 反應 12 小時，體系加入 NaHSO₃(30 mL) 淬滅反應。加入乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併有機相濃縮得到標題化合物 261 mg，產率為 48.4%。

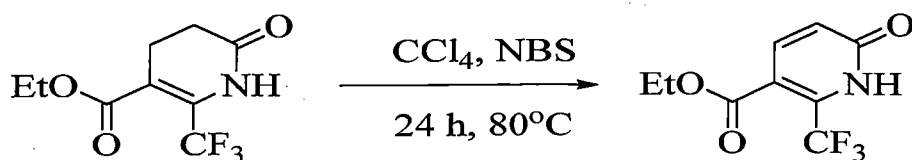
分子式: $C_{29}H_{22}Cl_3N_5O_3$ 分子量: 594.88 LC-MS (ES, m/z): 594 (M+1)⁺

¹HNMR(DMSO-d₆, ppm): δ : 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 5.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.45 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.10-1.22 (m, 4H).

實施例 22 2-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-羧酸的製備(化合物 23)



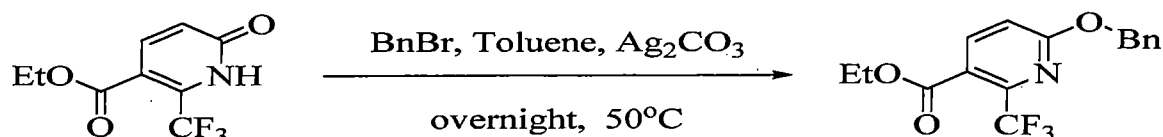
(1) 6-氧代-2-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-甲酸乙酯的製備



【0250】 在一支 2000 mL 的三口瓶中加入 6-氧代-2-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫吡啶-3-甲酸乙酯(90 g, 379.5 mmol), CCl₄ (900 mL), NBS (81.88 g, 460.05 mmol)。反應混合物升溫至 80°C 反應 24 小時，降至室溫，濾除固體，濾液加入二氯甲

烷(1000 mL)，用飽和食鹽水(3×2000 mL)洗滌。分出有機層用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經柱層析(乙酸乙酯/石油醚=1:10)純化得標題化合物 50 g，產率 56%。

(2) 6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)煙酸乙酯的製備



【0251】 在一支 1000 mL 的三口瓶中加入 6-氧代-2-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-羧酸乙酯(50 g, 212.6 mmol)，甲苯(500 mL)， Ag_2CO_3 (76 g, 276.7 mmol)和 BnBr (43.7 g, 255.5 mmol)。反應混合物加熱至 50°C 反應 12 小時，冷至室溫，加入乙酸乙酯(1000 mL)稀釋，飽和食鹽水(3×1000 mL)洗滌，分出有機層用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經柱層析(乙酸乙酯/石油醚=1:20~1:10)純化得標題化合物 37.5 g，產率 54%。

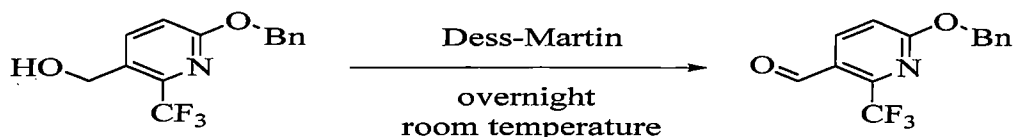
(3) (6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇的製備



【0252】 在一支 2000 mL 的三口瓶中加入 6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)煙酸乙酯(30 g, 92.23 mmol) 的四氫呋喃(300 mL)溶液，氮氣保護下，溫度降至 -78°C，然後滴加 DIBAL-H (1M in toluene, 277 mL)，滴加完畢繼續保持 -78°C 攪拌 3 小時。滴加甲醇(140 mL)淬滅反應，升溫至室溫反應 5 分鐘，滴加酒石酸鈉鉀(280 mL 水溶液)，濾除固體，濾液加入乙酸乙酯(2000 mL)稀釋，加入飽和食鹽水(3×2000 mL)洗

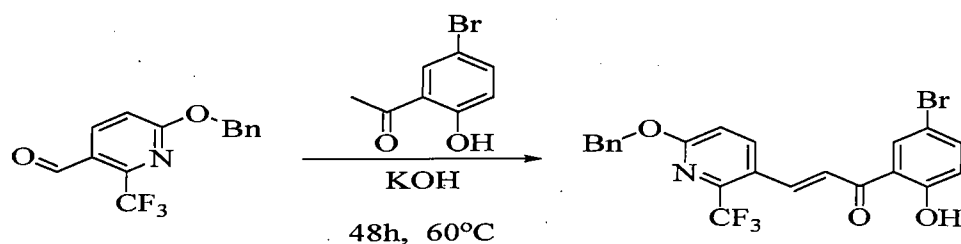
滌。分出有機層用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經柱層析(乙酸乙酯/石油醚=1:6~1:4)純化得標題化合物 24 g，產率 92%。

(4) 6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)煙醛的製備



【0253】 在一支 1000 mL 的三口瓶中加入 (6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(24 g, 84.73 mmol)的二氯甲烷(500 mL)溶液。溫度降至 0℃，分批加入 Dess-Martin periodinane(43.1 g, 101.6 mmol)。反應混合物室溫攪拌 18 小時。濾除固體，濾液加入二氯甲烷(500 mL)稀釋，加入飽和食鹽水(3×1000 mL)洗滌。分出有機層無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物經柱層析(乙酸乙酯/石油醚=1:8~1:6)純化得產物 23 g，產率 97%。

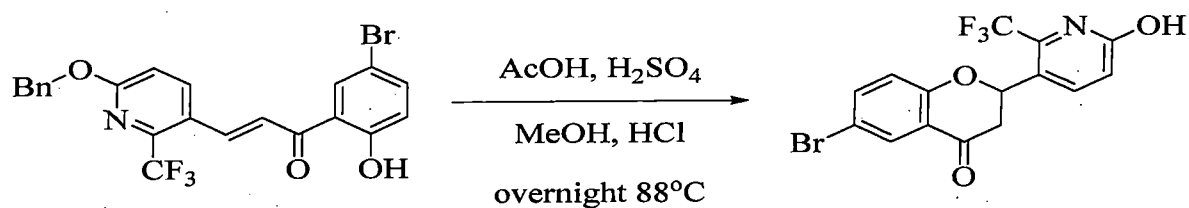
(5) (E)-3-(6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(5-溴-2-羥基苯基)丙-2-烯-1-酮的製備



【0254】 在一支 2000 mL 的三口瓶中加入 6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)煙醛(23 g, 81.78 mmol)的乙醇溶液(460 mL)和 1-(5-溴-2-羥基苯基)乙-1-酮(17.5 g, 81.38 mmol)。然後分批加入 KOH (32.1 g, 572.2mmol) 溶液，60℃加熱攪拌 48 小

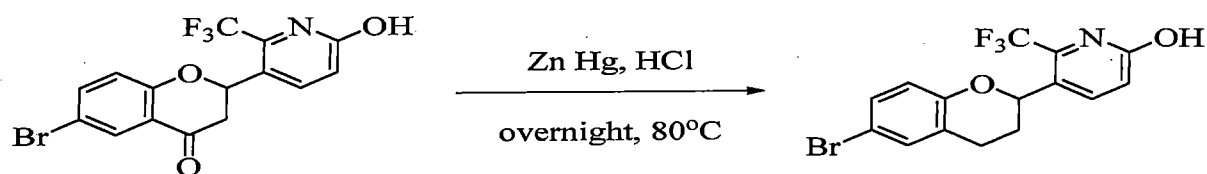
時，反應液加入冰/水(1000 mL)淬滅反應。用鹽酸(6 mol/L)調節溶液的 pH 值為 7。過濾得固體，減壓乾燥得 36 g 產物，產率為 92%。

(6) 6-溴-2-(6-羥基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-4-酮的製備



【0255】 在一支 2000 mL 的三口瓶中加入(E)-3-(6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(5-溴-2-羥基苯基)丙-2-烯-1-酮(36 g, 75.27 mmol)，醋酸(360 mL)，鹽酸(12N, 360 mL)，硫酸(1 mL)。反應液 88℃ 反應 16 小時，冷至室溫，倒入冰水(2000 mL)中，過濾，得固體，減壓烘乾得 23.6 g 標題化合物，產率 81%。

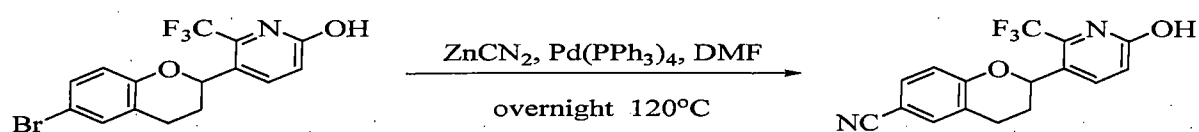
(7) 5-(6-溴色烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇的製備



【0256】 在一支 250-mL 的三口瓶中加入 HgCl₂ (6.96 g) 和鹽酸(5N) (150 mL)，然後溫度降至 0℃，分批加入 Zn (16.4 g)。體系室溫攪拌 30 分鐘，分去液相，向餘下的固體加入鹽酸(5N, 100 mL)，室溫攪拌 10 分鐘，分去液相，向餘下的固體加入加入鹽酸(5N, 150 mL)和 6-溴-2-(6-羥基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-4-酮(6.6 g, 17.00 mmol)的甲苯(100

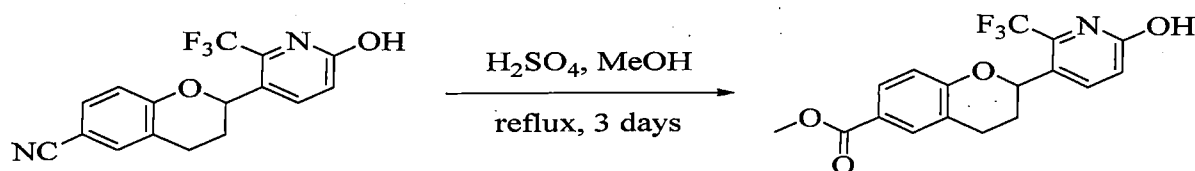
mL)溶液。反應混合物 80°C 攪拌 16 小時，冷卻，加入乙酸乙酯(500 mL)，有機層用飽和食鹽水(3×500 mL)洗滌。分出有機相，加入無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經柱層析(乙酸乙酯/石油醚 = 1:10~1:5)純化，分離得到 3 g 產物，產率 47%。

(8) 2-(6-羥基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-甲腈的製備



【0257】 在一支 100 mL 的三口瓶中加入 5-(6-溴苯并二氫吡喃-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(3 g, 8.02 mmol)，NMP (30 mL)，ZnCN₂ (1.12 g, 9.5 mmol)，Pd(PPh₃)₄ (930 mg, 0.81 mmol)。在氮氣保護下，120°C反應 16 小時。反應液冷至室溫，加入乙酸乙酯(200 mL)稀釋，濾除固體，濾液用飽和食鹽水(3×200 mL)洗滌，分出有機相，加入無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，剩餘物經柱層析純化(乙酸乙酯/石油醚 = 1:10~1:6)得到 1.7 g 產物，產率 66%。

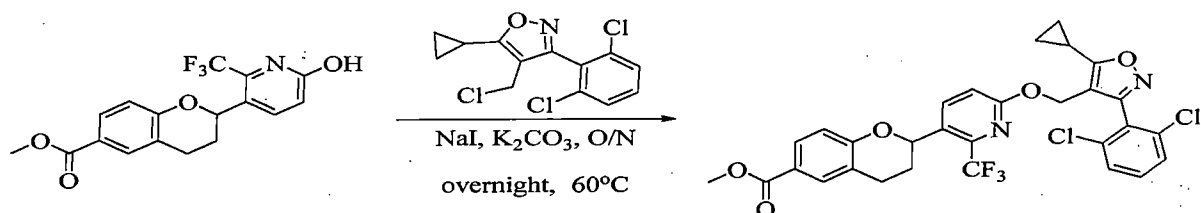
(9) 2-(6-羥基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的製備



【0258】 在一支 100 mL 的三口瓶中加入 2-(6-羥基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-甲腈(1.7 g, 5.31 mmol)，甲醇(30 mL)，然後室溫滴加濃硫酸(3 mL)。反應液加熱迴流

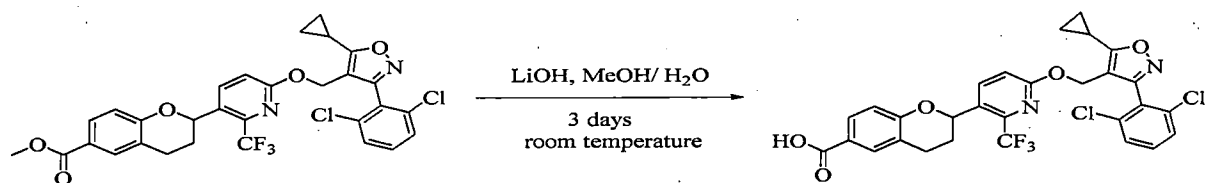
三天，冷至室溫，倒入冰水(200 mL)中，收集固體，用水(3×50 mL)洗滌，固體減壓烘乾，得到標題化合物 1.3 g，產率 69%。

(10) 2-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的製備



【0259】 在一支 100 mL 的三口瓶中加入 2-(6-羥基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯(1.3 g, 3.68 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)， K_2CO_3 (2.55 g, 18.45 mmol)，NaI (1.66 g, 11.07 mmol)，4-(氯甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)-異噁唑(1.33 g, 4.40 mmol)。反應液 60℃ 反應 16 小時，冷至室溫，加入乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用飽和食鹽水(3×200 mL)洗滌。分出有機相，加入無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮得到 0.7 g 產物，產率 31%。

(11) 2-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-羧酸的製備



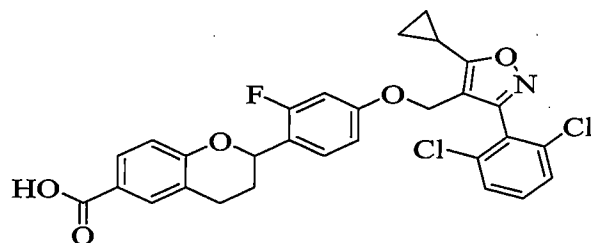
【0260】 在一支 250 mL 的三口瓶中加入 2-(6-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯(700 mg, 1.13 mmol)的甲醇(100 mL)溶液，水(10 mL)和 $LiOH \cdot H_2O$ (143 mg, 3.40 mmol)。反應

液室溫攪拌 3 天。減壓濃縮，剩餘物加入冰水(100 mL)，用鹽酸(1 mol/L)調節 pH 至 7。過濾得固體，該固體用水(3×100 mL)和正己烷(3×100 mL)洗滌得到 210 mg 標題化合物，產率 31%。

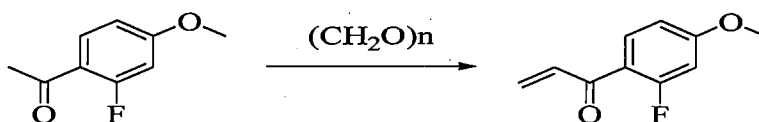
分子式: $C_{29}H_{21}Cl_2F_3N_2O_5$ 分子量: 605.39 LC-MS: (ES, m/z): 605.1 (M+1)⁺

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.60 (brs, 1H), 8.08-8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.00-6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90-6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.40-5.27 (m, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 4H).

實施例 23 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備(化合物 24)

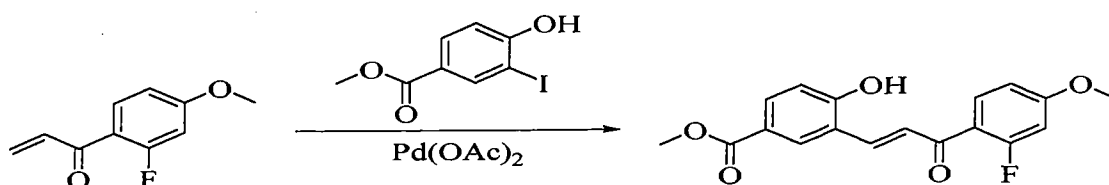


(1) 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮的製備



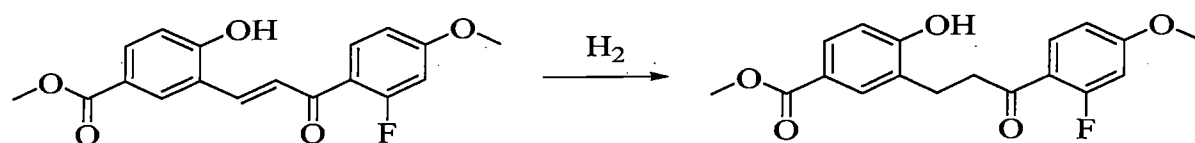
【0261】 參考實施例 17 步驟(3)中的製備方法，加入 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙-1-酮(1.7 g, 10.1 mmol)，得產物 2.0 g(粗品)。

(2) (E)-3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羥基苯甲酸甲酯的製備



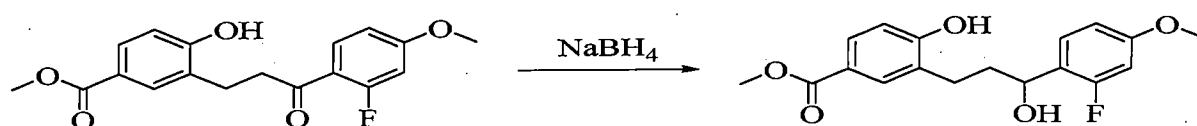
【0262】 參考實施例 17 步驟(4)中的製備方法得到產物 (0.9 g, 兩步產率 27.0%)。

(3) 3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-4-羥基苯甲酸甲酯的製備



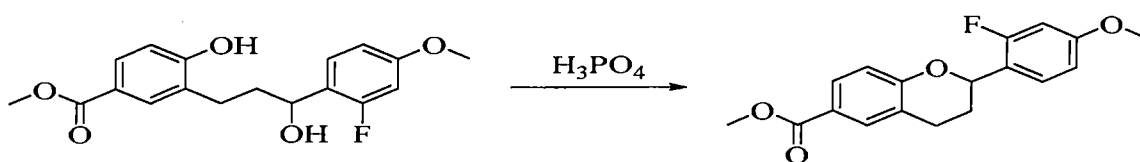
【0263】 參考實施例 17 步驟(5)的製備方法，加入 (E)-3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羥基苯甲酸甲酯(0.83 g, 2.51 mmol)，得到產物 0.8 g，產率 95.8%。

(4) 3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-羥基丙基)-4-羥基苯甲酸甲酯的製備



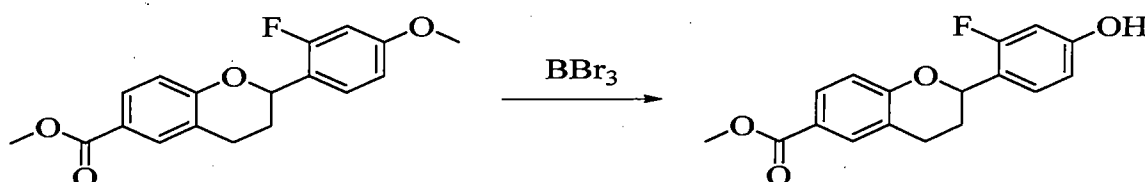
【0264】 將 3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-4-羥基苯甲酸甲酯(800 mg, 2.41 mmol)溶於甲醇(20 mL)中，降至 0℃，然後加入 NaBH₄(146 mg, 3.86 mmol)，0℃反應 2 小時。將反應液倒入水(50 mL)中，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合併有機層，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得產物 1.1 g(粗品)。

(5) 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



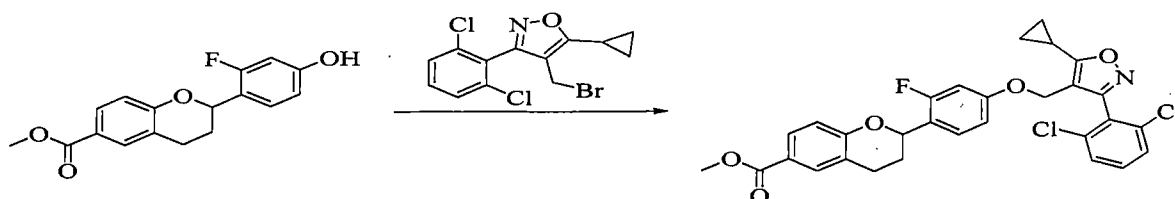
【0265】 將 3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-羥基丙基)-4-羥基苯甲酸甲酯(1.1 g, 粗品)加入到磷酸(10 mL)中，加熱至 90℃反應 30 分鐘。然後倒入水(50 mL)中，用碳酸鈉中和至中性，然後用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合併有機層，濃縮，剩餘物經矽膠柱層析(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到產物 700 mg，兩步產率 91.9%。

(6) 2-(2-氟-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



【0266】 將 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯(700 mg, 2.21 mmol)溶於 DCM(30 mL)中，降至 -20℃，N₂ 保護下緩慢加入 BBr₃(2.7 g, 10.77 mmol)，反應 4 小時。反應完畢後，緩慢加入水(20 mL)，再用 DCM(50 mL×3)萃取，合併有機層，濃縮，殘餘物經矽膠柱層析(石油醚：乙酸乙酯=3:1)得到產物 350 mg，產率 52.3%。

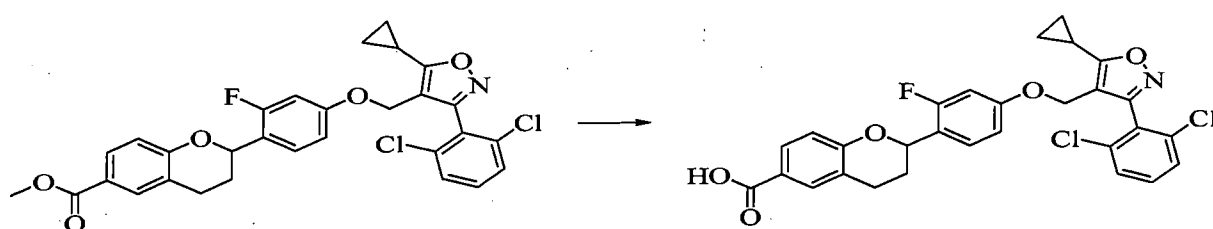
(7) 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



【0267】 將 2-(2-氟-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲

酯(0.3 g, 0.99 mmol)和 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(0.35 g, 1.0 mmol)和碳酸鉀(0.28 g, 2.02 mmol)依次加入到 DMF(20 mL)中，加熱至 60℃ 反應 4.6 小時，然後倒入水(100 mL)中，析出固體，過濾，濾餅經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得產物 0.43 g，產率 76.2%。

(8) 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備



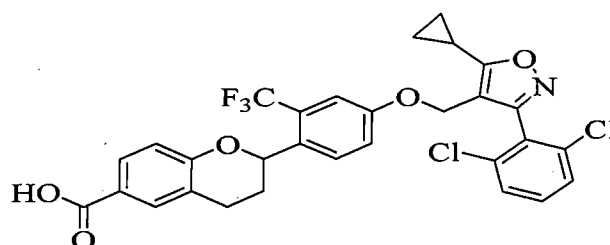
【0268】 將 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯(0.3 g, 0.528 mmol)溶於 THF(10 mL)中，再加入水(10 mL)和氫氧化鋰一水合物(110 mg, 2.62 mmol)，加熱至 50℃ 攪拌 24 小時。蒸去 THF，再加水(10 mL)，降至 0℃，用稀鹽酸(1M)調節 pH=2-3，析出固體，過濾，濾餅依次用水(20 mL)，乙腈(20 mL)洗滌，乾燥得產物(200 mg，產率 68.4%)。

分子式： $C_{29}H_{22}Cl_2FNO_5$ 分子量：554.40
LC-MS(M/e): 555.2 (M^+)

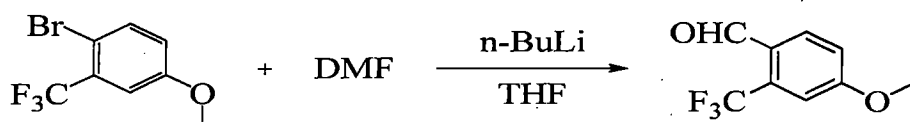
^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.34 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 6.68(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.33-2.42 (m 1H),

1.95-2.10 (m 1H), 1.11-1.21 (m, 4H)。

實施例 24 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備 (化合物 26)

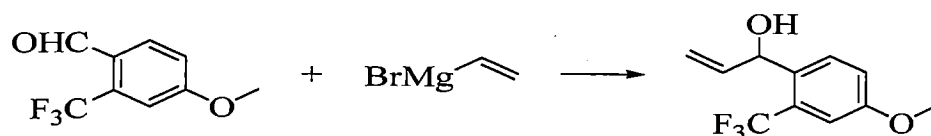


(1) 4-甲氧基-2-三氟甲基苯甲醛的製備



【0269】 將化合物 1-溴-4-甲氧基-2-三氟甲苯(12.7 g, 49.8 mmol)置於 250 ml 三口燒瓶中，加入 150 ml THF 溶解，密封後 N₂ 換氣 3 次。反應瓶置於 -78℃ 的乾冰條件下攪拌。將 22 ml 正丁基鋰(2.5 M)加入到上述反應瓶，-78℃ 下攪拌 30 min 後將 4g DMF 緩慢加入其中，繼續反應約 15 min 後移至室溫下反應，TLC 監測反應進程。待反應結束，溶劑濃縮後倒入 150 ml 飽和 NaCl 水溶液中，乙酸乙酯萃取 3 次(150 ml × 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經矽膠柱層析(EA:PE=1:30)，得產物(4.8 g, 產率 47.1%)。

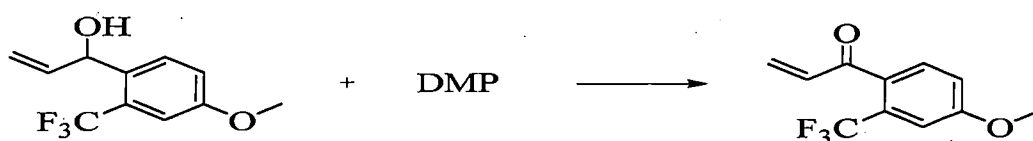
(2) 1-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-醇的製備



【0270】 將化合物 4-甲氧基-2-三氟甲基苯甲醛(4.7 g, 23.0 mmol)置於 250 ml 三口瓶中，加入 100 ml THF 溶解，密

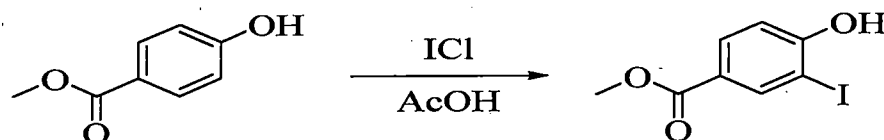
封後 N_2 換氣 3 次。將 27.6 ml 乙烯基溴化鎂(1M)於冰浴條件下緩慢加入到上述反應瓶，反應約 15min 後移至室溫下繼續反應約 2h 反應結束。反應液用飽和 NH_4Cl 溶液淬滅，乙酸乙酯萃取 3 次(150 ml $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，溶劑濃縮後得粗品(5.75 g)，未經純化繼續用於下一步反應。

(3) 1-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮的製備



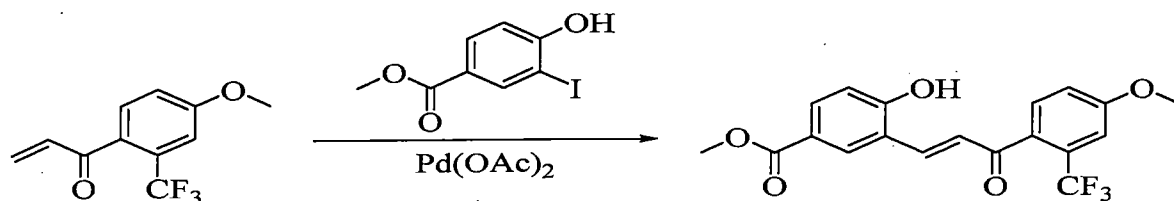
【0271】 將上步所得化合物 1-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-醇粗品溶於二氯甲烷中，室溫攪拌下加入戴斯馬丁氧化劑(12.7 g, 30.0 mmol)，室溫攪拌 12 小時。待反應結束，反應液濃縮，剩餘物經柱層析得產物(2.7 g，兩步產率 51.0%)。

(4) 4-羥基-3-碘苯甲酸甲酯的製備



【0272】 參考實施例 17 步驟(1)的製備方法，加入 4-羥基苯甲酸甲酯(11.8 g, 77.6 mmol)，得產物(7.6 g，產率 35.2%)。

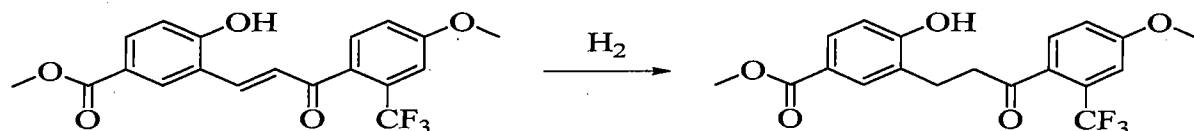
(5) (E)-4-羥基-3-(3-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-苯甲酸甲酯的製備



【0273】 將 1-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(2.7 g, 11.7 mmol)和 4-羥基-3-碘苯甲酸甲酯(3.3 g, 11.7 mmol)

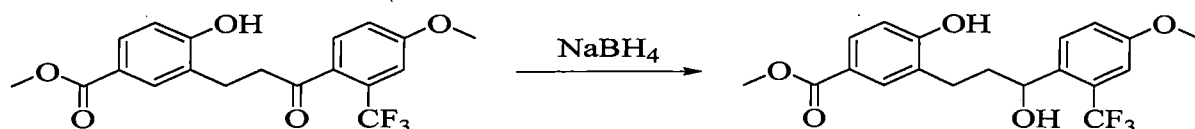
參照實施例 17 的步驟(4)進行反應，得到產物(3.8 g, 產率 85.4%)。

(6) 4-羥基-3-(3-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)-3-氧代丙基)-苯甲酸甲酯的製備



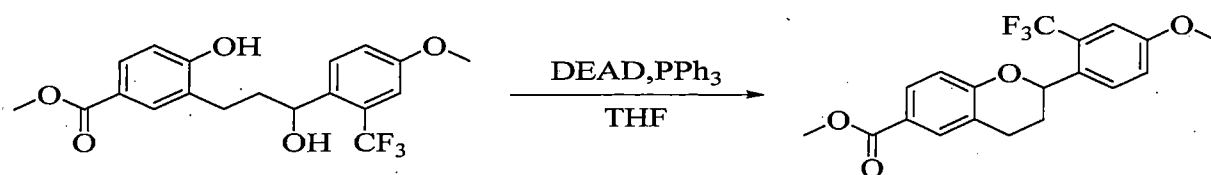
【0274】 參考實施例 17 的步驟(5)的製備方法得到粗品，直接用於下一步反應。

(7) 4-羥基-3-(3-羥基-3-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)-丙基)-苯甲酸甲酯的製備



【0275】 參考實施例 23 步驟(4)的製備方法，得產物(3.50 g, 兩步產率 91.1%)。

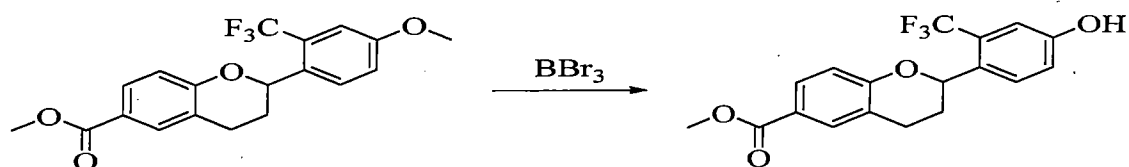
(8) 2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



【0276】 將化合物 4-羥基-3-(3-羥基-3-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙基)-苯甲酸甲酯(1.92 g, 5 mmol)，三苯基膦(1.57 g, 6 mmol)，偶氮二甲酸二乙酯(1.04g, 6 mmol)溶於四氫呋喃(30 mL)中，混合物於 0℃ 下攪拌。待反應結束，溶劑濃縮，加入 100ml 清水後用乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合併有

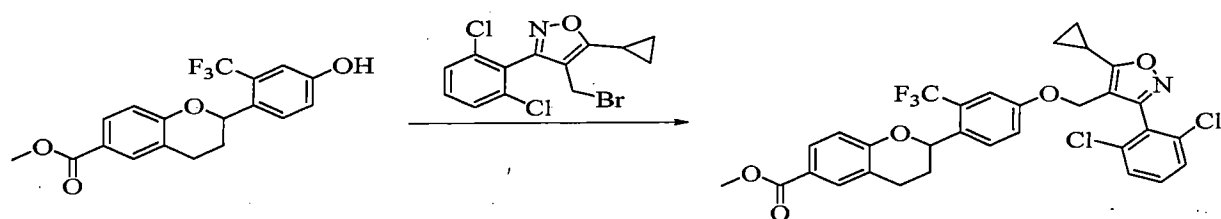
機層，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，剩餘物經矽膠柱層析得產物(1.29 g, 產率 70.5%)。

(9) 2-(4-羥基-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



【0277】 將化合物 2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯(550 mg, 1.5 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)中，緩慢滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1M, 7.5 mL)，待滴加完畢繼續於-78℃下反應 3 小時。待反應結束將反應液移至室溫，並將反應液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取三次(50ml × 3)，飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相，合併有機相，濃縮後經柱層析得產物(200 mg, 產率 37.9%)。

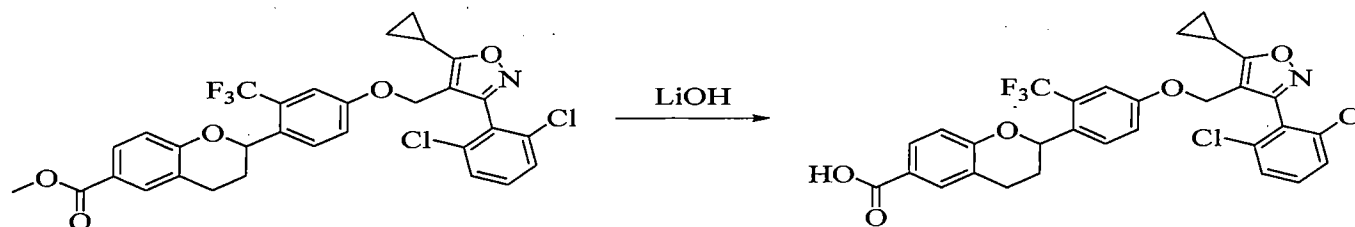
(10) 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯的製備



【0278】 將 2-(4-羥基-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯(100 mg, 0.28 mmol)溶於 DMF(5 mL)中，加入碳酸鉀(58 mg, 0.42 mmol)，25℃攪拌 10 分鐘，然後加入 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(97 mg, 0.28 mmol)，25℃下反應 6 小時。反應完畢後，緩慢倒入冰水中，析出固體，過濾，濾餅用水(20 mL)洗滌，收集濾餅，乾燥得產物粗品(154 mg)，

直接用於下一步反應。

(11) 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸的製備



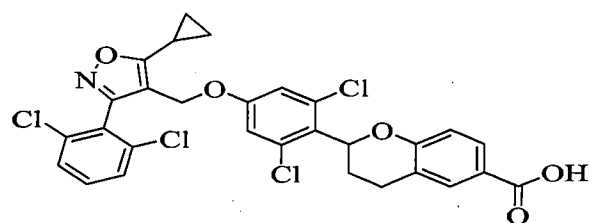
【0279】 將 2-(4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氫吡喃-6-甲酸甲酯(154 mg)溶於 THF(2 mL)中，加入甲醇(2 mL)和水(1 mL)，再加入氫氧化鋰一水合物(32 mg, 0.75 mmol)，置於 30℃ 反應 2 小時。反應完畢後，將反應液倒入 50 mL 清水中，乙酸乙酯萃取三次(50 mL × 3)，飽和氯化鈉溶液洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，有機相濃縮，經矽膠柱層析得終產物(50 mg, 兩步產率 30%)。

分子式： $C_{30}H_{22}Cl_2F_3NO_5$ 分子量：604.40
LC-MS(M/e): 604.1(M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.91-3.08 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.16-1.24 (m, 4H)。

實施例 25 2-(2,6-二氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸的製備(化合

物 27)

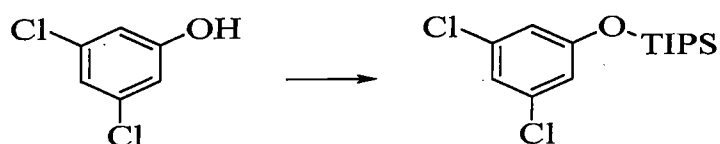


(1) 4-羥基-3-碘苯甲酸甲酯的製備



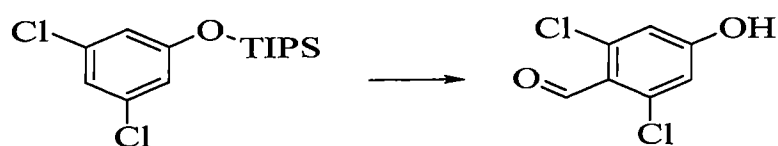
【0280】 參考實施例 17 步驟(1)的製備方法，加入 4-羥基苯甲酸甲酯(10.1 g, 66.4 mmol)，得到產物(15.0 g, 產率 81.3%)。

(2) (3,5-二氯苯氧基)三異丙基矽烷的製備



【0281】 將 3,5-二氯苯酚(11.5 g, 70.6 mmol)，DIPEA(13.7 g, 106.2 mmol)，DMAP(861 mg, 7.06 mmol)加入到 DCM(200 mL)中，在冰浴下分批次加入 TIPSCl(16.33 g, 84.7 mmol)，然後升到 25℃ 持續反應 8 小時。體系加入 1N HCl(126 mL)，萃取分液，依次用 NaHCO₃(120 mL)和 NaCl 溶液(150 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，旋轉蒸發除去溶劑得到產物(20.0 g, 產率 88.8%)。

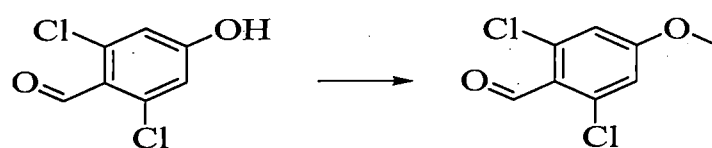
(3) 2,6-二氯-4-羥基苯甲醛的製備



【0282】 將(3,5-二氯苯氧基)三異丙基矽烷(20.0 g, 62.7 mmol)加入到無水 THF(200 mL)中，在-78℃下滴加 nBuLi(2.4

mol/L, 28.7 mL, 68.9 mmol), 持續攪拌 1 小時。再滴加 DMF(6.87 g, 94.1 mmol), -78°C 下持續反應 1 小時。回到 25°C 下反應 6 小時。體系加入 1N HCl 100 mL 和 EA(200 mL)萃取分液, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 濃縮, 旋轉蒸發除去溶劑。加入 DCM(100 mL)析出固體, 減壓抽濾, 得到產物(9.5 g, 產率 79.3%)。

(4) 2,6-二氯-4-甲氧基苯甲醛的製備



【0283】 將 2,6-二氯-4-羥基苯甲醛(9.5 g, 49.7 mmol)加入到 DMF(200 mL)中, 向該體系中加入碳酸鉀(20.6 g, 149.3 mmol), 然後冰浴下滴加碘甲烷(14.1 g, 99.3 mmol), 體系回到 25°C 下反應 12 小時。體系倒入 400 mL 水中, 減壓抽濾, 濾餅用水(10 mL)洗滌, 烘乾得到產物(8.0 g, 產率 78.5%)。

(5) 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-醇的製備



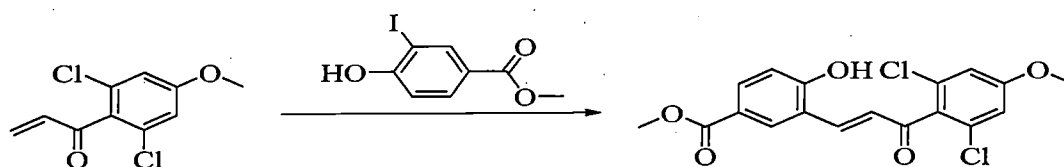
【0284】 將 2,6-二氯-4-甲氧基苯甲醛(8.0 g, 39.0 mmol), 加入 100 mL THF 中, 冰浴下滴加乙基溴化鎂(1M/L, 46.8 mL, 46.8 mmol), 滴加完畢回到 25°C 下繼續反應約 6 小時。然後加入飽和 NH_4Cl 溶液淬滅(30 mL), 用乙酸乙酯(200 mL)和水(100 mL)萃取分液, 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 旋轉蒸發除去溶劑得到產物(7.5 g, 產率 82.5%)。

(6) 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮的製備



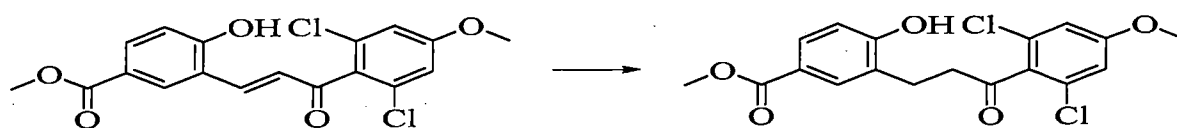
【0285】 將 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-醇(7.5 g, 32.2 mmol) 溶於二氯甲烷(200 mL)中，冰浴下分批次加入戴斯馬丁氧化劑(16.4 g, 38.7 mmol)，在 25℃ 下持續反應 12 小時。體系減壓抽濾，濾液旋乾，剩餘物經柱層析(PE:EA=10:1)，得到產物(3.6 g, 產率 48.4%)。

(7) (E)-3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羥基苯甲酸甲酯的製備



【0286】 將 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(3.6 g, 15.6 mmol)，4-羥基-3-碘苯甲酸甲酯(4.77 g, 17.2 mmol)，三乙胺(3.15 g, 31.2 mmol)，三苯基磷(409 mg, 1.56 mmol)，乙酸鈮(175 mg, 0.78 mmol)依次加入到乙腈(150 mL)中，氮氣保護，加熱至 90℃ 反應 12 小時。反應完畢後，濃縮，剩餘物經矽膠柱層析(PE:EA=3:1)得到產物(3.0 g, 產率 50.5%)。

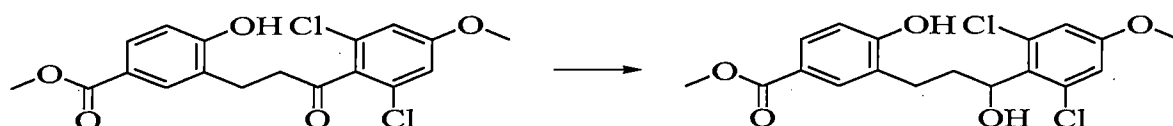
(8) 3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-4-羥基苯甲酸甲酯的製備



【0287】 將 (E)-3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羥基苯甲酸甲酯(3.0 g, 7.9 mmol)，PtO₂(300 mg)

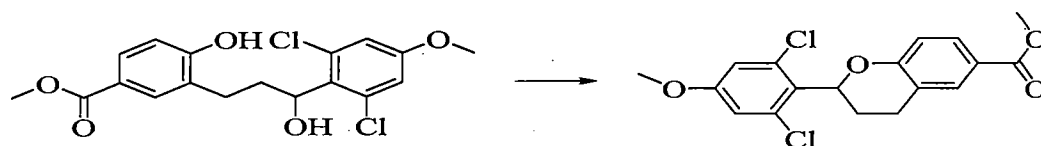
加入到甲醇(100 mL)中，氬氣環境下 25℃ 反應 4 小時。反應完畢後，過濾，旋轉蒸發除去溶劑，剩餘物經矽膠柱層析(PE:EA=4:1)得到產物(2.2g, 產率 72.7%)。

(9) 3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-羥基丙基)-4-羥基苯甲酸甲酯製備



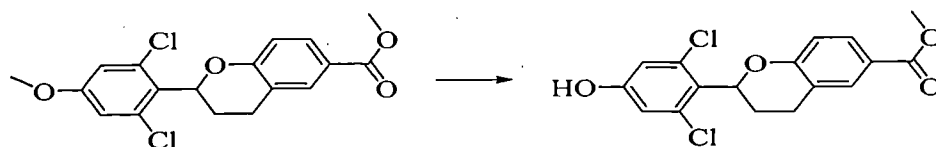
【0288】 將 3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-4-羥基苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.6 mmol)溶於 THF(20 mL)中，冰浴下緩慢加入 NaBH_4 (290 mg, 7.8 mmol)，25℃ 反應約 6 小時。體系加入 1mL 水淬滅反應，經矽膠柱層析(PE:EA=5:1)得到產物(850 mg, 產率 84.9%)。

(10) 2-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的製備



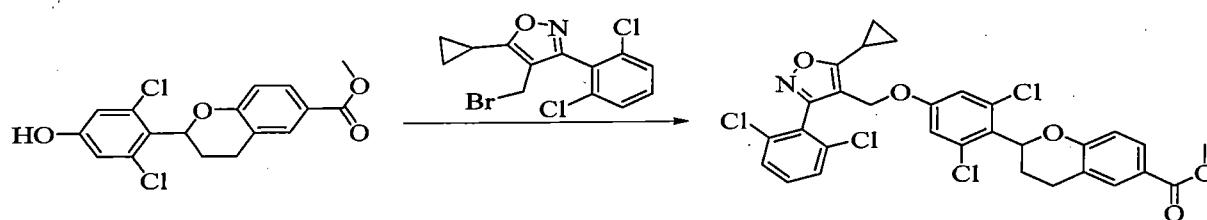
【0289】 將 3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-羥基丙基)-4-羥基苯甲酸甲酯(850 mg, 2.2 mmol)，偶氮二甲酸二乙酯(957 mg, 5.5 mmol)溶於四氫呋喃(40 mL)中，在冰浴下加入三苯基膦(1.44 g, 5.5 mmol)，升到 25℃ 下反應 12 小時，旋轉蒸發除去溶劑，剩餘物經矽膠柱層析(PE:EA=20:1)，得到產物(600 mg, 產率 74.3%)。

(11) 2-(2,6-二氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯的製備



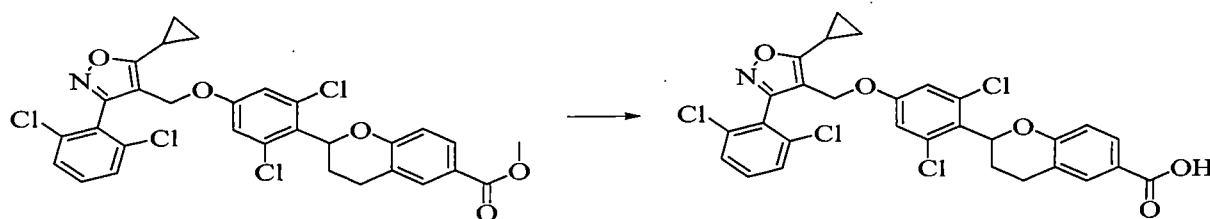
【0290】 將 2-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯(600 mg, 1.6 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中， -78°C 下緩慢滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1M/L, 8.2 mL, 8.2 mmol)的 DCM 溶液，然後緩慢升至 25°C ，反應 2 小時。體系加入 1mL 甲醇淬滅反應，經矽膠柱層析(PE:EA=3:1)得到產物(60 mg, 產率 10.6%)。

(12) 2-(2,6-二氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并吡喃-6-羧酸甲酯的製備



【0291】 將 2-(2,6-二氯-4-羥基苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯(60 mg, 0.17 mmol)，4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(59 mg, 0.17 mmol)，碳酸鉀(111 mg, 0.34 mmol)加入到 DMF(10 mL)中， 50°C 下反應 2 小時。體系加入乙酸乙酯(50 mL)和水(30 mL)萃取分液，旋轉蒸發除去有機相，剩餘物經柱層析(PE:EA=3:1)，得到產物(70 mg, 產率 66.5%)。

(13) 2-(2,6-二氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸的製備



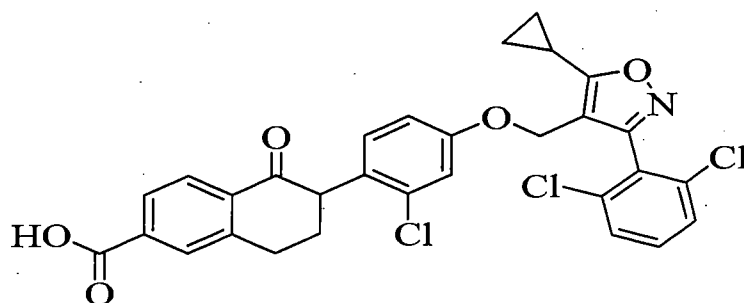
【0292】 將 2-(2,6-二氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氫吡喃-6-羧酸甲酯 (70 mg, 0.11 mmol) 加入到甲醇 (4 mL) 和 THF (4 mL) 中，再加入氫氧化鋰一水合物 (24 mg, 0.57 mmol) 的 2 mL 水溶液，50℃ 反應 12 小時，體系降至 25℃，用 1M HCl 調節 pH 至 3-4。體系加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (30 mL) 萃取分液，旋轉蒸發除去有機相，剩餘物經柱層析 (DCM:MeOH=40:1) 得到產物 (15 mg, 產率 22.5%)。

分子式 : $C_{29}H_{21}Cl_4NO_5$ 分子量 : 605.29

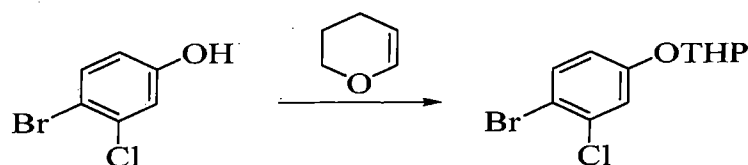
LC-MS(M/e): 606.1 ($M+H^+$)

^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95-7.70(m, 2H), 7.50-7.25(m, 3H), 6.90-6.62(m, 3H), 5.85-5.65(m, 1H), 4.80(s, 2H), 3.55-3.45(m, 1H), 3.16-2.45(m, 3H), 2.20-1.83(m, 2H), 1.38-1.02 (m, 4H).

實施例 26 6-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸的製備 (化合物 28)

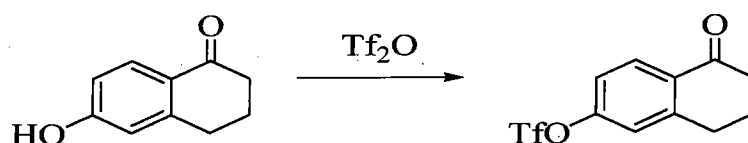


(1) 2-(4-溴-3-氯苯氧基)四氫-2H-吡喃的製備



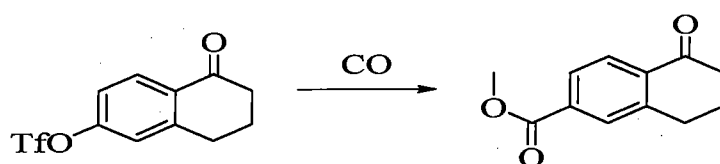
【0293】 參考實施例 2 步驟(1)中的製備方法，加入 4-溴-3-氯苯酚(10.0 g, 48.2 mmol)，3,4-二氫吡喃(10.5 g, 124.8 mmol)得產物 12 g，產率 85.4%。

(2) 5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-基三氟甲磺酸酯的製備



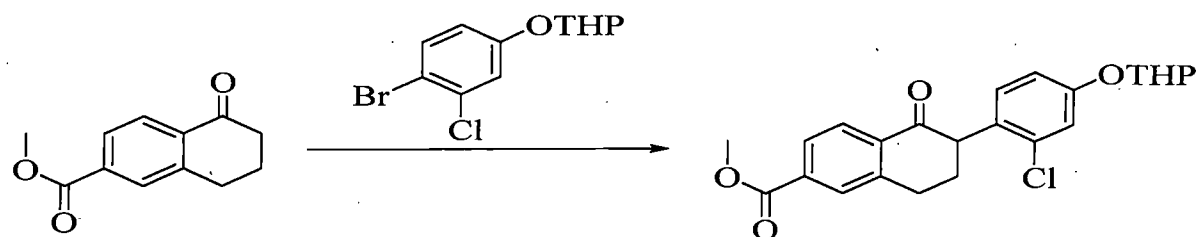
【0294】 將 6-羥基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(11 g, 67.8 mmol)溶於二氯甲烷(150 mL)中，降至 -5°C ，滴入三乙胺(10.3 g, 101.8 mmol)，再緩慢加入三氟甲磺酸(23 g, 153.3 mmol)，加入完畢， 25°C 反應 4 小時，反應完畢後，濃縮，剩餘物經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得產物 13 g，產率:65.2%。

(3) 5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯的製備



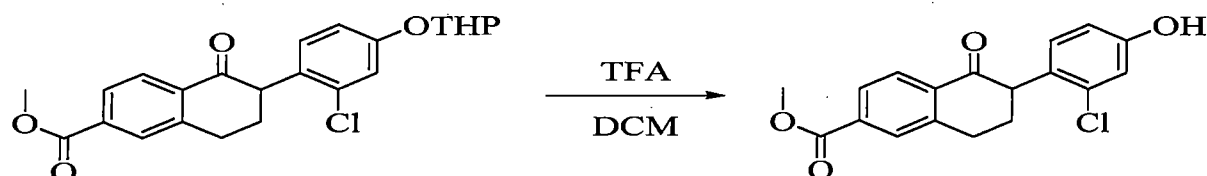
【0295】 將 5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-基三氟甲磺酸酯(10 g, 34 mmol)溶於 DMF(70 mL)和甲醇(20 mL)中，依次加入三乙胺(7 g, 69.2 mmol)，DPPP(450 mg, 1.09 mmol)，乙酸鈣(450 mg, 2.0 mmol)，一氧化碳氣球， 70°C 反應 16 小時，反應完畢後，將反應液倒入水中，過濾，濾餅經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得產物 6.2 g，產率:89.3%。

(4) 6-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯的製備



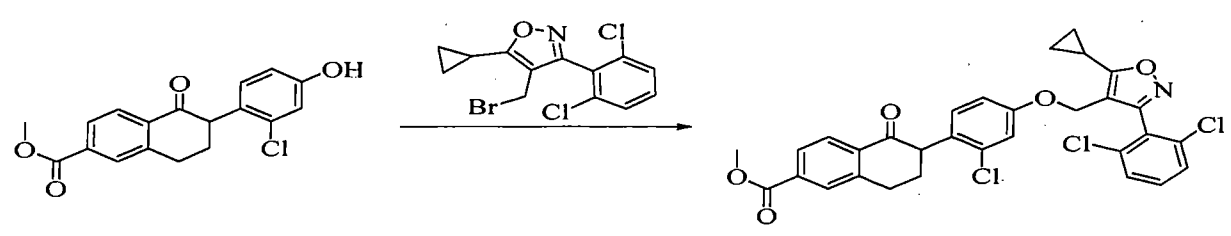
【0296】 將 5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯(0.6 g, 2.94 mmol)，2-(4-溴-3-氯苯氧基)四氫-2H-吡喃(1.17 g, 4.0 mmol)， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (270 mg, 0.29 mmol)，Xantphos(340 mg, 0.58 mmol)，碳酸鉍(1.9 g, 5.8 mmol)，依次加入到甲苯(30 mL)中，氮氣保護，120℃反應 20 小時，濃縮，殘餘物經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得產物 200 mg，產率:16.4%。

(5) 6-(2-氯-4-羥基苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯的製備



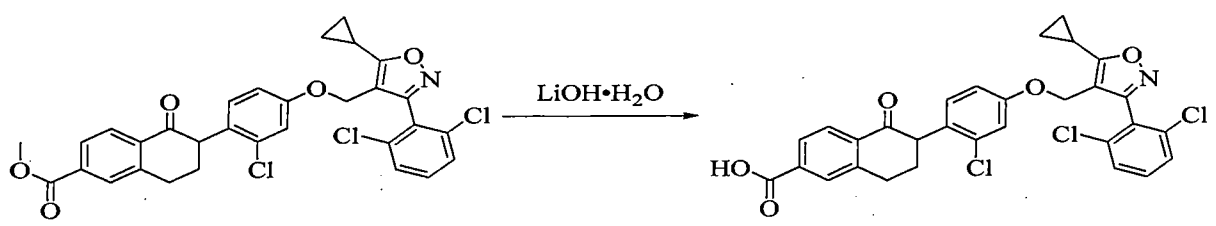
【0297】 將 6-(2-氯-4-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯(0.2 g, 0.48 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)中，加入三氟乙酸(2 mL)，25℃，反應 2 小時。濃縮，殘餘物經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得產物 100 mg，產率:63.0%。

(6) 6-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯的製備



【0298】 將 6-(2-氯-4-羥基苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯(0.1 g, 0.3 mmol)和 4-(溴甲基)-5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑(0.125 g, 0.36 mmol)和碳酸鉀(83 mg, 0.6 mmol)依次加入到 DMF(10 mL)中，60℃反應 4 小時，反應完畢後，倒入水中，過濾，濾餅經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1-2:1)，得產物 145 mg，產率 81.0%。

(7) 6-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸的製備



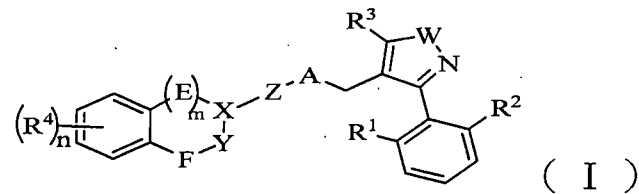
【0299】 將 6-(2-氯-4-((5-環丙基-3-(2,6-二氯苯基)異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯(140 mg, 0.23 mmol)溶於甲醇(4 mL)，四氫呋喃(8 mL)，水(8 mL)，加入氫氧化鋰一水合物(50 mg, 1.19 mmol)，25℃攪拌 16 小時。反應完畢後減壓蒸去甲醇和四氫呋喃，再向剩餘物加入水(10 mL)，用稀鹽酸(1M)調 pH=2，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併有機層，濃縮，剩餘物經矽膠柱層析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得產物(40 mg，產率:29.8%)。

分子式: C₃₀H₂₂Cl₃NO₅ 分子量: 582.86 LC-MS
(M/e): 582.2 (M+H⁺)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21 (dd, $J=4.0$ Hz, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.12-3.26 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 2H), 1.16-1.19 (m, 2H).

申請專利範圍

1、一種通式 (I) 所示的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，



其中

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基羰基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基；

R^3 選自氫原子，氰基，鹵素原子，硝基，胺基，羥基，羧基，或任選被一個或多個取代基 P 取代的 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷氧基、羧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、3-8 元環烷基、3-8 元環烷基 C_{1-6} 烷基、3-8 元雜環基、3-8 元雜環基 C_{1-6} 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基

羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、羧基氧基 C_{1-6} 烷基、羧基胺基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、胺基羰基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、羧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-6} 烷基胺基、5-8 元雜芳基或 3-8 元雜環基；

W 選自 CH_2 、NH、O、S、SO、 SO_2 或 CO；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的芳基、5-8 元雜芳基、3-8 元環烷基或 3-8 元雜環基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基或 C_{2-8} 炔基；

E 選自 CH_2 、NH、O、S、SO、 SO_2 或 CO；

F 選自不存在、 CH_2 、NH、O、S、SO、 SO_2 或 CO；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH_2 、NH、O、S、SO、 SO_2 或 CO；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

m 選自 0-3 的整數；

n 選自 0-4 的整數。

2、如請求項 1 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基羰基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

R^3 選自氫原子，氰基，鹵素原子，硝基，胺基，羥基，羧基，或任選被一個或多個取代基 P 取代的 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元環烷基、3-6 元環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元雜環基、3-6 元雜環基 C_{1-4} 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、羧基 C_{1-4} 烷基、羧基氧基 C_{1-4} 烷基、羧基胺基 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、胺基羰基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、羧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基胺

基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-4} 烷基胺基、5-6 元雜芳基或 4-7 元雜環基；

W 選自 CH_2 、NH、O、S、SO、 SO_2 或 CO；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的芳基、5-6 元雜芳基、3-6 元環烷基或 4-7 元雜環基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

E 選自 CH_2 、NH、O、S 或 CO；

F 選自不存在、 CH_2 、NH、O 或 S；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH_2 、NH、O 或 S；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

m 選自 0-2 的整數；

n 選自 0-3 的整數。

3、如請求項 2 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基羰基、鹵代 C_{1-4} 烷

基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

R^3 選自氰基，任選被一個或多個取代基 P 取代的 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、3-6 元環烷基、3-6 元環烷基 C_{1-4} 烷基、3-6 元雜環基或 3-6 元雜環基 C_{1-4} 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、羧基 C_{1-4} 烷基、羧基氧基 C_{1-4} 烷基、羧基胺基 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、胺基羧基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、羧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 烷基羧基、 C_{1-4} 烷基羧基胺基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺基羧基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、二 C_{1-4} 烷基胺基、5-6 元雜芳基或 5-6 元雜環基；

W 選自 CH_2 、 NH 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 或 CO ；

A 選自 NH 、 O 或 S ；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基，含 1-2 個 N 、 O 和/或 S 原子的 5-6 元雜芳基，5-6 元環烷基，或含 1-2 個 N 、 O 和/或 S 原子的 5-6 元雜環基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E 選自 CH_2 、 NH 、 O 或 CO ；

F 選自不存在、CH₂、NH 或 O；

X 選自 CH 或 N；

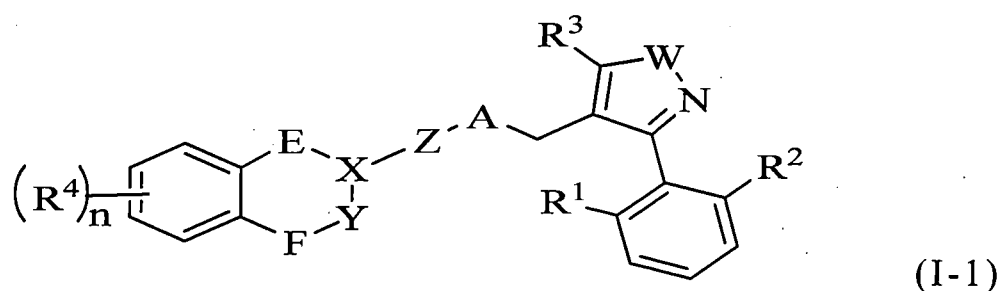
Y 選自 CH₂、NH 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

m 選自 0-2 的整數；

n 選自 0-3 的整數。

4、如請求項 1 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，具有下式(I-1)的結構：



其中

R¹、R² 分別獨立地選自氫原子、氰基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基羰基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基；

R³ 選自氰基，任選被一個或多個取代基 P 取代的 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元環烷基或 3-6 元環烷基 C₁₋₄ 烷基；

P 選自羥基、胺基、羧基、氰基、硝基、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或鹵代 C₁₋₄ 烷氧基；

R⁴ 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、

羧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、
羧基 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、胺基羰基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4}
烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、羧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}
炔基、 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、 C_{1-4}
烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基、
二 C_{1-4} 烷基胺基或 5-6 元雜芳基；

W 選自 CH_2 、NH、O、S、SO 或 SO_2 ；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基或
5-6 元雜芳基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4}
烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代
 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E 選自 CH_2 、NH、O 或 CO；

F 選自不存在、 CH_2 、NH 或 O；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH_2 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 0-3 的整數。

5、如請求項 4 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其
酯或其立體異構物，其中

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、氟原子、氯原子、
溴原子、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、異

丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲氧基、甲基胺基、乙醯基、三氟甲基、三氟乙基或三氟甲氧基；

R^3 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基甲基、環戊基甲基或環己基甲基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、異丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙炔基、甲基胺基、乙基胺基、乙醯基、乙醯胺基、甲磺醯基、甲基磺醯胺基、羰基、乙基磺醯胺基、羰基、二甲胺基、吡啶、咪啶、噁啶、異噁啶、噁二啶、噻啶、異噻啶、噻二啶、三氮啶或四氮啶；

W 選自 CH_2 、NH、O 或 S；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基或 5-6 元雜芳基；

Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E 選自 CH_2 、NH、O 或 CO；

F 選自不存在、 CH_2 、NH 或 O；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH_2 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 1 或 2。

6、如請求項 5 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中

R^1 、 R^2 分別獨立地選自氫原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基胺基、乙醯基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^3 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基甲基或環丁基甲基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙醯基、乙醯胺基、甲基磺醯胺基羧基、乙基磺醯胺基羧基、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 選自 NH、O 或 S；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基或吡啶基，所述的取代基 Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E 選自 CH_2 、NH、O 或 CO；

F 選自 CH_2 、NH 或 O；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH_2 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

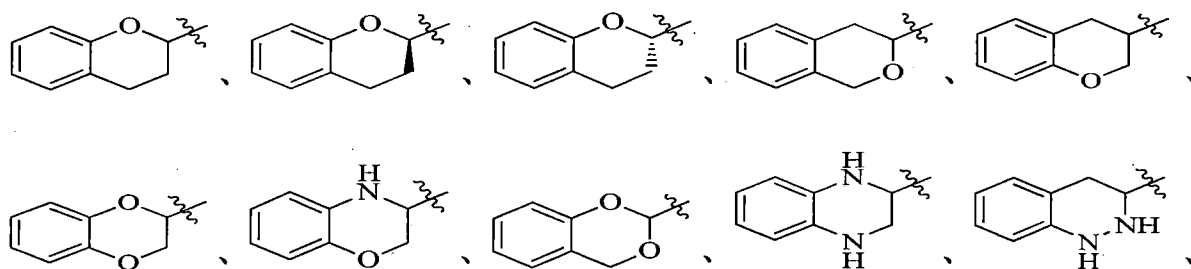
n 選自 1 或 2。

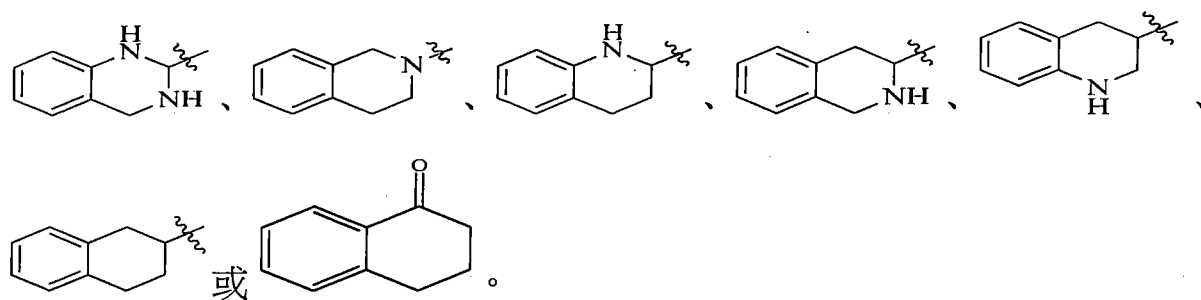
7、如請求項 6 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中 E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：

苯并二氫吡喃基、苯并 1,4-二氧雜環己烯基、苯并 1,3-二氧雜環己烯基、苯并四氫吡啶基、苯并二氫噁嗪基、苯并四氫吡嗪基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫噌啉基、四氫萘基、四氫萘酮。

8、如請求項 7 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中 Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：





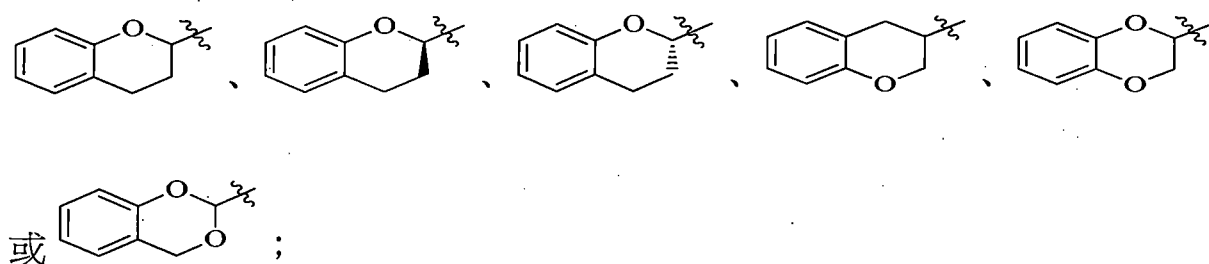
9、如請求項 8 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中

W 選自 O；

A 選自 O；

Z 選自被 1-2 個取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲胺基、二甲胺基、三氟甲基或三氟甲氧基；

E、X、Y、F 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：



n 選自 1。

10、如請求項 5 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中

R¹、R² 分別獨立地選自氫原子、氰基、氟原子、氯原子、

甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基胺基、乙醯基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^3 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基甲基或環丁基甲基；

R^4 選自氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、甲基、乙基、丙基、羥基甲基、羥基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙醯基、乙醯胺基、甲基磺醯胺基羧基、乙基磺醯胺基羧基、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 選自 NH、O 或 S；

A 選自 NH、O 或 S；

Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基或吡啶基，所述的取代基 Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二 C_{1-4} 烷基胺基、鹵代 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

E 選自 CH_2 、NH 或 O；

F 選自不存在；

X 選自 CH 或 N；

Y 選自 CH_2 或 O；

E、X、Y、F 之間的連接方式分別獨立地選自單鍵；

n 選自 1 或 2。

11、如請求項 10 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、

其酯或其立體異構物，其中 E、X、Y 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：

苯并二氫吡咯基、苯并二氫呋喃基、苯并 1,3-二氧雜環戊烯基或二氫茚基。

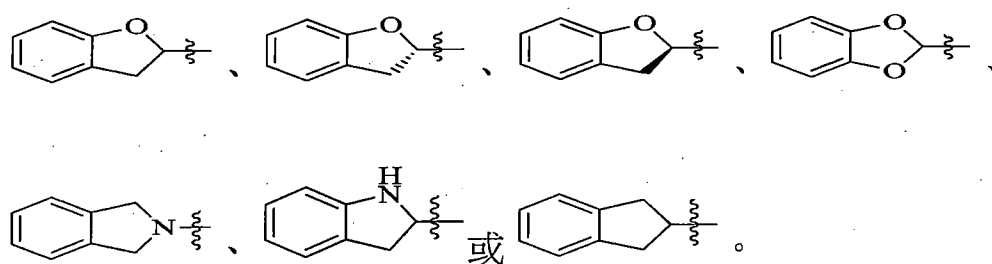
12、如請求項 11 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中

W 選自 O；

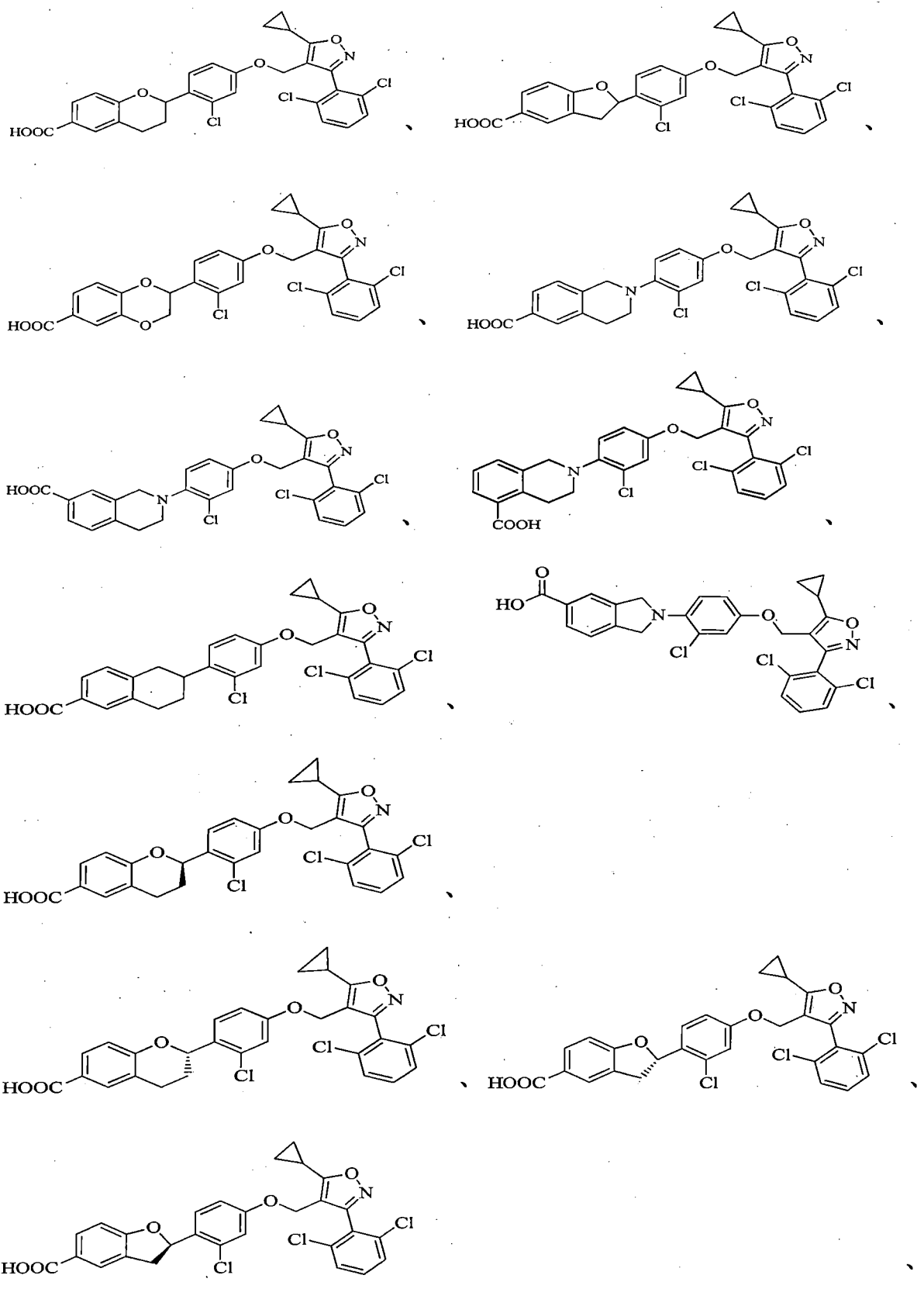
A 選自 O；

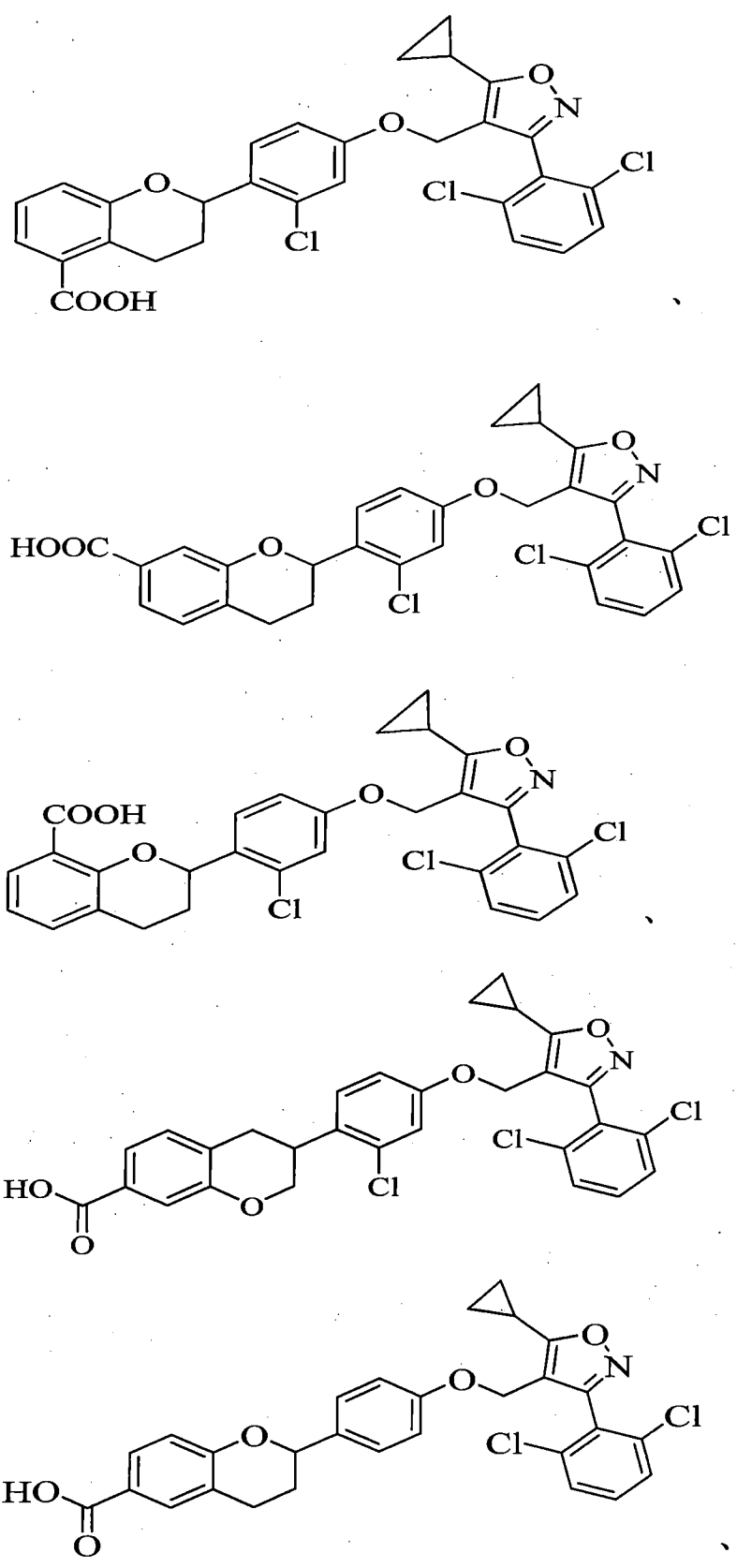
Z 選自被一個或多個取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 選自氰基、胺基、羥基、羧基、硝基、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二 C₁₋₄ 烷基胺基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或鹵代 C₁₋₄ 烷氧基；

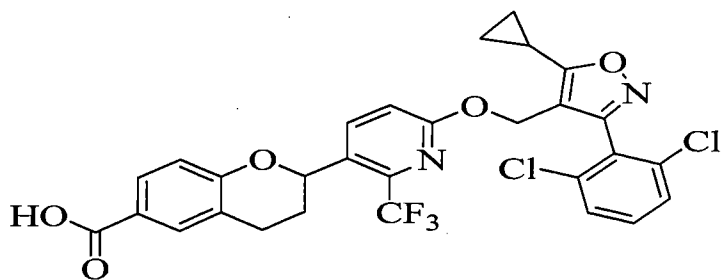
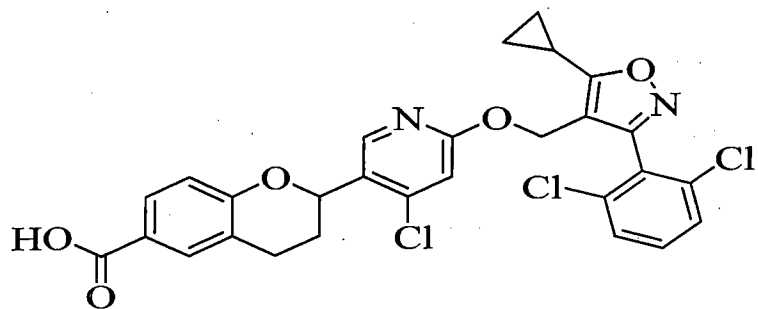
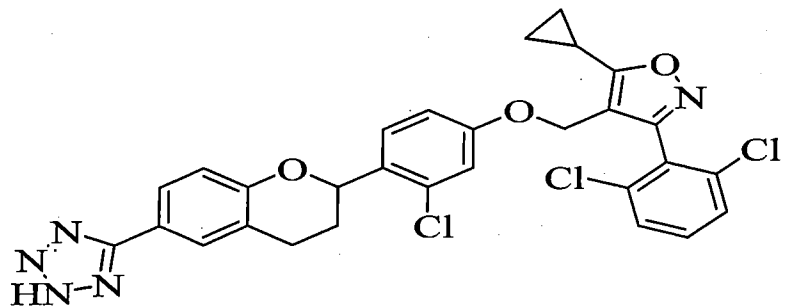
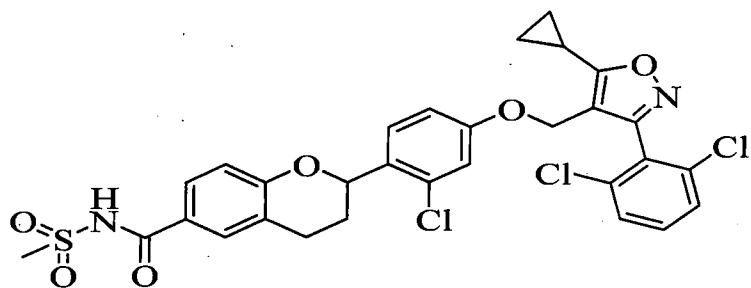
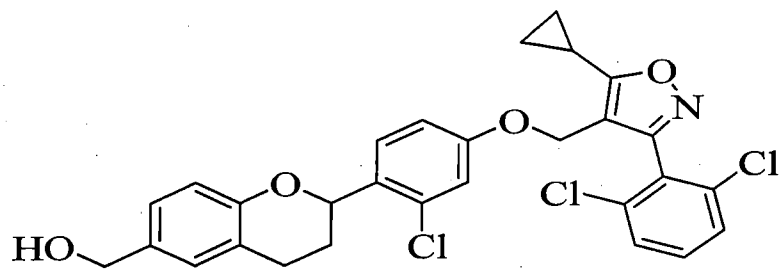
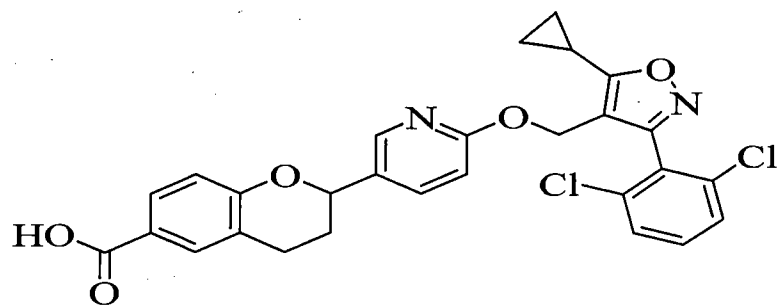
E、X、Y 共同構成的環狀基團與苯環一起形成以下的結構：

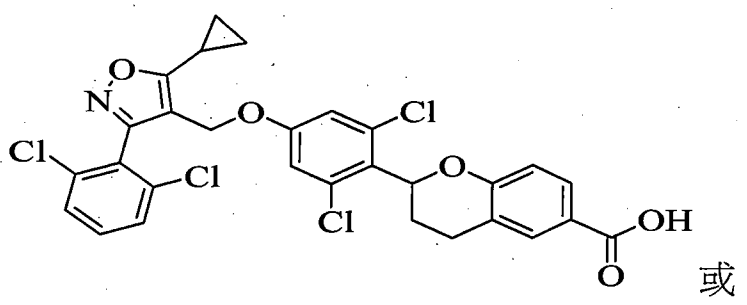
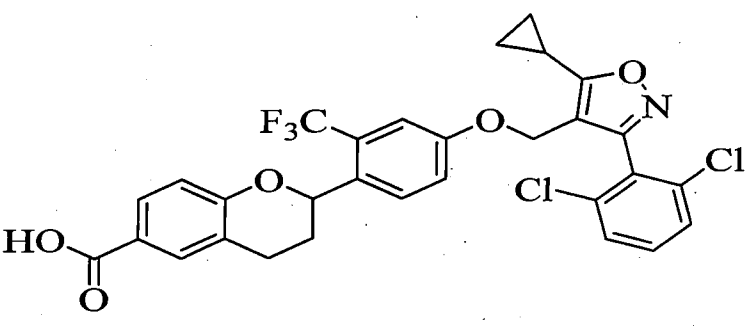
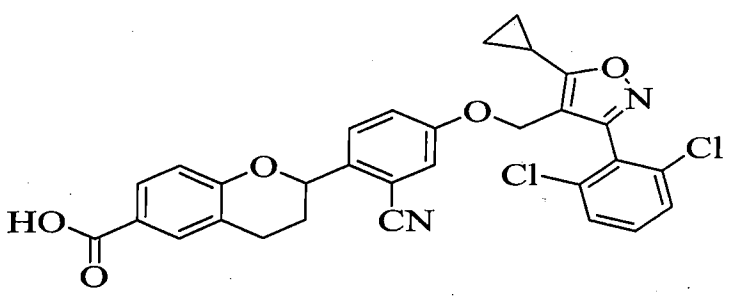
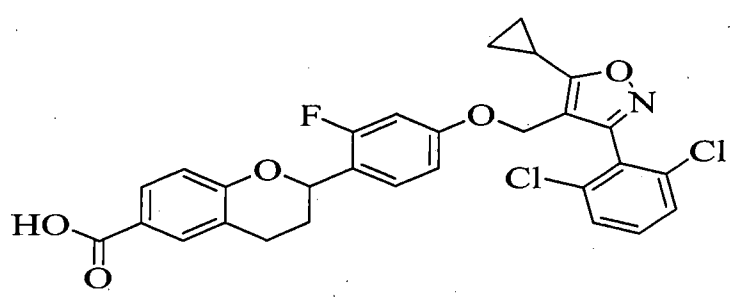


13、如請求項 1 所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，其中所述化合物選自：

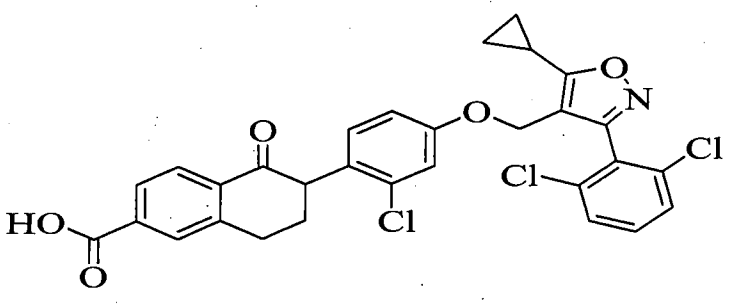








或

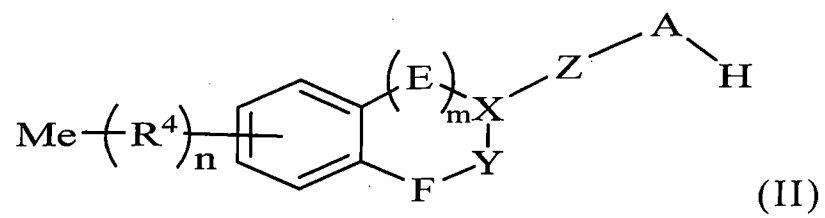


14、一種藥物組合物，其含有如請求項 1 至 13 中任一項所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物，與一種或多種藥用載體和/或稀釋劑。

15、一種如請求項 1 至 13 中任一項所述的化合物、其藥學上可接受的鹽、其酯或其立體異構物在製備用於治療和/或預防 FXR 介導的疾病及相關疾病的用途，所述的疾病包括慢性肝內或一些形式的肝外膽汁鬱積病症，或慢性膽汁鬱積病症或急性肝內膽汁鬱積病症導致的肝纖維化，肝硬化，肝的梗阻性或慢性炎性紊亂，脂肪肝及其併發症，與酒精有關的脂肪肝及其併發症，急性肝衰竭，膽石病，和/或炎性腸道疾病，原發性膽汁性肝硬化，慢性脂肪性和纖維性變性引起的病症和疾病，脂質或脂蛋白紊亂，I 型或 II 型糖尿病的臨床併發症，非噁性過度增殖性疾病或過度增殖性疾病。

16、如請求項 15 所述的用途，其中，慢性脂肪性和纖維性變性引起的病症和疾病選自非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪肝炎；脂質或脂蛋白紊亂選自動脈粥樣硬化、血脂異常、血栓，I 型或 II 型糖尿病的臨床併發症選自糖尿病性腎病、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病、及其臨床顯性長期糖尿病的其他觀察到的結果；非噁性過度增殖性疾病或過度增殖性疾病選自肝細胞癌、結腸腺瘤和息肉病、結腸腺癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌和其他形式的胃腸道和肝臟腫瘤性疾病。

17、一種如式 (II) 所示的製備通式(I)所示化合物過程中的中間體，



其中， R^4 、 m 、 n 、 A 、 Z 、 E 、 F 、 X 、 Y 如請求項 6 中所述。