

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 12 月 27 日 (27.12.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/233553 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/091392

(22) 国际申请日: 2018 年 6 月 15 日 (15.06.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710462252.X 2017 年 6 月 19 日 (19.06.2017) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖科技产业园区,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 潘圣强(PAN, Shengqiang); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 马发城(MA, Facheng); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 张英勋(ZHANG, Yingxun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 熊绍辉(XIONG, Shaohui); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 杨新业(YANG, Xinye); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 王晓军(WANG, Xiaojun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 张英俊(ZHANG, Yingjun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: FUSED BICYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 稠合双环类化合物及其在药物中的应用

(57) Abstract: Disclosed are a fused bicyclic compound and the use thereof in a medicine, particularly a novel fused bicyclic compound used as an ASK1 activity regulator and a stereoisomer, a geometric isomer, a tautomer, a nitrogen oxide, a hydrate, a solvate, a metabolite, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, and the use of the compound in the preparation of a medicine for treating a disease and/or condition regulated by ASK1. Also disclosed are a pharmaceutical composition comprising the compound and a method for treating a disease and/or condition regulated by ASK1 by using the compound or the pharmaceutical composition thereof.

(57) 摘要: 一种稠合双环类化合物及其在药物中的应用, 具体为一类新型的用作ASK1活性调节剂的稠合双环类化合物及其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 药学上可接受的盐或前药, 以及所述化合物在制备治疗ASK1调节的疾病和/或病症的药物中的用途。还公开了一种含有该化合物的药物组合物和使用该化合物或其药物组合物治疗ASK1调节的疾病和/或病症的方法。

WO 2018/233553 A1

耦合双环类化合物及其在药物中的应用

发明领域

本发明涉及具有酶抑制活性的耦合双环类化合物及其药物组合物，所述化合物和组合物可用于制备用于治疗ASK1调节的疾病的药物。

发明背景

细胞凋亡信号调节激酶1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) 是细胞丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3Ks) 家族成员之一，MAP3Ks能够激活c-Jun N端蛋白激酶 (N-terminal protein kinase, JNK) 以及p38 MAP (mitogen-activated protein) 激酶 (Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., Dijke, P. T., Saitoh, Moriguchi, T., Matsumoto, K., Miyazono, K., and Gotoh, Y. (1997) *Science*, 275, 90-94)。

ASK1又称之为细胞丝裂原活化蛋白激酶激酶5 (mitogen-activated protein kinase kinase 5, MAPKKK5, MAP3K5)，包含1375个氨基酸残基，组成11个激酶亚结构域以及一个位于N末端和C末端卷曲螺旋区域侧面分子中部的丝氨酸/苏氨酸激酶区域 (Wang et al. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 31607-31611, Ichijo et al. *Science*. **1997**, 275, 90-94; Tobiume et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 239, 905-910)。ASK1可以被多种刺激因素激活，如：氧化应激、活性氧、内毒素、肿瘤坏死因子- α 、内质网应激以及胞内钙离子浓度等。

研究表明，ASK1不但调节细胞死亡，还在诸如细胞因子反应、细胞分化、先天性免疫反应等细胞活动中发挥重要功用。调节ASK1的活性将可治疗或预防多种疾病，包括神经退行性疾病、心血管疾病、炎症、自身免疫疾病以及代谢障碍等。尤其在心肾疾病 (包括肾病、糖尿病肾病和慢性肾病)、纤维化疾病 (包括肺纤维化和肾纤维化)、呼吸疾病 (包括慢性阻塞性肺阻和急性肺损伤) 和肝病的治疗方面，ASK1调节剂具有巨大潜力。

数据表明，肝病目前已经成为人类死亡的主要原因之一。根据疾病的持续时间，肝病一般分为急性和慢性肝病。肝病可能因感染、损伤、服药、中毒、饮酒、食物不洁、血中正常组分的异常蓄积、自身免疫、基因缺陷或其他未知因素引起。常见肝病包括慢性肝病、代谢性肝病、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝脏缺血-再灌注损伤和原发性胆汁性肝硬化等。

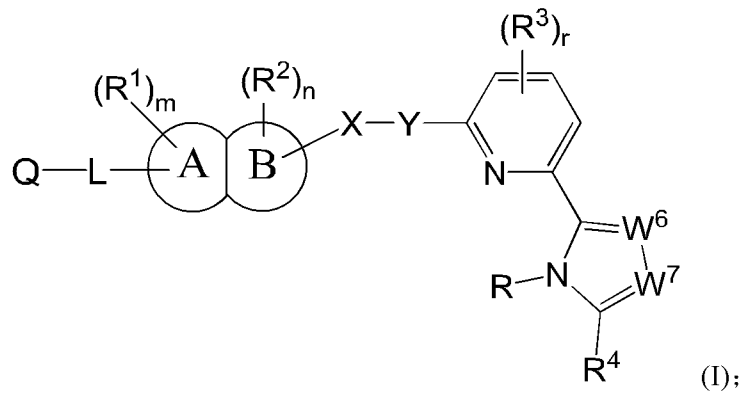
目前，人类已经开展了一些研究以期找到能够有效抑制ASK1表达或活性的治疗药剂。WO2009027283、WO2009123986、WO2010008843、WO2011008709、WO2011041293、WO2011097079、WO2012003387、WO2013112741、WO2014100541、WO2015095059披露了小分子化合物作为ASK1调节剂用于预防或治疗自身免疫疾病、炎症、心血管疾病和神经退行性疾病。WO2015187499和WO2016049070披露了ASK1调节剂治疗肝病的用途。然而，临床仍然亟需更多更好的ASK1调节剂。

发明概述

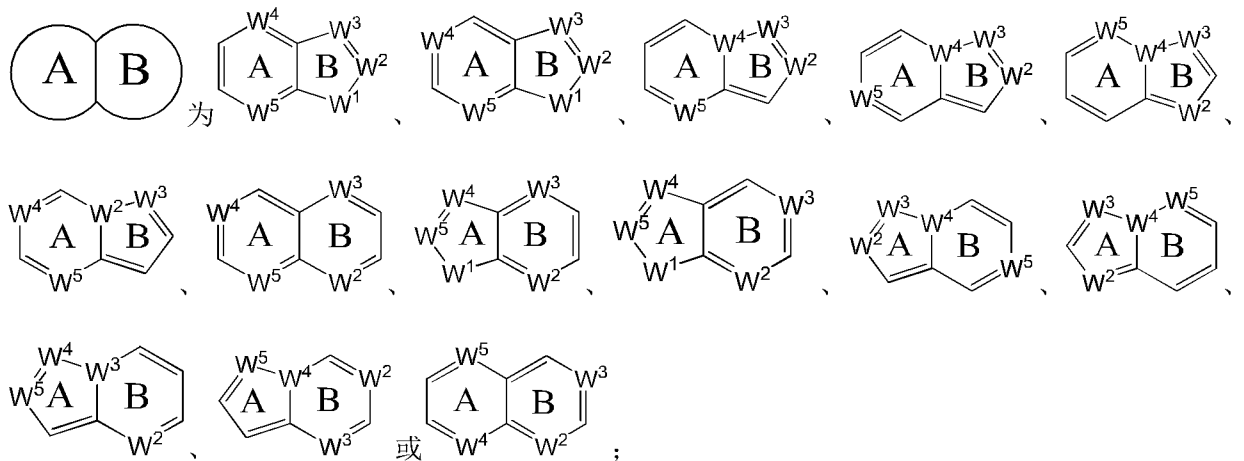
本发明提供一种化合物，或其药物组合物，其可作为ASK1的调节剂。本发明进一步涉及所述化合物或其药物组合物用于制备药物的用途，该药物通过所述化合物调节ASK1活性来治疗疾病和/或病症。本发明又进一步描述了所述化合物的合成方法。本发明的化合物显示出优良的生物活性及药代动力学性质。

具体地说：

一方面，本发明涉及一种化合物，其为如式 (I) 所示的化合物，或式 (I) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



其中:



各 W^1 独立地为 O、S 或 $N(R^x)$;

各 W^2 独立地为 CH 或 N;

各 W^3 独立地为 CH 或 N;

各 W^4 独立地为 CH 或 N;

各 W^5 独立地为 CH 或 N;

W^6 为 $C(R^a)$ 或 N;

W^7 为 $C(R^b)$ 或 N;

X 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

Y 为 $-O-$ 或 $-N(R^y)-$;

R^a 和 R^b 各自独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

各 R^x 和 R^y 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;

各 R^1 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中, 所述的羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基可独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代($=O$)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团所取代;

各 R^2 和 R^3 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，各 R^x 和 R^y 独立地为氢、氖、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方案中，各 R^1 独立地为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中，所述的羟基、巯基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基可独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基的基团所取代。

在另一些实施方案中，各 R^1 独立地为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、丙炔基、炔丙基、丙炔基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基或喹啉基，其中，所述的羟基、巯基、氨基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、丙炔基、炔丙基、丙炔基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基和喹啉基可独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基和乙氧基的基团所取代。

在一些实施方案中，各 R^2 和 R^3 独立地为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中， R^4 为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，R 为氢、氖、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环基的基团所取代。

在另一些实施方案中，R 为氢、氖、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基或噻二唑基，其中，所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基或噻二唑基任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己

基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和吗啉基的基团所取代。

在一些实施方案中，R、R⁴和与它们各自相连的原子一起形成 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、氘、氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基的基团所取代。

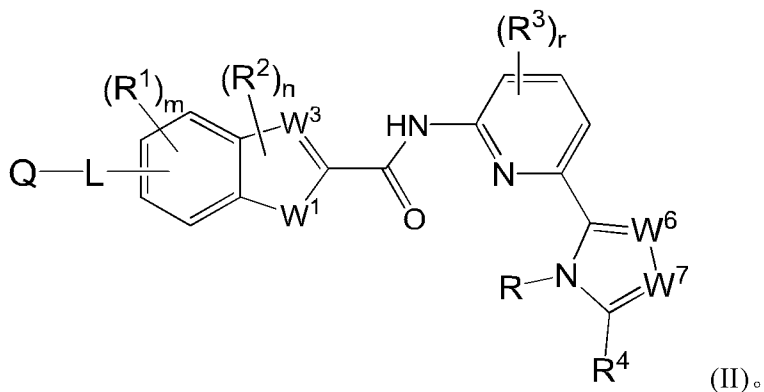
在另一些实施方案中，R、R⁴和与它们各自相连的原子一起形成 3-6 元杂环，所述 3-6 元杂环可任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、氘、氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，L 为键、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-S(O)₂-、-NHC(=O)NH-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-、-S(O)₂-NH-、C₆₋₁₀ 亚芳基或 5-6 元亚杂芳基；所述 C₆₋₁₀ 亚芳基和 5-6 元亚杂芳基可任选地被 1、2 或 3 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基的基团所取代。

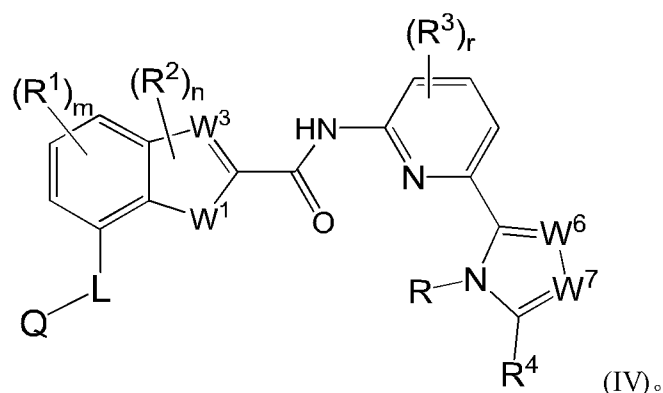
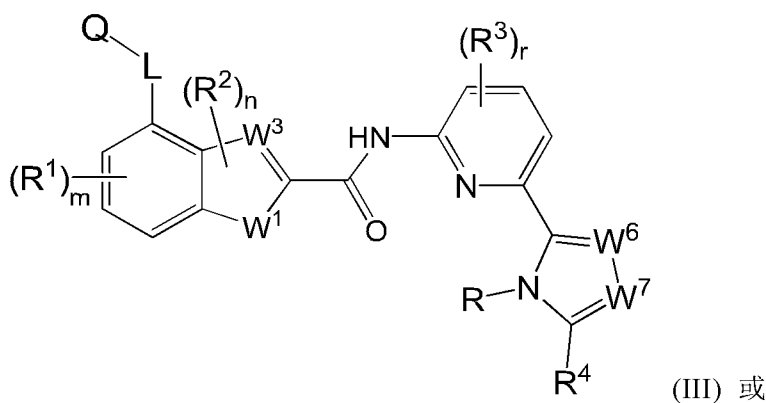
在另一些实施方案中，L 为键、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-S(O)₂-、-NHC(=O)NH-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-、-S(O)₂-NH-、亚苯基、亚吡啶基、亚咪唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚噻唑基、亚吡啶基或亚嘧啶基；所述亚苯基、亚吡啶基、亚咪唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚吡啶基和亚嘧啶基可任选地被 1、2 或 3 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团所取代。

在一些实施方案中，Q 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲磺酰基、乙磺酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基或噻二唑基。

在一些实施方案中，本发明所述化合物为如式 (II) 所示的化合物，或式 (II) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



在一些实施方案中，本发明所述化合物为如式 (III) 或 (IV) 所示的化合物，或式 (III) 或 (IV) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



一方面，本发明涉及药物组合物，该药物组合物，包含本发明式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 所述的化合物，或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药，及其药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

一方面，本发明涉及式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 所述的化合物或其药物组合物在制备用于预防、治疗或减轻患者ASK1调节的疾病的药物的用途。

其中一些实施例是，本发明所述的ASK1调节的疾病为自身免疫疾病、炎症、心血管疾病、心肾疾病、纤维化疾病、呼吸疾病、肝病或神经退行性疾病。

另一方面，本发明涉及式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但并不限于这些方面。这些方面及其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

本发明的详细说明

定义和一般术语

本发明将会把确定的具体化的内容所对应的文献详细列出，实施例都伴随有结构式和化学式的图解。本发明有预期地涵盖所有的选择余地、变体和同等物，这些可能像权利要求所定义的那样包含在现有发明领域。所属领域的技术人员将识别许多类似或等同于在此所描述的方法和物质，这些可以应用于本发明的实践中去。本发明绝非限于方法和物质的描述。有很多文献和相似的物质与本发明申请相区别或抵触，其中包括但绝不限于术语的定义，术语的用法，描述的技术，或像本发明申请所控制的范围。

本发明将应用以下定义除非其他方面表明。根据本发明的目的，化学元素根据元素周期表，CAS版本和 *化学药品手册*, 75, thEd, 1994来定义。另外，有机化学一般原理见"Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry," by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley&Sons, New York: 2007, 因此所有的内容都融合了参考文献。

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

像这里所描述的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如本发明中的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前,表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于氢、F、Cl、Br、I、硝基、氰基、氧代(=O)、羟基、烷基、羟基烷基、烷氨基、氨基烷基、卤代烷氧基、环烷基、氨基、芳基、杂环基、杂芳基、烯基、炔基、环烷基氧基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷基、-COOH、-亚烷基-C(=O)O-烷基、-亚烷基-S(=O)₂-烷基、-亚烷基-S(=O)₂-氨基、-S(=O)₂-烷基、-S(=O)₂-氨基、-S(=O)₂OH、-O-亚烷基-C(=O)O-烷基、-O-亚烷基-S(=O)₂-烷基、-O-亚烷基-S(=O)₂-氨基、-O-亚烷基-S(=O)₂OH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH-烷基、-C(=O)N(烷基)-烷基、-C(=O)NHS(=O)₂-烷基、-C(=O)NHS(=O)₂-氨基、-C(=O)NHS(=O)₂OH、-N(卤代烷基)-烷基、-N(烷基)-S(=O)₂-烷基、-NHS(=O)₂-烷基、-NHS(=O)₂-卤代烷基、-N(烷基)S(=O)₂-卤代烷基、-N(烷基)S(=O)₂-烷氨基、-NHC(=O)-烷基、-NHC(=O)-卤代烷基、-N(烷基)C(=O)-卤代烷基、-N(烷基)C(=O)-烷氨基、-N(烷基)C(=O)O-烷基、-NHC(=O)O-烷基、-NHC(=O)O-卤代烷基、-N(烷基)C(=O)O-卤代烷基、-N(烷基)C(=O)O-氨基烷基、-NHC(=O)-NH₂、-NHC(=O)NH(烷基)、-NHC(=O)NH(卤代烷基)、-NHC(=O)N(烷基)-烷基、-OC(=O)-烷基、-OC(=O)-氨基、-OC(=O)-烷氨基、-OC(=O)-氨基烷基、-OC(=O)-烷氧基、-C(=O)N(烷基)S(=O)₂-烷基、-C(=O)N(烷基)S(=O)₂-氨基、-C(=O)NH-S(=O)₂OH、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NH-烷基、-C(=NH)N(烷基)-烷基、-C(=N-烷基)-NH₂、-C(=O)NH-亚烷基-S(=O)₂OH、-C(=O)NHC(=O)OH、-C(=O)NHC(=O)O-烷基、-C(=O)N(烷基)C(=O)O-烷基、-C(=O)NH-亚烷基-C(=O)OH和-C(=O)NH-亚烷基-C(=O)O-烷基,等等。

在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

本发明使用的术语“烷基”包括1-20个碳原子,或1-10个碳原子,或1-6个碳原子,或1-4个碳原子,或1-3个碳原子,或1-2个碳原子饱和直链或支链的单价烃基,其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。烷基基团更进一步的实例包括,但并不限于甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、正丙基(*n*-Pr, -CH₂CH₂CH₃)、异丙基(*i*-Pr, -CH(CH₃)₂)、正丁基(*n*-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、异丁基(*i*-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂)、仲丁基(*s*-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、叔丁基(*t*-Bu, -C(CH₃)₃)、正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、正庚基和正辛基等等。术语“烷基”和其前缀“烷”在此处使用,都包含直链和支链的饱和碳链。术语“烷撑”或“亚烷基”在此处使用,表示从直链或支链饱和碳氢化物消去两个氢原子得到的饱和二价烃基,这样的实例包括,但并不限于亚甲基、亚乙基和亚异丙基等等。

术语“烯基”表示2-12个碳原子,或2-8个碳原子,或2-6个碳原子,或2-4个碳原子直链或支链的一价烃基,其中至少一个碳-碳为sp²双键,其中烯基的基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,包括基团有“反”“正”或“E”“Z”的定位,其中具体的实例包括,但并不限于乙烯基(-CH=CH₂)、烯

丙基(-CH₂CH=CH₂)和烯丁基(-CH₂CH₂CH=CH₂)等等。

术语“炔基”表示2-12个碳原子，或2-8个碳原子，或2-6个碳原子，或2-4个碳原子直链或支链的一价炔基，其中至少一个碳-碳为sp三键，其中炔基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，具体的实例包括，但并不限于乙炔基(-C≡CH)和炔丙基(-CH₂C≡CH)。

术语“杂原子”表示一个或多个O、S、N、P和Si，包括C、N、S和P任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N(像3, 4-二氢-2H-吡咯基中的N)，NH(像吡咯烷基中的NH) 或NR(像N-取代的吡咯烷基中的NR)；或杂环中的-CH₂-被氧化，形成-C(=O)-的形式。

术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

在本发明中所使用的术语“不饱和的”表示部分含有一个或多个不饱和度。

本发明中所使用的术语“烷氧基”或“烷基氧基”，涉及到烷基，像本发明所定义的，通过氧原子连接到化合物分子的其它部分上。一些实施例中，烷氧基为C₁₋₄烷氧基；这样的实例包括，但并不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。并且所述烷氧基可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

本发明中所使用的术语“烷硫基”或“烷基硫基”，涉及到烷基，像本发明所定义的，通过硫原子连接到化合物分子的其它部分上。一些实施例中，烷基硫基为C₁₋₆烷基硫基；在另一些实施例中，烷基硫基为C₁₋₃烷基硫基，这样的实例包括，但并不限于甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基和异丙基硫基等。并且所述烷基硫基可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

本发明中所使用的术语“烷氧基烷基”表示烷基可以被一个或多个烷氧基所取代，烷氧基和烷基具有如本发明所述的含义。一些实施例中，烷氧基烷基为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基。另一些实施例中，烷氧基烷基为C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基。所述的“烷氧基烷基”可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷基氧基”表示烷基，烯基或烷基氧基可以被一个或多个卤素原子所取代的情况。一些实施例中，卤代烷基为卤代C₁₋₆烷基。另一些实施例中，卤代烷基为卤代C₁₋₃烷基。一些实施例中，卤代烷基氧基或卤代烷氧基为卤代C₁₋₆烷基氧基或卤代C₁₋₆烷氧基。另一些实施例中，卤代烷基氧基或卤代烷氧基为卤代C₁₋₃烷基氧基或卤代C₁₋₃烷氧基。这样的实例包括，但并不限于三氟甲基、二氟甲基、2-氯-乙烯基、2,2-二氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基等。所述的“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷基氧基”基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“烷基氨基”或“烷基基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”，其中氨基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代。其中一些实施例是，烷基氨基是 C₁₋₆ 烷基氨基或(C₁₋₆ 烷基)氨基基团。另外一些实施例是，烷基氨基是 C₁₋₃ 烷基氨基或(C₁₋₃ 烷基)氨基基团。这样的实例包括，但并不限于 N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基和 N,N-二乙氨基等等。所述的烷基氨基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“环烷基”或“环烷烃”表示含有3-12个碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环碳环体系，但绝不包含芳香环。在一实施方案中，环烷基包含3-10个碳原子；在另一实施方案中，环烷基包含3-8个碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含3-6个碳原子。这样的实例包括，但并不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。所述环烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“环烷基氧基”表示环烷基通过氧原子连接到化合物分子的其它部分上，其中，环烷基基团具有如本发明所述的含义。

术语“环烷基烷基”表示环烷基通过烷基连接到化合物分子的其它部分，其中，环烷基和烷基基团具有如本发明所述的含义。

术语“碳环”或“碳环基”表示含有 3-12 个碳原子的，单价或多价的非芳香性的饱和或部分不饱和单环、

双环或者三环的环状烃基。碳双环基包括螺碳双环基和稠合碳双环基，合适的碳环基基团包括，但并不限于，环烷基、环烯基和环炔基。在一实施方案中，碳环基包含 4-8 个碳原子；在又一实施方案中，碳环基包含 4-6 个碳原子。碳环基基团的实例进一步包括，环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基，等等。所述碳环基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂环基”和“杂环”在此处可交换使用，都是指包含 3-12 个环原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环，绝不包含芳香环，其中至少一个环原子为杂原子。在一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 3-10 个环原子；在一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 3-8 个环原子；在另一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 5-8 个环原子；在又一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 3-6 个环原子；还在一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 5-6 个环原子；除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，杂原子具有如本发明所述的含义。杂环基的实例包括，但不限于：环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、吡啶烷基、咪唑基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2*H*-吡喃基、4*H*-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基和 2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-取代的实例包括，但不限于：2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基和嘧啶二酮基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于环丁砜基和 1,1-二氧代硫代吗啉基。所述的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂环基烷基”表示杂环基通过烷基连接到化合物分子的其它部分，其中，杂环基和烷基基团具有如本发明所述的含义。

术语“芳基”表示含有 6-14 个环原子，或 6-12 个环原子，或 6-10 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系，其中，至少一个环是芳香族的，其中每一个环包含 3-7 个原子组成的环，且有一个或多个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽。所述芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

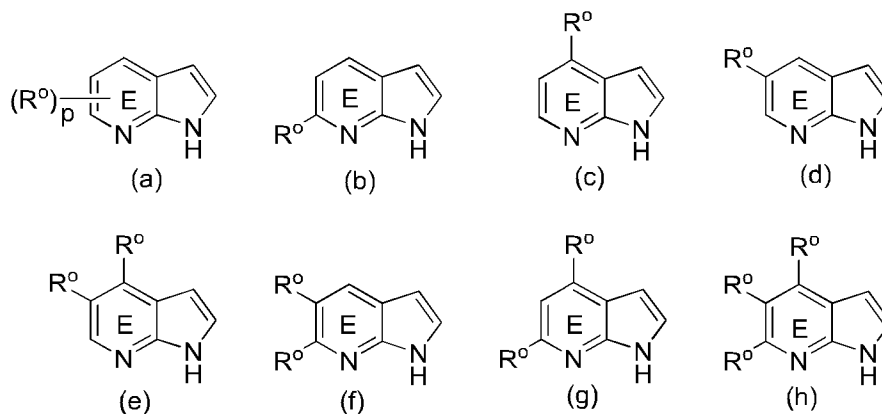
术语“芳基烷基”表示烷基基团被一个或多个芳基基团所取代，其中烷基和芳基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于苯甲基和苯乙基。

术语“杂芳基”表示含有 5-12 个环原子，或 5-10 个环原子，或 5-6 个环原子的单环、双环和三环体系，其中至少一个环体系是芳香环，且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中每一个环包含 5-7 个原子组成的环，且有一个或多个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，5-10 个原子组成的杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其中氮原子可以被进一步氧化。

杂芳基基团的实例包括，但并不限于：呋喃基、咪唑基（如 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基）、异噁唑基、恶唑基（如 2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基）、吡咯基（如 *N*-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基）、吡啶基、嘧啶基（如 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基）、哒嗪基、噻唑基（如 2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基）、四唑基（如 5-四唑基）、三唑基、噻吩基（如 2-噻吩基、3-噻吩基）、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基（如 2-吲哚基）、嘌呤基、喹啉基（如 2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基）、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,3-苯并二噁基、吲哚基、异喹啉基（如 1-异喹啉基、3-异喹啉基或 4-异喹啉基）、咪唑

并[1,2-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、咪唑并[1,2-*b*]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶基，等等。

像本发明所描述的，取代基画一个键连接到中心的环上形成的环体系代表取代基在该环上任何可取代的位置都可以取代。例如，式 (a) 代表取代基R^o可以在E环上任何可能被取代的位置上单取代或多取代，如式 (b) 至式 (h) 所示。



另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本文中通篇采用的描述方式“各...和...独立地为”、“...和...各自独立地为”和“...和...分别独立地为”可以互换，应做广义理解，其既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响，也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

除非其他方面表明，本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式 (如对映异构，非对映异构，几何异构或构象异构)：例如含有不对称中心的*R*、*S*构型，双键的(*Z*)、(*E*)异构体，和(*Z*)、(*E*)的构象异构体。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、几何异构体或构象异构体的混合物都属于本发明的范围。

除非其他方面表明，本发明所描述的结构式和所述的化合物包括所有的同分异构形式 (如对映异构，非对映异构，几何异构或构象异构)、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和前药。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体、构象异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和前药的化合物也属于本发明的范围。另外，除非其他方面表明，本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

“代谢产物”是指本发明所述的具体的化合物或其药学上可接受的盐、类似物或衍生物在体内通过代谢作用所得到的产物，其在体内或体外表现出与式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 化合物类似的活性。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化、还原、水解、酰氨化、脱酰氨作用、酯化、脱脂作用、或酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献：S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心，因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式，包括但绝不限于，非对映体，对映异构体，阻转异构体，和它们的混合物，如外消旋混合物，组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在，即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时，前缀D、L或*R*、*S*用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀d、l或(+)、(-)用来命名化合物平面偏振光旋转的符号，(-)或l是

指化合物是左旋的,前缀(+)或d是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

术语“互变异构体”或“互变异构的形式”是指不同能量的结构的同分异构体可以通过低能垒互相转化。例如质子互变异构体(即质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移的互变,如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的同分异构化作用。原子价(化合价)互变异构体包括重组成键电子的互变。

本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献: S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, 1977.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于:与氨基基团反应形成的无机酸盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐;有机酸盐,如乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐;或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括,己二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊基丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。通过适当的碱得到的盐包括,碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。可以形成盐的碱金属或碱土金属包括钠、锂、钾、钙、镁等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的铵阳离子,如卤化物、氢氧化物、羧化物、硫酸化物、磷酸化物、硝酸化物、 C_{1-8} 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

本发明的“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

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

本发明的“酯”是指含有羟基的式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 化合物形成体内可水解的酯。这样的酯是例如在人或动物体内水解产生母体醇的药学上可接受的酯。含有羟基的式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 化合物体内可水解的酯的基团包括,但不限于:磷酸基、乙酰氧基甲氧基、2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基、烷酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、烷氧基羰基、二烷基氨基甲酰基和 *N*-(二烷基氨基乙基)-*N*-烷基氨基甲酰基等。

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

本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类、脂肪族 (C_{1-24}) 酯类、酰氧基甲基酯类、碳酸酯、氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化

得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345。

术语“保护基团”或“Pg”是指一个取代基与别的官能团起反应的时候,通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如,“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性,合适的氨基保护基团包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基 (BOC)、苄氧羰基 (CBZ) 和9-芴亚甲氧羰基 (Fmoc),等等。相似地,“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性,合适的保护基团包括甲基、甲氧基甲基、乙酰基和甲硅烷基,等等。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性,一般的羧基保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph、氰基乙基、2-(三甲基硅烷基)乙基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)乙基、和硝基乙基,等等。对于保护基团一般的描述可参考文献: T W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, 1991;and P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005。

本文所用的术语“治疗有效量”是指足以获得所述作用的式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 化合物的量。因此,用于治疗ASK1调节的疾病的式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 化合物的治疗有效量将是足以治疗ASK1调节的疾病的量。

本文所用的术语“心肾疾病”是指肾功能相关的疾病,其可由诸如高血压等心血管问题引发或加重。普遍认为高血压是肾病的主要诱因。

本文所用的术语“呼吸疾病”是指包含慢性阻塞性肺阻和特发性肺纤维化的疾病。

本文所用的术语“非酒精性脂肪肝 (NAFLD)”是一种与胰岛素抵抗相关的代谢疾病,包括单纯性脂肪肝 (SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、脂肪性肝纤维化和肝硬化。

本文所用的术语“肝纤维化”包括由于任何原因造成的肝纤维化,包括但不限于病毒诱导的肝纤维化如由乙型肝炎和丙型肝炎造成的肝纤维化;由于与酒精 (酒精性肝病)、药物化合物、氧化应激、癌症放疗或工业化学品接触造成的肝纤维化;和诸如原发性胆汁性肝硬化、脂肪肝、肥胖、非酒精性脂肪性肝炎、囊性纤维化、血色素沉着病和自身免疫性肝炎等疾病造成的肝纤维化。

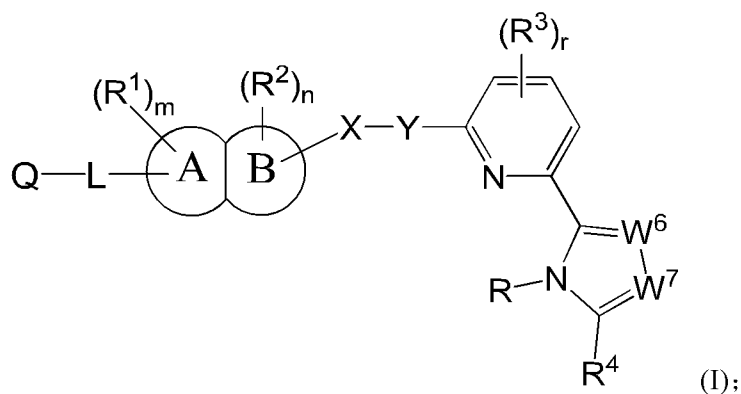
本文所用的术语“ASK1调节剂”是指能与ASK1结合并调节其活性的物质。

除非本文另有说明或者上下文清楚地有相反含义,否则本文所用的术语“一个”、“一种”、“该”以及本发明的上下文中(尤其是在权利要求书的上下文中)所使用的类似术语可以被解释为既包括单数,又包括复数。

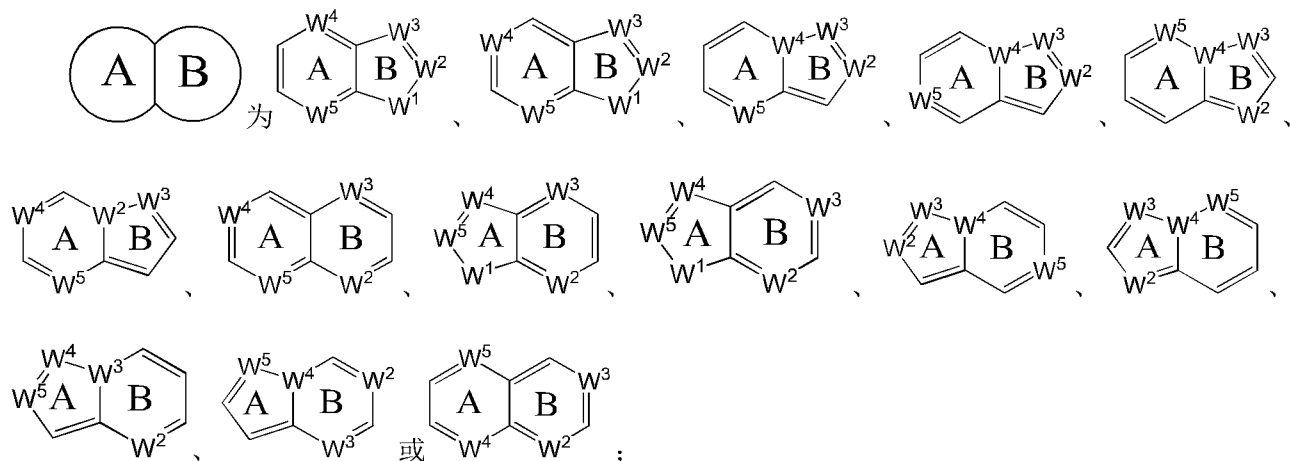
本发明化合物的描述

本发明提供一种化合物或其药物组合物,其可作为ASK1的调节剂。本发明进一步涉及所述化合物或其药物组合物用于制备药物的用途,该药物通过用所述化合物调节ASK1活性来治疗疾病和/或病症。本发明又进一步描述了合成所述化合物的方法。本发明的化合物显示出改善的生物活性及药代动力学性质。

本发明涉及一种化合物,其为如式 (I) 所示的化合物,或式 (I) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



其中:



各 W^1 独立地为 O、S 或 $N(R^x)$;

各 W^2 独立地为 CH 或 N;

各 W^3 独立地为 CH 或 N;

各 W^4 独立地为 CH 或 N;

各 W^5 独立地为 CH 或 N;

W^6 为 $C(R^a)$ 或 N;

W^7 为 $C(R^b)$ 或 N;

X 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

Y 为 $-O-$ 或 $-N(R^y)-$;

R^a 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

R^b 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

各 R^x 独立地为氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R^y 为氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

各 R^1 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中, 所述的羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基可独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代($=O$)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代

烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团所取代;

各 R^2 独立地为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

各 R^3 独立地为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

R^4 为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

R 为氢、氖、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基的基团所取代;

或者 R、 R^4 和与它们各自相连的原子一起形成 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、氖、氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基的基团所取代;

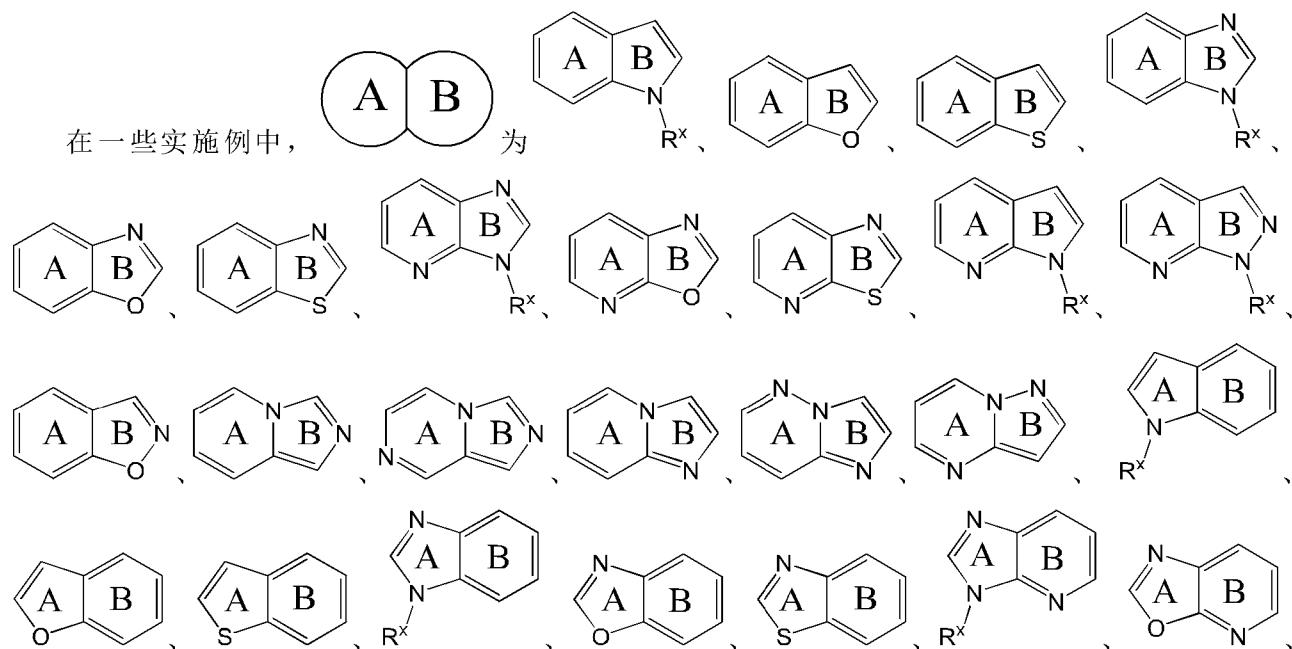
L 为键、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-S(O)₂-、-NHC(=O)NH-、- C_{1-6} 亚烷基-、- C_{1-6} 亚烷基-O-、- C_{1-6} 亚烷基-NH-、-S(O)₂-NH-、 C_{6-10} 亚芳基或 5-10 元亚杂芳基; 所述 C_{6-10} 亚芳基和 5-10 元亚杂芳基可任选地被 1、2 或 3 个选自氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基的基团所取代;

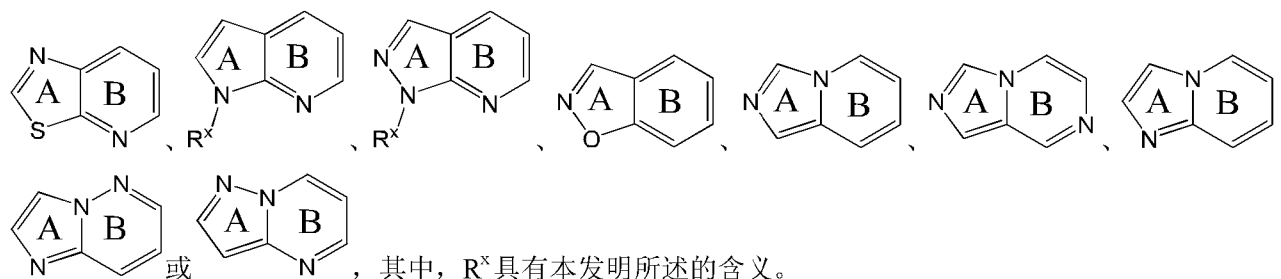
Q 为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-S(O)₂- C_{1-6} 烷基、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-10 元杂芳基;

m 为 0、1、2、3 或 4;

n 为 0、1、2 或 3; 和

r 为 0、1、2 或 3。





在一些实施方案中， R^a 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中， R^b 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，各 R^x 独立地为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方案中， R^y 为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方案中，各 R^1 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中，所述的羟基、巯基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基可独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基的基团所取代。

在另一些实施方案中，各 R^1 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、丙炔基、丙炔基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茚基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基或喹啉基，其中，所述的羟基、巯基、氨基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、丙炔基、丙炔基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茚基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基和喹啉基可独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基和乙氧基的基团所取代。

在一些实施方案中，各 R^2 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中，各 R^3 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中, R^4 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中, R 为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环基的基团所取代。

在另一些实施方案中, R 为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基或噻二唑基, 其中, 所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基和噻二唑基任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和吗啉基的基团所取代。

在一些实施方案中, R、 R^4 和与它们各自相连的原子一起形成 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、氘、氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基的基团所取代。

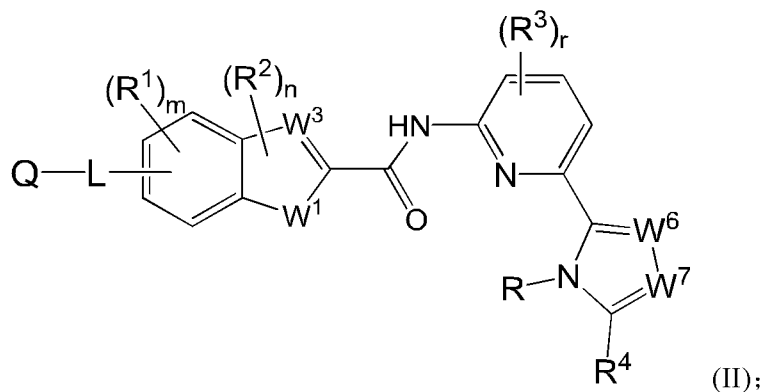
在另一些实施方案中, R、 R^4 和与它们各自相连的原子一起形成 3-6 元杂环, 所述 3-6 元杂环可任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、氘、氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施方案中, L 为键、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-S(O)₂-、-NHC(=O)NH-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-、-S(O)₂-NH-、 C_{6-10} 亚芳基或 5-6 元亚杂芳基; 所述 C_{6-10} 亚芳基和 5-6 元亚杂芳基可任选地被 1、2 或 3 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基的基团所取代。

在另一些实施方案中, L 为键、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-S(O)₂-、-NHC(=O)NH-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-、-S(O)₂-NH-、亚苯基、亚吡啶基、亚咪唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚吡啶基或亚嘧啶基; 所述亚苯基、亚吡啶基、亚咪唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚吡啶基和亚嘧啶基可任选地被 1、2 或 3 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团所取代。

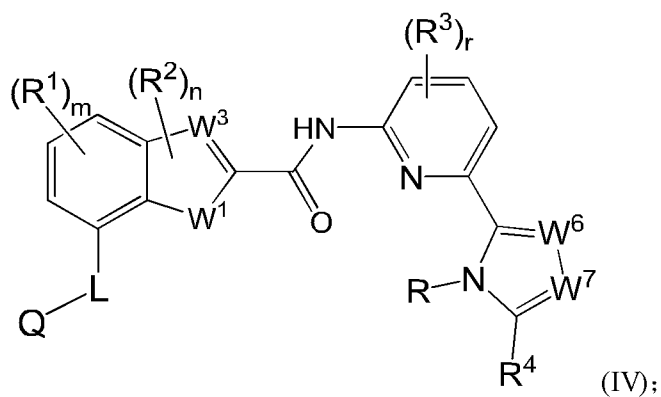
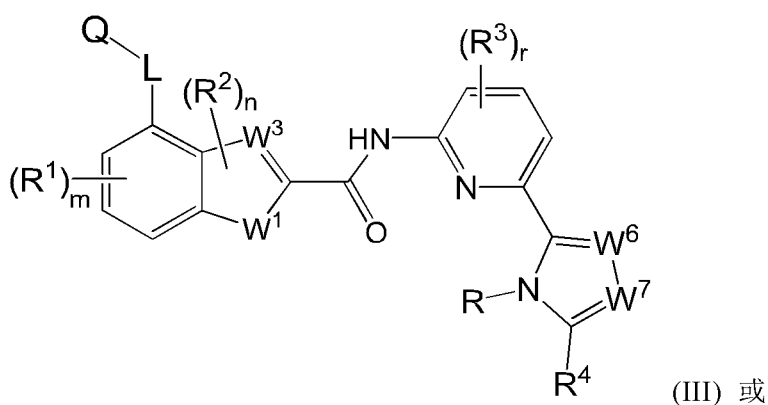
在一些实施方案中, Q 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲磺酰基、乙磺酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基或噻二唑基。

在一些实施方案中, 本发明所述化合物为如式 (II) 所示的化合物, 或式 (II) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



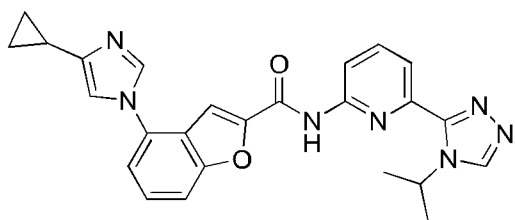
其中, Q、L、W¹、W³、W⁶、W⁷、R、R¹、R²、R³、R⁴、m、n 和 r 具有本发明所述的含义。

在一些实施方案中, 本发明所述化合物为如式 (III) 或 (IV) 所示的化合物, 或式 (III) 或 (IV) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,

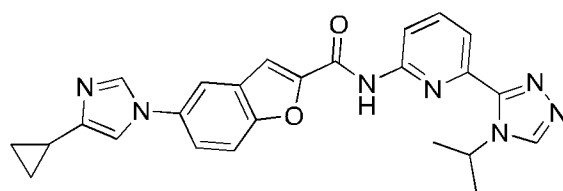


其中, Q、L、W¹、W³、W⁶、W⁷、R、R¹、R²、R³、R⁴、m、n 和 r 具有本发明所述的含义。

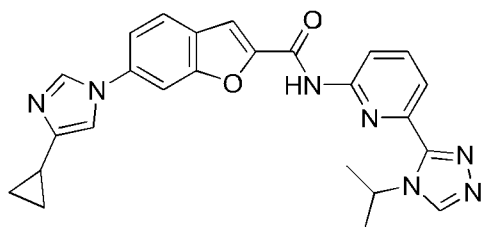
另一方面, 本发明包含以下其中之一的化合物或以下其中之一的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、水合物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或它的前药, 但绝不限于:



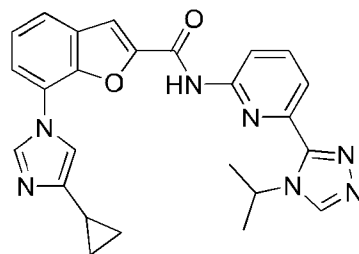
(1)、



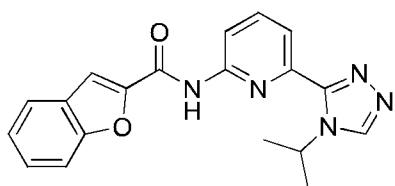
(2)、



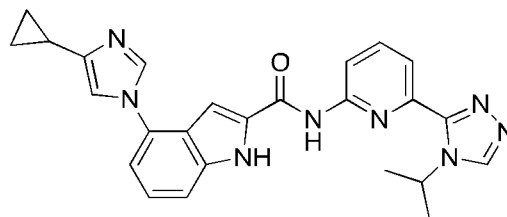
(3) ,



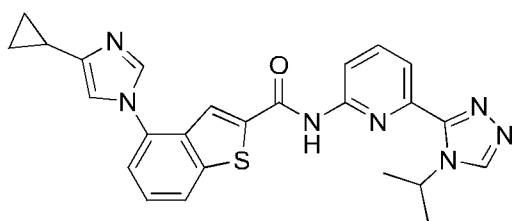
(4) ,



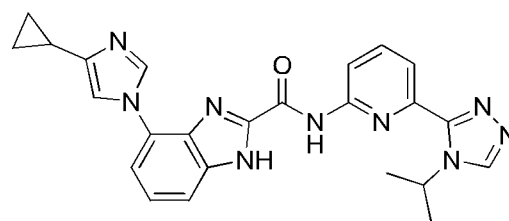
(5) ,



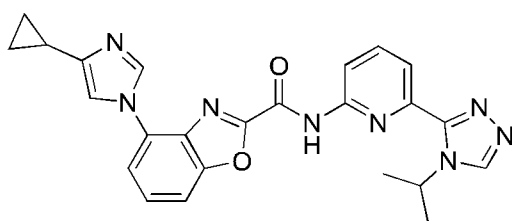
(6) ,



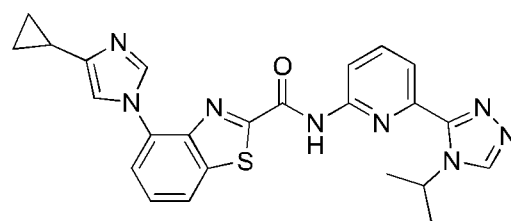
(7) ,



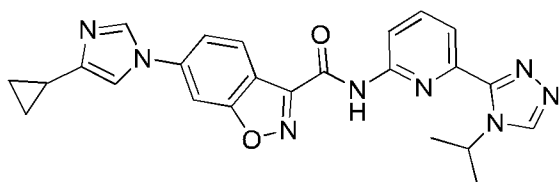
(8) ,



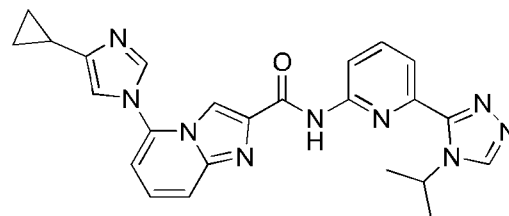
(9) ,



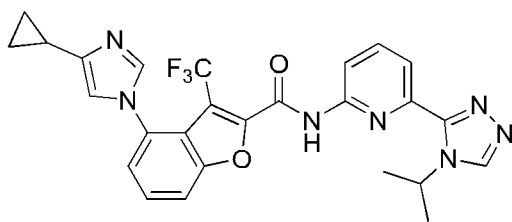
(10) ,



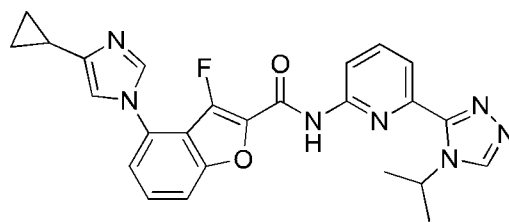
(11) ,



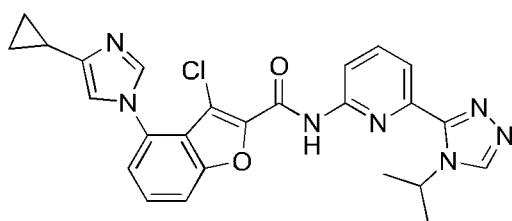
(12) ,



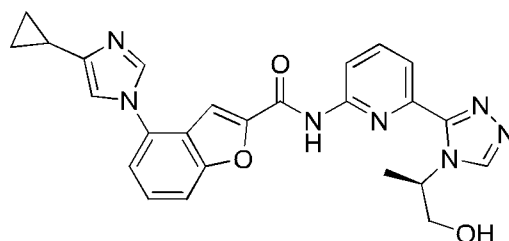
(13) ,



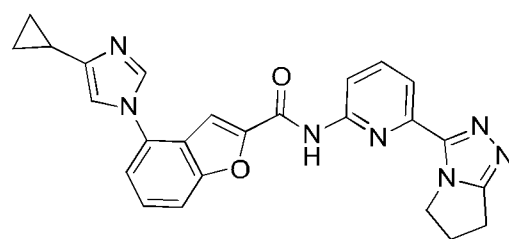
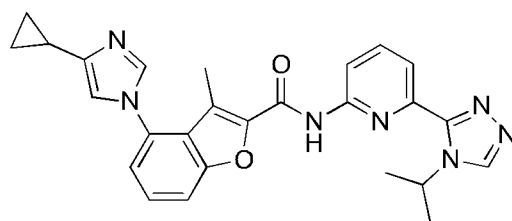
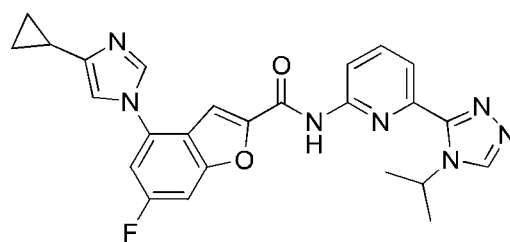
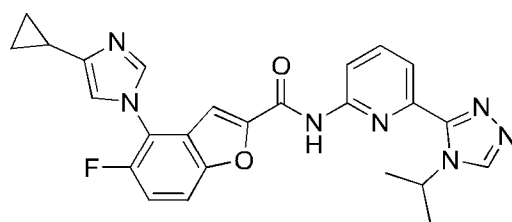
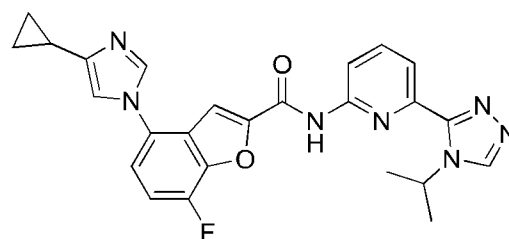
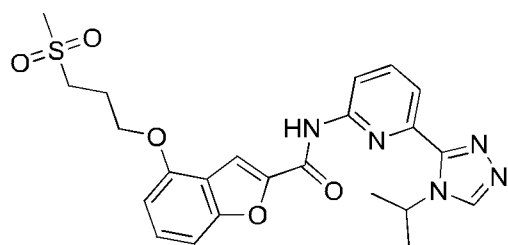
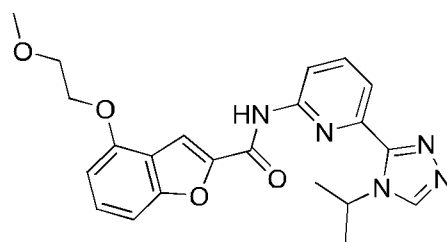
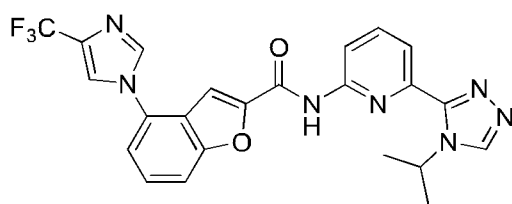
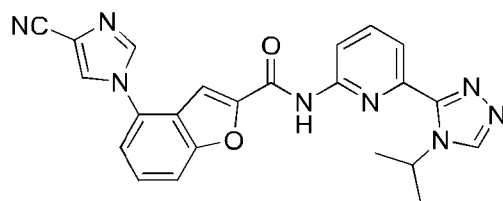
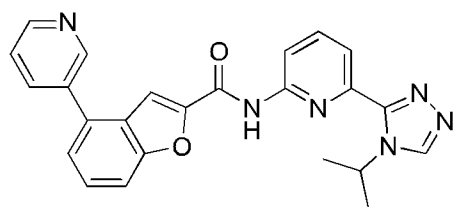
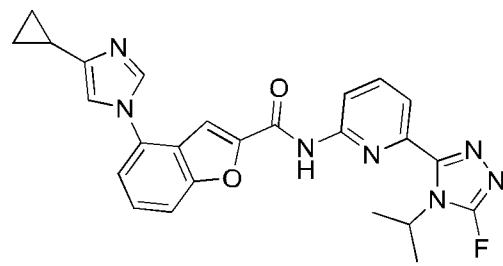
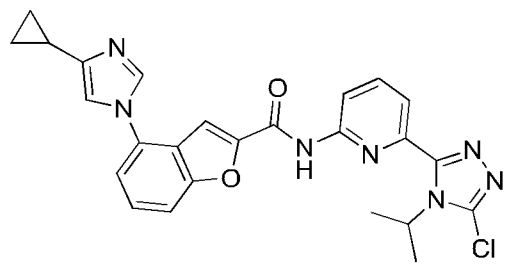
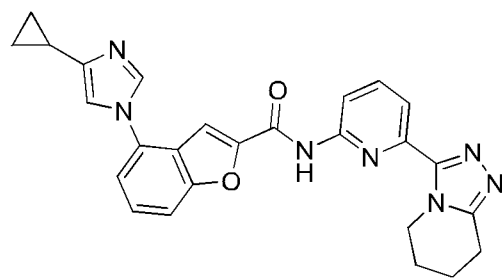
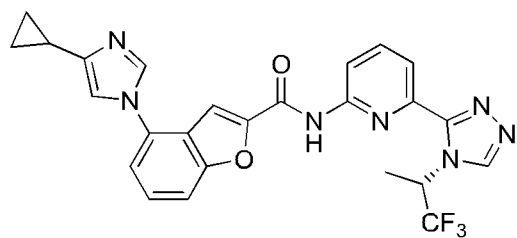
(14) ,

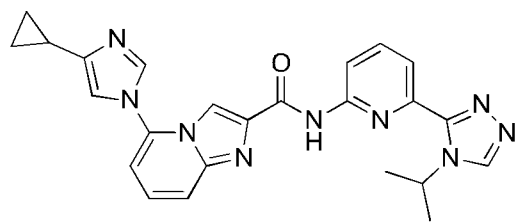


(15) ,

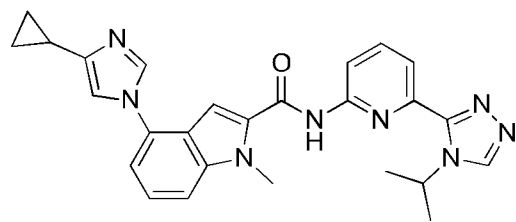


(16) ,

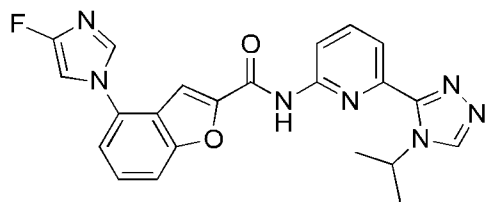




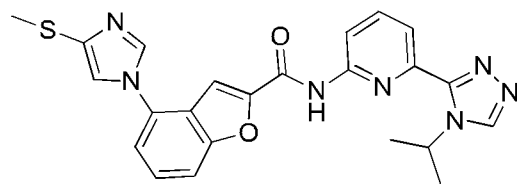
(31) 、



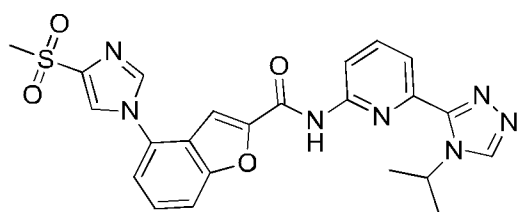
(32) 、



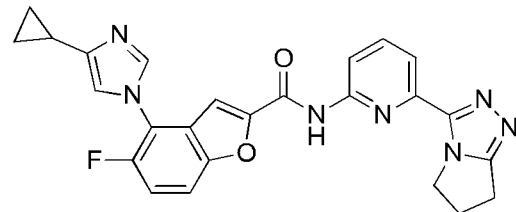
(33) 、



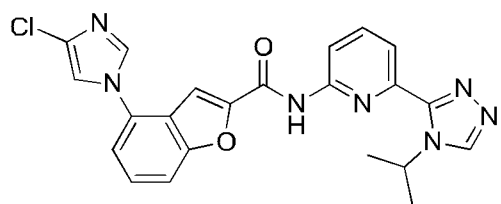
(34) 、



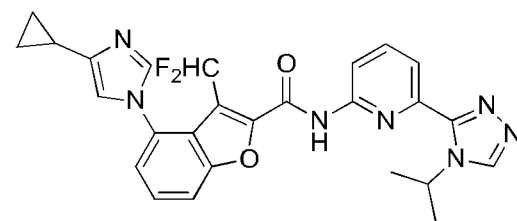
(35) 、



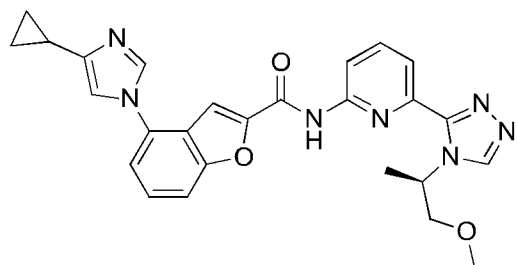
(36) 、



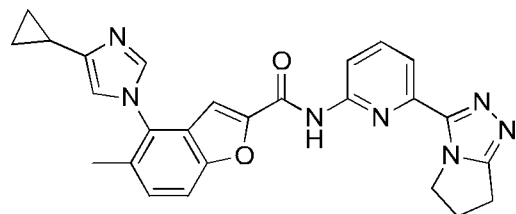
(37) 、



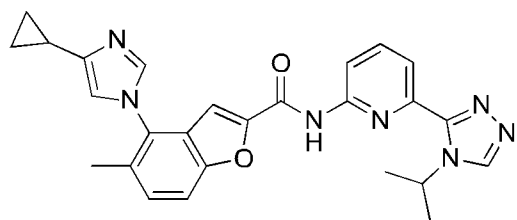
(38) 、



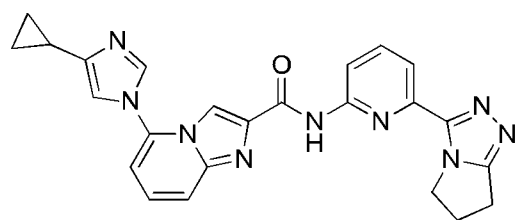
(39) 、



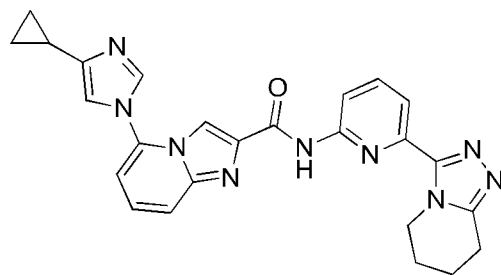
(40) 、



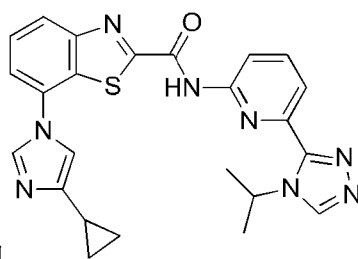
(41) 、



(42) 、



(43)和



(44)。

一方面，本发明涉及药物组合物，该药物组合物，包含本发明式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可

接受的盐或前药，及其药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物，或它们的任意组合。

一方面，本发明涉及式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 所示的化合物或其药物组合物在制备用于预防、治疗或减轻患者ASK1调节的疾病的药物中的用途。

其中一些实施例是，本发明所述的ASK1调节的疾病为自身免疫疾病、炎症、心血管疾病、心肾疾病、纤维化疾病、呼吸疾病、肝病或神经退行性疾病。

其中一些实施例是，本发明所述的心血管疾病包括糖尿病、糖尿病肾病和其他糖尿病并发症。

其中一些实施例是，本发明所述纤维化疾病包括肺和肾纤维化。

其中一些实施例是，本发明所述呼吸疾病包括慢性阻塞性肺阻、特发性肺纤维化和急性肺损伤。

其中一些实施例是，本发明所述的肝病包括慢性肝病、代谢性肝病、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝脏缺血-再灌注损伤和原发性胆汁性肝硬化。

本发明一方面涉及预防、治疗或减轻患者ASK1调节的疾病的方法，包括使用本发明化合物药学上可接受的有效剂量对患者进行给药。

另一方面，本发明涉及式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

本发明化合物的药物组合物、制剂、给药和化合物及药物组合物的用途

另一方面，本发明的药物组合物的特点包括式 (I)、式 (II)、式 (III) 或 (IV) 的化合物，本发明所列出的化合物和药学上可接受的载体、辅剂或赋形剂。本发明的组合物中化合物的量能有效地可探测地治疗或减轻患者ASK1调节的疾病。

本发明的化合物存在自由形态，或合适的、作为药学上可接受的衍生物。根据本发明，药学上可接受的衍生物包括，但并不限于，药学上可接受的前药、盐、酯、酯类的盐，或能直接或间接地根据患者的需要给药的其他任何加合物或衍生物，本发明其他方面所描述的化合物，其代谢产物或其残留物。

像本发明所描述的，本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体、辅剂、或赋形剂，这些像本发明所应用的，包括任何溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂，分散剂或悬浮剂，表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂或润滑剂，等等，适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的：In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容，表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围，例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用，它们的用途也是本发明所考虑的范围。

本发明化合物可以作为活性成分与根据常规药物复合技术的药物载体一起均匀结合在混合物中。根据给药所要求的制剂形式，例如口服或者胃肠外的（包括静脉内的），载体可以为各式各样的形式。当制备用于口服剂型的组合物时，可以使用任何常规的药物介质，例如，在制备口服液体药剂例如悬浮液、酏剂和溶液时使用水、乙二醇、油、醇、芳香剂、防腐剂、着色剂等等；或者在制备口服固体制剂例如粉末、硬胶囊、软胶囊和片剂时使用例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、滑润剂、粘合剂、崩解剂等等，其中固体口服制剂是比液体药剂更优选的。

因为片剂和胶囊剂容易服用，所以它们代表了最有利的口服剂量单位形式，在这种情况下明显使用固体药物载体。如果需要的话，可以用标准水溶液或者非水溶液技术将片剂包衣。这样的组合物和制剂应当含有至少百分之0.1的活性化合物。当然，可以改变在这些组合物中的活性化合物的百分比，并且该百分比可以方便地在单位重量的约2%~约60%之间。可以以例如液滴或者喷雾剂的形式经鼻内给药该活性化合物。

所述片剂、药丸、胶囊剂等也可以包含：粘合剂(比如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或者明胶)；赋

形剂(比如磷酸二钙);崩解剂(比如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸);滑润剂(比如硬脂酸镁);和甜味剂(比如蔗糖、乳糖或者糖精)。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料以外,它可以包含液体载体(比如脂肪油)。

可以存在各种各样的其它材料作为包衣或者来改变所述剂量单位的外形。例如,片剂可以用虫胶、糖或者两者进行包衣。除了所述活性成分以外,糖浆剂或者酏剂可以包含作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的 对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、染料和调味剂(例如樱桃味或者橙味的)。

在本发明的范围内还包括眼科制剂、眼用软膏、散剂、溶液等。

本发明的化合物也可以经胃肠外给药。可以在水中与表面活性剂(比如羟丙基纤维素)适当地混合来制备这些活性物质的溶液或者悬浮液。在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中,和在油中,也可以制备分散剂。在贮存和使用的常规条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

适于注射用途的药品形式包括无菌水溶液或者分散剂和用于即时制备无菌可注射溶液或者分散剂的无菌粉末。在所有的情况下,所述药品形式都必须是无菌的并且必须是以容易注射的形式存在的流体。它在制造和贮存的条件下必须是稳定的并且必须在抗微生物比如细菌和真菌的污染作用的条件下保存。载体可以是溶剂或者分散介质,其含有,例如:水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们适合的混合物和植物油。

可以使用任何适合的给药方法来向哺乳动物,尤其是人提供有效剂量的本发明化合物。例如,可以使用经口、经直肠、经局部、经胃肠外、经眼、经肺、经鼻等给药方法。剂型包括片剂、锭剂、分散剂、悬浮剂、溶液剂、胶囊剂、乳剂、软膏剂、气溶胶等。优选本发明的化合物经口服给药。

本发明化合物、药物组合物或其组合的治疗有效剂量取决于个体的种属、体重、年龄和个体情况、治疗的障碍或疾病或其严重程度。普通技术的医师、临床医师或兽医能容易地确定每种活性成分预防、治疗所述障碍或疾病或抑制所述障碍或疾病进展所需的有效量。

当治疗或者预防本发明化合物所指示的ASK1调节的病症时,当以约0.1毫克~约100毫克/千克动物体重的每日剂量,优选以单次日剂量、或者以2次到6次每天的分剂量、或者以连续释放的形式施用给药本发明的化合物时获得了大致满意的效果。对于大多数大型哺乳动物,总日剂量为约1.0毫克~约1000毫克,优选约1毫克~约50毫克。对于70公斤的成年人,总日剂量一般为7毫克~约350毫克。可以调整这个剂量方法以提供最佳治疗效果。

本发明涉及的化合物、组合物或者其药用盐或其水合物能有效用于预防、处理、治疗或减轻患者由ASK1调节的疾病,特别是能有效治疗糖尿病、糖尿病肾病、其他糖尿病并发症、慢性肾病、肺和肾纤维化、慢性栓塞性肺阻、特发性肺纤维化、急性肺损伤、慢性肝病、代谢性肝病、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝脏缺血-再灌注损伤、原发性胆汁性肝硬化以及其他肝炎等。

一般合成方法

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

所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

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

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

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

色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱的测试条件为，室温条件下，布鲁克 (Bruker) 400 MHz或600 MHz的核磁仪，以 CDCl_3 , d^6 -DMSO, CD_3OD 或 d^6 -丙酮为溶剂（报导以ppm为单位），用TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.25 ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s (singlet, 单峰), d (doublet, 双峰), t (triplet, 三重峰), m (multiplet, 多重峰), br (broadened, 宽峰), dd (doublet of doublets, 双二重峰), q (quartet, 四重峰), dt (doublet of triplets, 双三重峰), tt (triplet of triplets, 三三重峰), ddd (doublet of doublet of doublets, 双双二重峰), qd (quartet of doublets, 四双重峰), ddd (doublet of doublet of doublets, 双双二重峰), td (triplet of doublets, 三双重峰), dq (doublet of quartets, 双四重峰), ddt (doublet of doublet of triplets, 双双三重峰), tdd (triplet of doublet of doublets, 三双二重峰), dtd (doublet of triplet of doublets, 双三二重峰)。偶合常数，用赫兹 (Hz) 表示。

低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备G1312A二元泵和a G1316A TCC (柱温保持在30 °C) 的Agilent 6320系列LC-MS的光谱仪来测定的，G1329A自动采样器和G1315B DAD检测器应用于分析，ESI源应用于LC-MS光谱仪。

低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备G1311A四元泵和G1316A TCC (柱温保持在30 °C) 的Agilent 6120系列LC-MS的光谱仪来测定的，G1329A自动采样器和G1315D DAD检测器应用于分析，ESI源应用于LC-MS光谱仪。

以上两种光谱仪都配备了Agilent Zorbax SB-C18柱，规格为2.1×30 mm，5 μm 。注射体积是通过样品浓度来确定；流速为0.6 mL/min；HPLC的峰值是通过在210 nm 和254 nm处的UV-Vis波长来记录读取的。流动相为0.1%的甲酸乙腈溶液（相A）和0.1 %的甲酸超纯水溶液（相B）。梯度洗脱条件如表1所示：

表 1：低分辨率质谱流动相的梯度洗脱条件

时间(min)	A (CH_3CN , 0.1% HCOOH)	B (H_2O , 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

化合物纯度是通过Agilent 1100系列高效液相色谱 (HPLC) 来评价的，其中UV检测在210 nm和254 nm处，Zorbax SB-C18柱，规格为2.1×30 mm，4 μm ，10分钟，流速为0.6 mL/min，5-95%的 (0.1 %甲酸乙腈溶液) 的 (0.1 %甲酸水溶液)，柱温保持在40°C。

下面简写词的使用贯穿本发明：

CDCl_3 氘代氯仿

DMF *N,N*-二甲基甲酰胺

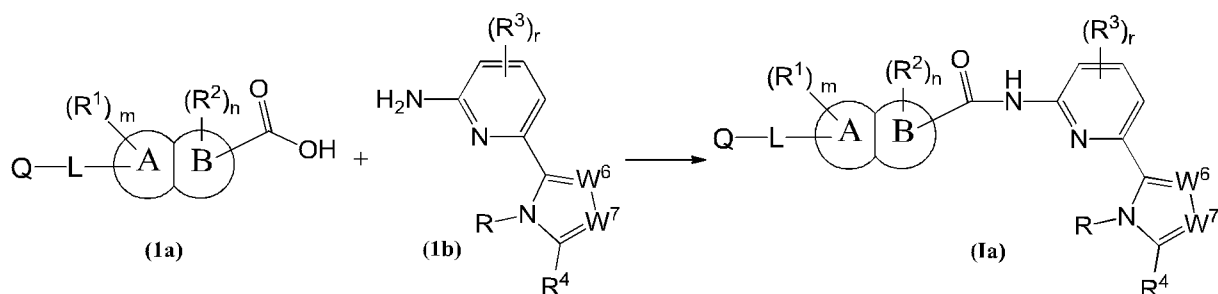
DMSO 二甲基亚砷
 DMSO- d_6 氘代二甲基亚砷
 CD₃OD 氘代甲醇
 MeOH 甲醇
 THF 四氢呋喃
 DCM 二氯甲烷
 EtOAc, EA 乙酸乙酯
 PE 石油醚
 Pd/C, Pd-C 钯/碳
 g 克
 mg 毫克
 H₂O 水
 M 摩尔每升
 mol 摩尔
 mmol 毫摩尔
 mL 毫升
 μ L 微升



制备本发明公开化合物的典型合成步骤如下面的合成方案所示。除非另外说明， Q 、 L 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 W^6 、 W^7 、 m 、 n 和 r 具有如本发明所述的含义。

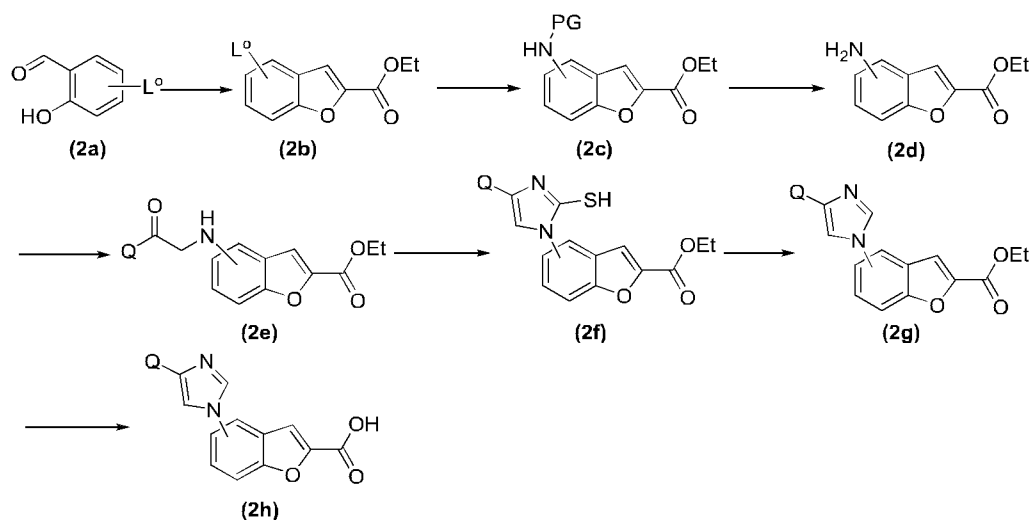
合成方案

合成方案 1



化合物 **(1a)** 可通过化合物 **(1a)** 和化合物 **(1b)** 进行缩合反应得到。在缩合反应中，反应原料在缩合剂（例如，2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐等）和碱（例如， N,N -二异丙基乙胺、 N -甲基吗啉）的存在下于溶剂中反应。该反应优选在对反应惰性的溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于 N,N -二甲基甲酰胺等。

合成方案 2



其中, L° 为卤素。

化合物 (2b) 可通过化合物 (2a) 与溴乙酸乙酯反应得到;

化合物 (2c) 可通过化合物 (2b) 与经保护基团保护的氨基偶联反应得到;

化合物 (2d) 可通过化合物 (2c) 脱去氨基保护基团得到, 水解反应可以参考 “Protective Groups in Organic Synthesis” 来进行;

化合物 (2e) 可通过化合物 (2d) 与 α -卤代酰基化合物发生取代反应得到;

化合物 (2e) 与硫氰酸钾反应关环得到化合物 (2f), 化合物 (2f) 进而脱去巯基得到化合物 (2g);

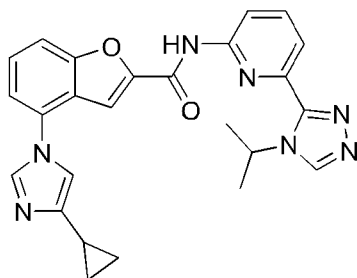
化合物 (2g) 最后水解得到羧酸化合物 (2h)。

下面的实施例可以对本发明做进一步的描述, 然而, 这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

具体实施方式

实施例

实施例 1: 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 4-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将2-溴-6-羟基苯甲醛 (10.00 g, 49.75 mmol) 和碳酸钾 (17.2 g, 125 mmol) 溶于无水 N,N -二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 室温下缓慢滴加溴乙酸乙酯 (8.3 mL, 75 mmol), 加毕升温至130 °C搅拌反应2.5 h。减压蒸馏除去溶剂后, 加饱和氯化铵 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 硅藻土抽滤, 分液, 水相用乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 30/1) 得白色固体标题化合物 (3.00 g, 22.4%);

MS(ESI, pos.ion) m/z : 268.9 $[M+1]^+$;

第二步 4-((叔丁氧羰基)氨基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

在氮气保护下, 将4-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (6.00 g, 22.3 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (3.15 g, 26.9 mmol)、醋酸钯 (0.50 g, 2.2 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (2.60 g, 4.5 mmol)、碳酸铯 (18.1 g, 55.5 mmol)

溶于无水1,4-二氧六环 (120 mL) 中, 升温至110 °C反应过夜。反应液冷却至室温后, 加饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1), 得到淡黄色固体标题化合物 (5.25 g, 77.1%);

MS(ESI, neg. ion)m/z: 304.1[M-1]⁻;

第三步 4-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将4-((叔丁氧羰基)氨基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (5.25 g, 17.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (200 mL) 中, 缓慢滴加三氟乙酸 (30 mL) 后室温搅拌1小时。减压蒸馏除去大部分溶剂后, 残留物用饱和碳酸氢钠溶液调节至弱碱性, 二氯甲烷 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1), 得到黄色固体标题化合物(3.43 g, 97.2%);

MS(ESI, pos. ion)m/z: 206.1 [M+1]⁺;

第四步 4-((2-环丙基-2-氧代乙基)氨基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

氮气保护下, 将4-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.40 g, 16.6 mmol), 碳酸钾 (2.80 g, 20.3 mmol) 和碘化钾 (3.00 g, 18.1 mmol) 溶于无水N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 缓慢滴入A-溴代环丙乙酮 (2.00 mL, 20.5 mmol), 加毕升温至60 °C搅拌过夜。加入饱和食盐水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 7/1), 得到黄色固体标题化合物 (4.1 g, 86%);

MS(ESI, pos. ion) m/z: 288.2 [M+1]⁺;

第五步 4-(4-环丙基-2-巯基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

室温下向4-((2-环丙基-2-氧代乙基)氨基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (4.10 g, 14.3 mmol) 的冰乙酸 (15 mL) 溶液中加入硫氰酸钾 (2.80 g, 28.8 mmol), 加毕升温至110 °C下搅拌5小时。减压除去溶剂, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1), 得到黄色固体标题化合物(3.80 g, 81.1%);

MS(ESI, pos. ion)m/z: 329.0 [M+1]⁺;

第六步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将4-(4-环丙基-2-巯基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.80 g, 11.6 mmol) 溶于水 (10 mL) 和冰乙酸 (20 mL) 的混合溶剂中, 室温下滴加双氧水 (3.50 mL, 30 mass%), 加毕升温至50 °C反应5小时。缓慢滴加亚硫酸钠的水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 减压除去溶剂, 加水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/四氢呋喃 (v/v) = 3/1), 得到黄色固体标题化合物 (1.03 g, 30.0%);

MS(ESI, pos. ion)m/z: 297.2 [M+1]⁺;

第七步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸

将4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.00 g, 3.37 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 室温下加入氢氧化钠 (680 mg, 17 mmol) 的水溶液, 反应体系在室温下反应过夜。减压蒸去溶剂, 加入水 (15 mL) 稀释, 用稀盐酸调节至弱酸性, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1), 得到黄色固体标题化合物 (440 mg, 48.6%);

MS (ESI, pos. ion)m/z: 269.1 [M+1]⁺;

第八步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

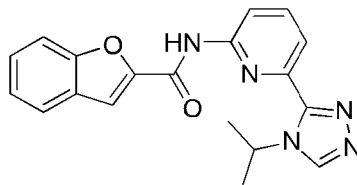
将4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸 (120 mg, 0.45 mmol) 和6-(2-异丙基-1,2,4-三氮唑-3-基)

吡啶-2-胺 (100 mg, 0.50 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 0 °C 下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.26 g, 0.67 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.5 mL), 室温下搅拌过夜。混合物用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤和乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 所得残留物经柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1) 得到黄色固体标题化合物 (20 mg, 9.86%)。

MS(ESI, pos.ion)m/z: 454.3 [M+1]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.64-5.50 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 2H)。

实施例 2: *N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

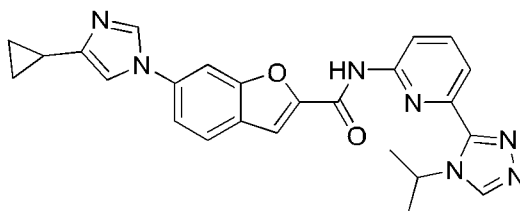


氮气保护下, 将苯并呋喃-2-羧酸 (800 mg, 4.9 mmol)、6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (500 mg, 2.5 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.9 g, 5.0 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.3 mL) 的混合物升温至 50 °C, 搅拌 8 h。减压浓缩, 所得残留物经柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得白色固体为标题化合物 (400 mg, 46.8%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 348.5 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 3: 6-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 6-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将 4-溴-2-羟基-苯甲醛 (5.0 g, 25 mmol) 和碳酸钾 (8.6 g, 62 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (80 mL) 中, 室温搅拌下缓慢滴加溴乙酸乙酯 (4 mL), 加毕升温至 130 °C 搅拌 3 h, 加水 (50 mL) 淬灭, 抽滤得白色固体为标题化合物 (3.7 g, 55%)。

第二步 6-((叔丁氧羰基)氨基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

氮气保护下, 将 6-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (6.0 g, 22 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (3.1 g, 26 mmol)、碳酸铯 (18 g, 55 mmol)、醋酸钯 (0.25 g, 1.1 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.65 g, 1.1 mmol) 和 1,4-二氧六环 (80 mL) 的混合体系加热至 110 °C 搅拌过夜。加入饱和氯化铵 (50 mL) 水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (80 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4/1), 得到淡黄色固体为标题化合物 (5.0 g, 73%)。

第三步 6-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

室温下于6-((叔丁氧羰基)氨基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (5.0 g, 16 mmol) 的二氯甲烷 (80 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3 mL), 升温至50 °C, 搅拌过夜。减压蒸去大部分溶剂, 体系用饱和碳酸钠水溶液调至 pH = 8, 二氯甲烷 (50 mL×4) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 得黄色固体为标题化合物 (3.0 g, 89%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 206.1[M+1]⁺;

第四步 6-甲酰胺苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将甲酸 (2.8 mL, 74 mmol) 缓慢滴加至乙酸酐 (6.9 mL, 73 mmol) 中, 滴毕, 升温至65°C, 搅拌2 h后冷却至室温, 将上述反应液于冰浴下缓慢滴加至溶有6-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.0 g, 15 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中, 滴毕后升至室温搅拌过夜。减压蒸去大部分溶剂, 所得残留物用饱和碳酸氢钠 (50 mL) 调节至弱碱性, 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩, 得淡黄色固体为标题化合物(3.2 g, 94%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 234.1[M+H]⁺;

第五步 6-(N-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

室温下将A-溴代环丙乙酮 (2.7 mL, 28 mmol) 缓慢滴入到6-甲酰胺苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.0 g, 13 mmol), 碘化钾 (230 mg, 1.4 mmol) 和磷酸钾 (8.7 g, 41 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中, 室温搅拌过夜。反应液加水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 3:1), 得到黄色固体标题化合物为标题化合物 (3.1 g, 76%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 316.0[M+1]⁺;

第六步 6-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将6-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.0 g, 9.5 mmol) 溶于冰乙酸 (50 mL) 中, 再加入乙酸铵 (3.7 g, 48 mmol), 升温至120 °C, 回流搅拌过夜。自然冷却至室温, 减压蒸去大量溶剂。加水 (20 mL) 稀释反应液, 用饱和碳酸氢钠溶液调节至弱碱性, 乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1), 得黄色油状物为标题化合物 (2.0 g, 71%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 297.0 [M+1]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 2H);

第七步 6-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸

将6-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.0 g, 6.7 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 和甲醇 (15 mL) 的混合溶剂中, 然后加入氢氧化钠 (10 mL, 5 mol/L), 室温下搅拌过夜。减压蒸去有机溶剂, 水溶液用稀盐酸调至 pH = 4。过滤, 滤饼用水洗涤, 减压干燥, 得白色固体为标题化合物 (1.5 g, 83%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 269.0[M+H]⁺;

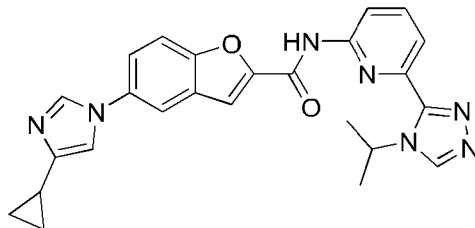
第八步 6-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

氮气保护下, 将6-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸(350 mg, 1.3 mmol)、6-(4-异丙基-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (200 mg, 1.0 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(0.8 g, 2 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (1 mL) 的混合体系升温至50°C, 搅拌过夜。减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得白色固体标题化合物 (30 mg, 6.7%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 454.1[M+H]⁺;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.64 - 5.51 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 2H)。

实施例 4: 5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 5-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将5-溴-2-羟基-苯甲醛 (5.0 g, 25 mmol) 和碳酸钾 (3.8 g, 27 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 室温下搅拌下缓慢滴加溴乙酸乙酯 (4 mL), 滴毕, 升温至130°C, 搅拌3h, 加水 (50 mL) 析出大量固体。过滤, 滤饼减压干燥得白色固体为标题化合物 (4.0 g, 60%)。

第二步 5-((叔丁氧羰基)氨基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

氮气保护下, 将5-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.8 g, 14 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (2.0 g, 17 mmol)、碳酸铯 (12 g, 36.8 mmol)、醋酸钯 (0.32 g, 1.4 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.82 g, 1.4 mmol) 和1,4-二氧六环 (80 mL)的混合体系加热至110 °C搅拌过夜。反应体系加入饱和氯化铵 (50 mL) 溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) =12/1), 得淡白色固体标题化合物 (2.3 g, 53%)。

第三步 5-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

取100 mL单口瓶, 室温下将5-((叔丁氧羰基)氨基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.3 g, 7.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 再加入三氟乙酸 (2 mL), 加热至50 °C, 冷凝回流, 搅拌过夜。经TLC检测原料已基本反应完全, 停止反应。减压蒸去大量溶剂, 加入饱和碳酸钠水溶液调至 pH = 8, 二氯甲烷 (50 mL×4) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去有机相, 得黄色固体为标题化合物 (1.3 g, 84%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z : 206.1 $[M+1]^+$;

第四步 5-甲酰胺苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将甲酸 (2.0 mL, 53 mmol) 缓慢滴加至乙酸酐 (5.0 mL, 50 mmol) 中, 滴毕后, 升温至65°C, 搅拌2 h后冷却至室温, 将上述反应液冰浴下缓慢滴加至溶有5-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.2 g, 5.8 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 中, 滴毕, 升至室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂, 粗产品用饱和碳酸氢钠 (40 mL) 调节至弱碱性, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得黄色固体为标题化合物(1.2 g, 88%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z : 234.1 $[M+H]^+$;

第五步 5-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

室温下将 A-溴代环丙乙酮 (1.0 mL, 10 mmol) 缓慢滴入到 5-甲酰胺苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.2 g, 5.1 mmol), 碘化钾 (90 mg, 0.54 mmol) 和磷酸钾 (3.3 g, 16 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (40 mL) 溶液中, 室温搅拌过夜。加水 (50 mL) 稀释反应液, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2/1), 得到黄色固体标题化合物为标题化合物 (580 mg, 36%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z : 316.0 $[M+1]^+$;

第六步 5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

于5-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (550 mg, 1.7 mmol) 的冰乙酸 (30 mL) 溶液中, 加入乙酸铵 (1.3 g, 17 mmol), 反应液升温至120 °C搅拌过夜。自然冷却至室温, 减压蒸去大量溶剂。加水 (20 mL) 稀释, 再用饱和碳酸氢钠溶液调节至弱碱性, 乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2/1), 得黄色油状物为标题化合物 (250 mg, 48 %)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 297.1 [M+1]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 2H);

第七步 5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸

将5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (280mg, 0.9 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和甲醇 (10 mL) 的混合溶剂中, 然后加入氢氧化钠 (5 mL, 5 mol/L), 室温搅拌过夜。减压蒸去有机溶剂, 水溶液用稀盐酸调至 pH = 4。减压蒸去水相, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1), 得白色固体为标题化合物 (240 mg, 95%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 269.2[M+H]⁺;

第八步 5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯

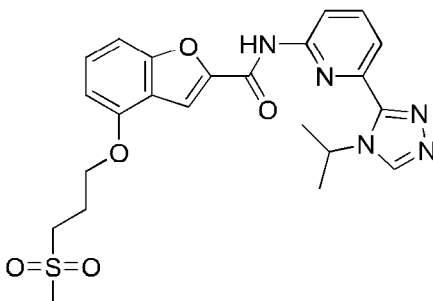
氮气保护下将5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸 (240 mg, 0.89 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 移至冰浴下缓慢滴加草酰氯 (1 mL) 和*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.05 mL), 室温下搅拌3 h。停止反应, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体为标题化合物 (250 mg, 97.5 %)。

第九步 5-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

将5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (250 mg, 0.87 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 然后加入6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (180 mg, 0.89 mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (17 mg, 0.14mmol), 室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠 (20 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得白色固体为标题化合物 (100 mg, 25.3%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 454.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 4H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 0.90 - 0.83 (m, 2H)。

实施例 5: *N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(3-甲磺酰基丙氧基)苯并呋喃-2-甲酰胺**第一步 4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯**

将4-羟基苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (400 mg, 2.1 mmol)、对甲苯磺酸-3-甲磺酰基丙酯 (0.75 g, 2.5 mmol) 和

碳酸钾 (0.6 g, 4 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 升至90°C, 搅拌过夜, 自然冷却至室温后, 加水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/2), 得透明油状物为标题化合物 (650 mg, 99.99%)。

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 313.1 [M+H]⁺;

第二步 4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯并呋喃-2-甲酸

将4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (650 mg, 2.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和甲醇 (10 mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化钠 (5 mL, 5 mol/L), 室温下搅拌过夜。减压蒸去有机溶剂, 水溶液用稀盐酸调至 pH = 4, 析出的固体过滤, 减压干燥得白色固体为标题化合物 (350 mg, 56 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H);

第三步 4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯并呋喃-2-甲酰氯

氮气保护下将4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯并呋喃-2-甲酸 (200 mg, 0.67 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 移至冰浴下缓慢滴加草酰氯 (1 mL, 12 mmol) 和*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.05 mL), 室温下搅拌3 h。停止反应, 减压蒸去溶剂, 得白色固体为标题化合物 (210 mg, 98.9%)。

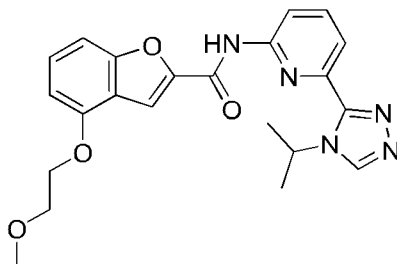
第四步 *N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯并呋喃-2-甲酰胺

将4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (200 mg, 0.65 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (120 mg, 0.6 mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (10 mg, 0.08 mmol), 室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠 (20 mL) 溶液淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1), 得白色固体为标题终产物 (150 mg, 52.5%)。

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 484.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.79 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 6: *N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 4-氧代-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-2-甲酸甲酯

将甲醇钠 (3 mL, 16 mmol, 30 %) 的甲醇溶液溶于甲醇 (30 mL) 中, 再加入溶有1,3-环己二酮 (1.9 g, 17 mmol) 的甲醇溶液 (30 mL) 和溶有3-溴丙酮酸乙酯 (2.7 mL, 17 mmol, 78 %) 的甲醇溶液 (15 mL), 升温至80 °C, 冷凝回流, 搅拌2 h。减压蒸去溶剂, 加水 (50 mL) 稀释, 再用浓盐酸调至 pH = 1, 加入乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 收集有机相, 减压蒸去溶剂, 所得中间产物用甲醇 (50 mL) 溶剂, 加入浓硫酸 (1 mL), 升温至80 °C, 冷凝回流, 搅拌2 h。停止反应。减压蒸去溶剂, 加水 (30 mL) 稀释, 再用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH = 7, 加入乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相经

饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1), 得黄色固体为标题化合物 (1.3 g, 41%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 195.1[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H);

第二步 4-羟基苯并呋喃-2-甲酸甲酯

将4-氧代-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (1.3 g, 6.7 mmol) 溶于四氯化碳 (50 mL) 中, 然后加入*N*-溴代丁二酰亚胺 (1.2 g, 6.7 mmol) 和偶氮二异丁腈 (0.11 g, 0.67 mmol), 升温至85 °C, 冷凝回流, 搅拌2 h。停止反应, 减压蒸去溶剂, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1), 得白色固体为标题化合物 (850 mg, 66%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

第三步 4-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

将4-羟基苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (400 mg, 2.1 mmol)、2-溴乙基甲基醚 (0.3 mL, 3 mmol) 和碳酸钾 (0.6 g, 4 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 升温至60 °C, 搅拌过夜, 自然冷却至室温, 加水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1), 得淡黄色固体为标题化合物 (220 mg, 42.2%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 251.1[M+H]⁺;

第四步 4-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酸

将4-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (220 mg, 0.88 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和甲醇 (10 mL) 的混合溶剂中, 然后加入氢氧化钠 (5 mL, 25 mmol, 5 mol/L), 室温下搅拌过夜。减压蒸去有机溶剂, 剩余水溶液用稀盐酸调至 pH = 4。乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得白色固体为标题化合物 (190 mg, 91.5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 2H), 3.88-3.87 (m, 2H), 3.50 (s, 3H);

第五步 4-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酰氯

氮气保护下将4-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酸 (190 mg, 0.8 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 移至冰浴下缓慢滴加草酰氯 (1 mL, 12 mmol) 和*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.05 mL), 室温下搅拌3 h。停止反应, 减压蒸去溶剂, 得白色固体为标题化合物 (200 mg, 97.6%)。

第六步 *N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酰胺

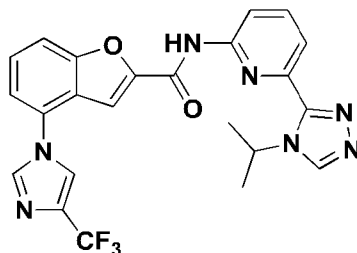
将4-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (200 mg, 0.79 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 然后加入6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (130 mg, 0.64 mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (10 mg, 0.08 mmol), 室温下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠 (20 mL) 淬灭反应。二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 有机相经饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1), 得白色固体为标题终产物 (160 mg, 59.4%)。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 422.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.84 (s, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 3H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 2H),

2.97 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

实施例 7 *N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步：4-(4-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸

氮气保护下，将4-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1 g, 4 mmol) 溶于无水*N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，依次加入4-三氟甲基-1*H*-咪唑 (1 g, 7.35 mmol)、碳酸钾 (1.5 g, 11 mmol)、碘化亚铜 (140 mg, 0.74 mmol) 和 *N,N*-二甲基甘氨酸 (77 mg, 0.74 mmol)，封管加热至160 °C反应过夜。自然冷却至室温，反应液用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取，水相用稀盐酸调至 pH = 3，析出固体，过滤得黄色固体为标题化合物 (300 mg, 30%)。MS (ESI, pos. ion) m/z : 297.1 $[M+H]^+$;

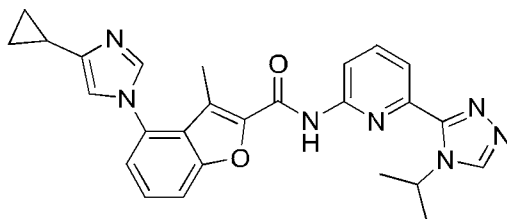
第二步：*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(4-三氟甲基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

氮气保护下，将4-(4-三氟甲基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸 (280 mg, 0.95 mmol)、6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (210 mg, 1 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (720 mg, 1.9 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.5 mL, 3 mmol) 混合物升温至50 °C搅拌过夜。加水 (20 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1)，得淡黄色固体为标题化合物 (15 mg, 3.3%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 482.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 – 8.89 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.79 – 7.75 (m, 3H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.66 – 5.58 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

实施例 8 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 2-(2-乙酰基-3-羟基苯氧基)乙酸乙酯

室温下于2,6-二羟基苯乙酮 (10.0 g, 65.7 mmol) 的丙酮 (120 mL) 溶液中，加入碳酸钾 (22.7 g, 164 mmol) 和2-溴乙酸乙酯 (7.81 mL, 69.0 mmol)，加毕，体系加热至60 °C搅拌2小时。过滤，所得滤液减压浓缩得到黄色固体标题化合物 (15.7 g, 100%)；

第二步 4-羟基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

-18 °C下，于2-(2-乙酰基-3-羟基苯氧基)乙酸乙酯 (15.7 g, 65.9 mmol) 的乙醇 (120 mL) 溶液中，缓慢滴加乙醇钠的乙醇溶液 (38.7 mL, 98.7 mmol)，滴毕，缓慢升至室温后继续搅拌过夜。反应液加水 (100 mL)

淬灭，减压蒸去溶剂，残留物乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (120 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩，粗产品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1)，得黄色固体标题化合物 (2.0 g, 14%)；

第三步 3-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧代)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

冰浴下于4-羟基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.00 g, 9.08 mmol)、DIPEA (4.52 mL, 27.3 mmol) 的二氯甲烷 (120 mL) 溶液中，缓慢滴加三氟甲基磺酸酐 (2.32 mL, 13.7 mmol)，室温搅拌过夜。反应液加水 (60 mL) 淬灭，分液，有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩得黄色固体标题化合物 (3.20 g, 100%)；

第四步 4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

氮气保护下，将 3-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧代)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.20 g, 9.08 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (1.30 g, 10.9 mmol)、碳酸铯 (7.40 g, 22.7 mmol)、醋酸钨 (208 mg, 0.91 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (542 mg, 0.91 mmol) 的1,4-二氧六环 (80 mL) 溶液密闭，加热至110 °C 搅拌过夜。自然降至室温后，加饱和氯化铵溶液 (80 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (120 mL × 2) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，减压蒸去溶剂，粗产品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1-10/1)，得黄色固体标题化合物 (751 mg, 26%)；

MS (ESI, pos. ion) m/z: 264.1 [M + H]⁺；

第五步 4-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (751 mg, 2.351 mmol)为原料，参照实施例1第三步的合成方法，制备得到淡黄色固体标题化合物 (351 mg, 68%)。

第六步 4-甲酰胺基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.39 g, 6.34 mmol) 为原料，参照实施例4第四步的合成方法，制备得到淡黄色固体标题化合物 (1.50 g, 96%)；

第七步 4-(N-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-甲酰胺基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.00 g, 4.05 mmol) 为原料，参照实施例4第五步的合成方法，制备得到黄色固体标题化合物 (800 mg, 60%)；

第八步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-(N-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.30 g, 3.95 mmol) 为原料，参照实施例4第六步的合成方法，制备得到淡黄色固体标题化合物 (450 mg, 37%)；

MS (ESI, pos. ion) m/z: 311.1 [M + H]⁺；

第九步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸

以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (420 mg, 1.35 mmol) 为原料，参照实施例1第七步的合成方法，制备得到淡黄色固体标题化合物 (200 mg, 52%)；

MS (ESI, pos. ion) m/z: 283.2 [M + H]⁺；

第十步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

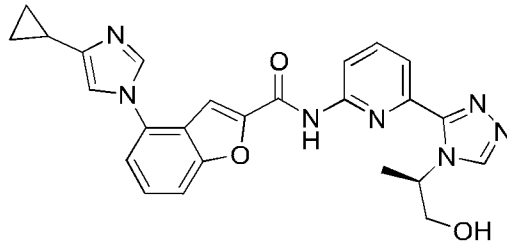
以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (208 mg, 0.7368 mmol) 和6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-氨基 (130 mg, 0.64 mmol) 为原料，参照实施例1第八步的合成方法，制备得到黄色固体标题化合物 (20 mg, 7%)；

MS (ESI, pos. ion) m/z: 468.1 [M + H]⁺；

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H),

7.90–7.88 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.37–7.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.75 – 5.66 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.90–1.88 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 0.84–0.83 (m, 2H), 0.74–0.73 (m, 2H)。

实施例 9 (R)-4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-(1-羟基丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 (R)-2-(3-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙烷-1-醇

于6-溴-*N*-[(*E*)-二甲基氨基甲基烯氨基]吡啶-2-甲酰胺 (10.0 g, 36.9 mmol) 的乙腈 (60 mL) 和乙酸 (20 mL) 溶液中, 加入 (*R*)-2-氨基丙烷-1-醇 (5.54 g, 73.8 mmol), 加热回流过夜。自然冷却至室温后, 减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100/1-20/1), 得淡黄色液体标题化合物 (10.0 g, 96%);

第二步 (R)-2-(3-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙基乙酸酯

于(*R*)-2-(3-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙烷-1-醇 (10.0 g, 35.3 mmol) 和吡啶 (7.11 mL, 88.4 mmol) 中加入乙酸酐 (11.6 mL, 124 mmol), 室温搅拌过夜。减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100/1-50/1), 得淡黄色液体标题化合物 (8.70 g, 76%);

第三步 (R)-2-(3-(6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙基乙酸酯

以(*R*)-2-(3-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙基乙酸酯 (2.00 g, 6.15 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (320 mg, 14%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 362.2 $[M + H]^+$;

第四步 (R)-2-(3-(6-氨基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙基乙酸酯

以(*R*)-2-(3-(6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙基乙酸酯 (320 mg, 0.89 mmol) 为原料, 参照实施例1第三步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (200 mg, 86%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 262.2 $[M + H]^+$;

第五步 (R)-2-(3-(6-(4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙基乙酸酯

以(*R*)-2-(3-(6-氨基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙基乙酸酯 (185 mg, 0.71 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步和第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (266 mg, 74%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 512.3 $[M + H]^+$;

第六步 (R)-4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-(1-羟基丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

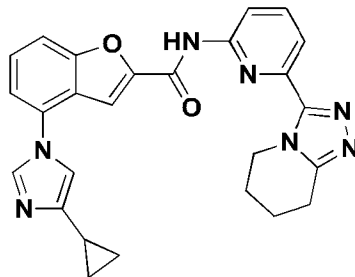
氮气保护下, 向(*R*)-2-(3-(6-(4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)丙基乙酸酯 (266 mg, 0.52 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (215 mg, 1.56 mmol), 室温搅拌1小时。体系加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压浓缩, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得到淡黄色固体标题化合物 (112 mg, 46%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 470.3 $[M + H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 3H), 7.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H),

4.83–4.82 (m, 1H), 4.42–4.38 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 1.95–1.89 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.86–0.83 (m, 2H), 0.78–0.76 (m, 2H)。

实施例 10 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 3-(6-溴吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶

将6-溴吡啶-2-甲酰胺 (11 g, 50.92 mmol) 和6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶 (6.0 g, 53 mmol) 溶于DMSO (150 mL) 溶液加热至100 °C搅拌过夜。自然冷却至室温后, 二氯甲烷 (200 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水 (150 mL×2) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 ($v/v = 1:1$)), 得淡黄色固体标题化合物 (7.0 g, 47%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 280.1 $[M+H]^+$;

第二步 (6-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

以3-(6-溴吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶 (14.0 g, 50.2 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到黄色油状标题化合物 (10.0 g, 63%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 316.2 $[M+H]^+$;

第三步 6-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)吡啶-2-胺

以(6-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (7.0 g, 22 mmol) 为原料, 参照实施例1第三步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (4.5 g, 94%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 216.2 $[M+H]^+$;

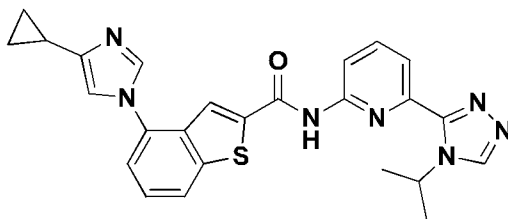
第四步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸 (600 mg, 2.24 mmol) 和6-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)吡啶-2-胺 (300 mg, 1.40 mmol) 为原料, 参照实施例1第八步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (20 mg, 3%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 466.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18–8.00 (m, 2H), 7.93–7.87 (m, 2H), 7.70–7.55 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.65 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.02–0.95 (m, 2H), 0.92–0.88 (m, 2H)。

实施例 11 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺



第一步 4-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸

室温下于2,6-二溴苯甲醛 (5 g, 18.95 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入碳酸钾 (5.75 g, 41.7 mmol), 然后缓慢滴入巯基乙酸甲酯 (2.04 mL, 22.7 mmol), 滴毕, 反应体系加热回流过夜。自然降至室温, 加水 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 所得水相用1 M盐酸调节至弱酸性后, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/1), 得到黄色固体标题化合物 (4.3 g, 88%) MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 259.0 [M + H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.30 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H);

第二步 4-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

室温下于4-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸 (4.3 g, 17 mmol) 的甲醇 (50 mL) 溶液中加入浓硫酸 (1.5 mL), 反应体系加热回流过夜。减压除去大部分溶剂, 残留物用水 (20 mL) 稀释, 体系用饱和碳酸氢钠溶液调节至弱碱性, 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 30/1), 得到白色固体标题化合物 (2.7 g, 60%);

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H);

第三步 4-((叔丁氧羰基)氨基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

以4-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (0.7 g, 3 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (0.7 g, 90%);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.58 (s, 9H);

第四步 4-氨基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

以4-((叔丁氧羰基)氨基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (4 g, 13.01 mmol) 为原料, 参照实施例1第三步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (2.0 g, 74%);

第五步 4-甲酰胺基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

以4-氨基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (2 g, 9.04 mmol) 为原料, 参照实施例3第四步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (2 g, 89%);

第六步 4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

以4-甲酰胺基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (2.8 g, 12 mmol) 为原料, 参照实施例3第五步的合成方法, 制备得到黄色液体标题化合物 (3 g, 79%);

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 318.0 [M + H]⁺;

第七步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

以4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (3 g, 9.45 mmol) 为原料, 参照实施例3第六步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (1.2 g, 43%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 298.9 $[M + H]^+$;

第八步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并[*b*]噻吩-2-甲酸

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并[*b*]噻吩-2-甲酸甲酯 (1.2 g, 4.0 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到淡黄色固体目标化合物 (726 mg, 64%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 285.0 $[M + H]^+$;

第九步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并[*b*]噻吩-2-甲酰氯

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并[*b*]噻吩-2-甲酸 (200 mg, 0.70 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (0.21 g, 99%);

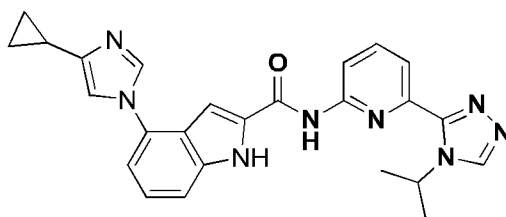
第十步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并[*b*]噻吩-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并[*b*]噻吩-2-甲酰氯 (210 mg, 0.69 mmol) 和 6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (148 mg, 0.73 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (101 mg, 31%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 470.1 $[M + H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37–8.35 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79–7.71 (m, 2H), 5.55–5.50 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.12–1.04 (m, 2H), 0.97–0.89 (m, 2H)。

实施例 12 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺



第一步: (*E*)-2-(2-(3-硝基苯基)亚肼基)丙酸乙酯

60 °C下于3-硝基苯肼盐酸盐 (18 g, 94.9 mmol) 和乙酸钠 (8.6 g, 100 mmol) 的乙醇/水 (5:7, 360 mL) 溶液中滴入丙酮酸乙酯 (11 g, 94.730 mmol) 的乙醇/水 (10:1, 30 mL) 溶液, 滴毕, 室温搅拌过夜。过滤, 滤饼用冷水洗涤, 减压干燥, 得黄色固体标题化合物 (18 g, 76%);

第二步: 4-硝基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

于(*E*)-2-(2-(3-硝基苯基)亚肼基)丙酸乙酯 (18 g, 71.6 mmol) 中加入多聚磷酸 (200 mL) 加热至90 °C下搅拌过夜。趁热将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 分别用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 8:1), 得到黄色固体目标化合物 (10 g, 60%);

第三步: 1-(叔丁基)-2-乙基-4-硝基-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯

氮气保护下于4-硝基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (3.0 g, 13 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中加入4-二甲氨基吡啶 (160 mg, 1.3 mmol), 冰浴下缓慢滴加二碳酸二叔丁酯 (8 mL, 35 mmol), 室温下搅拌过夜。减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1), 得黄色油状标题化合物 (2.9 g, 68%)。

第四步: 1-(叔丁基)-2-乙基-4-氨基-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯

向1-(叔丁基)-2-乙基-4-硝基-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯 (2.9 g, 8.7 mmol) 的无水乙醇 (50 mL) 溶液中加入锌粉 (6.0 g, 92 mmol) 和氯化铵 (5.0 g, 93 mmol), 室温下搅拌5 h。经硅藻土过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 6:1), 得黄色油状标题化合物 (1.3 g, 49%)。

第五步：1-(叔丁基)-2-乙基-4-甲酰胺基-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯

以1-(叔丁基)-2-乙基-4-氨基-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯 (1.35 g, 4.4 mmol) 为原料, 参照实施例3第四步的合成方法, 制备得到透明油状标题化合物 (1.4 g, 95%);

第六步：1-(叔丁基)-2-乙基-4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯

以1-(叔丁基)-2-乙基-4-甲酰胺基-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯 (1.4 g, 4.2 mmol) 为原料, 参照实施例3第五步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (1.0 g, 57%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 415.3 $[M+H]^+$;

第七步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

以1-(叔丁基)-2-乙基-4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯 (1.0 g, 2.4 mmol) 为原料, 参照实施例3第六步的合成方法, 制备得到黄色油状物 (350 mg, 49%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 296.3 $[M+H]^+$;

第八步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (350 mg, 1.2 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到黑色油状标题化合物 (200 mg, 63%);

第九步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰氯

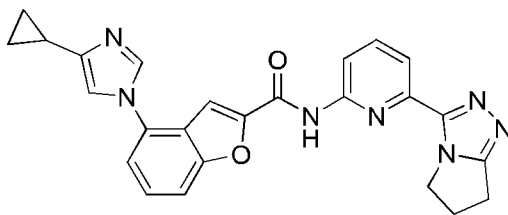
以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1*H*-吡啶-2-甲酸 (200 mg, 0.75 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (200 mg, 94%);

第十步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1*H*-吡啶-2-甲酰氯 (200 mg, 0.7 mmol) 和6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (140 mg, 0.69 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (5 mg, 1.6%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 453.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.92–7.79 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.48–5.40 (m, 1H), 2.04–2.01 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H), 0.96–0.93 (m, 2H), 0.90–0.88 (m, 2H)。

实施例 13 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,2,4]三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺**第一步 5-(甲巯基)-3,4-二氢-2*H*-吡咯**

于四氢吡咯-2-硫酮 (4.33 g, 42.8 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入硫酸二甲酯 (8.10 mL, 85.6 mmol), 反应体系室温反应过夜。体系加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 4/1), 得淡黄色固体标题化合物;

MS (ESI, pos. ion) m/z : 116.2 $[M+H]^+$;

第二步 3-(6-溴吡啶-2-基)-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,2,4]三氮唑

5-(甲巯基)-3,4-二氢-2*H*-吡咯 (500 mg, 4.34 mmol)、6-溴吡啶甲酰肼 (1.41 g, 6.53 mmol)、三乙胺 (1.21

mL, 8.71 mmol) 和异丙醇 (15 mL) 的混合溶液于150 °C下微波反应3小时。自然冷却到室温, 减压蒸去溶剂, 粗残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100/1), 得淡黄色固体标题化合物 (793 mg, 69%); MS (ESI, pos. ion) m/z: 265.0 [M + H]⁺;

第三步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯

以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-1H-呋喃-2-甲酸 (300 mg, 1.12 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (320 mg, 99.8%);

第四步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

于4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (320 mg, 1.12 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 和二氯甲烷 (20 mL) 溶液中滴加氨水 (0.86 mL, 22 mmol), 室温搅拌1个小时。减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1-20/1), 得淡黄色固体标题化合物 (290 mg, 97%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 268.2 [M + H]⁺;

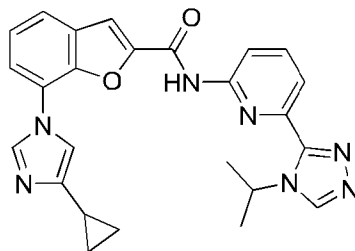
第五步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以3-(6-溴吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三氮唑 (202 mg, 0.76 mmol) 和4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (285 mg, 1.07 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (120 mg, 35%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 452.3 [M + H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.77–2.72 (m, 2H), 1.97–1.90 (m, 1H), 0.90–0.82 (m, 2H), 0.80–0.78 (m, 2H)。

实施例 14 7-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 2-羟基-3-硝基苯甲醛

冰浴下于水杨醛 (8.8 mL, 83 mmol) 的冰乙酸 (100 mL) 溶液中, 缓慢滴加浓硝酸 (5.7 mL, 82 mmol), 滴毕, 升至室温继续搅拌2 h。然后升至40 °C搅拌过夜。将反应液缓慢倒入到冰水混合物 (200 mL) 中, 室温下搅拌10分钟。过滤, 滤饼用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4/1), 得黄色固体标题化合物 (9.0 g, 65%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.37–8.36 (m, 1H), 8.13–8.11 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H);

第二步 7-硝基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以2-羟基-3-硝基苯甲醛 (7.0 g, 41.9 mmol) 为原料, 参照实施例1第一步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (7.0 g, 71%);

第三步 7-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

室温下于7-硝基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (6.0 g, 25.5 mmol) 的甲醇 (50 mL) 溶液中加入Pd/C (0.6 g), 氢气置换三次, 氢气氛围下室温搅拌过夜。过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4/1), 得到白色固体标题化合物 (3.0 g, 57%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.87–6.84 (m, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

第四步 7-甲酰胺基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以7-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.0 g, 14.62 mmol) 为原料, 参照实施例4第四步的合成方法, 制备得到粉色固体标题化合物 (2.3 g, 67%)

MS (ESI, pos. ion) m/z : 234.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

第五步 7-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以7-甲酰胺基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.3 g, 9.9 mmol) 为原料, 参照实施例4第五步的合成方法, 制备得到黄色液体标题化合物 (2.5 g, 80%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 316.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

第六步 7-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以7-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.5 g, 7.9 mmol) 为原料, 参照实施例4第六步的合成方法, 制备得到粉色固体标题化合物 (1.0 g, 43%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45–7.44 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93–0.87 (m, 2H), 0.85–0.83 (m, 2H);

第七步 7-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸

以7-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.0 g, 3.37 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到白色固体目标化合物 (420 mg, 46%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 269.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

第八步 7-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯

以7-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸 (200 mg, 0.74 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (0.21g, 98%);

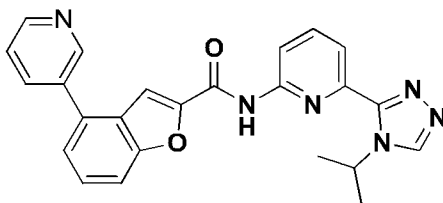
第九步 7-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以7-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (210 mg, 0.73 mmol)为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (10 mg, 3%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 454.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.13–8.01 (m, 4H), 7.99–7.84 (m, 2H), 5.77–5.71 (m, 1H), 2.11–1.99 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.12–1.01 (m, 2H), 0.95–0.84 (m, 2H);

实施例 15 *N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步: 4-(吡啶-3-基)苯并呋喃-2-甲酸

将4-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.2 g, 4.5 mmol)、碳酸钾 (2.6 g, 26 mmol)、联硼酸频那醇酯 (2.3 g, 9.1 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (300 mg, 0.37 mmol) 溶于无水 N,N -二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 升温至130 °C搅拌1 h。趁热依次加入3-溴吡啶 (1.3 mL, 13 mmol) 和氢氧化钠水溶液 (9 mL, 3 mol/L), 继续130 °C下搅拌3 h。加水 (100 mL) 稀释反应液, 乙酸乙酯 (80 mL $\times$ 2) 萃取, 收集水相, 用稀盐酸调至弱酸性, 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 收集水相, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得黄色油状标题化合物 (100 mg, 9%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 240.0 $[M+H]^+$;

第二步: 4-(吡啶-3-基)苯并呋喃-2-甲酰氯

以4-(吡啶-3-基)苯并呋喃-2-甲酸 (85 mg, 0.36 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (90 mg, 98%);

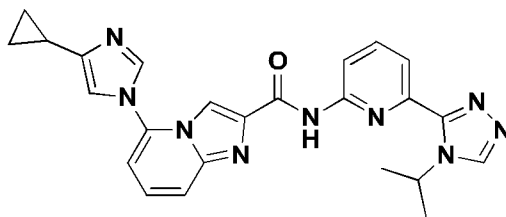
第三步: N -(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(吡啶-3-基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (90 mg, 0.35 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (10 mg, 7%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 425.0 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.48 – 8.38 (m, 2H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 5.62 – 5.53 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

实施例 16 5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)- N -(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酰胺



第一步: 5-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯

于3-溴丙酮酸乙酯 (2.6 mL, 21 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液中加入6-溴吡啶-2-氨基 (3.0 g, 17 mmol), 反应液升温至75 °C搅拌过夜。减压浓缩, 残留物加水 (20 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液调至弱碱性, 析出的固体抽滤, 得淡黄色固体标题化合物 (3.2 g, 69%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 270.1 $[M+H]^+$;

第二步: 5-((叔丁氧羰基)氨基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯

以5-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯 (3.2 g, 12 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到黑色油状标题化合物 (3.0 g, 83%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 306.1 $[M+H]^+$;

第三步: 5-氨基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯

以5-((叔丁氧羰基)氨基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯 (3.0 g, 9.8 mmol) 为原料, 参照实施例1第三步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (1.5 g, 74%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 206.0 $[M+H]^+$;

第四步: 5-甲酰胺基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯

以5-氨基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯 (1.6 g, 7.8 mmol) 为原料, 参照实施例4第四步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (1.0 g, 55%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 234.2 $[M+H]^+$;

第五步：5-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯

以 5-甲酰胺基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯 (1.0 g, 4.3 mmol) 为原料, 参照实施例 4 第五步的合成方法, 制备得到黄色油状标题化合物 (750 mg, 55%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 316.2 $[M+H]^+$;

第六步：5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯

以 5-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯 (750 mg, 2.4 mmol) 为原料, 参照实施例4第六步的合成方法, 制备得到黑褐色固体标题化合物 (70 mg, 10%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 297.1 $[M+H]^+$;

第七步：5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸

以 5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯 (76 mg, 0.26 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (68 mg, 99%);

第八步：5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酰氯

以 5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸 (70 mg, 0.26 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (70 mg, 94%);

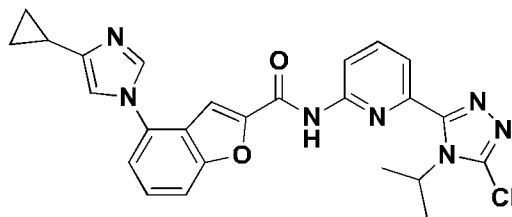
第九步：5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酰胺

以 5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酰氯 (70 mg, 0.25 mmol) 和 6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (50 mg, 0.25 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (15 mg, 14%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 454.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.71 – 5.63 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H)。

实施例 17 *N*-(6-(5-氯-4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步：2-溴-6-(5-氯-4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶

于 2-溴-6-(4-异丙基-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶 (1 g, 3.74 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (1 g, 7.49 mmol), 加热回流过夜。减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2/1), 得到淡黄色晶状固体标题化合物 (600 mg, 53.1%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 300.8 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.65 – 5.51 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H);

第二步：6-(5-氯-4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺

室温下, 将2-溴-6-(5-氯-4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶 (0.4 g, 1 mmol) 溶于氨水 (20 mL) 中, 密封加热至140 °C搅拌过夜。自然冷却至室温后, 减压除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得到白色固体标题化合物 (210 mg, 70%);

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 238.0 [M + H]⁺;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.62 – 5.50 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H);

第三步: 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸 (200 mg, 0.8 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (230 mg, 99%);

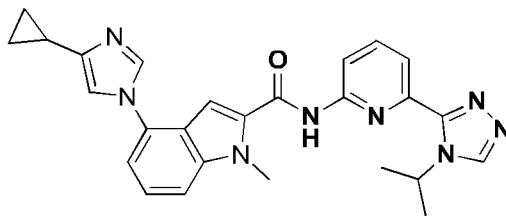
第四步: *N*-(6-(5-氯-4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (230 mg, 0.8 mmol) 和6-(5-氯-4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (200 mg, 0.8 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体为标题化合物 (150 mg, 38%);

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 488.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.64 – 5.56 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.10 – 1.04 (m, 2H), 0.98 – 0.93 (m, 2H)。

实施例 18 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-甲酰胺



第一步: 1-甲基-4-硝基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

于4-硝基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (1.9 g, 8.1 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液中, 加入碳酸铯 (4.0 g, 12 mmol) 和碘甲烷 (0.8 mL, 10 mmol), 室温下搅拌过夜。加水 (100 mL) 稀释, 抽滤, 得淡黄色固体标题化合物 (1.95 g, 97%);

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 248.9 [M+H]⁺;

第二步: 4-氨基-1-甲基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

于1-甲基-4-硝基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (2.0 g, 8.1 mmol) 的无水乙醇 (40 mL) 中, 加入钯碳 (0.5 g, 10%), 氢气氛围中, 室温搅拌过夜。硅藻土过滤, 减压蒸去溶剂, 得透明絮状物为标题化合物 (1.4 g, 80%)。

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 219.0 [M+H]⁺;

第三步: 4-甲酰胺基-1-甲基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

以4-氨基-1-甲基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (1.4 g, 6.4 mmol) 为原料, 参照实施例4第四步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (1.3 g, 82%);

第四步: 4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯

以4-甲酰胺基-1-甲基-1*H*-吡啶-2-甲酸乙酯 (1.3 g, 5.3 mmol) 为原料, 参照实施例4第五步的合成方法,

制备得到黄色固体标题化合物 (900 mg, 52%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 329.1[M+H]⁺;

第五步: 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯

以4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 (900 mg, 2.7 mmol) 为原料, 参照实施例4第六步的合成方法, 制备得到黄色油状标题化合物 (320 mg, 38%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 310.3[M+H]⁺;

第六步: 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 (320 mg, 1.0 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (150 mg, 52%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 282.2 [M+H]⁺;

第七步: 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酰氯

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸 (110 mg, 0.39 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (110 mg, 94%);

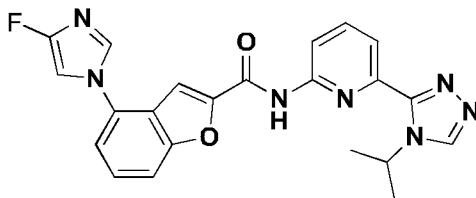
第八步: 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酰氯 (110 mg, 0.37 mmol) 和6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (75 mg, 0.37 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (20 mg, 12%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 467.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.67 – 5.58 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.87 – 0.83 (m, 2H), 0.80 – 0.74 (m, 2H)。

实施例 19 4-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步: 4-碘苯并呋喃-2-甲酸甲酯

0°C下于4-氨基苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (3.0 g, 16 mmol) 的水 (20 mL) 溶液中, 缓慢滴加浓硫酸 (1 mL), 滴加完毕后, 降温至-10 °C, 加入亚硝酸钠 (1.4 g, 20 mmol) 的水溶液 (20 mL), 搅拌1 h。再加入丙酮 (30 mL), 缓慢滴加碘化钾 (3.1 g, 19 mmol) 的水溶液 (20 mL), 滴毕, 反应液升至0 °C, 搅拌4 h。用饱和碳酸氢钠水溶液调至弱碱性, 加入乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 收集有机相, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20:1), 得白色固体标题化合物 (2.0 g, 42%)。

第二步: 4-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

氮气保护下, 将4-碘苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (700 mg, 2.32 mmol)、4-氟-1*H*-咪唑 (250 mg, 2.91 mmol)、碳酸钾 (400 mg, 2.89 mmol)、8-羟基喹啉 (35 mg, 0.22 mmol) 和碘化亚铜 (44 mg, 0.23 mmol) 无水二甲基亚砜 (30 mL), 加热至90 °C搅拌过夜。加水 (50 mL) 稀释反应液, 乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 经饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20:1), 得白色固体标题化合物 (200 mg, 42%)。

= 5:1), 得黄色固体标题化合物 (60 mg, 10%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 261.0 $[M+H]^+$;

第三步: 4-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸

以4-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (65 mg, 0.25 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (50 mg, 81%);

第四步: 4-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯

以4-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸 (50 mg, 0.20 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (50 mg, 93%);

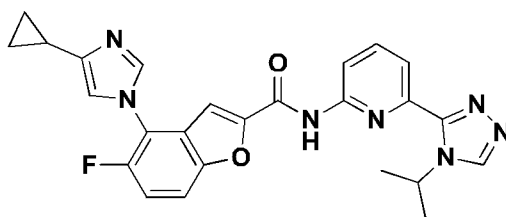
第五步: 4-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-氟-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (50 mg, 0.19 mmol) 和6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (35 mg, 0.17 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (30 mg, 37%);

MS (ESI, pos.ion) m/z : 432.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.60–5.51 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。

实施例 20 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-氟-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 2-溴-3,6-二氟苯甲醛

氮气保护下, 将2-溴-1,4-二氟苯 (5 g, 25.91 mmol) 的四氢呋喃 (60 mL) 溶液冷却至 -78°C , 缓慢滴入LDA (16.84 mL, 33.68 mmol), 滴毕, 继续搅拌1小时后, 缓慢滴入*N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL, 77.8 mmol), 滴毕, 继续搅拌2小时。自然升至室温后, 加入饱和氯化铵溶液 (40 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 30/1), 得到黄色固体标题化合物 (2.6 g, 45%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.35 (s, 1H), 7.41–7.30 (m, 1H), 7.22–7.10 (m, 1H);

第二步 2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛

将2-溴-3,6-二氟苯甲醛 (2.6 g, 12 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 和甲醇 (30 mL) 的混合溶液中, 升温至 60°C 后, 缓慢滴入甲醇钠 (0.72 g, 13 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液, 继续搅拌过夜。减压除去溶剂后, 加水 (50 mL) 稀释, 所得混合液室温搅拌30分钟后, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯溶解, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1), 得到黄色固体标题化合物 (1.6 g, 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (s, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 6.96–6.94 (m, 1H), 3.93 (s, 3H);

第三步 2-溴-3-氟-6-羟基苯甲醛

氮气保护下, 将2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛 (1.6 g, 6.9 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液降至 -78°C 后, 缓慢滴入三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1M, 10 mL, 10 mmol), 滴毕, 缓慢升至室温搅拌过夜。冰浴下加入饱

和氯化铵溶液 (30 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1), 得到黄色固体标题化合物 (1.2 g, 80%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.79 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.36–7.29 (m, 1H), 6.99–6.91 (m, 1H);

第四步 4-溴-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以2-溴-3-氟-6-羟基苯甲醛 (1.6 g, 7.3 mmol) 为原料, 参照实施例1第一步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (1.03 g, 49%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.53–7.81 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

第五步 4-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-溴-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1 g, 3.48 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (0.16 g, 14%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.0, 3.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.6, 9.1$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

第六步 4-氨基-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.8 g, 5.6 mmol) 为原料, 参照实施例1第三步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (1.2 g, 97%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 11.3, 9.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

第七步 5-氟-4-甲酰胺基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-氨基-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.8 g, 8.1 mmol) 为原料, 参照实施例4第四步的合成方法, 制备得到灰白色固体标题化合物 (1.3 g, 64%)

MS (ESI, pos. ion) m/z : 252.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

第八步 4-(N-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以5-氟-4-甲酰胺基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.3 g, 5.2 mmol) 为原料, 参照实施例4第五步的合成方法, 制备得到灰白色固体标题化合物 (1.3 g, 75%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 334.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

第九步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-(N-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.4 g, 4.2 mmol) 为原料, 参照实施例4第六步的合成方法, 制备得到黄色油状为标题化合物 (680 mg, 52%)

MS (ESI, pos. ion) m/z : 315.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.61–7.54 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 10.4, 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.47–1.43 (m, 3H), 0.99–0.90 (m, 4H)。

第十步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸

以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (680 mg, 2.16 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到灰色固体标题化合物 (600 mg, 97%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 287.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

第十一步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酰氯

以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸 (200 mg, 0.70 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体为标题化合物 (210 mg, 99%);

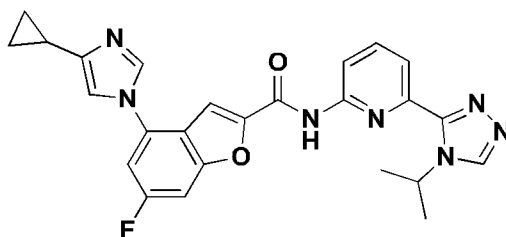
第十二步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-氟-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酰氯 (0.21 g, 0.69 mmol) 和6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (0.17 g, 0.84 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (85 mg, 26%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.1 $[M + H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.70–5.56 (m, 1H), 1.99–1.86 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.88–0.81 (m, 2H), 0.80–0.71 (m, 2H)。

实施例 21 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-6-氟-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 4-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛

-5°C下, 于1-氟-3,5-二甲氧基苯 (10.0 g, 64.0 mmol) 的DMF (5.18 mL, 67.2 mmol) 溶液中, 缓慢滴加三氯氧磷 (5.97 mL, 64.0 mmol), 滴毕, 加热至60 °C搅拌2小时。自然冷却至室温后, 加冰水 (20 mL) 淬灭反应, 加5 N 氢氧化钠水溶液调至弱碱性, 乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 50/1-20/1), 得白色固体标题化合物 (10.9 g, 92%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 185.0 $[M + H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.29 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

第二步 4-氟-2-羟基-6-甲氧基苯甲醛

-10 °C下, 于4-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛 (10.9 g, 59.2 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中, 缓慢滴加三溴化硼 (71.0 mL, 71.0 mmol), 室温搅拌4小时。反应液倒入冰水中, 二氯甲烷 (500 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 50/1-5/1), 得白色固体标题化合物 (4.05 g, 40%);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.92 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 6.24–6.20 (m, 2H), 3.87 (s, 3H);

第三步 6-氟-4-甲氧基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-氟-2-羟基-6-甲氧基苯甲醛 (860 mg, 5.05 mmol) 为原料, 参照实施例1第一步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (970 mg, 81%)

MS (ESI, pos. ion) m/z : 239.0 $[M + H]^+$;

第四步 6-氟-4-羟基苯并呋喃-2-甲酸

以 6-氟-4-甲氧基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (7.90 g, 33.2 mmol) 为原料, 参照第二步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (6.50 g, 99.9%);

MS (ESI, neg. ion) m/z : 195.1 $[M - H]^-$;

第五步 6-氟-4-羟基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

室温下于6-氟-4-羟基苯并呋喃-2-甲酸 (6.50 g, 33.1 mmol) 的乙醇 (80 mL) 溶液中滴加浓硫酸 (0.99

mL, 17 mmol), 滴毕, 反应体系回流搅拌。减压蒸去溶剂, 加饱和碳酸氢钠水溶液调pH弱碱性, 乙酸乙酯 (80 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1-10/1), 得黄色固体标题化合物 (5.00 g, 67%);

MS (ES-API, pos. ion) m/z : 225.1 $[M + H]^+$;

第六步 6-氟-4-(((三氟甲基)磺酸基)氧基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以 6-氟-4-羟基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (4.10 g, 18.3 mmol) 为原料, 参照实施例 8 第三步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (3.83 g, 59%)

第七步 4-((叔丁氧羰基)氨基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以 6-氟-4-(((三氟甲基)磺酸基)氧代)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.83 g, 10.8 mmol) 为原料, 参照实施例 8 第四步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (1.66 g, 48%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 324.2 $[M + H]^+$;

第八步 4-氨基-6-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以 4-((叔丁氧羰基)氨基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.00 g, 6.19 mmol) 为原料, 参照实施例 1 第三步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (1.00 g, 72%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.40–6.37 (m, 1H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

第九步 6-氟-4-甲酰胺基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以 4-氨基-6-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.89 g, 8.47 mmol) 为原料, 参照实施例 4 第四步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (2.13 g, 100%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 252.2 $[M + H]^+$;

第十步 4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以 6-氟-4-甲酰胺基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.13 g, 8.48 mmol) 为原料, 参照实施例 4 第五步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (2.83 g, 100%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 334.2 $[M + H]^+$;

第十一步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以 4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.83 g, 8.49 mmol) 为原料, 参照实施例 4 第六步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (1.40 g, 53%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 315.0 $[M + H]^+$;

第十二步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酸

以 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.40 g, 4.45 mmol) 为原料, 参照实施例 1 第七步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (1.10 g, 86%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71–7.62 (m, 2H), 1.86–1.82 (m, 1H), 0.83–0.80 (m, 2H), 0.73–0.65 (m, 2H);

第十三步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酰氯

以 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酸 (200 mg, 0.70 mmol) 为原料, 参照实施例 4 第八步的合成方法, 制备得到黄色固体为标题化合物 (212 mg, 99.6%);

第十四步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-6-氟-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

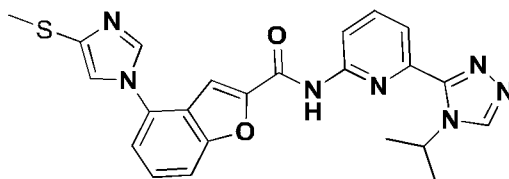
以 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-6-氟苯并呋喃-2-甲酰氯 (211 mg, 0.69 mmol) 和 6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (128 mg, 0.63 mmol) 为原料, 参照实施例 4 第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体

标题化合物 (30 mg, 10%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.4 $[M+H]^+$;

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.57–5.52 (m, 1H), 1.96–1.92 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.00–0.89 (m, 2H), 0.91–0.79 (m, 2H)。

实施例 22 *N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(4-(甲巯基)-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步：4-碘-1-三苯甲基-1*H*-咪唑

冰浴下于4-碘-1*H*-咪唑 (10 g, 51.6 mmol) 和三苯基氯甲烷 (22 g, 78.9 mmol) 的无水四氢呋喃 (300 mL) 中缓慢滴加三乙胺 (15 mL), 滴毕, 加热至80 °C搅拌过夜。饱和碳酸氢钠 (50 mL) 淬灭反应。乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/二氯甲烷 (v/v)=1:1), 得白色固体标题化合物 (10 g, 45%);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.36 (m, 9H), 7.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.17–7.10 (m, 6H), 6.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H);

第二步：4-(甲巯基)-1-三苯甲基-1*H*-咪唑

氮气保护下, 将4-碘-1-三苯甲基-1*H*-咪唑 (10 g, 22.92 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入乙基溴化镁的无水四氢呋喃溶液 (25 mL, 1.0 mol/L), 冰浴下搅拌30 min, 缓慢滴加二甲基二硫 (2.7 mL, 30 mmol), 室温下搅拌过夜。加入饱和氯化铵 (100 mL) 淬灭反应。二氯甲烷 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1), 得黄色油状标题化合物 (800 mg, 10%);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 10H), 7.18 – 7.13 (m, 7H), 6.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H);

第三步：4-(甲巯基)-1*H*-咪唑

室温下将4-(甲巯基)-1-三苯甲基-1*H*-咪唑 (800 mg, 2.24 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入冰乙酸 (5 mL), 加热至80 °C, 冷凝回流, 搅拌5 h。减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯), 得白色固体标题化合物 (200 mg, 78%);

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 2.42 (s, 3H);

第四步：4-(4-(甲巯基)-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

以4-碘苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (800 mg, 2.53 mmol)和4-(甲巯基)-1*H*-咪唑(200 mg, 1.75 mmol)为原料, 参照实施例20第二步的合成方法, 制备得到淡黄色固体为标题化合物 (100 mg, 19%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 303.0 $[M+H]^+$;

第五步：4-(4-(甲巯基)-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸

以4-(4-(甲巯基)-1*H*-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (100 mg, 0.33 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (70 mg, 77%);

第六步：4-(4-(甲巯基)-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯

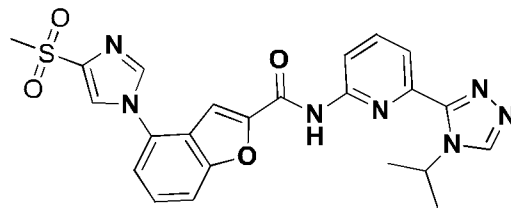
以4-(4-(甲巯基)-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酸 (70 mg, 0.26 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到白色固体为标题化合物 (70 mg, 94%);

第七步：N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(4-(甲巯基)-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-(甲巯基)-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (70 mg, 0.24 mmol) 和6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (50 mg, 0.25 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (60 mg, 55%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 460.1 $[M+H]^+$;

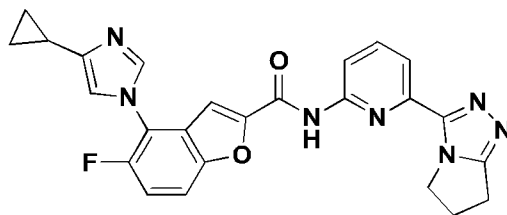
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.61–5.51 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 23 N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(4-(甲磺酰基)-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

于N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-4-(4-(甲巯基)-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (55 mg, 0.12 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液中, 加入过氧单磺酸钾 (110 mg, 0.18 mmol), 室温下搅拌过夜。经硅藻土过滤, 饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL), 搅拌30 min。减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1), 得白色固体标题化合物 (20 mg, 34%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 492.1 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.58–5.50 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.63–1.61 (m, 6H)。

实施例 24 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酰氯-N-(6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酰胺

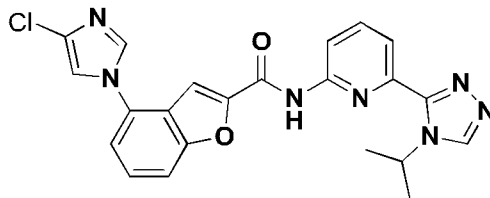
以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酰氯 (0.21 g, 0.69 mmol) 和6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (0.17 g, 0.84 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (31 mg, 10%);

MS (ES-API, pos. ion) m/z : 470.3 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 8.15–8.07 (m, 2H), 8.02–7.98 (m, 2H), 7.91–7.84 (m, 2H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.79–2.66 (m, 2H), 1.97–1.90

(m, 1H), 0.87–0.82 (m, 2H), 0.80–0.74 (m, 2H)。

实施例 25 4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

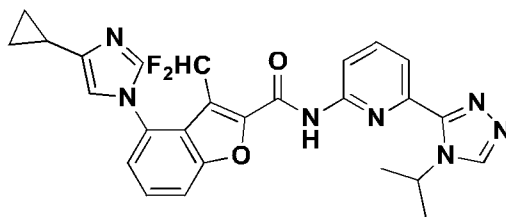


以4-氯-1H-咪唑 (400 mg, 3.9 mmol) 为原料, 参照实施例19合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (30 mg, 37%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 448.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.60–5.49 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 26 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-3-(二氟甲基)-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步 4-乙酰氧基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

室温下于4-羟基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (22.0 g, 99.9 mmol) 的吡啶 (20.1 mL) 溶液中, 缓慢滴加乙酸酐 (32.8 mL, 349 mmol), 室温搅拌过夜。减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1-4/1), 得淡黄色固体标题化合物 (25.1 g, 96%);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.39 (m, 2H), 7.04–7.02 (m, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

第二步 4-乙酰氧基-3-(二溴甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

室温下于4-乙酰氧基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (20.1 g, 76.6 mmol) 的四氯化碳 (200 mL) 溶液中, 加入N-溴代丁二酰亚胺 (54.6 g, 307 mmol) 和过氧苯甲酰 (1.86 g, 7.68 mmol)。加毕, 升温至回流搅拌过夜。反应液加二氯甲烷 (200 mL) 稀释, 分别用饱和亚硫酸钠水溶液 (200 mL)、饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1-10/1), 得淡黄色固体标题化合物 (29.50 g, 30%);

第三步 4-乙酰氧基-3-甲酰基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

于4-乙酰氧基-3-(二溴甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (14.5 g, 34.5 mmol) 的乙腈 (120 mL) 溶液中加入硝酸银 (17.5 g, 104 mmol), 回流搅拌8小时。自然冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得淡黄色固体标题化合物 (9.54 g, 100%);

第四步 4-乙酰氧基-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

于4-乙酰氧基-3-甲酰基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (9.54 g, 34.5 mmol) 的甲苯 (120 mL) 溶液中, 加入二乙胺基三氟化硫 (9.13 mL, 69.1 mmol), 室温搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 饱和食盐水 (80

mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1-10/1), 得淡黄色固体标题化合物 (8.00 g, 78%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 7.19–7.17 (m, 1H), 4.57–4.48 (m, 2H), 2.44–2.36 (m, 3H), 1.52–1.44 (m, 3H);

第五步 3-(二氟甲基)-4-羟基苯并呋喃-2-甲酸甲酯

氮气保护下, 于4-乙酰氧基-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (8.56 g, 28.7 mmol) 的甲醇 (40 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (7.92 mg, 0.057 mmol), 室温搅拌1小时; 加水淬灭, 乙酸乙酯 (80 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20/1-10/1), 得黄色固体标题化合物 (3.60 g, 52%);

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 55.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H);

第六步 3-(二氟甲基)-4-((三氟甲基)磺酸基)氧基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

以3-(二氟甲基)-4-羟基苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (4.00 g, 16.5 mmol) 为原料, 参照实施例8第三步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (4.80 g, 78%);

第七步 4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

以3-(二氟甲基)-4-((三氟甲基)磺酸基)氧基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (3.82 g, 10.2 mmol) 为原料, 参照实施例8第四步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (890 mg, 26%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 242.2 $[\text{M} + \text{H} - 100]^+$;

第八步 4-氨基-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

以4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (890 mg, 2.61 mmol) 为原料, 参照实施例1第三步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (550 mg, 88%);

第九步 3-(二氟甲基)-4-甲酰胺基苯并呋喃-2-甲酸甲酯

以4-氨基-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (630 mg, 2.6120 mmol) 为原料, 参照实施例4第四步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (450 mg, 64%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 270.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

第十步 4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

以3-(二氟甲基)-4-甲酰胺基苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (630 mg, 2.61 mmol) 为原料, 参照实施例4第五步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (584 mg, 99.9%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 352.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

第十一步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

以4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (170 mg, 0.48 mmol) 为原料, 参照实施例4第六步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (48 mg, 30%);

第十二步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (118 mg, 0.36 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (95 mg, 84%);

第十三步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酰氯

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酸 (95 mg, 0.3 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体为标题化合物 (100 mg, 99.5%);

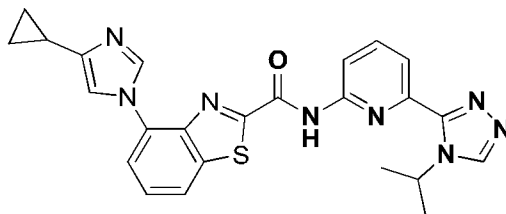
第十六步 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-(二氟甲基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-3-(二氟甲基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (100 mg, 0.30 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体为标题化合物 (4 mg, 3%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 504.1 $[M + H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83–7.77 (m, 1H), 7.68–7.55 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.55–5.49 (m, 1H), 2.00–1.94 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.93–0.89 (m, 2H), 0.88–0.84 (m, 2H)。

实施例 27 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺



第一步 2-((2-溴苯基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯

于2-溴苯胺 (30.0 g, 174 mmol) 中加入草酸二乙酯 (71.1 mL, 523 mmol), 升至150 °C搅拌4小时。冷却到室温, 加入石油醚 (200 mL) 中, 析出固体, 过滤, 干燥, 得淡黄色固体标题化合物 (47.5 g, 100%);

第二步 2-((2-溴苯基)氨基)-2-硫代乙酸乙酯

于2-((2-溴苯基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯 (47.5 g, 175 mmol) 的甲苯 (300 mL) 溶液中, 加入劳森试剂 (36.4 g, 87.3 mmol), 反应体系升至70 °C搅拌过夜, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 50/1-20/1), 得黄色固体标题化合物 (50.3 g, 100%);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.06 (s, 1H), 8.96–8.94 (m, 1H), 7.69–7.67 (m, 1H), 7.46–7.35 (m, 1H), 7.21–7.17 (m, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

第三步 2-((2-溴苯基)氨基)-2-硫代乙酸

以2-((2-溴苯基)氨基)-2-硫代乙酸乙酯 (49.3 g, 180 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (46.8 g, 100%);

第四步 4-溴苯并[d]噻唑-2-甲酸

于2-((2-溴苯基)氨基)-2-硫代乙酸 (46.8 g, 180 mmol) 的水 (100 mL) 溶液中, 加入铁氰化钾 (178 g, 540.63 mmol), 室温下搅拌1小时。减压蒸去溶剂, 残留物用稀盐酸调pH至2, 析出固体, 过滤, 残留物用硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1-5/1), 得到黄色固体标题化合物 (26.0 g, 56%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 259.9 $[M + H]^+$;

第五步 4-溴苯并[d]噻唑-2-甲酰氯

以4-溴苯并[d]噻唑-2-甲酸 (500 mg, 1.94 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体为标题化合物 (535 mg, 99.9%);

第六步 4-溴苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯

将4-溴苯并[d]噻唑-2-甲酰氯 (535 mg, 1.93 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液滴加到甲醇 (1.71 mL, 38.6 mmol) 中, 室温搅拌2.5个小时。饱和碳酸氢钠水溶液调至弱碱性, 二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 50/1-20/1), 得淡黄色固体为标题化合物 (300 mg, 57%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 272.1 $[M + H]^+$;

第七步 4-((叔丁氧羰基)氨基)苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯

以4-溴苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯 (4.00 g, 14.7 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (1.50 g, 33%);

第八步 4-氨基苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯

以4-((叔丁氧羰基)氨基)苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯 (4.00 g, 14.7 mmol) 为原料, 参照实施例1第三步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (600 mg, 59%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 209.2 [M + H]⁺;

第九步 4-甲酰胺基苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯

以4-氨基苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯 (690 mg, 3.31 mmol) 为原料, 参照实施例4第四步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (740 mg, 95%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 237.2 [M + H]⁺;

第十步 4-(N-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯

以4-甲酰胺基苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯 (740 mg, 3.13 mmol) 为原料, 参照实施例4第五步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (997 mg, 99.9%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 319.1 [M + H]⁺;

第十一步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯

以4-(N-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯 (997 mg, 3.13 mmol) 为原料, 参照实施例4第六步的合成方法, 制备得到黄色固体标题化合物 (100 mg, 11%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 300.0 [M + H]⁺;

第十二步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并[d]噻唑-2-甲酸

以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并[d]噻唑-2-甲酸甲酯 (100 mg, 0.33 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (95 mg, 99.7%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 286.0 [M + H]⁺;

第十三步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰氯

以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并[d]噻唑-2-甲酸 (95 mg, 0.33 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到黄色固体为标题化合物 (101 mg, 99.8%);

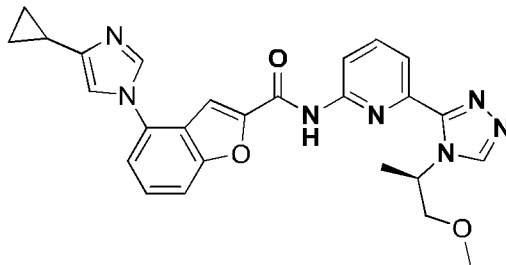
第十四步 4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰氯 (101 mg, 0.33 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体为标题化合物 (40 mg, 28%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 471.3 [M + H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75–9.61 (m, 1H), 8.46–8.34 (m, 2H), 8.26–8.14 (m, 2H), 8.06–7.94 (m, 2H), 7.71–7.63 (m, 1H), 7.63–7.52 (m, 1H), 7.34–7.30 (m, 1H), 5.66–5.53 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.68–1.67 (m, 6H), 0.97–0.87 (m, 4H)。

实施例 28 (R)-4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并咪唑-2-甲酰胺



第一步：(R)-2-溴-6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶

以(R)-1-甲氧丙烷-2-胺盐酸盐 (3.67 g, 29.2 mmol) 为原料, 参照实施例9第一步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (5.00 g, 69%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 297.2 [M + H]⁺;

第二步：(R)-6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶甲酸

氮气保护下, 将(R)-2-溴-6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶 (5.00 g, 16.8 mmol)、乙酸酐 (3.18 mL, 33.6 mmol)、甲酸钠 (3.47 g, 50.5 mmol)、乙酸钬 (378 mg, 1.68 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (5.56 mL, 33.6 mmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (819 mg, 1.68 mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL) 溶液于80 °C搅拌过夜; 减压蒸去溶剂, 饱和碳酸钠水溶液调至弱碱性, 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 水相用稀盐酸调至弱酸性, 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1-2/1), 得淡黄色固体标题化合物 (4.41 g, 99.9%);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.05–8.04 (m, 1H), 7.98–7.95 (m, 2H), 5.85–5.80 (m, 1H), 3.72–3.68 (m, 1H), 3.61–3.58 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H);

第三步：(R)-6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

于(R)-6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶甲酸 (4.00 g, 15.3 mmol) 的叔丁醇 (80 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (5.30 mL, 38.1 mmol) 和叠氮磷酸二苄酯 (8.39 mL, 38.2 mmol), 反应体系于90 °C回流搅拌过夜。减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1-20/1), 得淡黄色固体标题化合物 (2.00 g, 39%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 334.2 [M + H]⁺;

第四步：(R)-6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺

于(R)-6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.50 g, 4.50 mmol) 中加入盐酸/1,4-二氧六环 (22 mL, 88 mmol), 室温反应2小时。减压蒸去溶剂, 加饱和碳酸氢钠水溶液调pH至弱碱性, 二氯甲烷 (40 mL×2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得淡黄色固体标题化合物 (800 mg, 76%);

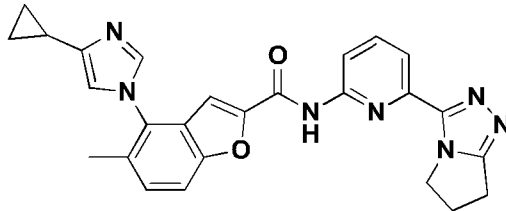
第五步：(R)-4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)-N-(6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯并呋喃-2-甲酰氯 (212 mg, 0.74 mmol) 和(R)-6-(4-(1-甲氧丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (144 mg, 0.62 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到淡黄色固体为标题化合物 (80 mg, 27%);

MS (ESI, pos. ion) m/z: 484.2 [M + H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19–7.99 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62–7.36 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 3.57–3.53 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.96–1.90 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86–0.84 (m, 2H), 0.78–0.76 (m, 2H)。

实施例 29 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,2,4]三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺



第一步：2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛

以2-溴-4-氟-1-甲基苯 (10 g, 52.9 mmol) 为原料, 参照实施例20第一步的合成方法, 制备得到淡黄色固体为标题化合物 (9.5 g, 83%);

第二步：2-溴-6-甲氧基-3-甲基苯甲醛

以2-溴-6-氟-3-甲基苯甲醛 (9.5 g, 43 mmol) 为原料, 参照实施例20第二步的合成方法, 制备得到黄色固体为标题化合物 (7.1 g, 72%);

第三步：2-溴-6-羟基-3-甲基苯甲醛

以2-溴-6-甲氧基-3-甲基苯甲醛 (7.1 g, 31 mmol) 为原料, 参照实施例20第三步的合成方法, 制备得到黄色固体为标题化合物 (5.0 g, 75%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.01 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H);

第四步：4-溴-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以2-溴-6-羟基-3-甲基苯甲醛 (5.1 g, 24 mmol) 为原料, 参照实施例1第一步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (4.5 g, 67%);

第五步：4-((叔丁氧羰基)氨基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-溴-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (4.5 g, 16 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (3.3 g, 65%);

MS (ESI, neg. ion) m/z : 318.2 $[\text{M-H}]^-$;

第六步：4-氨基-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

将4-((叔丁氧羰基)氨基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (3.3 g, 10 mmol) 溶于盐酸的乙酸乙酯溶液 (30 mL, 4 mol/L), 室温下搅拌过夜。抽滤得白色固体标题化合物 (1.9 g, 84%)。

第七步：4-甲酰胺基-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-氨基-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.9 g, 7.4 mmol) 为原料, 参照实施例4第四步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (1.5 g, 82%);

MS (ESI, neg. ion) m/z : 246.2 $[\text{M-H}]^-$;

第八步：4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-甲酰胺基-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.5 g, 6.1 mmol) 为原料, 参照实施例4第五步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (1.6 g, 80%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 330.1 $[\text{M+H}]^+$;

第九步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯

以4-(*N*-(2-环丙基-2-氧代乙基)甲酰胺基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.0 g, 3.2 mmol) 为原料, 参照实施例4第六步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (1.0 g, 66%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 311.2 $[M+H]^+$;

第十步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (500 mg, 1.6 mmol) 为原料, 参照实施例1第七步的合成方法, 制备得到淡黄色固体标题化合物 (260 mg, 57%);

第十一步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酰氯

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (260 mg, 0.92 mmol) 为原料, 参照实施例4第八步的合成方法, 制备得到淡黄色固体为标题化合物 (270 mg, 98%);

第十二步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酰氯 (270 mg, 0.9 mmol) 为原料, 参照实施例13第四步的合成方法, 制备得到淡黄色固体为标题化合物 (220 mg, 87%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 282.2 $[M+H]^+$;

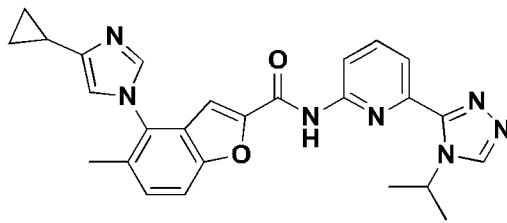
第十三步：4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,2,4]三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺 (220 mg, 0.73 mmol) 和3-(6-溴吡啶-2-基)-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,2,4]三氮唑 (200 mg, 0.75 mmol) 为原料, 参照实施例1第二步的合成方法, 制备得到白色固体标题化合物 (120 mg, 35%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 466.4 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 2H)。

实施例 30 4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

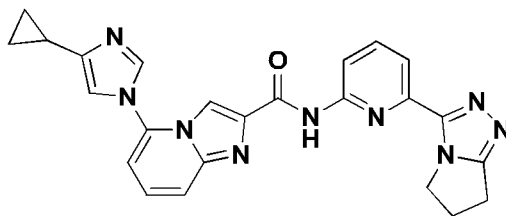


以4-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-5-甲基苯并呋喃-2-甲酰氯(270 mg, 0.89 mmol) 和6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (180 mg, 0.89 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到白色固体为标题化合物 (70 mg, 17%);

MS (ESI, pos.ion) m/z: 466.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.60 – 5.52 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.98 – 0.92 (m, 2H), 0.92 – 0.88 (m, 2H)。

实施例 31 5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,2,4]三氮唑-3-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酰胺

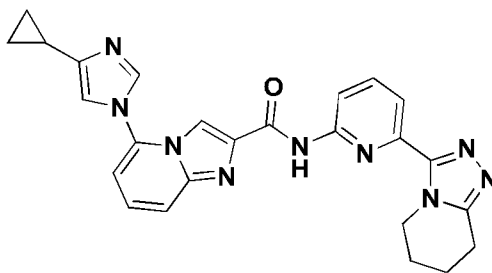


以5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酰氯 (100 mg, 0.35 mmol) 和6-(6,7-二氢-5*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,2,4]三氮唑-3-基)吡啶-2-胺 (70 mg, 0.35 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到白色固体为标题化合物 (25 mg, 16%);

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 452.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.03 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H)。

实施例 32 5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酰胺

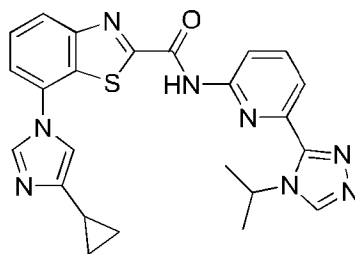


以5-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酰氯 (200 mg, 0.70 mmol) 和6-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)吡啶-2-胺 (150 mg, 0.70 mmol) 为原料, 参照实施例4第九步的合成方法, 制备得到白色固体为标题化合物 (30 mg, 9%);

MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 466.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 2.03 – 1.99 (m, 2H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.02 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 2H)。

实施例 33 7-(4-环丙基-1*H*-咪唑-1-基)-*N*-(6-(4-异丙基-4*H*-1,2,4-三氮唑-3-基)吡啶-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-甲酰胺



以3-溴苯胺 (30.0 g, 174 mmol) 为原料, 参照实施例27的合成方法, 制备得到白色固体为标题化合物 (2 mg, 7%);

MS (ESI, pos. ion) m/z : 471.1 $[M + H]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.54–8.38 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.65–5.61 (m, 1H), 2.07–2.01 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.02–0.95 (m, 2H), 0.91–.88 (m, 2H)。

生物活性试验

1. ASK1 (凋亡信号调节激酶 1) 抑制活性试验

(1) 试验方法

化合物用激酶缓冲液 (20 mM HEPES, pH 7.5; 0.01% Triton X-100; 25 mM MgCl_2 ; 2 mM DTT) 依次 3 倍稀释得到从 2000 nM 到 0.102 nM 的 10 个浓度溶液, 上述 10 个浓度溶液以 2.5 μL /孔加入 384 孔板中, 使得激酶测定中的化合物终浓度在 500-0.025 nM; 之后每孔加入 2.5 μL 浓度为 200 nM 的 ASK1, 振荡均匀后每孔加入 5 μL 底物溶液 [MBP (Myelin basic protein, 髓鞘碱性蛋白) 浓度为 1000 μM , ATP 浓度为 300 μM], 振荡, 此时 ASK1、MBP、ATP 终浓度分别为 50 nM、500 μM 、150 μM ; 同时设置缓冲液孔 (无化合物, 加入相同浓度酶及底物) 及阴性孔 (无化合物及酶, 加入相同浓度底物); 封板、37 $^\circ\text{C}$ 孵育 1 小时后采用 ADP-Glo 激酶检测试剂盒 (Promega, Cat. No. v9102/3, Lot. No. 314795) 进行激酶活性检测, 读取相对发光值 (Relative light unit, RLU), 通过下列公式计算化合物抑制 ASK1 活性的抑制率后运用 GraphPad Prism 5 计算 IC_{50} 。

$$\text{抑制率}(\%) = (\text{RLU}_{\text{缓冲液孔}} - \text{RLU}_{\text{药物孔}}) / (\text{RLU}_{\text{缓冲液孔}} - \text{RLU}_{\text{阴性孔}}) \times 100$$

(2) 实验结果

化合物编号	IC_{50} (nM)	化合物编号	IC_{50} (nM)
实施例 1	5.8	实施例 22	4.0
实施例 7	5.4	实施例 23	5.4
实施例 9	4.2	实施例 24	10
实施例 10	10	实施例 25	4.9
实施例 12	10	实施例 28	7.2
实施例 13	5.9	实施例 29	7.4
实施例 16	3.9	实施例 30	3.5
实施例 20	3.6	实施例 31	5.7

2. 药代动力学测试

(1) 试验方法

实验动物: 健康成年雄性 SD 大鼠 (购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司) 6 只, 分成两组, 每组 3 只, 分别进行静脉静注和经口灌胃给药。

药物配置: 称取一定量的本发明化合物, 加入 5% DMSO, 10% Kolliphor HS15 和 85% 盐水 (0.9%) 配置成目标浓度的化合物溶液。

给药与样品采集: 动物给药前禁食 12 h, 给药后 3 h 进食, 分别通过 SD 大鼠后肢脚静脉静注给药 (iv, 1 mg/kg) 和经口灌胃给药 (po, 5 mg/kg)。然后分别在时间点 0、0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 h 在大鼠尾静脉采血, 采血量约 200-400 μL /时间点。每个时间点采集全血后, 置 K_2EDTA 抗凝试管中, 放于加冰袋的保温箱中保存。所有样品在 15 min 内, 于 4600 r/min, 4 $^\circ\text{C}$, 离心 5 min, 分离得到血浆, 使用 LC/MS/MS 法测定不同化合物给药后大鼠血浆中的浓度, 根据药物浓度-时间曲线计算药动学参数。

本发明化合物的药代动力学性质通过以上试验测试。

(2) 试验结果

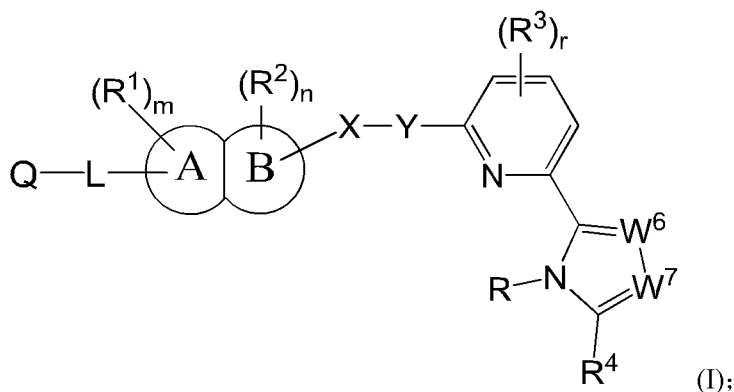
编号	给药途径	剂量 (mg/kg)	F(%)	AUC _{INF} (h*ng/ml)	AUC _{last} (h*ng/ml)	Cl (ml/min/kg)	C _{max} (ng/ml)	MRT _{INF} (h)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	V _{ss} (l/kg)
实施例 1	<i>iv</i>	1	91	4190	4190	4.0	4320	0.862	0.647	0.083	0.206
	<i>po</i>	5		19100	19100		7680	1.67	1.6	0.667	
实施例 10	<i>iv</i>	1	115.3	14900	14700	1.13	6680	2.4	2.03	0.083	0.161
	<i>po</i>	5		85900	85700		17900	3.49	2.69	1.33	
实施例 13	<i>iv</i>	1	56	27100	27000	0.622	10400	2.9	2.55	0.083	0.107
	<i>po</i>	5		76000	74700		11700	5.68	4.27	2.0	
实施例 24	<i>iv</i>	1	49.2	20000	19900	0.838	7350	2.9	2.95	0.083	0.144
	<i>po</i>	5		49200	49100		9380	3.26	2.53	0.75	
实施例 29	<i>iv</i>	1	115	7630	7580	2.2	6890	1.2	0.988	0.083	0.157
	<i>po</i>	5		43700	43600		11400	2.59	2.53	2	

本发明化合物在口服给药后大鼠体内血药浓度及暴露量水平较高，清除率较低，较好的生物利用度，具有良好的药代动力学特征。

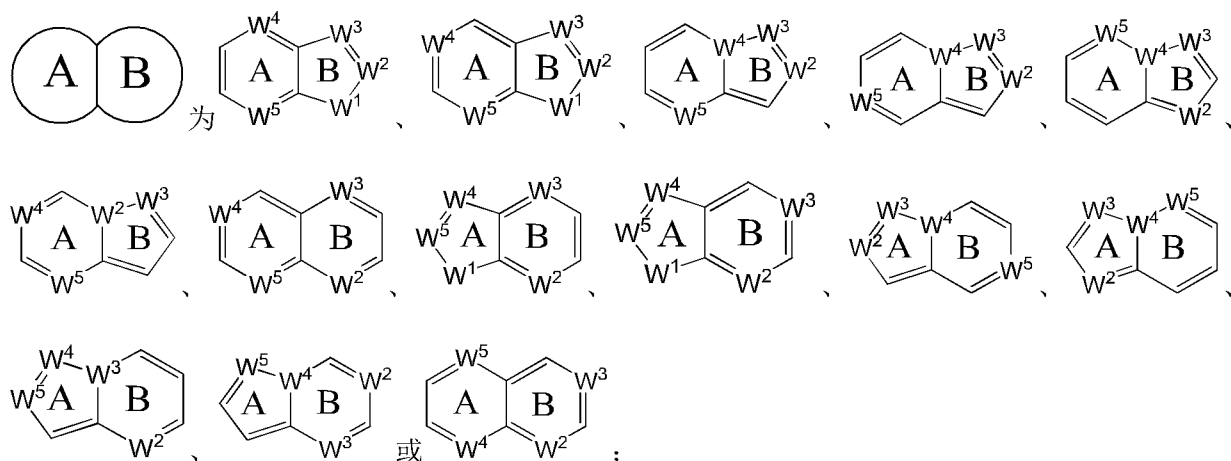
最后，需要注意的是，还有其他方式用来实施本发明。相应地，本发明的实施例是将作为例证进行说明，但并不限于本发明所描述的内容，还可能是在本发明范围内所作的修改或在权利要求中所添加的等同内容。本发明所引用的所有出版物或专利都将作为本发明的参考文献。

权 利 要 求 书

1. 一种化合物，其为如式 (I) 所示的化合物，或式 (I) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



其中：



各 W^1 独立地为 O、S 或 $N(R^x)$;

各 W^2 独立地为 CH 或 N;

各 W^3 独立地为 CH 或 N;

各 W^4 独立地为 CH 或 N;

各 W^5 独立地为 CH 或 N;

W^6 为 $C(R^a)$ 或 N;

W^7 为 $C(R^b)$ 或 N;

X 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

Y 为 $-O-$ 或 $-N(R^y)-$;

R^a 和 R^b 各自独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

各 R^x 和 R^y 独立地为氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

各 R^1 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中，所述的羟基、巯基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基可独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代($=O$)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团所取代;

各 R^2 和 R^3 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；

R^4 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；

R 为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基的基团所取代；

或者 R、 R^4 和与它们各自相连的原子一起形成 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、氘、氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基的基团所取代；

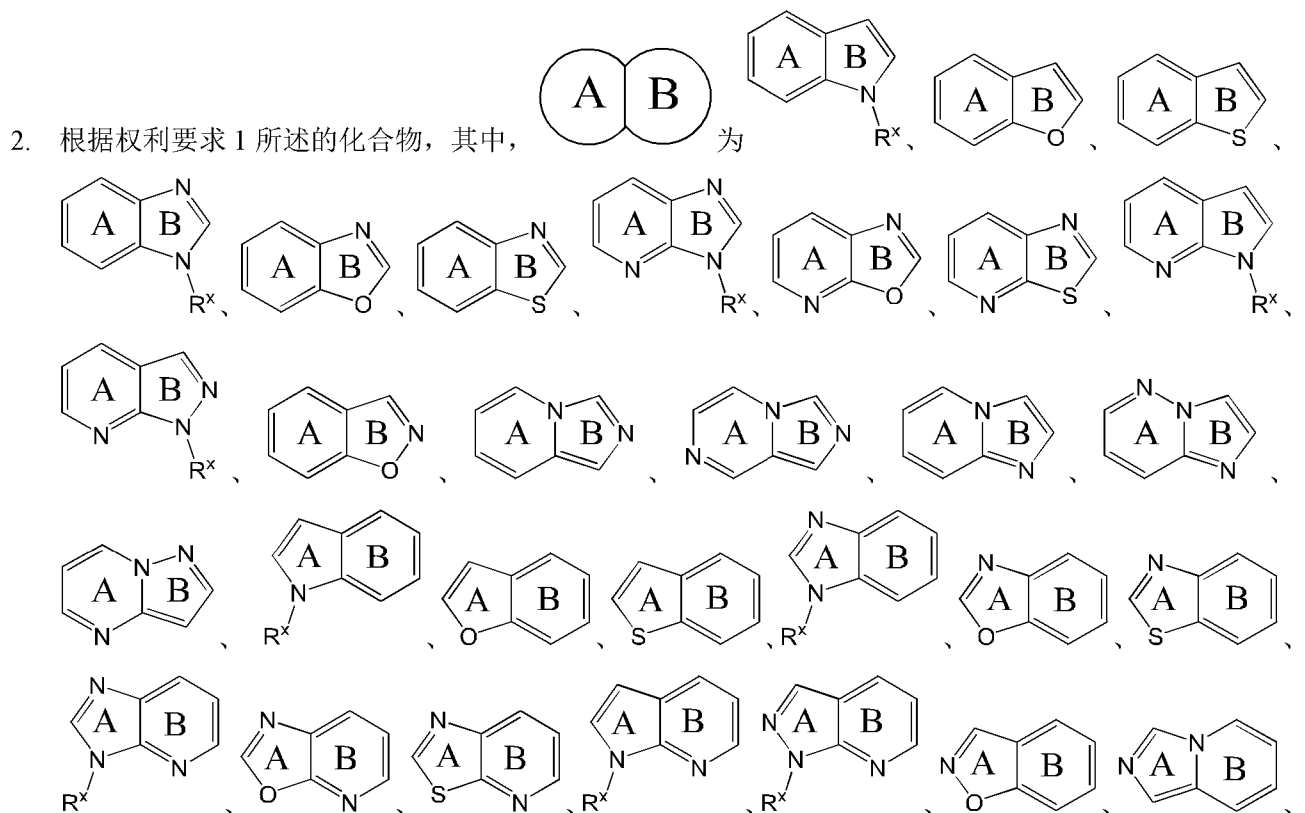
L 为键、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-S(O)₂-、-NHC(=O)NH-、- C_{1-6} 亚烷基-、- C_{1-6} 亚烷基-O-、- C_{1-6} 亚烷基-NH-、-S(O)₂-NH-、 C_{6-10} 亚芳基或 5-10 元亚杂芳基；所述 C_{6-10} 亚芳基和 5-10 元亚杂芳基可任选地被 1、2 或 3 个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基的基团所取代；

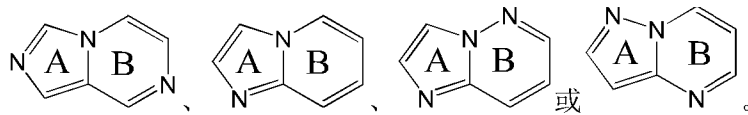
Q 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-S(O)₂- C_{1-6} 烷基、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-10 元杂芳基；

m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 0、1、2 或 3；和

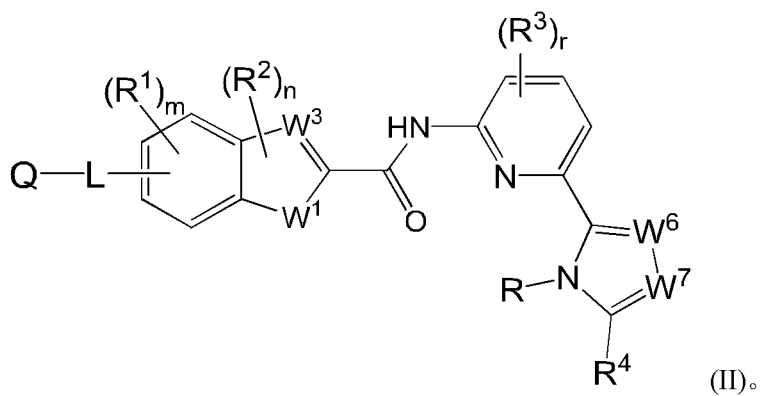
r 为 0、1、2 或 3。



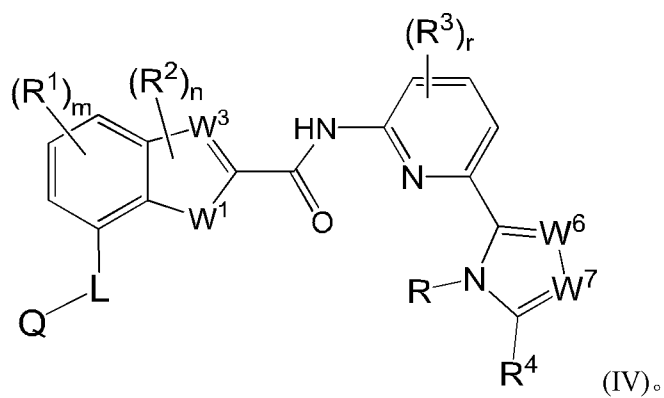
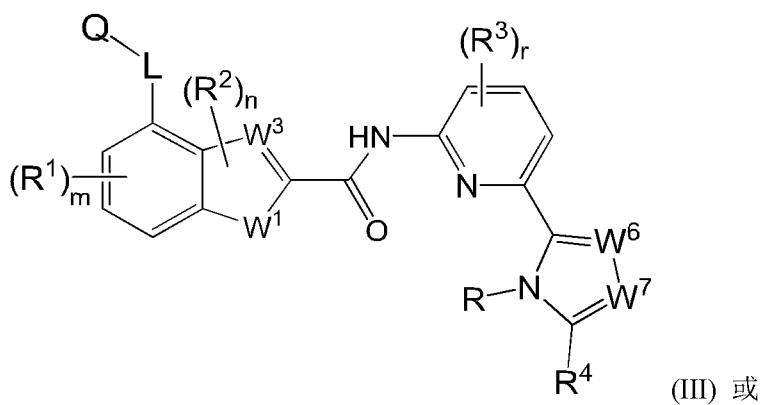


3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, R^a 和 R^b 各自独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。
4. 根据权利要求1-3任意一项所述的化合物, 其中, 各 R^x 和 R^y 独立地为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。
5. 根据权利要求1-4任意一项所述的化合物, 其中, 各 R^1 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基, 其中, 所述的羟基、巯基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基可独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基的基团所取代。
6. 根据权利要求1-5任意一项所述的化合物, 其中, 各 R^1 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、丙炔基、丙炔基、丙炔基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基或喹啉基, 其中, 所述的羟基、巯基、氨基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、丙炔基、丙炔基、丙炔基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基和喹啉基可独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基和乙氧基的基团所取代。
7. 根据权利要求1-6任意一项所述的化合物, 其中, 各 R^2 和 R^3 独立地为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。
8. 根据权利要求1-7任意一项所述的化合物, 其中, R^4 为氢、氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。
9. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物, 其中, R为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基, 其中, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基任选地被1、2、3、4或5个选自氘、氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基的基团所取代。
10. 根据权利要求1-9任意一项所述的化合物, 其中, R为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡啶基、咪

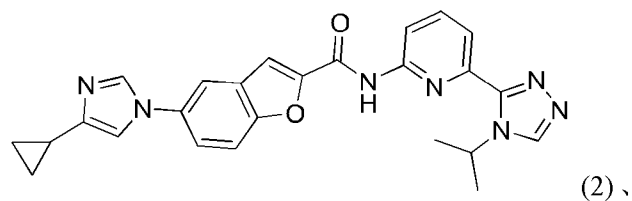
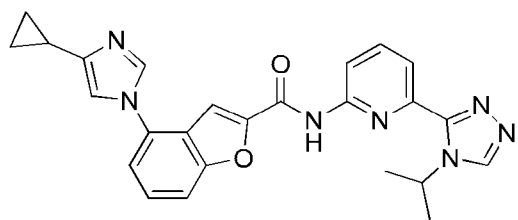
- 唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基或噻二唑基，其中，所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基和噻二唑基任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氟、氯、溴、碘、羟基、氧代(=O)、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和吗啉基的基团所取代。
11. 根据权利要求 1-10 任意一项所述的化合物，其中，R、R⁴ 和与它们各自相连的原子一起形成 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、氖、氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基的基团所取代。
 12. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的化合物，其中，R、R⁴ 和与它们各自相连的原子一起形成 3-6 元杂环，所述 3-6 元杂环可任选地被 1、2 或 3 个选自氟、氯、溴、碘、氖、氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。
 13. 根据权利要求 1-12 任意一项所述的化合物，其中，L 为键、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-S(O)₂-、-NHC(=O)NH-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-、-S(O)₂-NH-、C₆₋₁₀ 亚芳基或 5-6 元亚杂芳基；所述 C₆₋₁₀ 亚芳基和 5-6 元亚杂芳基可任选地被 1、2 或 3 个选自氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基的基团所取代。
 14. 根据权利要求 1-13 任意一项所述的化合物，其中，L 为键、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-S(O)₂-、-NHC(=O)NH-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-、-S(O)₂-NH-、亚苯基、亚吡唑基、亚咪唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚吡啶基或亚嘧啶基；所述亚苯基、亚吡唑基、亚咪唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚吡啶基和亚嘧啶基可任选地被 1、2 或 3 个选自氖、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团所取代。
 15. 根据权利要求 1-14 任意一项所述的化合物，其中，Q 为氢、氖、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、1,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲磺酰基、乙磺酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基或噻二唑基。
 16. 根据权利要求 1-15 任意一项所述的化合物，其为如式 (II) 所示的化合物，或式 (II) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，

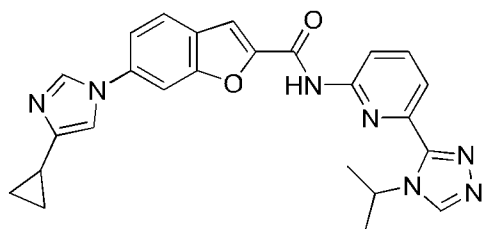


17. 根据权利要求 1-16 任意一项所述的化合物, 其为如式 (III) 或 (IV) 所示的化合物, 或式 (III) 或 (IV) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,

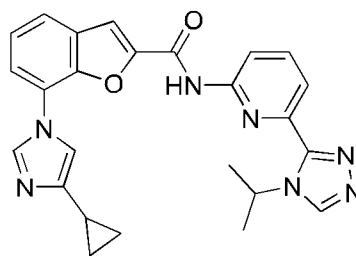


18. 一种化合物, 其具有如下之一的结构:

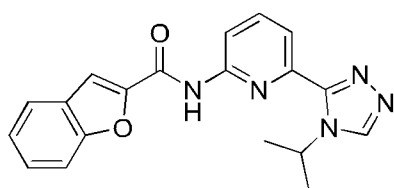




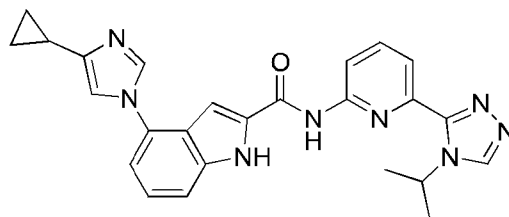
(3) ,



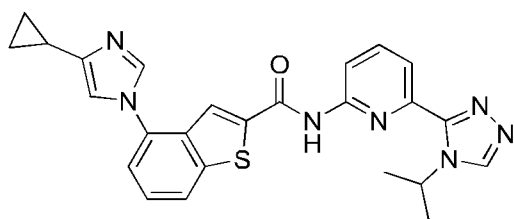
(4) ,



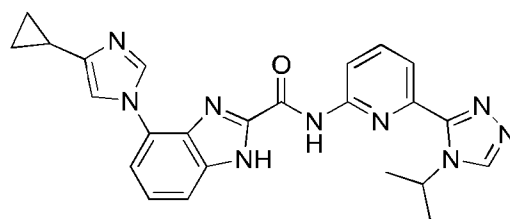
(5) ,



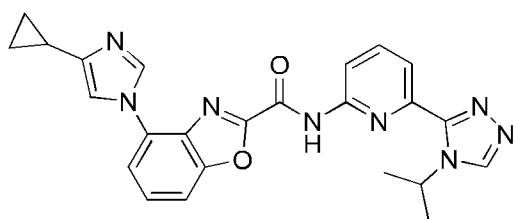
(6) ,



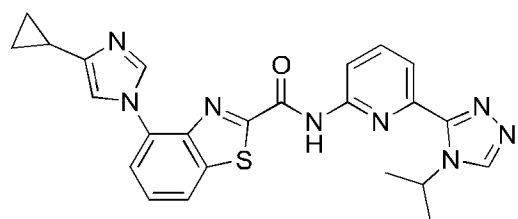
(7) ,



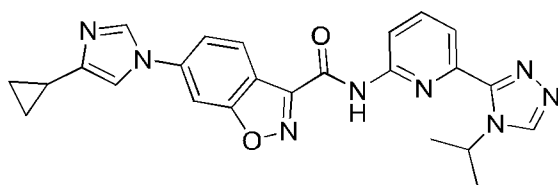
(8) ,



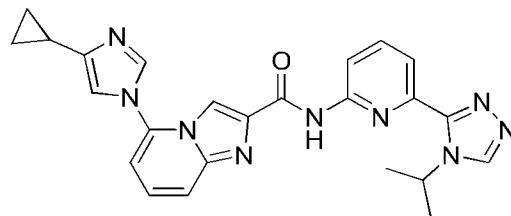
(9) ,



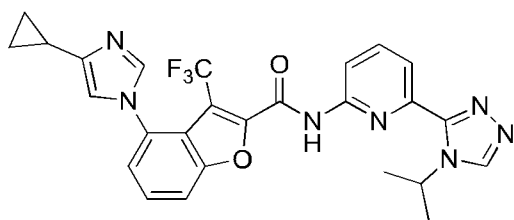
(10) ,



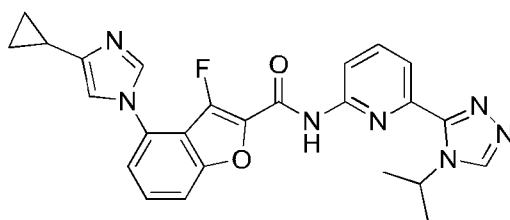
(11) ,



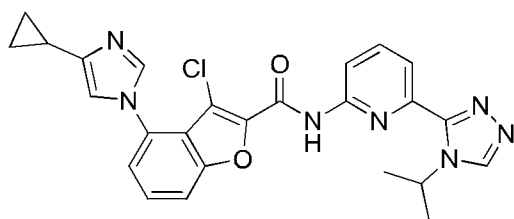
(12) ,



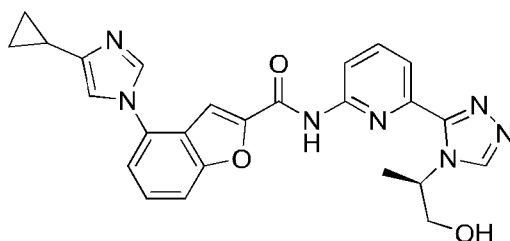
(13) ,



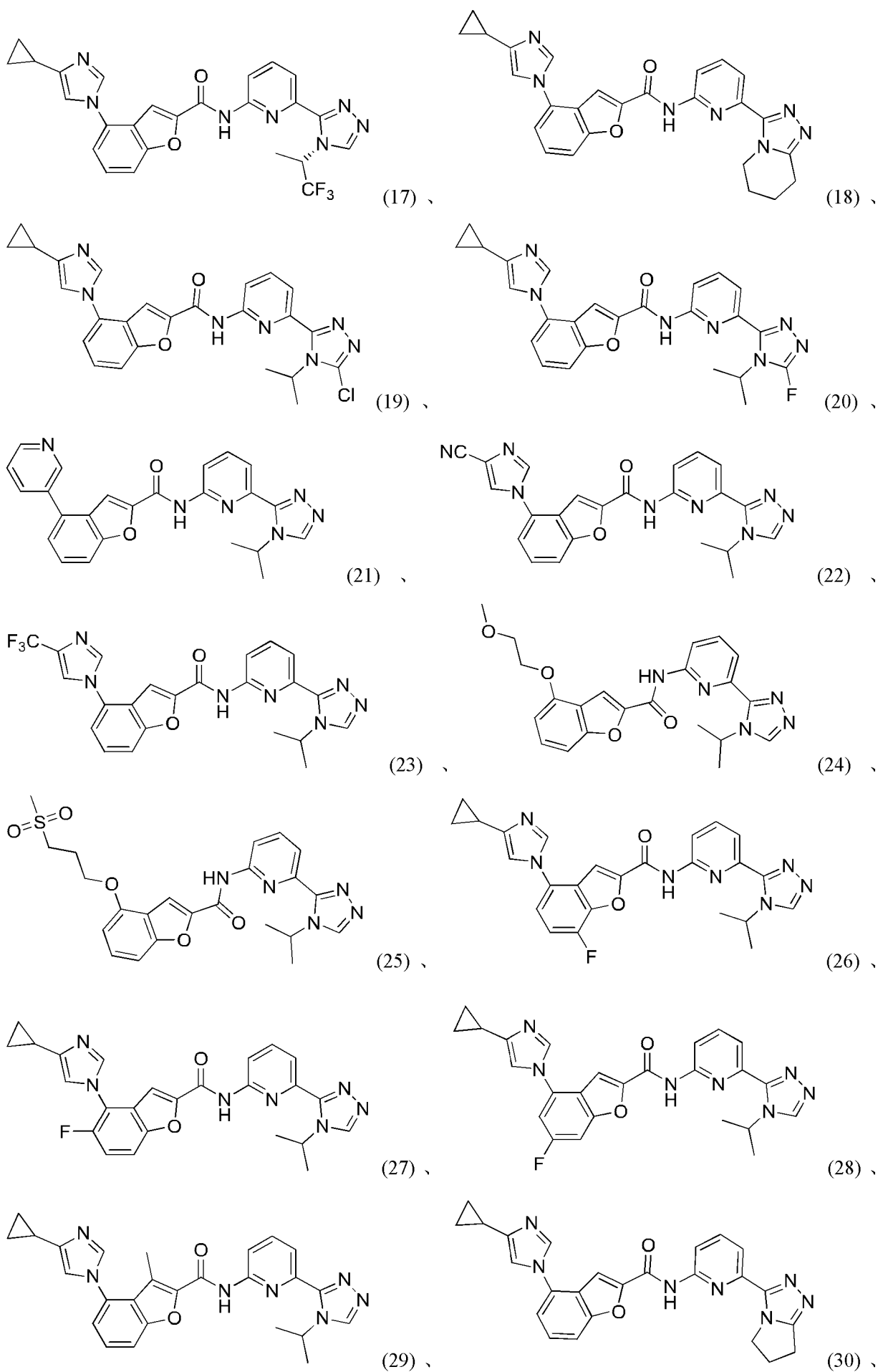
(14) ,

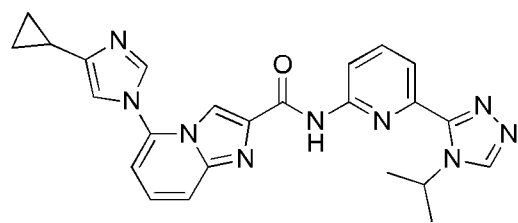


(15) ,

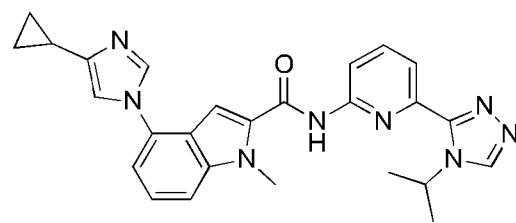


(16) ,

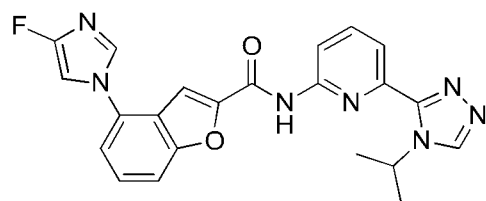




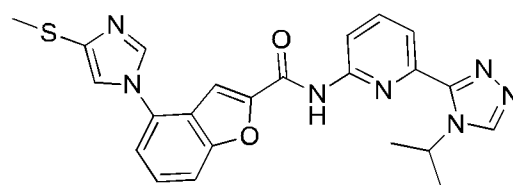
(31) 、



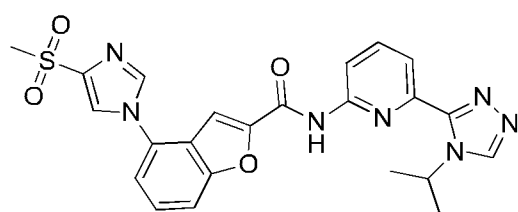
(32) 、



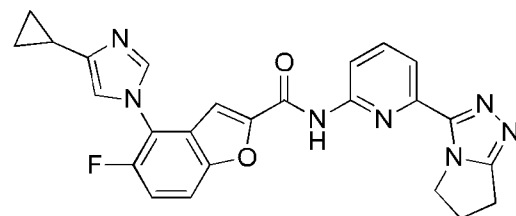
(33) 、



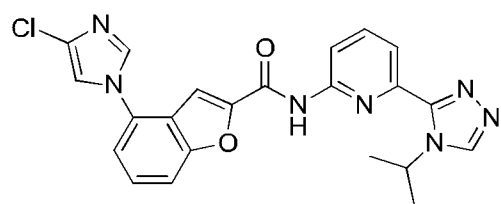
(34) 、



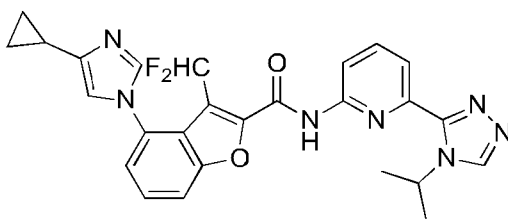
(35) 、



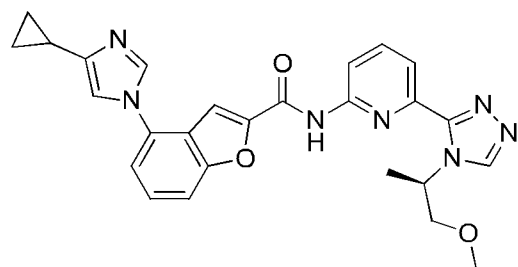
(36) 、



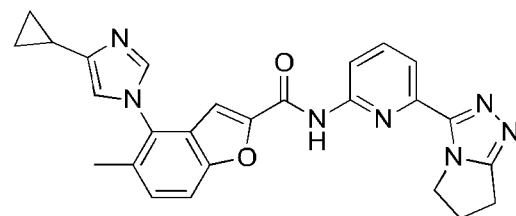
(37) 、



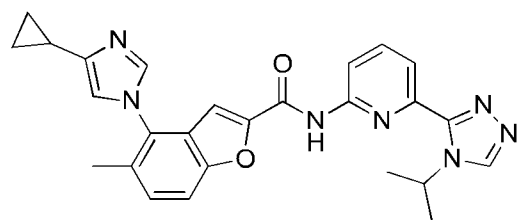
(38) 、



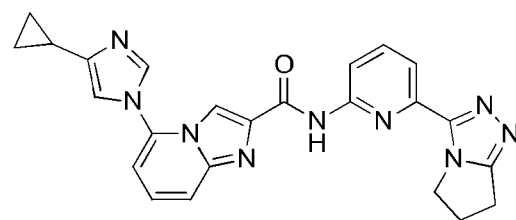
(39) 、



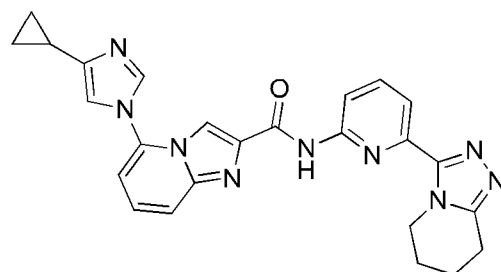
(40) 、



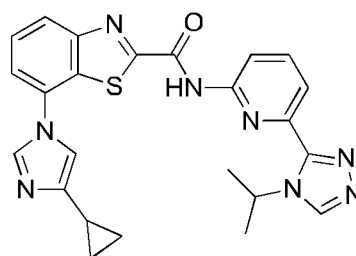
(41) 、



(42) 、



(43)、



(44)或其中之一结构的立

体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药。

19. 一种药物组合物，包含权利要求 1-18 任意一项所述的化合物。
20. 根据权利要求 19 所述的药物组合物，所述药物组合物还包含药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的任意组合。
21. 权利要求 1-18 任意一项所述的化合物或权利要求 19-20 任意一项所述的药物组合物在制备用于预防、治疗或减轻患者 ASK1 调节的疾病的药物中的用途。
22. 根据权利要求 21 所述的用途，其中，所述的 ASK1 调节的疾病为自身免疫疾病、炎症、心血管疾病、心肾疾病、纤维化疾病、呼吸疾病、肝病或神经退行性疾病。
23. 根据权利要求 21 所述的用途，其中，所述心血管疾病包括糖尿病、糖尿病肾病和其他糖尿病并发症。
24. 根据权利要求 21 所述的用途，其中，所述纤维化疾病包括肺纤维化和肾纤维化；
所述呼吸疾病包括慢性阻塞性肺阻、特发性肺纤维化和急性肺损伤。
25. 根据权利要求 21 所述的用途，其中，所述肝病包括慢性肝病、代谢性肝病、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝脏缺血-再灌注损伤和原发性胆汁性肝硬化。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/091392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

CNABS, CNTXT, VEN, CNKI, PUBMED, STN: ASK1, 细胞凋亡信号调节激酶, apoptosis signal-regulating kinase 1, apoptosis signal regulating kinase 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101878212 A (MERCK SERONO S.A.) 03 November 2010 (2010-11-03) entire document	1-25
A	CN 102482257 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 30 May 2012 (2012-05-30) entire document	1-25
A	CN 102834393 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 19 December 2012 (2012-12-19) entire document	1-25
A	WO 2008016131 A1 (TAKEDA PHARM CO., LTD.) 07 February 2008 (2008-02-07) entire document	1-25
A	WO 2016025474 A1 (GILEAD SCI INC.) 18 February 2016 (2016-02-18) entire document	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2018

Date of mailing of the international search report

29 August 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/091392

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101878212	A	03 November 2010	CA	2691448	A1	05 March 2009
				SG	157919	B	31 July 2012
				US	2012238565	A1	20 September 2012
				IL	203905	A	29 November 2012
				WO	2009027283	A1	05 March 2009
				MX	2010002312	A	31 March 2010
				IN	200908561	P1	23 July 2010
				ZA	200909152	A	30 March 2010
				JP	2010536917	A	02 December 2010
				US	8263595	B2	11 September 2012
				AU	2008291075	A8	11 March 2010
				US	2010197681	A1	05 August 2010
				HK	1146404	A0	03 June 2011
				KR	20100075881	A	05 July 2010
				SG	157919	A1	29 January 2010
				BR	PI0816476	A2	25 October 2016
				AU	2008291075	A1	28 January 2010
				EP	2181112	A1	05 May 2010
CN	102482257	A	30 May 2012	BR	112012000894	A2	23 February 2016
				HK	1170482	A1	14 August 2015
				HK	1216426	A0	11 November 2016
				TW	I598347	B	11 September 2017
				MX	311738	B	25 July 2013
				MX	2012000708	A	31 March 2012
				JP	2017071647	A	13 April 2017
				TW	201737914	A	01 November 2017
				TW	201113271	A	16 April 2011
				CA	2767894	A1	20 January 2011
				EP	2454250	A1	23 May 2012
				JP	2012532931	A	20 December 2012
				IN	201105207	P2	26 August 2016
				TW	I491606	B	11 July 2015
				ES	2662397	T3	06 April 2018
				HK	1170482	A0	01 March 2013
				NZ	597533	A	28 March 2014
				ES	2533796	T3	14 April 2015
				CN	102482257	B	20 January 2016
				TW	201604189	A	01 February 2016
				EP	2933252	B1	03 January 2018
				US	2011009410	A1	13 January 2011
				AU	2010273597	A1	02 February 2012
				US	8378108	B2	19 February 2013
				CA	2767894	C	15 September 2015
				KR	2018077338	A	06 July 2018
				WO	2011008709	A1	20 January 2011
				KR	20120034735	A	12 April 2012
				JP	2015098500	A	28 May 2015
				AU	2010273597	B2	09 July 2015
				EP	2933252	A1	21 October 2015
				KR	20170081722	A	12 July 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/091392

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)			Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)		
							KR	101755524	B1	02 August 2017
							IN	286908	B	08 September 2017
							EP	2454250	B1	14 January 2015
							JP	5745721	B2	08 July 2015
CN	102834393	A	19 December 2012				EP	2531501	B1	20 November 2013
							JP	5711270	B2	30 April 2015
							US	2014329850	A1	06 November 2014
							US	2012316194	A1	13 December 2012
							EP	2531501	A1	12 December 2012
							ES	2445917	T3	06 March 2014
							WO	2011097079	A1	11 August 2011
							JP	2013518881	A	23 May 2013
							CA	2787360	A1	11 August 2011
							US	9403819	B2	02 August 2016
							US	8802695	B2	12 August 2014
							CN	102834393	B	22 July 2015
WO	2008016131	A1	07 February 2008				EP	2058309	A4	22 December 2010
							US	2010029619	A1	04 February 2010
							EP	2058309	A1	13 May 2009
							JP	2008016131	X	24 December 2009
WO	2016025474	A1	18 February 2016				TW	201618781	A	01 June 2016
							US	2016166556	A1	16 June 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/091392

A. 主题的分类 C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, VEN, CNKI, PUBMED, STN:ASK1, 细胞凋亡信号调节激酶, apoptosis signal-regulating kinase 1, apoptosis signal regulating kinase 1		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101878212 A (默克雪兰诺有限公司) 2010年 11月 3日 (2010 - 11 - 03) 全文	1-25
A	CN 102482257 A (吉利德科学股份有限公司) 2012年 5月 30日 (2012 - 05 - 30) 全文	1-25
A	CN 102834393 A (武田药品工业株式会社) 2012年 12月 19日 (2012 - 12 - 19) 全文	1-25
A	WO 2008016131 A1 (TAKEDA PHARM CO., LTD.) 2008年 2月 7日 (2008 - 02 - 07) 全文	1-25
A	WO 2016025474 A1 (GILEAD SCI INC) 2016年 2月 18日 (2016 - 02 - 18) 全文	1-25
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2018年 8月 16日		国际检索报告邮寄日期 2018年 8月 29日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 贺伊博 电话号码 86-(010)-53961851

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/091392

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101878212	A	2010年 11月 3日	CA	2691448	A1	2009年 3月 5日
				SG	157919	B	2012年 7月 31日
				US	2012238565	A1	2012年 9月 20日
				IL	203905	A	2012年 11月 29日
				WO	2009027283	A1	2009年 3月 5日
				MX	2010002312	A	2010年 3月 31日
				IN	200908561	P1	2010年 7月 23日
				ZA	200909152	A	2010年 3月 30日
				JP	2010536917	A	2010年 12月 2日
				US	8263595	B2	2012年 9月 11日
				AU	2008291075	A8	2010年 3月 11日
				US	2010197681	A1	2010年 8月 5日
				HK	1146404	A0	2011年 6月 3日
				KR	20100075881	A	2010年 7月 5日
				SG	157919	A1	2010年 1月 29日
				BR	PI0816476	A2	2016年 10月 25日
				AU	2008291075	A1	2010年 1月 28日
				EP	2181112	A1	2010年 5月 5日
CN	102482257	A	2012年 5月 30日	BR	112012000894	A2	2016年 2月 23日
				HK	1170482	A1	2015年 8月 14日
				HK	1216426	A0	2016年 11月 11日
				TW	1598347	B	2017年 9月 11日
				MX	311738	B	2013年 7月 25日
				MX	2012000708	A	2012年 3月 31日
				JP	2017071647	A	2017年 4月 13日
				TW	201737914	A	2017年 11月 1日
				TW	201113271	A	2011年 4月 16日
				CA	2767894	A1	2011年 1月 20日
				EP	2454250	A1	2012年 5月 23日
				JP	2012532931	A	2012年 12月 20日
				IN	201105207	P2	2016年 8月 26日
				TW	1491606	B	2015年 7月 11日
				ES	2662397	T3	2018年 4月 6日
				HK	1170482	A0	2013年 3月 1日
				NZ	597533	A	2014年 3月 28日
				ES	2533796	T3	2015年 4月 14日
				CN	102482257	B	2016年 1月 20日
				TW	201604189	A	2016年 2月 1日
				EP	2933252	B1	2018年 1月 3日
				US	2011009410	A1	2011年 1月 13日
				AU	2010273597	A1	2012年 2月 2日
				US	8378108	B2	2013年 2月 19日
				CA	2767894	C	2015年 9月 15日
				KR	2018077338	A	2018年 7月 6日
				WO	2011008709	A1	2011年 1月 20日
				KR	20120034735	A	2012年 4月 12日
				JP	2015098500	A	2015年 5月 28日
				AU	2010273597	B2	2015年 7月 9日
				EP	2933252	A1	2015年 10月 21日
				KR	20170081722	A	2017年 7月 12日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/091392

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
						KR	101755524	B1	2017年 8月 2日
						IN	286908	B	2017年 9月 8日
						EP	2454250	B1	2015年 1月 14日
						JP	5745721	B2	2015年 7月 8日
CN	102834393	A	2012年 12月 19日			EP	2531501	B1	2013年 11月 20日
						JP	5711270	B2	2015年 4月 30日
						US	2014329850	A1	2014年 11月 6日
						US	2012316194	A1	2012年 12月 13日
						EP	2531501	A1	2012年 12月 12日
						ES	2445917	T3	2014年 3月 6日
						WO	2011097079	A1	2011年 8月 11日
						JP	2013518881	A	2013年 5月 23日
						CA	2787360	A1	2011年 8月 11日
						US	9403819	B2	2016年 8月 2日
						US	8802695	B2	2014年 8月 12日
						CN	102834393	B	2015年 7月 22日
WO	2008016131	A1	2008年 2月 7日			EP	2058309	A4	2010年 12月 22日
						US	2010029619	A1	2010年 2月 4日
						EP	2058309	A1	2009年 5月 13日
						JP	2008016131	X	2009年 12月 24日
WO	2016025474	A1	2016年 2月 18日			TW	201618781	A	2016年 6月 1日
						US	2016166556	A1	2016年 6月 16日