

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2017 年 8 月 10 日 (10.08.2017)



(10) 国际公布号  
**WO 2017/133521 A1**

### (51) 国际专利分类号:

C07D 413/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 261/08 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)  
A61K 31/422 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)  
A61K 31/4725 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

### (21) 国际申请号:

PCT/CN2017/072077

### (22) 国际申请日:

2017 年 1 月 22 日 (22.01.2017)

### (25) 申请语言:

中文

### (26) 公布语言:

中文

### (30) 优先权:

201610073744.5 2016 年 2 月 1 日 (01.02.2016) CN

(71) 申请人: 山东轩竹医药科技有限公司 (XUANZHU PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新区天辰路 2518 号, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 吴永谦 (WU, Frank); 中国山东省济南市高新区天辰路 2518 号, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 中国专利代理 (香港) 有限公司 (CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港特别行政区

区湾仔港湾道 23 号鹰君中心 22 号楼, Hong Kong (CN)。

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

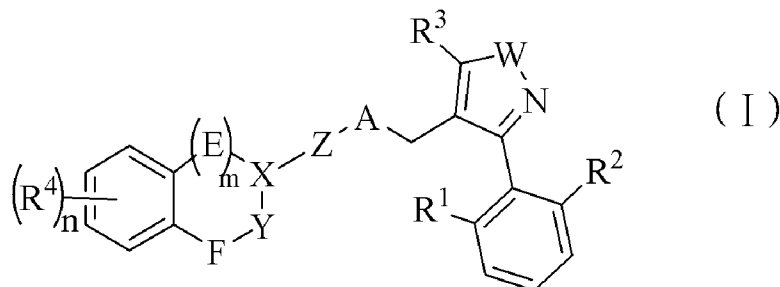
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

### 本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: FXR RECEPTOR AGONIST

(54) 发明名称: FXR 受体激动剂



(57) Abstract: Provided in the present invention is a compound represented by the following general formula (1), a pharmaceutically acceptable salt thereof, ester thereof or stereoisomer thereof. Also provided in the present invention also are a method for preparing the compound and a use thereof in the preparation of a drug for preventing/treating non-alcoholic fatty liver disease, primary biliary cirrhosis, lipid metabolic disorders, diabetic complications and malignancy.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $W$ ,  $A$ ,  $Z$ ,  $E$ ,  $F$ ,  $X$  and  $Y$  are as defined in the description.

(57) 摘要: 本发明提供下述通式(1)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体, 本发明还提供上述化合物的制备方法以及在制备用于预防和/或治疗非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、脂质代谢紊乱、糖尿病并发症及恶性肿瘤的药物中的用途。其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $W$ 、 $A$ 、 $Z$ 、 $E$ 、 $F$ 、 $X$ 、 $Y$ 如说明书中所定义。

WO 2017/133521 A1

## FXR 受体激动剂

### 技术领域

本发明涉及 FXR 受体激动剂、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体，含有这些化合物的药物制剂，以及该化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体在制备治疗和/或预防由 FXR 受体介导的非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、脂质代谢紊乱、糖尿病并发症及恶性肿瘤等相关疾病的药物中的用途。

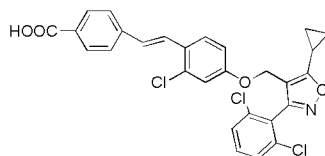
### 背景技术

FXR 受体（法尼醇 X 受体）属于配体激活转录因子核受体家族成员，具有典型的核受体结构，即氨基末端高度保守的 DNA 结合区（DBD）、羧基末端配体结合区（LBD）、氨基末端配体非依赖性转录激活功能区（AF1）、羧基末端配体依赖性转录激活功能区（AF2）和脚链区。FXR 可与视黄醇类 X 受体（RXR）形成异二聚体，当配体与 FXR 的 LBD 区域结合后，FXR 构象可发生改变，DNA 的结合区结合到靶基因启动子的 FXR 反应元件（IR-1）上面，释放辅抑制因子（如 NCOR），招募了辅激活因子，从而发挥转录调控作用。

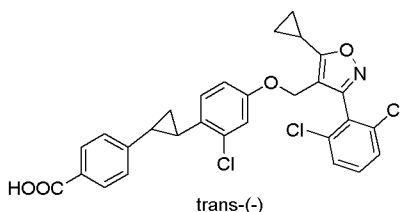
FXR 在多个器官组织中均有表达，包括脂肪组织、肝脏、胃肠道、肾脏等，其中肝脏中表达量最为丰富。FXR 信号通路，可直接或间接调节多个下游基因的表达，如 BSEP、SHP、CYP7A1、FGFR4、OST $\alpha/\beta$ 、SREBP-1C 等基因，进而调节多种代谢途径，如：甘油三酯、胆固醇、血糖及能量稳定性代谢胆酸的代谢，具有治疗癌症、非酒精性脂肪肝、代谢紊乱、炎症等疾病的功能。通过抑制胆酸的合成、结合及转运，调节其代谢，是体内胆酸平衡的主要调节者。

部分天然胆酸类化合物可激动 FXR 受体，如鹅去氧胆酸（CDCA）、脱氧胆酸（DCA）、石胆酸（LCA）及牛磺酸和这些胆酸的甘氨酸结合物。除去天然的化合物，目前国际上研发的 FXR 激动剂可主要分为两大类，一类是甾体类，以 Intercept 公司的奥贝胆酸为代表（obeticholic acid, OCA），针对非酒精性脂肪肝适应症，处于临床 III 期；另一类是新型分子实体，早期研发的化合物如 GW4604（WO2000/037077），

虽然具有较强的激动活性,但其对光不稳定且生物利用度较低,另外, Phenex 公司研发的 PX-104( WO2011020615A1 )已转让给 Gilead 公司, 目前处于临床 II 期研究阶段。



GW4064



PX-104

但是, 目前依然希望能够开发出高效、低毒、且稳定性较好的新型 FXR 受体激动剂。

## 发明内容

本发明的课题在于提供具有新型分子结构的化合物, 其可有效激动 FXR 受体, 提升 BSEP 及 SHP 基因表达水平, 同时有效抑制 CYP7A1 基因的表达。另外, 为了达到更好的治疗效果的目的, 更好的满足市场需求, 还希望能够提供高效、低毒、且稳定性较好的 FXR 受体激动剂。

具体而言, 本发明的目的在于提供一种新型结构的 FXR 受体激动剂, 其具有很好的药效, 为 FXR 受体激动剂用于治疗非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、脂质代谢紊乱、糖尿病并发症及恶性肿瘤提供了可能性。

本发明的其他目的在于提供上述 FXR 受体激动剂的制备方法。

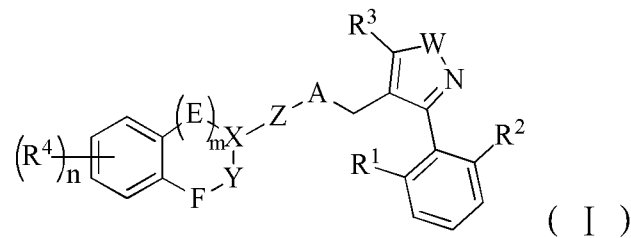
本发明的另一目的在于提供含有上述 FXR 受体激动剂的药物组合物和制剂。

本发明的再一目的在于提供上述 FXR 受体激动剂在制备用于预防和/或治疗非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、脂质代谢紊乱、糖尿病并发症及恶性肿瘤的药物中的用途。

本发明人为了实现上述目的持续悉心研究,结果发现下述通式(I)表示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体可有效激动 FXR 受体,从而完成了本发明。

具体而言,本发明涉及下述技术方案:

- 5        方案 1、通式 ( I ) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体:



其中,

- 10         $R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、二  $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基氨基磺酰基、二  $C_{1-6}$  烷基氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氧基、 $C_{2-8}$  烯基或  $C_{2-8}$  炔基;

- 15         $R^3$  选自氢原子, 氰基, 卤素原子, 硝基, 氨基, 羟基, 羧基, 或任选被一个或多个取代基 P 取代的  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、羟基  $C_{1-6}$  烷氧基、羧基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基氨基磺酰基、二  $C_{1-6}$  烷基氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氧基、3-8 元环烷基、  
20        3-8 元环烷基  $C_{1-6}$  烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基  $C_{1-6}$  烷基;

P 选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、二  $C_{1-6}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰基氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{2-8}$  烯基或  $C_{2-8}$  炔基;

- 25         $R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、羧基  $C_{1-6}$  烷基、羧基氧基  $C_{1-6}$  烷基、羧基氨基  $C_{1-6}$  烷基、氨基  $C_{1-6}$  烷基、氨基羰基  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、羧基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-8}$  烯基、

C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、5-8 元杂芳基或 3-8 元杂环基；

W 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

5 A 选自 NH、O 或 S；

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；

Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷

10 氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 烯基或 C<sub>2-8</sub> 炔基；

E 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

F 选自不存在、CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

X 选自 CH 或 N；

Y 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

15 E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

m 选自 0-3 的整数；

n 选自 0-4 的整数。

方案 2、如方案 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

20 其中，

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 分别独立地选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基；

25

R<sup>3</sup> 选自氢原子，氰基，卤素原子，硝基，氨基，羟基，羧基，或任选被一个或多个取代基 P 取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub> 烷基；

30 P 选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷

氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基；

R<sup>4</sup> 选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、羧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羧基氧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羧基氨基 C<sub>1-4</sub> 烷基、氨基 C<sub>1-4</sub> 烷基、氨基羰基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、羧基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰氨基羰基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基；

10 W 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

A 选自 NH、O 或 S；

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的芳基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基或 4-7 元杂环基；

15 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基；

E 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S 或 CO；

F 选自不存在、CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S；

X 选自 CH 或 N；

20 Y 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

m 选自 0-2 的整数；

n 选自 0-3 的整数。

25 方案 3、如方案 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，

30 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 分别独立地选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sup>3</sup> 选自氰基，任选被一个或多个取代基 P 取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代

C<sub>1-4</sub>烷基、3-6元环烷基、3-6元杂环基或3-6元杂环基 C<sub>1-4</sub>烷基；

P选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基或卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基；

R<sup>4</sup>选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基、羟基 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、羧基 C<sub>1-4</sub>烷基、羧基氧基 C<sub>1-4</sub>烷基、羧基氨基 C<sub>1-4</sub>烷基、氨基 C<sub>1-4</sub>烷基、氨基羰基 C<sub>1-4</sub>烷基、羟基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰氨基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基；

W选自CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub>或CO；

A选自NH、O或S；

Z选自被一个或多个取代基Q取代或未被取代的苯基，含1-2个N、O和/或S原子的5-6元杂芳基，5-6元环烷基，或含1-2个N、O和/或S原子的5-6元杂环基；

Q选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基或卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基；

E选自CH<sub>2</sub>、NH、O或CO；

F选自不存在、CH<sub>2</sub>、NH或O；

X选自CH或N；

Y选自CH<sub>2</sub>、NH或O；

E、X、Y、F之间的连接方式分别独立地选自单键；

m选自0-2的整数；

n选自0-3的整数。

方案4、如方案3所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，

R<sup>3</sup>选自氰基，任选被一个或多个取代基P取代的C<sub>1-4</sub>烷基、卤代

C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-4</sub> 烷基;

P 选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基;

5 W 选自 NH、O 或 S;

A 选自 NH、O 或 S;

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基, 或者含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元杂芳基;

10 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基;

E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构:

15 苯并二氢吡咯基、苯并二氢呋喃基、苯并二氢吡喃基、苯并 1,3-二氧杂环戊烯基、苯并 1,4-二氧杂环己烯基、苯并 1,3-二氧杂环己烯基、苯并四氢吡啶基、苯并二氢噁嗪基、苯并四氢吡嗪基、1,2,3,4-四氢喹唑啉基、1,2,3,4-四氢噌啉基、二氢茛基、四氢萘基、四氢萘酮;

n 选自 0-3 的整数。

方案 5、如方案 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体:

20 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 分别独立地选自氢原子、氰基、氟原子、氯原子、溴原子、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基氨基、乙酰基、三氟甲基、三氟乙基或三氟甲氧基;

25 R<sup>3</sup> 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基;

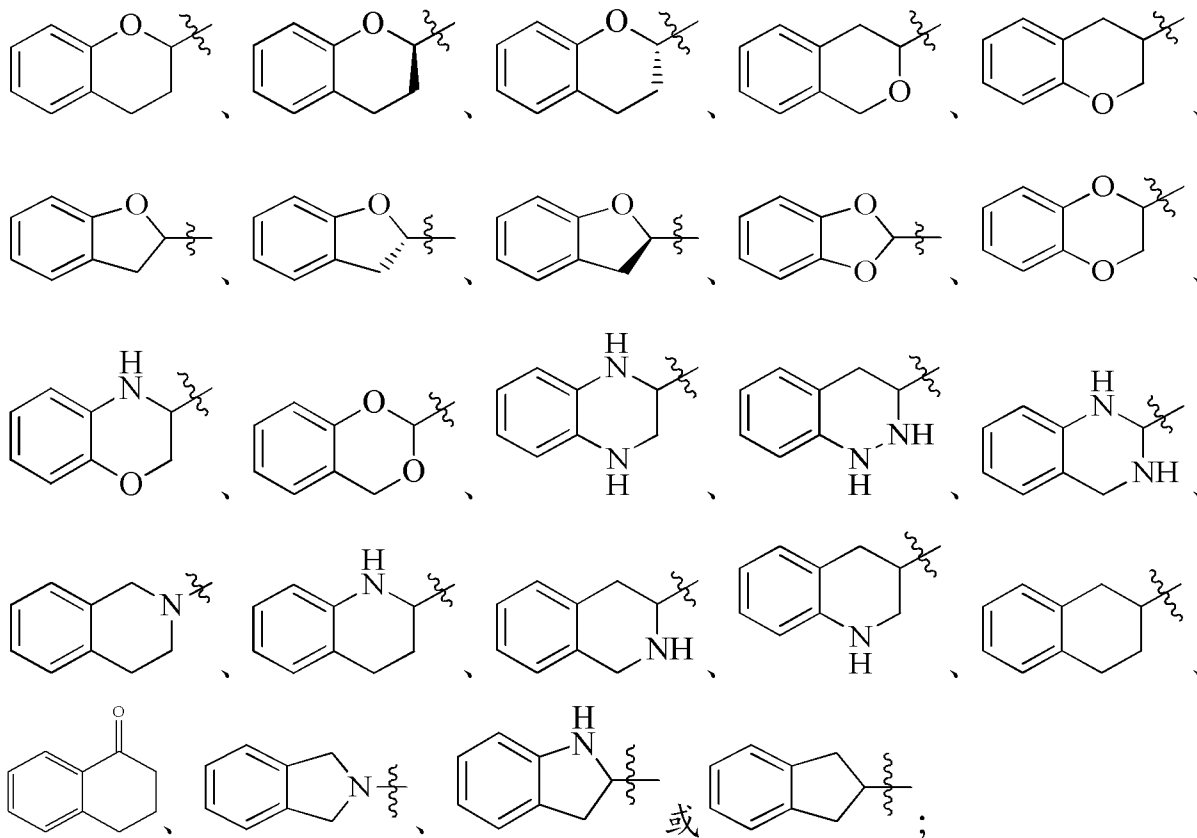
30 R<sup>4</sup> 选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、羟基甲基、羟基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙炔基、甲氨基、乙氨基、乙酰基、乙酰氨基、甲磺酰基、二甲氨基、甲基磺酰胺基羰基、乙基磺酰胺基羰基、恶二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑;

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基、吡咯基、

吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；

Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基；

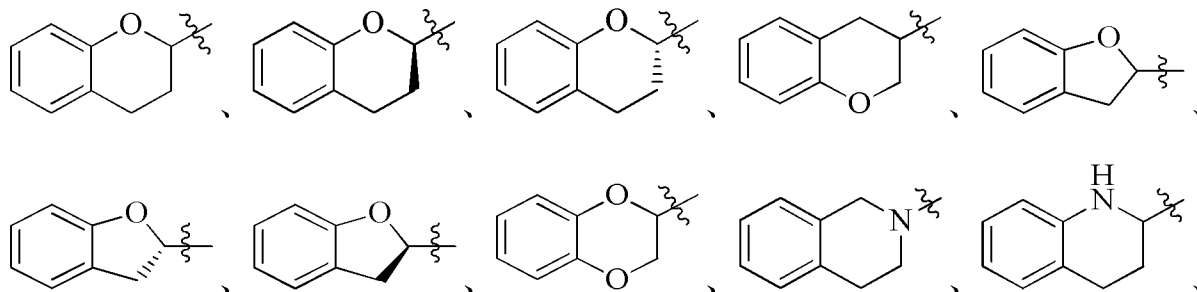
E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：

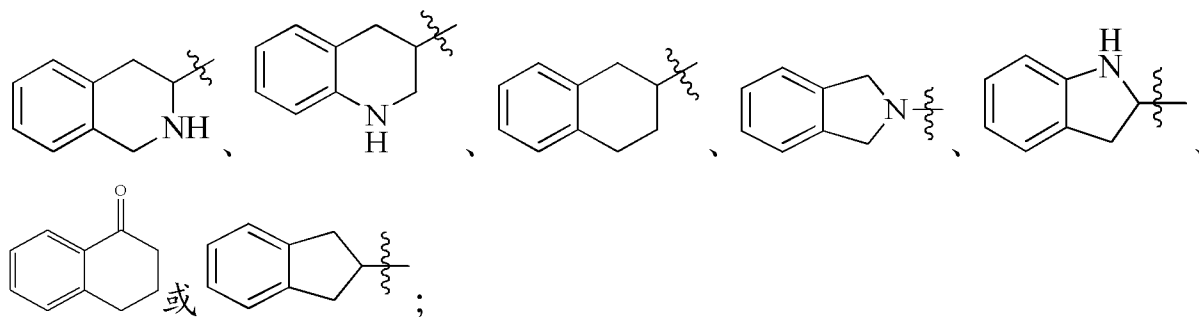


n 选自 0-2 的整数。

方案 6、如方案 5 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：





n 选自 1 或 2。

方案 7、如方案 6 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其  
5 立体异构体:

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 分别独立地选自氢原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基氨基、乙酰基、三氟甲基或三氟甲氧基;

10 R<sup>3</sup>选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或环丁基甲基;

R<sup>4</sup> 选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、羟基甲基、羟基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙酰基、乙酰氨基、甲基磺酰胺基羧基、乙基磺酰胺基羧基、恶二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑;

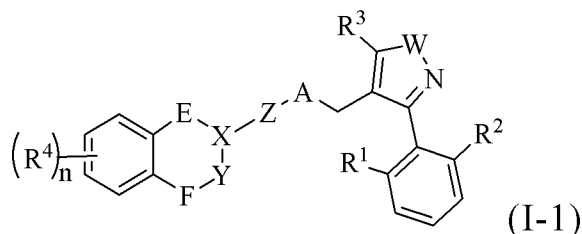
W 选自 NH、O 或 S; A 选自 NH、O 或 S;

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；

20 Q 选自氰基、氨基、羧基、羰基、硝基、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲基或三氟甲氧基;

n 选自 1。

方案 8、如方案 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其  
25 立体异构体，具有下式(I-1)的结构：



其中，

$R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、  
5  $C_{1-4}$  烷基硫基、 $C_{1-4}$  烷基羰基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  选自氰基，任选被一个或多个取代基 P 取代的  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元环烷基  $C_{1-4}$  烷基；

P 选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷  
10 氧基；

$R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基、羟基  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、羧基  $C_{1-4}$  烷基、氨基  $C_{1-4}$  烷基、氨基羰基  $C_{1-4}$  烷基、羟基  $C_{1-4}$  烷氧基、卤代  $C_{1-4}$  烷氧基、  
15 羧基  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{1-4}$  烷基羰基、 $C_{1-4}$  烷基羰基氨基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰氨基羰基、 $C_{1-4}$  烷基氨基磺酰基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基或 5-6 元杂芳基；

W 选自  $CH_2$ 、NH、O、S、SO 或  $SO_2$ ；

A 选自 NH、O 或 S；

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基或 5-6 元杂芳  
20 基；

Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷  
氧基；

E 选自  $CH_2$ 、NH、O 或 CO；

F 选自不存在、 $CH_2$ 、NH 或 O；

X 选自 CH 或 N；

Y 选自  $CH_2$ 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 0-3 的整数。

方案 9、如方案 8 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，

5 其中，

$R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、氟原子、氯原子、溴原子、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、甲基氨基、乙酰基、三氟甲基、三氟乙基或三氟甲氧基；

10  $R^3$  选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基或环己基甲基；

15  $R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟基甲基、羟基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙炔基、甲氨基、乙氨基、乙酰基、乙酰氨基、甲磺酰基、甲基磺酰胺基羰基、乙基磺酰胺基羰基、二甲氨基、吡唑、咪唑、恶唑、异恶唑、恶二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

20 W 选自  $CH_2$ 、NH、O 或 S；A 选自 NH、O 或 S；

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基或 5-6 元杂芳基；

25 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

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

X 选自 CH 或 N；Y 选自  $CH_2$ 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 1 或 2。

30 方案 10、如方案 9 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，

$R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基氨基、乙酰基、三氟甲基或三氟甲氧基；

5  $R^3$  选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或环丁基甲基；

10  $R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、羟基甲基、羟基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙酰基、乙酰氨基、甲基磺酰氨基羰基、乙基磺酰氨基羰基、恶二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 选自 NH、O 或 S；A 选自 NH、O 或 S；

15 Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基或吡啶基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

E 选自  $CH_2$ 、NH、O 或 CO；F 选自  $CH_2$ 、NH 或 O；

X 选自 CH 或 N；Y 选自  $CH_2$ 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

20 n 选自 1 或 2。

方案 11、如方案 10 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：

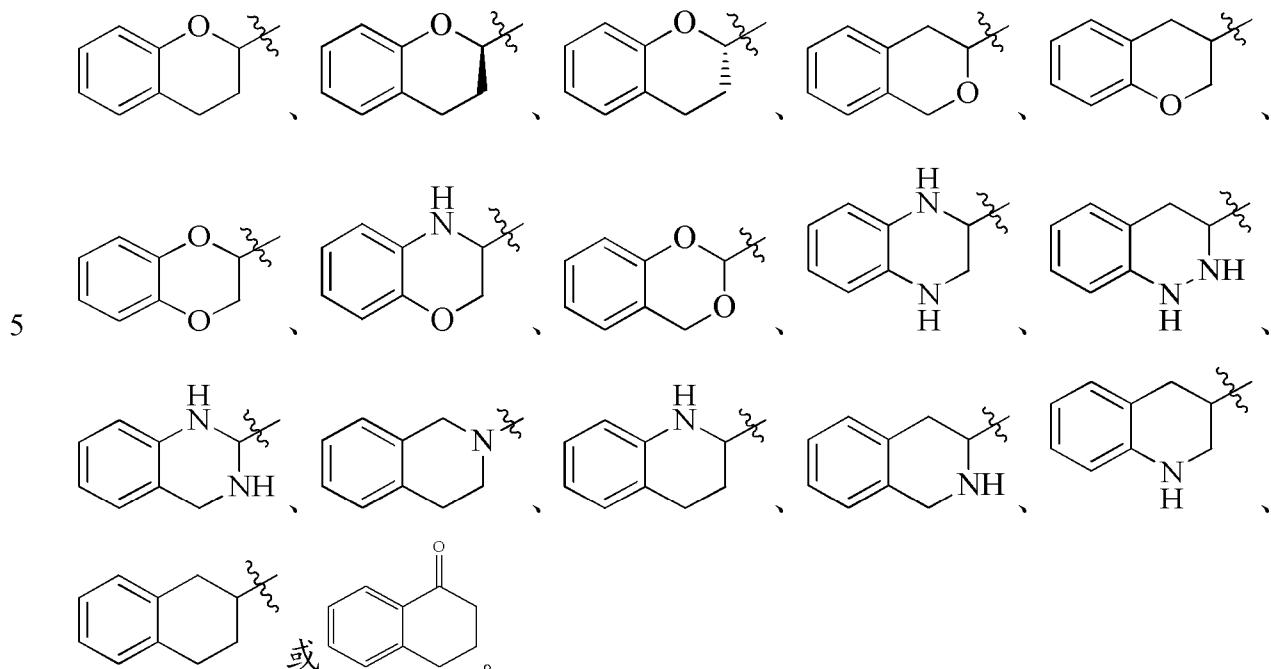
25 苯并二氢吡喃基、苯并 1,4-二氧杂环己烯基、苯并 1,3-二氧杂环己烯基、苯并四氢吡啶基、苯并二氢噁嗪基、苯并四氢吡嗪基、1,2,3,4-四氢喹唑啉基、1,2,3,4-四氢噌啉基、四氢茶基、四氢茶酮。

方案 12、如方案 11 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

30 其中，Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$

烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：



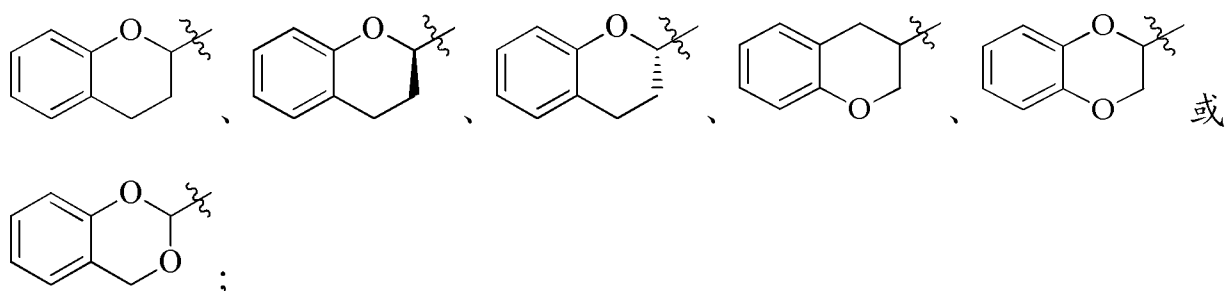
方案 13、如方案 12 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

10 其中，W 选自 O；

A 选自 O；

15 Z 选自被 1-2 个取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、二甲氨基、三氟甲基或三氟甲氧基；

E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：



n 选自 1。

方案 14、如方案 9 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，

5  $R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基氨基、乙酰基、三氟甲基或三氟甲氧基；

$R^3$  选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或环丁基甲基；

10  $R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、羟基甲基、羟基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙酰基、乙酰氨基、甲基磺酰胺基羰基、乙基磺酰胺基羰基、恶二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 选自 NH、O 或 S；A 选自 NH、O 或 S；

15 Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基或吡啶基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

E 选自  $CH_2$ 、NH 或 O；F 选自不存在；

20 X 选自 CH 或 N；Y 选自  $CH_2$  或 O；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 1 或 2。

方案 15、如方案 14 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中, E、X、Y 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构:

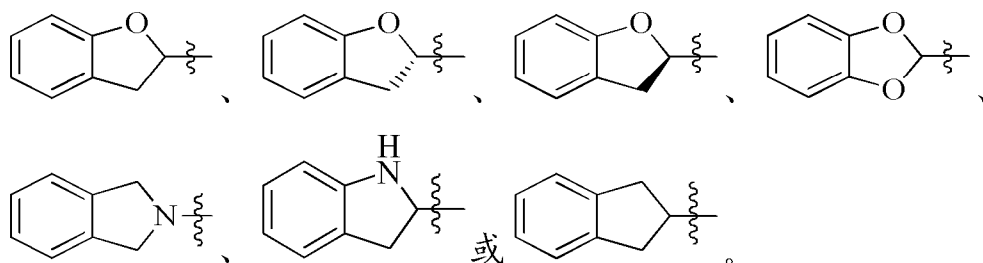
苯并二氢吡咯基、苯并二氢呋喃基、苯并 1,3-二氧杂环戊烯基或二氢茚基。

5 方案 16、如方案 15 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体:

其中, W 选自 O; A 选自 O;

10 Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基, 所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基;

E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构:



15 方案 17、如方案 9 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体:

其中,

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基;

20 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲基或三氟甲氧基;

E 选自 CH<sub>2</sub>、O 或 CO; F 选自不存在、CH<sub>2</sub> 或 O;

X 选自 CH 或 N; Y 选自 CH<sub>2</sub>;

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键;

n 选自 1 或 2。

25 方案 18、如方案 17 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体:

其中, E 选自 O 或 CH<sub>2</sub>; F 选自不存在、CH<sub>2</sub> 或 O;

X 选自 CH; Y 选自 CH<sub>2</sub>;

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键;

n 选自 1。

方案 19、如方案 18 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，E 选自 O；F 选自不存在或 CH<sub>2</sub>；

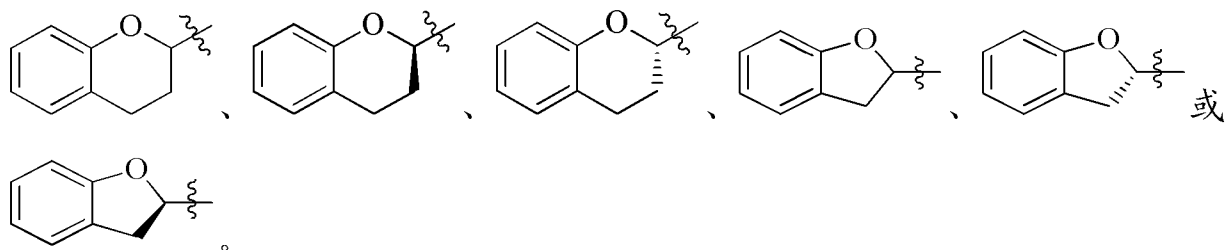
5 X 选自 CH；Y 选自 CH<sub>2</sub>；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 1。

方案 20、如方案 19 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

10 其中，E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：



15 方案 21、如方案 17 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，E 选自 CH<sub>2</sub>；F 选自不存在或 CH<sub>2</sub>；

X 选自 N；Y 选自 CH<sub>2</sub>；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 1。

20 方案 22、如方案 17 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，E、X、Y、F 分别独立地选自 CH<sub>2</sub>；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 1。

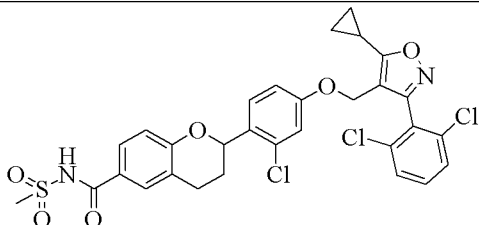
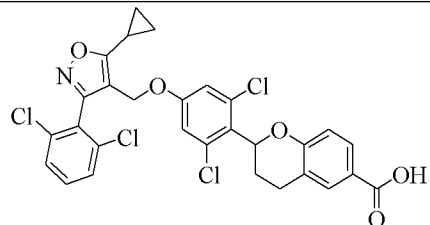
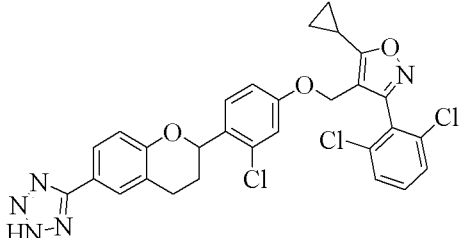
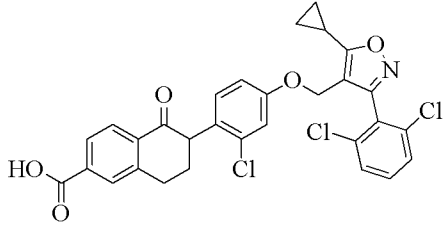
25 上述方案之间的基团可以任意组合，所得到的技术方案均记载于本文中。

### 本发明的部分化合物

| 编号 | 结构式 | 编号 | 结构式 |
|----|-----|----|-----|
|----|-----|----|-----|

| 编号 | 结构式 | 编号 | 结构式 |
|----|-----|----|-----|
| 1  |     |    |     |
| 2  |     |    |     |
| 3  |     | 9  |     |
| 4  |     | 10 |     |
| 5  |     | 11 |     |
| 6  |     | 12 |     |
| 7  |     | 13 |     |

| 编号 | 结构式 | 编号 | 结构式 |
|----|-----|----|-----|
| 8  |     | 14 |     |
| 15 |     | 22 |     |
| 16 |     | 23 |     |
| 17 |     | 24 |     |
| 18 |     | 25 |     |
| 19 |     | 26 |     |

| 编号 | 结构式                                                                               | 编号 | 结构式                                                                                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 |  | 27 |  |
| 21 |  | 28 |  |

## 发明详述

本发明所述的“卤素原子”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子等。

- 5 本发明所述的“C<sub>1-6</sub> 烷基”表示直链或支链的含有 1-6 个碳原子的烷基，包括例如“C<sub>1-4</sub> 烷基”、“C<sub>1-3</sub> 烷基”等，具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、正己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、
- 10 3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、或 1,2-二甲基丙基等。

- 本发明所述的“C<sub>1-4</sub> 烷基”表示直链或支链的含有 1-4 个碳原子的烷基，包括例如“C<sub>1-4</sub> 烷基”、“C<sub>1-3</sub> 烷基”等，具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、或
- 15 1,1-二甲基乙基等。

- 本发明所述的“C<sub>2-8</sub> 烯基”是指含有至少一个双键的碳原子数为 2-8 的直链或支链的烯基，包括例如“C<sub>2-6</sub> 烯基”、“C<sub>2-4</sub> 烯基”、“C<sub>2-3</sub> 烯基”等，具体实例包括但不限于：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、
- 20 3-戊烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-甲基-1-

戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、1,3-丁二烯基、2,4-戊二烯基、1,4-己二烯基、2,4-己二烯基、1,5-庚二烯基、2,5-庚二烯基、或 2,6-辛二烯基等。

本发明所述的“C<sub>2-8</sub> 炔基”是指含有三键的碳原子数为 2-8 的直链或支链的炔基，其中包括例如“C<sub>2-6</sub> 炔基”、“C<sub>2-4</sub> 炔基”、“C<sub>2-3</sub> 炔基”等，具体实例包括但不限于：乙炔基、1-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、2-己炔基、3-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-甲基-2-己炔基、5-甲基-2-己炔基、2-甲基-3-己炔基、5-甲基-3-己炔基、2-甲基-4-己炔基、4-甲基-5-己炔基、2-辛炔基、3-辛炔基、4-辛炔基、4-甲基-2-庚炔基、5-甲基-3-庚炔基、6-甲基-3-庚炔基、2-甲基-4-庚炔基、2-甲基-5-庚炔基、或 3-甲基-6-庚炔基等。

本发明所述的“C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氨基羰基”，是指以 C<sub>1-6</sub> 烷基-O-、C<sub>1-6</sub> 烷基-NH-、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>-N-、C<sub>1-6</sub> 烷基-S-、C<sub>1-6</sub> 烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub> 烷基-C(O)-O-、C<sub>1-6</sub> 烷基-SO<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub> 烷基-NH-SO<sub>2</sub>-、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>-N-SO<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub> 烷基-SO<sub>2</sub>-NH-、C<sub>1-6</sub> 烷基-SO<sub>2</sub>-O-、C<sub>1-6</sub> 烷基-SO<sub>2</sub>-NH-C(O)-方式形成的基团，其中“C<sub>1-6</sub> 烷基”的定义如前文所述。

本发明所述的“C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰氨基羰基”，是指以 C<sub>1-4</sub> 烷基-O-、C<sub>1-4</sub> 烷基-NH-、(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>-N-、C<sub>1-4</sub> 烷基-S-、C<sub>1-4</sub> 烷基-C(O)-、C<sub>1-4</sub> 烷基-C(O)-O-、C<sub>1-4</sub> 烷基-SO<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub> 烷基-NH-SO<sub>2</sub>-、(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>-N-SO<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub> 烷基

-SO<sub>2</sub>-NH-、C<sub>1-4</sub>烷基-SO<sub>2</sub>-O-、C<sub>1-4</sub>烷基-SO<sub>2</sub>-NH-C(O)-方式形成的基团，其中“C<sub>1-4</sub>烷基”的定义如前文所述。

5 本发明所述的“卤代 C<sub>1-6</sub>烷基、羟基 C<sub>1-6</sub>烷基、羧基 C<sub>1-6</sub>烷基、氨基 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基 C<sub>1-6</sub>烷基、卤代 C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基 C<sub>1-6</sub>烷氧基、羧基 C<sub>1-6</sub>烷氧基、羧基氧基 C<sub>1-6</sub>烷基、羧基氨基 C<sub>1-6</sub>烷基、氨基羧基 C<sub>1-6</sub>烷基”，是指一至多个，例如 1~4 个、1~3 个、1~2 个卤素原子、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羧基、羧基氧基、羧基氨基、氨基羧基分别取代 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基中的氢原子所形成的基团。

10 本发明所述的“卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、羟基 C<sub>1-4</sub>烷基、羧基 C<sub>1-4</sub>烷基、氨基 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、羟基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基氧基 C<sub>1-4</sub>烷基、羧基氨基 C<sub>1-4</sub>烷基、氨基羧基 C<sub>1-4</sub>烷基”，是指一至多个，例如 1~4 个、1~3 个、1~2 个卤素原子、羟基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基、羧基氧基、羧基氨基、氨基羧基分别取代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基中的氢原子所形成的基团。

15 本发明所述的“3-8 元环烷基 C<sub>1-6</sub>烷基、3-8 元杂环基 C<sub>1-6</sub>烷基”，是指 3-8 元环烷基、3-8 元杂环基”取代 C<sub>1-6</sub>烷基中的氢原子所形成的基团。

20 本发明所述的“3-6 元环烷基 C<sub>1-4</sub>烷基、3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub>烷基”，是指 3-6 元环烷基、3-6 元杂环基”取代 C<sub>1-4</sub>烷基中的氢原子所形成的基团。

本发明所述“芳基”是指芳香族环，例如苯基、萘基、蒽基等。

25 本发明所述“5-8 元杂芳基”是指含有至少一个杂原子的不饱和的环原子数为 5~8 个的环状基团，所述的杂原子有氮、氧和硫等，同时包括碳原子、氮原子和硫原子被氧代的情况。包括例如“5-7 元杂芳基”、“5-6 元杂芳基”、“7-8 元杂芳基”，具体可以为“含 1~3 个 O、S 和/或 N 的 5-8 元杂芳基”、“含 1~2 个 O、S 和/或 N 的 5-8 元杂芳基”、“含 2~3 个 O、S 和/或 N 的 5-8 元杂芳基”、“含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元杂芳基”、“含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的 6 元杂芳基”。  
具体实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、2-吡啶酮、4-吡啶酮、嘧啶基、

30

哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、或 1,2,4,5-四嗪基等。

“3-8 元环烷基”，是指 3-8 个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的部分饱和或饱和的单环环状烷基，包括例如“3-6 元环烷基”、

“4-7 元环烷基”、“4-6 元环烷基”、“5-6 元环烷基”等。具体可以

5 为“3-8 元饱和环烷基”、“3-8 元部分饱和环烷基”、“5-6 元饱和环烷基”、“5-6 元部分饱和环烷基”。3-8 元饱和环烷基包括但不限于：

环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、甲基环丙烷基、二甲基环丙烷基、甲基环丁烷基、二甲基环丁烷基、甲基环戊烷基、二甲基环戊烷基、甲基环己烷基、二甲基环己烷基等；

10 3-8 元部分饱和环烷基包括但不限于：环戊烯基、1,3-环戊二烯基、环己烯基、1,4-环己二烯基、环庚烯基、1,4-环庚二烯基、或环辛烯基。

“3-8 元杂环基”是指含有 3-8 个环原子、且含有至少一个杂原子（例如 1、2、3、4 或 5 个杂原子）的饱和或部分饱和的单环杂环化合物除去一个氢原子得到的基团。包括例如“3-7 元杂环基”、“3-6 元

15 杂环基”、“3-5 元杂环基”、“4-7 元杂环基”、“4-6 元杂环基”、“5-6 元杂环基”、6-7 元杂环基”、“6-8 元杂环基”等。具体可以为：

“含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的 3-8 元杂环基”、“含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的 3-8 元饱和杂环基”、“5-6 元饱和杂环基”、“含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元杂环基”、“含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的

20 的 5-6 元饱和杂环基”。3-8 元部分饱和单杂环基，是指含有双键、杂原子的环状基团。3-8 元饱和单杂环基，是指全部为饱和键的含有杂原子的环状基团。实例包括但不限于：

氮杂环丙烷基、2H-氮杂环丙烷基、二氮杂环丙烷基、3H-二氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环

25 己二烯基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、4,5-二氢咪唑基、吡唑烷基、4,5-二氢吡唑基、2,5-二氢噻吩基、四氢噻吩基、

4,5-二氢噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢噁唑基、4,5-二氢异噁唑基、2,3-二氢异噁唑基、2H-1,2-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,3-

噻嗪基、6H-1,3-噻嗪基、2H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、3,4-二氢-2H-吡喃基、2,5-二氢噻吩基、3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,2,3,4-四氢吡啶基、或 2,3,4,5-四氢吡啶基等。

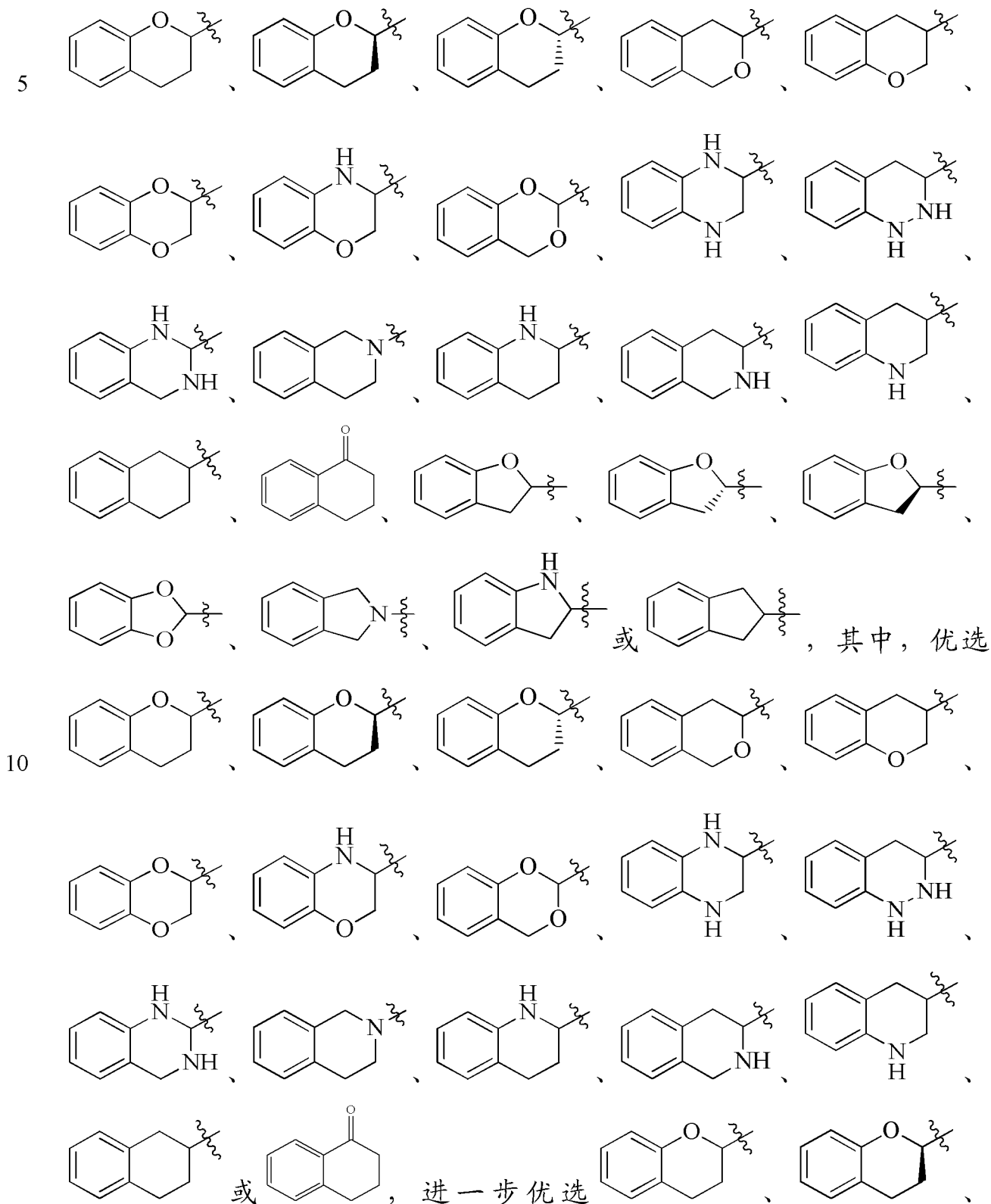
本发明所述的“杂原子”是指 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 等，优选 N、

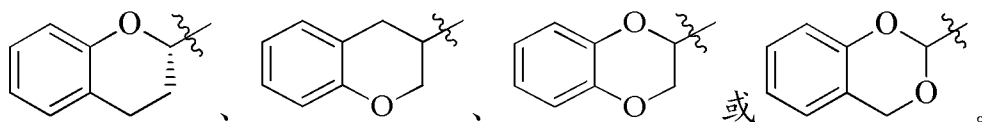
O、S。

本发明所述的“部分饱和”是指环部分包括至少一个双键或三键。

本发明所述的“F选自不存在”，是指Y直接与苯基连接。

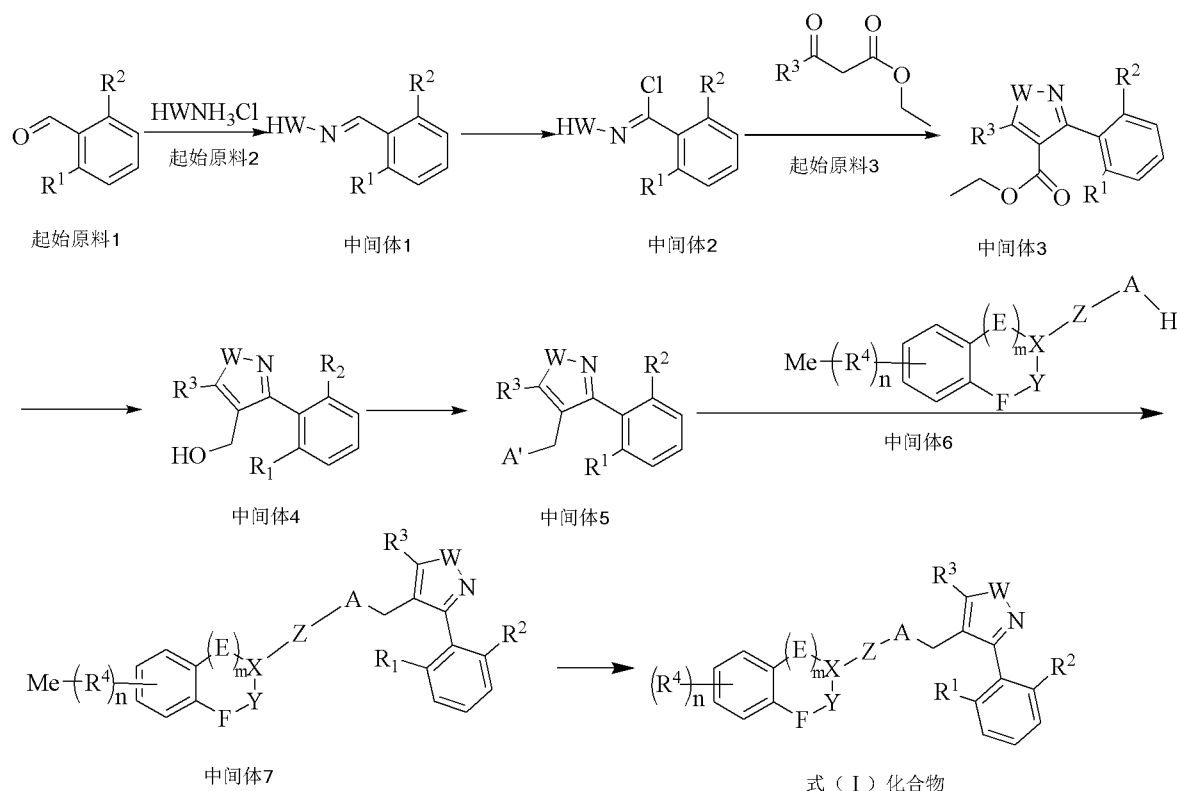
E、X、Y、F共同构成的环状基团与苯环可以一起形成以下的结构：





另外，本发明还提供上述通式 (I) 表示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体的制备方法。

具体而言，所述制备方法，其包括但不限于下述工艺路线（其中，  
 5 各缩写所代表的定义如下：DCM：二氯甲烷；DMF：N,N 二甲基甲酰胺；DMSO：二甲基亚砷；EA：乙酸乙酯；MeOH：甲醇；NBS：*N*-溴代丁二酰亚胺；NCS：*N*-氯代丁二酰亚胺；PE：石油醚；THF：四氢呋喃；DIBAL-H：二异丁基氢化铝；Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>：[1,1'-双（二苯基磷）二茂铁]二氯化钯）；PPTS：对甲苯磺酸吡啶盐；DHP：3,4-二氢吡喃；TFAA：三氟乙酸酐；LiHMDS：二(三甲基硅基)氨基锂；TBSCl：叔丁基二甲基氯硅烷；TBAF：四丁基氟化铵三水合物；DEAD：偶氮二甲酸二乙酯）：  
 10



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

具体的示例性步骤如下：

#### 1、中间体 1 的制备

将起始原料 1 溶于有机溶剂（例如乙醇等低级醇等）中，分批缓慢加入起始原料 2，加毕，加入碱性溶液（例如 NaOH 溶液等），加热到 60℃-90℃ 反应 5-48 小时。反应完毕，反应液减压除去溶剂，固体用水洗涤，干燥，得中间体 1。

5        2、中间体 2 的制备

将中间体 1 溶于有机溶剂（例如 DMF 等）中，分批缓慢加入亲电取代试剂（例如 N-氯代丁二酰亚胺等），加完后，搅拌 0.2-5 小时，将反应液倒入水中。用有机溶剂（例如乙酸乙酯等）萃取，有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤，干燥，除去溶剂得中间体 2。

10       3、中间体 3 的制备

将中间体 2 溶于有机溶剂（例如三乙胺等）中，加入起始原料 3，反应 5-20 小时。反应完毕，减压脱除溶剂，柱色谱分离(例如 PE:EA=10:1)得中间体 3。

4、中间体 4 的制备

15       将中间体 3 溶于有机溶剂（例如四氢呋喃等）中，冰浴冷却，加入二异丁基氢化铝(DIBAL-H)的甲苯溶液，加入完毕升温至 20-30℃ 反应 5-20 小时，反应完毕，冰浴，加入饱和的卤化剂（例如氯化铵溶液等）淬灭反应，用有机溶剂（例如乙酸乙酯等）萃取，有机相用饱和的卤化剂（例如氯化铵溶液和氯化钠溶液等）洗涤，干燥，除去溶  
20       剂得中间体 4。

5、中间体 5 的制备

将中间体 4 溶于有机溶剂（例如二氯甲烷等）中，加入三乙胺，然后加入卤化物（例如三氯化磷，三溴化磷等），20-40℃ 反应 0.5-5 小时。反应完毕后除去溶剂，柱色谱分离(例如 PE:EA=10:1)得中间体  
25       5。

6、中间体 6 的制备

制备或购买中间体 6。

7、中间体 7 的制备

30       将中间体 6 溶于有机溶剂（例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、甲苯等）中，加碱性试剂（例如碳酸钾、碳酸铯、碘化钠等）和中间体 5，在 0-100℃ 搅拌（0.5-24 小时）。加入有机溶剂（例如乙酸乙酯等）稀释，用饱和的卤化剂（例如氯化钠溶液等）或水洗，干燥，浓缩，

经硅胶柱层析（例如乙酸乙酯：石油醚=1:1-10，二氯甲烷：甲醇=15:1）纯化得中间体 7。

#### 8、式 (I) 化合物的制备

将中间体 7 溶于有机溶剂（例如甲醇/水，四氢呋喃，甲醇，四氢呋喃/甲醇，甲醇/四氢呋喃/水等）中，加入碱性化合物（例如一水合氢氧化锂，氢氧化钠等），15-60 °C 搅拌 8-72 小时。反应液加入水稀释，酸性溶液（例如柠檬酸，盐酸等）调节 pH 值至 2-7，加入有机溶剂（例如乙酸乙酯等），分液，有机相用饱和的卤化剂（例如氯化钠溶液等）洗，干燥，浓缩，经纯化（纯化方式优选为：制备高效液相色谱，硅胶柱层析等）得式 (I) 化合物。

本发明式 (I) 所示化合物的“药学上可接受的盐”是指式 (I) 化合物中存在的酸性官能团与适当的无机或者有机阳离子（碱）形成的盐，包括与碱金属或碱土金属形成的盐、铵盐，以及与含氮有机碱形成的盐；以及式 (I) 化合物中存在的碱性官能团（例如-NH<sub>2</sub> 等）与适当的无机或者有机阴离子（酸）形成的盐，包括与无机酸、与有机羧酸。

本发明式 (I) 所示化合物的“酯”是指，当式 (I) 化合物存在羧基时，可以与醇发生酯化反应而形成的酯，当式 (I) 化合物存在羟基时，可以与有机酸、无机酸、有机酸盐等发生酯化反应而形成的酯。酯在酸或者碱存在的条件下，可以发生水解反应生成相应的酸或醇。

本发明化合物的“立体异构”分为构象和构型异构，而构型异构还分为顺反异构和旋光异构。构象异构是指具有一定构型的有机物分子由于碳、碳单键的旋转或扭曲而使得分子各原子或原子团在空间产生不同的排列方式的一种立体异构现象，常见的有烷烃和环烷烃类化合物的结构，如环己烷结构中出现的椅式构象和船式构象。“立体异构体”，指当本发明化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物有不对称中心，这类不对称中心各自会独立地产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明所述的化合物若含有烯烃双键，除非特别说明，本发明包括顺式异构体和反式异构体。本发明所述的化合物可以以互变异构体形式存在，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。

本发明还提供一种药物组合物，其含有上述式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及他们的立体异构体。特别是，本发明提供一种用于治疗和/或预防 FXR 介导的疾病的药物组合物，其含有上述式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及他们的立体异构体。

本发明进一步提供包括上述式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及他们的立体异构体与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物制剂，其可以制成药学上可接受的任一剂型。以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服给药时，可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配制注射剂时，可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，可制成栓剂等。用于经肺给药时，可制成吸入剂或喷雾剂等。

本发明还提供了本发明式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体在制备用于治疗和/或预防 FXR 介导的疾病及相关疾病的药物中的应用。所述的疾病包括：(1)慢性肝内或一些形式的肝外胆汁郁积病症，或慢性胆汁郁积病症或急性肝内胆汁郁积病症导致的肝纤维化，肝硬化，肝的梗阻性或慢性炎性紊乱，脂肪肝及其并发症，与酒精有关的脂肪肝及其并发症，急性肝衰竭，胆石病，和/或炎性肠道疾病，原发性胆汁性肝硬化；由于强迫脂质，特别是甘油三酯蓄积，然后促进肝纤维化激活导致的慢性脂肪性和纤维性变性引起的病症和疾病，如非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎；脂质或脂蛋白紊乱，如动脉粥样硬化、血脂异常、血栓。(2)I型或II型糖尿病的临床并发症，包括糖尿病性肾病、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病、及其临床显性长期糖尿病的其他观察到的结果。

(3)非恶性过度增殖性疾病或过度增殖性疾病，选自：肝细胞癌、结肠腺瘤和息肉病、结肠腺癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌和其他形式的胃肠道和肝脏肿瘤性疾病。(4)血脂代谢异常性疾病包括动脉粥样硬

化、胆汁酸紊乱、良性肝内胆汁淤积、进行性家族性肝内胆汁淤积、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、胆固醇结石、血脂异常、纤维化相关疾病、慢性肝炎、非病毒性肝炎、炎症性肠病、肠道菌群失调、肝脏移植、脂肪肝、肝硬化、肝炎、肝脏衰竭、胆汁郁积、胆石病、非酒精性脂肪性肝病、酒精性脂肪性肝病、糖尿病、心肌梗塞、中风、血栓、癌症等。

本发明还提供治疗和/或预防 FXR 介导的疾病的方法，包括将上述式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体给予需要此治疗的哺乳动物的步骤。

#### 10 本发明化合物具有以下优点：

(1) 本发明式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体具有优异的 FXR 受体激动活性，能被安全的用于治疗 and /或预防非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、脂质代谢紊乱、糖尿病并发症及恶性肿瘤等相关疾病；

(2) 本发明式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体显示出良好的生物稳定性，作用更持久，生物利用度高；

(3) 本发明式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体显示出较低的毒性，耐药性好，安全性高。

以下通过生物学实验进一步阐述本发明化合物有益效果，但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

#### 20 实验例 1：本发明化合物体外生化分析

(1) 测试物：本发明化合物，其化学名称和制备方法见各个化合物的制备实施例。

#### (2) 实验方法：

25 检测化合物溶解在 100 % DMSO 中，稀释 1000 倍后，取 160 nL，然后加入 3.84 $\mu$ L 检测缓冲液；Target/Antibody 混合物，稀释 2 倍后，再加入 8 $\mu$ L 溶液；加入 4.0  $\mu$ L 稀释 4 倍的共激活肽；在室温孵育 60 分钟；孵育后在荧光酶标仪检测并分析数据。

#### (3) 实验结果和结论：

30 表 1 本发明化合物的生化分析

| 测试物       | 化合物 1 | 化合物 2 | 化合物 4 | 化合物 5 | 化合物 6 | 化合物 7 | 化合物 9 |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| EC50 (nM) | 134   | 26.4  | 245   | 181   | 41.8  | 108   | 48.3  |

由表 1 可见, 本发明化合物对 FXR 均有不同程度的激动作用, 对于治疗非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、脂质代谢紊乱、糖尿病并发症及恶性肿瘤等相关疾病具有重要的意义, 尤其是化合物 1, 化合物 2, 化合物 4, 化合物 5, 化合物 6, 化合物 7, 化合物 9。

### 5      **实验例 2: 本发明化合物体外细胞水平的检测**

(1) 测试物: 本发明化合物, 其化学名称和制备方法见各个化合物的制备实施例。

(2) 实验方法:

本实验用的是聚苯乙烯-TC 处理的微孔反应板(康宁 Cat. #3712)。

10      1000 × 化合物 40 nL 和 4 μL 的分析介质一起添加到实验板上; 在分析介质中加入 32 μL 的细胞稀释到合适的细胞密度后加入到实验板上; 将 4 μL 分析介质加入到所有孔中最终的分析体积是 40 μL; 将实验板放在 37 °C/5% CO<sub>2</sub> 加湿的培养箱中孵育 16-24 h; 之后在实验板上加入 8 μL 底物; 实验板在室温孵育 2 h, 避光; 孵育后在荧光酶标仪  
15      检测(Tecan Safire<sup>2</sup>)并分析数据。

(3) 实验结果和结论:

表 2. 本发明化合物的 FXR 激动活性

| 测试物   | FXR 激动活性 EC50 (nM)  |
|-------|---------------------|
|       | UAS-bla HEK 293T 细胞 |
| 化合物 2 | 5.72                |
| 化合物 4 | 261                 |
| 化合物 9 | 15.2                |

由表 2 可见, 本发明化合物对 UAS-bla HEK 293T 细胞均有不同程度的激动作用, 对于治疗非酒精性脂肪肝、原发性胆汁性肝硬化、脂质代谢紊乱、糖尿病并发症及恶性肿瘤等相关疾病具有重要的意义,  
20      尤其是化合物 2、化合物 4 和化合物 9。

### **实验例 3: 本发明化合物对 HepG2 细胞和人源肝细胞 BSEP, CYP7A1 和 SHP mRNA 相对表达量的影响**

(1) 测试物: 本发明化合物, 其化学名称和制备方法见各个化合物的制备实施例。  
25      的制备实施例。

PBS 代表磷酸盐缓冲液。

对照药: PX-104, 具体结构见背景技术; PX-102, 为 PX-104 的消

旋体。

(2) 实验方法:

① 铺细胞, 加化合物和收集细胞

使用胰酶消化、收集细胞, 测定细胞浓度; 根据计数结果, 重悬  
5 细胞至  $7.5 \times 10^5$  cell/mL 密度; 6 孔细胞培养板, 每孔接种 2 mL 细胞; 将  
培养板至于培养箱中, 于  $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  条件培养 24 小时。

使用 DMSO 稀释待测化合物至 12150, 4050, 1350, 450, 150,  
50, 16.67, 5.56 以及  $1.85 \mu\text{M}$ ; 取上一步稀释得到的储液  $5 \mu\text{L}$  分别加  
到 5 mL 培养基中。得到的工作液浓度分别为 12150, 4050, 1350, 450,  
10 150, 50, 16.67, 5.56,  $1.85 \text{ nM}$ 。对照组培养基使用等体积的 DMSO  
代替储液配制; 从培养箱中取出细胞培养板, 移除培养基, 加入工作  
液和对照培养基; 将培养板放回培养箱, 于  $37^{\circ}\text{C}$ , 5 %  $\text{CO}_2$  条件培养  
24 小时。

处理 24 小时后, 从培养箱中取出细胞培养板, 移除培养基, 用预  
15 冷 ( $4^{\circ}\text{C}$ ) 的 PBS 润洗细胞 3 次; 每孔加入  $200 \mu\text{L}$  胰酶 (预热至  $37^{\circ}\text{C}$ ),  
轻轻晃动使得胰酶均匀覆盖板底。将培养板放回培养箱温育直至细胞  
脱离板底。加入 1 mL 培养基终止消化。用移液器轻轻吹打几次后, 将  
孔中所有物质吸入到 1.5 mL 的 RNase-free 的离心管中,  $200 \times g$  离心 5  
分钟; 移除上清, 收集细胞样品。

20 ② 从细胞样品中提取和纯化 RNA

细胞裂解: 准备新鲜的 RNA 裂解液 (1 mL 裂解液加  $10 \mu\text{L}$  2-巯基  
乙醇); 向细胞样品加入  $600 \mu\text{L}$  裂解液; 剧烈涡旋 1-2 分钟, 使细胞  
完全裂解; 将细胞裂解液于  $12,000 \times g$  离心 5 分钟; 取上清转移至  
RNase-free 的 1.5 mL 离心管中。

25 RNA 提取纯化: 添加等量的 70 % 的乙醇到细胞裂解液中; 剧烈震  
荡离心管, 充分混合, 尽量分散加入乙醇后可能形成的微粒沉淀; 将  
吸附柱置于收集管上, 转移混合物至吸附柱中。每次最多转移  $700 \mu\text{L}$ ;  
室温  $12,000 \times g$  离心 15 秒。弃掉收集管中的溶液, 并将吸附柱重新放  
置于收集管上; 将剩余的混合物全部转移到吸附柱中。加  $700 \mu\text{L}$  洗脱  
30 液 I 至吸附柱中; 室温  $12,000 \times g$  离心 15 秒。将吸附柱放置于新的收  
集管上; 加  $500 \mu\text{L}$  洗脱液 II 到吸附柱中; 室温  $12,000 \times g$  离心 15 秒。  
弃掉收集管中的溶液, 并将吸附柱重新放置于收集管上; 加  $500 \mu\text{L}$  洗

脱液 II 到吸附柱中；室温  $12,000 \times g$  离心 1-2 分钟，将吸附柱放置于 RNA 收集管上；加入 50  $\mu\text{L}$  RNase-free 水至吸附柱的中心位置，室温孵育 1 分钟；室温  $14,000 \times g$  离心 2 分钟，将 RNA 洗脱至收集管中。

测量提取的 RNA 的浓度和质量。RNA 存储于  $-80^\circ\text{C}$ 。

#### 5 ③RNA 逆转录为 cDNA

将第二步骤中提取的 RNA 在  $70^\circ\text{C}$  孵育 5 分钟使 RNA 变性。处理后将样品置于冰上；

使用 RNase-free 水稀释 RNA 样品至 200 ng/ $\mu\text{L}$ ；按照下表配制 10  $\mu\text{L}$  的逆转录溶液，并和 10  $\mu\text{L}$  变性 RNA 混合。逆转录反应中 RNA 的总量为 2  $\mu\text{g}$ 。实验过程中，所有试剂均放置于冰上。

| 试剂                                | 体积( $\mu\text{L}$ ) |
|-----------------------------------|---------------------|
| 10 $\times$ RT Buffer             | 2                   |
| 25 $\times$ dNTP Mix              | 0.8                 |
| 10 $\times$ RT Random Primer      | 2                   |
| MultiScribe Reverse Transcriptase | 1                   |
| Total RNA                         | 10                  |
| H <sub>2</sub> O                  | 4.2                 |
| 总体积                               | 20                  |

逆转录在 G-Storm GS1 thermal cycler PCR 热循环仪上进行。逆转录过程设置如下： $25^\circ\text{C}$  10 分钟 $\rightarrow 37^\circ\text{C}$  120 分钟 $\rightarrow 85^\circ\text{C}$  5 分钟 $\rightarrow 4^\circ\text{C}$   $\infty$ 。逆转录产物 (cDNA) 存储于  $-20^\circ\text{C}$ 。

#### ④样品 qPCR 实验

15 根据 qPCR 扩增效率，选择合适的 cDNA 浓度进行样品的 qPCR 实验。第三步骤逆转录得到的 cDNA 样品，取 10  $\mu\text{L}$  加 60  $\mu\text{L}$  Rnase-free 水稀释 7 倍。

按照下表准备 80  $\mu\text{L}$  的反应混合物，用移液器取 20  $\mu\text{L}$  到 96 孔 PCR 反应板中，3 个重复（每个反应孔加 7  $\mu\text{L}$  100 ng）cDNA 样品。

| 试剂                                                      | 体积( $\mu\text{L}$ ) |
|---------------------------------------------------------|---------------------|
| 2 $\times$ TaqMan <sup>®</sup> Universal PCR Master Mix | 10                  |
| 60 $\times$ GAPDH TaqMan probe/primer                   | 0.3                 |
| 20 $\times$ CYP7A1/SHP Taqman probe/primers (FAM-MGB)   | 1                   |
| cDNA template                                           | 7                   |
| Nuclease free water                                     | 1.7                 |

总体积

20

qPCR 在 ABI7500 实时定量 PCR 仪上进行, 程序设置如下: 50℃ 2 分钟→95℃ 10 分钟→95℃ 15 秒→60℃ 60 秒, 其中 95℃ 15 秒与 60℃ 60 秒之间设置 40 个循环。

(3) 实验结果和结论:

5 表 3. 不同浓度的 BSEP, SHP, CYP7A1 mRNA 检测结果

| 测试物   | HepG2         |              |                 |
|-------|---------------|--------------|-----------------|
|       | BSEP(EC50 nM) | SHP(EC50 nM) | CYP7A1(IC50 nM) |
| 化合物 1 | 310.1         | 113          | 4.981           |

表 4. 本发明化合物处理的 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 相对表达量的检测结果

|   | 测试物   | PX-102 | 化合物 1 | 化合物 4 |
|---|-------|--------|-------|-------|
| % | 0.3uM | 100    | 93    | 50    |
| % | 10uM  | 100    | —     | 68    |

表 5. 本发明化合物处理的 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 相对表达量的检测结果

|   | 测试物   | PX-102 | 化合物 2 |
|---|-------|--------|-------|
| % | 0.3uM | 100    | 138   |

10 表 6. 本发明化合物处理的 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 相对表达量的检测结果

|   | 测试物  | PX-102 | 化合物 5 |
|---|------|--------|-------|
| % | 10uM | 100    | 83    |

表 7. 本发明化合物处理的 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 相对表达量的检测结果

|   | 测试物   | PX-102 | 化合物 3 | 化合物 6 | 化合物 8 |
|---|-------|--------|-------|-------|-------|
| % | 0.3uM | 100    | —     | 84    | —     |
| % | 10uM  | 100    | 73    | —     | 103   |

15 表 8. 本发明化合物处理的 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 相对表达量的检测结果

|   | 测试物   | PX-104 | 化合物 12 |
|---|-------|--------|--------|
| % | 0.3uM | 100    | 102    |

表 9. 本发明化合物处理的 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 相对表达量的检测结果

|   | 测试物   | PX-104 | 化合物 20 | 化合物 24 |
|---|-------|--------|--------|--------|
| % | 0.3uM | 100    | 155    | —      |
| % | 10uM  | 100    | —      | 85     |

备注: mRNA 的相对表达量 $\%$ =100\*[mRNA (测试物) /mRNA (PX-102 或 PX-104) ]

5 由表 3 可知, 本发明化合物 1 对 BSEP(EC50nM)和 SHP(EC50 nM) 有较好的激动作用, 对 CYP7A1 有较好的抑制作用; 由表 4-表 9 可知, 本发明化合物对 HepG2 细胞中 BSEP mRNA 有较好的表达作用, 对于治疗非酒精性脂肪肝具有重要的意义。

#### 实验例 4: 本发明化合物的 Beagle 犬药代动力学实验

10 **供试品:** 本发明实施例化合物, 自制, 其化学名称和制备方法见各化合物的制备实施例。

本发明实施例化合物供试品溶液制备:

本发明实施例化合物静脉注射 (iv) 给药处方为 5% DMSO+10% PEG400+85% (28% HP- $\beta$ -CD)。

15 28% HP- $\beta$ -CD 的配制: 称取 HP- $\beta$ -CD (羟丙基  $\beta$  环糊精) 2.8 g, 加入少量灭菌注射用水超声溶解, 再用灭菌注射用水定容至 10 ml, 涡旋混匀即得。

称取本发明实施例化合物 18.10 mg, 加入 1.65 ml DMSO, 涡旋溶解, 再加入 3.3 ml PEG400, 涡旋混合, 再加入 28.05 ml 28% HP- $\beta$ -CD, 20 涡旋混匀, 50 °C 保温 20 分钟, 即得浓度为 0.5 mg/mL 静脉注射给药溶液。

本发明实施例化合物口服给药(po)处方为 0.1% 吐温 80+2% HPC。

0.1% 吐温 80+2% HPC 的配制: 称取 HPC (羟丙基纤维素) 2 g, 加入纯化水至 100 ml, 持续搅拌使溶解, 再加入 0.1 ml 吐温 80, 搅拌溶 25 解后, 摇匀, 即得 0.1% 吐温 80+2% HPC 的空白溶媒。

精密称定本发明实施例化合物 35.04 mg, 加入 64 ml 上述溶媒, 组织研磨器研磨 5 分钟使分散均匀, 研磨为细腻均匀的混悬液, 即得浓度为 0.5 mg/mL 灌胃给药混悬溶液。

#### 实验方法

将供试品药液按照下表方法进行给药：

| 供试品        | 动物数量 | 性别 | 给药途径 | 给药剂量<br>(mg/kg) | 给药浓度<br>(mg/ml) | 给药体积<br>(ml/kg) |
|------------|------|----|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 实施例化<br>合物 | 3    | 雄  | iv   | 0.5             | 0.5             | 1               |
|            | 3    | 雄  | po   | 1               | 0.5             | 2               |

采血时间点：

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

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

5 血浆采集：固定动物，每个时间点通过前肢静脉采集 400  $\mu$ l 左右的血液，放置到含有 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝管中，混匀血液样品在 4 °C 条件下 8000 转/分钟离心 6 分钟分离血浆，于 -80 °C 冰箱冻存。

血浆样品分析：

10 血浆样品分析采用蛋白沉淀法：吸取 20  $\mu$ l 血浆，加入 200  $\mu$ l 内标含 Tolbutamide(甲苯磺丁脲) 50 ng/ml 的乙腈溶液)，1000 转/分钟涡旋 10 分钟，4000 转/分钟离心 20 分钟，吸取上清液 100  $\mu$ l，再加入 100  $\mu$ l 水，涡旋混匀，LC-MS/MS 分析。

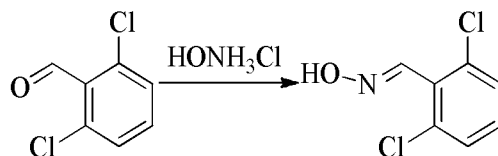
实验结果：

15 本发明实施例化合物暴露量高、半衰期较长，生物利用度在 50% 以上。

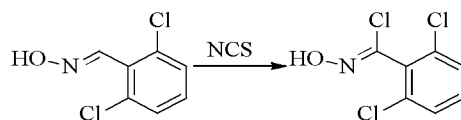
具体实施方式

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

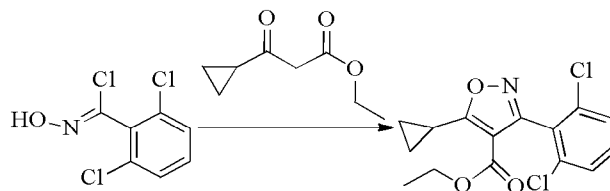
20 制备例 1：(E)-2,6-二氯苯甲醛肟的制备



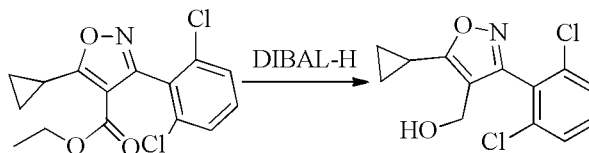
25 将 2, 6-二氯苯甲醛(25 g, 0.14 mol)溶于乙醇(200 mL)中，分批缓慢加入盐酸羟胺(11 g, 0.16 mol)，加入完毕，加入 NaOH 溶液(6.4 g, 0.16 mol，溶于 100 mL 水)，加热到 90 °C 反应 24 小时。反应完毕，反应液减压除去溶剂，固体用水(200 mL)洗涤，干燥，得标题化合物 25.9 g，产率 97 %。

**制备例 2: (Z)-2,6-二氯-N-羟基亚苄基氯的制备**

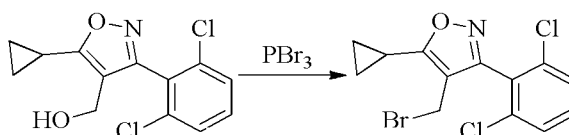
将(E)-2,6-二氯苯甲醛肟(25.9 g, 0.136 mol)溶入到 DMF(300 mL), 分批缓慢加入 N-氯代丁二酰亚胺(18.2 g, 0.136 mol), 加完后, 25 °C 搅拌一小时, 将反应液倒入水(500 mL)中。用乙酸乙酯(500 mL)萃取, 有机相用水(200 mL)和饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得标题化合物 28 g, 粗产物不提纯, 进行下一步。

**制备例 3: 5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-甲酸乙酯的制备**

将(Z)-2,6-二氯-N-羟基亚苄基氯(28 g, 0.125 mol)溶于三乙胺中(100 mL), 加入 3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯(19.5 g, 0.125 mol), 25 °C 反应 12 小时。反应完毕, 减压脱除溶剂, 柱色谱分离(PE: EA= 10: 1)得标题化合物 24.4 g, 两步产率 55.1 %。

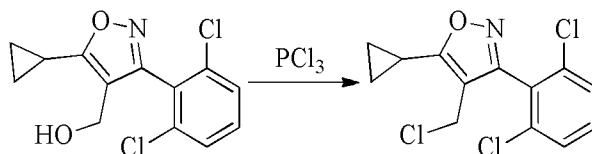
**制备例 4: (5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲醇的制备**

将 5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-甲酸乙酯(20 g, 61.3 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)中, 冰浴冷却, 加入二异丁基氢化铝(DIBAL-H)的甲苯溶液(1.5 mol/L, 123 mL, 0.184 mol), 加入完毕, 升温至 25 °C 反应 12 小时, 反应完毕, 冰浴, 加入饱和氯化铵溶液(200 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(500 mL)萃取, 有机相用饱和氯化铵溶液(200 mL)和饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得标题化合物 16 g, 产率 92.0 %。

**制备例 5-1: 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备**

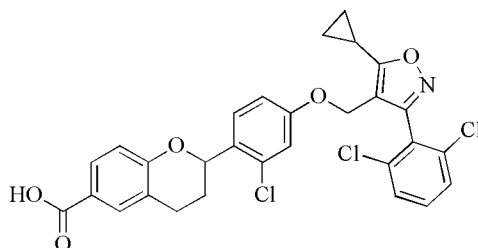
将(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲醇(5.0 g, 17.6 mmol)加入到二氯甲烷(30 mL)中, 加入三乙胺(1.78g, 17.6 mmol), 然后加入三溴化磷(4.77 g, 17.6 mmol), 30 °C 反应 2 小时。反应完毕后除去溶剂, 柱色谱分离(PE:EA=10:1)得标题化合物 4.3 g, 产率 70.4 %。

#### 5 制备例 5-2: 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备

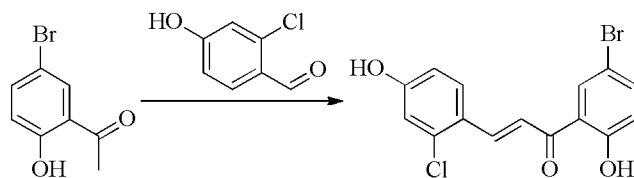


将(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲醇(5.0 g, 17.6 mmol)加入到二氯甲烷(30 mL)中, 加入三乙胺(1.78g, 17.6 mmol), 然后加入三氯化磷(2.42 g, 17.6 mmol), 30 °C 反应 2 小时。反应完毕后除去溶剂, 柱色谱分离(PE: EA=10: 1)得标题化合物 3.60 g, 产率 67.7 %。

#### 10 实施例 1 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备(化合物 1)

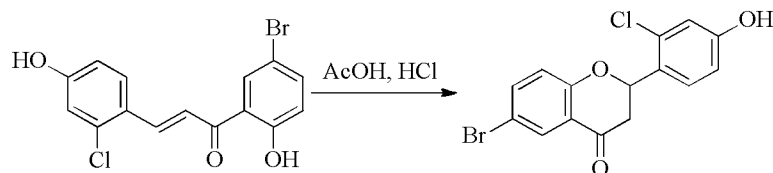


#### 15 (1) (E)-1-(5-溴-2-羟基苯基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙烷-2-烯-1-酮的制备



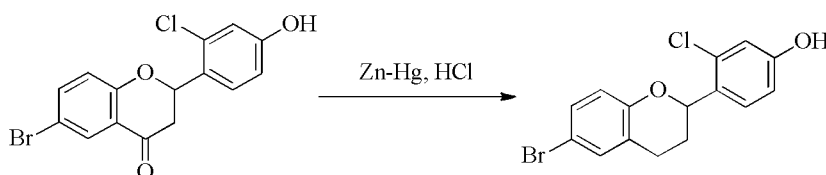
将 1-(5-溴-2-羟基苯基)乙酮(40.7 g, 189.26 mmol)和 2-氯-4-羟基苯甲醛(30 g, 191.61 mmol)溶于乙醇(1000 mL)中, 加入氢氧化钾(42.56 g, 760 mmol)。反应液室温搅拌 24 小时, 加入冰水淬灭(5 L), 用 2 mol/L 盐酸调节 pH 值至 2, 析出固体过滤, 得标题化合物(42 g 粗品)。

#### 20 (2) 6-溴-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的制备



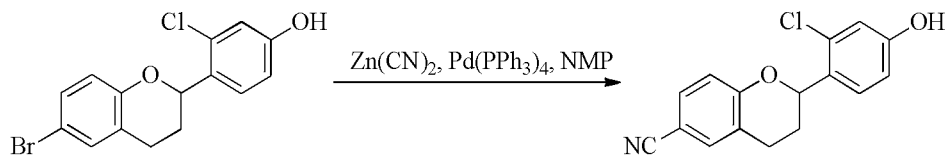
将(E)-1-(5-溴-2-羟基苯基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙烷-2-烯-1-酮(42 g粗品)溶于醋酸(500 mL),加入浓盐酸(100 mL),加热至回流反应4天。冷却至室温,加入乙酸乙酯(2 L)稀释,用饱和氯化钠溶液洗(500 mL × 4),  
5 无水硫酸钠干燥,真空浓缩得标题化合物(34 g 粗品)。

### (3) 4-(6-溴-苯并二氢吡喃-2-基)-3-氯苯酚的制备



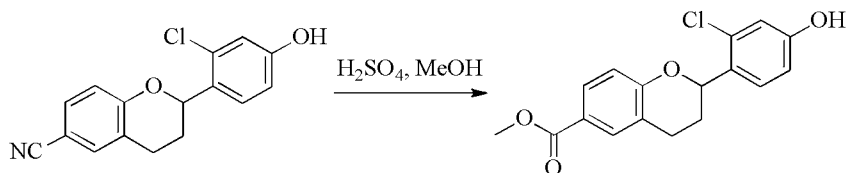
将二氯化汞(39.4 g, 0.1449 mol)溶于5 mol/L 盐酸(500 mL)中,分批加入锌粉(92.7 g, 1.449 mol),控制温度小于20 °C,加完后室温搅拌30  
10 分钟,倒掉液体,固体加入5 mol/L 盐酸(500 mL),室温下搅拌5分钟,倒掉液体。向残余固体中加入5 mol/L 盐酸(1000 mL)和6-溴-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮(34 g粗品)的甲苯溶液(500 mL),加完后加热至80 °C反应4小时,冷却至室温,乙酸乙酯萃取(400 mL × 2),有机相合并,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:5)纯化,得标题化合物11 g,3步产率16.9%。  
15

### (4) 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲腈的制备



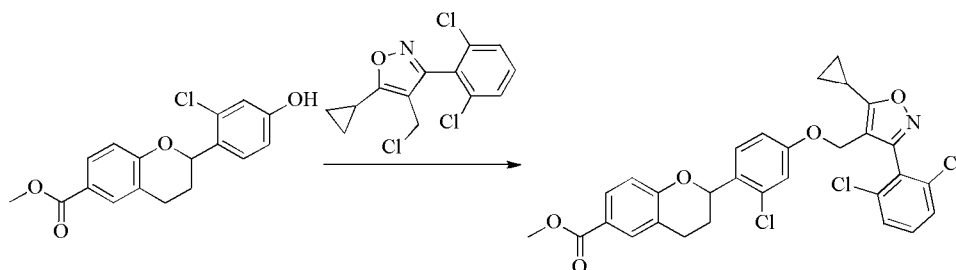
将4-(6-溴-苯并二氢吡喃-2-基)-3-氯苯酚(11 g, 32.5 mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(200 mL)中,加入氰化锌(2 g, 17 mmol)和四(三苯基膦)钯(1.87 g, 1.62 mmol),氮气保护下加热至110 °C反应过夜。冷却至室温,加入乙酸乙酯(500 mL)稀释,用饱和氯化钠溶液洗(200 mL × 3),无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:5)纯化,得标题化合物3.1 g,产率33%。  
20

### (5) 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的制备



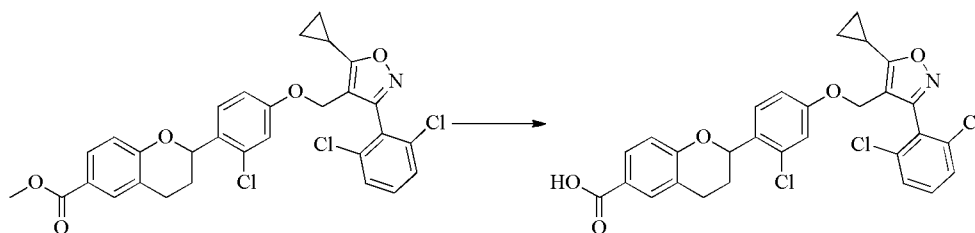
将 2-(2-氯-4-羟基苯基)-苯并二氢吡喃-6-甲腈(3.1 g, 10.85 mmol)溶于甲醇(100 mL)中, 室温搅拌下滴加浓硫酸(10 mL), 加完后加热至回流反应 4 天。降温到室温后加入乙酸乙酯(500 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗(200 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA: PE=1: 5)纯化, 得标题化合物(2 g 粗品)。

**(6) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备**



将 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(2 g 粗品)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 加入碘化钠(1.89 g, 12.60 mmol)、碳酸钾(2.61 g, 18.90 mmol)和 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(2.27 g, 7.50 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(20 mL), 升温至 60 °C 搅拌过夜。加入乙酸乙酯(200 mL)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗(50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚= 1:5)纯化, 得产物(1.2 g 粗品)。

**(7) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备**



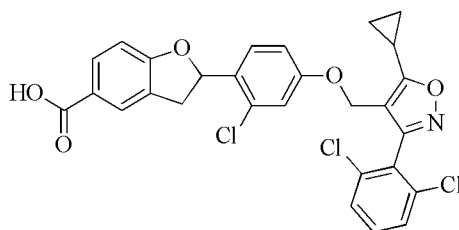
将 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(1.2 g, 2.00 mmol)溶于甲醇/水(100 mL/20

mL), 加入一水合氢氧化锂(252 mg, 6.00 mmol), 室温搅拌过夜。反应液加入水(100 mL)稀释, 柠檬酸水溶液调节 pH 值至 3, 加入乙酸乙酯(500 mL), 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗(100 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 粗品经制备高效液相色谱纯化, 得标题化合物 45 mg, 3 步产率 0.73 %。

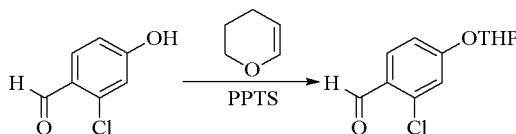
分子式:  $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$  分子量: 570.85 LC-MS(negative, m/z): 570 (M+H)<sup>+</sup>

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

### 实施例 2 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸(化合物 2)

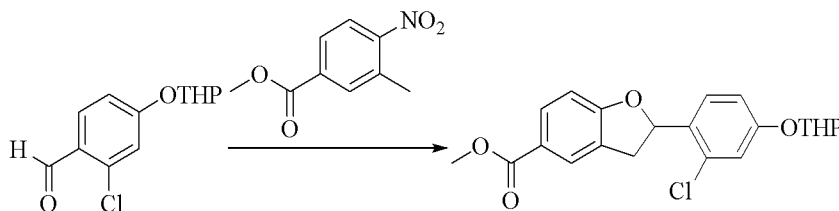


#### (1) 2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛的制备



2-氯-4-羟基苯甲醛(1.0 g, 6.38 mmol), 3,4-二氢吡喃(1.1 g, 13.1 mmol)和对甲苯磺酸吡啶盐(0.8 g, 3.18 mmol)依次加入到二氯甲烷(100 mL), 25 °C 反应 4 小时, 反应完毕后, 浓缩, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯= 10:1), 得标题化合物 1.2 g, 产率 78.1 %。

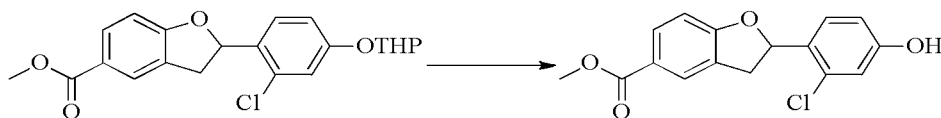
#### (2) 2-(2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸甲酯的制备



将 2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛(1.1 g, 4.57 mmol), 3-

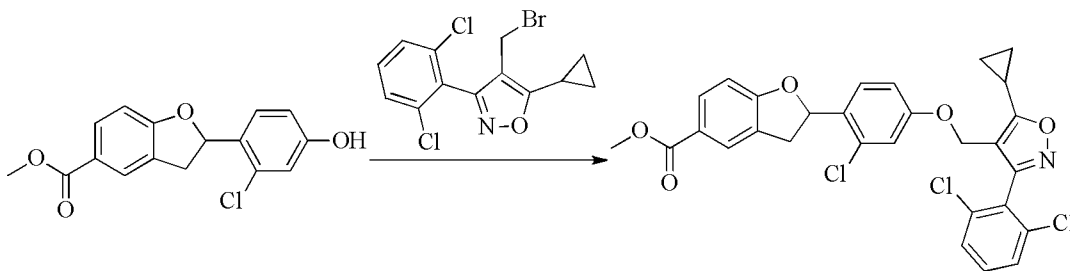
甲基-4-硝基苯甲酸甲酯(1.07 g, 5.48 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(1.24 g, 9.6 mmol)和四丁基氟化铵(8.2 mL, 8.2 mmol, 1M 四氢呋喃溶液)依次加入到四氢呋喃(10 mL)中, 80 °C 反应 16 小时, 反应完毕后除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1), 得标题化合物 1.1 g, 产率 61.9 %。

### (3) 2-(2-氯-4-羟基苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸甲酯的制备



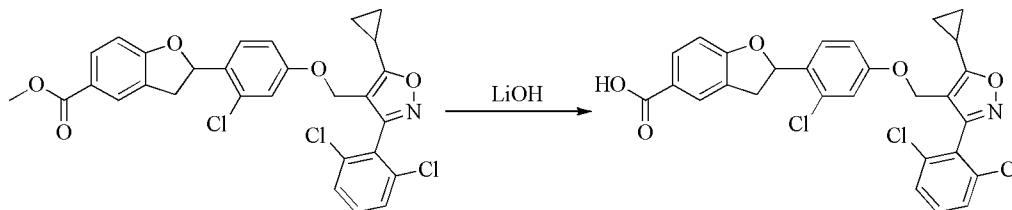
将 2-(2-氯-4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸甲酯(1.1 g, 2.83 mmol)和对甲苯磺酸(0.2 g, 1.16 mmol)加入到甲醇(20 mL)中, 25 °C 反应 2 小时, 反应完毕后, 除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得标题化合物 0.54 g, 产率 62.6 %。

### (4) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸甲酯的制备



制备过程参照实施例 1, 反应步骤(6)。

### (5) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸的制备



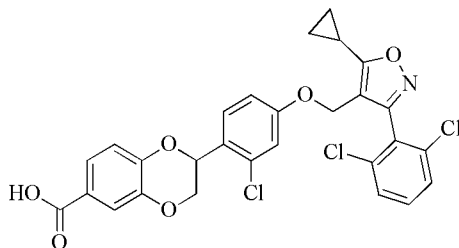
制备过程参照实施例 1, 反应步骤(7)。

分子式:  $C_{28}H_{20}Cl_3NO_5$       分子量: 556.8      LC-MS (*m/z*): 556.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$ : 7.90 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 6.86 (s,

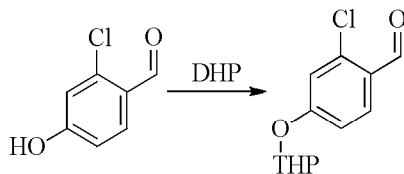
1H), 6.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.06 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.32 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 1.18-1.21 (m, 4H).

**实施例 3 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸的制备(化合物 3)**



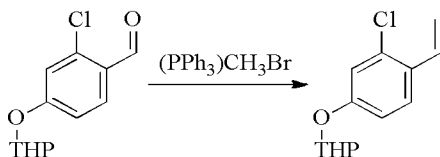
5

**(1) 2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛的制备**



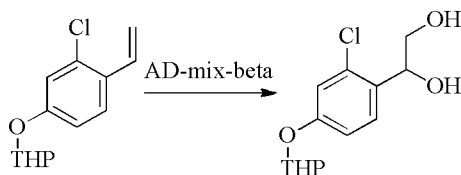
将 2-氯-4-羟基苯甲醛(2 g, 12.77 mmol)和 3,4-二氢吡喃(1.5 g, 17.83 mmol)加至二氯甲烷(50 mL)中, 加入对甲苯磺酸吡啶盐(0.3 g, 1.19 mmol), 25 °C 搅拌反应 6 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯= 50:1)纯化, 即得标题化合物 2.6 g, 产率 83.9 %。

**(2) 2-(3-氯-4-乙烯基苯氧基)四氢-2H-吡喃的制备**



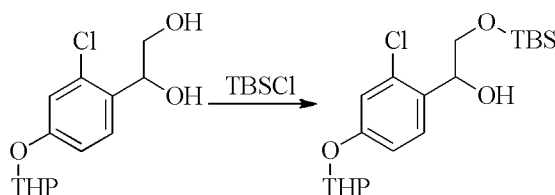
将甲基三苯基溴化磷(4 g, 11.17 mmol)和叔丁醇钾(1.5 g, 13.37 mmol)加至四氢呋喃(80 mL)中, 氮气保护下冷却至 0 °C, 加入 2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛(2.5 g, 10.4 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液, 25 °C 搅拌反应 3 小时。加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯(100 mL× 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1)纯化, 即得标题化合物 2 g, 产率 80.6 %。

**(3) 1-(2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙烷-1,2-二醇的制备**



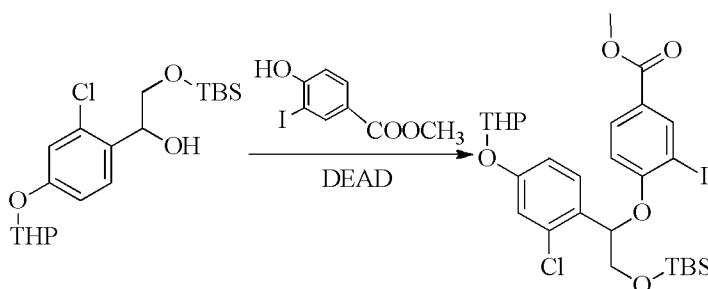
将 2-(3-氯-4-乙烯基苯氧基)四氢-2*H*-吡喃(1.6 g, 6.7 mmol)溶于叔丁醇(20 mL)和水(20 mL)混合溶剂中, 冷却至 0 °C, 加入 AD-mix-beta (2 g), 25 °C 搅拌反应 6 小时。加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化, 即得标题化合物 1.2 g, 产率 65.7 %。

#### (4) 2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(2-氯-4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙醇的制备



将 1-(2-氯-4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙烷-1,2-二醇(1 g, 3.67 mmol)和咪唑(0.5 g, 7.34 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入叔丁基二甲基氯硅烷(0.7 g, 4.64 mmol), 25 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化, 即得标题化合物 1.2 g, 产率 84.7 %。

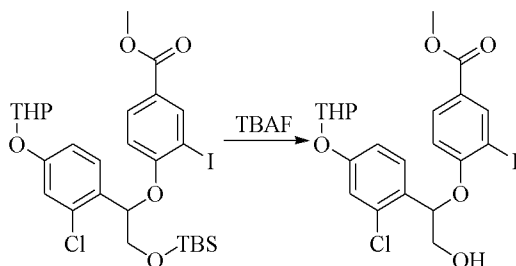
#### (5) 4-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(2-氯-4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙氧基)-3-碘苯甲酸甲酯的制备



将 2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(2-氯-4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙醇(1 g, 2.58 mmol), 4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯(0.7 g, 2.52 mmol)和三苯基磷(0.8 g, 3.05 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 冷却至 0 °C,

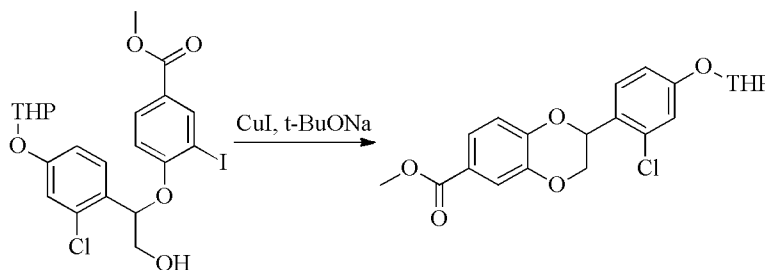
氮气保护下加入偶氮二甲酸二乙酯(0.6 g, 3.44 mmol), 25 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)纯化, 即得标题化合物 0.9 g, 产率 55.2 %。

#### (6) 4-(1-(2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-羟基乙氧基)-3-碘苯甲酸甲酯的制备



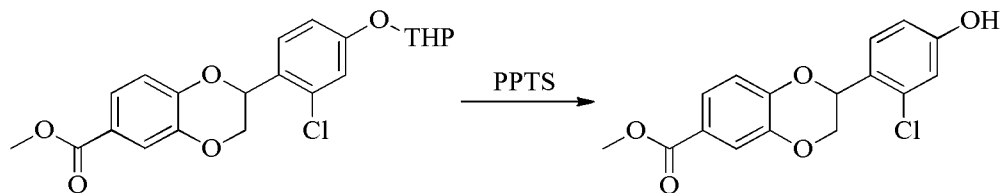
将 4-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙氧基)-3-碘苯甲酸酯(0.9 g, 1.39 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 加入四丁基氟化铵三水合物(0.44 g, 1.39 mmol), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)纯化, 即得标题化合物 0.7 g, 产率 94.6 %。

#### (7) 2-(2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯的制备



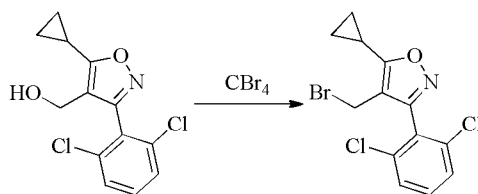
将 4-(1-(2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-羟基乙氧基)-3-碘苯甲酸甲酯(0.6 g, 1.13 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 加入叔丁醇钠(0.11 g, 1.14 mmol), 1,10-菲啰啉(25 mg, 0.13 mmol), 碘化亚铜(24 mg, 0.13 mmol), 氮气保护下加热至 100 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)即得标题化合物 0.25 g, 产率 54.4 %。

#### (8) 2-(2-氯-4-羟基苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯的制备



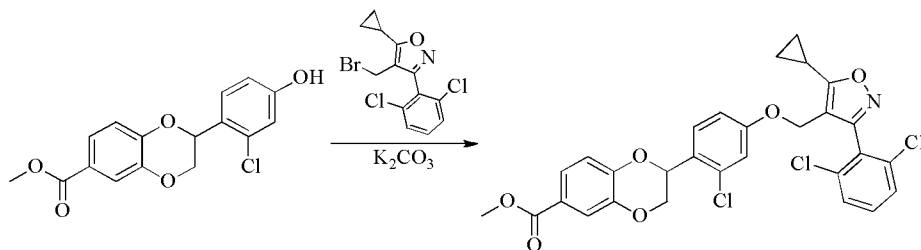
将 2-(2-氯-4-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-甲酸酯(0.25 g, 0.62 mmol)溶于无水乙醇(5 mL)中, 加入对甲苯磺酸吡啶盐(20 mg, 0.08 mmol), 加热至 80 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 即得标题化合物 0.16 g, 产率 80.0 %。

#### (9) 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备



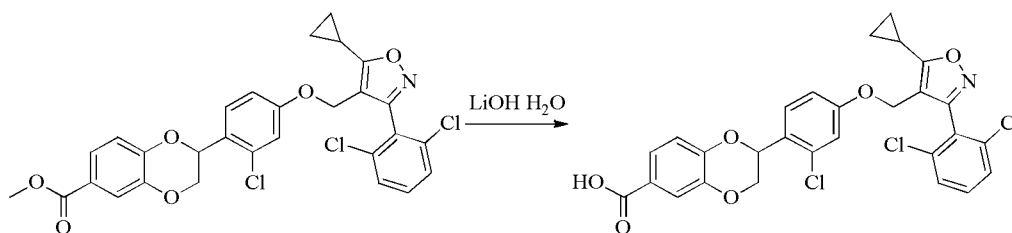
将(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲醇(0.5 g, 1.76 mmol)和三苯基磷(0.6 g, 2.29 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 冷却至 0 °C, 加入四溴化碳(0.76 g, 2.29 mmol), 25 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 即得标题化合物 0.5 g, 产率 81.9 %。

#### (10) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧六环-6-甲酸甲酯的制备



将 2-(2-氯-4-羟基苯基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯(0.12 g, 0.37 mmol)和 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(0.13 g, 0.37 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入碳酸钾(0.1 g, 0.72 mmol), 加热至 80 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 即得标题化合物 0.15 g, 产率 68.2 %。

(11) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸的制备

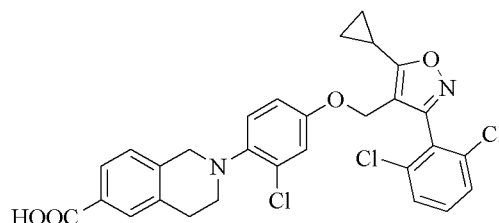


将 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸甲酯(0.12 g, 0.2 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)和甲醇(3 mL)中, 加入一水氢氧化锂(12 mg, 0.28 mmol)水(1 mL)溶液, 25 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇= 20: 1)和 Combiflash (乙腈/水 10 % - 35 % - 80 %) 纯化, 即得标题化合物 20 mg, 产率 17.1 %。

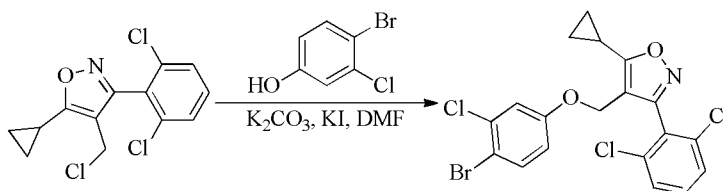
分子式:  $C_{28}H_{20}Cl_3NO_6$  分子量: 572.8 LC-MS(m/z): 572.1, 574.1(M+H)<sup>+</sup>

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

**实施例 4 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸的制备(化合物 4)**



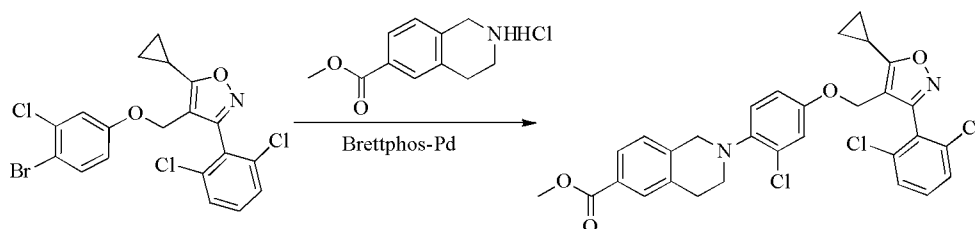
**(1) 4-((4-溴-3-氯苯氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑的制备**



将 4-溴-3-氯苯酚(11 g, 53.02 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(150

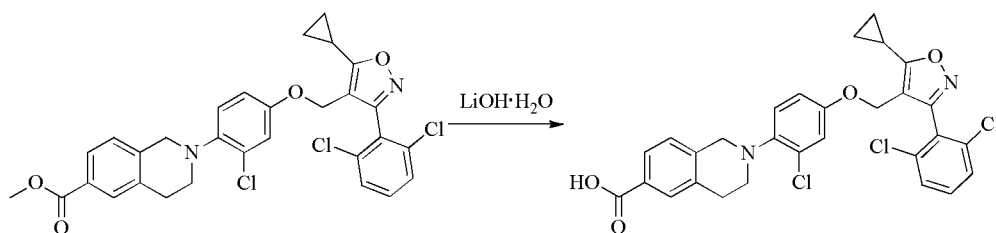
mL)中, 加入碘化钠(16 g, 106.74 mmol)、碳酸钾(44 g, 318.36 mmol)和 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(17.6 g, 58.17 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(50 mL), 升温至 60 °C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入乙酸乙酯(1 L)稀释, 用饱和氯化钠溶液洗(200 mL × 3), 无水硫酸  
5 钠干燥, 真空浓缩, 粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚= 1: 10)纯化, 得标题化合物(19.6 g, 2 步产率 78.5 %)。

**(2) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸甲酯的制备**



10 将 4-((4-溴-3-氯苯氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑 (2.1 g, 4.43 mmol)溶于 1, 4-二氧六环(60 mL), 加入 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-6-甲酸甲酯盐酸盐(1 g, 4.39 mmol)、碳酸铯(4.3 g, 13.20 mmol)和 Brettphos-Pd (100 mg, 0.11 mmol), 加热至回流反应 3 天。反应液加入  
15 水(20 mL)和乙酸乙酯(300 mL), 用饱和氯化钠溶液洗(50 mL × 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:5)纯化, 得标题化合物(180 mg 粗品)。

**(3) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸的制备**

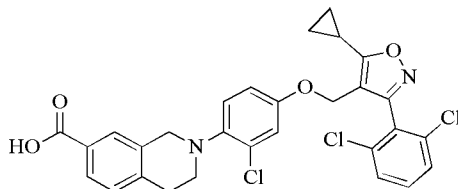


20 参考实施例 1 步骤 (7) 的制备方法, 加入 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸甲酯(180 mg 粗品), 得标题化合物(8 mg, 2 步产率 0.3 %)。

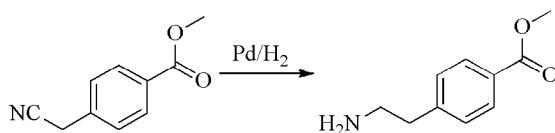
分子式:  $C_{29}H_{23}Cl_3N_2O_4$  分子量: 569.86 LC-MS(positive,  $m/z$ ): 571( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ )  $\delta$ : 7.86-7.81 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.16 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (dd,  $J_1=3\text{Hz}$ ,  $J_2=8.7\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 4H).

5 **实施例 5 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸的制备(化合物 5)**

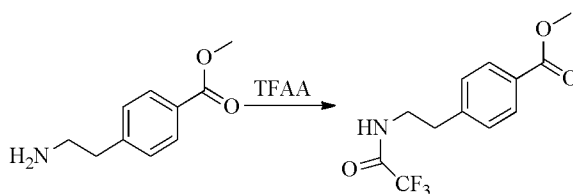


**(1) 4-(2-氨基乙基)苯甲酸甲酯的制备**



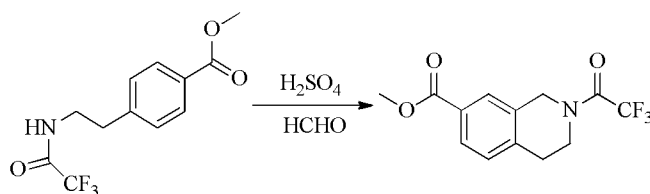
10 将 4-(氰基甲基)苯甲酸甲酯(6.0 g, 34.2 mmol)溶于二氧六环的氯化氢饱和溶液(10 mL)中, 加入甲醇(10 mL), 钯碳(10%) (0.6 g), 置换氢气后, 25 °C 下反应 24 小时, 过滤, 滤饼用甲醇(20 mL)冲洗, 滤液浓缩后, 经柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1), 得标题化合物(1.5 g, 产率 24.6%)。

15 **(2) 4-(2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)乙基)苯甲酸甲酯的制备**



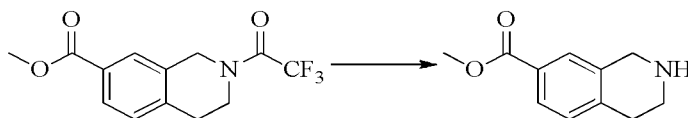
20 将 4-(2-氨基乙基)苯甲酸甲酯(1.5 g, 8.4 mmol)加入到三氟乙酸酐(10 mL)中, 25 °C 下搅拌反应 3 小时, 然后将反应液倒入 20 mL 冰水中, 继续搅拌 30 分钟, 将析出的固体过滤, 用正己烷(10 mL)洗涤, 干燥得标题化合物(1.5 g, 产率 65.2%)。

**(3) 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯的制备**



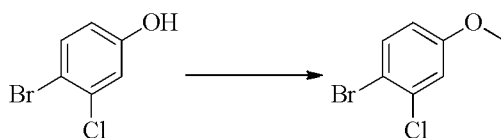
冰浴下，向冰醋酸(6 mL)和浓硫酸 (9 mL)的混合溶液中加入  
4-(2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)乙基)苯甲酸甲酯(1.5 g, 5.5 mmol)，多聚甲醛  
(250 mg, 8.3 mmol)，25 °C下搅拌 16 小时后，将反应液倒入 150 mL 冰  
水中，乙酸乙酯萃取(100 mL × 3)，合并有机相，经柱层析(石油醚:乙  
5 酸乙酯=5:1)，得标题化合物(1.3 g, 产率 82.3 %)。

#### (4) 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯的制备



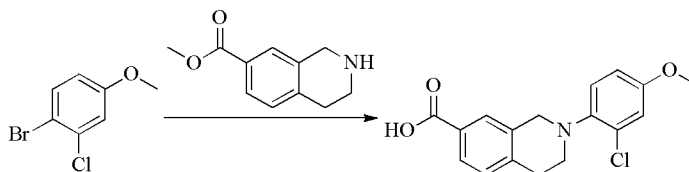
将 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯(1.2 g, 4.2  
mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(4 mL)的混合溶液中，加入碳酸钾(0.9 g, 6.5  
10 mmol)，25 °C下搅拌反应 3 小时，减压蒸除甲醇后，加入水(50 mL)，  
乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合并有机相，经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:  
1)，得标题化合物(0.6 g, 产率 75 %)。

#### (5) 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯的制备



15 将 4-溴-3-氯苯酚(0.3 g, 1.4 mol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中，  
加入碳酸钾(0.3 g, 2.2 mol)，碘甲烷(0.3 g, 2.1 mmol)，25 °C下搅拌反应  
2 小时，加入乙酸乙酯(50 mL)，加水(50 mL)洗涤，饱和氯化钠溶液(50  
mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)，  
得标题化合物(0.3 g, 产率 93.7 %)。

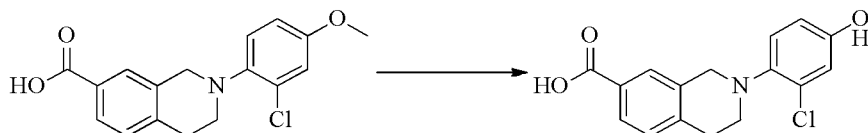
#### 20 (6) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸的制备



将 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯(0.3 g, 1.4 mmol)，1,2,3,4-四氢异喹啉-7-  
甲酸甲酯(0.3 g, 1.6 mmol)溶于甲苯(10 mL)中，加入 1,1'-联萘-2,2'-双二  
苯基膦(87 mg, 0.14 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯(130 mg, 0.14 mmol)，  
叔丁醇钠(270 mg, 2.8 mmol)，升温至 100 °C反应 8 小时，反应完毕将  
25

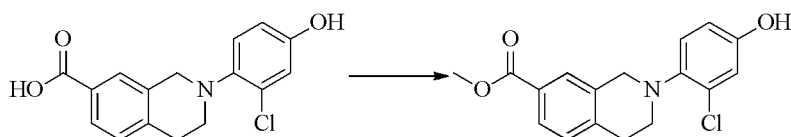
反应液浓缩，剩余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)，得标题化合物(80 mg, 产率 18 %).

**(7) 2-(2-氯-4-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸的制备**



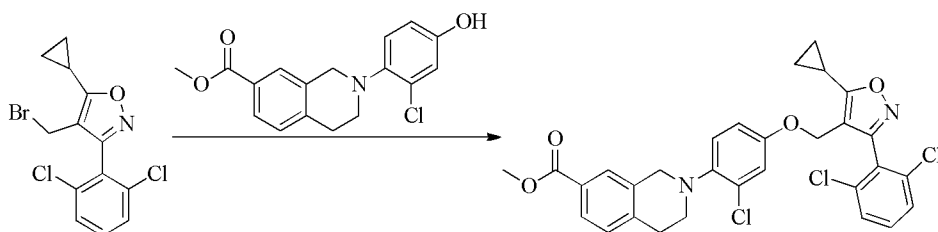
冰浴下，将 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸(80 mg, 0.26 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)，加入三溴化硼(125 mg, 0.5 mmol)，升至 25 °C 搅拌反应 6 小时，冷却至 0 °C，向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 2 mL，分离得有机相，无水硫酸钠干燥后蒸干溶液，得标题化合物(75 mg, 产率 98.8 %).

**(8) 2-(2-氯-4-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯的制备**



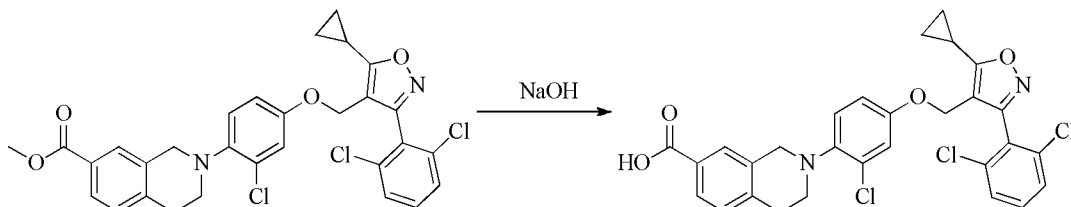
将 2-(2-氯-4-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸(75 mg, 0.24 mmol)溶于甲醇(5 mL)中，滴加二氯亚砷(60 mg, 0.50 mmol)，升温至 90 °C 反应 2 小时，将反应液浓缩，经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)，得标题化合物(60 mg, 产率 78.6 %).

**(9) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯的制备**



将 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(66 mg, 0.19 mmol)，2-(2-氯-4-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯(60 mg, 0.19 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，加入碳酸铯(130 mg, 0.4 mmol)，升温至 40 °C 搅拌反应 3 小时后，加入水(20 mL)，乙酸乙酯萃取(15 mL × 3)，合并有机相，经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=15:1)，得标题化合物(70 mg, 产率 63.1 %).

**(10) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸的制备**



将 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯(70 mg, 0.12 mmol), 溶于四氢呋喃(5 mL)中, 加入氢氧化钠(10 mg, 0.25 mmol), 25 °C 下搅拌反应 12 小时后, 加入 1N HCl 溶液调节 pH 至 6, 将溶液蒸干, 剩余物经柱层析(二氯甲烷: 甲醇= 10: 1), 得标题化合物(40 mg, 产率 58.5 %).

分子式:  $C_{29}H_{23}Cl_3N_2O_4$

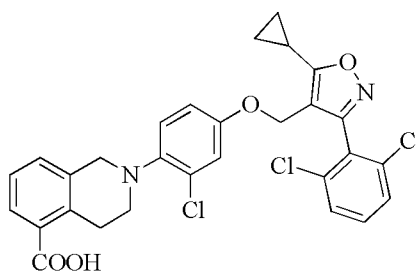
分子量: 569.9

LC-MS(m/z):

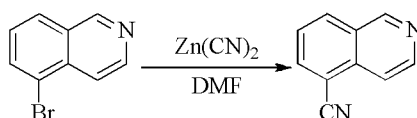
571.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.71 (dd, J<sub>1</sub>=8.8Hz, J<sub>2</sub>=6.0Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.27-1.32(m, 2H), 1.14-1.16 (m, 2H).

**实施例 6 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-甲酸的制备(化合物 6)**



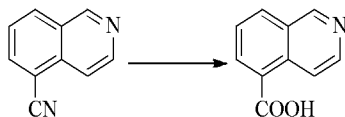
**(1) 5-氰基异喹啉的制备**



将 5-溴异喹啉(2.0 g, 9.6 mmol), 氰化锌(0.68 g, 5.8 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 氮气保护下加入四(三苯基膦)钯(0.45 g, 0.39 mmol), 升温至 100 °C 反应 16 小时, TLC 检测反应完全, 降温至

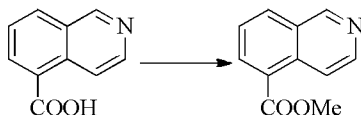
25 °C, 加入水(200 mL), 抽滤, 滤饼用水(100 mL)洗涤, 真空干燥得标题化合物(0.9 g, 产率 60.8 %).

## (2) 异喹啉-5-羧酸的制备



5 将 5-氰基异喹啉(0.9 g, 5.8 mmol)加入到 50 %硫酸溶液(30 mL)中, 升温至 100 °C 反应 16 小时, 降温至 25 °C, 倒入冰水(100 mL)中, 搅拌, 析出白色沉淀, 抽滤, 滤饼真空干燥, 得标题化合物(0.8 g, 产率 80 %).

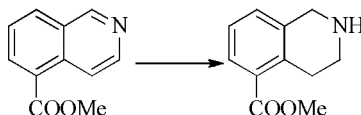
## (3) 异喹啉-5-羧酸甲酯的制备



10

将异喹啉-5-羧酸(0.8 g, 4.62 mmol)加入到甲醇(30 mL)中, 搅拌下加入浓硫酸(0.5 mL), 升温至 83 °C 反应 24 小时, TLC 检测反应完全, 减压浓缩, 粗品直接用于下一步。

## (4) 1,2,3,4-四氢异喹啉-5-羧酸甲酯的制备

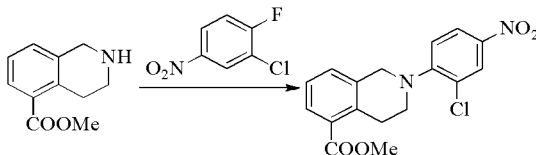


15

将异喹啉-5-羧酸甲酯(粗品)加入到冰乙酸(30 mL)中, 搅拌下加入二氧化铂(86 mg), 置换氢气, 25 °C 下反应 4 小时。TLC 检测反应完全, 抽滤, 滤液浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 得标题化合物(0.87 g, 产率 98.9 %).

20

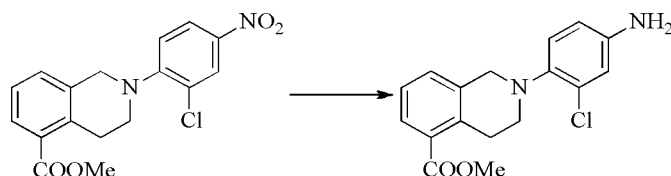
## (5) 2-(2-氯-4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-羧酸甲酯的制备



将 1,2,3,4-四氢异喹啉-5-羧酸甲酯(0.84 g, 4.4 mmol)、2-氯-1-氟-4-硝基苯(0.85 g, 4.8 mmol)和碳酸铯(2.87 g, 8.8 mmol)加入到 *N,N*-二甲基

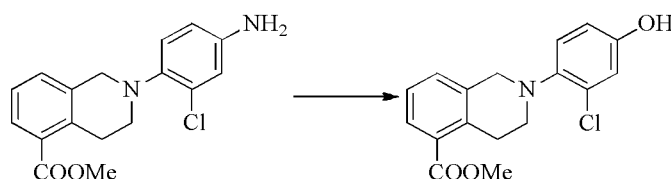
乙酰胺(50 mL)中, 升温至 70 °C 反应 16 小时, TLC 检测反应完全, 加水(150 mL)和乙酸乙酯(150 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 真空浓缩, 粗品经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1), 得标题化合物(860 mg, 产率 56.2 %).

5 (6) 2-(4-氨基-2-氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-羧酸甲酯的制备



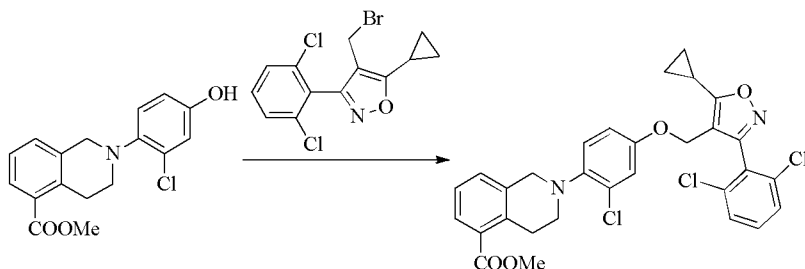
将 2-(2-氯-4-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-羧酸甲酯(0.86 g, 2.5 mmol)加入到四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护下加入雷尼镍(86 mg, 质量比 10 %), 置换氢气, 25 °C 反应 1.5 小时。TLC 检测反应完全, 抽滤, 滤液浓缩得标题化合物(730 mg, 产率 92.2 %).

10 (7) 2-(2-氯-4-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-羧酸甲酯的制备



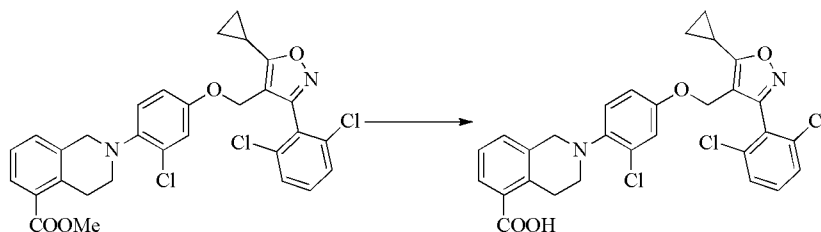
将 2-(4-氨基-2-氯苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-羧酸甲酯(700 mg, 2.2 mmol)加入到 1 mol/L 硫酸(10 mL)和甲醇(2 mL)的混合溶剂中, 降温至 0 °C, 加入亚硝酸钠(167 mg, 2.42 mmol), 反应 1 小时后加入 50 % 硫酸(10 mL), 升温至 100 °C 反应 2 小时, 用 1 mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 为 7, 加入乙酸乙酯(200 mL)萃取, 有机相真空浓缩, 粗品经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1: 3), 得标题化合物(130 mg, 产率 18.6 %).

20 (8) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-甲酸甲酯的制备



制备过程参照实施例 5，反应步骤(9)。

**(9) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-甲酸的制备**

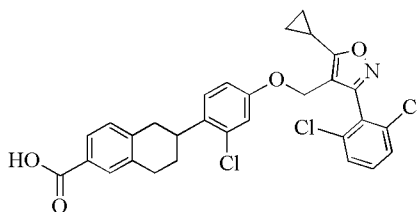


5 制备过程参照实施例 5，反应步骤(10)。

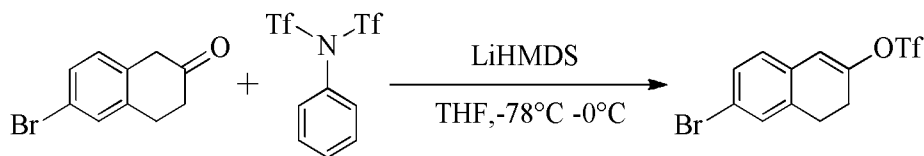
分子式:  $C_{29}H_{23}Cl_3N_2O_4$  分子量: 569.9 LC-MS(m/z): 569.1(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.99-7.96 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.00 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 4H).

**实施例 7 6-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸的制备(化合物 7)**



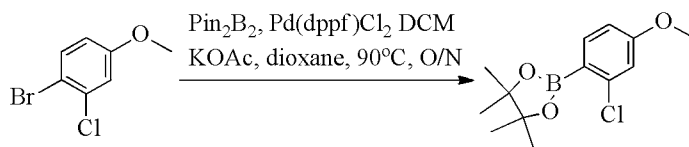
15 **(1) 6-溴-3,4-二氢萘-2-基三氟甲磺酸酯**



氮气保护下,在三口瓶中加入 6-溴-3,4-二氢萘-2(1*H*)-酮(10 g, 44.43 mmol)和四氢呋喃(250 mL),冷至-78 °C,然后滴加二(三甲基硅基)氨基锂(89.2 mL, 89.2 mmol)。-78 °C 搅拌 1 小时,滴加 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰)甲烷磺酰胺(19.1 g, 53.46 mmol)的四氢呋喃溶液(50 mL),搅拌 30 分钟,恢复至室温搅拌 30 分钟。加入 30 mL 的水淬灭反应,用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取,合并有机相,用水(3 × 50 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥浓缩,剩余物经硅胶柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=

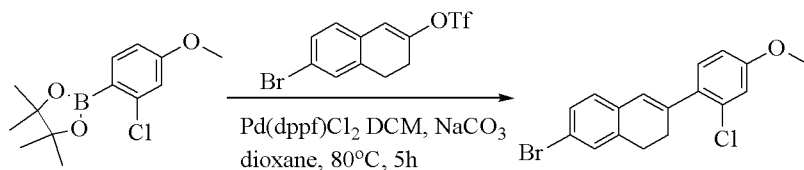
1:100-1:50), 得 4.6 g 标题化合物, 产率为 29 %。

## (2) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的制备



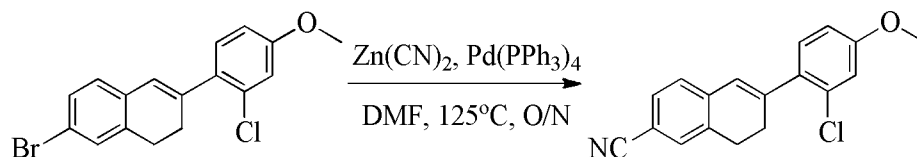
- 5 在三口瓶中加入 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯(10 g, 45.15 mmol), 1,4-二氧六环(200 mL), 联硼酸频那醇酯(12 g, 47.24 mmol), 醋酸钾(13.4 g, 136.54 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> 二氯甲烷复合物(1.86 g, 2.28 mmol)。氮气置换三次, 然后加热至 90 °C 反应过夜。反应混合物冷却, 用乙酸乙酯(50 mL)稀释, 加入水(3 × 100 mL)洗涤。无水硫酸镁干燥浓缩得残余物,
- 10 过硅胶柱纯化(乙酸乙酯: 石油醚= 1: 100-1: 20), 得 7 g 的标题化合物, 产率为 58 %。

## (3) 7-溴-3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,2-二氢萘的合成



- 15 三口瓶中加入 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3 g, 11.17 mmol)、1,4-二氧六环(40 mL)、6-溴-3,4-二氢萘-2-基 三氟甲烷磺酸酯(4.39 g, 12.29 mmol)和碳酸钠(2.97 g, 27.76 mmol)的水溶液(5 mL)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM (89.9 mg), 置换氮气三次, 加热至 80 °C 反应过夜。冷却, 加入乙酸乙酯(50 mL)稀释。混合物用水(3 × 20 mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物过硅胶柱纯化(乙
- 20 酸乙酯: 石油醚= 1:100-1:30)得 1.5 g 的标题化合物, 产率为 38 %。

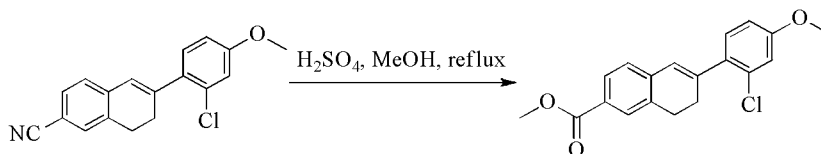
## (4) 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7,8-二氢萘-2-甲腈的制备



- 在单口瓶中加入 7-溴-3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,2-二氢萘(1.5 g, 4.29 mmol)、DMF(30 mL)、二氰基锌(748 mg, 6.37 mmol)和四(三苯基膦)钯(497 mg, 0.43 mmol), 抽换氮气三次, 125 °C 反应过夜。冷却, 滤除不
- 25

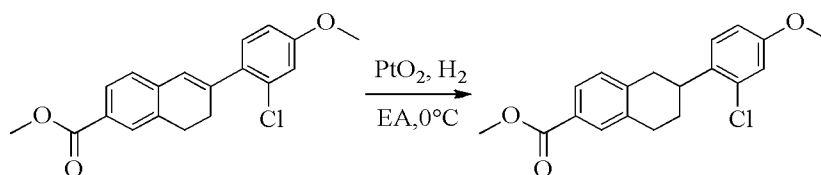
溶固体, 加入乙酸乙酯(50 mL)稀释。混合物用水( $3 \times 20$  mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物过硅胶柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:50-1:20)。得 0.9 g 的标题化合物, 产率为 71 %。

**(5) 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7,8-二氢萘-2-甲酸甲酯的制备**



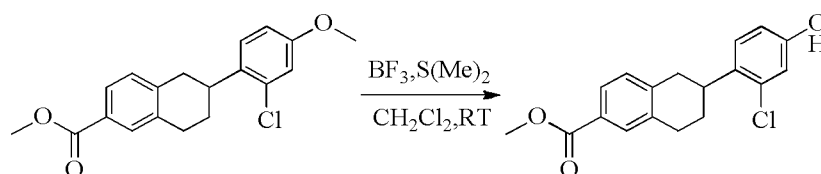
在单口瓶中加入 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7,8-二氢萘-2-甲腈(900 mg, 3.04 mmol)和甲醇(15 mL), 然后 0 °C 滴加  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 mL), 滴加完毕, 80 °C 反应过夜, 冷却, 加入乙酸乙酯(50 mL)稀释。混合物用水( $3 \times 20$  mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物过硅胶柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:50-1:30)得 0.7 g 的标题化合物, 产率为 70 %。

**(6) 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯的制备**



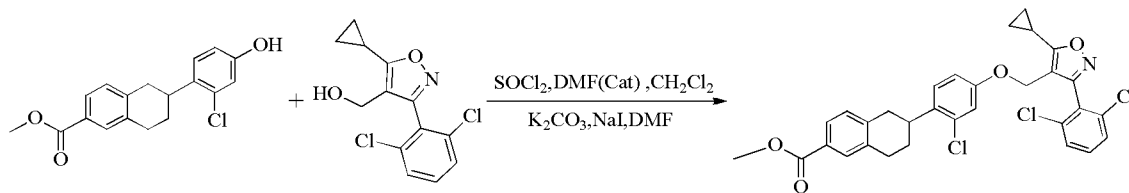
在 50 mL 单口瓶中加入 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7,8-二氢萘-2-甲酸甲酯(700 mg, 2.13 mmol)、乙酸乙酯 (20 mL)、 $\text{PtO}_2$  (96 mg)于 0 °C 氢化 1 小时。滤除不溶的固体, 滤液浓缩得到 690 mg 产物, 产率 98 %。

**(7) 6-(2-氯-4-羟基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯的制备**



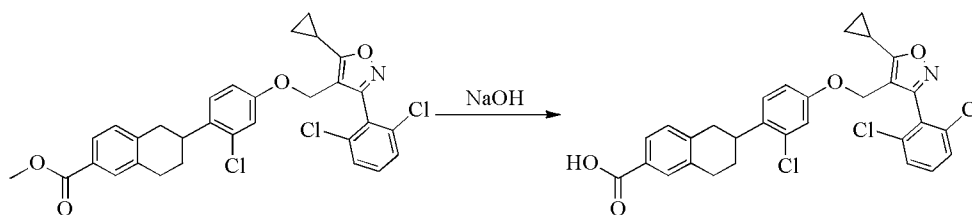
在 50 mL 单口瓶中加入 6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯(680 mg, 2.06 mmol)、二氯甲烷(30 mL), 然后冷至 0 °C 滴加  $\text{BF}_3(\text{Me}_2\text{S})$  (2.68 g)。反应液 0 °C 搅拌 5 小时。然后加入二氯甲烷(50 mL)稀释, 用水( $3 \times 30$  mL)洗涤。分出有机层干燥, 浓缩, 剩余物过柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:20-1:5), 得到 390 mg 的产物, 产率为 60 %。

**(8) (2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯的制备**



在 50 mL 的单口瓶中加入(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲醇(524 mg, 1.84 mmol)和二氯甲烷(10 mL), 然后 0 °C 滴加入 SOCl<sub>2</sub> (871 mg, 7.32 mmol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 滴), 保持 0 °C 搅拌 30 分钟, 浓缩加入 6-(2-氯-4-羟基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯 (390 mg, 1.23 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL), 碘化钠(55 mg, 0.369 mmol)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.02 g, 7.33 mmol)。混合物 60 °C 搅拌过夜。反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯(30 mL)稀释, 然后用水(3× 30 mL)洗涤。分出有机层干燥, 浓缩得到 750 mg 的标题化合物。

#### (9) 6-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸的制备

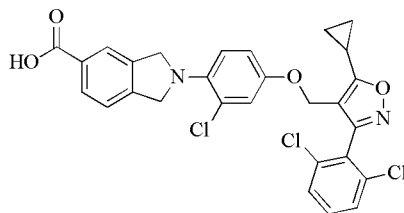


在 50 mL 的单口瓶中加入 6-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯(750 mg, 1.29 mmol)、甲醇(20 mL)和氢氧化钠(103 mg, 2.58 mmol)的水溶液(1 mL), 加热至 60 °C 搅拌过夜, 冷却浓缩, 剩余物用 prep-HPLC 纯化, 得到标题化合物 100 mg。

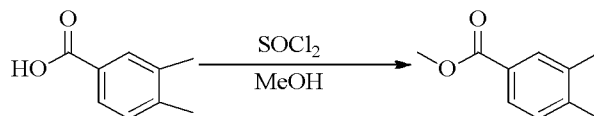
分子式: C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>, 分子量: 568.87 LC-MS (ES, *m/z*): 566(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, ppm): δ: 7.5-7.7 (m, 5H), 7.25-7.3 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 2.8-2.99 (m, 5H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.11-1.29 (m, 5H).

#### 实施例 8 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)二氢异吲哚-5-甲酸制备(化合物 8)

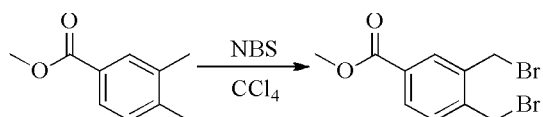


### (1) 3,4-二甲基苯甲酸甲酯的制备



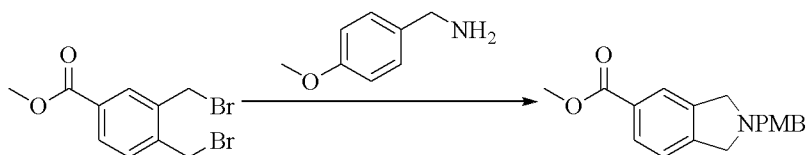
将 3,4-二甲基苯甲酸(5.0 g, 33.3mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 冰水  
5 浴下逐滴加入氯化亚砷 (7.9 g, 66.4mmol), 升至 25 °C, 继续搅拌 6 小  
时, 除去溶剂, 剩余物继续用于下一步。

### (2) 3,4-二(溴甲基)苯甲酸甲酯的制备



将 3,4-二甲基苯甲酸甲酯(5.4 g, 32.9 mmol), N-溴代丁二酰亚胺  
10 (12.8 g, 71.9 mmol)和催化量的过氧化苯甲酰(100 mg, 0.4 mmol)溶于四  
氯化碳(50 mL)中, 加热至 80 °C, 反应 12 小时。冷却至 25 °C, 过滤,  
滤液用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液  
浓缩, 得标题化合物 10.6 g, 产率 100.0 %。

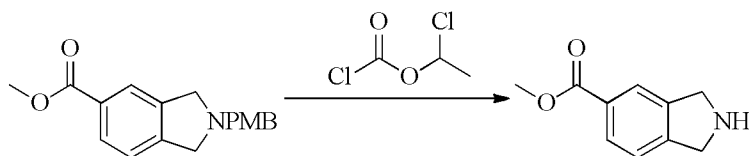
### (3) 2-(4-甲氧基苄基)异吲哚-5-甲酸甲酯的制备



15

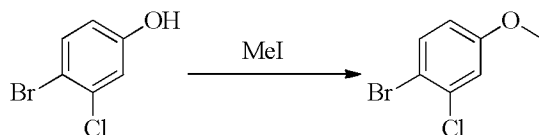
将 3,4-二(溴甲基)苯甲酸甲酯(10.6 g, 32.9 mmol)溶于四氢呋喃  
(50mL)中, 加入对甲氧基苄胺(4.5 g, 32.8 mmol)和三乙胺(6.6 g, 65.3  
mmol), 25 °C下搅拌 16 小时, 除去溶剂, 加入乙酸乙酯(100 mL)和水  
(30 mL), 分液, 除去有机相, 剩余物经柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯  
20 = 2: 1), 得标题化合物 4.5 g, 产率 46 %。

### (4) 二氢异吲哚-5-甲酸甲酯的制备



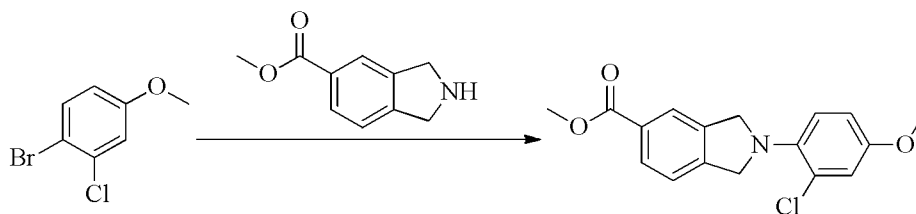
将 2-(4-甲氧基苄基)异吲哚-5-甲酸甲酯(1.7 g, 5.7 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 加入 1-氯乙基氯甲酸酯(5.7 g, 39.9 mmol), 25℃下搅拌反应 30 小时, 加入甲醇(5 mL), 继续搅拌 1 小时。将溶剂除去, 加入乙酸乙酯(100 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 分液, 浓缩, 剩余物经柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得标题化合物 0.7 g, 产率 70 %。

#### (5) 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯的制备



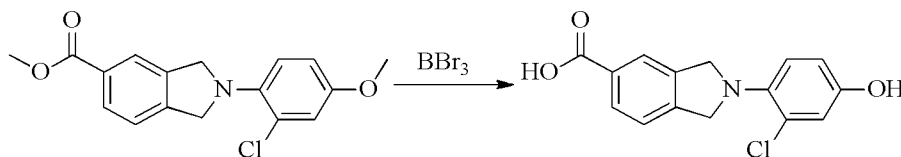
将 4-溴-3-氯苯酚(2.0 g, 9.6 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入碳酸钾(2.0 g, 14.5 mmol), 碘甲烷(1.6 g, 11.3 mmol), 25℃下搅拌反应 2 小时, 加入乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩, 剩余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10: 1), 得标题化合物 1.7 g, 产率 80 %。

#### (6) 2-(2-氯-4-甲氧基苄基)二氢异吲哚-5-甲酸甲酯的制备



将 1-溴-2-氯-4-甲氧基苯(0.62 g, 2.8 mmol), 二氢异吲哚-5-甲酸甲酯(0.5 g, 2.8 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 加入 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(0.35g, 0.56 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.26 g, 0.28 mmol), 叔丁醇钠(0.82 g, 8.5 mmol), 升温至 100 ℃反应 8 小时, 将反应液浓缩, 剩余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1), 得产物 0.15 g, 产率 16.9 %。

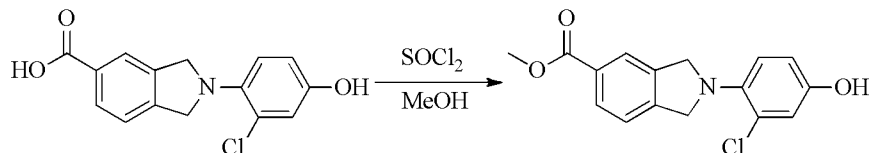
#### (7) 2-(2-氯-4-羟基苄基)二氢异吲哚-5-甲酸的制备



冰浴下, 将 2-(2-氯-4-甲氧基苄基)二氢异吲哚-5-甲酸甲酯(0.15 g, 0.47 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入三溴化硼(1.9 mL, 1.9 mmol), 升至 25 ℃搅拌反应 6 小时, 冷却至 0 ℃, 向反应液中加入饱和碳酸氢

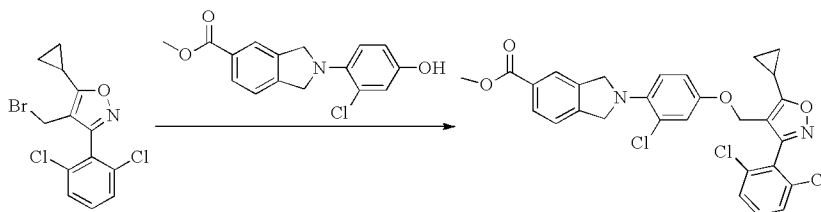
钠溶液(2 mL), 浓缩, 剩余物经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得标题化合物 0.07 g, 产率 50 %。

**(8) 2-(2-氯-4-羟基苯基)二氢异吲哚-5-甲酸甲酯的制备**



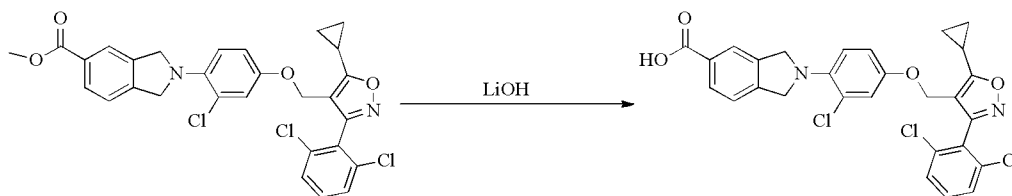
- 5 将 2-(2-氯-4-羟基苯基)二氢异吲哚-5-甲酸(0.07g, 0.24 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 滴加二氯亚砷(0.06 g, 0.50 mmol), 升温至 90 °C 反应 2 小时, 将反应液浓缩, 剩余物经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=30:1), 得标题化合物 0.05 g, 产率 68.5 %。

**(9) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)二氢异吲哚-5-甲酸甲酯的制备**



参考实施例 5 步骤 (9) 中的制备方法, 加入将 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑(0.055 g, 0.16 mmol), 2-(2-氯-4-羟基苯基)二氢异吲哚-5-甲酸甲酯(0.05 g, 0.16 mmol)得产物 0.03 g, 产率 33.0 %。

**(10) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)二氢异吲哚-5-甲酸的制备**

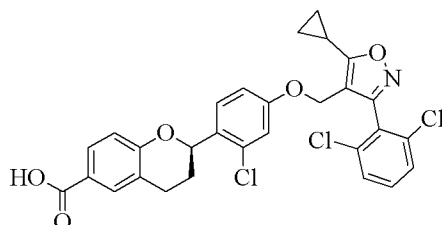


- 20 将 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)二氢异吲哚-5-甲酸甲酯(0.03 g, 0.05 mmol), 溶于甲醇(5 mL)中, 加入一水氢氧化锂(21 mg, 0.5 mmol), 25 °C 下搅拌反应 48 小时, 浓缩, 加入水(5 mL), 加入 1N HCl 溶液调 pH 至 6, 浓缩, 剩余物经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=15: 1), 得标题化合物 15 mg, 产率 53.9 %。

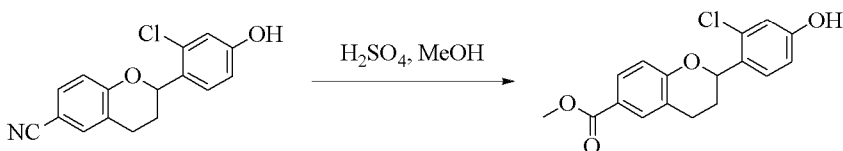
分子式:  $C_{28}H_{21}Cl_3N_2O_4$  分子量: 555.8 LC-MS (m/z): 555.1 (M+H)<sup>+</sup>

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

5 **实施例 9 (R)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸的制备(化合物 9)**

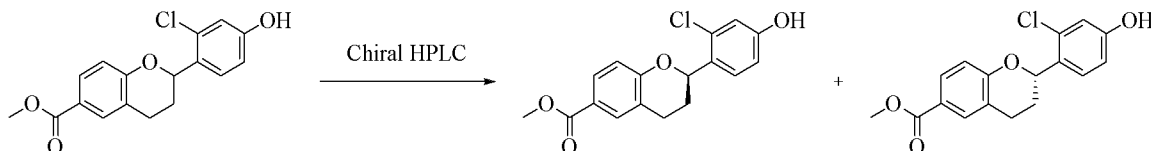


**(1) 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的制备**



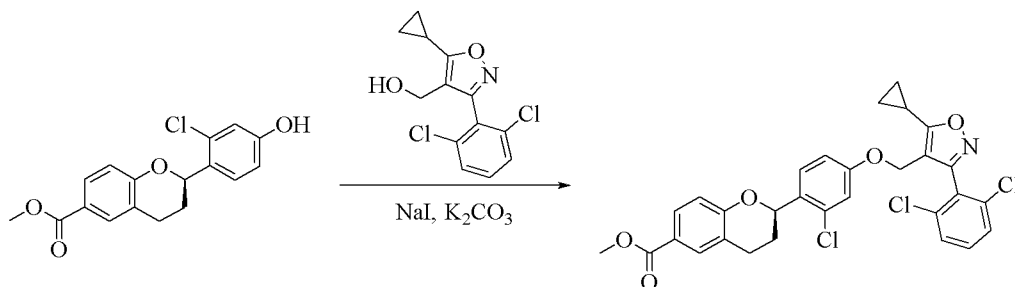
10 具体制备方法参考实施例 1 步骤(1)-(5)的制备。

**(2) (R)-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯 和(S)-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的拆分**



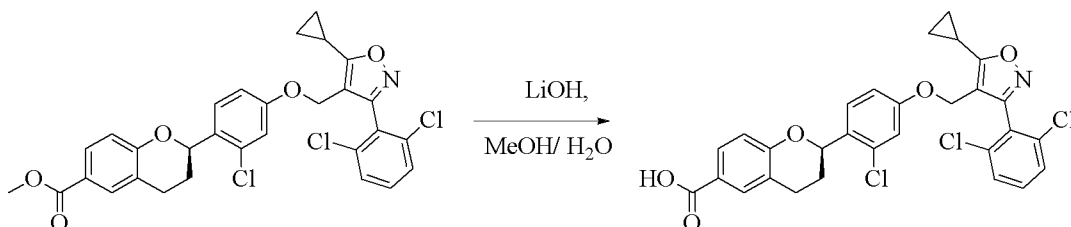
15 将 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的粗品(4.5 g)通过手性制备柱(Chiral-Prep-HPLC)进行分离: 手性柱, DAICEL CHIRALPAK AD-H; 流动相, 流动相 A: 正己烷(0.1% TFA), 流动相 B: 异丙醇, A:B=80:20。得到 (R)-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(2.3 g, 粗品)和(S)-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(1.2 g)。

20 **(3) (R)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的制备**



将(5-环丙烷基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲醇(1.066 g, 3.75 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL)加到一个 50 mL 的圆底烧瓶中, 然后在室温搅拌的条件下向溶液中缓慢滴加亚磺酰氯(10 mL), 加料完全后, 室温搅拌 2.5 小时, 减压浓缩得到粗品。另取一个 100 mL 的三口烧瓶, 依次加入(*R*)-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(1 g, 3.14 mmol)的 DMF 溶液(40 mL), 碳酸钾(2.167 g), 碘化钠(1.4 g)。室温搅拌下, 向其中缓慢滴加上面得到的粗品的 DMF 溶液, 加料完全后, 60℃ 搅拌 18h。向反应液中加入乙酸乙酯(200 mL), 然后用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤, 分出有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到产物(粗品, 1.6 g)。

#### (4) (*R*)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸的制备

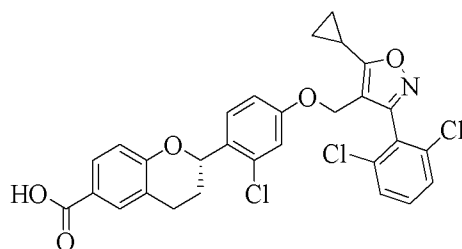


将(*R*)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(1.6 g, 粗品)的甲醇/水(20/5 mL)溶液加到一个 50 mL 的圆底烧瓶中, 0℃条件下, 向其中分批加入氢氧化锂(328.8 mg), 加料完全后, 室温搅拌 2 天。用柠檬酸将反应液的 pH 值调至 4-5, 然后加入乙酸乙酯(100 mL), 用饱和食盐水(50 mL×2)洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。残留物经过快速分离(乙腈, 水, 1%氨水), 得到标题化合物 270 mg, 两步产率为 15.1%。

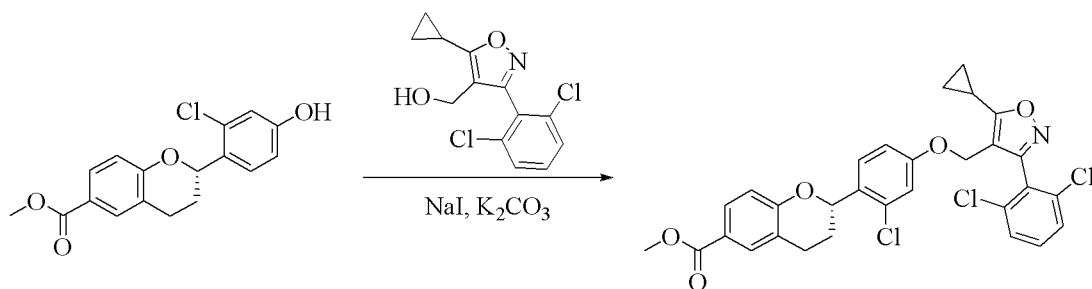
分子式: C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>      分子量: 570.85      LC-MS: (ES, *m/z*): 568.1(M-1)<sup>-</sup>

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

**实施例 10 (S)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸的制备(化合物 10)**



**(1) (S)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的制备**



制备方法参考实施例 9 步骤(3), 得到标题化合物粗品。

**(2) (S)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸的制备**



制备方法参考实施例 9 步骤(4), 得到标题化合物(150 mg), 两步产率为 16.7%。

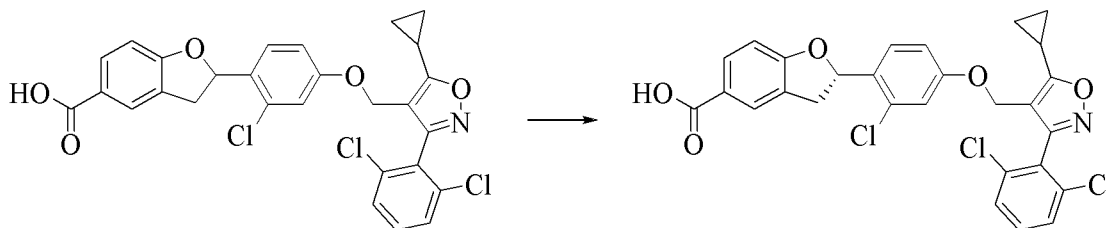
分子式:  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_5$   
568.1 (M-1)<sup>-</sup>

分子量: 570.85

LC-MS:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  7.52-7.73 (m, 5H), 7.37-7.40 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.96-6.97 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 5.31-5.35 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.97-3.01 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.12-1.21 (m, 4H).

5 **实施例 11** **(S)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸的制备(化合物 11)**

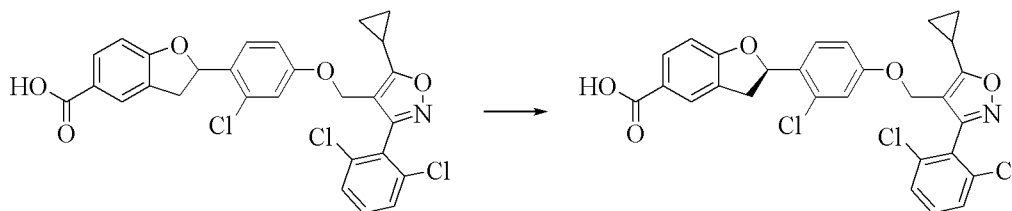


将 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸(291 mg, 0.52 mmol, 制备方法见实施例 2, 步骤 1-5)进行拆分, 拆分条件: 色谱柱 DAICEL CHIRALPAK AD-3(4.6mm $\times$ 50mm, 3.0  $\mu$  m), column temp: 25  $^{\circ}\text{C}$ , phase A: n-Hexane(0.1%TFA), phase B: Ethanol, total flow: 1.0 mL/min, Wavelength: from 190 nm to 500 nm, 得产物 60 mg, 产率 20.6%, ee 值为 99.66%。

15 分子式:  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_5$  分子量: 556.8 LC-MS (m/z): 554 ( $\text{M}-\text{H}^+$ )

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7.80 (d,  $J=5.1$  Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.27 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J_1=2.7$  Hz,  $J_2=5.7$  Hz, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.43-2.45 (m, 1H), 1.10-1.22 (m, 4H).

20 **实施例 12** **(R)-2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸的制备(化合物 12)**



25 将 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸(291 mg, 0.52 mmol, 制备方法见实施例 2, 步骤 1-5)进行拆分, 拆分条件: 色谱柱 DAICEL CHIRALPAK AD-3(4.6mm $\times$ 50mm, 3.0  $\mu$  m), column temp: 25  $^{\circ}\text{C}$ , phase A: n-Hexane(0.1%TFA), phase B: Ethanol, total flow: 1.0 mL/min, Wavelength: from 190 nm to 500 nm, 得产物 60 mg, 产率 20.6%, ee 值为 99.66%。

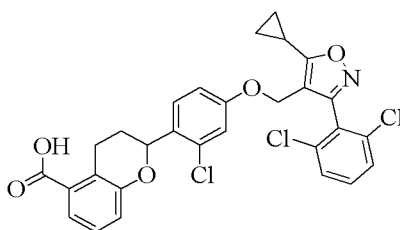
基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸(291 mg, 0.52 mmol, 制备方法见实施例 2, 步骤 1-5)进行拆分, 拆分条件与实施例 11 中的拆分条件相同, 得到产物 90 mg, 产率 30.9%, ee 值为 90.48%。

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

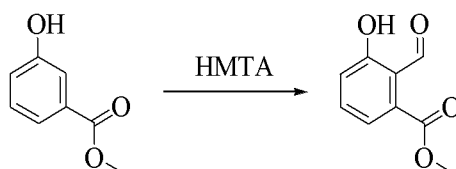
5 (M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7.80 (d,  $J=5.7$ Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.27 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=3.6$ Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J_1=2.7$  Hz,  $J_2=5.7$  Hz, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.43-2.45 (m, 1H),  
10 1.10-1.22 (m, 4H).

**实施例 13    2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-5-羧酸的制备(化合物 13)**



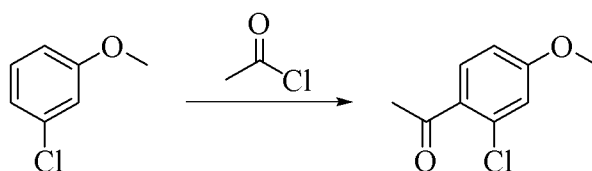
### (1) 2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯的制备



15

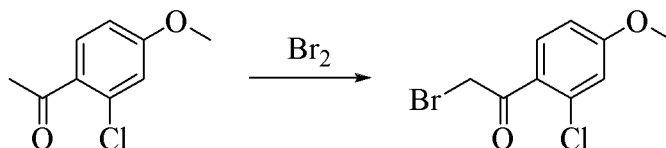
将 3-羟基苯甲酸甲酯(30.00 g, 197.2 mmol), 加入到三氟乙酸(500 mL)中, 慢慢加入 HMTA(33.20 g, 236.8 mmol), 加完, 升温至 80℃ 下反应 6 小时, 反应液倾入到 1.5 L 冰水中, 加入 1 L 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水各 800 mL 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩  
20 余物经柱层析(PE:EA=8:1)得标题化合物 20.30 g, 产率 57.1%。

### (2) 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮的制备



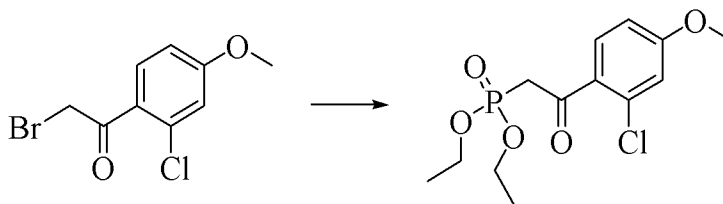
0℃下将间氯苯甲醚(30.00 g, 210.4 mmol)滴加到含有乙酰氯(19.80 g, 252.2 mmol)和无水氯化铝(36.45 g, 273.4 mmol)的 DCM(200 mL)溶液中, 滴毕, 继续反应 2 小时。将反应液倾入到冰水(500 mL)中, 加入 1 M 的 HCl (300 mL)和 DCM (800 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 5 浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=10:1)得标题化合物 13.7 g, 产率 35.3%。

### (3) 2-溴-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮的制备



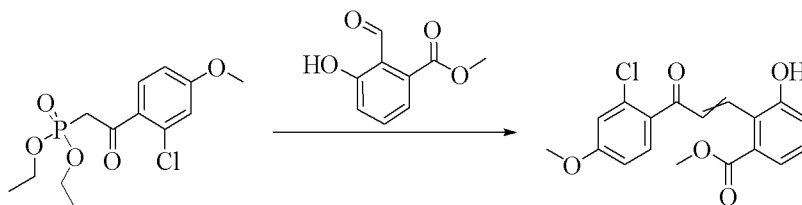
将 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮(8.01g, 43.4mmol)溶解于二氯甲烷(200 mL)中, 冰水浴下滴加溴素(6.94 g, 43.4 mmol), 滴毕, 继续反应 2 10 小时。反应液直接浓缩经柱层析(PE:EA=8:1)得产物 8.34 g, 产率 73.0%。

### (4) (2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)膦酸二乙酯的制备



将 2-溴-1-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙-1-酮(8.34g, 31.7 mmol)和亚磷酸三乙酯(7.89g, 47.6 mmol)加入到甲苯(100 mL)中, 升温至 110℃反应 24 15 小时。反应液直接浓缩经柱层析(PE:EA=5:1)得产物 4.40 g, 产率 43.3%。

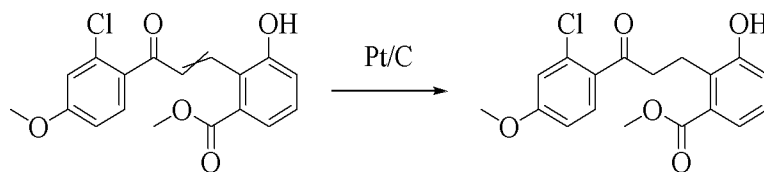
### (5) 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-羟基苯甲酸甲酯的制备



将(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)膦酸二乙酯(4.40 g, 13.7 20 mmol), 2-甲酰基-3-羟基苯甲酸甲酯(4.90 g, 27.4 mmol)和 DBU(4.20 g, 27.4 mmol), 加入到 THF(100 mL)中, 反应 3 小时。加入水和乙酸乙酯各 200 mL 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=5:1)得标题化合物 2.08 g, 产率 43.7%。

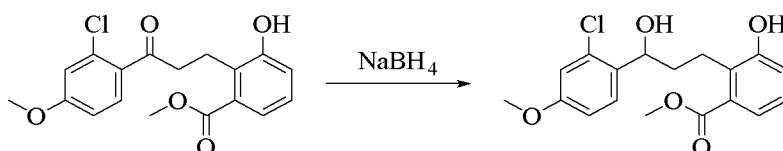
### (6) 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-3-羟基苯甲酸甲酯的制

备



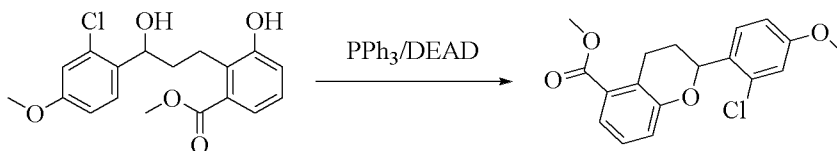
将 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-羟基苯甲酸甲酯(1.50 g, 4.3 mmol), 加入到 THF(50 mL)中, 加入 Pt/C(150 mg), 氢气  
 5 氛下反应 2 小时。抽滤, 滤饼用 THF(10 mL)洗, 滤液直接用于下一步反应。

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



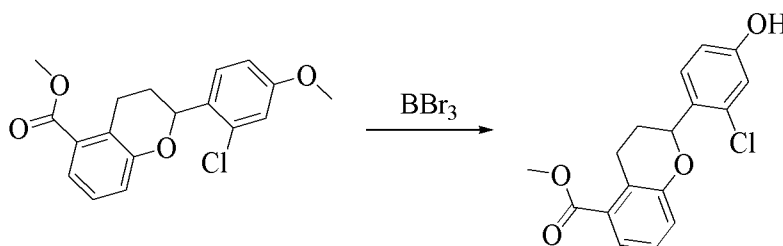
10 将上步所得滤液(60 mL)置于 250 mL 烧瓶中, 加入硼氢化钠(197 mg, 5.2 mmol), 加完搅拌 1 小时。加入水和乙酸乙酯各 100 mL 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析(PE:EA=1:1)得标题化合物 1.45 g, 两步产率 95.6%。

### (8) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-5-羧酸甲酯的制备



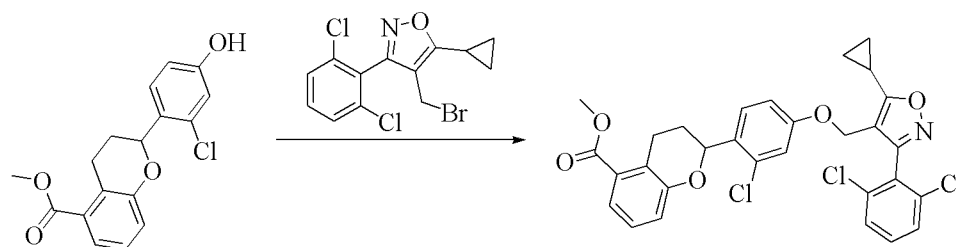
15 将 2-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-3-羟基苯甲酸甲酯(1.45 g, 4.1 mmol), 三苯基膦(5.37 g, 20.5 mmol)和 DEAD(3.57 g, 20.5 mmol)加入到 THF(50 mL)中反应 2 小时。反应液直接旋干, 剩余物经柱层析(PE:EA=25:1)得标题化合物 800 mg, 产率 58.1%。

### (9) 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-5-羧酸甲酯的制备



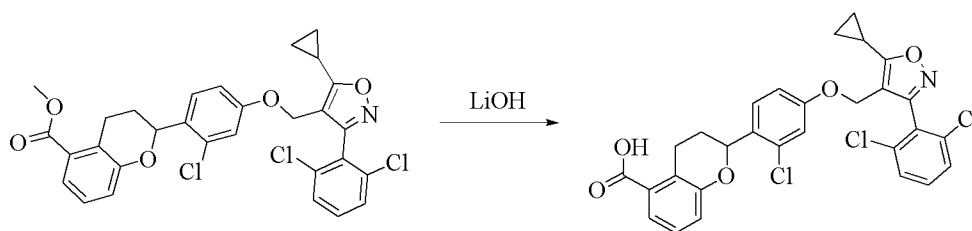
2-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-5-羧酸甲酯(800 mg, 2.4 mmol)溶于DCM(20 mL)中, -10℃下滴加1M的三溴化硼的DCM溶液(7.2 mL), 滴毕, 继续反应2小时。加入5 mL水淬灭。加入水(50 mL)和DCM(80 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水(60 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 5 剩余物经柱层析(PE:EA=10:1)得标题化合物90 mg, 产率11.7%。

**(10) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-5-羧酸甲酯的制备**



将2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-5-羧酸甲酯(90 mg, 0.28 mmol), 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(145 mg, 0.42 mmol)和碳酸钾(77 mg, 0.56 mmol)加入到DMF(5 mL)中, 反应2小时。加入水和乙酸乙酯各80 mL萃取, 有机相用饱和食盐水(60 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 10 剩余物经柱层析(PE:EA=3:1)得标题化合物120 mg, 产率72.7%。

**(11) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-5-羧酸的制备**

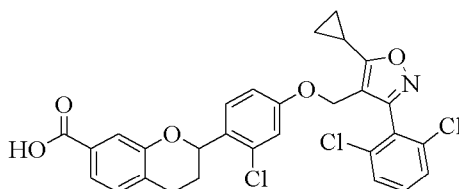


将甲基2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-5-羧酸甲酯(120 mg, 0.2 mmol)加入到THF(2 mL)中, 20 加入甲醇(2 mL), 水(2 mL), 再加入一水合氢氧化锂(51 mg, 1.2 mmol), 反应6小时。用1M的HCl调节pH至2, 加入水(30 mL)和乙酸乙酯(60 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水(30 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经柱层析(DCM: MeOH=20:1)得标题化合物28 mg, 产率23.9%。

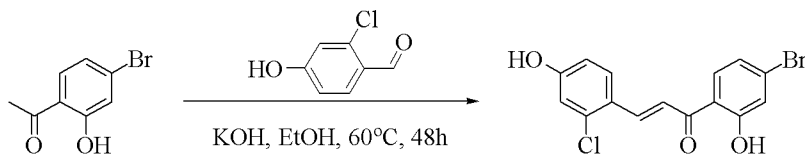
分子式:  $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$       分子量: 570.85      LC-MS (M/e): 570.1 ( $M+H^+$ )

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

#### 实施例 14    2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸的制备(化合物 14)

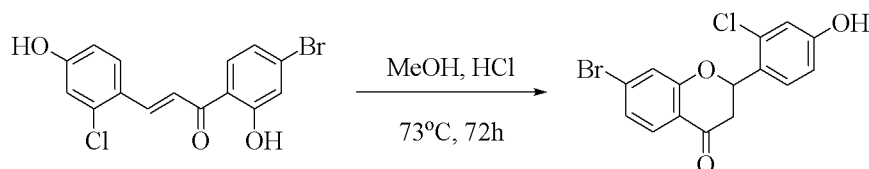


##### (1) (E)-1-(4-溴-2-羟基苯基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮的制备



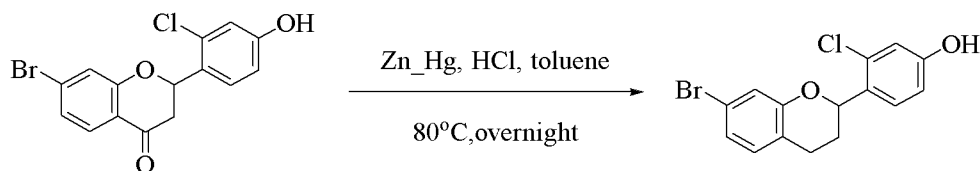
参考实施例 1 步骤 (1) 中的制备方法制备, 加入 1-(4-溴-2-羟基苯基)乙-1-酮(27.4 g, 127.42 mmol), 2-氯-4-羟基苯甲醛(20 g, 127.74 mmol), 得产物 36 g (产率 80%)。

##### (2) 7-溴-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的制备



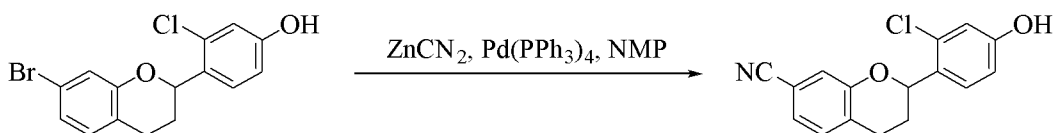
3L 的四口烧瓶中, 将(E)-1-(4-溴-2-羟基苯基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮(36 g, 101.81mmol)溶于甲醇(720 mL)和盐酸(12N, 720 mL)混合溶剂中, 升温至 73°C 反应 72 小时。将反应液倒入 3L 冰水中搅拌出现大量沉淀, 抽滤, 滤饼干燥得产物 21g (产率 58%)。

##### (3) 4-(7-溴色满-2-基)-3-氯苯酚的制备



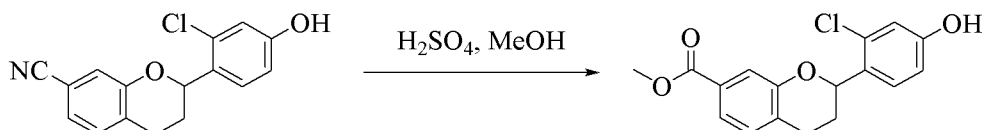
参考实施例 1 步骤 (3) 的制备方法, 加入 7-溴-2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮(21 g, 59.39 mmol)得产物 13g(产率 64%)。

#### (4) 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-7-甲腈的制备



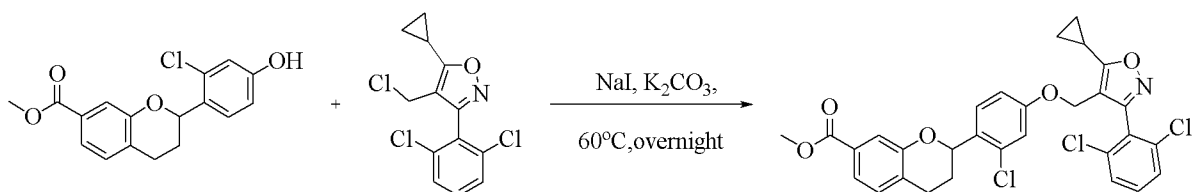
250 mL 三口圆底瓶中加入 4-(7-溴色满-2-基)-3-氯苯酚(13 g, 38.28 mmol), 参考实施例 1 步骤 (4) 的制备方法, 得产物 6.0 g(产率 55%)。

#### (5) 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-7-甲酸甲酯的制备



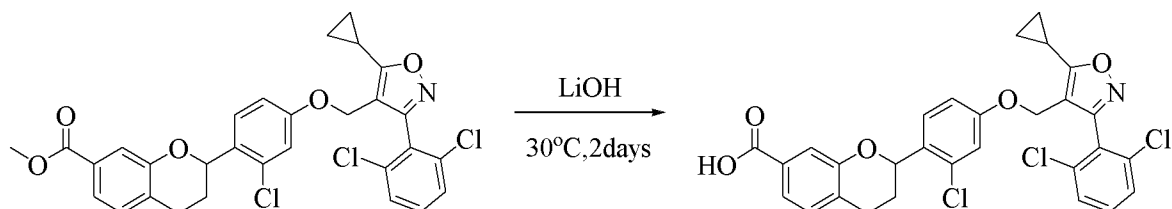
参考实施例 1 步骤 (5) 的制备方法, 加入 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-7-甲腈(6 g, 21.00 mmol), 得产物 2.5g(产率 37%)。

#### (6) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸甲酯的制备



参考实施例 1 步骤 (6) 的制备方法, 加入 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-7-甲酸甲酯(2.5 g, 7.84 mmol), 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(2.84 g, 9.39 mmol), 得产物 1.2 g(产率 26%)。

#### (7) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸的制备

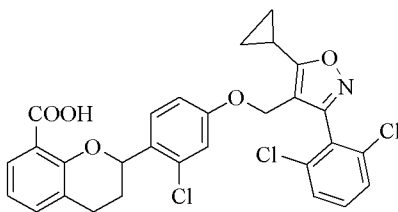


向 100 mL 三口瓶中加入 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸甲酯(1.2 g, 2.05 mmol)的甲醇和水的混合溶剂, 降温至 0℃, 分批加入氢氧化锂一水合物(260 mg, 6.19 mmol), 升温至 30℃ 反应 2 天。用盐酸(1mol/L)调节 pH=4, 加入乙酸乙酯(500 mL)和饱和食盐水(500 mL), 分出有机相用饱和食盐水洗涤(2×500 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1~1:1)得产物 0.28 g(产率 24%)。

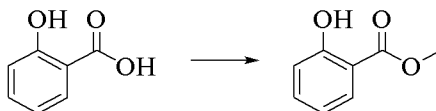
分子式:  $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$       分子量: 570.85      LC-MS: (ES,  $m/z$ ): 570 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

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

### 实施例 15    2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-8-甲酸的制备(化合物 15)

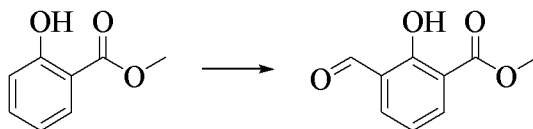


#### (1) 水杨酸甲酯的制备



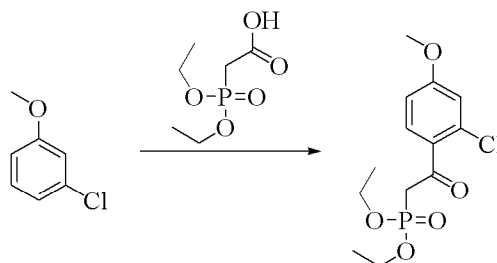
将水杨酸(20.0 g, 0.14 mol)加入到甲醇(100 ml)中, 25℃ 下向该体系分批滴加氯化亚砷(20.7 g, 0.17 mol), 升至 50℃ 搅拌反应 12 小时, 将反应液旋干, 向该反应体系中加入二氯甲烷(500 ml), 用碳酸氢钠调节 pH 值至 7, 分出有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物(20.0 g, 产率 90.9%)。

#### (2) 3-醛基-2-羟基苯甲酸甲酯的制备



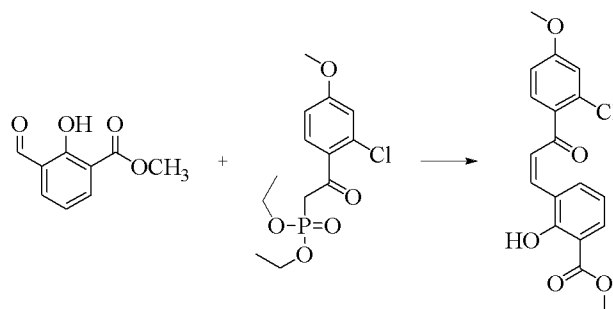
将水杨酸甲酯 (20.0 g, 0.13 mol) 加入到三氟乙酸(200 mL)中, 向此体系中加入乌洛托品(28.0 g, 0.2 mol), 氧化亚铜(14.8 g, 0.13 mol), 加热至 60℃ 搅拌反应 24 小时, 反应液倒入水(1000 ml)中, 加入二氯甲烷(500 ml), 分出有机相, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:10)纯化, 得到标题化合物(7.0 g, 产率 29.5%)。

### (3) 二乙基(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧乙基)膦酸酯的制备



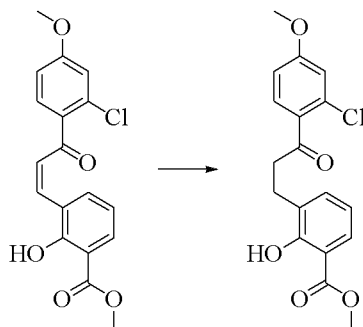
将间氯苯甲醚(15.0 g, 0.11 mol)加入到三氟乙酸酐(115.5 g, 0.55 mol)中, 再加入二乙基磷乙酸(25.5 g, 0.13 mol), 25℃ 下滴加磷酸(15.0 g), 25℃ 搅拌反应 24 小时, 反应液倒入冰水(500 ml)中, 用二氯甲烷(500 ml)萃取, 分出有机相, 将反应液浓缩, 剩余物经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=50:1)纯化, 得到标题化合物(18.0 g, 粗品)。

### (4) (E,Z)-3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备



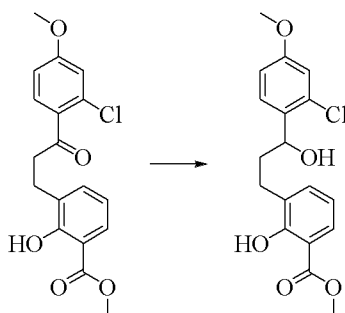
将二乙基(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-氧乙基)膦酸酯(5.9g, 18.5 mmol), 3-醛基-2-羟基苯甲酸甲酯(3.0 g, 16.6 mmol), 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一-5-烯(3.4 g, 22.2 mmol)加入到四氢呋喃(50 ml)中, 25℃ 下搅拌反应 24 小时, 将反应液浓缩, 剩余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:10)纯化, 得到标题化合物(2.0 g, 产率 34.7%)。

(5) 3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备



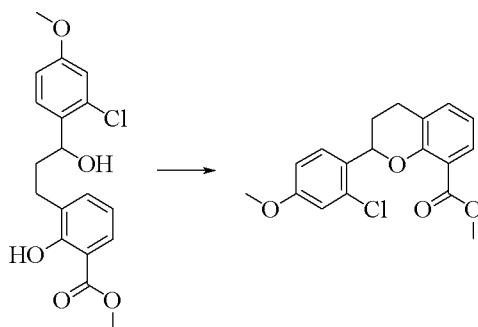
将(Z)-3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-2-羟基苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.9 mmol), 加入到四氢呋喃(20 ml)中, 用氢气置换3次, 25℃下加氢反应12小时, 反应液过滤, 滤液浓缩, 得到标题化合物(900 mg, 产率90%)。

(6) 3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟丙基)-2-羟基苯甲酸甲酯的制备



将3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-2-羟基苯甲酸甲酯(900 mg, 2.6 mmol)加入到四氢呋喃(20 ml)中, 加入硼氢化钠(97.5 mg, 2.6 mmol), 25℃下搅拌反应2小时, 将反应液加入水(50 ml)、乙酸乙酯(30 ml), 分出有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到产物(900 mg, 粗品)。

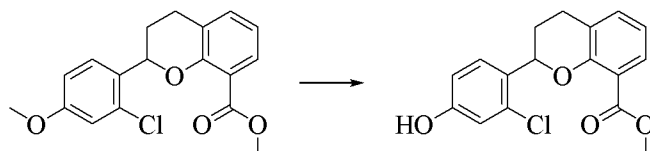
(7) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-8-甲酸甲酯的制备



将3-(3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟丙基)-2-羟基苯甲酸甲酯(900 mg, 2.6 mmol)加入到四氢呋喃(20 ml)中, 加入三苯基膦(1.3 g, 5.0 mmol), 偶氮二甲酸二乙酯(0.89 g, 5.13 mmol), 25℃搅拌反应12小时, 反应液

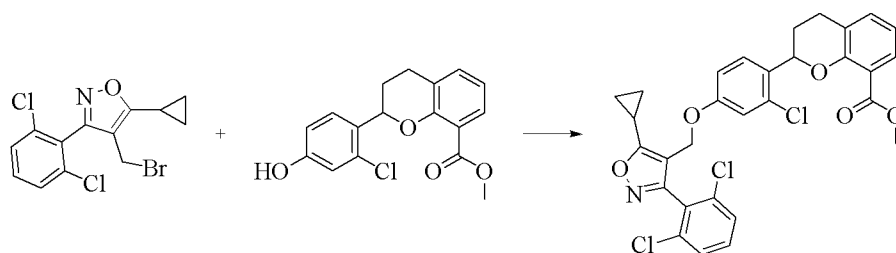
浓缩，柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到产物(300 mg, 产率 35.0%)。

#### (8) 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-8-甲酸甲酯的制备



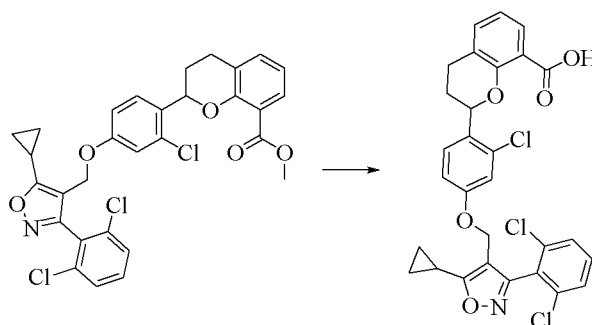
将 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-8 甲酸甲酯(300.0 mg, 0.9 mmol)加入到二氯甲烷(20 ml)中，降温至-25℃，滴加三溴化硼(1.1g, 4.5 mmol)，反应 1 小时，将反应液中滴加甲醇(10 ml)，用碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7，分出有机相经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到标题化合物(120 mg, 产率 41.8%)。

#### (9) 2-(2-氯-4-(5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-8-甲酸甲酯的制备



将 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-8-甲酸甲酯(120.0 mg, 0.38 mmol)，4-溴甲基-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(131.9 mg, 0.38 mmol)，加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)和碳酸铯(245.3 mg, 0.75 mmol)中，加热至 50℃，反应 1 小时，将反应液倒入水(50 ml)中，用乙酸乙酯(100 ml)萃取，分出有机相，用无水硫酸钠干燥，旋转蒸发除去溶剂得标题化合物(100 mg, 产率 45.5%)。

#### (10) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-8-甲酸的制备



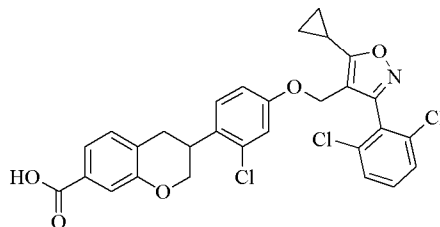
将 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-8-甲酸的制备

苯并二氢吡喃-8-甲酸甲酯(100 mg, 0.17 mmol), 加入氢氧化锂(20.5 mg, 0.85 mmol), 四氢呋喃(1 ml), 水(1 ml), 25℃下搅拌 12 小时, 加入乙酸乙酯(100 ml)分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 得到标题化合物(60.8 mg, 产率 62.0%)。

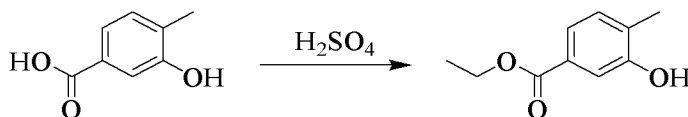
5 分子式:  $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$  分子量: 570.85 LC-MS(M/e): 569.8, 571.7(M+H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 8.05-8.06(d, J=6.4Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 5.59-5.62 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.87-3.15(m, 2H), 2.05-2.17(m, 3H), 1.16-1.33(m, 5H)。

10 **实施例 16 3-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸的制备(化合物 16)**

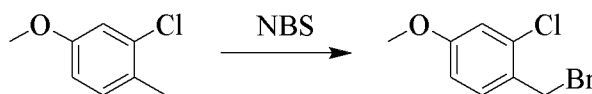


### (1) 3-羟基-4-甲基苯甲酸乙酯的制备



15 称取 3-羟基-4-甲基苯甲酸(5.0 g, 32.8 mmol)加入到 100 mL 乙醇中, 滴加 0.5 mL 浓硫酸, 升温至 81℃反应 24 小时, 浓缩, 加入水和乙酸乙酯各 100 mL, 分层得有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得产物(5.17 g, 产率 87.5%)。

### (2) 1-(溴甲基)-2-氯-4-甲氧基苯的制备



20

将 2-氯-4-甲氧基-1-甲基苯(4.46 g, 28.5 mmol)加入到 60 mL 四氯化碳中, 加入 NBS(5.06 g, 28.4 mmol)和 AIBN(468 mg, 2.85 mmol), 升温至 80℃反应 2.0 小时, 降温至 25℃, 抽滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=10:1)得产物(5.52 g, 产率 82.3%)。

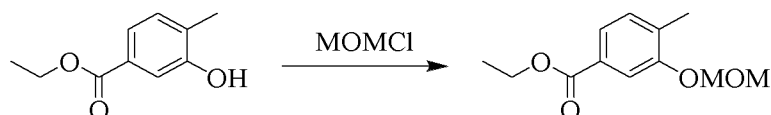
25

### (3) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙腈的制备



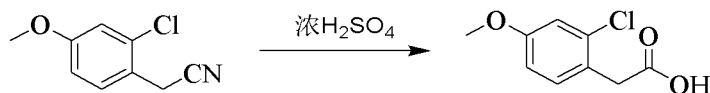
将 1-(溴甲基)-2-氯-4-甲氧基苯(5.52 g, 23.4 mmol)和碳酸钾(6.46 g, 46.8 mmol)加入到 100 mL 乙腈中, 搅拌下加入 TMSCN(2.78 g, 28.0 mmol)。升温至 60℃反应 8.0 小时, TLC 检测反应完全, 浓缩, 加入水 (100 mL)和乙酸乙酯(150 mL), 分层得有机相, 浓缩, 剩余物经柱层析 (PE:EA=5:1)得产物(4.1g, 产率 96.5%)。

#### (4) 3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基苯甲酸乙酯的制备



将 3-羟基-4-甲基苯甲酸乙酯(5.17 g, 28.7 mmol)溶于 DCM(100 mL), 降温至 0℃, 加入 DIPEA(8.14 g, 63.1 mmol)和氯甲基甲醚(4.62 g, 57.4 mmol), 升温至 25℃反应 24 小时, TLC 检测反应完全, 浓缩, 加入水和乙酸乙酯各 150 mL, 分层得乙酸乙酯相, EA 相用水洗, 饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得产物(5.8 g, 产率 90.1%)。

#### (5) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸的制备



将 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙腈(4.1 g, 22.6 mmol)加入到 HAc(60 mL)和水(60 mL)的混合溶剂中, 搅拌下滴加浓硫酸(20 mL), 升温至 100℃反应 8.0 小时, 将反应液倒入冰水中, 搅拌出现白色沉淀, 抽滤, 滤饼干燥得产物(3.84 g, 产率 84.8%)。

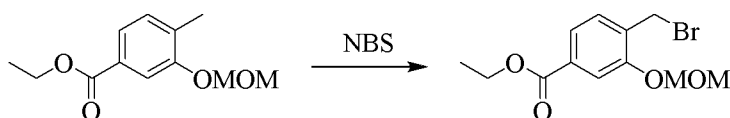
#### (6) 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯的制备



将 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸(3.84 g, 19.1 mmol)和乙醇(2.64 g, 57.4 mmol)加入到 60 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(1.93 g, 19.1 mmol)和 EDCI(3.67 g, 19.1 mmol), 搅拌下加入 DMAP(93 mg, 0.76 mmol), 25℃反应 4.0 小时, TLC 检测反应完全, 浓缩, 加水和乙酸乙酯各 100 mL, 分层得乙酸乙酯相, 乙酸乙酯相用 1N HCl(50 mL)洗, 饱和氯化钠水溶

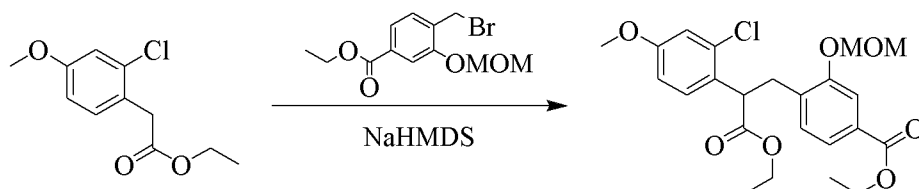
液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得产物(4.1 g, 产率 93.8%)。

**(7) 4-(溴甲基)-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸乙酯的制备**



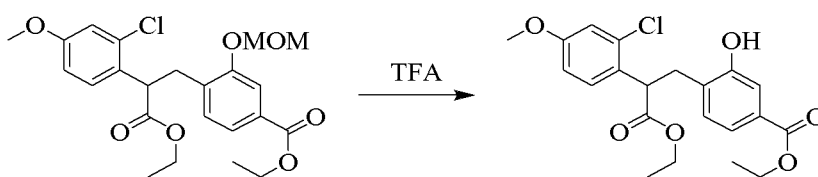
将 3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基苯甲酸乙酯(2.24 g, 10 mmol)加入到 40 mL 四氯化碳中, 加入 NBS(1.78 g, 10 mmol)和 AIBN(164 mg, 1.0 mmol), 升温至 80℃ 反应 2.0 小时, 降温至 25℃, 抽滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=5:1)得产物(2.7 g, 产率 89.1%)。

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



将 2-(2-氯-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(1.1 g, 4.81 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中, 降温至 0℃, 加入 NaHMDS(2.0 M, 4.8 mL, 9.6 mmol), 0℃ 下搅拌 1.0 小时后加入 4-(溴甲基)-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸乙酯(1.46 g, 4.82 mmol), 升温至 25℃ 反应 18 小时, 加入水(50 mL)和 EA(100 mL), 分层得 EA 相, 浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=2:1)得产物(1.5 g, 产率 69.1%)。

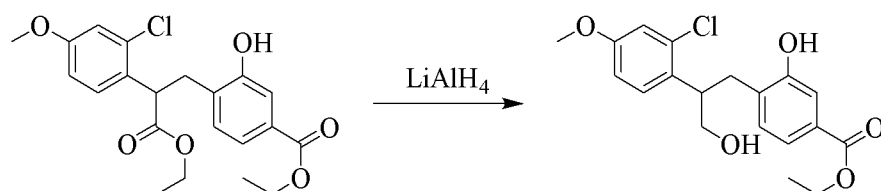
**(9) 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-羟基苯甲酸乙酯的制备**



将 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-(甲氧基甲氧基)苯甲酸乙酯(1.5 g, 3.33 mmol)加入到 10 mL TFA 和 DCM(20 mL)混合溶剂中, 25℃ 下反应 4.0 小时, LC-MS 检测反应完全, 浓缩, 剩余物经柱层析(PE: DCM=1:3)得产物(620 mg, 产率 45.9%)。

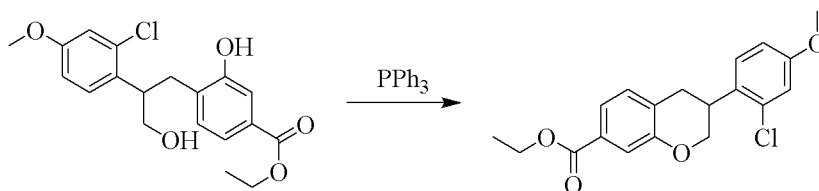
**(10) 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-3-羟基苯甲酸乙酯的**

## 制备



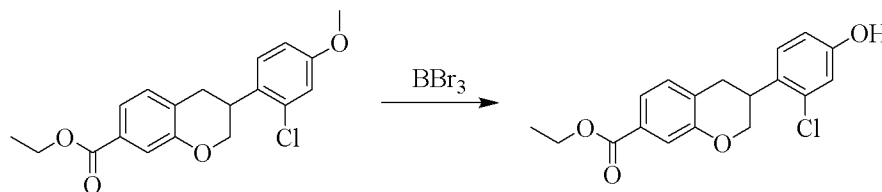
将 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-羟基苯甲酸乙酯(620 mg, 1.52 mmol)加入到 20 mL 四氢呋喃中, 降温至 0℃, 缓慢加入四氢铝锂(58 mg, 1.53 mmol)。0℃反应 40 min 后加入 1 ml 水淬灭反应, 抽滤, 滤液浓缩, 剩余物经柱层析(EA:DCM=1:4)得产物(130 mg, 产率 23.5%)。

## (11) 3-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸乙酯的制备



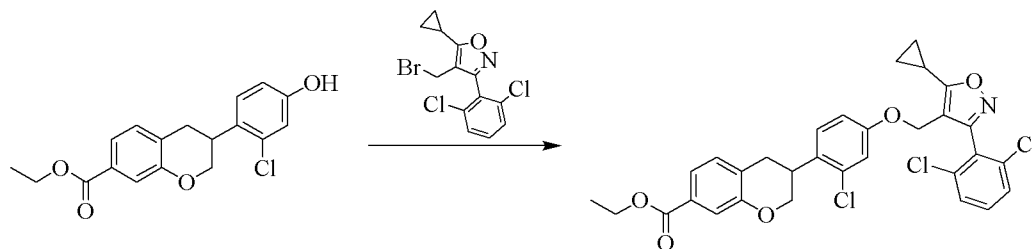
将 4-(2-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-3-羟基苯甲酸乙酯(130 mg, 0.36 mmol)加入到 20 mL 四氢呋喃中, 降温至 0℃, 加入三苯基膦(283 mg, 1.08 mmol)和 DEAD(188 mg, 1.08 mmol), 25℃下反应 18 小时, LC-MS 检测反应完全, 浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=25:1)得产物(120 mg, 产率 96.0%)。

## (12) 3-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸乙酯的制备



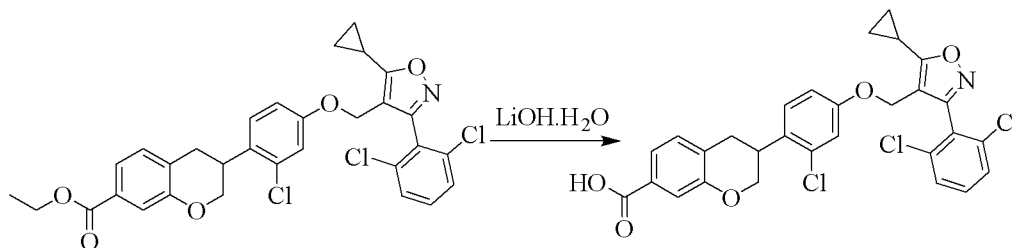
将 3-(2-氯-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸乙酯(120 mg, 0.35 mmol)加入到 5 mL DCM 中, 降温至 0℃, 加入 1M BBr<sub>3</sub> 的二氯甲烷溶液(1.4 mL, 1.4 mmol), 升温至 10℃反应 1.5 小时, LC-MS 检测反应完全, 加入 1 mL 甲醇, 浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=9:1)得产物(100 mg, 产率 85.8%)。

## (13) 3-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸乙酯的制备



将 3-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸乙酯(100 mg, 0.30 mmol)和 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(114 mg, 0.33 mmol)加入到 10 mL DMF 中, 搅拌下加入碳酸钾(83 mg, 0.60 mmol), 升温至 50℃ 反应 2.0 小时, LC-MS 检测有产物生成, 降温至 25℃, 加入 30 mL 水, 超声出现沉淀, 抽滤, 滤饼干燥得产物(130 mg, 产率 72.2%)。

**(14) 3-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸的制备**

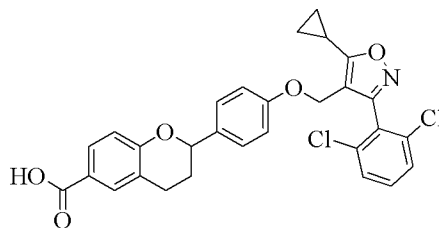
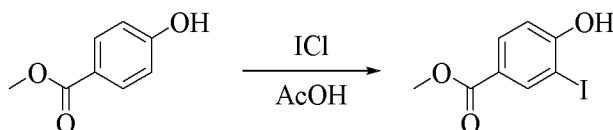


将 3-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸乙酯(130 mg, 0.22 mmol)溶于 THF(4 mL), MeOH(2 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 25℃ 下加入一水合氢氧化锂(37 mg, 0.88 mmol), 反应 18 小时, LC-MS 检测反应完全, 加入乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL), 分层得乙酸乙酯相, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析(DCM:MeOH=10:1)得产物(80 mg, 产率 63.7%)。

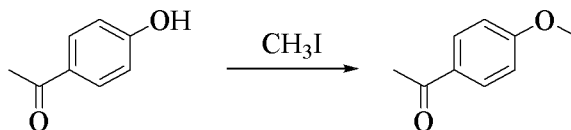
分子式:  $C_{29}H_{22}Cl_3NO_5$  分子量: 570.85 LC-MS(M/e): 570.1(M+H<sup>+</sup>)

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

**实施例 17 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-7-羧酸的制备**

**基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备(化合物 17)****(1) 4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯的制备**

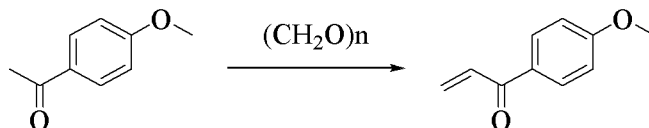
- 5 将 4-羟基苯甲酸甲酯(3.55 g, 23.3 mmol)溶于乙酸(20 mL)中, 滴加入氯化碘(3.78 g, 23.3 mmol)的乙酸(5 mL)溶液, 加热至 65℃搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用水(20 mL)洗涤, 干燥即得标题化合物(4.0 g, 产率 61.7%)。

**(2) 1-(4-甲氧基苯基)乙烷-1-酮的制备**

10

将 1-(4-羟基苯基)乙烷-1-酮(5 g, 36.8 mmol)溶于乙腈(50 mL)中, 加入碳酸钾(10 g, 72.3 mmol), 冷却至 0℃, 加入碘甲烷(6.3 g, 44.4 mmol), 升温至 25℃搅拌反应 3 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩即得标题化合物(5.2 g, 产率 94.5%)。

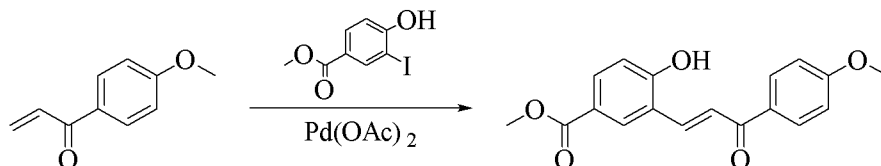
15

**(3) 1-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯基-1-酮的制备**

- 20 将 1-(4-甲氧基苯基)乙烷-1-酮(5 g, 33.3 mmol), *N*-甲基三氟乙酸苯胺(11 g, 49.7 mmol)和多聚甲醛(10 g, 333.3 mmol)加至四氢呋喃(100 mL)中, 加热至 80℃搅拌反应 24 小时。将反应液过滤, 滤液中加入乙酸乙酯(100 mL)和水(150 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩即得标题化合物粗品(3.9 g), 直接用于下一步反应。

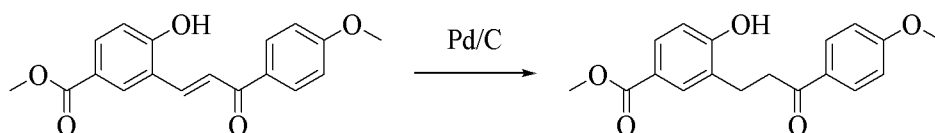
**(4) 甲基 4-羟基-3-(3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基-1-烯-1-基)苯甲**

## 酸酯的制备



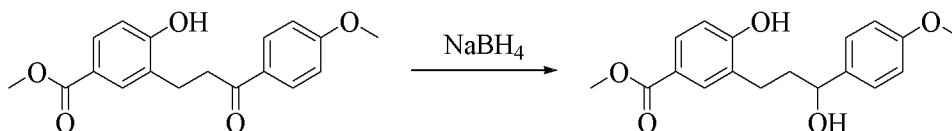
将 1-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯基-1-酮(3.5 g, 粗品), 4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯(6 g, 21.6 mmol), 三乙胺(7 g, 69.2 mmol), 三苯基膦(0.3 g, 1.14 mmol), 乙酸钯(0.4 g, 1.78 mmol)加至乙腈(100 mL)中, 加热至 90℃ 搅拌反应 16 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化即得标题化合物(0.9 g, 两步产率 8.6%)。

### (5) 甲基 4-羟基-3-(3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)苯甲酸酯的制备



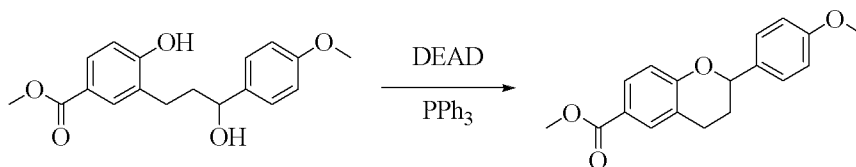
将甲基 4-羟基-3-(3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基-1-烯-1-基)苯甲酸酯(0.9 g, 2.88 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入钯碳(0.1 g), 25℃ 氢气加压下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩即得标题化合物(0.85 g, 产率 94.4%)。

### (6) 甲基 4-羟基-3-(3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)苯甲酸酯的制备



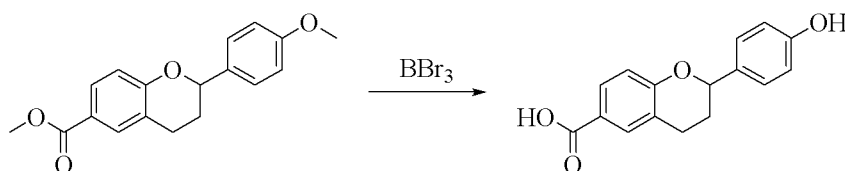
将甲基 4-羟基-3-(3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)苯甲酸酯(0.85 g, 2.7 mmol)溶于无水乙醇(10 mL)中, 加入硼氢化钠(0.2 g, 5.3 mmol), 25℃ 搅拌反应 16 小时。加入稀盐酸(20 mL, 1M)淬灭反应, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化得标题化合物(0.5 g, 产率 58.1%)。

### (7) 甲基 2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸酯的制备



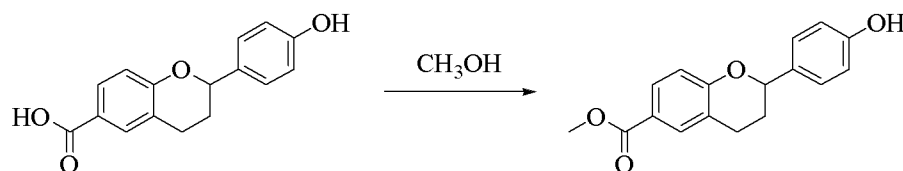
将甲基 4-羟基-3-(3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)苯甲酸酯(0.5 g, 1.58 mmol)和三苯基膦(0.5 g, 1.91 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 冷却至 0℃, 加入偶氮二甲酸二乙酯(0.4 g, 2.3 mmol), 氮气保护下 25℃ 搅拌反应 16 小时。加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)分液, 水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化即得标题化合物(0.37 g, 产率 78.7%)。

#### (8) 2-(4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备



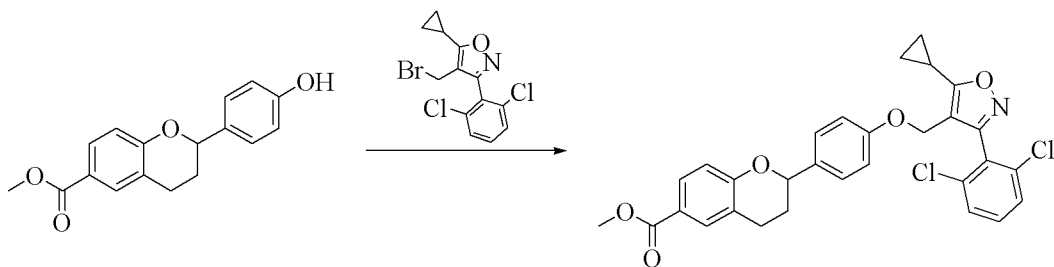
将甲基 2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸酯(0.37 g, 1.24 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 冷却至-60℃, 加入三溴化硼(0.93 g, 3.71 mmol), 升温至 25℃ 搅拌反应 6 小时。将反应液用水(20 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩即得标题化合物(0.3 g, 产率 89.5%)。

#### (9) 甲基 2-(4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸酯的制备



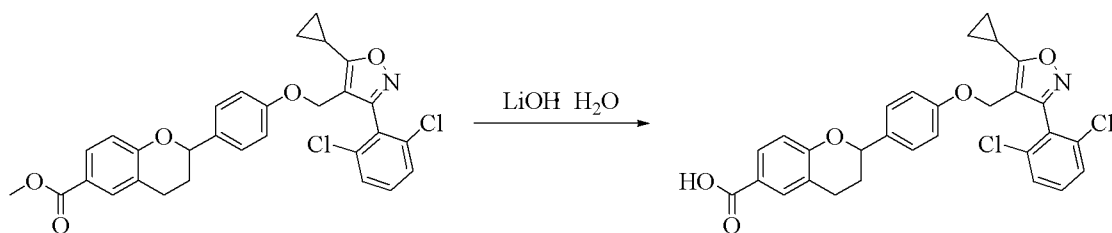
将 2-(4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸(0.3 g, 1.11 mmol)溶于无水甲醇(10 mL)中, 滴加入氯化亚砷(0.13 g, 1.1 mmol), 加热至 60℃ 搅拌反应 16 小时。将反应液浓缩, 加入乙酸乙酯(50 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)洗涤, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)即得标题化合物(0.2 g, 产率 63.4%)。

(10) 甲基 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸酯的制备



将甲基 2-(4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸酯(0.15 g, 0.53 mmol)和 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(0.2 g, 0.58 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 加入碳酸钾(0.15 g, 1.1 mmol), 加热至 80℃ 搅拌反应 6 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)即得标题化合物(0.1 g, 产率 34.5%)。

(11) 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备

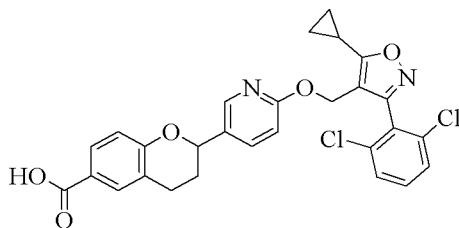
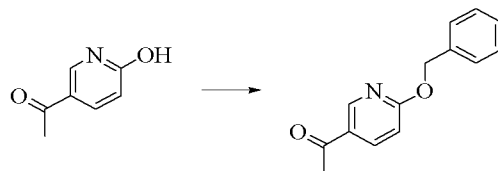


将甲基 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸酯(0.1 g, 0.18 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)和甲醇(3mL)中, 加入一水合氢氧化锂(15 mg, 0.36 mmol)水(1 mL)溶液, 25℃ 搅拌反应 16 小时。将反应液浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化即得标题化合物(50 mg, 产率 51.5%)。

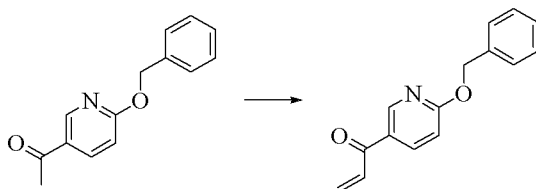
分子式:  $C_{29}H_{23}Cl_2NO_5$       分子量: 536.41      LC-MS(M/e): 536.2 ( $M+H^+$ )

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

**实施例 18**    2-(6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备

**基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备(化合物 18)****(1) 1-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)乙酮的制备**

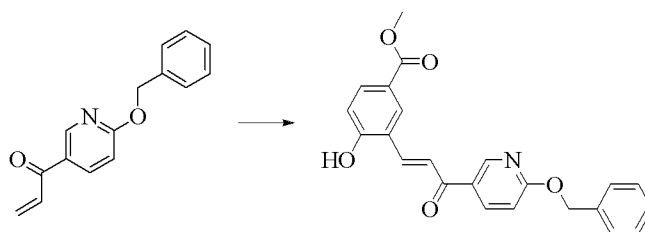
- 5 将 1-(6-羟基吡啶-3-基)乙酮(3.0 g, 21.9 mmol)溶于甲苯(30 mL), 加入碳酸银(9.1 g, 33.3 mmol), 缓慢滴加溴化苄(3.8 g, 22.2 mmol), 滴加完毕, 升温至 100℃, 搅拌反应 12 小时, 将反应液过滤, 滤液浓缩得标题化合物(3.9 g, 产率 78.3%)。

**(2) 1-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮的制备**

10

- 将 1-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)乙酮(3.8 g, 16.7 mmol), N-甲基三氟乙酸苯胺(5.5 g, 24.9 mmol)和多聚甲醛(5.0 g, 166.7 mmol)加至四氢呋喃(50 mL)中, 升温至 80℃搅拌反应 24 小时。将反应液过滤, 滤液中加入乙酸乙酯(100 mL)和水(150 mL), 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 得标题化合物粗品(2.0 g), 直接用于下一步反应。

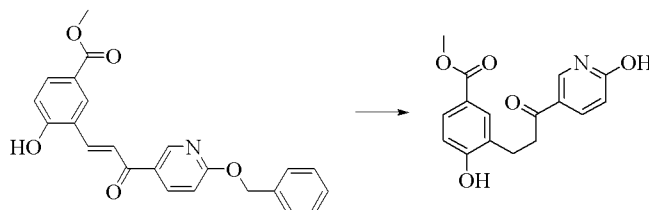
15

**(3) (E)-3-(3-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羟基苯甲酸甲酯的制备**

将 1-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮粗品(2.0 g), 4-羟基-3-碘

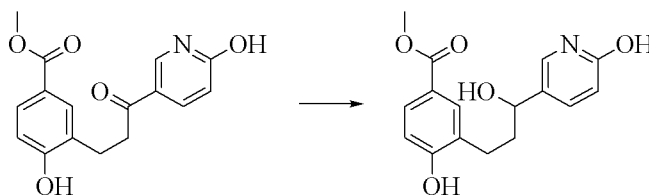
苯甲酸甲酯(2.3 g, 8.4 mmol), 三乙胺(2.6 g, 25.7 mmol), 三苯基膦(100 mg, 0.38 mmol), 乙酸钼(128 mg, 0.57 mmol)加至乙腈(30 mL)中, 升温至 90℃ 搅拌反应 12 小时。将反应液浓缩, 经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化, 得标题化合物(0.5 g, 两步产率 7.7%)。

5 (4) 4-羟基-3-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酸甲酯的制备



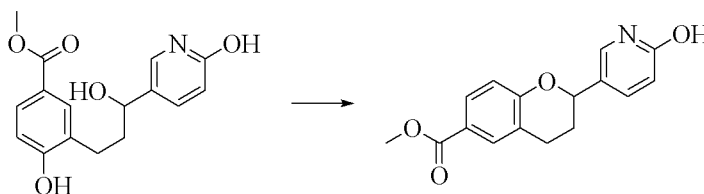
将(E)-3-(3-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羟基苯甲酸甲酯(0.5 g, 1.3 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入钨碳 10%(50 mg), 25℃ 氢气加压下搅拌反应 12 小时。过滤, 滤液浓缩得产物(0.3 g, 产率 77.5%)。

10 (5) 4-羟基-3-(3-羟基-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙基)苯甲酸甲酯的制备



将 4-羟基-3-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酸甲酯(0.3 g, 1.0 mmol)溶于无水甲醇(5 mL)中, 加入硼氢化钠(115 mg, 3.0 mmol), 25℃ 搅拌反应 1 小时后, 降温至 0℃ 加入稀盐酸(1M)调节 pH=7, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10:1)得标题化合物(290 mg, 产率 96.7%)。

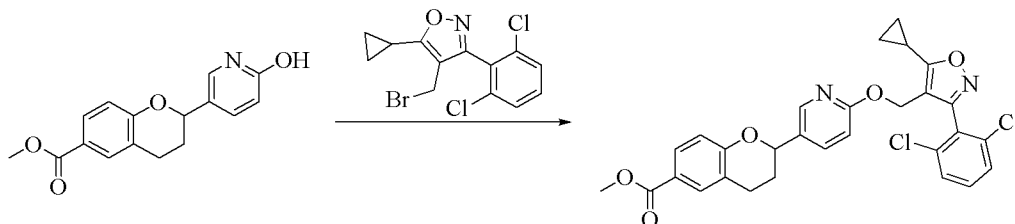
15 (6) 2-(6-羟基吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备



将 4-羟基-3-(3-羟基-3-(6-羟基吡啶-3-基)丙基)苯甲酸甲酯(290 mg, 0.96 mmol)和三苯基膦(0.76 g, 2.9 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 冷却至 0℃, 加入偶氮二甲酸二乙酯(0.5 g, 2.9 mmol), 氮气保护下 25℃ 搅拌反应 12 小时。加入水(10 mL)和乙酸乙酯(20 mL)分液, 水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经

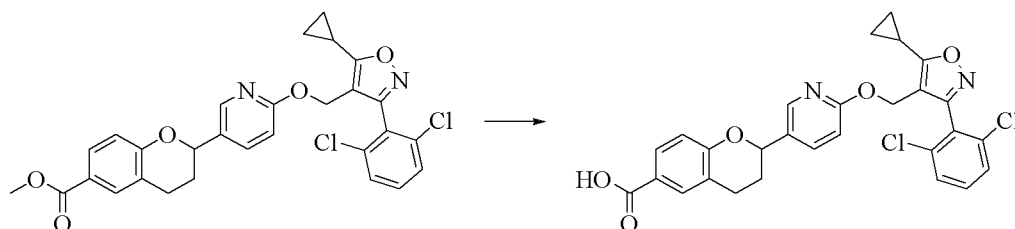
硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1)得标题化合物(112 mg, 产率 41.0%)。

(7) 2-(6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备



5 将 2-(6-羟基吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(100 mg, 0.35 mmol), 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(122 mg, 0.35 mmol), 碳酸银(193 mg, 0.7 mmol), 溶于甲苯(5 mL), 升温至 100℃, 搅拌反应 12 小时, 将反应液过滤, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得标题化合物(127 mg, 产率 65.8%)。

10 (8) 2-(6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备



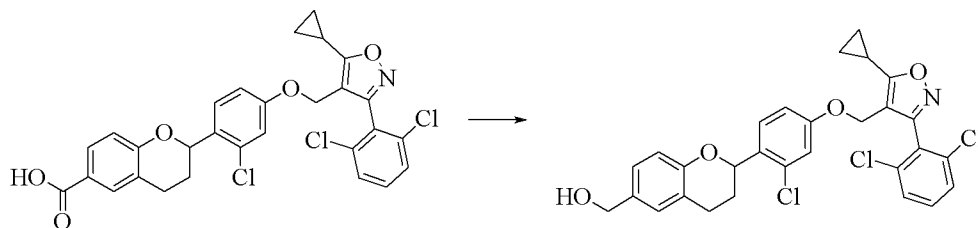
15 将 2-(6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(120 mg, 0.22 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)和甲醇(3 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(47 mg, 1.1 mmol)的水溶液(1 mL), 25℃搅拌反应 16 小时。加入稀盐酸(1M)调节 pH=7, 将反应液浓缩, 经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得标题化合物(40 mg, 产率 33.8%)。

20 分子式:  $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_5$  分子量: 537.39 LC-MS(M/e): 537.1 ( $M+H^+$ )

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.08 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H), 7.61 (dd,  $J_1=8.8$  Hz,  $J_2=6.4$  Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.91 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 5.09 (dd,  $J_1=10.0$  Hz,  $J_2=2.0$  Hz, 1H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.86-2.90 (m, 1H), 2.32-2.36

(m, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 1.28-1.31 (m, 2H), 1.13-1.18(m, 2H).

**实施例 19** 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-基)甲醇的制备(化合物 19)

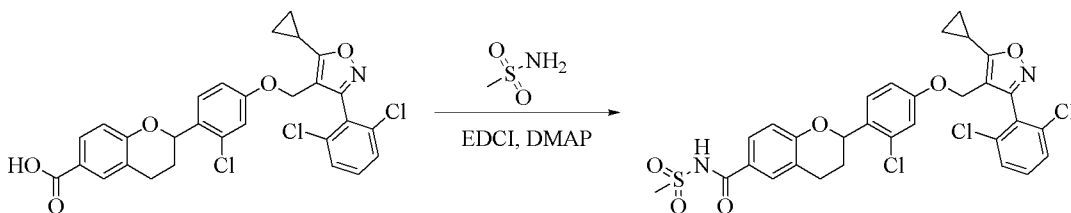


将 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸(220 mg, 0.39 mmol)加入到 50 mL 三口圆底烧瓶中, 氮气保护下溶于 20 mL 四氢呋喃, 降温至 0℃, 滴加硼烷(1mol/L 的 THF 溶液) (1.94 mL)后升至 25℃搅拌 1.0 小时。将反应液降温至 0℃, 加入盐酸(2N)淬灭反应。加入 100 mL 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤 (2×30 mL), 分层得乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 高压制备分离得产物(203 mg, 产率 93.5%)。

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

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

**实施例 20** 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)-N-(甲基磺酰基)苯并二氢吡喃-6-甲酰胺的制备(化合物 20)



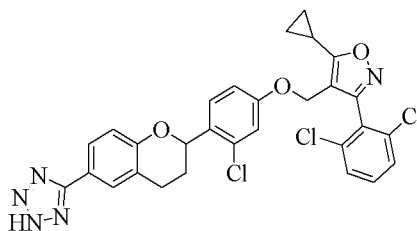
在一支 100-mL 的三口瓶中加入 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)-苯并二氢吡喃-6-甲酸(200 mg, 0.35 mmol), 溶于二氯甲烷(50 mL), 加入 EDCI(134 mg, 0.70 mmol), 4-二

甲基氨基吡啶(128 mg, 1.05 mmol), 甲磺酰胺(66.5 mg, 0.70 mmol)。在氮气保护下室温搅拌过夜。反应混合物加入二氯甲烷(100 mL), 然后加入饱和食盐水(3×50 mL)洗涤, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化得到产物 168 mg, 产率 74%。

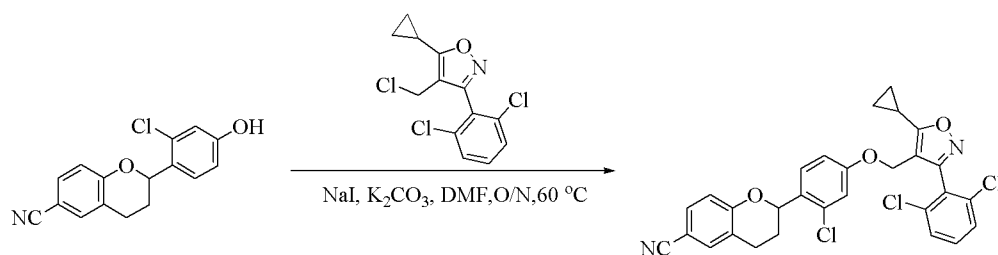
5 分子式:  $C_{30}H_{25}Cl_3N_2O_6S$  分子量: 647.95 LC-MS: (ES,  $m/z$ ): 647 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm):  $\delta$  11.89 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71-7.74 (dd,  $J_1=2.1$ Hz,  $J_2=8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.38-7.40 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.98-6.99 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H),  
10 6.82-6.83 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.32-3.34 (d,  $J=6.6$ Hz, 3H), 2.71-3.06 (m, 2H), 1.93-2.49 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 4H).

**实施例 21** 4-((4-(6-(2H-四唑-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-3-氯苯氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑的制备(化合物 21)

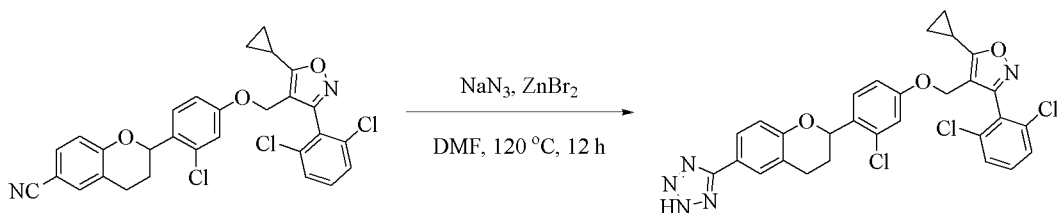


15 (1) 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲腈的制备



参考实施例 1 步骤 (6) 的制备方法, 加入 2-(2-氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲腈(3 g, 10.50 mmol), 4-(氯甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(3.802 g, 12.57 mmol)。得产物 2.8 g, 产率为 48.4%。  
20

(2) 4-((4-(6-(2H-四唑-5-基)苯并二氢吡喃-2-基)-3-氯苯氧基)甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑的制备

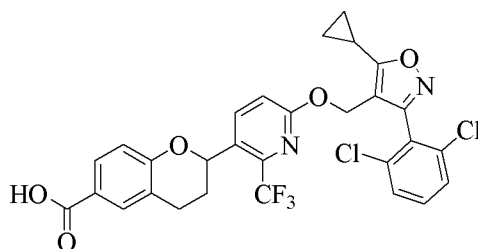


在一支 50mL 的圆底瓶中加入 2-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲腈(500 mg, 0.91 mmol), 氯化铵(975 mg, 18.23 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL), NaN<sub>3</sub>(900 mg, 13.84 mmol)。反应混合物加热至 120 °C 反应 12 小时, 体系加入 NaHSO<sub>3</sub>(30 mL)淬灭反应。加入乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并有机相浓缩得到标题化合物 261 mg, 产率为 48.4%。

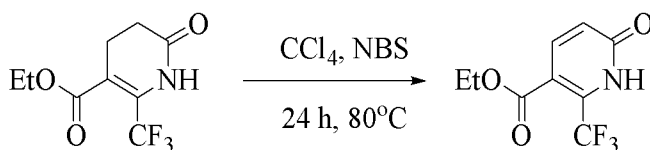
分子式: C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 分子量: 594.88 LC-MS (ES, *m/z*): 594 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ7.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 5.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.10-1.22 (m, 4H).

## 实施例 22 2-(6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-羧酸的制备(化合物 23)



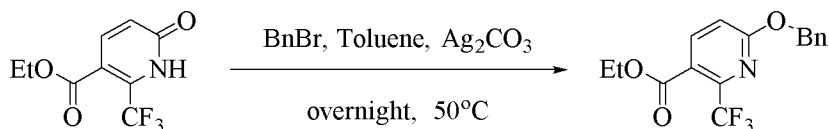
### (1) 6-氧代-2-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯的制备



在一支 2000 mL 的三口瓶中加入 6-氧代-2-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酸乙酯(90 g, 379.5 mmol), CCl<sub>4</sub> (900 mL), NBS (81.88 g, 460.05 mmol)。反应混合物升温至 80 °C 反应 24 小时, 降至室温, 滤除固体, 滤液加入二氯甲烷(1000 mL), 用饱和食盐水(3×2000 mL)洗涤。

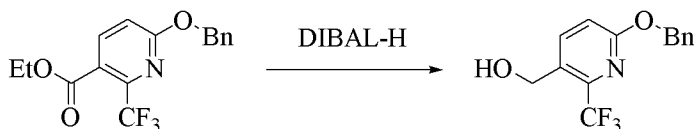
分出有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1:10)纯化得标题化合物 50 g，产率 56%。

## (2) 6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)烟酸乙酯的制备



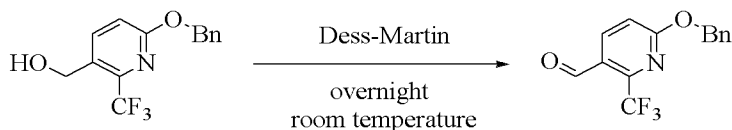
- 5 在一支 1000 mL 的三口瓶中加入 6-氧代-2-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(50 g, 212.6 mmol)，甲苯(500 mL)，Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76 g, 276.7 mmol)和 BnBr (43.7 g, 255.5 mmol)。反应混合物加热至 50℃反应 12 小时，冷至室温，加入乙酸乙酯(1000 mL)稀释，饱和食盐水(3×1000 mL)洗涤，分出有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1:20~1:10)纯化得标题化合物 37.5 g，产率 54%。

## (3) (6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇的制备



- 15 在一支 2000 mL 的三口瓶中加入 6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)烟酸乙酯(30 g, 92.23 mmol) 的四氢呋喃(300 mL)溶液，氮气保护下，温度降至-78℃，然后滴加 DIBAL-H (1M in toluene, 277 mL)，滴加完毕继续保持 -78℃搅拌 3 小时。滴加甲醇(140 mL)淬灭反应，升温至室温反应 5 分钟，滴加酒石酸钠钾(280 mL 水溶液)，滤除固体，滤液加入乙酸乙酯(2000 mL)稀释，加入饱和食盐水(3×2000 mL)洗涤。分出有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1:6~1:4)纯化得标题化合物 24 g，产率 92%。

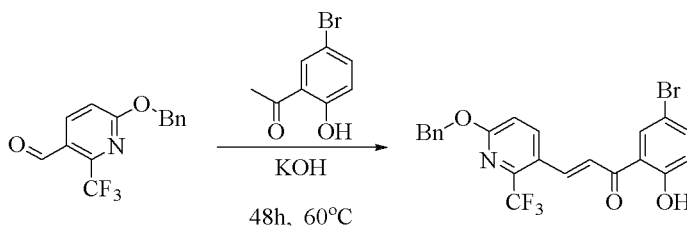
## (4) 6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)烟醛的制备



- 25 在一支 1000 mL 的三口瓶中加入(6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(24 g, 84.73 mmol)的二氯甲烷(500 mL)溶液。温度降至 0℃，分批加入 Dess-Martin periodinane(43.1 g, 101.6 mmol)。反应混合物室温搅拌 18 小时。滤除固体，滤液加入二氯甲烷(500 mL)稀释，加入饱和食

盐水(3×1000 mL)洗涤。分出有机层无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1:8~1:6)纯化得产物 23 g,产率 97%。

**(5) (E)-3-(6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(5-溴-2-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮的制备**

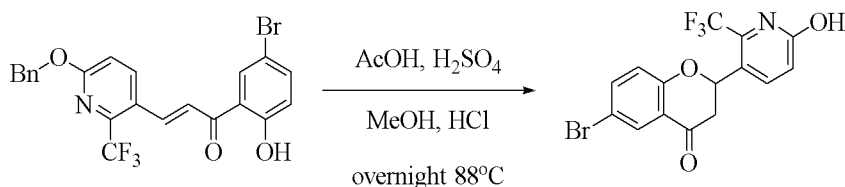


5

在一支 2000 mL 的三口瓶中加入 6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)烟醛(23 g, 81.78 mmol)的乙醇溶液(460 mL)和 1-(5-溴-2-羟基苯基)乙-1-酮(17.5 g, 81.38 mmol)。然后分批加入 KOH (32.1 g, 572.2mmol) 溶液, 60℃ 加热搅拌 48 小时, 反应液加入冰/水(1000 mL)淬灭反应。用盐酸(6 mol/L)调节溶液的 pH 值为 7。过滤得固体, 减压干燥得 36 g 产物, 产率为 92%。

10

**(6) 6-溴-2-(6-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-4-酮的制备**

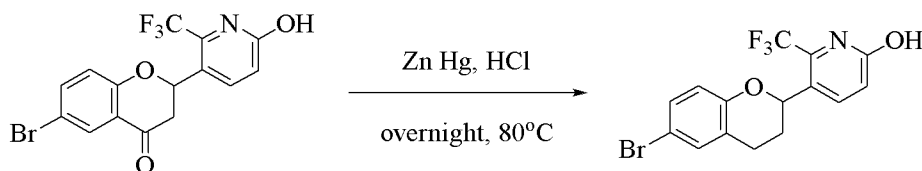


15

在一支 2000 mL 的三口瓶中加入(E)-3-(6-(苄氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(5-溴-2-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮(36 g, 75.27 mmol), 醋酸(360 mL), 盐酸(12N, 360 mL), 硫酸(1 mL)。反应液 88℃ 反应 16 小时, 冷至室温, 倒入冰水(2000 mL)中, 过滤, 得固体, 减压烘干得 23.6 g 标题化合物, 产率 81%。

20

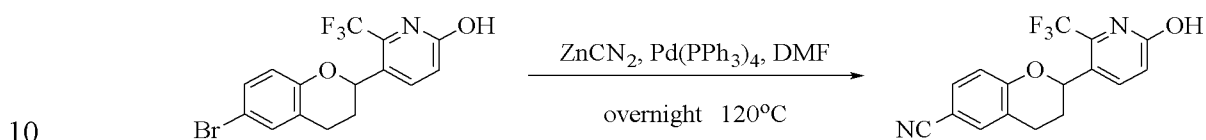
**(7) 5-(6-溴色烯-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇的制备**



在一支 250-mL 的三口瓶中加入 HgCl<sub>2</sub> (6.96 g)和盐酸(5N) (150

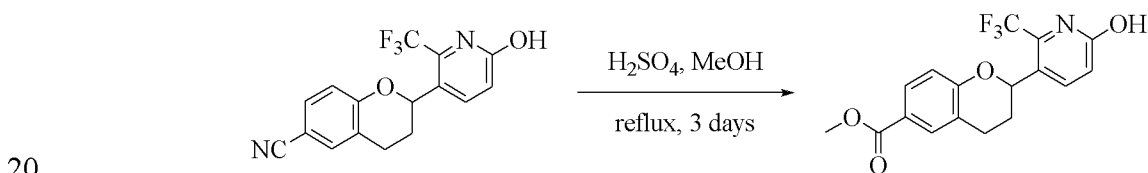
mL), 然后温度降至 0℃, 分批加入 Zn (16.4 g)。体系室温搅拌 30 分钟, 分去液相, 向余下的固体加入盐酸(5N, 100 mL), 室温搅拌 10 分钟, 分去液相, 向余下的固体加入加入盐酸(5N, 150 mL)和 6-溴-2-(6-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-4-酮(6.6 g, 17.00 mmol)的甲苯 (100 mL)溶液。反应混合物 80℃搅拌 16 小时, 冷却, 加入乙酸乙酯(500 mL), 有机层用饱和食盐水(3×500 mL)洗涤。分出有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚= 1:10~1:5)纯化, 分离得到 3 g 产物, 产率 47%。

#### (8) 2-(6-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-甲腈的制备



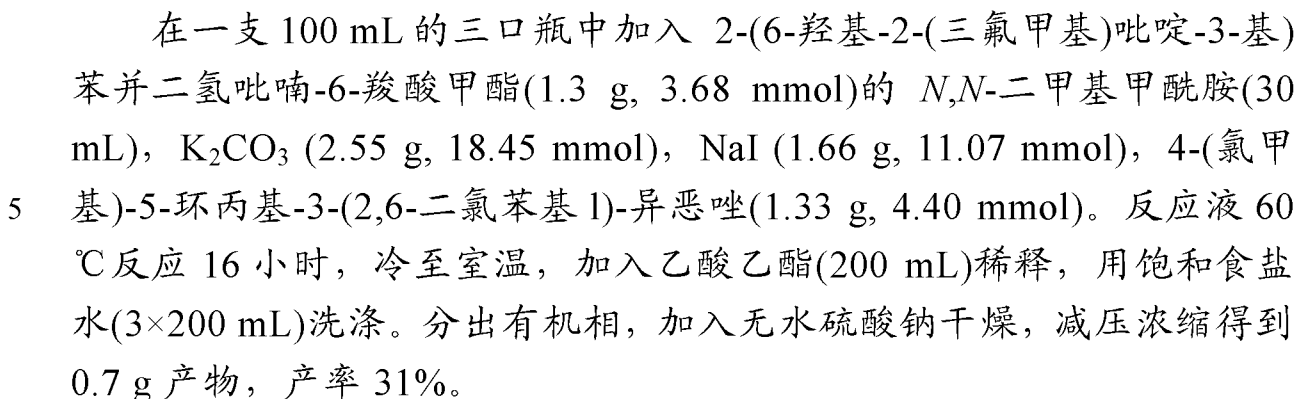
在一支 100 mL 的三口瓶中加入 5-(6-溴苯并二氢吡喃-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-醇(3 g, 8.02 mmol), NMP (30 mL), ZnCN<sub>2</sub> (1.12 g, 9.5 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (930 mg, 0.81 mmol)。在氮气保护下, 120 °C 反应 16 小时。反应液冷至室温, 加入乙酸乙酯(200 mL)稀释, 滤除固体, 滤液用饱和食盐水(3×200 mL)洗涤, 分出有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚= 1:10~1:6)得到 1.7 g 产物, 产率 66%。

#### (9) 2-(6-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的制备



在一支 100 mL 的三口瓶中加入 2-(6-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-甲腈(1.7 g, 5.31 mmol), 甲醇(30 mL), 然后室温滴加浓硫酸(3 mL)。反应液加热回流三天, 冷至室温, 倒入冰水(200 mL)中, 收集固体, 用水(3×50 mL)洗涤, 固体减压烘干, 得到标题化合物 1.3 g, 产率 69%。

#### (10) 2-(6-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的制备



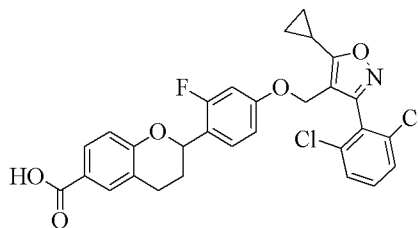
LiOH, MeOH/ H<sub>2</sub>O

3 days  
room temperature

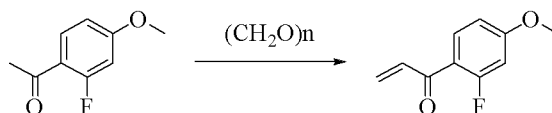
分子式:  $C_{29}H_{21}Cl_2F_3N_2O_5$       分子量: 605.39      LC-MS: (ES,  $m/z$ ):  
605.1 (M+1)<sup>+</sup>

**实施例 23** 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧

# 基)-2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备(化合物 24)

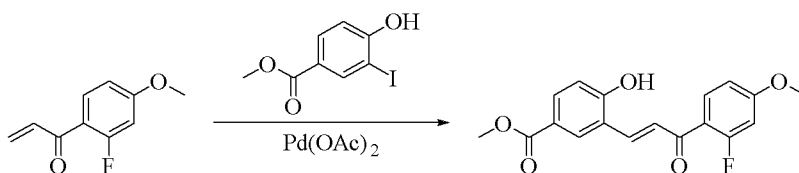


## (1) 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮的制备



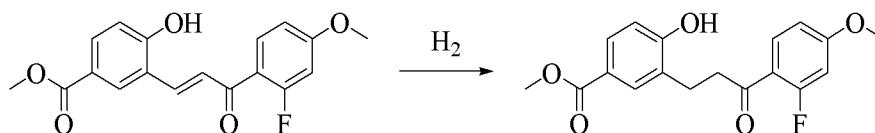
- 5 参考实施例 17 步骤(3)中的制备方法, 加入 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙-1-酮(1.7 g, 10.1 mmol), 得产物 2.0 g(粗品)。

## (2) (E)-3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羟基苯甲酸甲酯的制备



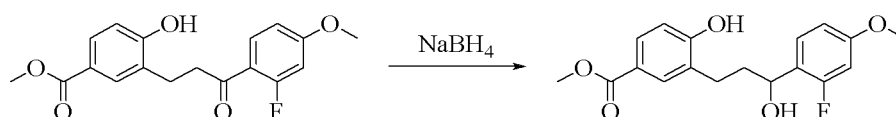
- 10 参考实施例 17 步骤(4)中的制备方法得到产物(0.9 g, 两步产率 27.0%)。

## (3) 3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯的制备



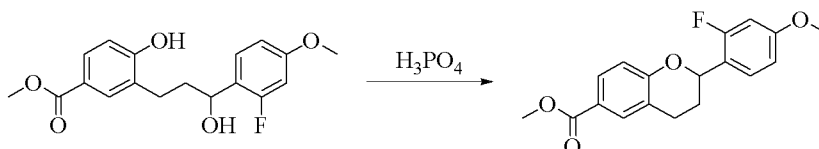
- 15 参考实施例 17 步骤(5)的制备方法, 加入(E)-3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羟基苯甲酸甲酯(0.83 g, 2.51 mmol), 得到产物 0.8 g, 产率 95.8%。

## (4) 3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯的制备



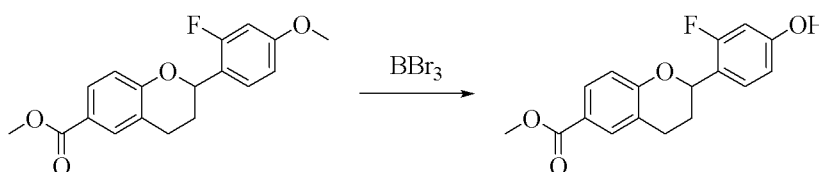
将 3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯(800 mg, 2.41 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 降至 0℃, 然后加入 NaBH<sub>4</sub>(146 mg, 3.86 mmol), 0℃反应 2 小时。将反应液倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得产物 1.1 g(粗品)。

#### (5) 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备



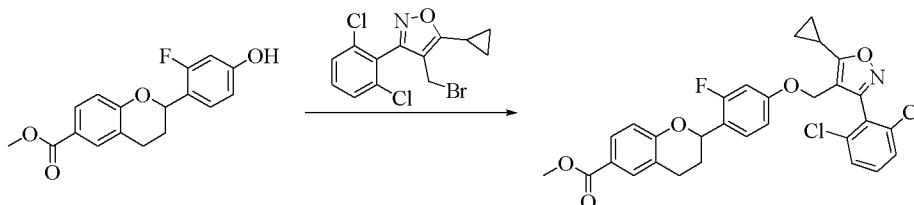
将 3-(3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯(1.1 g, 粗品)加入到磷酸(10 mL)中, 加热至 90℃反应 30 分钟。然后倒入水(50 mL)中, 用碳酸钠中和至中性, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机层, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)得到产物 700 mg, 两步产率 91.9%。

#### (6) 2-(2-氟-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备



将 2-(2-氟-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(700 mg, 2.21 mmol)溶于 DCM(30 mL)中, 降至 -20℃, N<sub>2</sub> 保护下缓慢加入 BBr<sub>3</sub>(2.7 g, 10.77 mmol), 反应 4 小时。反应完毕后, 缓慢加入水(20 mL), 再用 DCM(50 mL×3)萃取, 合并有机层, 浓缩, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得到产物 350 mg, 产率 52.3%。

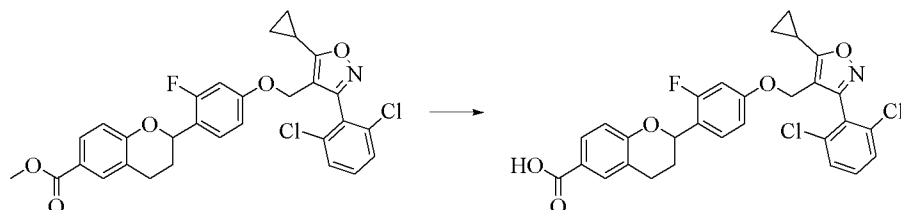
#### (7) 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备



将 2-(2-氟-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(0.3 g, 0.99 mmol)和 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(0.35 g, 1.0 mmol)和碳

酸钾(0.28 g, 2.02 mmol)依次加入到 DMF(20 mL)中, 加热至 60℃反应 4.6 小时, 然后倒入水(100 mL)中, 析出固体, 过滤, 滤饼经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得产物 0.43 g, 产率 76.2%。

**(8) 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备**

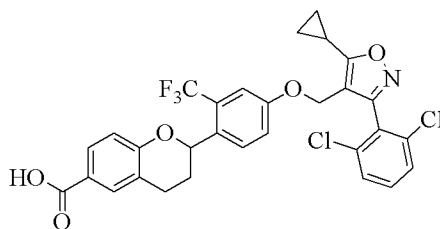


将 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(0.3 g, 0.528 mmol)溶于 THF(10 mL)中, 再加入水(10 mL)和氢氧化锂一水合物(110 mg, 2.62 mmol), 加热至 50℃搅拌 24 小时。蒸去 THF, 再加水(10 mL), 降至 0℃, 用稀盐酸(1M)调节 pH=2-3, 析出固体, 过滤, 滤饼依次用水(20 mL), 乙腈(20 mL)洗涤, 干燥得产物(200 mg, 产率 68.4%)。

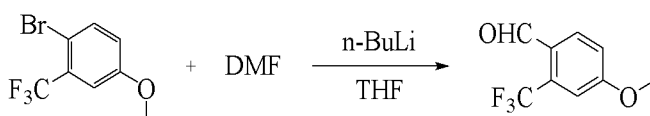
分子式:  $C_{29}H_{22}Cl_2FNO_5$  分子量: 554.40 LC-MS(M/e): 555.2 ( $M^+$ )

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 12.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.34 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 6.68(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.33-2.42 (m 1H), 1.95-2.10 (m 1H), 1.11-1.21 (m, 4H)。

**实施例 24 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备(化合物 26)**

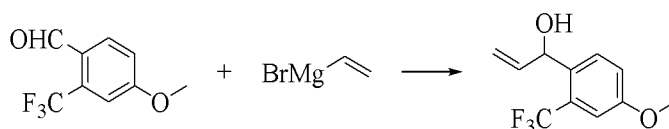


**(1) 4-甲氧基-2-三氟甲基苯甲醛的制备**



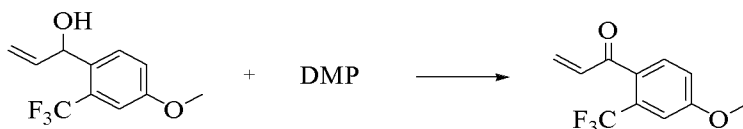
将化合物 1-溴-4-甲氧基-2-三氟甲苯(12.7 g, 49.8 mmol)置于 250 ml 三口烧瓶中, 加入 150 ml THF 溶解, 密封后 N<sub>2</sub> 换气 3 次。反应瓶置于 -78℃ 的干冰条件下搅拌。将 22 ml 正丁基锂(2.5 M)加入到上述反应瓶, -78℃ 下搅拌 30 min 后将 4g DMF 缓慢加入其中, 继续反应约 15 min 后移至室温下反应, TLC 监测反应进程。待反应结束, 溶剂浓缩后倒入 150 ml 饱和 NaCl 水溶液中, 乙酸乙酯萃取 3 次(150 ml × 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后经硅胶柱层析(EA:PE=1:30), 得产物(4.8 g, 产率 47.1%)。

### (2) 1-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-醇的制备



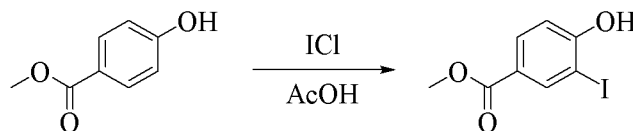
将化合物 4-甲氧基-2-三氟甲基苯甲醛(4.7 g, 23.0 mmol)置于 250 ml 三口瓶中, 加入 100 ml THF 溶解, 密封后 N<sub>2</sub> 换气 3 次。将 27.6 ml 乙烯基溴化镁(1M)于冰浴条件下缓慢加入到上述反应瓶, 反应约 15min 后移至室温下继续反应约 2h 反应结束。反应液用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 3 次(150 ml × 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 溶剂浓缩后得粗品(5.75 g), 未经纯化继续用于下一步反应。

### (3) 1-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮的制备



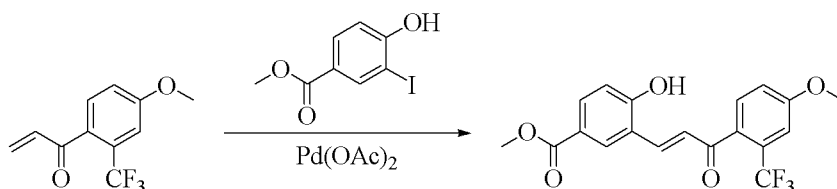
将上步所得化合物 1-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-醇粗品溶于二氯甲烷中, 室温搅拌下加入戴斯马丁氧化剂(12.7 g, 30.0 mmol), 室温搅拌 12 小时。待反应结束, 反应液浓缩, 剩余物经柱层析得产物(2.7 g, 两步产率 51.0%)。

### (4) 4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯的制备



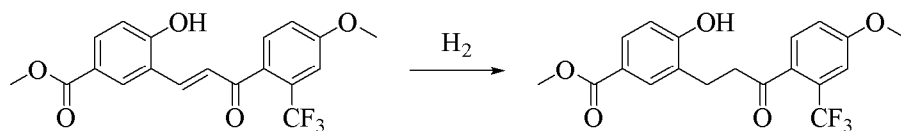
参考实施例 17 步骤(1)的制备方法, 加入 4-羟基苯甲酸甲酯(11.8 g, 77.6 mmol), 得产物(7.6 g, 产率 35.2%)。

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



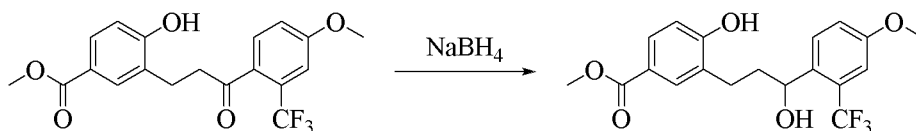
将 1-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮(2.7 g, 11.7 mmol)和 4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯(3.3 g, 11.7 mmol)参照实施例 17 的步骤(4)进行反应, 得到产物(3.8 g, 产率 85.4%)。

(6) 4-羟基-3-(3-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)-3-氧代丙基)-苯甲酸甲酯的制备



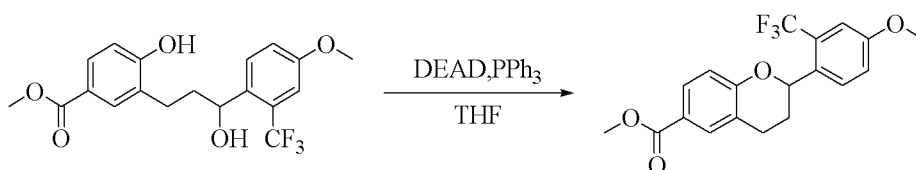
参考实施例 17 的步骤(5)的制备方法得到粗品, 直接用于下一步反应。

(7) 4-羟基-3-(3-羟基-3-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)-丙基)-苯甲酸甲酯的制备



参考实施例 23 步骤(4)的制备方法, 得产物(3.50 g, 两步产率 91.1%)。

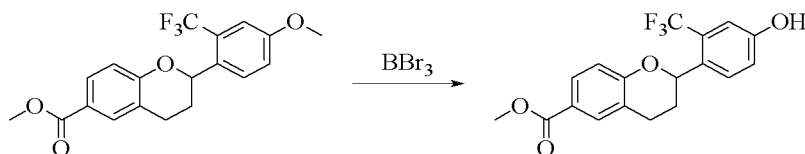
(8) 2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备



将化合物 4-羟基-3-(3-羟基-3-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)丙基)-苯甲酸甲酯(1.92 g, 5 mmol), 三苯基膦(1.57 g, 6 mmol), 偶氮二甲酸二乙酯(1.04g, 6 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 混合物于 0℃下搅拌。待

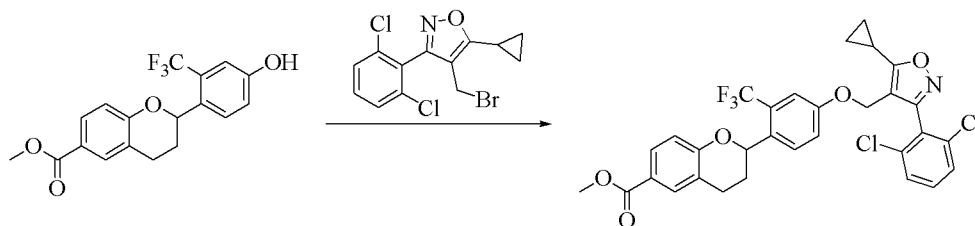
反应结束，溶剂浓缩，加入 100ml 清水后用乙酸乙酯萃取 3 次(100 mL×3)，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物经硅胶柱层析得产物(1.29 g, 产率 70.5%)。

**(9) 2-(4-羟基-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备**



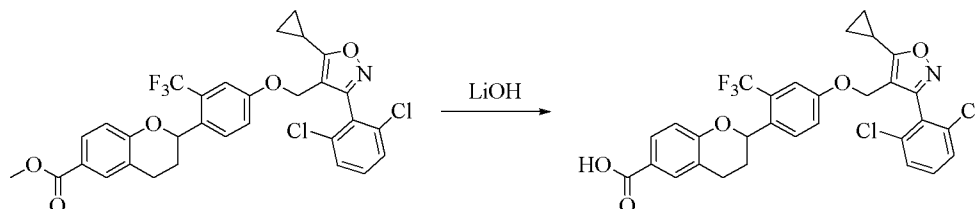
将化合物 2-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(550 mg, 1.5 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，缓慢滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1M, 7.5 mL)，待滴加完毕继续于-78℃下反应 3 小时。待反应结束将反应液移至室温，并将反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取三次(50ml × 3)，饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，合并有机相，浓缩后经柱层析得产物(200 mg, 产率 37.9%)。

**(10) 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯的制备**



将 2-(4-羟基-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(100 mg, 0.28 mmol)溶于 DMF(5 mL)中，加入碳酸钾(58 mg, 0.42 mmol)，25℃ 搅拌 10 分钟，然后加入 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(97 mg, 0.28 mmol)，25℃ 下反应 6 小时。反应完毕后，缓慢倒入冰水中，析出固体，过滤，滤饼用水(20 mL)洗涤，收集滤饼，干燥得产物粗品(154 mg)，直接用于下一步反应。

**(11) 2-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸的制备**

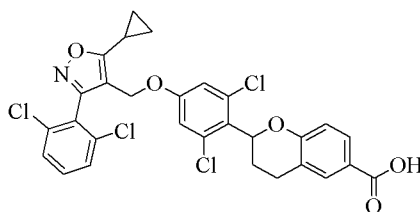


将 2-(4 -((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)苯并二氢吡喃-6-甲酸甲酯(154 mg)溶于 THF(2 mL)中, 加入甲醇(2 mL)和水(1 mL), 再加入氢氧化锂一水合物(32 mg, 0.75 mmol), 置于 30℃ 反应 2 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 50 mL 清水中, 乙酸乙酯萃取三次(50 ml × 3), 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩, 经硅胶柱层析得终产物(50 mg, 两步产率 30%)。

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

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.41-7.43(m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.91-3.08 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 1.90-1.99(m, 1H), 1.16-1.24 (m, 4H)。

#### 实施例 25 2-(2,6-二氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸的制备(化合物 27)

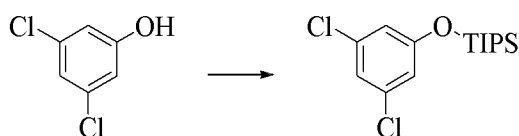


##### (1) 4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯的制备



参考实施例 17 步骤(1)的制备方法, 加入 4-羟基苯甲酸甲酯(10.1 g, 66.4 mmol), 得到产物(15.0 g, 产率 81.3%)。

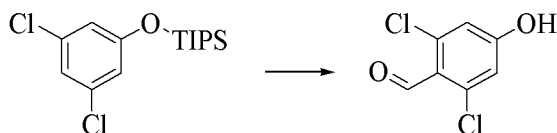
##### (2) (3,5-二氯苯氧基)三异丙基硅烷的制备



将 3,5-二氯苯酚(11.5 g, 70.6 mmol), DIPEA(13.7 g, 106.2 mmol), DMAP(861 mg, 7.06 mmol)加入到 DCM(200 mL)中, 在冰浴下分批次加入 TIPSCl(16.33 g, 84.7 mmol), 然后升到 25℃ 持续反应 8 小时。体系加入 1N HCl(126 mL), 萃取分液, 依次用 NaHCO<sub>3</sub>(120 mL)和 NaCl 溶

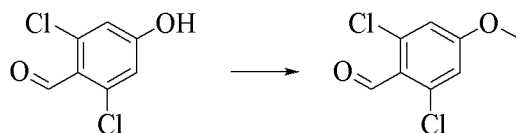
液(150 mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂得到产物(20.0 g, 产率 88.8%)。

### (3) 2,6-二氯-4-羟基苯甲醛的制备



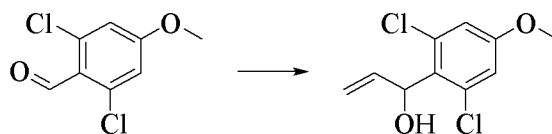
- 5 将(3,5-二氯苯氧基)三异丙基硅烷(20.0 g, 62.7 mmol)加入到无水 THF(200 mL)中,在-78℃下滴加 nBuLi(2.4 mol/L, 28.7 mL, 68.9 mmol),持续搅拌 1 小时。再滴加 DMF(6.87 g, 94.1 mmol), -78℃下持续反应 1 小时。回到 25℃下反应 6 小时。体系加入 1N HCl 100 mL 和 EA(200 mL)萃取分液,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,旋转蒸发除去溶剂。加入 DCM(100 mL)析出固体,减压抽滤,得到产物(9.5 g, 产率 79.3%)。

### (4) 2,6-二氯-4-甲氧基苯甲醛的制备



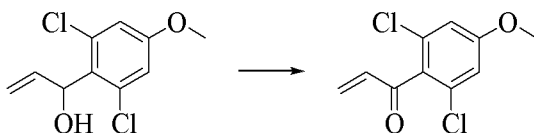
- 15 将 2,6-二氯-4-羟基苯甲醛(9.5 g, 49.7 mmol)加入到 DMF(200 mL)中,向该体系中加入碳酸钾(20.6 g, 149.3 mmol),然后冰浴下滴加碘甲烷(14.1 g, 99.3 mmol),体系回到 25℃下反应 12 小时。体系倒入 400 mL 水中,减压抽滤,滤饼用水(10 mL)洗涤,烘干得到产物(8.0 g, 产率 78.5%)。

### (5) 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-醇的制备



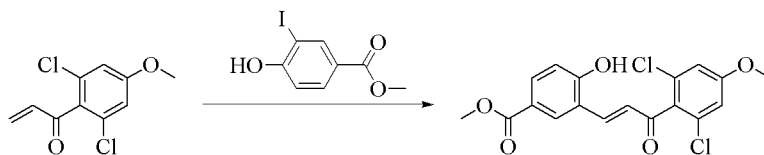
- 20 将 2,6-二氯-4-甲氧基苯甲醛(8.0 g, 39.0 mmol),加入 100 ml THF 中,冰浴下滴加乙烯基溴化镁(1M/L, 46.8 mL, 46.8 mmol),滴加完毕回到 25℃下继续反应约 6 小时。然后加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液淬灭(30 mL),用乙酸乙酯(200 mL)和水(100 mL)萃取分液,有机相用无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂得到产物(7.5 g, 产率 82.5%)。

- 25 (6) 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮的制备



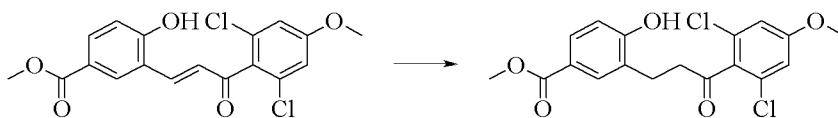
将 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-醇(7.5 g, 32.2 mmol) 溶于二氯甲烷(200 mL)中, 冰浴下分批次加入戴斯马丁氧化剂(16.4 g, 38.7 mmol), 在 25℃ 下持续反应 12 小时。体系减压抽滤, 滤液旋干, 剩余物经柱层析(PE:EA=10:1), 得到产物(3.6 g, 产率 48.4%)。

#### (7) (E)-3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羟基苯甲酸甲酯的制备



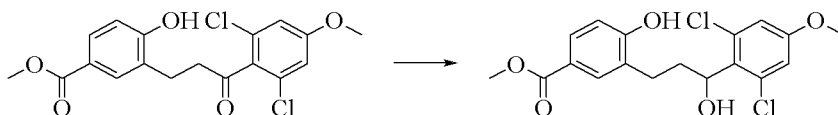
将 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(3.6 g, 15.6 mmol), 4-羟基-3-碘苯甲酸甲酯(4.77 g, 17.2 mmol), 三乙胺(3.15 g, 31.2 mmol), 三苯基膦(409 mg, 1.56 mmol), 乙酸钨(175 mg, 0.78 mmol)依次加入到乙腈(150 mL)中, 氮气保护, 加热至 90 °C 反应 12 小时。反应完毕后, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析(PE:EA=3:1)得到产物(3.0 g, 产率 50.5%)。

#### (8) 3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯的制备



将(E)-3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-羟基苯甲酸甲酯(3.0 g, 7.9 mmol),  $\text{PtO}_2$ (300 mg)加入到甲醇(100 mL)中, 氢气环境下 25℃ 反应 4 小时。反应完毕后, 过滤, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析(PE:EA=4:1)得到产物(2.2g, 产率 72.7%)。

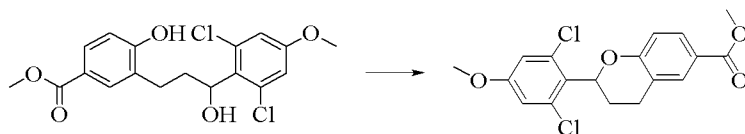
#### (9) 3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯制备



将 3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯

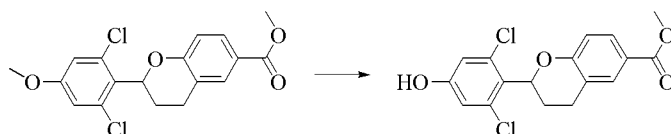
(1.0 g, 2.6 mmol)溶于 THF(20 mL)中, 冰浴下缓慢加入  $\text{NaBH}_4$  (290 mg, 7.8 mmol),  $25^\circ\text{C}$  反应约 6 小时。体系加入 1mL 水淬灭反应, 经硅胶柱层析(PE:EA=5:1)得到产物(850 mg, 产率 84.9%)。

**(10) 2-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的制备**



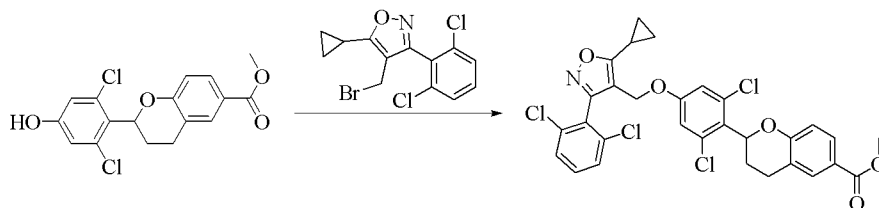
将 3-(3-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙基)-4-羟基苯甲酸甲酯 (850 mg, 2.2 mmol), 偶氮二甲酸二乙酯(957 mg, 5.5 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 在冰浴下加入三苯基膦(1.44 g, 5.5 mmol), 升到  $25^\circ\text{C}$  下反应 12 小时, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析(PE:EA=20:1), 得到产物(600 mg, 产率 74.3%)。

**(11) 2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯的制备**



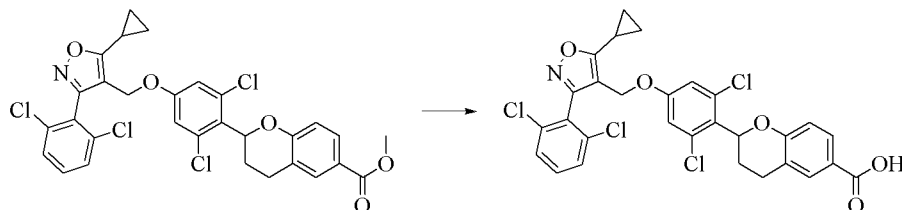
将 2-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(600 mg, 1.6 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中,  $-78^\circ\text{C}$  下缓慢滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1M/L, 8.2 mL, 8.2 mmol)的 DCM 溶液, 然后缓慢升至  $25^\circ\text{C}$ , 反应 2 小时。体系加入 1mL 甲醇淬灭反应, 经硅胶柱层析(PE:EA=3:1)得到产物(60 mg, 产率 10.6%)。

**(12) 2-(2,6-二氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并吡喃-6-羧酸甲酯的制备**



将 2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(60 mg, 0.17 mmol), 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(59 mg, 0.17 mmol), 碳酸铯(111 mg, 0.34 mmol)加入到 DMF(10 mL)中,  $50^\circ\text{C}$  下反应 2 小时。体系加入乙酸乙酯(50 mL)和水(30 mL)萃取分液, 旋转蒸发除去有机相, 剩余物经柱层析(PE:EA=3:1), 得到产物(70 mg, 产率 66.5%)。

**(13) 2-(2,6-二氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸的制备**

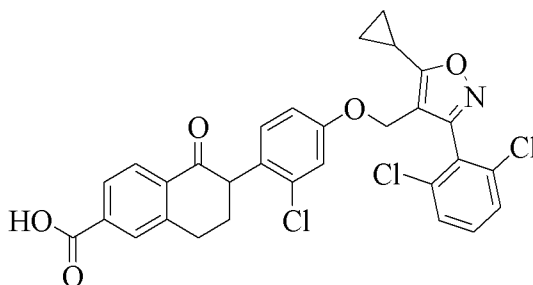


将 2-(2,6-二氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)苯并二氢吡喃-6-羧酸甲酯(70 mg, 0.11 mmol)加入到甲醇(4 mL)和 THF(4 mL)中, 再加入氢氧化锂一水合物(24 mg, 0.57 mmol)的 2mL 水溶液, 50℃反应 12 小时, 体系降至 25℃, 用 1M HCl 调节 pH 至 3-4。体系加入乙酸乙酯(50 mL)和水(30 mL)萃取分液, 旋转蒸发除去有机相, 剩余物经柱层析(DCM:MeOH=40:1)得到产物(15 mg, 产率 22.5%)。

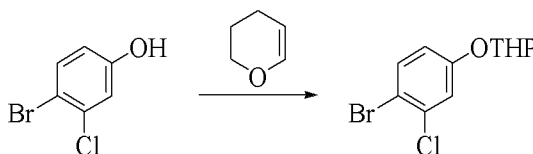
分子式:  $C_{29}H_{21}Cl_4NO_5$       分子量: 605.29      LC-MS(M/e): 606.1 ( $M+H^+$ )

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

**实施例 26 6-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸的制备(化合物 28)**

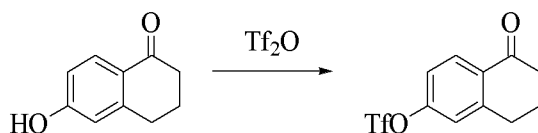


**(1)2-(4-溴-3-氯苯氧基)四氢-2H-吡喃的制备**



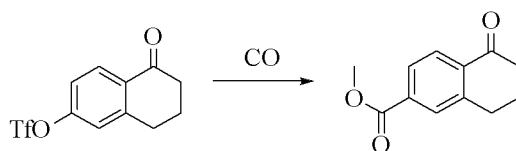
参考实施例 2 步骤(1)中的制备方法, 加入 4-溴-3-氯苯酚(10.0 g, 48.2 mmol), 3,4-二氢吡喃(10.5 g, 124.8 mmol)得产物 12 g, 产率 85.4%。

**(2) 5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基三氟甲磺酸酯的制备**



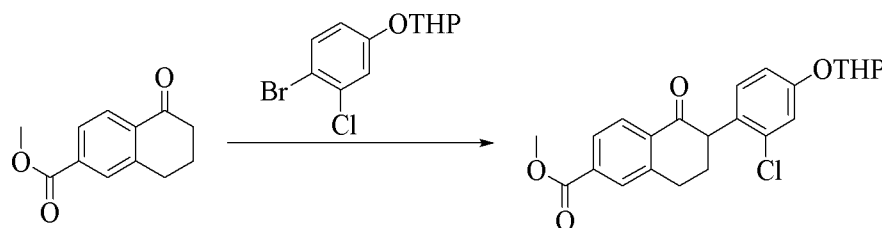
将 6-羟基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(11 g, 67.8 mmol)溶于二氯甲烷(150 mL)中, 降至 $-5^\circ\text{C}$ , 滴入三乙胺(10.3 g, 101.8 mmol), 再缓慢加入三氟甲磺酸(23 g, 153.3 mmol), 加入完毕,  $25^\circ\text{C}$ 反应 4 小时, 反应完毕后, 5 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得产物 13 g, 产率:65.2%。

### (3) 5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯的制备



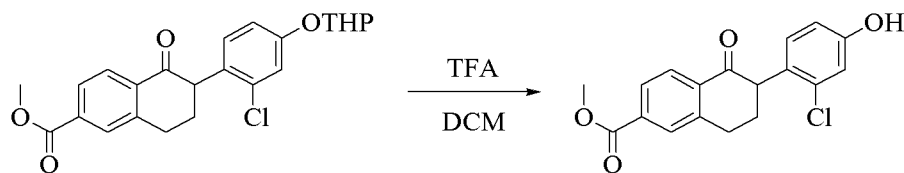
10 将 5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基三氟甲磺酸酯(10 g, 34 mmol)溶于 DMF(70 mL)和甲醇(20 mL)中, 依次加入三乙胺(7 g, 69.2 mmol), DPPP(450 mg, 1.09 mmol), 乙酸钯(450 mg, 2.0 mmol), 一氧化碳气球,  $70^\circ\text{C}$ 反应 16 小时, 反应完毕后, 将反应液倒入水中, 过滤, 滤饼经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得产物 6.2 g, 产率:89.3%。

### (4) 6-(2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯的制备



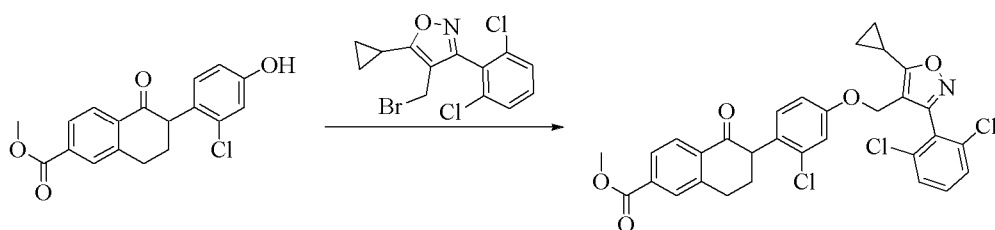
20 将 5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯(0.6 g, 2.94 mmol), 2-(4-溴-3-氯苯氧基)四氢-2H-吡喃(1.17 g, 4.0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (270 mg, 0.29 mmol), Xantphos(340 mg, 0.58 mmol), 碳酸铯(1.9 g, 5.8 mmol), 依次加入到甲苯(30 mL)中, 氮气保护,  $120^\circ\text{C}$ 反应 20 小时, 浓缩, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得产物 200 mg, 产率:16.4%。

### (5) 6-(2-氯-4-羟基苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯的制备



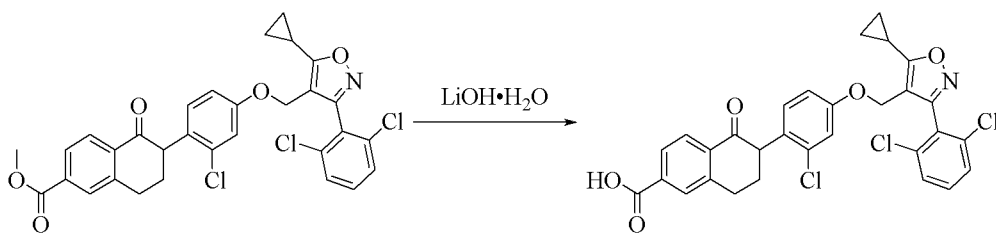
将 6-(2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯(0.2 g, 0.48 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 25℃, 反应 2 小时。浓缩, 残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得产物 100 mg, 产率:63.0%。

**(6) 6-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯的制备**



将 6-(2-氯-4-羟基苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯(0.1 g, 0.3 mmol)和 4-(溴甲基)-5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑(0.125 g, 0.36 mmol)和碳酸钾(83 mg, 0.6 mmol)依次加入到 DMF(10 mL)中, 60℃反应 4 小时, 反应完毕后, 倒入水中, 过滤, 滤饼经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1-2:1), 得产物 145 mg, 产率 81.0%。

**(7) 6-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸的制备**



将 6-(2-氯-4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异恶唑-4-基)甲氧基)苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸甲酯(140 mg, 0.23 mmol)溶于甲醇(4 mL), 四氢呋喃(8 mL), 水(8 mL), 加入氢氧化锂一水合物(50 mg, 1.19 mmol), 25℃搅拌 16 小时。反应完毕后减压蒸去甲醇和四氢呋喃, 再向剩余物加入水(10 mL), 用稀盐酸(1M)调 pH=2, 用乙酸乙酯(20 mL

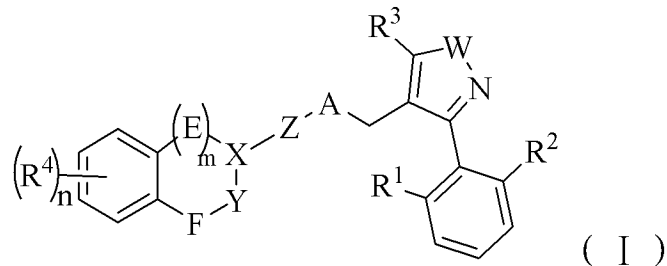
×3)萃取, 合并有机层, 浓缩, 剩余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得产物(40 mg, 产率:29.8%)。

分子式:  $C_{30}H_{22}Cl_3NO_5$       分子量: 582.86      LC-MS (M/e): 582.2 (M+H<sup>+</sup>)

5      <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.16 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.03 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J=2.0$  Hz,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21 (dd,  $J=4.0$  Hz,  $J=12.8$  Hz, 1H), 3.12-3.26 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 2H), 1.16-1.19 (m, 2H).

# 权 利 要 求

1、通式 ( I ) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体:



其中,

$R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、二  $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基氨基磺酰基、二  $C_{1-6}$  烷基氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氧基、 $C_{2-8}$  烯基或  $C_{2-8}$  炔基;

$R^3$  选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基, 或任选被一个或多个取代基 P 取代的  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、羟基  $C_{1-6}$  烷氧基、羧基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基氨基磺酰基、二  $C_{1-6}$  烷基氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氧基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基  $C_{1-6}$  烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基  $C_{1-6}$  烷基;

P 选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、二  $C_{1-6}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰基氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{2-8}$  烯基或  $C_{2-8}$  炔基;

$R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、羧基  $C_{1-6}$  烷基、羧基氧基  $C_{1-6}$  烷基、羧基氨基  $C_{1-6}$  烷基、氨基  $C_{1-6}$  烷基、氨基羰基  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、羧基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰基氨基、 $C_{1-6}$  烷基

磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-6</sub>烷基氨基、5-8 元杂芳基或 3-8 元杂环基；

W 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

A 选自 NH、O 或 S；

- 5 Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基；

Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、二 C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代 C<sub>1-6</sub>烷基、卤代 C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>烯基或 C<sub>2-8</sub>炔基；

- 10 E 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

F 选自不存在、CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

X 选自 CH 或 N；

Y 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

- 15 m 选自 0-3 的整数；

n 选自 0-4 的整数。

2、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，

- 20 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 分别独立地选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基磺酰基、C<sub>2-6</sub>烯基或 C<sub>2-6</sub>炔基；

- 25 R<sup>3</sup> 选自氢原子，氰基，卤素原子，硝基，氨基，羟基，羧基，或任选被一个或多个取代基 P 取代的 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基 C<sub>1-4</sub>烷基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环基 C<sub>1-4</sub>烷基；

- 30 P 选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1-4</sub>

烷基磺酰基、C<sub>2-6</sub>烯基或 C<sub>2-6</sub>炔基；

R<sup>4</sup>选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基、羟基 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、羧基 C<sub>1-4</sub>烷基、羧基氧基 C<sub>1-4</sub>烷基、羧基氨基 C<sub>1-4</sub>烷基、氨基 C<sub>1-4</sub>烷基、氨基羰基 C<sub>1-4</sub>烷基、羟基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、羧基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰氨基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基；

W 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO；

10 A 选自 NH、O 或 S；

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的芳基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基或 4-7 元杂环基；

Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷氧基 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或 C<sub>2-6</sub>炔基；

15 E 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S 或 CO；

F 选自不存在、CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S；

X 选自 CH 或 N；

Y 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S；

20 E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

m 选自 0-2 的整数；

n 选自 0-3 的整数。

3、如权利要求 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

25 其中，

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 分别独立地选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基或 C<sub>1-4</sub>烷氧基 C<sub>1-4</sub>烷基；

30 R<sup>3</sup>选自氰基，任选被一个或多个取代基 P 取代的 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、3-6 元环烷基、3-6 元环烷基 C<sub>1-4</sub>烷基、3-6 元杂环基或 3-6

元杂环基 C<sub>1-4</sub> 烷基;

P 选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基;

- 5 R<sup>4</sup> 选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、羧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羧基氧基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羧基氨基 C<sub>1-4</sub> 烷基、氨基 C<sub>1-4</sub> 烷基、氨基羰基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、羧基 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基、C<sub>1-4</sub> 烷基羰基氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺酰氨基羰基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基;
- 10

W 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 CO;

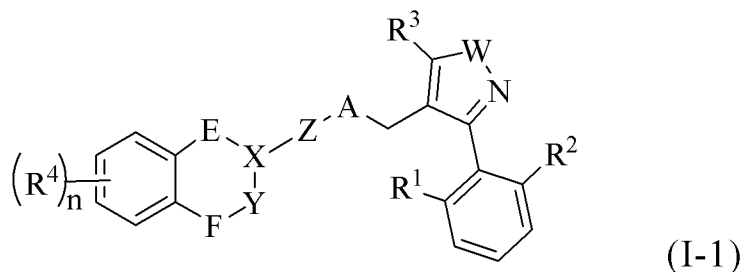
A 选自 NH、O 或 S;

- Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基, 含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元杂芳基, 5-6 元环烷基, 或含 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的 5-6 元杂环基;
- 15

Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基;

- 20 E 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 CO;  
F 选自不存在、CH<sub>2</sub>、NH 或 O;  
X 选自 CH 或 N;  
Y 选自 CH<sub>2</sub>、NH 或 O;  
E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键;
- 25 m 选自 0-2 的整数;  
n 选自 0-3 的整数。

4、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体, 具有下式(I-1)的结构:



其中，

$R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、卤素原子、硝基、氨基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、  
5  $C_{1-4}$  烷基硫基、 $C_{1-4}$  烷基羰基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-4}$  烷基；

$R^3$  选自氰基，任选被一个或多个取代基 P 取代的  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元环烷基  $C_{1-4}$  烷基；

P 选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；  
10

$R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基、羟基  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、羧基  $C_{1-4}$  烷基、氨基  $C_{1-4}$  烷基、氨基羰基  $C_{1-4}$  烷基、羟基  $C_{1-4}$  烷氧基、卤代  $C_{1-4}$  烷氧基、  
15 羧基  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{1-4}$  烷基羰基、 $C_{1-4}$  烷基羰基氨基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰氨基羰基、 $C_{1-4}$  烷基氨基磺酰基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基或 5-6 元杂芳基；

W 选自  $CH_2$ 、NH、O、S、SO 或  $SO_2$ ；

A 选自 NH、O 或 S；

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基或 5-6 元杂芳基；  
20

Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

25 E 选自  $CH_2$ 、NH、O 或 CO；

F 选自不存在、 $CH_2$ 、NH 或 O；

X 选自 CH 或 N；

Y 选自 CH<sub>2</sub>、NH 或 O;

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键;

n 选自 0-3 的整数。

5、如权利要求 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其

5 立体异构体:

其中,

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 分别独立地选自氢原子、氰基、氟原子、氯原子、溴原子、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、甲基氨基、乙酰基、三氟甲基、三氟乙基或三

10 氟甲氧基;

R<sup>3</sup> 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基或环己基甲基;

15 R<sup>4</sup> 选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、羟基甲基、羟基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙炔基、甲基氨基、乙基氨基、乙酰基、乙酰氨基、甲磺酰基、甲基磺酰氨基羰基、乙基磺酰氨基羰基、二甲氨基、吡唑、咪唑、恶唑、异恶唑、恶二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、

20 三氮唑或四氮唑;

W 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 S;

A 选自 NH、O 或 S;

Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基或 5-6 元杂芳基;

25 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基;

E 选自 CH<sub>2</sub>、NH、O 或 CO;

F 选自不存在、CH<sub>2</sub>、NH 或 O;

30 X 选自 CH 或 N;

Y 选自 CH<sub>2</sub>、NH 或 O;

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 1 或 2。

6、如权利要求 5 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

5 其中，

$R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基氨基、乙酰基、三氟甲基或三氟甲氧基；

10  $R^3$  选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或环丁基甲基；

15  $R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、羟基甲基、羟基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙酰基、乙酰氨基、甲基磺酰氨基羰基、乙基磺酰氨基羰基、恶二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 选自 NH、O 或 S；

A 选自 NH、O 或 S；

20 Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基或吡啶基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

E 选自  $CH_2$ 、NH、O 或 CO；

F 选自  $CH_2$ 、NH 或 O；

X 选自 CH 或 N；

25 Y 选自  $CH_2$ 、NH 或 O；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 1 或 2。

7、如权利要求 6 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

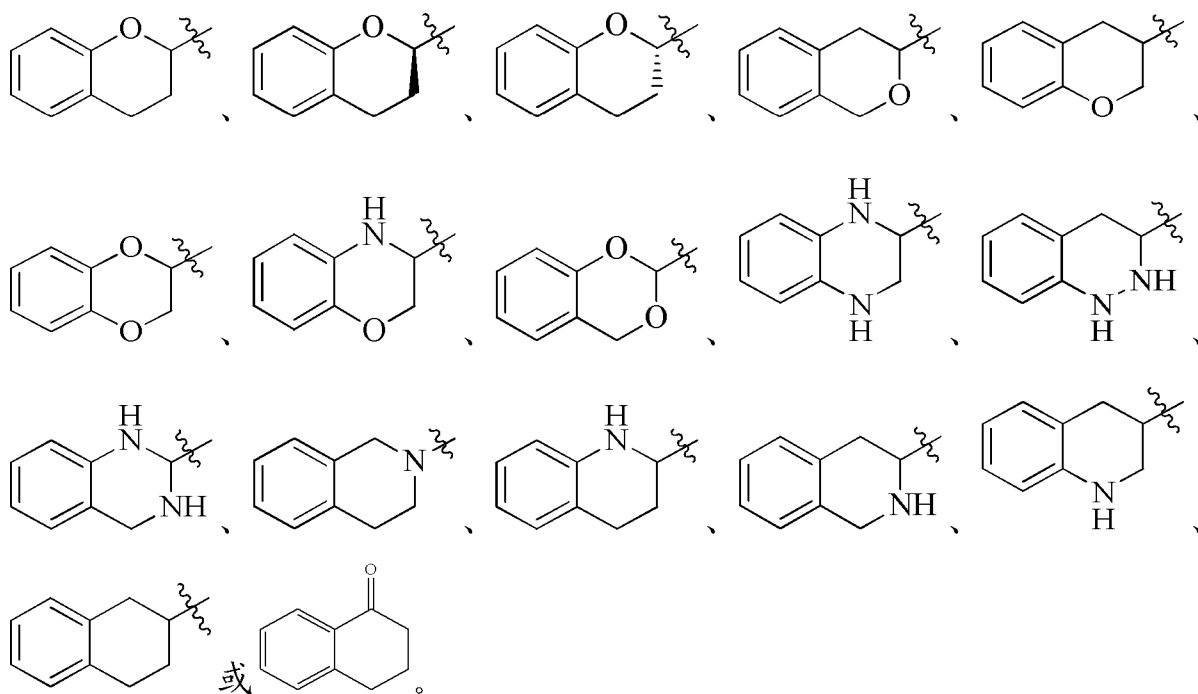
30 其中，E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：

苯并二氢吡喃基、苯并 1,4-二氧杂环己烯基、苯并 1,3-二氧杂环己烯基、苯并四氢吡啶基、苯并二氢噁嗪基、苯并四氢吡嗪基、1,2,3,4-四氢喹唑啉基、1,2,3,4-四氢噌啉基、四氢萘基、四氢萘酮。

- 8、如权利要求 7 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其  
5 立体异构体：

其中，Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub>烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基或卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基；

- 10 E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：



- 15 9、如权利要求 8 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其  
立体异构体：

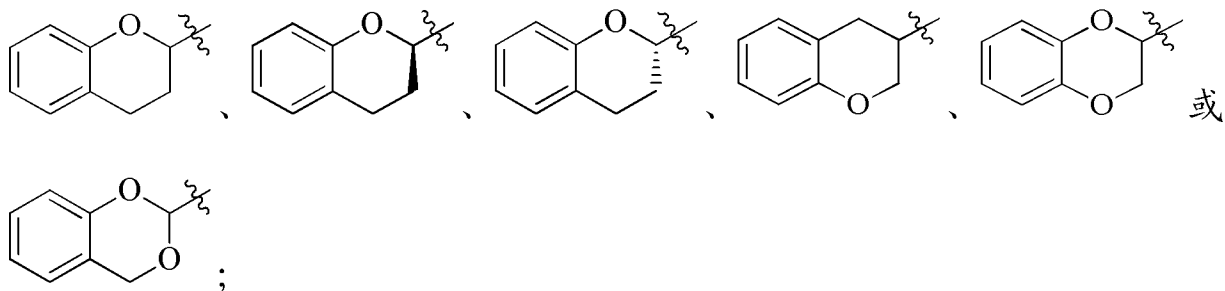
其中，

W 选自 O；

A 选自 O；

- 20 Z 选自被 1-2 个取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、二甲氨基、三氟甲基或三氟甲氧基；

E、X、Y、F 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：



n 选自 1。

- 5 10、如权利要求 5 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

其中，

- 10  $R^1$ 、 $R^2$  分别独立地选自氢原子、氰基、氟原子、氯原子、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、甲基氨基、乙酰基、三氟甲基或三氟甲氧基；

$R^3$  选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或环丁基甲基；

- 15  $R^4$  选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、羟基甲基、羟基乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙酰基、乙酰氨基、甲基磺酰氨基羰基、乙基磺酰氨基羰基、恶二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三氮唑或四氮唑；

W 选自 NH、O 或 S；

A 选自 NH、O 或 S；

- 20 Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基或吡啶基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、二  $C_{1-4}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基或卤代  $C_{1-4}$  烷氧基；

E 选自  $CH_2$ 、NH 或 O；

- 25 F 选自不存在；

X 选自 CH 或 N；

Y 选自  $CH_2$  或 O；

E、X、Y、F 之间的连接方式分别独立地选自单键；

n 选自 1 或 2。

11、如权利要求 10 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

5 其中，E、X、Y 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：

苯并二氢吡咯基、苯并二氢呋喃基、苯并 1,3-二氧杂环戊烯基或二氢茚基。

12、如权利要求 11 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体：

10 其中，

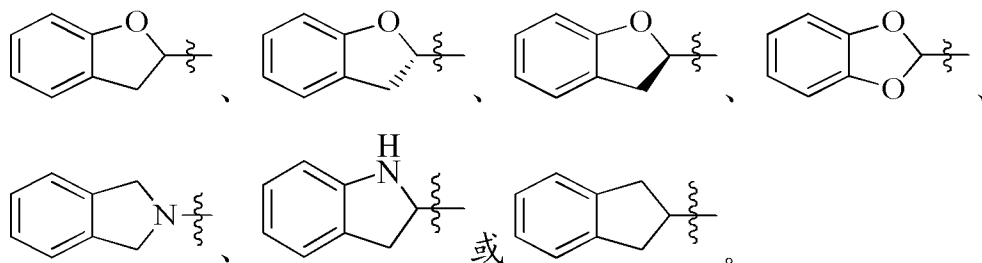
W 选自 O；

A 选自 O；

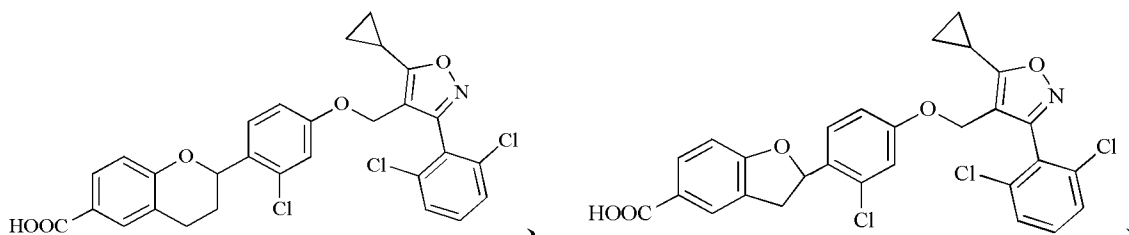
Z 选自被一个或多个取代基 Q 取代或未被取代的苯基，所述的取代基 Q 选自氰基、氨基、羟基、羧基、硝基、卤素原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、

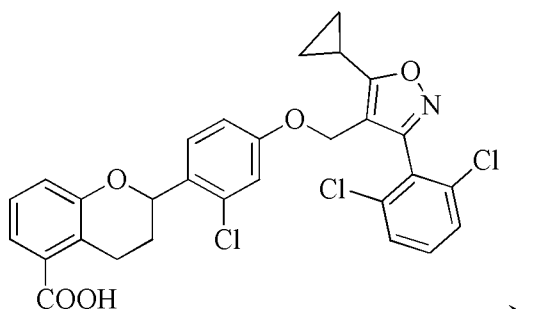
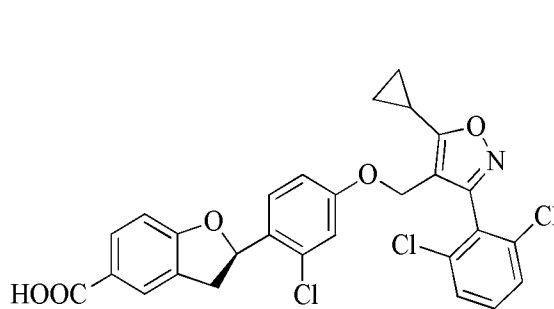
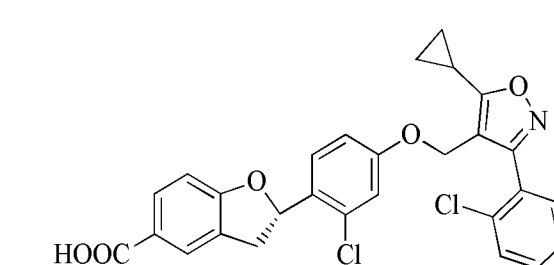
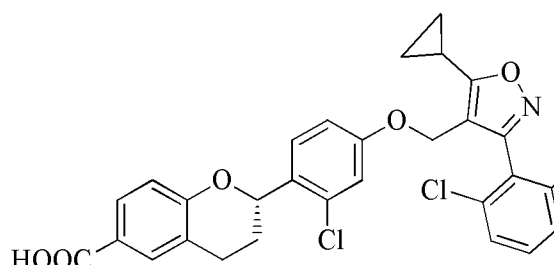
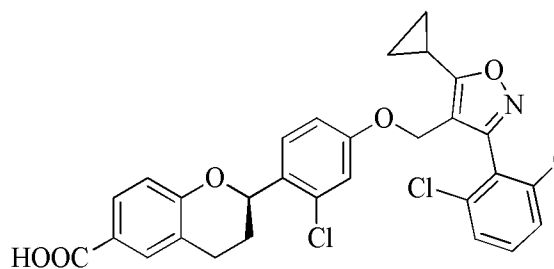
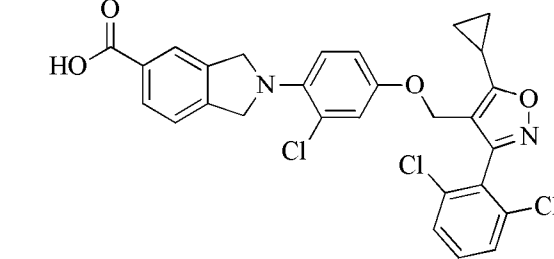
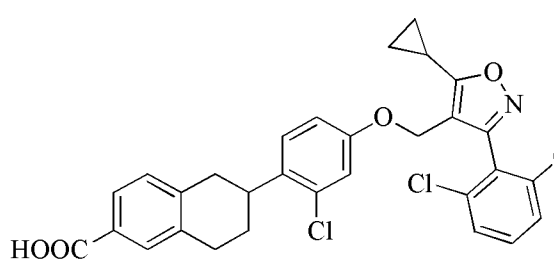
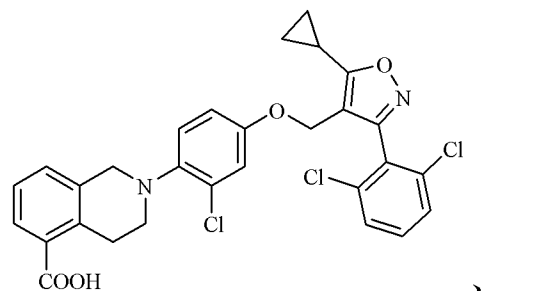
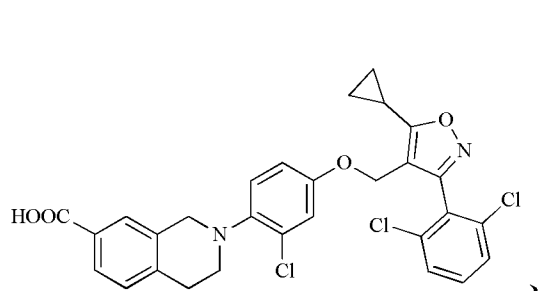
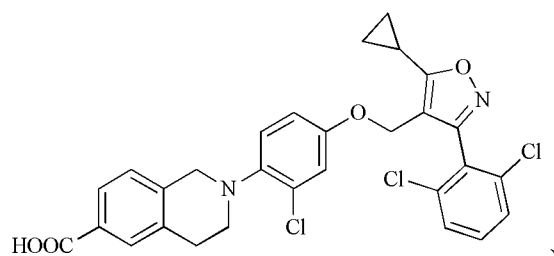
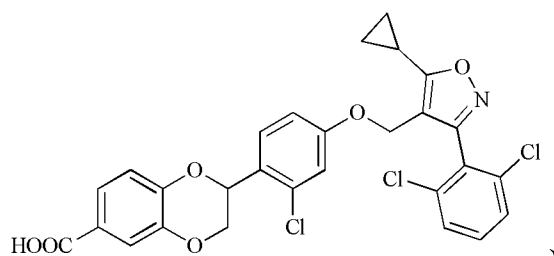
15 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基；

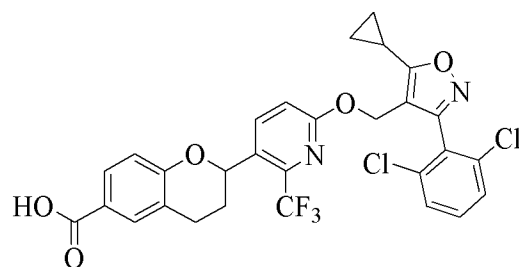
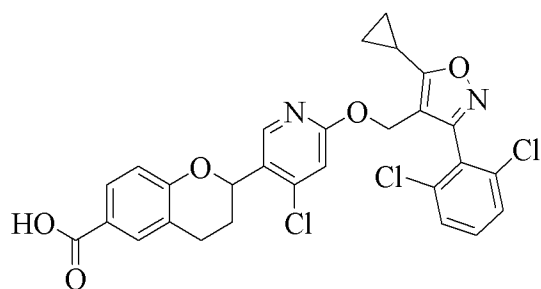
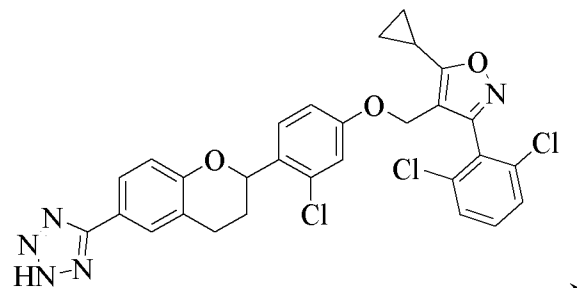
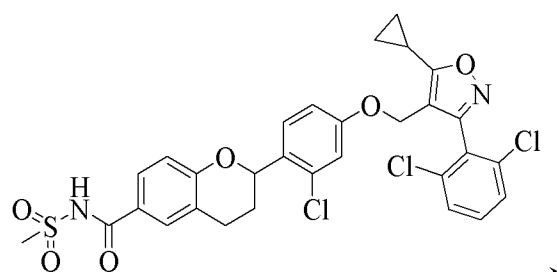
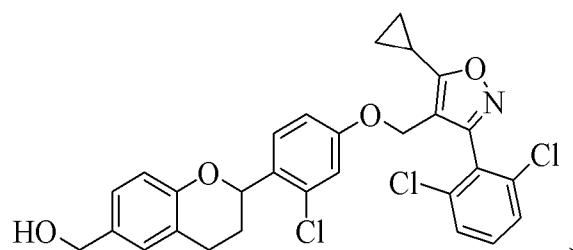
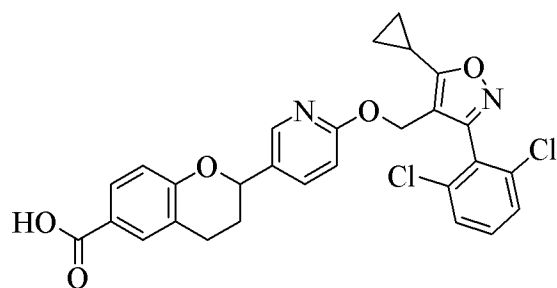
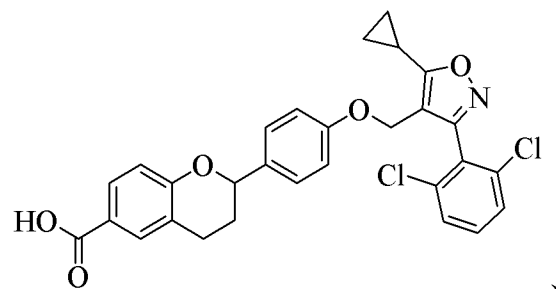
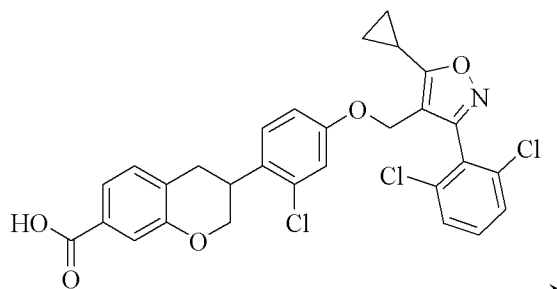
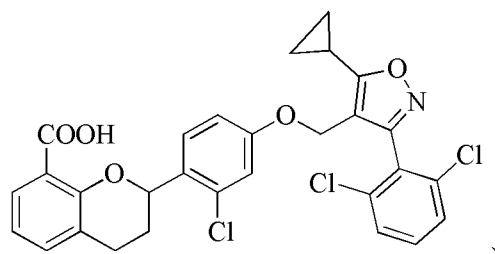
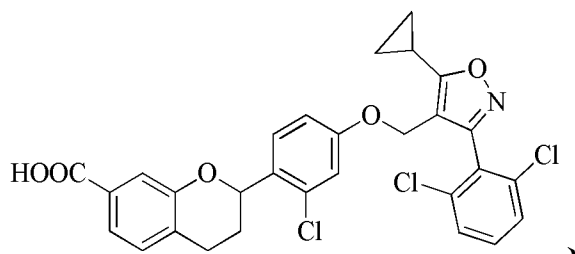
E、X、Y 共同构成的环状基团与苯环一起形成以下的结构：

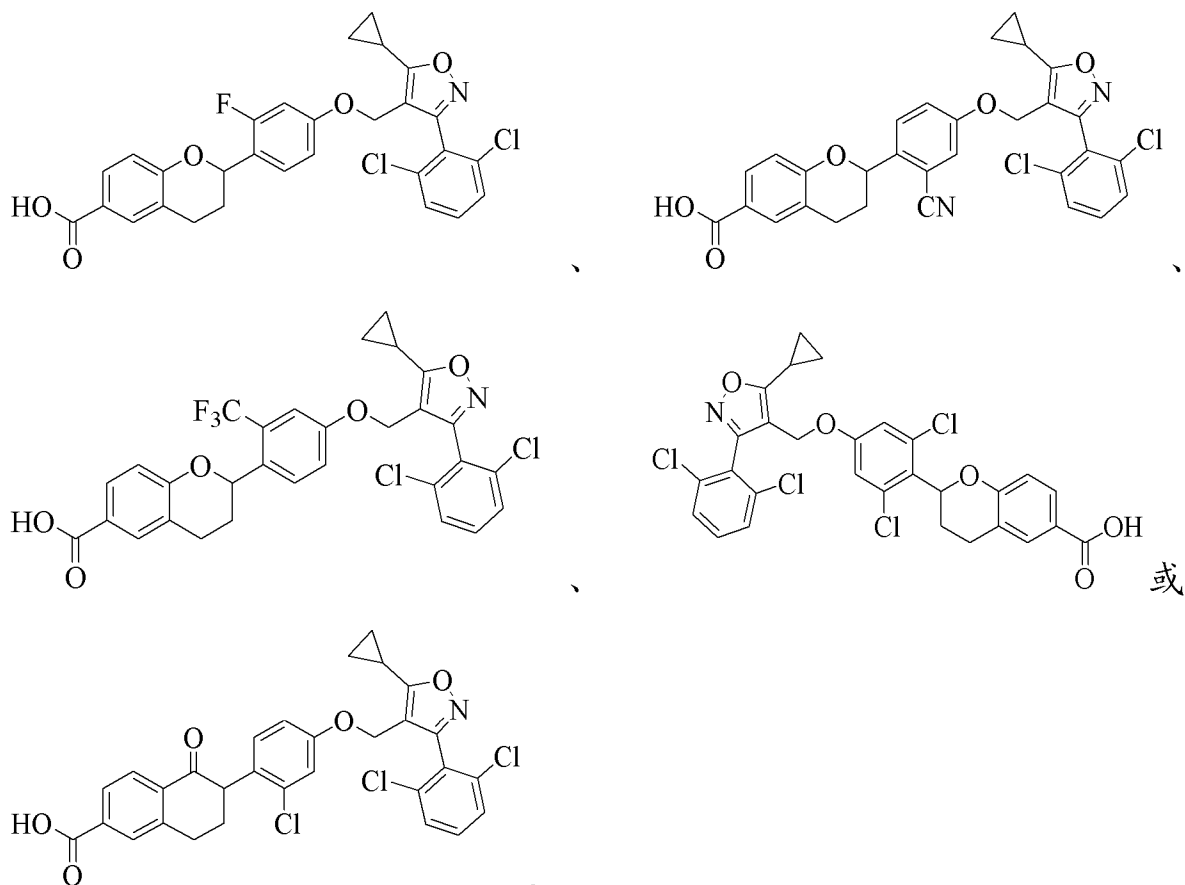


20 13、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，其中所述化合物选自：









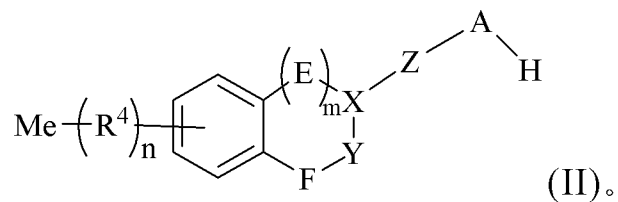
14、一种药物组合物，其含权利要求 1~13 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，与一种或多种药用载体和/或稀释剂。

15、如权利要求 1~13 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体在制备用于治疗 and/或预防 FXR 介导的疾病及相关疾病的用途，所述的疾病包括慢性肝内或一些形式的肝外胆汁郁积病症，或慢性胆汁郁积病症或急性肝内胆汁郁积病症导致的肝纤维化，肝硬化，肝的梗阻性或慢性炎性紊乱，脂肪肝及其并发症，与酒精有关的脂肪肝及其并发症，急性肝衰竭，胆石病，和/或炎症肠道疾病，原发性胆汁性肝硬化，慢性脂肪性和纤维性变性引起的病症和疾病，脂质或脂蛋白紊乱，I 型或 II 型糖尿病的临床并发症，非恶性过度增殖性疾病或过度增殖性疾病。

16、如权利要求 15 所述的用途，其中，慢性脂肪性和纤维性变性引起的病症和疾病选自非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪肝炎；脂质或脂蛋白紊乱选自动脉粥样硬化、血脂异常、血栓，I 型或 II 型糖尿病的临床并发症选自糖尿病性肾病、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网

膜病、及其临床显性长期糖尿病的其他观察到的结果；非恶性过度增殖性疾病或过度增殖性疾病选自肝细胞癌、结肠腺瘤和息肉病、结肠腺癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌和其他形式的胃肠道和肝脏肿瘤性疾病。

- 5 17、如下所示的制备通式(I)所示化合物过程中的中间体，其中， $R^4$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $A$ 、 $Z$ 、 $E$ 、 $F$ 、 $X$ 、 $Y$ 如权利要求6中所述，



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/072077

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/12 (2006.01) i; C07D 261/08 (2006.01) i; A61K 31/422 (2006.01) i; A61K 31/4725 (2006.01) i; A61K 31/42 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 1/00 (2006.01) i; A61P 9/10 (2006.01) i; A61P 3/06 (2006.01) i; A61P 7/02 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 413/-; C07D 261/-; A61K 31/-

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)

CNKI; CNABS; EPODOC; WPI; REGISTRY; CAPLUS; MARPAT: FXR, benzodihydro, isoxazole, tetrahydroisoquinoline, tetrahydronaphthalene, dihydroisindole, research is carried out according to formula I and II, farnesol

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2008157270 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 24 December 2008 (24.12.2008) claims 1, 23-30 and 32, embodiments 1-22    | 1-17                  |
| X         | WO 2012012322 A1 (MILLENNIUM PHARM INC) 26 January 2012 (26.01.2012) embodiments 44                                  | 17                    |
| A         | CN 103443099 A (IRM CO., LTD.) 11 December 2013 (11.12.2013) the whole document, especially embodiments 1-4, 6 and 7 | 1-17                  |
| A         | WO 2007076260 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 05 July 2007 (05.07.2007) the whole document                              | 1-17                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "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                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "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                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "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 |
| "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) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "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                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                               |                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>11 April 2017                                                                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>04 May 2017  |
| Name and mailing address of the ISA<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No. (86-10) 62019451 | Authorized officer<br>XIE, Jiaye<br>Telephone No. (86-10) 62086348 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/072077

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family    | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| WO 2008157270 A1                           | 24 December 2008 | JP 2010529996 A  | 02 September 2010 |
|                                            |                  | AU 2008266154 A1 | 24 December 2008  |
|                                            |                  | EA 200901512 A1  | 30 June 2010      |
|                                            |                  | BR PI0812521 A2  | 23 June 2015      |
|                                            |                  | KR 20100038102 A | 12 April 2010     |
|                                            |                  | EP 2170072 A1    | 07 April 2010     |
|                                            |                  | MX 2009013624 A  | 27 April 2010     |
|                                            |                  | US 2010249179 A1 | 30 September 2010 |
|                                            |                  | CA 2689980 A1    | 24 December 2008  |
|                                            |                  | CN 101977505 A   | 16 February 2011  |
| WO 2012012322 A1                           | 26 January 2012  | EP 2170072 A4    | 27 October 2010   |
|                                            |                  | US 2012015943 A1 | 19 January 2012   |
| CN 103443099 A                             | 11 December 2013 | US 2014243335 A1 | 28 August 2014    |
|                                            |                  | CN 103443099 B   | 23 March 2016     |
|                                            |                  | AP 201306926 D0  | 30 June 2013      |
|                                            |                  | AU 2011345233 A1 | 18 July 2013      |
|                                            |                  | CR 20130307 A    | 07 August 2013    |
|                                            |                  | SG 191046 A1     | 31 July 2013      |
|                                            |                  | TW 201302739 A   | 16 January 2013   |
|                                            |                  | CU 20130082 A7   | 29 October 2013   |
|                                            |                  | KR 101626046 B1  | 01 June 2016      |
|                                            |                  | AP 3414 A        | 30 September 2015 |
|                                            |                  | MA 34767 B1      | 03 December 2013  |
|                                            |                  | EP 2655370 A1    | 30 October 2013   |
|                                            |                  | PE 02072014 A1   | 23 February 2014  |
|                                            |                  | AU 2011345233 B2 | 12 November 2015  |
|                                            |                  | MX 2013007180 A  | 23 January 2014   |
|                                            |                  | UY 33815 A       | 31 July 2012      |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/072077

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family      | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| WO 2007076260 A2                           | 05 July 2007     | BR 112013015452 A2 | 20 September 2016 |
|                                            |                  | MX 338845 B        | 03 May 2016       |
|                                            |                  | IL 226853 A        | 30 November 2015  |
|                                            |                  | US 9150568 B2      | 06 October 2015   |
|                                            |                  | NZ 613234 A        | 30 January 2015   |
|                                            |                  | CL 2013001677 A1   | 27 December 2013  |
|                                            |                  | ZA 201304044 B     | 26 February 2014  |
|                                            |                  | WO 2012087519 A1   | 28 June 2012      |
|                                            |                  | EA 201390934 A1    | 29 November 2013  |
|                                            |                  | JP 5740483 B2      | 24 June 2015      |
|                                            |                  | EA 025569 B1       | 30 January 2017   |
|                                            |                  | CO 6801729 A2      | 29 November 2013  |
|                                            |                  | TW I427078 B       | 21 February 2014  |
|                                            |                  | AR 084425 A1       | 15 May 2013       |
|                                            |                  | KR 20130109210 A   | 07 October 2013   |
|                                            |                  | GT 201300159 A     | 06 June 2014      |
|                                            |                  | US 2015366856 A1   | 24 December 2015  |
|                                            |                  | JP 2014500317 A    | 09 January 2014   |
|                                            |                  | CA 2819825 A1      | 28 June 2012      |
|                                            |                  | US 2013331349 A1   | 12 December 2013  |
|                                            |                  | EP 1962838 B1      | 28 September 2011 |
|                                            |                  | US 2008167356 A1   | 10 July 2008      |
|                                            |                  | US 2010160398 A1   | 24 June 2010      |
|                                            |                  | US 8158665 B2      | 17 April 2012     |
|                                            |                  | WO 2007076260 A3   | 01 November 2007  |
|                                            |                  | AT 526318 T        | 15 October 2011   |
|                                            |                  | ES 2374165 T3      | 14 February 2012  |
|                                            |                  | JP 5081161 B2      | 21 November 2012  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/072077

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family   | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|
|                                            |                  | EP 1962838 A2   | 03 September 2008 |
|                                            |                  | US 7705028 B2   | 27 April 2010     |
|                                            |                  | EP 1962838 A4   | 18 November 2009  |
|                                            |                  | JP 2009519965 A | 21 May 2009       |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/072077

## A. 主题的分类

C07D 413/12(2006.01)i; C07D 261/08(2006.01)i; A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/4725(2006.01)i; A61K 31/42(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i; A61P 3/10(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 413/-, C07D 261/-, A61K 31/-

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))

CNKI, CNABS, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, 法尼醇, 苯并二氢, 异恶唑, 四氢异喹啉, 四氢萘, 二氢异喹啉, FXR, benzodihydro, isoxazole, tetrahydroisoquinoline, tetrahydronaphthalene, dihydroisoindole, 根据式I, II的结构式检索

## 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 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X    | WO 2008157270 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 2008年 12月 24日 (2008 - 12 - 24)<br>权利要求1, 23-30, 32, 实施例1-22 | 1-17    |
| X    | WO 2012012322 A1 (MILLENNIUM PHARM INC) 2012年 1月 26日 (2012 - 01 - 26)<br>实施例44                         | 17      |
| A    | CN 103443099 A (IRM 责任有限公司) 2013年 12月 11日 (2013 - 12 - 11)<br>全文, 特别是实施例1-4, 6-7                       | 1-17    |
| A    | WO 2007076260 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 2007年 7月 5日 (2007 - 07 - 05)<br>全文                          | 1-17    |

☐ 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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 4月 11日

国际检索报告邮寄日期

2017年 5月 4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

解佳烨

电话号码 (86-10)62086348

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/072077

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| WO          | 2008157270 | A1 | 2008年 12月 24日  | JP   | 2010529996   | A  | 2010年 9月 2日    |
|             |            |    |                | AU   | 2008266154   | A1 | 2008年 12月 24日  |
|             |            |    |                | EA   | 200901512    | A1 | 2010年 6月 30日   |
|             |            |    |                | BR   | PI0812521    | A2 | 2015年 6月 23日   |
|             |            |    |                | KR   | 20100038102  | A  | 2010年 4月 12日   |
|             |            |    |                | EP   | 2170072      | A1 | 2010年 4月 7日    |
|             |            |    |                | MX   | 2009013624   | A  | 2010年 4月 27日   |
|             |            |    |                | US   | 2010249179   | A1 | 2010年 9月 30日   |
|             |            |    |                | CA   | 2689980      | A1 | 2008年 12月 24日  |
|             |            |    |                | CN   | 101977505    | A  | 2011年 2月 16日   |
|             |            |    |                | EP   | 2170072      | A4 | 2010年 10月 27日  |
| WO          | 2012012322 | A1 | 2012年 1月 26日   | US   | 2012015943   | A1 | 2012年 1月 19日   |
|             |            |    |                | US   | 2014243335   | A1 | 2014年 8月 28日   |
| CN          | 103443099  | A  | 2013年 12月 11日  | CN   | 103443099    | B  | 2016年 3月 23日   |
|             |            |    |                | AP   | 201306926    | D0 | 2013年 6月 30日   |
|             |            |    |                | AU   | 2011345233   | A1 | 2013年 7月 18日   |
|             |            |    |                | CR   | 20130307     | A  | 2013年 8月 7日    |
|             |            |    |                | SG   | 191046       | A1 | 2013年 7月 31日   |
|             |            |    |                | TW   | 201302739    | A  | 2013年 1月 16日   |
|             |            |    |                | CU   | 20130082     | A7 | 2013年 10月 29日  |
|             |            |    |                | KR   | 101626046    | B1 | 2016年 6月 1日    |
|             |            |    |                | AP   | 3414         | A  | 2015年 9月 30日   |
|             |            |    |                | MA   | 34767        | B1 | 2013年 12月 3日   |
|             |            |    |                | EP   | 2655370      | A1 | 2013年 10月 30日  |
|             |            |    |                | PE   | 02072014     | A1 | 2014年 2月 23日   |
|             |            |    |                | AU   | 2011345233   | B2 | 2015年 11月 12日  |
|             |            |    |                | MX   | 2013007180   | A  | 2014年 1月 23日   |
|             |            |    |                | UY   | 33815        | A  | 2012年 7月 31日   |
|             |            |    |                | BR   | 112013015452 | A2 | 2016年 9月 20日   |
|             |            |    |                | MX   | 338845       | B  | 2016年 5月 3日    |
|             |            |    |                | IL   | 226853       | A  | 2015年 11月 30日  |
|             |            |    |                | US   | 9150568      | B2 | 2015年 10月 6日   |
|             |            |    |                | NZ   | 613234       | A  | 2015年 1月 30日   |
|             |            |    |                | CL   | 2013001677   | A1 | 2013年 12月 27日  |
|             |            |    |                | ZA   | 201304044    | B  | 2014年 2月 26日   |
|             |            |    |                | WO   | 2012087519   | A1 | 2012年 6月 28日   |
|             |            |    |                | EA   | 201390934    | A1 | 2013年 11月 29日  |
|             |            |    |                | JP   | 5740483      | B2 | 2015年 6月 24日   |
|             |            |    |                | EA   | 025569       | B1 | 2017年 1月 30日   |
|             |            |    |                | CO   | 6801729      | A2 | 2013年 11月 29日  |
|             |            |    |                | TW   | I427078      | B  | 2014年 2月 21日   |
|             |            |    |                | AR   | 084425       | A1 | 2013年 5月 15日   |
|             |            |    |                | KR   | 20130109210  | A  | 2013年 10月 7日   |
|             |            |    |                | GT   | 201300159    | A  | 2014年 6月 6日    |
|             |            |    |                | US   | 2015366856   | A1 | 2015年 12月 24日  |
|             |            |    |                | JP   | 2014500317   | A  | 2014年 1月 9日    |
|             |            |    |                | CA   | 2819825      | A1 | 2012年 6月 28日   |
|             |            |    |                | US   | 2013331349   | A1 | 2013年 12月 12日  |
| WO          | 2007076260 | A2 | 2007年 7月 5日    | EP   | 1962838      | B1 | 2011年 9月 28日   |
|             |            |    |                | US   | 2008167356   | A1 | 2008年 7月 10日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2017/072077

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利             | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|----------------|------------------|----------------|
|             |                | US 2010160398 A1 | 2010年 6月 24日   |
|             |                | US 8158665 B2    | 2012年 4月 17日   |
|             |                | WO 2007076260 A3 | 2007年 11月 1日   |
|             |                | AT 526318 T      | 2011年 10月 15日  |
|             |                | ES 2374165 T3    | 2012年 2月 14日   |
|             |                | JP 5081161 B2    | 2012年 11月 21日  |
|             |                | EP 1962838 A2    | 2008年 9月 3日    |
|             |                | US 7705028 B2    | 2010年 4月 27日   |
|             |                | EP 1962838 A4    | 2009年 11月 18日  |
|             |                | JP 2009519965 A  | 2009年 5月 21日   |
| <hr/>       |                |                  |                |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)