

(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
2020 年 7 月 23 日 (23.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/147740 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 249/06 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/072187

(22) 国际申请日: 2020 年 1 月 15 日 (15.01.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910037049.7 2019 年 1 月 15 日 (15.01.2019) CN

(71) 申请人: 武汉朗来科技发展有限公司 (WUHAN LL SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。武汉启瑞药业有限公司 (WUHAN QR PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市武汉东湖新技术开发区庙山小区, Hubei 430223 (CN)。

(72) 发明人: 娄军 (LOU, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。陈永凯 (CHEN, Yongkai); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。彭微 (PENG, Wei); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei

430075 (CN)。张轶涵 (ZHANG, Yihan); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。郭晓丹 (GUO, Xiaodan); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。柳力 (LIU, Li); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。刘军华 (LIU, Junhua); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。钱丽娜 (QIAN, Lina); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。王朝东 (WANG, Chaodong); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号武汉国家生物产业基地研发区 C2-2, Hubei 430075 (CN)。

(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地三街 9 号嘉华大厦 E 座 1004 室汪泉, Beijing 100085 (CN)。

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

(54) Title: TRIAZOLE COMPOUNDS, AND PREPARATION METHOD THEREOF AND USE

(54) 发明名称: 三氮唑类化合物及其制备方法与用途

(57) Abstract: Disclosed are triazole compounds, and a preparation method thereof and use. The triazole compounds in the present invention have good LPAR1 antagonistic activity and selectivity, low toxicity, and good metabolic stability, and can be used for preventing or treating the LPAR1-related disease or disorder. The IC₅₀ value of some compounds in the present invention can be below 300 nM, even 50 nM. All the compounds in the present invention have good safety, and the range of CC₅₀ thereof can be greater than 200 μM. The compounds in the present invention have good metabolic stability in human, fancy rats, and house mice. The preparation method for the compounds in the present invention is simple, requires mild operation conditions, has high product yield, and is suitable for industrial production.

(57) 摘要: 本发明公开了三氮唑类化合物及其制备方法和用途, 本发明的三氮唑类化合物具有优异的 LPAR1 拮抗活性和选择性, 且毒性低、代谢稳定性好, 可以用于预防或治疗与 LPAR1 相关的疾病或病症。本发明部分化合物的 IC₅₀ 值可以低至 300 nM 以下, 甚至 50 nM 以下。本发明的化合物都具有较好的安全性, 其 CC₅₀ 范围可大于 200 μM。本发明的化合物在人、大鼠、小鼠中都具有较好的代谢稳定性。本发明化合物的制备方法简单, 反应条件温和, 产品收率高, 适于工业化生产。

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, 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))。

三氮唑类化合物及其制备方法 with 用途

本申请要求 2019 年 1 月 15 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 201910037049.7，发明名称为“三氮唑类化合物及其制备方法 with 用途”的在先申请的优先权。所述申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于药物化学技术领域，具体涉及三氮唑类化合物及其制备方法 with 用途。

背景技术

迄今为止，已发现的 LPA 受体(LPAR)有 LPAR1~6 这 6 种。溶血磷脂酸受体 1(LPAR1)是介导溶血磷脂酸(LPA)的生长因子样活性的 G 蛋白偶联受体，其在癌症(特别是乳腺癌和卵巢癌)的发展中起重要作用，LPA1 的 siRNA 沉默或使用 LPA1 拮抗剂导致骨和软组织中的肿瘤负荷降低；另外，LPA 信号传导可以保护个体免受感染诱导的炎症；LPA 受体的激动剂可能有效保护患有急性辐射综合症的个体；LPA 活性的上调与系统性硬皮病中观察到的纤维化相关。

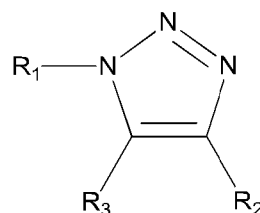
目前尚无 LPAR1 抑制途径治疗包括特发性肺纤维化在内的众多病症的药物上市。因此，开发新的可抑制 LPAR1 活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是针对现有技术中 LPAR1 拮抗剂不足的缺陷，而提供一种三氮唑类化合物、中间体、其制备方法 with 应用。本发明的三氮唑类化合物具有高的 LPAR1 拮抗活性，且具有较好的选择性，毒性较低、代谢稳定性较好。

本发明是通过下述技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供了一种如式 (I) 所示的三氮唑类化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，



式 (I)

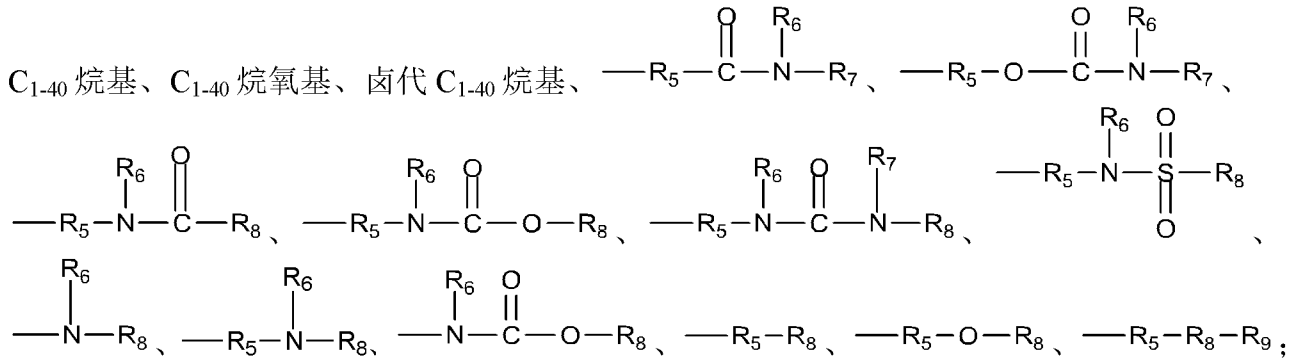
其中， R_1 选自 H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的下列基团： C_{1-40} 烷基、 $-C_{6-20}$ 芳基-O- C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 环烷基；优选地， R_1 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的 C_{1-40} 烷基，例如甲基；

R_2 选自 CN、 NO_2 、卤素、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的下列基团： C_{1-40}

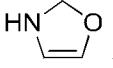
烷基、 C_{1-40} 烷氧基、卤代 C_{1-40} 烷基、 $-R_5'-C(=O)-N(R_6')-R_7'$ 、 $-R_5'-O-C(=O)-N(R_6')-R_7'$ 、 $-C_{6-20}$ 芳基-X- R_4 、-5-20 元杂芳基-X- R_4 、- C_{3-20} 环烷基-X- R_4 、- C_{1-40} 烷基-X- R_4 、- C_{2-40} 烯基-X- R_4 、- C_{2-40} 炔基-X- R_4 ；X 选自 NH 或 O， R_4 选自 C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{6-20} 芳基； R_5' 选自 C_{1-40} 烷基； R_6' 选自 C_{1-40} 烷基； R_7' 选自 C_{3-20} 环烷基、 C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基；或者， R_6' 、 R_7' 可以相连与其所连接的 N 原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的 3-20

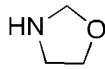
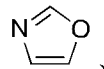
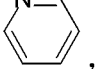
元杂环基；

R_3 选自 H、CN、NO₂、卤素、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团：

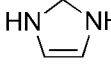
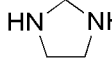


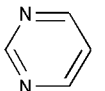
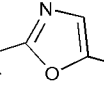
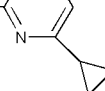
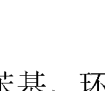
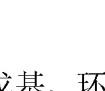
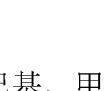
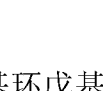
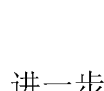
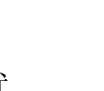
R_5 选自 C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、3-20 元杂环基、5-20 元杂芳基、 C_{6-20} 芳基；优选地， R_5 选自

C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、3-20 元杂环基、5-20 元杂芳基，例如甲基、乙基、乙烯基、

、、，进一步优选为甲基、乙基； R_6 选自 H、 C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基；

优选地， R_6 选自 H、 C_{1-40} 烷基，例如 H、甲基； R_7 选自 C_{1-40} 烷基、- C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基、 C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基-、 C_{3-20} 环烷基；例如， R_7 选自甲基、-甲基-苯基、环戊基，进一步优选为甲基、环戊基； R_8 选自 C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基-、- C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基、 C_{2-40} 烯基- C_{6-20} 芳基-、- C_{2-40} 烯基- C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳基、 C_{3-20} 环烷基、- C_{1-40} 烷基- C_{3-20} 环烷基、 C_{1-40} 烷基、3-20 元杂环基、5-20 元杂芳基、5-20 元杂芳基- C_{3-20} 环烷基-、-5-20 元杂芳基- C_{3-20} 环烷基；优选地， R_8 选自- C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基、- C_{2-40} 烯基- C_{6-20} 芳基、 C_{1-40} 烷基、3-20 元杂环基、 C_{6-20}

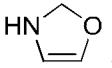
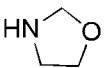
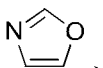
芳基、 C_{3-20} 环烷基，例如-甲基-苯基、-乙烯基-苯基、甲基、异丙基、、、

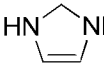
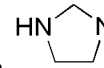
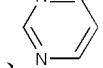
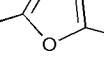
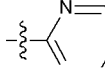
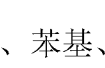
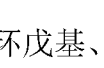
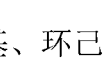
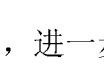
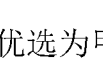
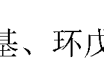
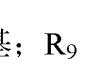
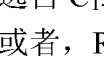
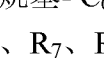
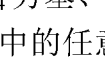
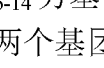
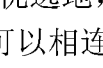
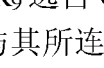
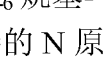
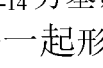
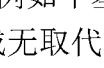
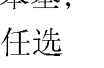
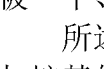
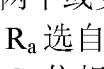
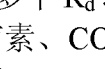
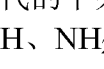
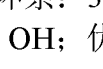
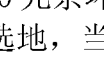
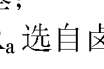
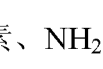
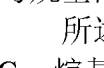
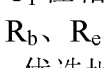
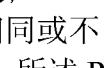
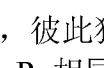
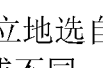
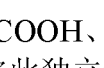
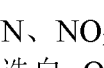
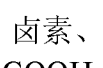
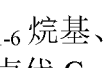
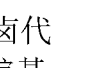
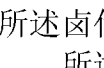
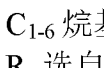
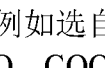
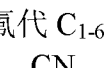
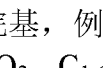
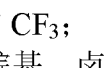
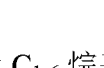
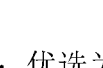
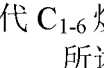
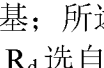
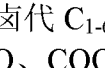
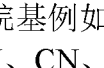
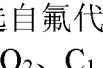
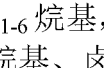
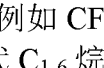
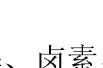
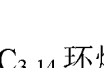
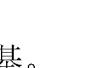
、、、、、、、、、、、、、

基-X-R₄、-5-14 元杂芳基-X-R₄、-C₃₋₁₄ 环烷基-X-R₄、-C₁₋₆ 烷基-X-R₄、-C₂₋₁₀ 烯基-X-R₄、-C₂₋₁₀ 炔基-X-R₄；X 选自 NH 或 O，R₄ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基；R₅' 选自 C₁₋₆ 烷基；R₆' 选自 C₁₋₆ 烷基；R₇' 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基；或者，R₆'、R₇' 可以相连与其所连接的 N 原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的 3-10 元杂环基；

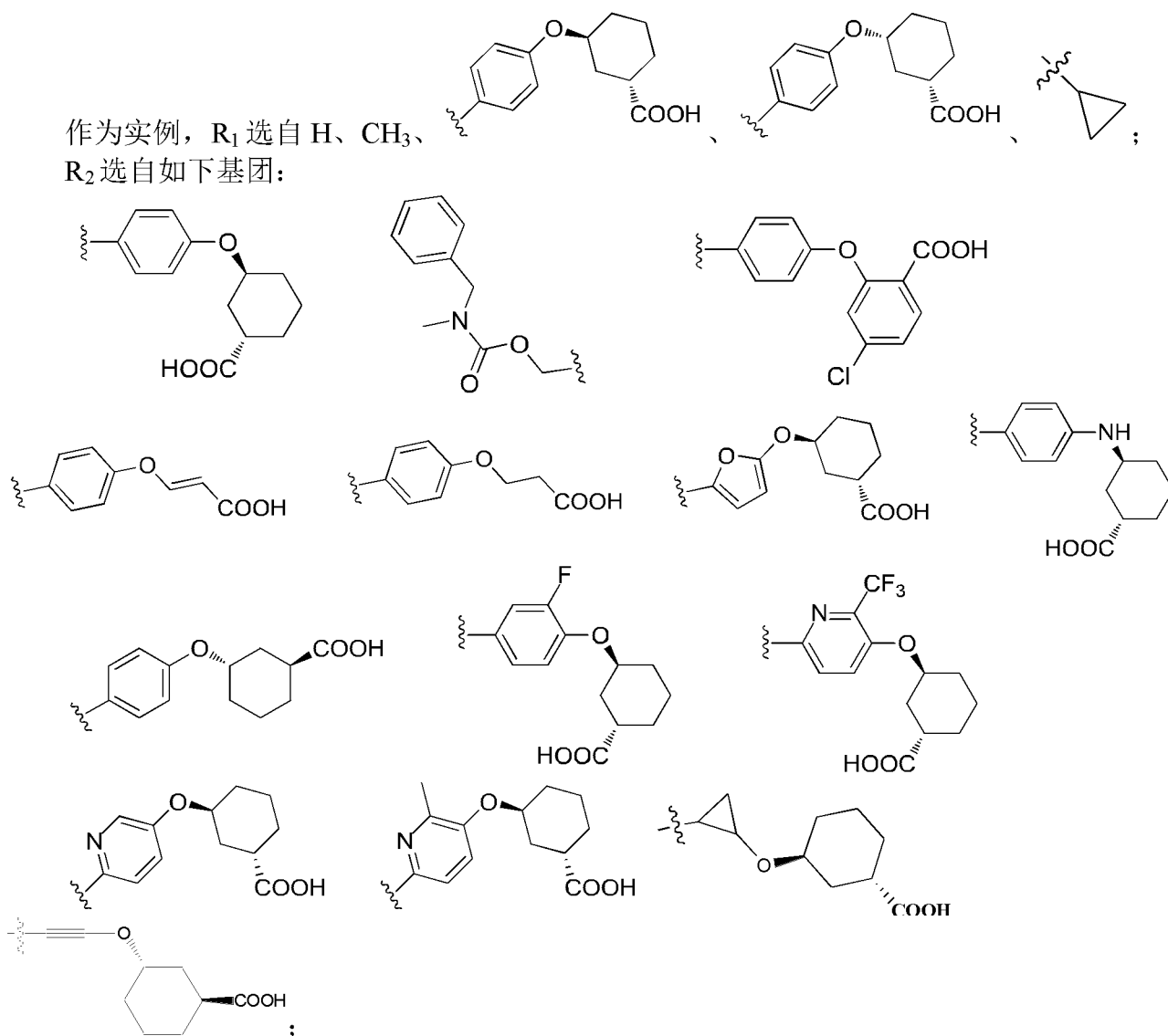
R₃ 选自 H、CN、NO₂、卤素、无取代或或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基

团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、 $\text{—R}_5\text{—C(=O)—N(R}_6\text{)—R}_7\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—O—C(=O)—N(R}_6\text{)—R}_7\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—N(R}_6\text{)—C(=O)—R}_8\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—N(R}_6\text{)—C(=O)—O—R}_8\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—N(R}_6\text{)—C(=O)—N(R}_7\text{)—R}_8\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—N(R}_6\text{)—S(=O)(R}_8\text{)—R}_7\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—N(R}_6\text{)—R}_8\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—N(R}_6\text{)—C(=O)—O—R}_8\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—R}_8\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—O—R}_8\text{—}$ 、 $\text{—R}_5\text{—R}_8\text{—R}_9\text{—}$ ；R₅ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、3-10 元杂环基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₄ 芳基；优选地，R₅ 选自

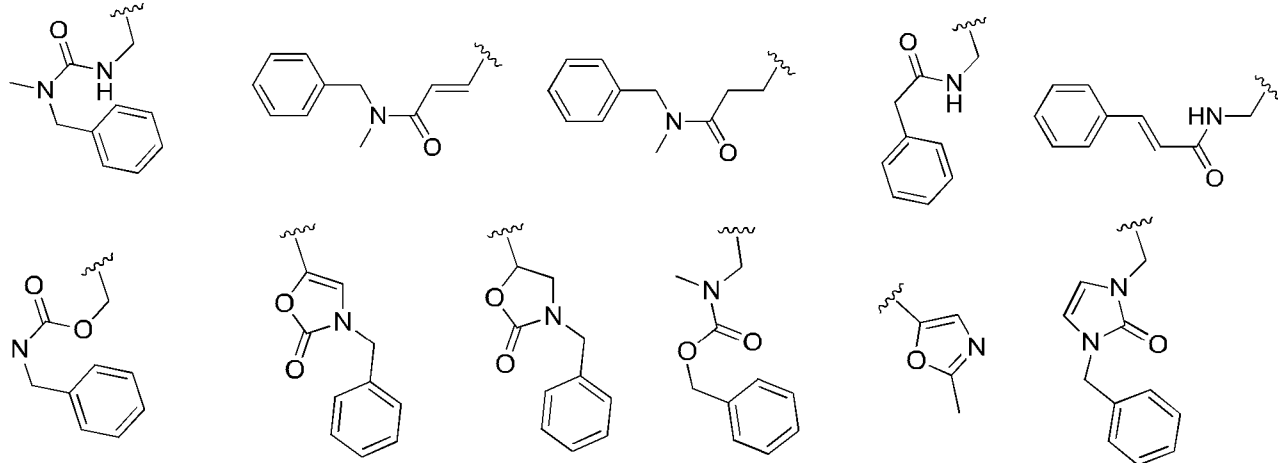
C₁₋₆ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、3-10 元杂环基、5-14 元杂芳基，例如甲基、乙基、乙烯基、、、，进一步优选为甲基、乙基；R₆ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₄ 环烷基；优选地，R₆ 选自 H、C₁₋₄₀ 烷基，例如 H、甲基；R₇ 选自 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基-、C₃₋₁₄ 环烷基；例如，R₇ 选自甲基、-甲基-苯基、环戊基，进一步优选为甲基、环戊基；R₈ 选自 C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基-、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、C₂₋₁₀ 烯基-C₆₋₁₄ 芳基-、-C₂₋₁₀ 烯基-C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳基、C₃₋₁₄ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₄ 环烷基、C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、5-14 元杂芳基、5-14 元杂芳基-C₃₋₁₄ 环烷基-、-5-14 元杂芳基-C₃₋₁₄ 环烷基；优选地，R₈ 选自 C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、C₂₋₁₀ 烯基-C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₆ 烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、C₃₋₁₄ 环烷

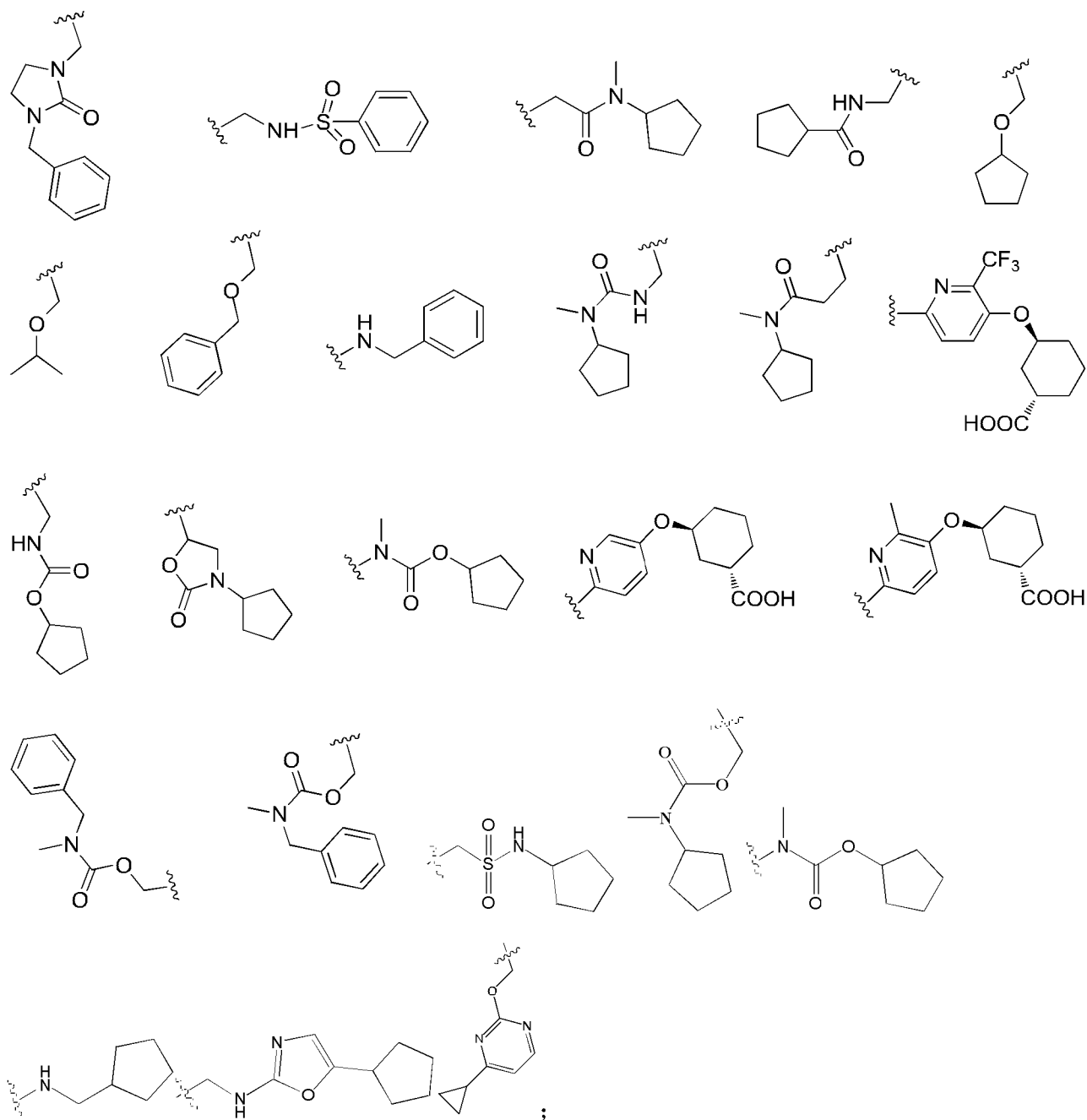
基，例如-甲基-苯基、乙烯基-苯基、甲基、异丙基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

作为实例， R_1 选自 H、 CH_3 、
 R_2 选自如下基团：

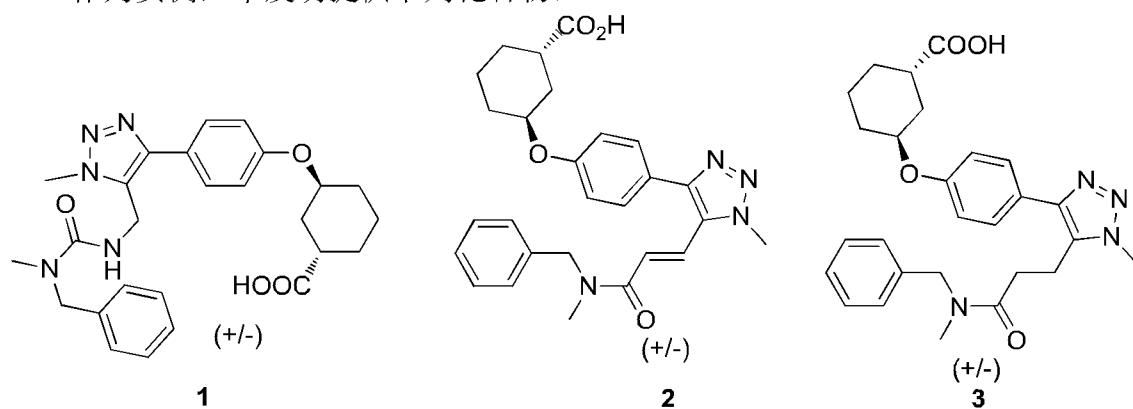


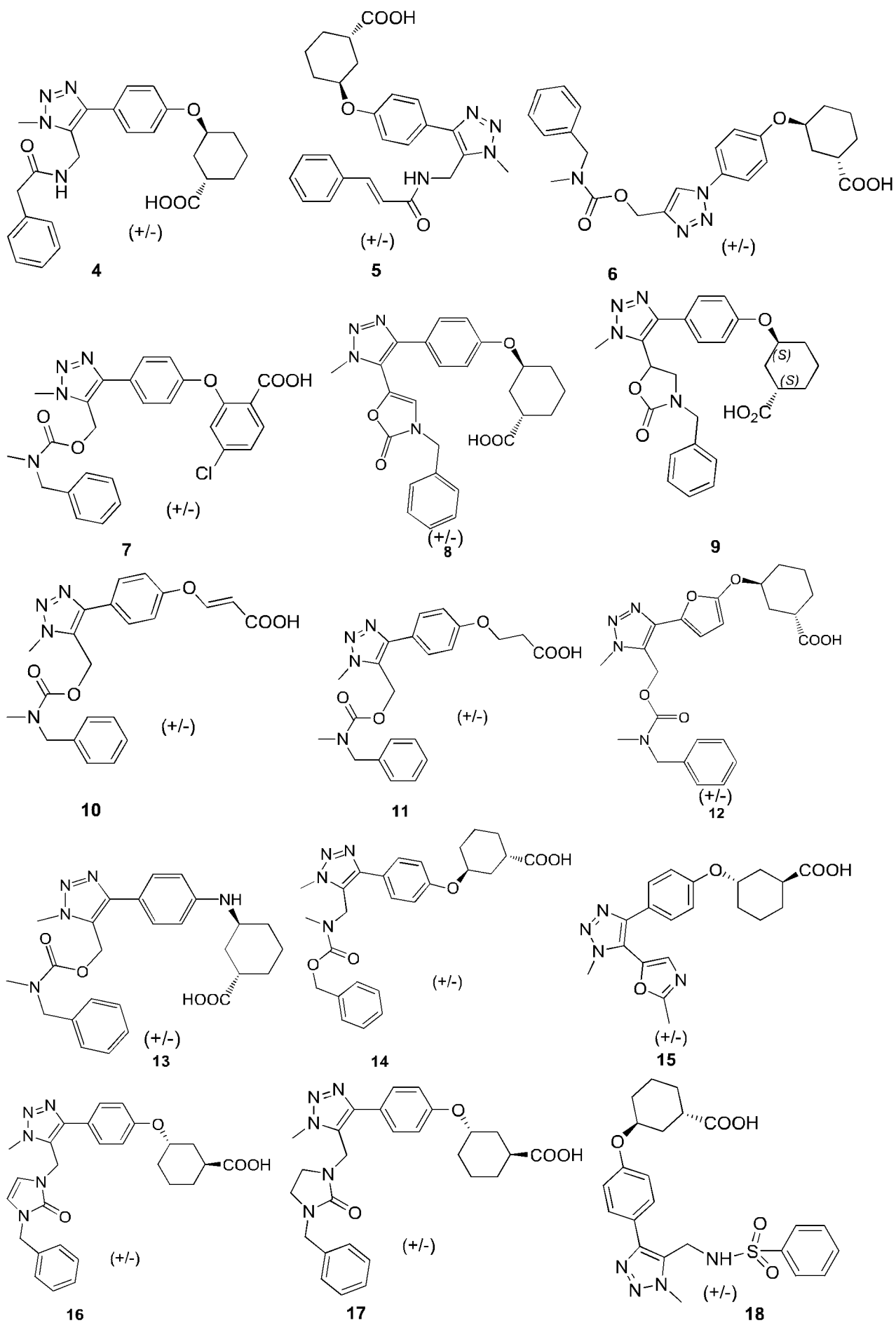
R_3 选自 H 或如下基团：

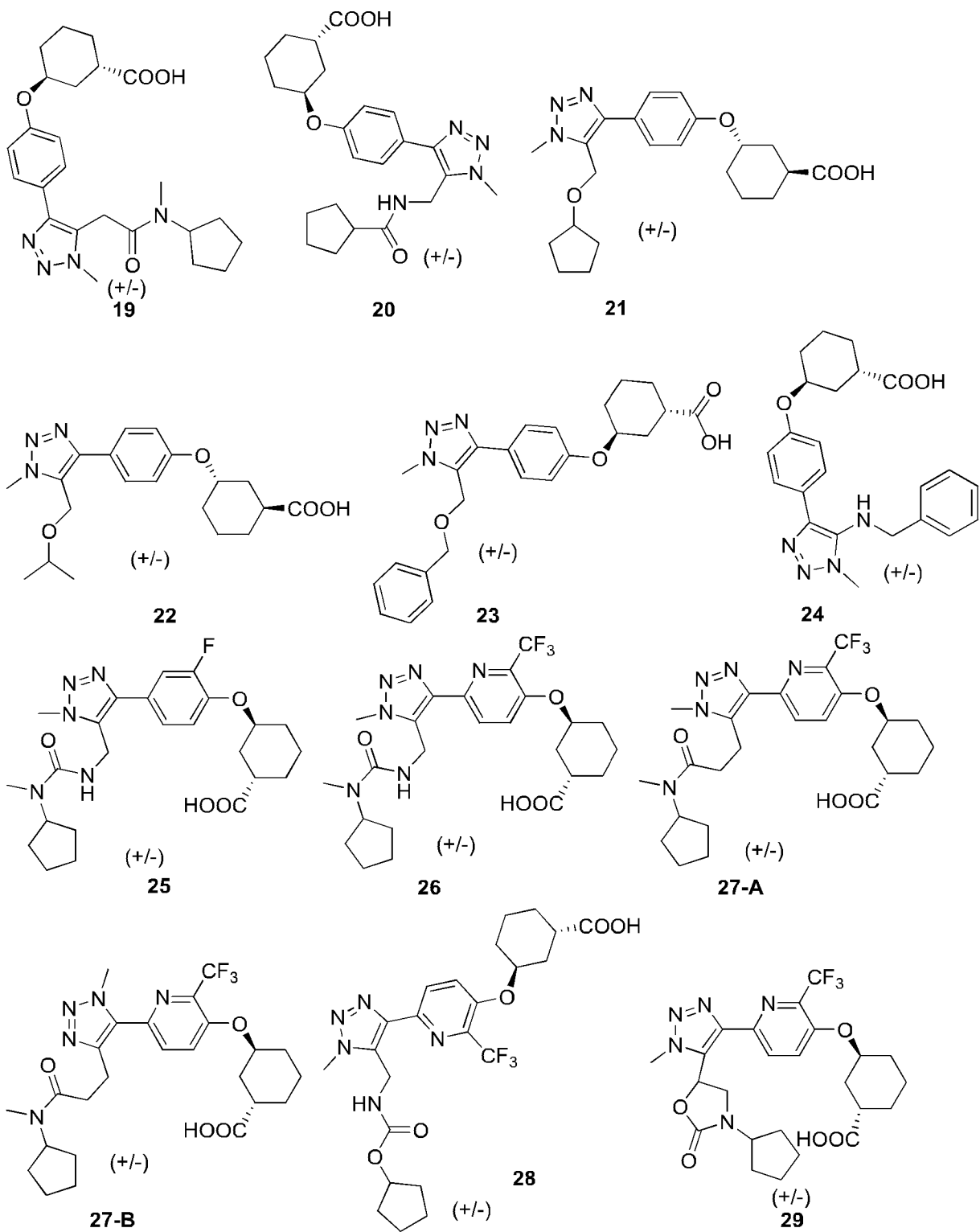


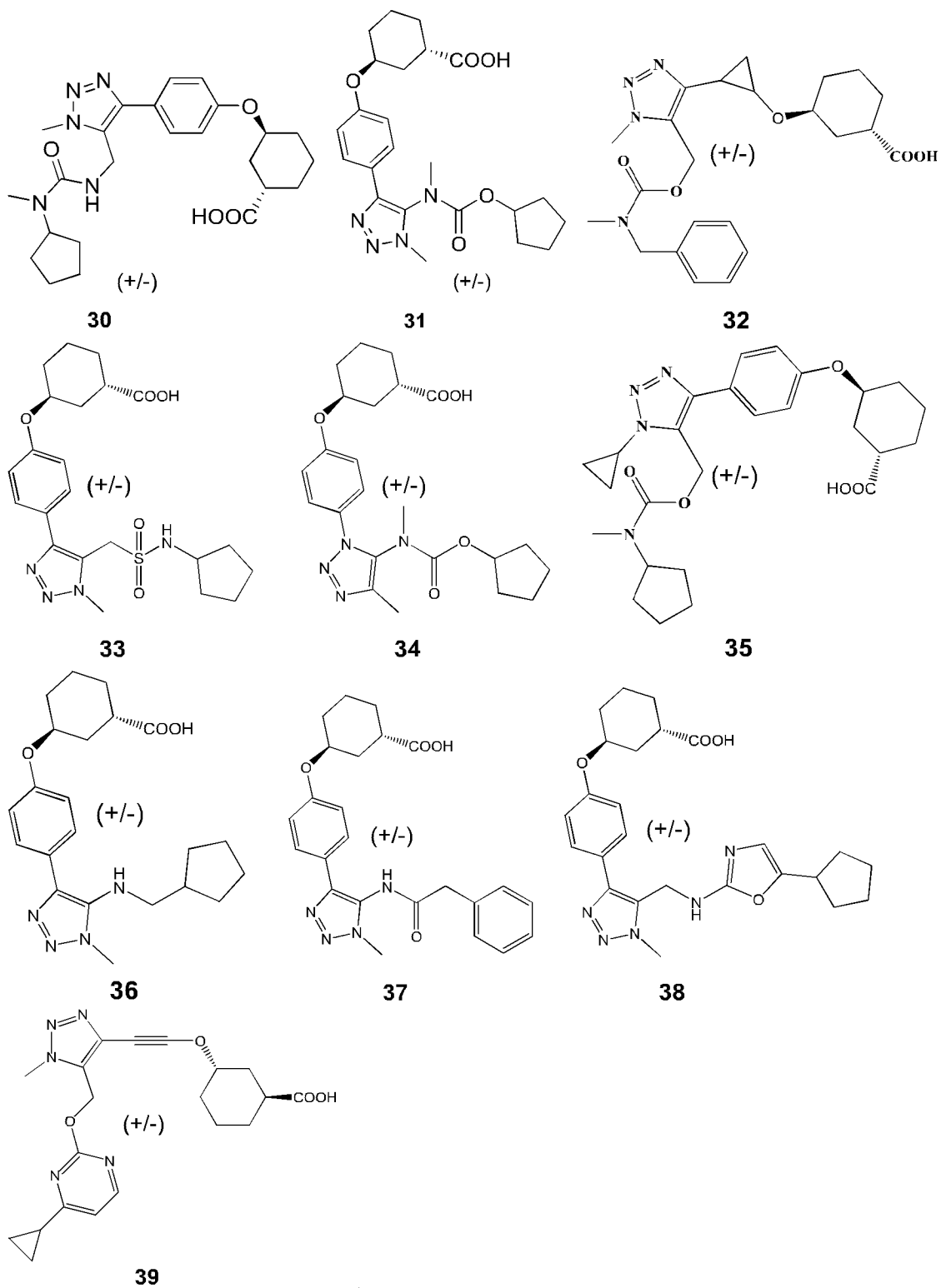


作为实例，本发明提供下列化合物：



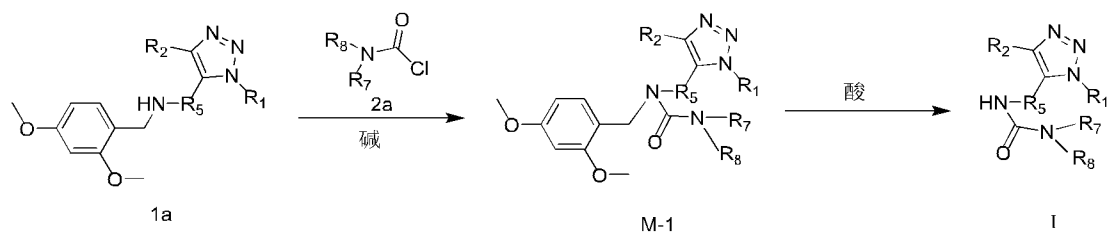




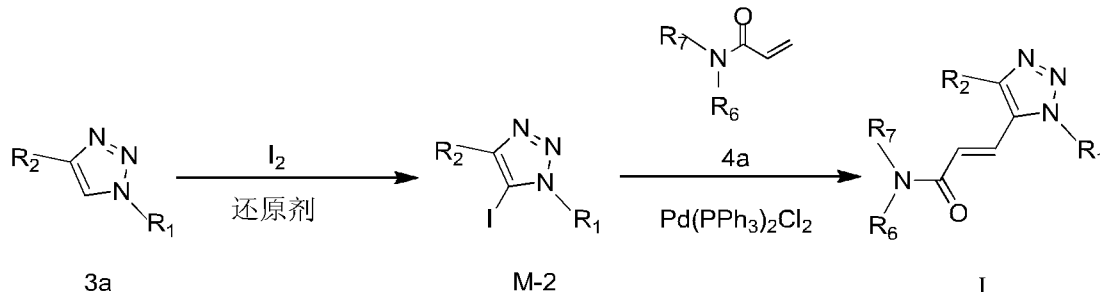


本发明还提供上述式 (I) 化合物的制备方法, 所述制备方法选自以下方案的任意一种:

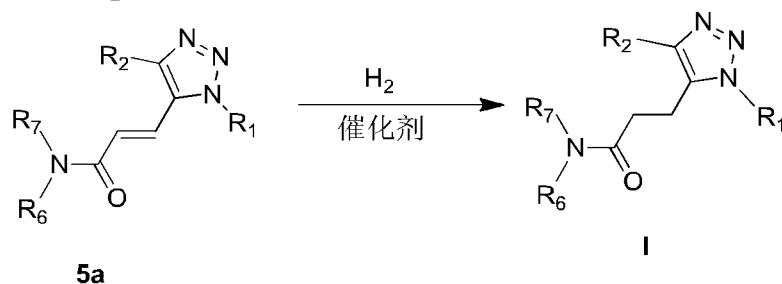
方案 1: 化合物 1a 与化合物 2a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-1, 化合物 M-1 在酸的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



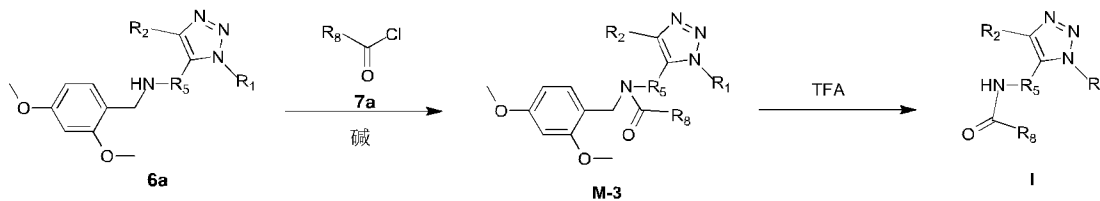
方案 2: 化合物 3a 与 I_2 在还原剂的存在下进行反应, 生成化合物 M-2, 化合物 M-2 与化合物 4a 在 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



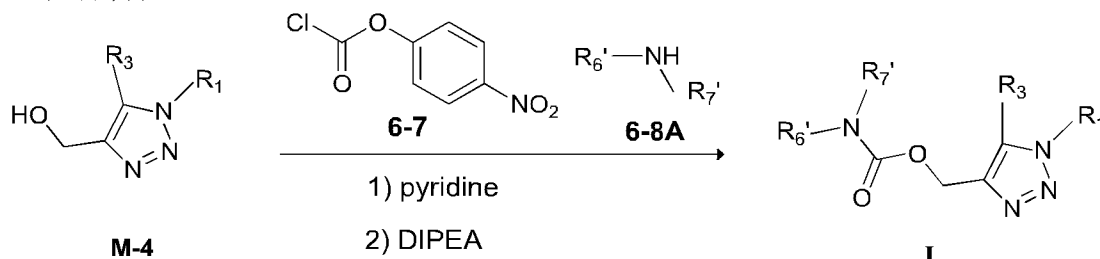
方案 3: 化合物 5a 与 H_2 在催化剂的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



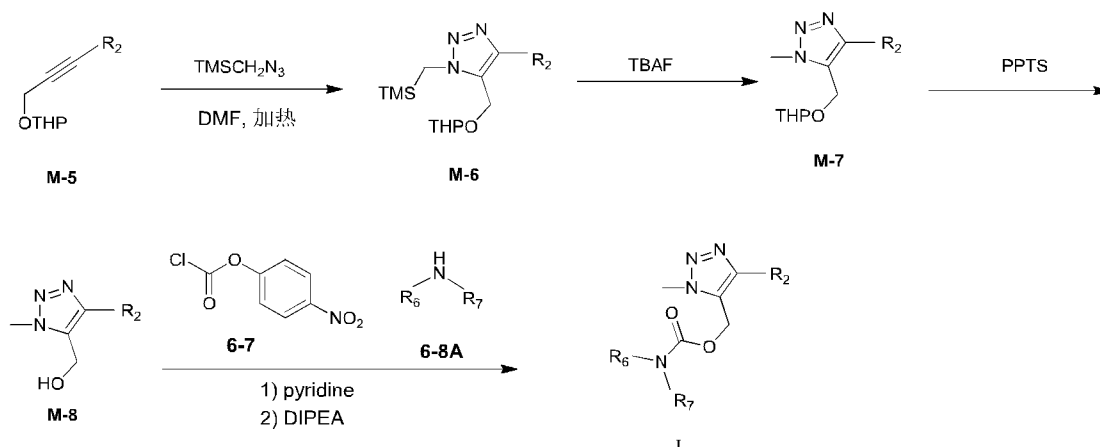
方案 4: 化合物 6a 与化合物 7a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-3, 化合物 M-3 在 TFA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



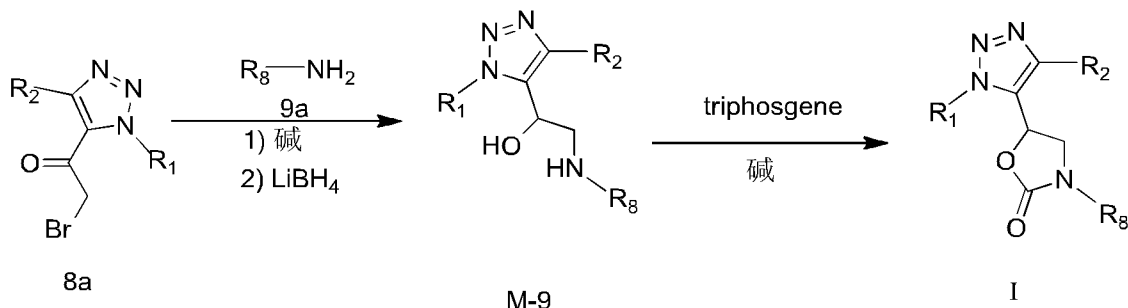
方案 5: 化合物 M-4 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



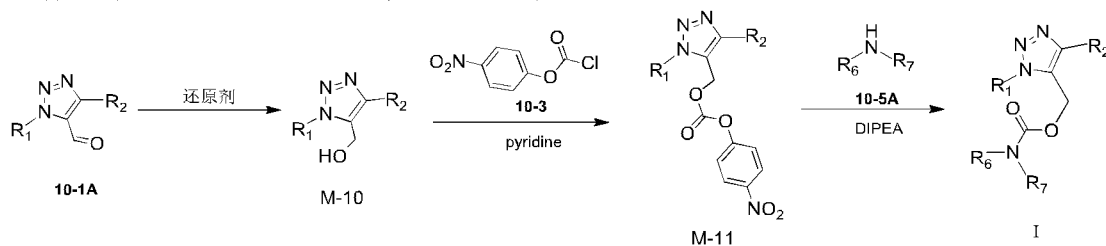
方案 6: 化合物 M-5 与三甲基硅基叠氮甲烷在 DMF、加热条件下进行反应, 生成化合物 M-6; 化合物 M-6 在 TBAF 的存在下进行反应, 生成化合物 M-7; 化合物 M-7 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 M-8; 化合物 M-8 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



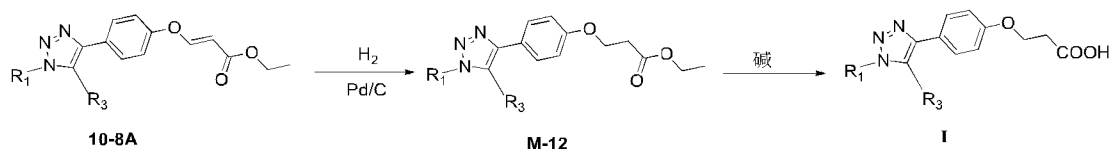
方案 7: 化合物 8a 与化合物 9a 在碱、 LiBH_4 的存在下进行反应, 生成化合物 M-9; 化合物 M-9 与三光气在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



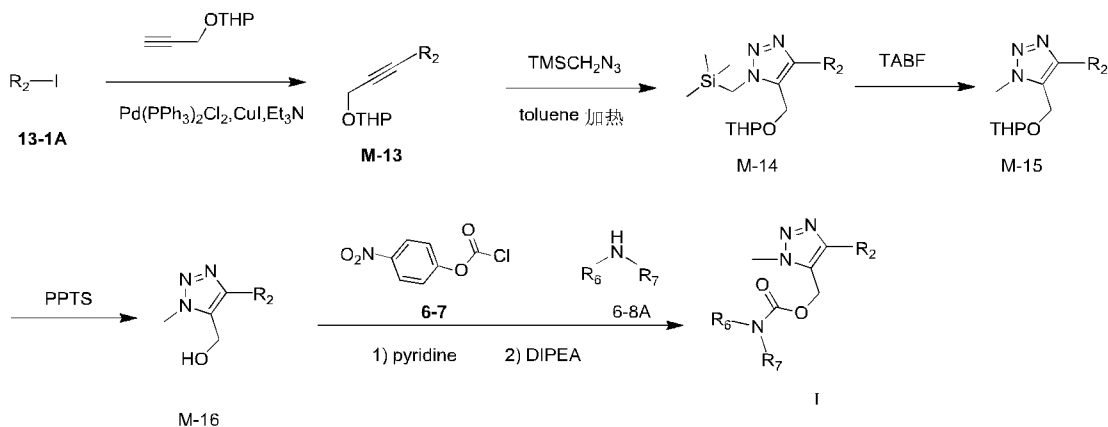
方案 8: 化合物 10-1A 在还原剂的存在下进行反应, 生成化合物 M-10; 化合物 M-10 与化合物 10-3 在吡啶的存在下进行反应, 生成化合物 M-11; 化合物 M-11 与化合物 10-5A 在 DIPEA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



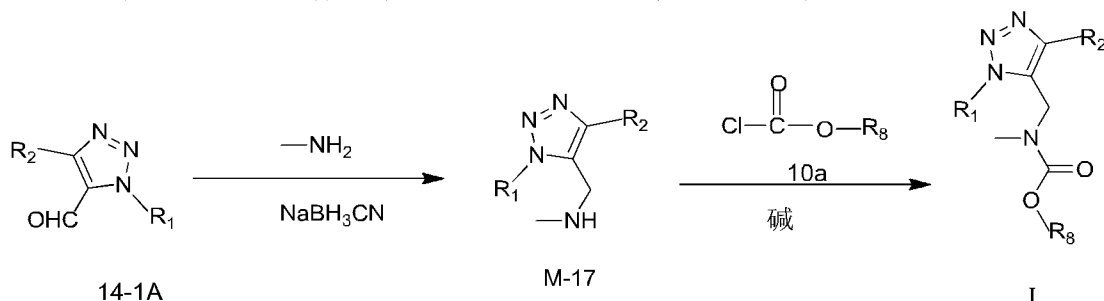
方案 9: 化合物 10-8A 与 H_2 在 Pd/C 的存在下进行反应, 生成化合物 M-12; 化合物 M-12 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



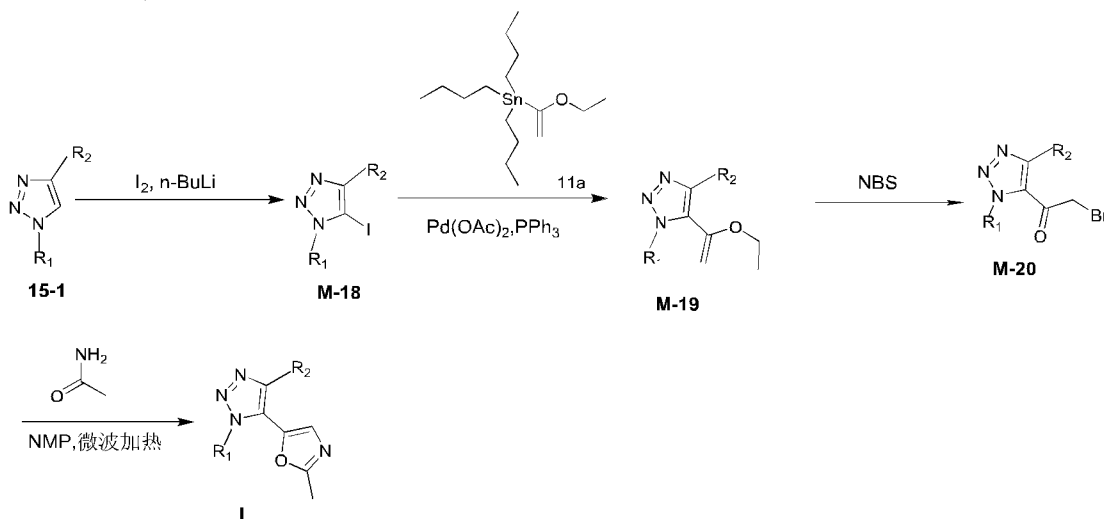
方案 10: 化合物 13-1A 与 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃在 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 、 Et_3N 的存在下进行反应, 生成化合物 M-13; 化合物 M-13 与三甲基硅基叠氮甲烷在甲苯、加热的条件下进行反应, 生成化合物 M-14; 化合物 M-14 在 TBAF 的存在下进行反应, 生成化合物 M-15; 化合物 M-15 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 M-16; 化合物 M-16 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的条件下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



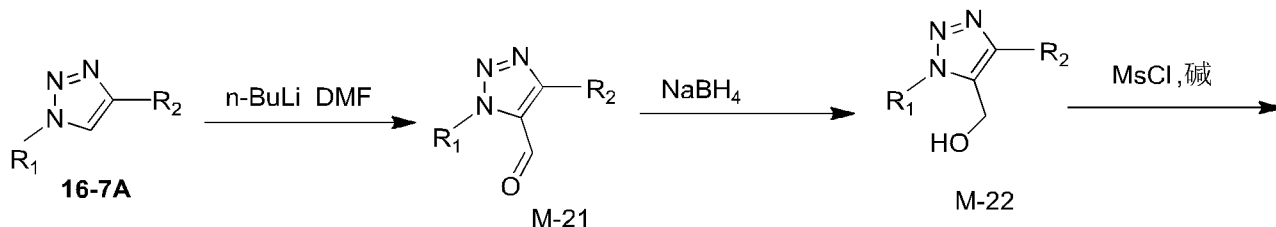
方案 11: 化合物 14-1A 与甲胺在 NaBH_3CN 的存在下进行反应, 生成化合物 M-17; 化合物 M-17 与化合物 10a 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

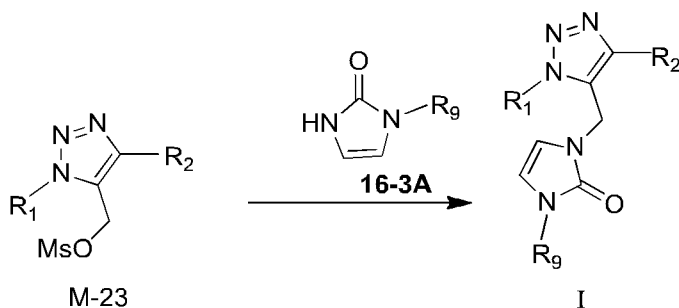


方案 12: 化合物 15-1 与 I_2 在正丁基锂的存在下进行反应, 生成化合物 M-18; 化合物 M-18 与化合物 11a 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 M-19; 化合物 M-19 与 NBS 进行反应, 生成化合物 M-20; 化合物 M-20 与乙酰胺在 NMP 中微波加热进行反应, 生成式 (I) 化合物;

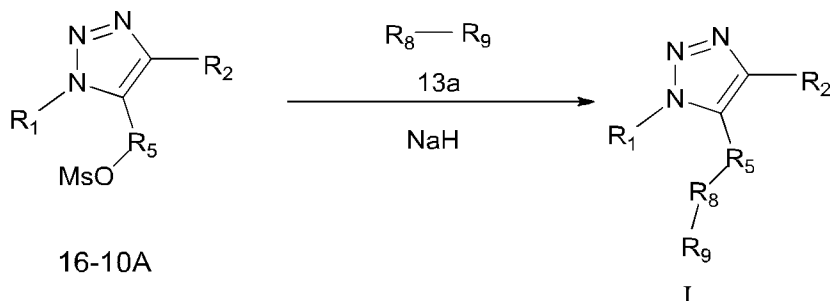


方案 13: 化合物 16-7A 与正丁基锂在 DMF 中进行反应, 生成化合物 M-21; 化合物 M-21 与 NaBH_4 进行反应, 生成化合物 M-22; 化合物 M-22 与 MsCl 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-23; 化合物 M-23 与化合物 16-3A 进行反应, 生成式 (I) 化合物;

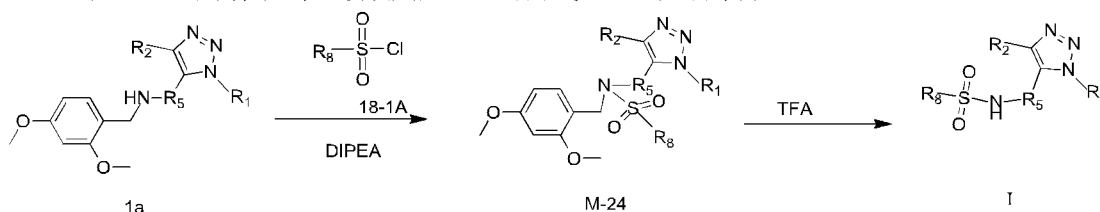




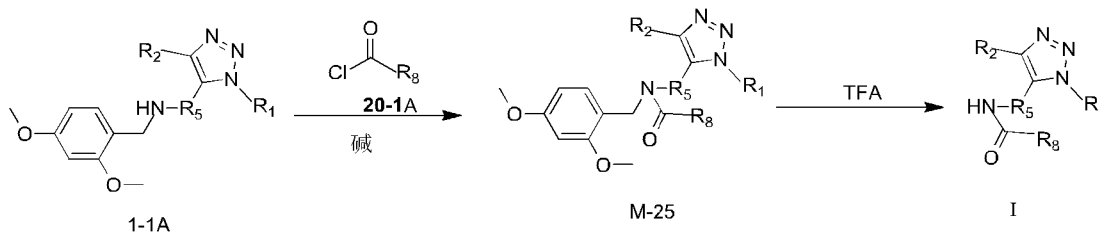
方案 14: 化合物 16-10A 与化合物 13a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



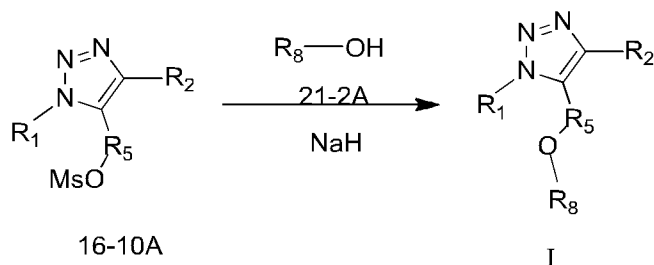
方案 15: 化合物 1a 与化合物 18-1A 在 DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 M-24; 化合物 M-24 在 TFA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



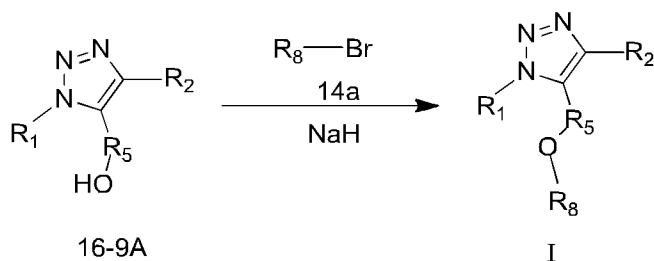
方案 16: 化合物 1-1A 与化合物 20-1A 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-25; 化合物 M-25 与 TFA 进行反应, 生成式 (I) 化合物;



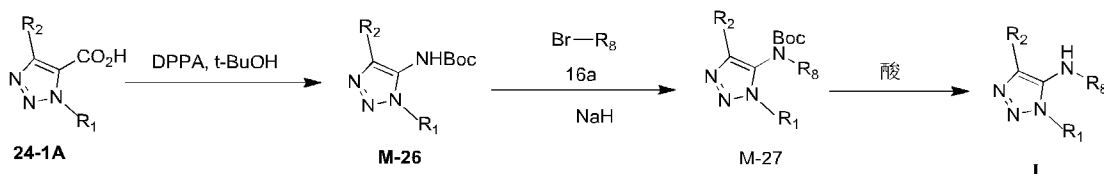
方案 17: 化合物 16-10A 与化合物 21-2A 在氢化钠的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



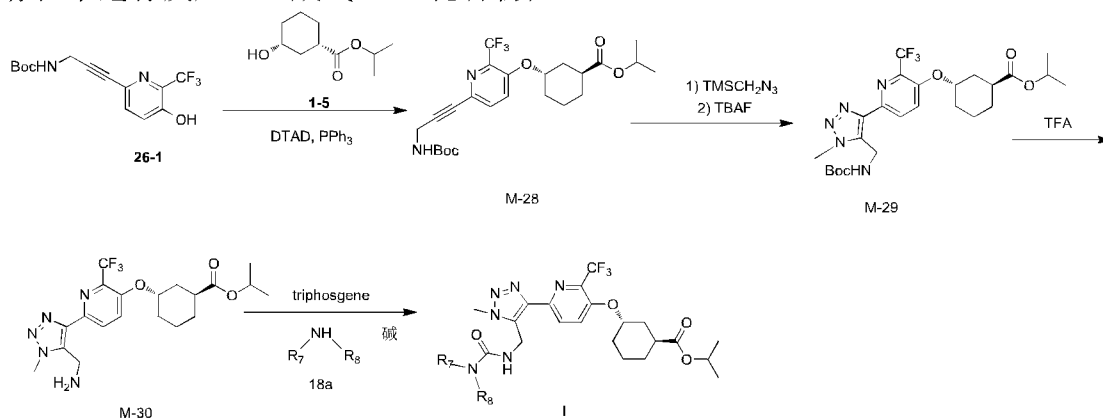
方案 18: 化合物 16-9A 与化合物 14a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



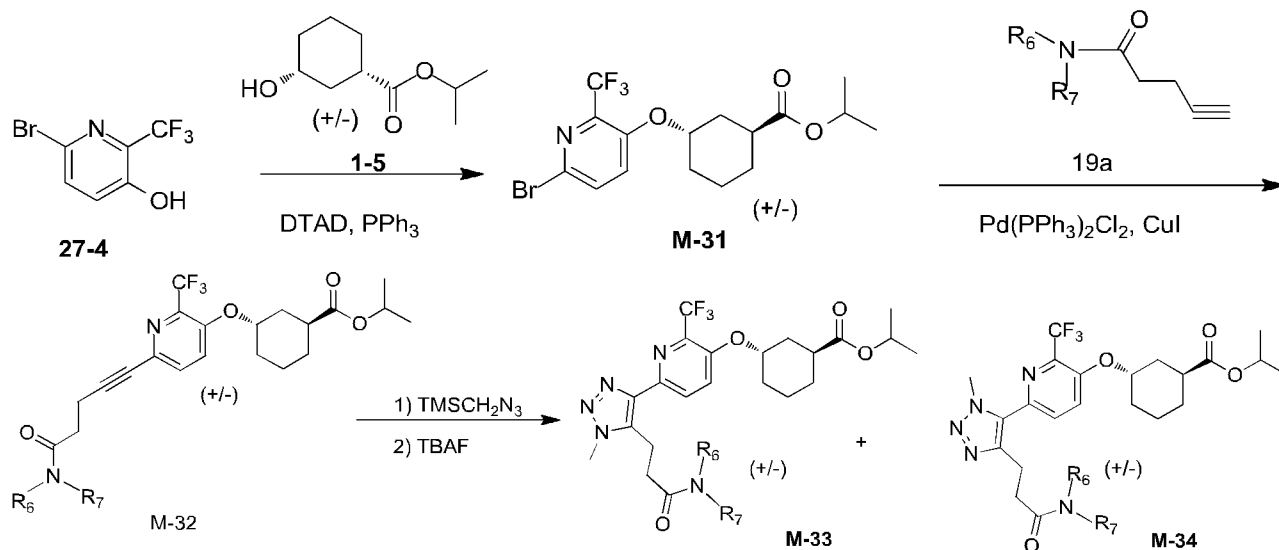
方案 19: 化合物 24-1A 在 DPPA、叔丁醇的存在下进行反应, 生成化合物 M-26; 化合物 M-26 与化合物 16a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 M-27; 化合物 M-27 在酸的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

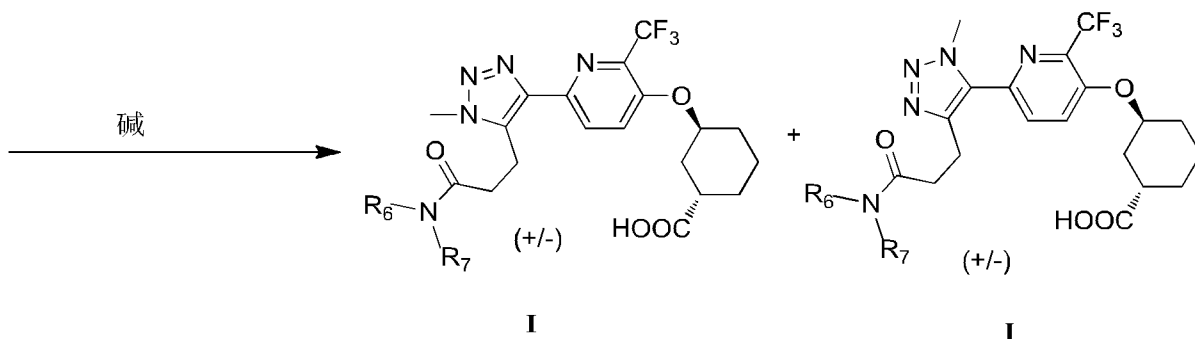


方案 20: 化合物 26-1 与化合物 1-5 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 M-28; 化合物 M-28 与三甲硅基叠氮甲烷进行反应, 随后与 TBAF 进行反应, 生成化合物 M-29; 化合物 M-29 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 M-30; 化合物 M-30 与三光气、化合物 18a 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

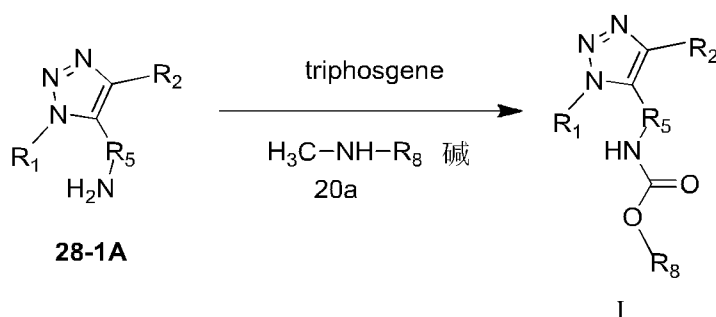


方案 21: 化合物 27-4 与化合物 1-5 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 M-31; 化合物 M-31 与化合物 19a 在 Pd(PPh₃)₂Cl₂、CuI 的存在下进行反应, 生成化合物 M-32; 化合物 M-32 与三甲硅基叠氮甲烷进行反应, 随后与 TBAF 进行反应, 生成化合物 M-33 和化合物 M-34; 化合物 M-33 和化合物 M-34 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

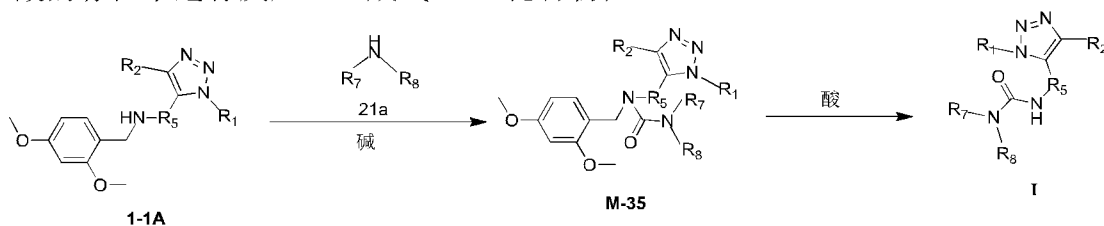




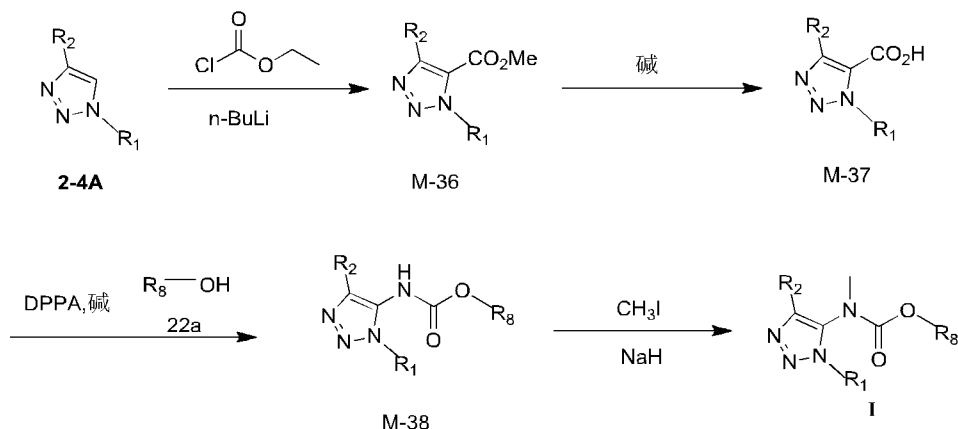
方案 22: 化合物 28-1A 与三光气、化合物 20a 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物:



方案 23: 化合物 1-1A 与化合物 21a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-35; 化合物 M-35 在酸的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



方案 24: 化合物 2-4A 与氯甲酸甲酯在正丁基锂的存在下进行反应, 生成化合物 M-36; 化合物 M-36 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-37; 化合物 M-37 与化合物 22a、DPPA 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-38; 化合物 M-38 与碘甲烷在氢化钠的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

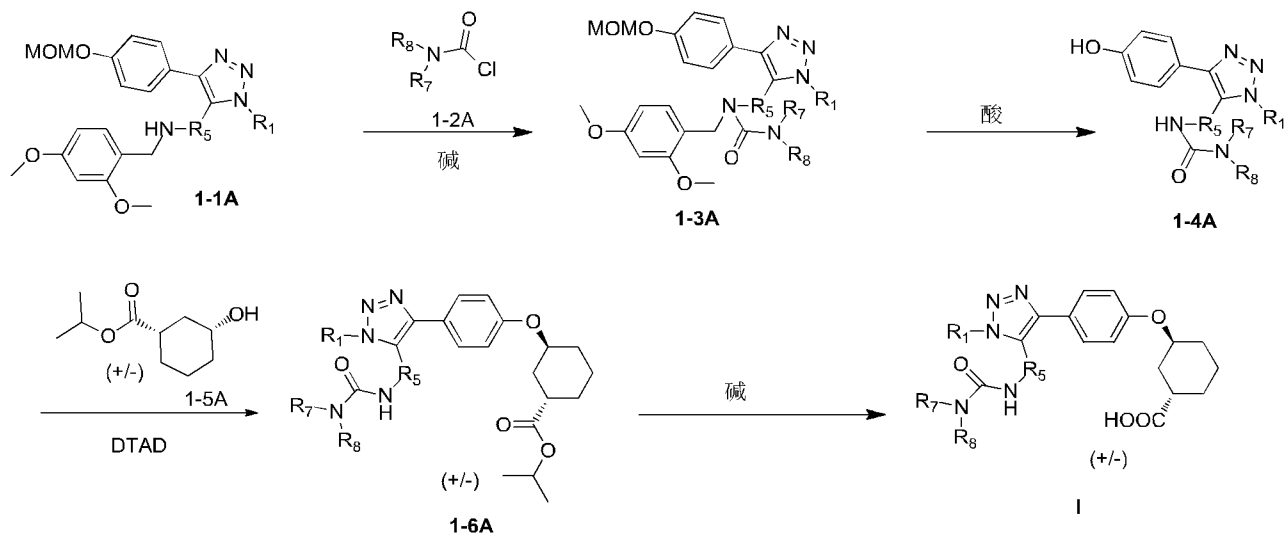


其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 具有上文所述定义。

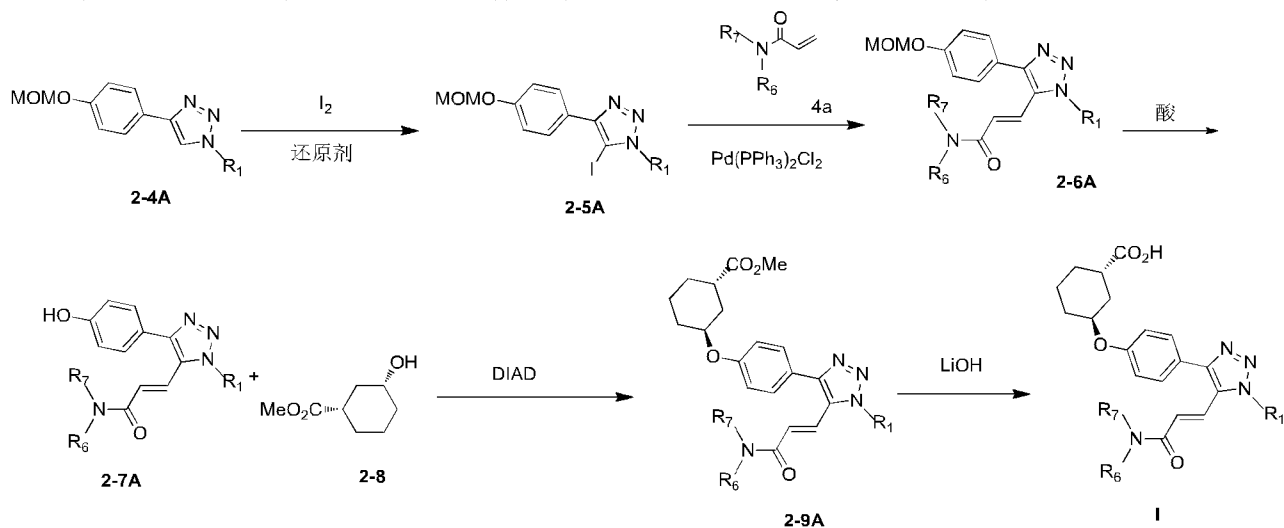
根据本发明的实施方案，所述式(I)化合物的制备方法可以选自如下方案的任一种：

方案 1A: 化合物 1-1A 与化合物 1-2A 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 1-3A, 化合物 1-3A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 1-4A, 化合物 1-4A 与化合物 1-5A 在 DTAD 的存在下进行反应, 生成化合物 1-6A, 化合物 1-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (D) 化合

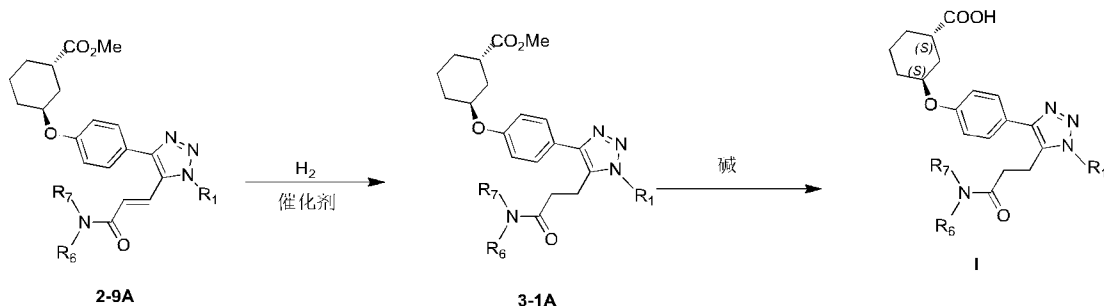
物;



方案 2A: 化合物 2-4A 与 I_2 在还原剂的存在下进行反应, 生成化合物 2-5A, 化合物 2-5A 与化合物 4a 在 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 的存在下进行反应, 生成化合物 2-6A, 化合物 2-6A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 2-7A, 化合物 2-7A 与化合物 2-8 在 DIAD 的存在下进行反应, 生成化合物 2-9A; 化合物 2-9A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

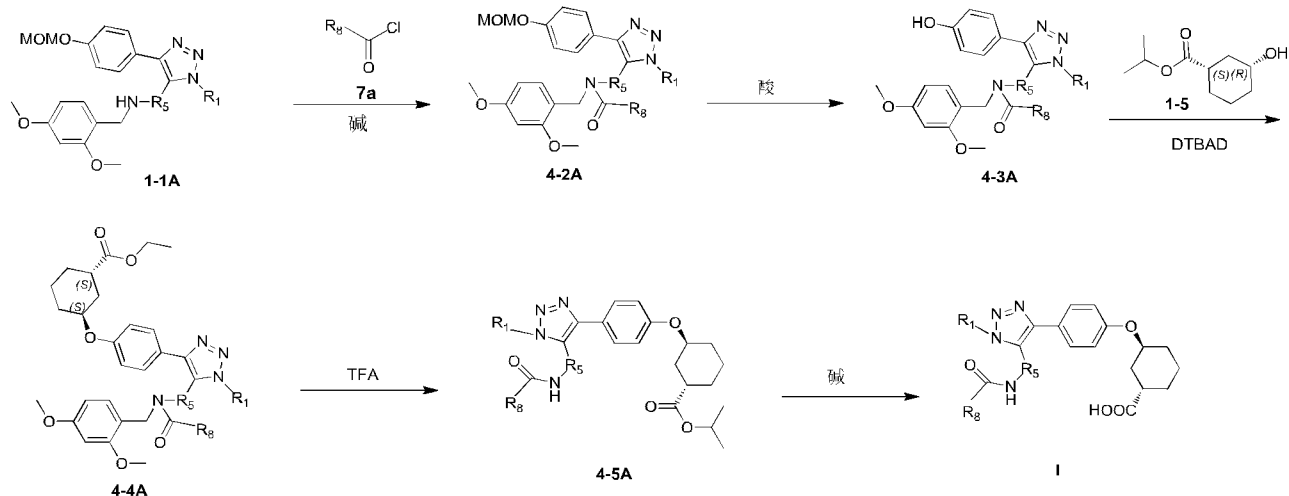


方案 3A: 化合物 2-9A 与 H_2 在催化剂的存在下进行反应, 生成化合物 3-1A, 化合物 3-1A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

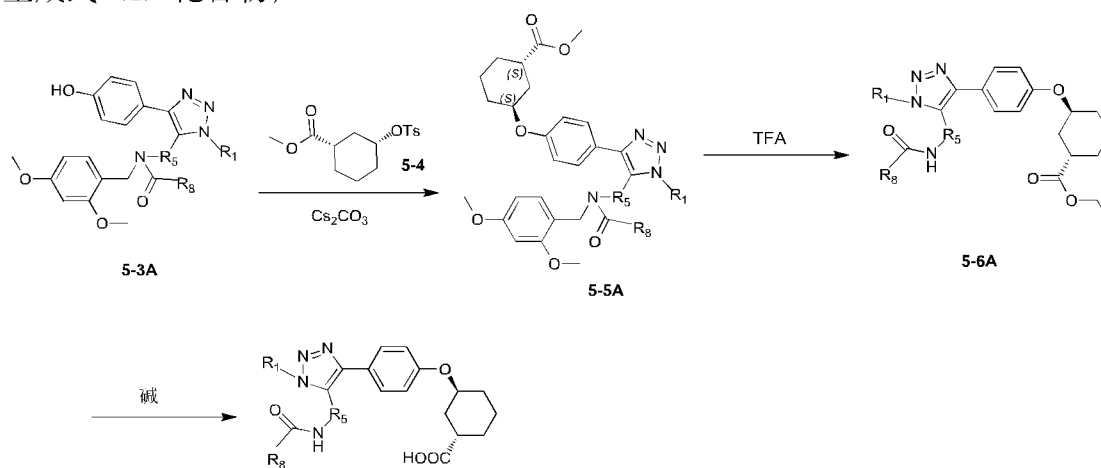


方案 4A-1: 化合物 1-1A 与化合物 7a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 4-2A; 化合物 4-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 4-3A; 化合物 4-3A 与化合物 1-5 在 DTBAD 的存在下进行反应, 生成化合物 4-4A; 化合物 4-4A 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 4-5A;

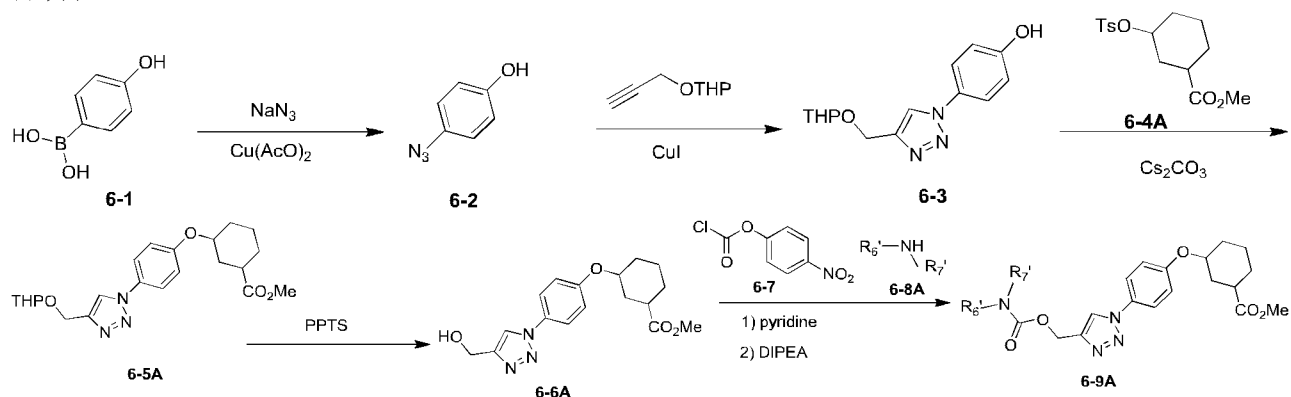
化合物 4-5A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

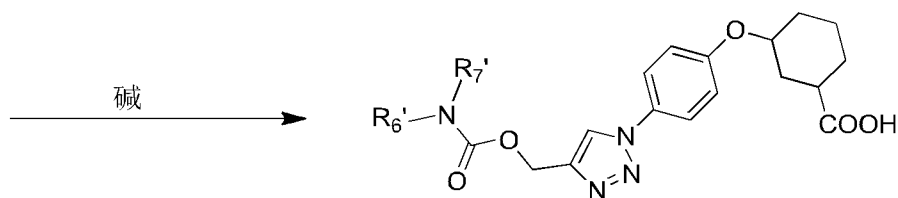


方案 4A-2: 化合物 5-3A 与化合物 5-4 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 5-5A; 化合物 5-5A 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 5-6A; 化合物 5-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



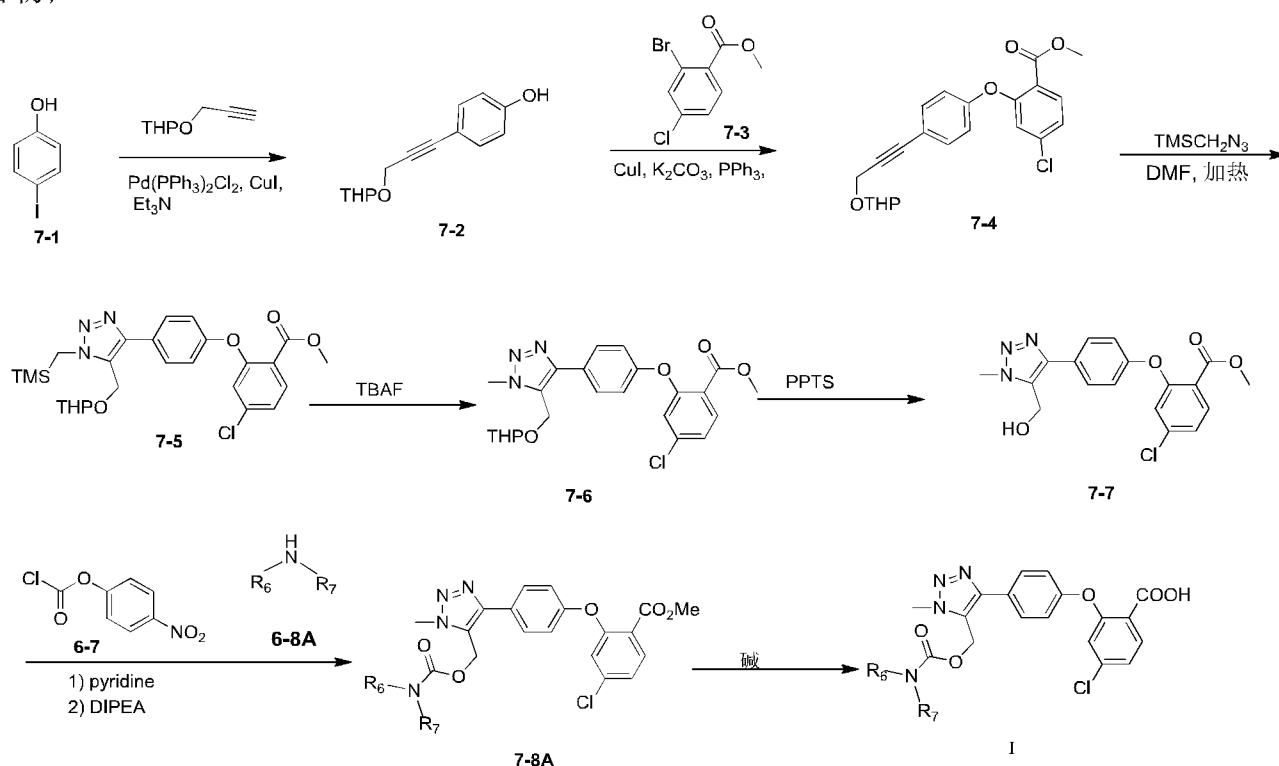
方案 5A: 化合物 6-1 与叠氮化钠在 $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ 的存在下进行反应, 生成化合物 6-2; 化合物 6-2 与 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃在 CuI 的存在下进行反应, 生成化合物 6-3; 化合物 6-3 与化合物 6-4A 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 6-5A; 化合物 6-5A 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 6-6A; 化合物 6-6A 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 6-9A; 化合物 6-9A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



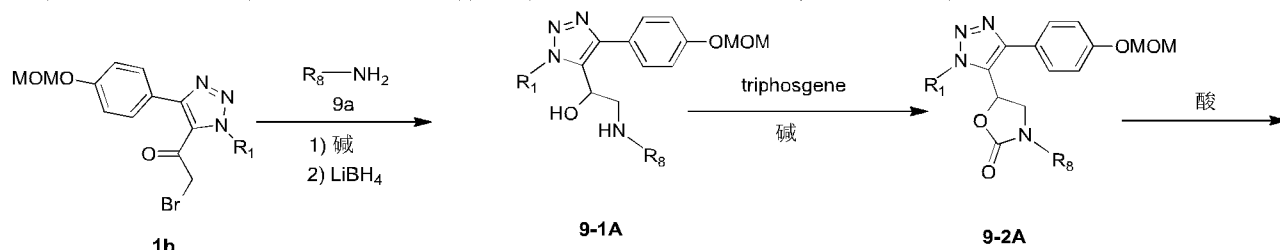


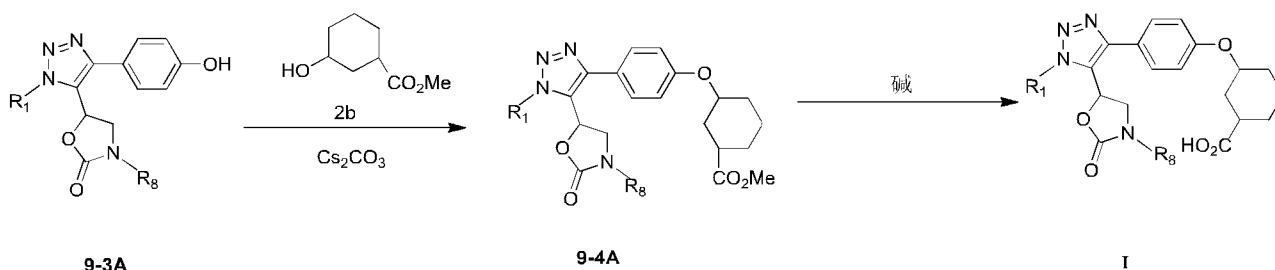
I

方案 6A: 化合物 7-1 与 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 、 Et_3N 的存在下进行反应, 生成化合物 7-2; 化合物 7-2 与化合物 7-3 在 CuI 、 K_2CO_3 、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 7-4; 化合物 7-4 与三甲基硅基叠氮甲烷在 DMF 、加热条件下进行反应, 生成化合物 7-5; 化合物 7-5 在 TBAF 的存在下进行反应, 生成化合物 7-6; 化合物 7-6 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 7-7; 化合物 7-7 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、 DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 7-8A; 化合物 7-8A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

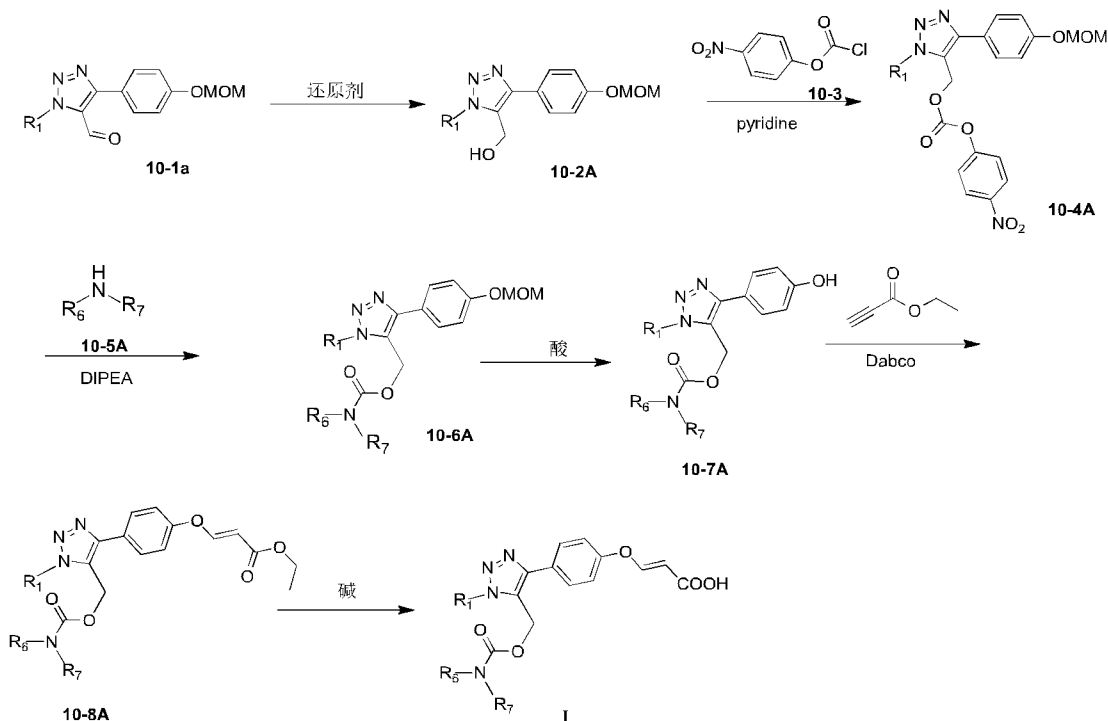


方案 7A: 化合物 1b 与化合物 9a 在碱、 LiBH_4 的存在下进行反应, 生成化合物 9-1A; 化合物 9-1A 与三光气在碱的存在下进行反应, 生成化合物 9-2A; 化合物 9-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 9-3A, 化合物 9-3A 与化合物 2b 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 9-4A; 化合物 9-4A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

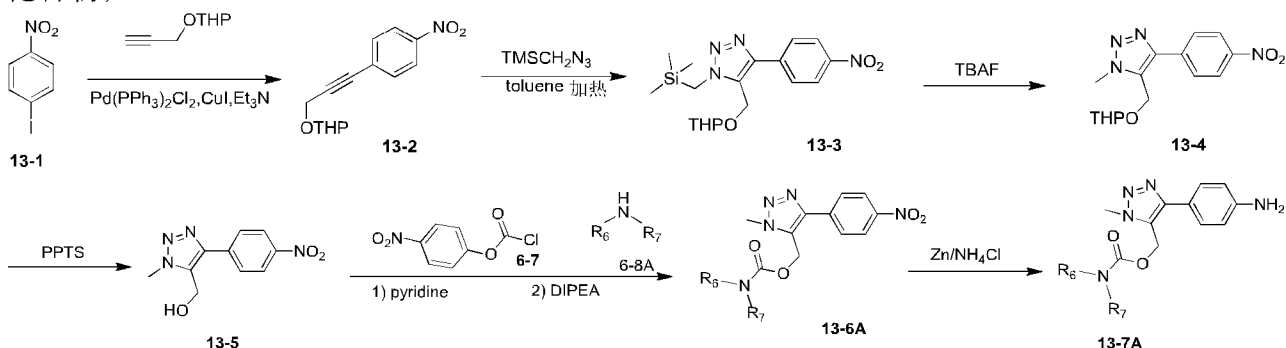


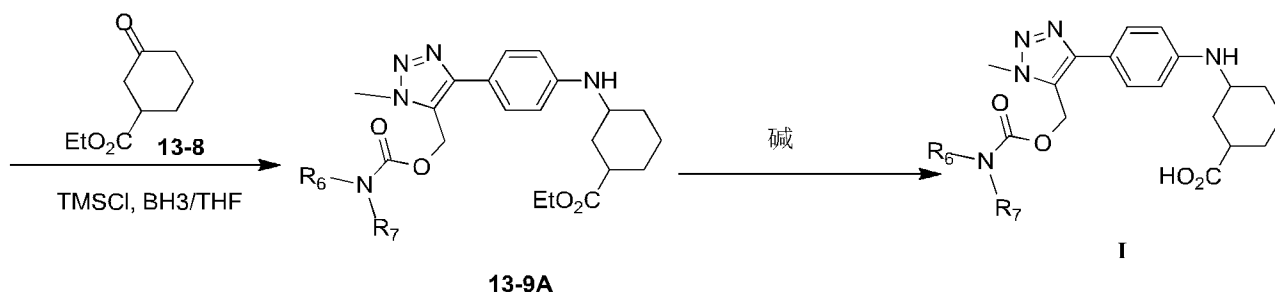


方案 8A: 化合物 10-1a 在还原剂的存在下进行反应, 生成化合物 10-2A; 化合物 10-2A 与化合物 10-3 在吡啶的存在下进行反应, 生成化合物 10-4A; 化合物 10-4A 与化合物 10-5A 在 DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 10-6A; 化合物 10-6A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 10-7A; 化合物 10-7A 与丙炔酸乙酯在 Dabco 的存在下进行反应, 生成化合物 10-8A; 化合物 10-8A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

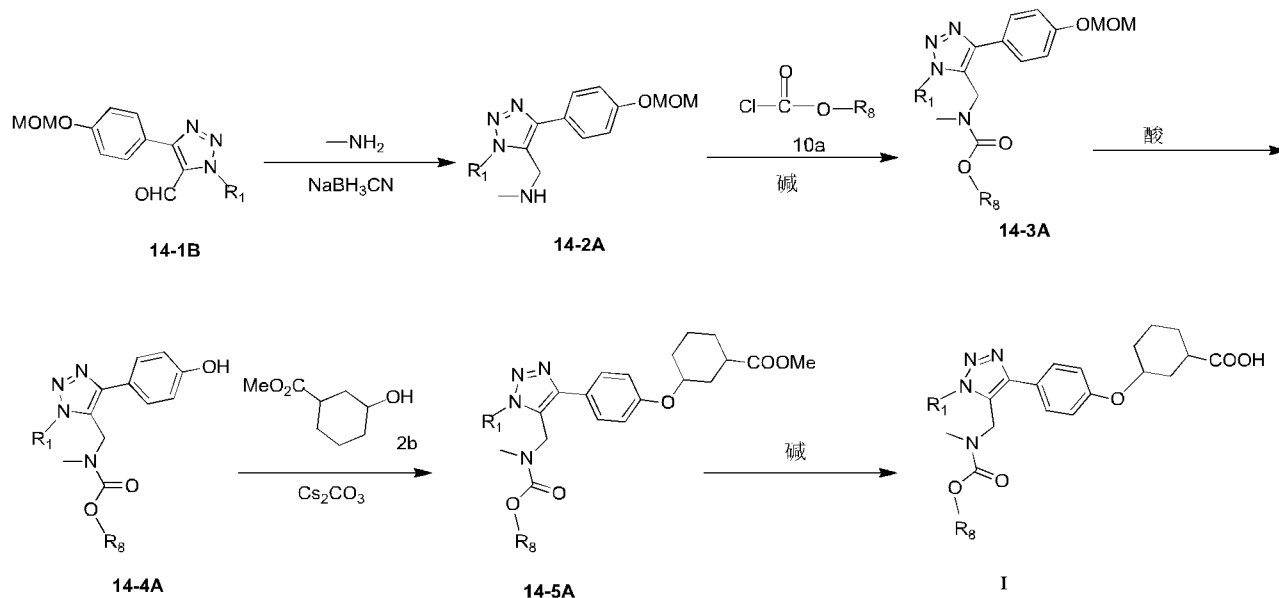


方案 10A: 化合物 13-1 与 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 、 Et_3N 的存在下进行反应, 生成化合物 13-2; 化合物 13-2 与三甲基硅基叠氮甲烷在甲苯、加热的条件下进行反应, 生成化合物 13-3; 化合物 13-3 在 TBAF 的存在下进行反应, 生成化合物 13-4; 化合物 13-4 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 13-5; 化合物 13-5 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的条件下进行反应, 生成化合物 13-6A; 化合物 13-6A 在 Zn 、 NH_4Cl 的存在下进行反应, 生成化合物 13-7A; 化合物 13-7A 与化合物 13-8 在 TMSCl 、 BH_3/THF 的存在下进行反应, 生成化合物 13-9A; 化合物 13-9A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

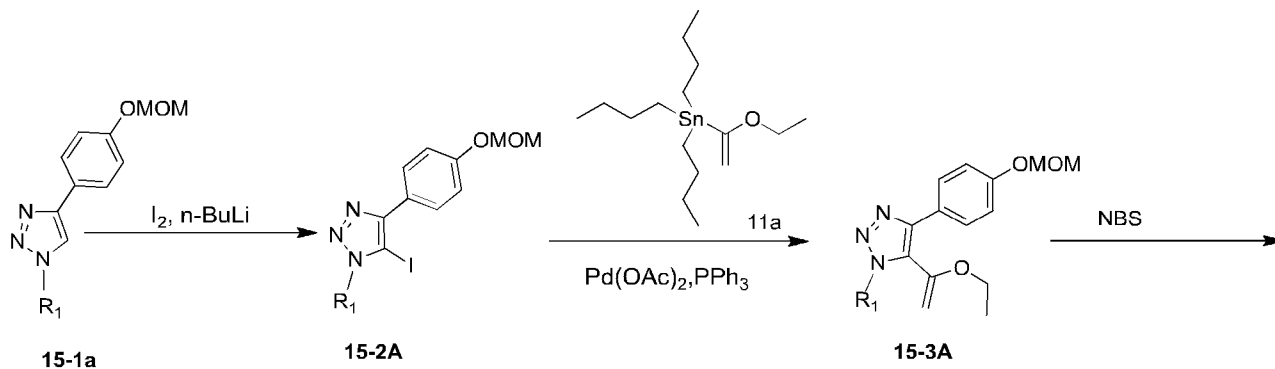


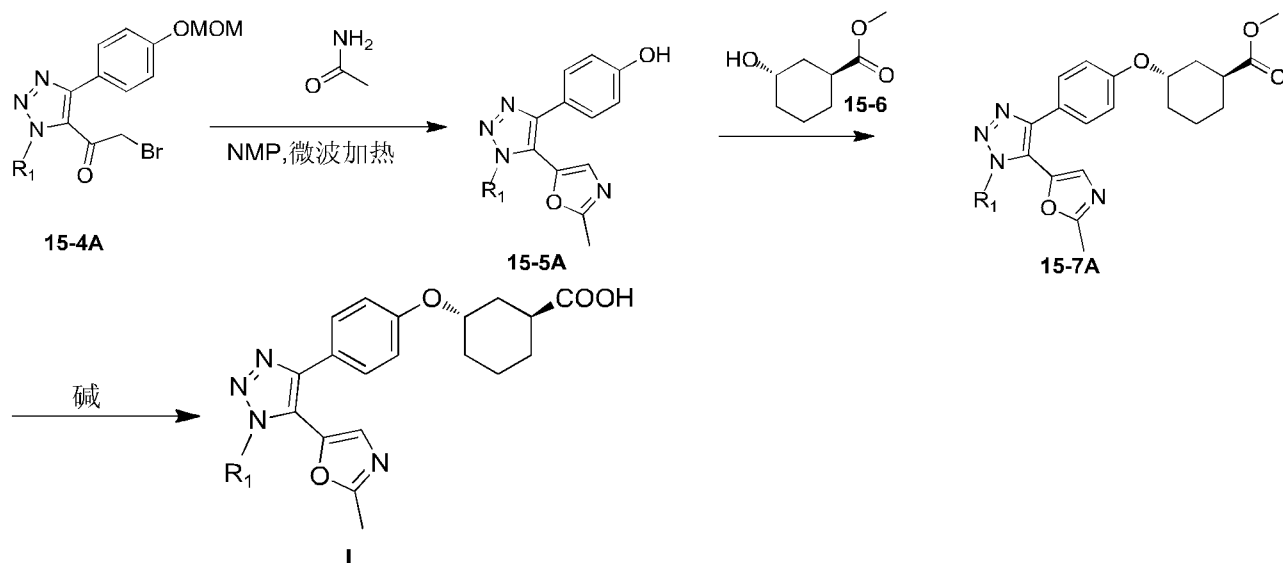


方案 11A: 化合物 14-1B 与甲胺在 NaBH_3CN 的存在下进行反应, 生成化合物 14-2A; 化合物 14-2A 与化合物 10a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 14-3A; 化合物 14-3A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 14-4A; 化合物 14-4A 与化合物 2b 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 14-5A; 化合物 14-5A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

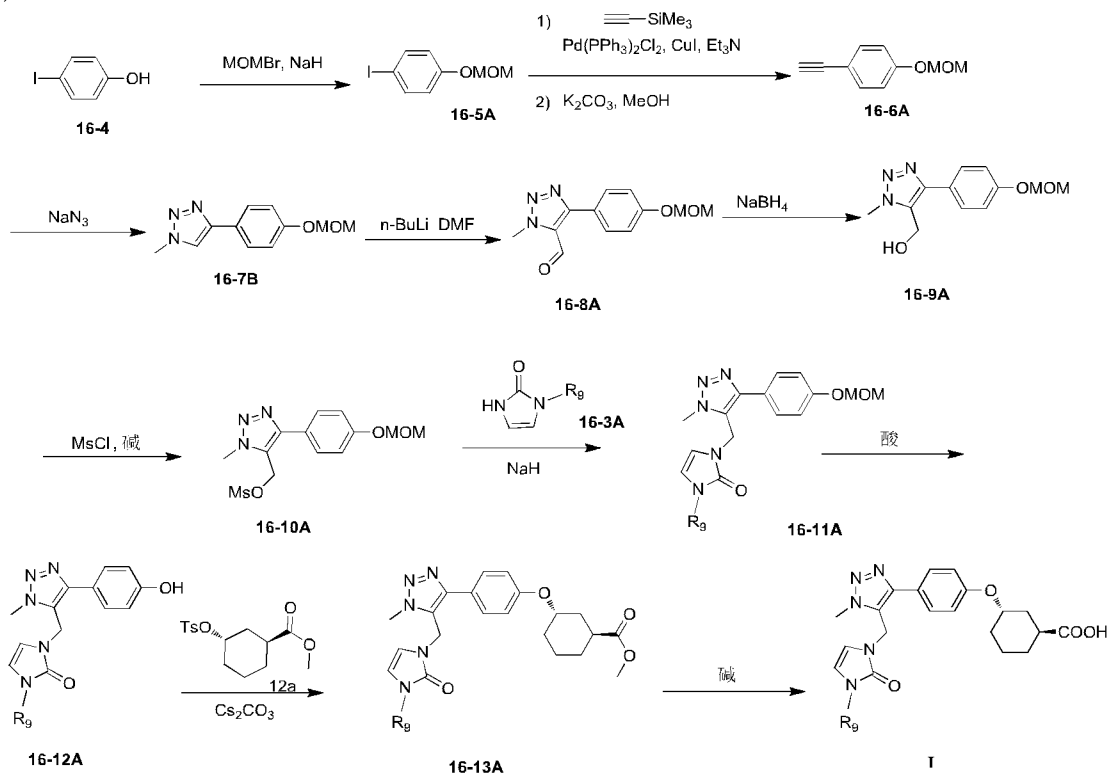


方案 12A: 化合物 15-1a 与 I_2 在正丁基锂的存在下进行反应, 生成化合物 15-2A; 化合物 15-2A 与化合物 11a 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 15-3A; 化合物 15-3A 与 NBS 进行反应, 生成化合物 15-4A; 化合物 15-4A 与乙酰胺在 NMP 中微波加热进行反应, 生成化合物 15-5A; 化合物 15-5A 与化合物 15-6 进行反应, 生成化合物 15-7A; 化合物 15-7A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

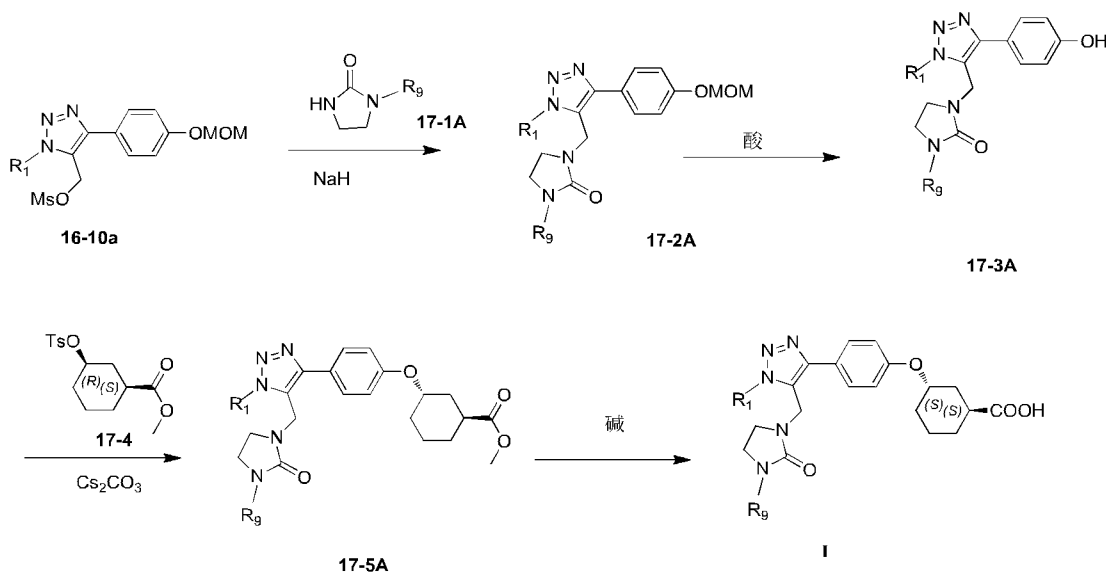




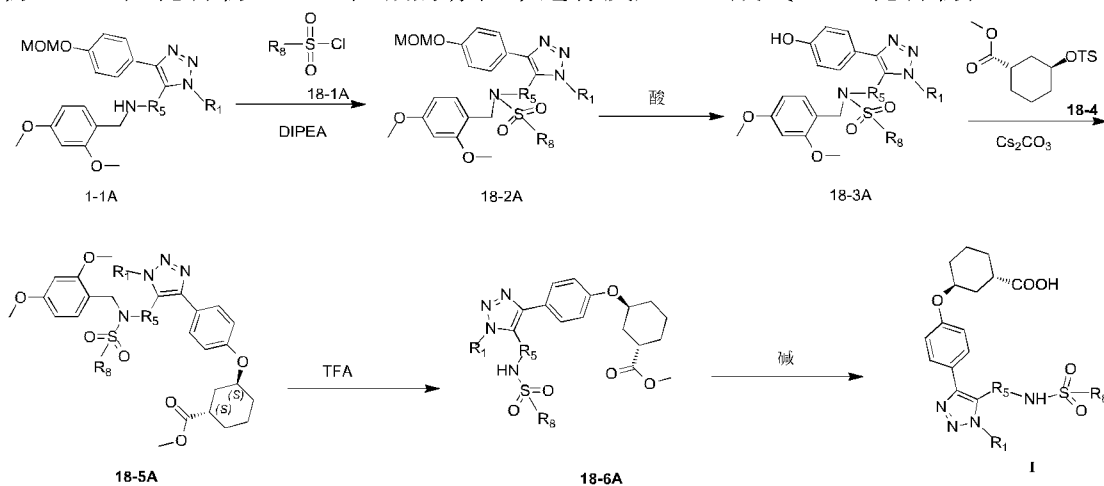
方案 13A: 化合物 16-4 与 MOMBr 在 NaH 的存在下进行反应, 生成化合物 16-5A; 化合物 16-5A 与三甲基硅乙炔在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、CuI、 Et_3N 中进行反应, 随后在 K_2CO_3 、MeOH 中进行反应, 生成化合物 16-6A; 化合物 16-6A 与叠氮化钠进行反应, 生成化合物 16-7B; 化合物 16-7B 与正丁基锂在 DMF 中进行反应, 生成化合物 16-8A; 化合物 16-8A 与 NaBH_4 进行反应, 生成化合物 16-9A; 化合物 16-9A 与 MsCl 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 16-10A; 化合物 16-10A 与化合物 16-3A 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 16-11A; 化合物 16-11A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 16-12A; 化合物 16-12A 与化合物 12a 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 16-13A; 化合物 16-13A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



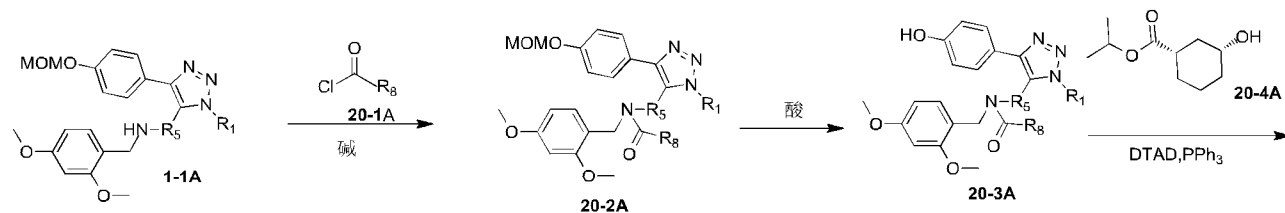
方案 14A: 化合物 16-10a 与化合物 17-1A 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 17-2A; 化合物 17-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 17-3A; 化合物 17-3A 与化合物 17-4 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 17-5A; 化合物 17-5A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

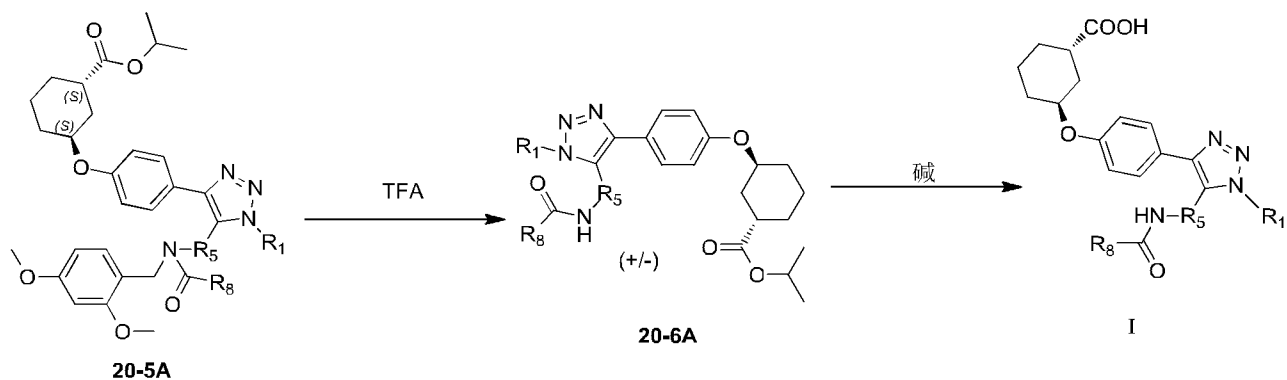


方案 15A: 化合物 1-1A 与化合物 18-1A 在 DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 18-2A; 化合物 18-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 18-3A; 化合物 18-3A 与化合物 18-4 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 18-5A; 化合物 18-5A 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 18-6A; 化合物 18-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

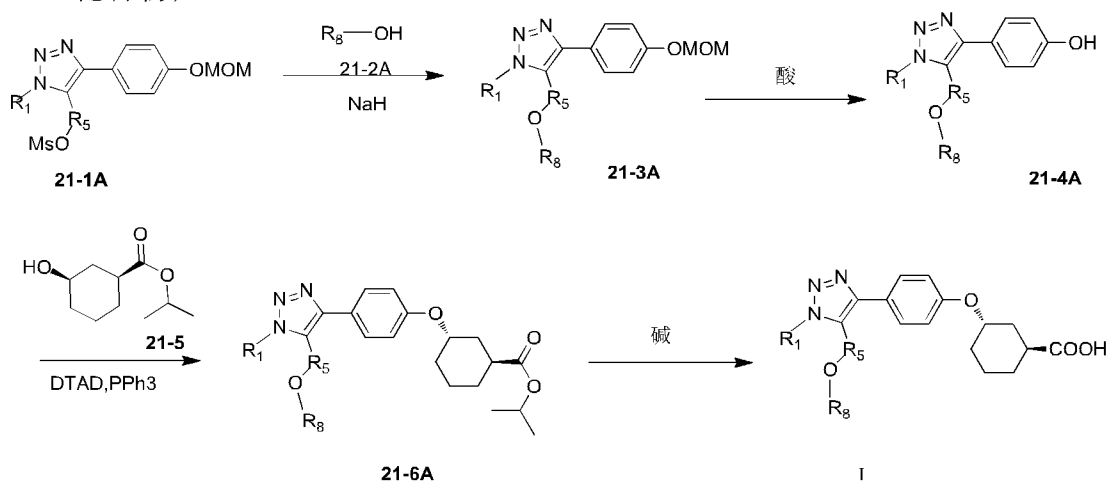


方案 16A: 化合物 1-1A 与化合物 20-1A 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 20-2A; 化合物 20-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 20-3A; 化合物 20-3A 与化合物 20-4A 在 DTAD、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 20-5A; 化合物 20-5A 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 20-6A; 化合物 20-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

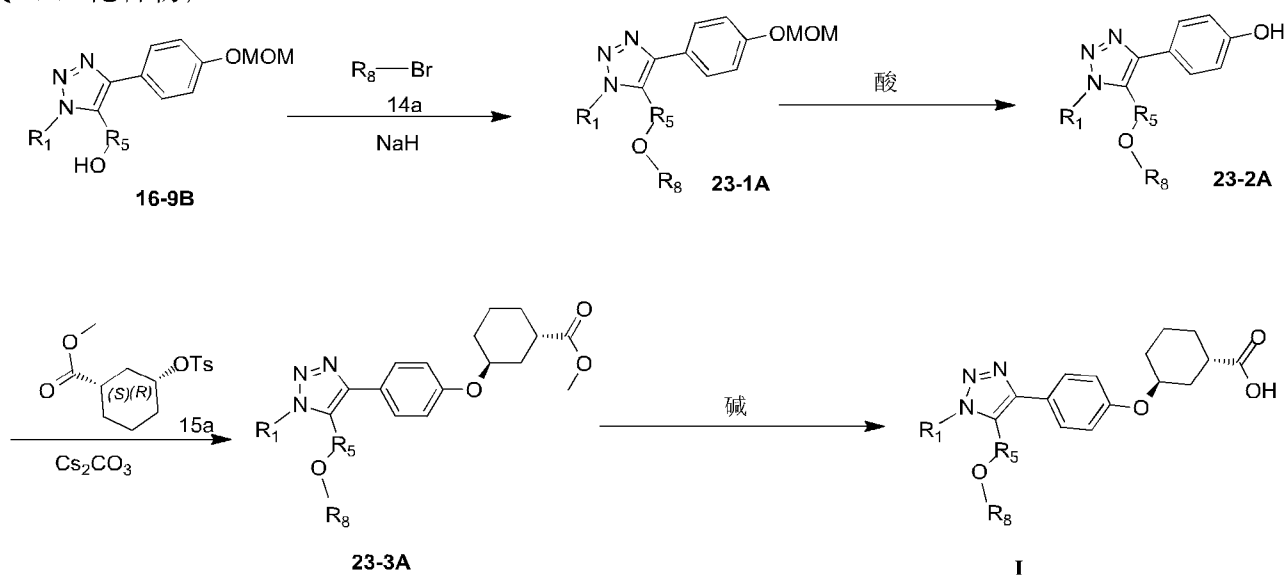




方案 17A: 化合物 21-1A 与化合物 21-2A 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 21-3A; 化合物 21-3A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 21-4A; 化合物 21-4A 与化合物 21-5 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 21-6A; 化合物 21-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

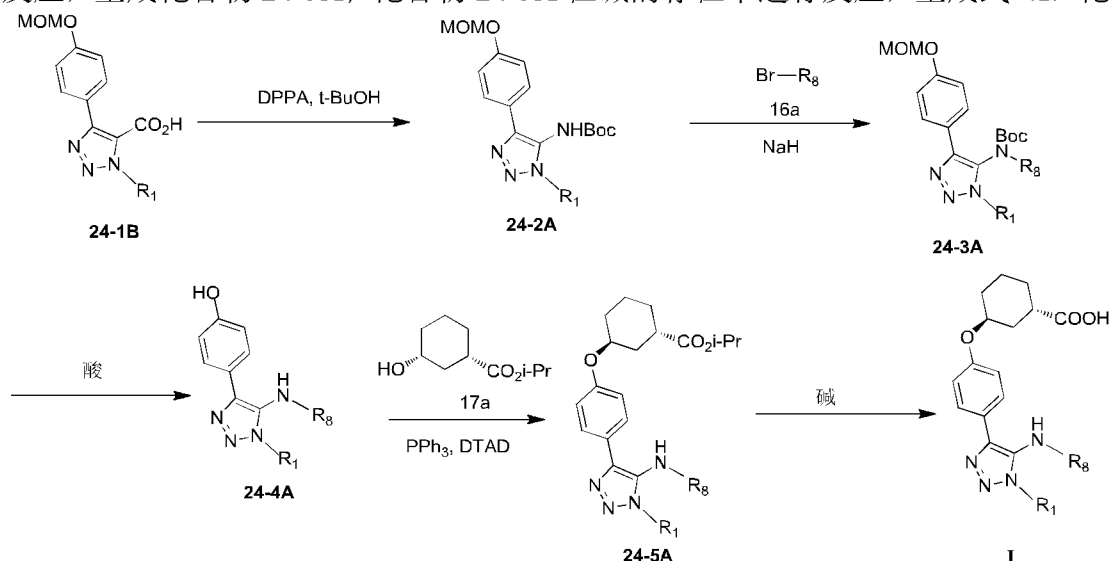


化合物 18A: 化合物 16-9B 与化合物 14a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 23-1A; 化合物 23-1A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 23-2A; 化合物 23-2A 与化合物 15a 在 Cs₂CO₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 23-3A; 化合物 23-3A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

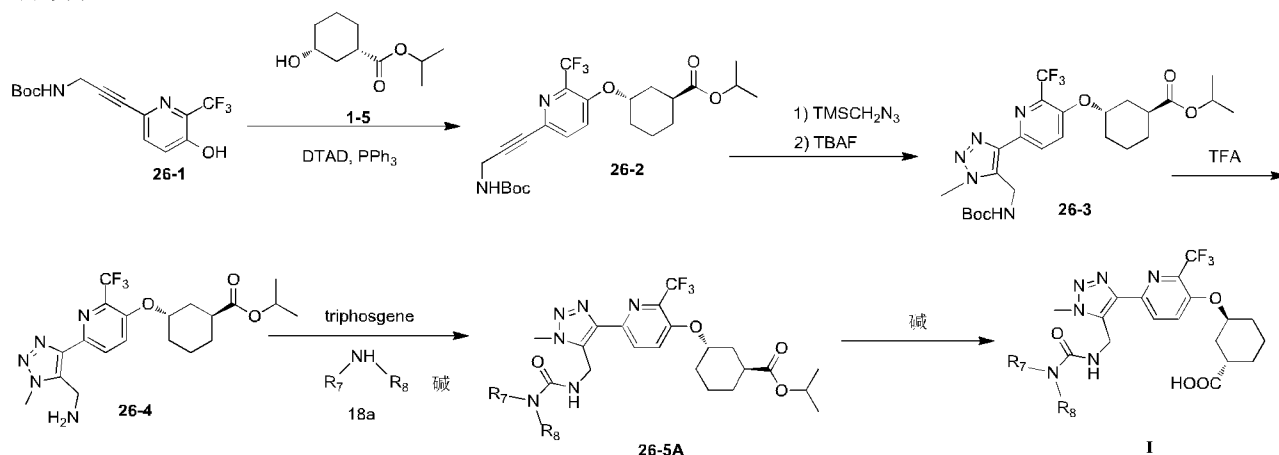


方案 19A: 化合物 24-1B 在 DPPA、叔丁醇的存在下进行反应, 生成化合物 24-2A; 化合物 24-2A 与化合物 16a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 24-3A; 化合物 24-3A 在酸

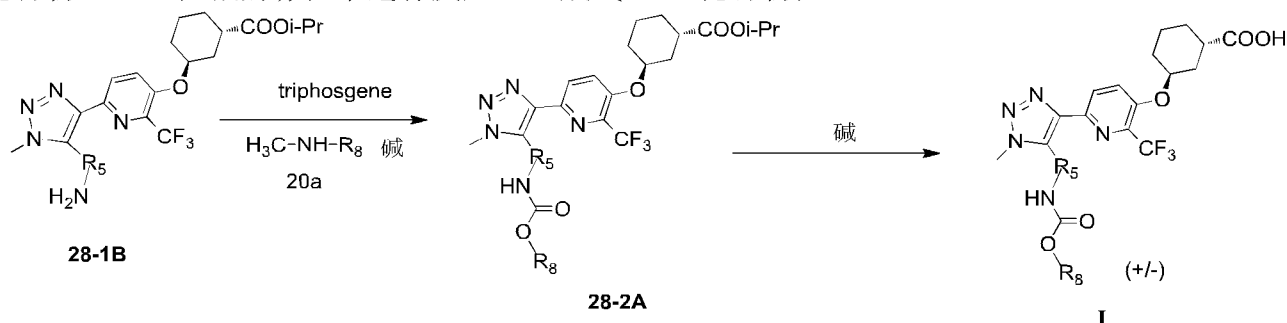
的存在下进行反应,生成化合物 24-4A; 化合物 24-4A 与化合物 17a 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应,生成化合物 24-5A; 化合物 24-5A 在碱的存在下进行反应,生成式 (I) 化合物;



方案 20A: 化合物 26-1 与化合物 1-5 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应,生成化合物 26-2; 化合物 26-2 与三甲硅基叠氮甲烷进行反应,随后与 TBAF 进行反应,生成化合物 26-3; 化合物 26-3 在 TFA 的存在下进行反应,生成化合物 26-4; 化合物 26-4 与三光气、化合物 18a 在碱的存在下进行反应,生成化合物 26-5A; 化合物 26-5A 在碱的存在下进行反应,生成式 (I) 化合物;

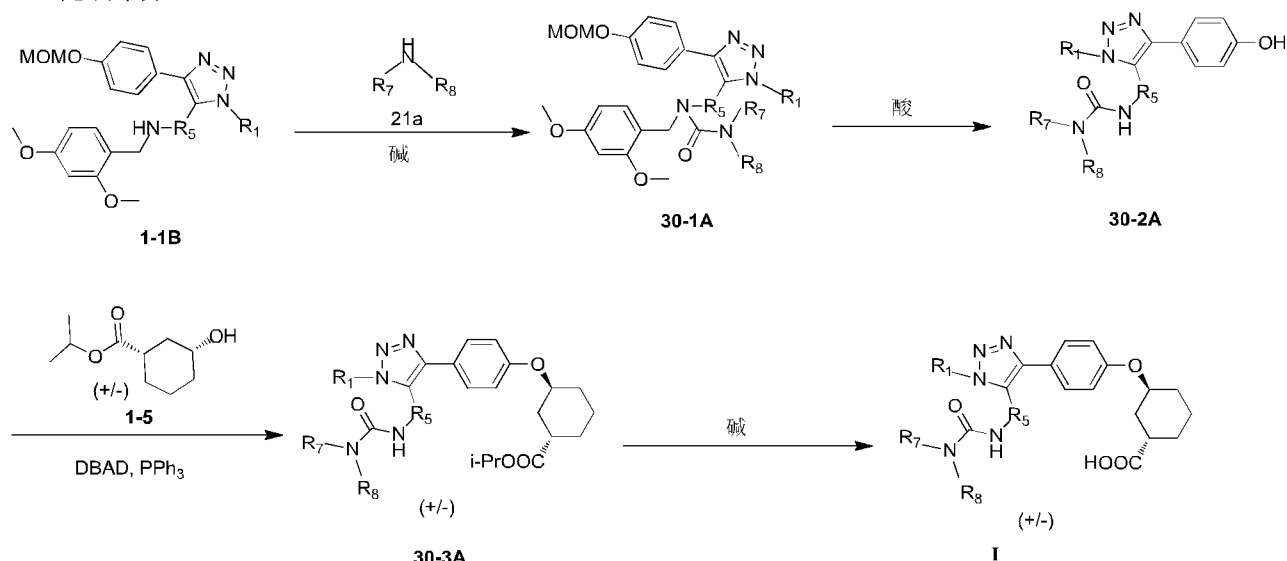


方案 22A: 化合物 28-1B 与三光气、化合物 20a 在碱的存在下进行反应,生成化合物 28-2A; 化合物 28-2A 在碱的存在下进行反应,生成式 (I) 化合物;

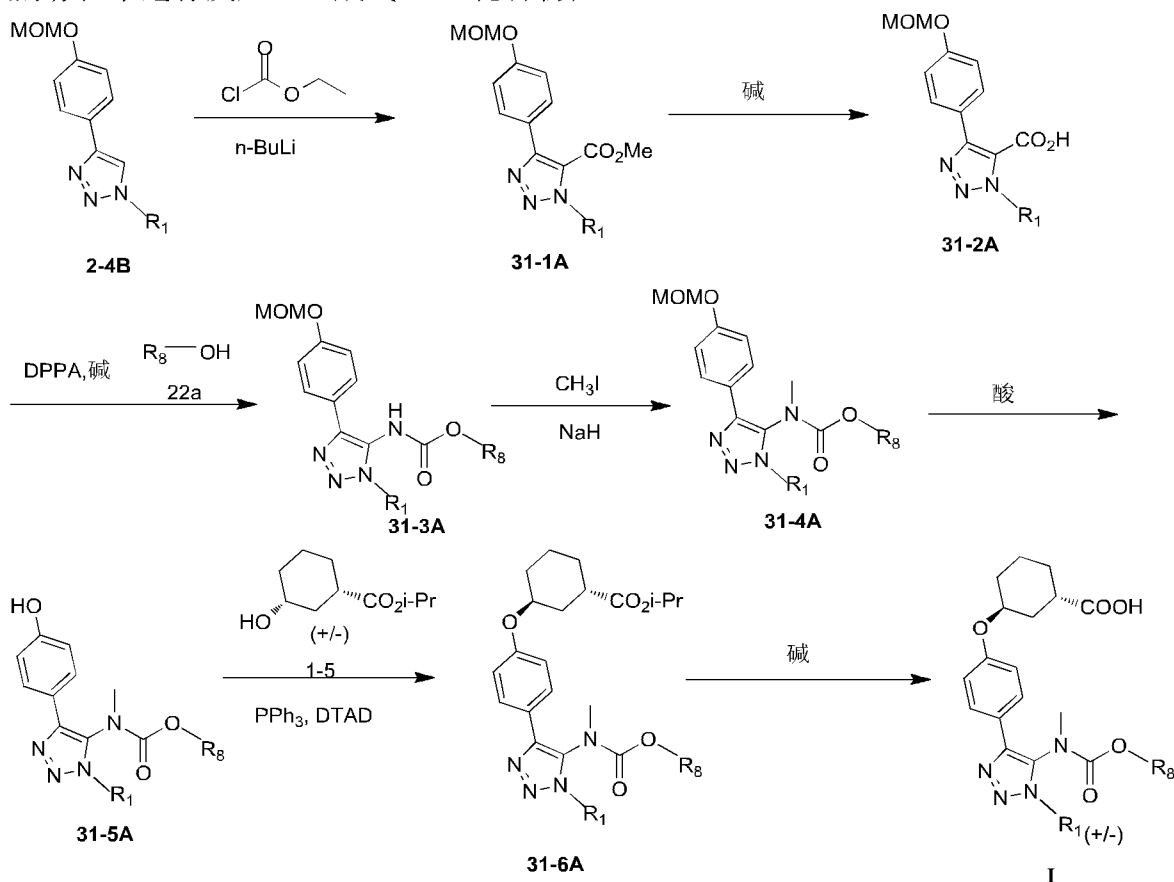


方案 23A: 化合物 1-1B 与化合物 21a 在碱的存在下进行反应,生成化合物 30-1A; 化合物 30-1A 在酸的存在下进行反应,生成化合物 30-2A; 化合物 30-2A 与化合物 1-5 在 DBAD、

PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 30-3A; 化合物 30-3A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



方案 24A: 化合物 2-4B 与氯甲酸甲酯在正丁基锂的存在下进行反应, 生成化合物 31-1A; 化合物 31-1A 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 31-2A; 化合物 31-2A 与化合物 22a、DPPA 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 31-3A; 化合物 31-3A 与碘甲烷在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 31-4A; 化合物 31-4A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 31-5A; 化合物 31-5A 与化合物 1-5 在 DTAD、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 31-6A; 化合物 31-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 具有上文所述定义。

如果有必要可以使用保护基对上述方案中的反应物或中间体的任意基团进行保护。待反应完成后,再选择合适的方法脱去保护基。

上述方案中的反应物的原料(如化合物 1a、化合物 1b 等)可通过文献报道的方法进行合成,或通过购买获得。起始原料通常是来自商业来源,例如 Aldrich 或可使用本领域技术人员公知的方法(通过 SciFinder、Reaxys 联机数据库得到)容易地制备。

本发明的制备方法可根据各情况选择适合的反应条件和原料,可以例如在一步反应中用根据本发明的另一取代基仅替换一个取代基,或可在相同反应步骤中用根据本发明的其他取代基替换多个取代基。

如果各化合物不可经由上述路线得到,则它们可通过衍生其他式(I)所示化合物或通过所述合成路线常规变化而制备。

本发明所述的如式(I)所示的三氮唑类化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药可通过包括与化学领域公知方法相似的方法合成,其步骤和条件可参考本领域类似反应的步骤和条件,特别是根据本文说明进行合成。

本发明中,所述的如式(I)所示的三氮唑类化合物,也可以通过上述方案中制备得到的化合物,采用本领域常规方法,经外周修饰进而得到其它所述的如式(I)所示的三氮唑类化合物。

本发明的反应结束后,可采用常规的后处理方法进行处理。本发明中,处理后若得到所述的如式(I)所示的三氮唑类化合物粗品,可采用制备型 HPLC、制备型 TLC 或重结晶等常规手段分离纯化。

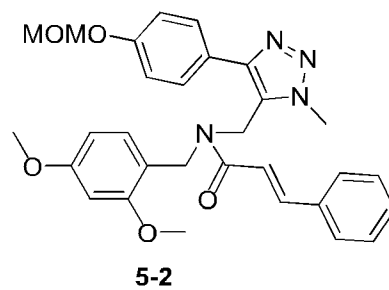
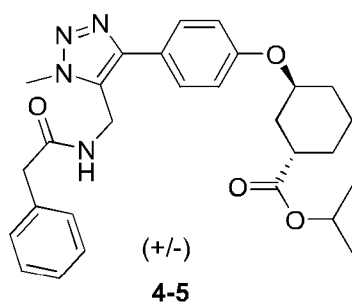
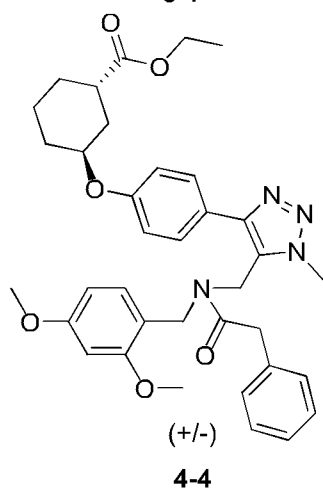
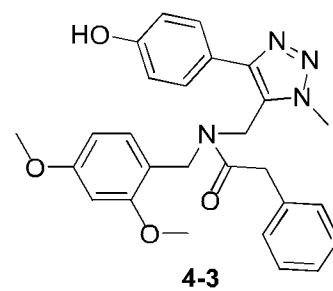
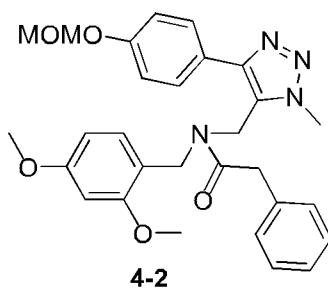
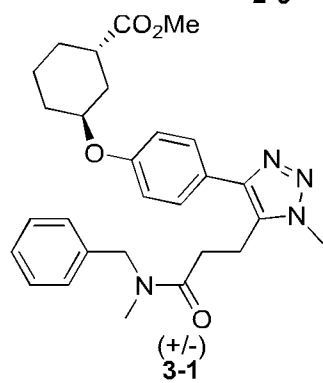
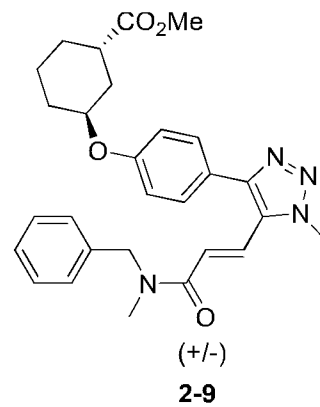
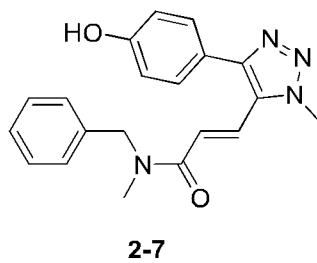
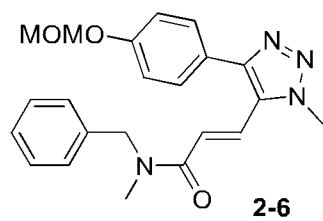
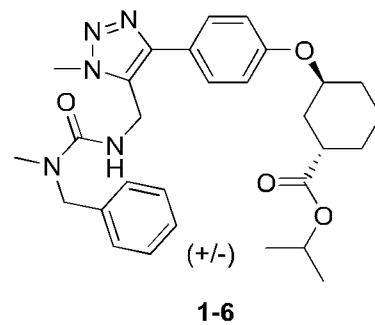
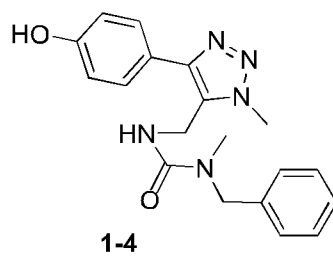
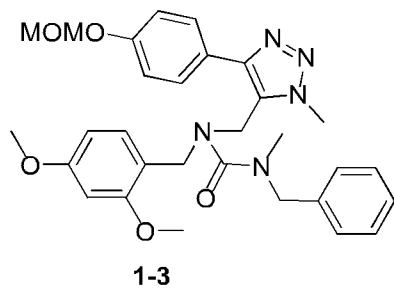
本发明还提供式 M-1、M-2、M-3、M-4、M-5、M-6、M-7、M-8、M-9、M-10、M-11、M-12、M-13、M-14、M-15、M-16、M-17、M-18、M-19、M-20、M-21、M-22、M-23、M-24、M-25、M-26、M-27、M-28、M-29、M-30、M-31、M-32、M-33、M-34、M-35、M-36、M-37、M-38 所示的化合物:

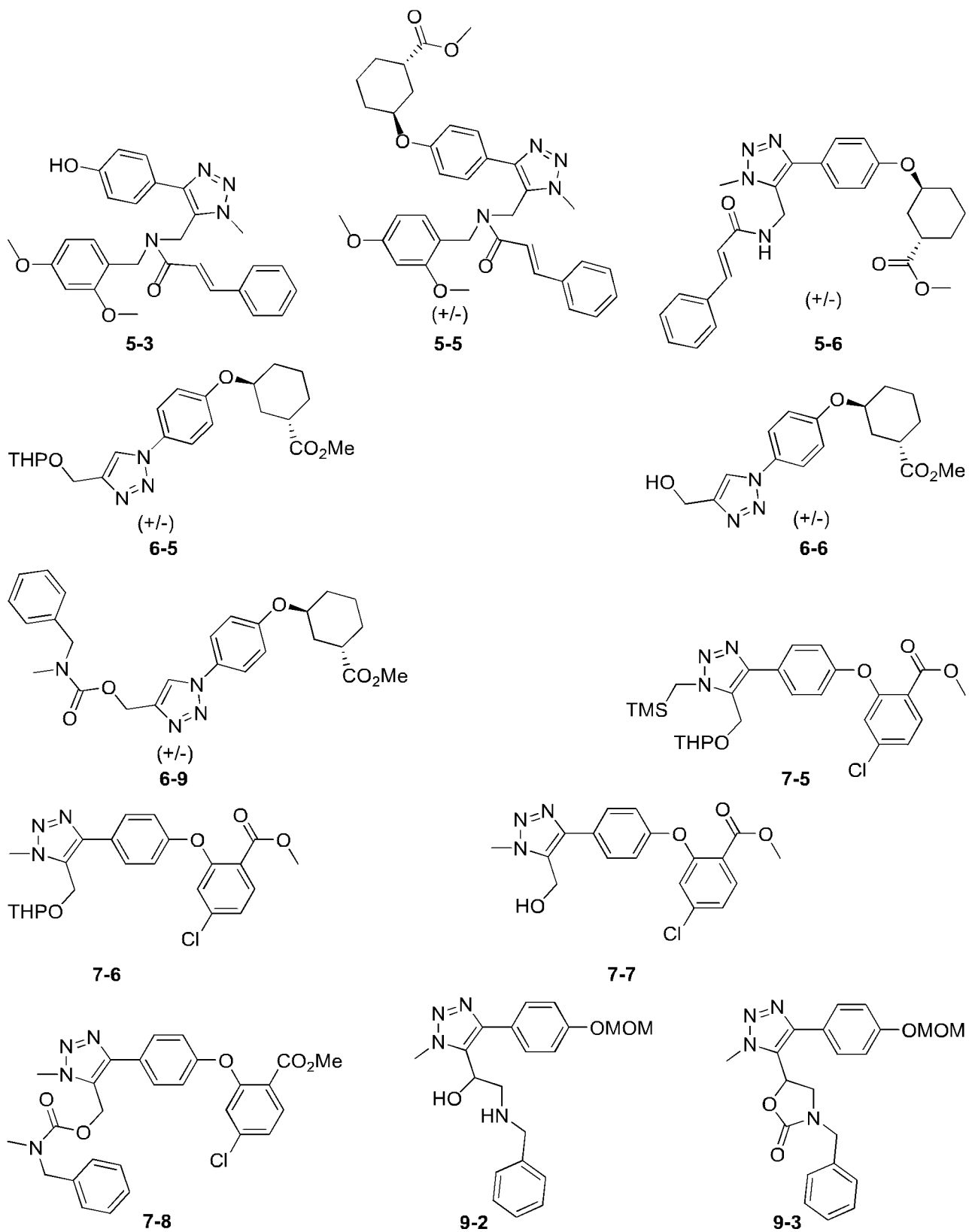
其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 具有上文所述的定义。

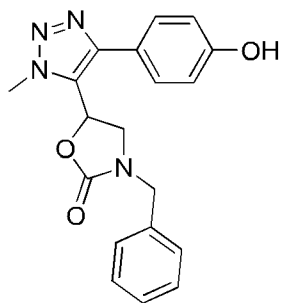
根据本发明的实施例方案,本发明还提供式 1-3A、1-4A、1-6A、2-5A、2-6A、2-7A、2-9A、3-1A、4-1A、4-2A、4-3A、4-4A、4-5A、5-5A、5-6A、6-2、6-3、6-5A、6-6A、6-9A、7-2、7-4、7-5、7-6、7-7、7-8A、9-1A、9-2A、9-3A、9-4A、10-2A、10-4A、10-6A、10-7A、10-8A、13-2、13-3、13-4、13-5、13-6A、13-7A、13-9A、14-2A、14-3A、14-4A、14-5A、15-2A、15-3A、15-4A、15-5A、15-7A、16-5A、16-6A、16-7B、16-8A、16-9A、16-10A、16-11A、16-12A、16-13A、17-2A、17-3A、17-5A、18-2A、18-3A、18-5A、18-6A、20-2A、20-3A、20-5A、20-6A、21-3A、21-4A、21-6A、23-1A、23-2A、23-3A、24-2A、24-3A、24-4A、24-5A、26-2、26-3、26-4、26-5A、28-2A、30-1A、30-2A、30-3A、31-1A、31-2A、31-3A、31-4A、31-5A、31-6A 所示的化合物;

其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 具有上文所述的定义。

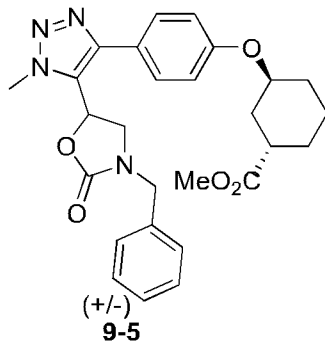
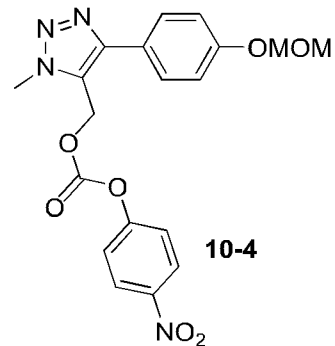
作为实例,本发明还提供如下所示的化合物:



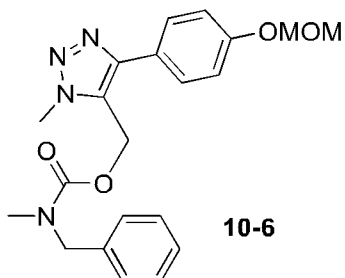




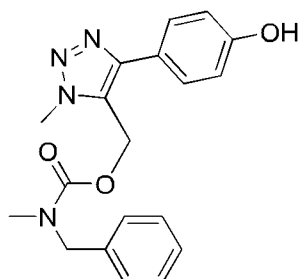
9-4

(±)
9-5

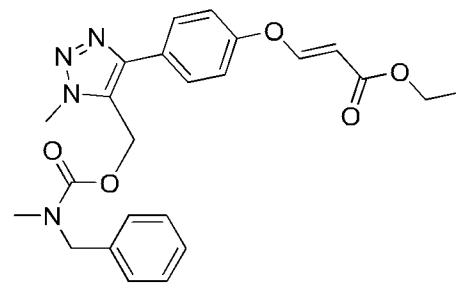
10-4



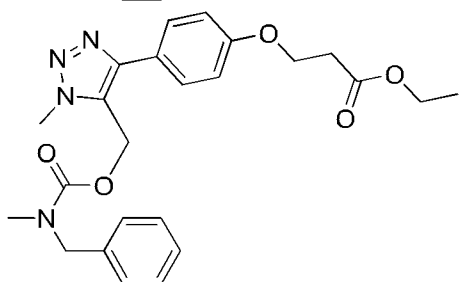
10-6



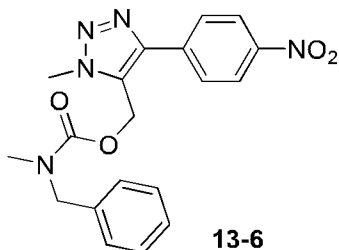
10-7



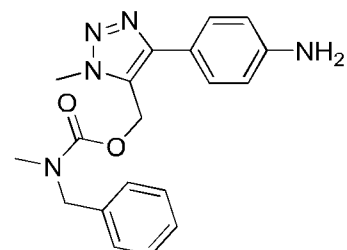
10-8



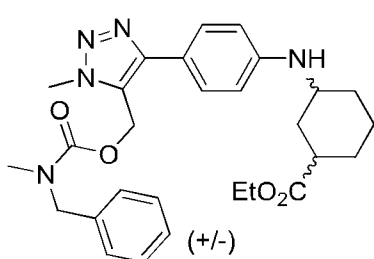
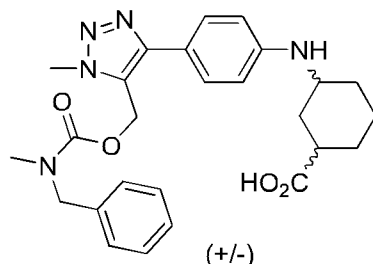
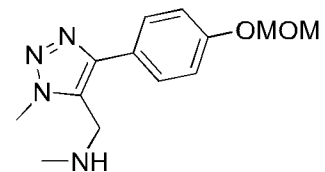
11-1



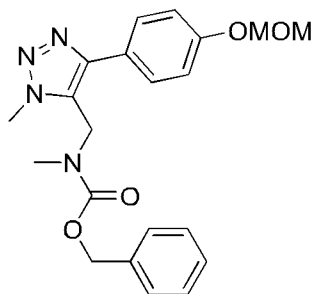
13-6



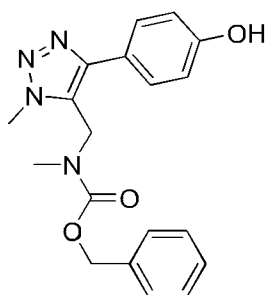
13-7

(±)
13-9(±)
13-10

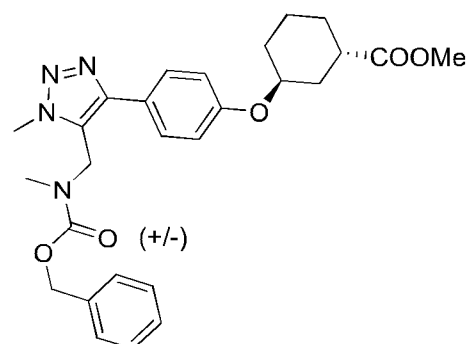
14-2

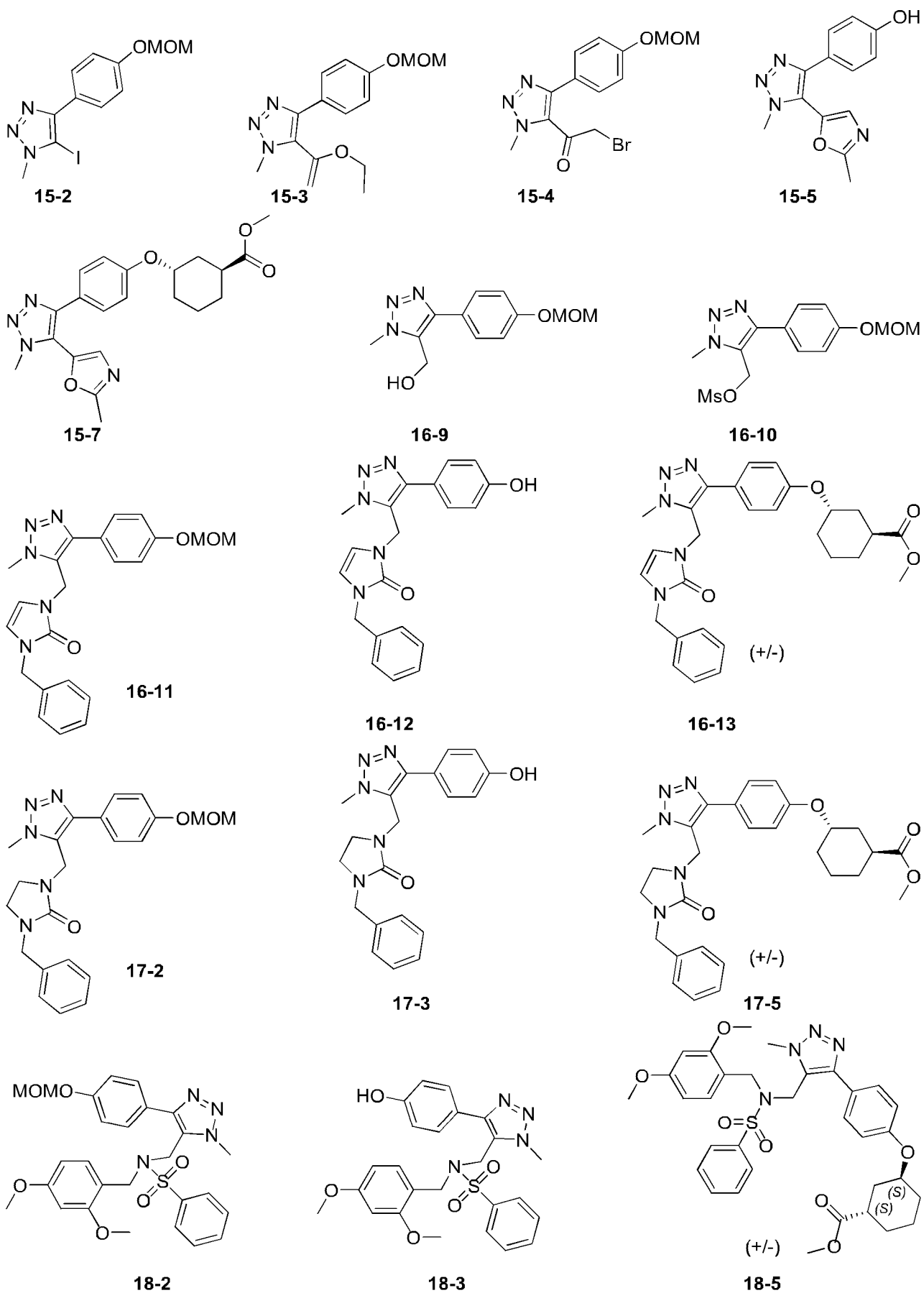


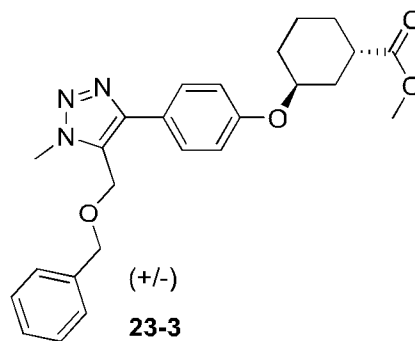
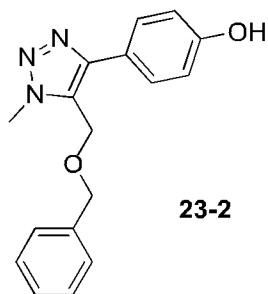
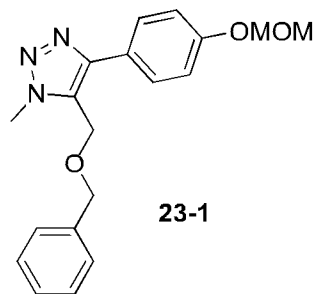
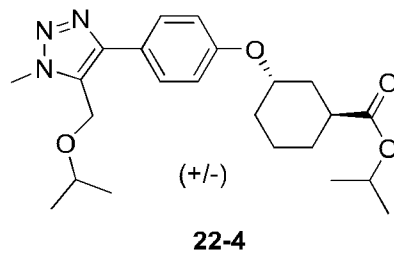
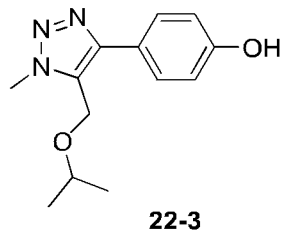
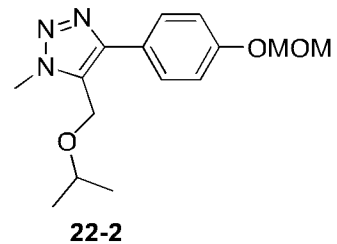
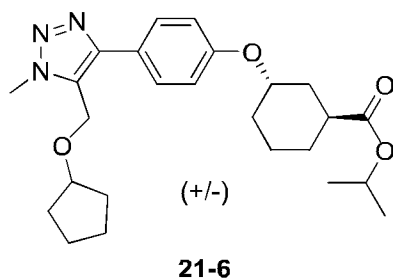
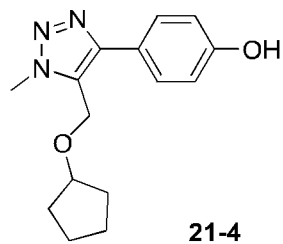
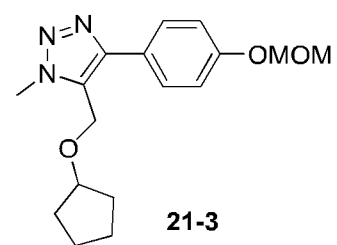
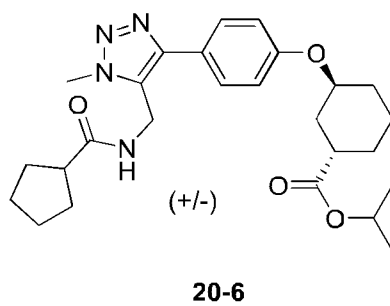
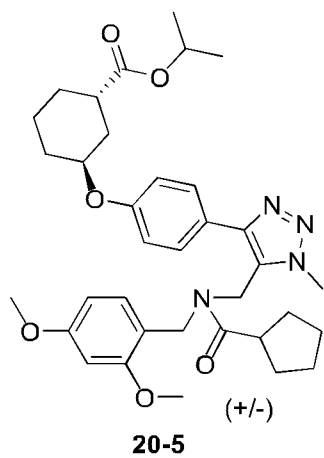
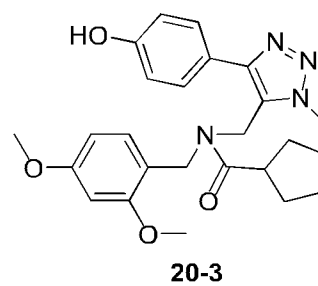
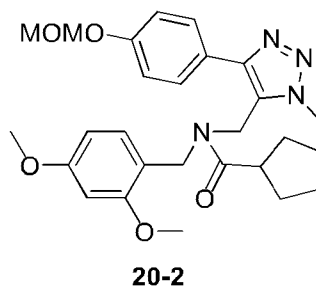
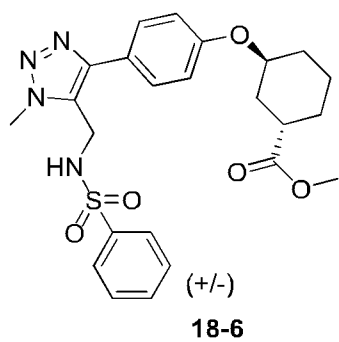
14-3

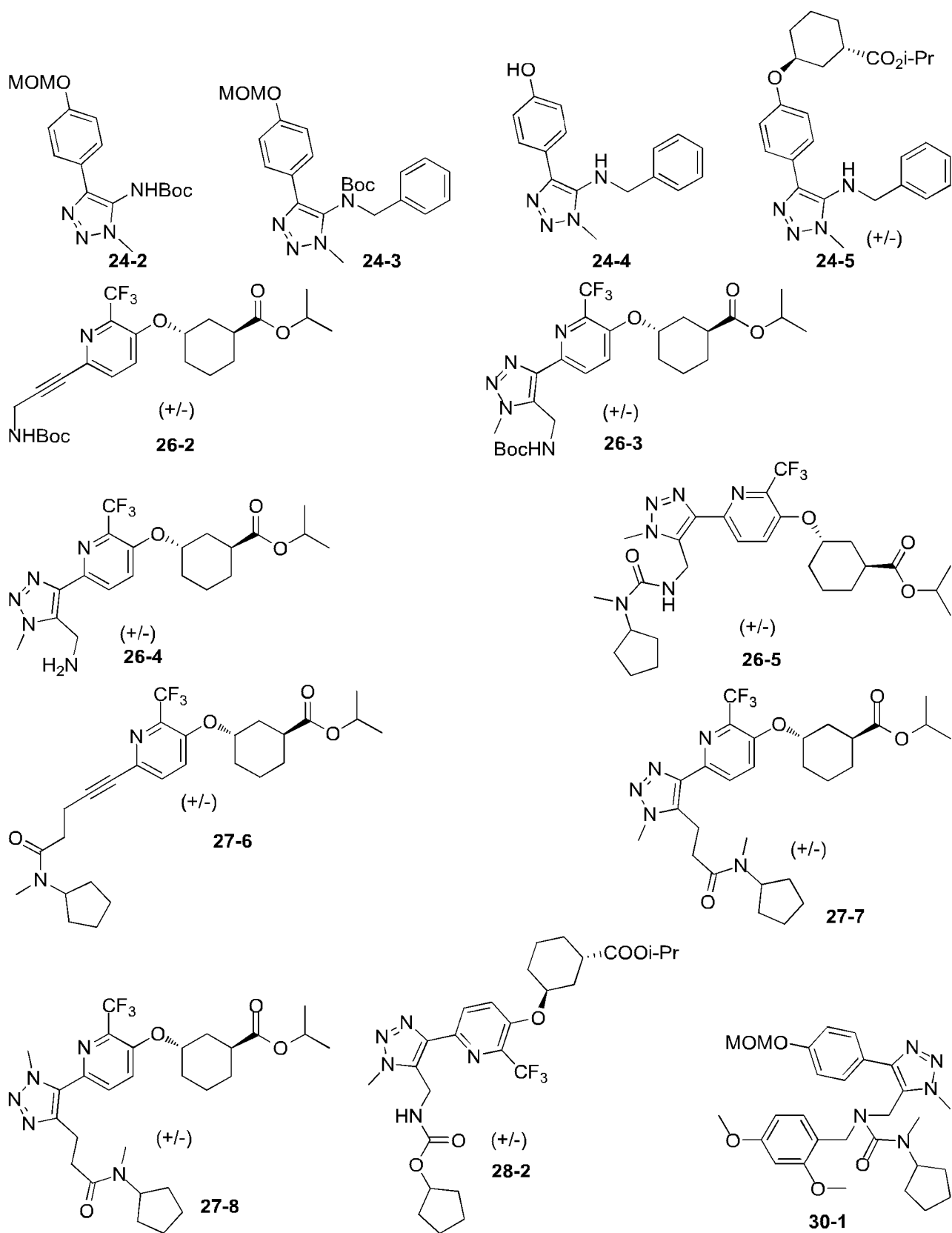


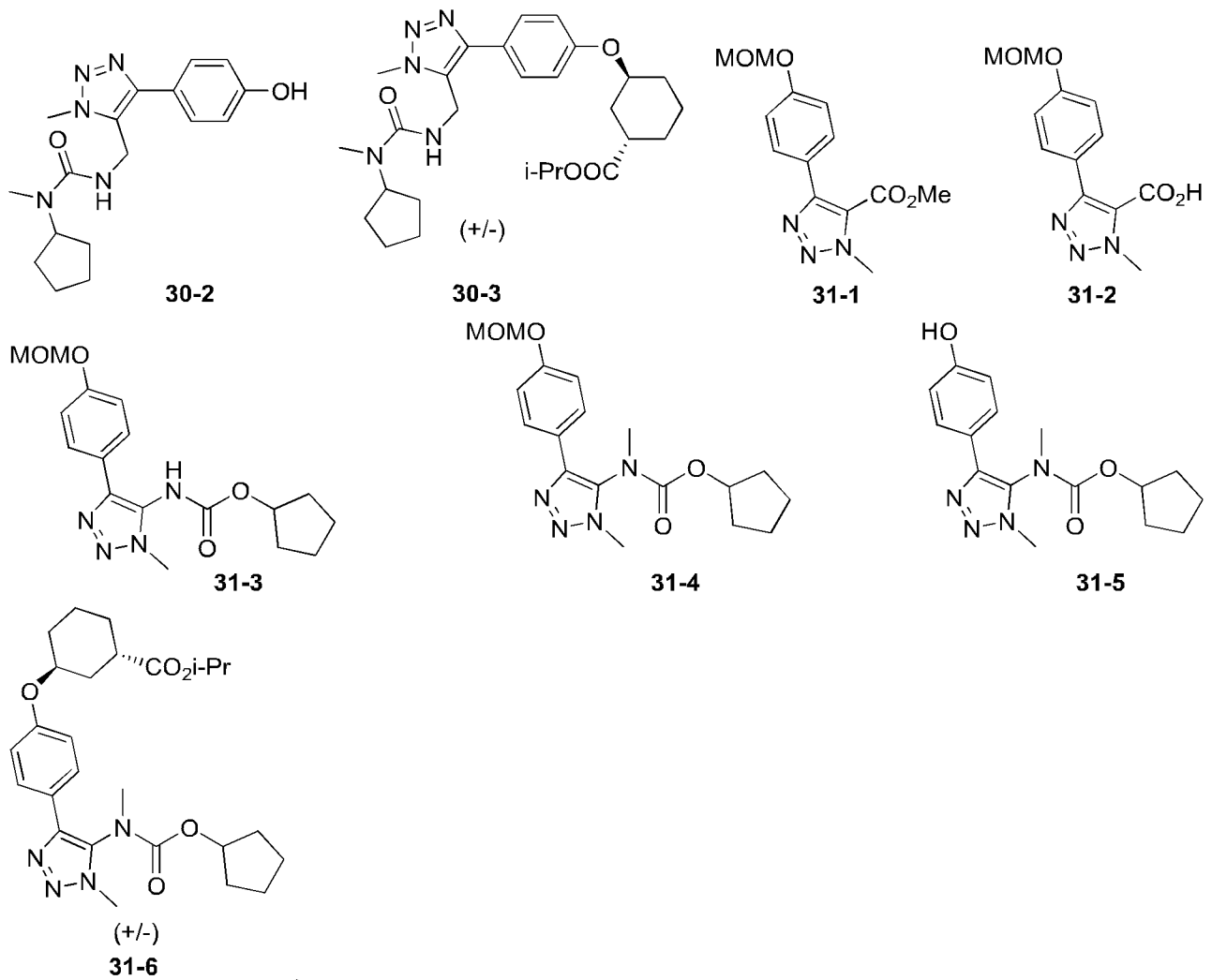
14-4

(±)
14-5









本发明还提供一种药物组合物，其包含上述式(I)所示的三氮唑类化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐、前药中的一种、两种或更多种；

根据本发明，所述药物组合物还可以任选地包含至少一种药学上可接受的辅料；

根据本发明，所述药物组合物还可以任选地包含至少一种另外的活性成分；具体地，所述药物组合物还可以包含除如式(I)所示的三氮唑类化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐、前药以外的一种或多种活性成分；

在所述的药物组合物中，所述如式(I)所示的三氮唑类化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、酯、前药的剂量，可为治疗有效量；

根据本发明，所述药物组合物为 LPAR1 抑制剂；

根据本发明，所述药物组合物用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎症疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥；

根据本发明，可以通过本领域已知的方法将本发明的药物组合物制成适于给药的剂型。

本发明还提供上述式(I)所示的三氮唑类化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、前药中的一

种、两种或更多种在制备药物中的用途；

根据本发明，所述药物为 LPAR1 抑制剂；

根据本发明，所述药物用于预防和/或治疗由 LPAR1 介导的疾病；

在一些实施方案中，所述药物可用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎症性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥。

所述器官纤维化变性疾病包括但不限于：肺纤维化（特别是特发性肺纤维化）、肾纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化、肠纤维化、眼纤维化。

所述呼吸系统疾病包括但不限于：呼吸障碍，包括哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、支气管痉挛、咳嗽、慢性咳嗽、呼吸衰竭。

所述肾脏疾病包括但不限于：急性肾损伤、慢性肾病。

所述肝脏疾病包括但不限于：酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、急慢性肝炎、肝硬化、肝机能减退等。

所述炎症性疾病包括但不限于：自身免疫病、炎症、关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、雷诺氏现象、慢性瘙痒。

所述神经系统疾病包括但不限于：老年痴呆症、帕金森、神经退行性变、外伤性脑损伤、癫痫、精神疾病、睡眠障碍。

所述心脑血管疾病包括但不限于：胶原血管疾病、心肌梗死、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、心衰、高血压。

所述胃肠道疾病包括但不限于：结肠综合症、炎症肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱。

所述疼痛包括但不限于：癌症疼痛、神经病性疼痛、炎症疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛、慢性疼痛。

所述泌尿系统疾病包括尿失禁、排尿困难、膀胱炎、前列腺肥大症、前列腺肥大症所伴随的排尿障碍、膀胱颈硬化症、膀胱活动低下症。

所述眼病包括黄斑变性、糖尿病性视网膜病。

所述癌症包括但不限于：乳癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶质母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病、肿瘤转移。

本发明还提供一种治疗和/或预防 LPAR1 介导的病症或疾病的方法，所述方法包括向治疗对象施用治疗有效量的式 (I) 所示的三氮唑类化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、前药中的一种、两种或更多种；

根据本发明，所述病症或疾病为器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎症性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥。

定义和一般术语

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表 CAS 版，和《化学和物理手册》，第 75 版，1994 一致。此外，有机化学一般原理可参考 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 和 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

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

“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体，等等。

“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱，例如 HPLC 来分离。

本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereo chemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。

本发明公开化合物的任何不对称原子(例如，碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少 0%对映体过量，至少 60%对映体过量，至少 70%对映体过量，至少 80%对映体过量，至少 90%对映体过量，至少 95%对映体过量，或至少 99%对映体过量。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(proton tautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototro pictautomer))包括通过质子迁移来 进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valen cetautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出，本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

一般而言，术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。进一步地，当该基团被 1 个以上所述取代基取代时，所述取代基之间是相互独立，即，所述的 1 个以上的取代基可以是互不相同的，也可以是相同的。除非其他方面表明，一个取代基团可以在被取代基团的各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是，但并不限于，=O、氢、氘、氰基、硝基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、羧基、环烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基等。

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C₁₋₆ 烷基”特别指独立公开的 C₁ 烷基、C₂ 烷基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基或 C₆ 烷基。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

本发明使用的术语“C₁₋₄₀ 烷基”，表示含有 1 至 40 个碳原子的直链或支链的饱和一价烃基基团，其中，所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一些实施方案中，烷基基团含有 1-12 个碳原子；在另一些实施方案中，烷基基团含有 1-6 个碳原子；在又一些实施方案中，烷基基团含有 1-4 个碳原子。烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基，乙基，正丙基等等。

术语“C₂₋₄₀ 烯基”表示含有 2-40 个碳原子的直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和

位点，即有一个碳-碳 sp^2 双键，所述双键可相互分离或者共轭。其中，所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，其包括“cis”和“trans”的定位，或者“E”和“Z”的定位。烯基基团的实例包括，但并不限于，乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)等等。在一些实施方案中，烯基含有 2-10 个碳原子。

术语“卤代 C₁₋₄₀ 烷基”表示 C₁₋₄₀ 烷基被一个、两个或更多个卤素原子所取代，这样的实例包含但并不限于三氟甲基等。

术语“C₃₋₂₀ 环烷基”表示含有 3-20 个环碳原子的饱和的单环或双环烃环。在一些实施方案中，环烷基含有 3-14 个碳原子。环烷基基团的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基等等；在另一些实施方案中，环烷基含有 3-6 个碳原子。所述环烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

术语“3-20 元杂环基”是指包含 3-20 个环原子的，饱和的单环、或双环烃环，其中包含至少一个选自氮、硫或氧的杂原子。在一些实施方案中，杂环基含有 3-10 个环原子。根据本发明，所述杂环基是无芳香性的。所述杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。杂环基的实例包括，但不限于：环氧乙烷基、硫杂环丁基，吡咯烷基等。

术语“卤素”或“卤”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

术语“C₆₋₂₀ 芳基”表示含有 6-20 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环，优选“C₆₋₁₄ 芳基”。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基或蒽基。所述芳基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

术语“5-20 元杂芳基”表示含有 5-20 个环原子，或 5-14 个环原子，或 5-12 个环原子的单环、双环或三环体系，其中至少一个环包含一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子。除非另外说明，所述的杂芳基基团可以通过任何合理的位点（可以为 CH 中的 C，或者 NH 中 N）连接到分子其余部分（例如通式中的主体结构）上。实例包括，但并不限于，呋喃基、咪唑基等；也包括但不限于双环，例如：苯并咪唑基、苯并呋喃基等等。所述杂芳基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“...独立地选自”应做广义理解，是指所描述的各个个体之间是相互独立的，可以独立地选自相同或不同的具体基团。更详细地，描述方式“...独立地选自”既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响；也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

术语“药学上可接受的”是指当给人施用时的生理上可耐受的并且一般不产生过敏或相似不适当的反应，例如肠胃不适、眩晕等的分子实体和组合物。

术语“载体”指与所述化合物一同施用的稀释剂、辅剂、赋形剂或基质。这些药物载体可以是无菌液体，例如水和油类，包括石油、动物、植物或合成来源的，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。水和水性溶液盐水溶液和水性葡萄糖与甘油溶液优选用作载体、特别是可注射溶液。适宜的药物载体描述于 E.W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。

本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族(C₁₋₂₄)酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献：T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al., Prodrugs of

Phosphates and Phosphonates, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345。

本发明所使用的术语“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

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

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

本发明的“酯”是指含有羟基或羧基的化合物形成的体内可水解的酯。这样的酯是，例如在人或动物体内水解产生母体醇或酸的药学上可接受的酯。本发明式 (I) 化合物含有羧基，可以与适当的基团形成体内可水解的酯，这样的基团包括，但不限于，烷基、芳基烷基等。

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

术语“同位素标记物”包括但不限于氢，碳，氮，氧，氟，硫和氯的同位素(例如 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S 和 ^{36}Cl) 标记的本发明化合物。同位素标记的本发明化合物可用于化合物及其前药和代谢物的组织分布的测定；用于此类测定的优选同位素包括 ^3H 和 ^{14}C 。此外，在某些情况下，用较重的同位素(例如氘($2H$ 或 D)) 取代可以提供增加的代谢稳定性，这提供了治疗优势，例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。本发明的同位素标记的化合物通常可以根据本文所述的方法通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病

症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上（例如稳定可察觉的症状）或生理学上（例如稳定身体的参数）或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

本发明所使用的任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写，除非另有说明，都以它们通常使用的、公认的缩写为准，或参照 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature(参见 Biochem.1972, 11: 942-944)。

本发明化合物的生物活性可通过使用任何常规已知方法评定。适当的检测方法是本领域众所周知的。例如，可以通过适当的常规方法检测本发明化合物的 LPAR1 抑制活性、药代动力学活性和/或肝微粒体稳定性等。本发明提供的检测方法仅作为实例呈现且不限本发明。本发明化合物在至少一种本发明提供的检测方法中具有活性。

所述的药用辅料可为药物生产领域中广泛采用的辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物，还可以提供方法，使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出，或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂，或者提供某种功能，例如稳定该组合物的整体 pH 值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种：粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

可作为药学上可接受辅料的物质包括，但并不限于，离子交换剂，铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸酯，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；林格（氏）溶液；乙醇，磷酸缓冲溶液，和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁，着色剂，释放剂，包衣衣料，甜味剂，调味剂和香料，防腐剂和抗氧化剂。

本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如，常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

本发明药物的剂型可根据具体情况进行选择。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂（又称为非活性成分）添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性，并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此，添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定，例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。（参见美国药典(U.S. Pharmacopeia, USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)和 英国药典(British pharmacopoeia, BP)；美国食品与药品管理局(the U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov) 药物评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR) 出版物，例如《非活性组分指南》(Inactive Ingredient Guide, 1996)；Ash 编写的《药物添加剂手册》(Hand book of Pharmaceutical Additives, 2002)，联合信息资源公司(Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; etc.)。

本发明的药物组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分，这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

适当的制剂视所需的给药途径而定。给药途径包括静脉注射、经粘膜或鼻给药、口服给药等。对于口服给药来说，化合物可配制成液体或固体剂型并作为速释或控释/缓释制剂。用于个体口服摄取的合适剂型包括片剂、药丸、糖衣药丸、硬壳和软壳胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液和乳液。

固体口服剂型可使用赋形剂获得，所述赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂（干和湿）、溶解延缓剂、润滑剂、助流剂、抗粘剂、阳离子性交换树脂、湿润剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂和调味剂。这些赋形剂可为合成或天然来源。所述赋形剂的实例包括纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、明胶、碳酸镁、月桂基硫酸镁/月桂基硫酸钠、甘露糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、二氧化硅、苯甲酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖（即右旋糖、蔗糖、乳糖等）、滑石、西黄蓍胶浆、植物油（氢化）和蜡。乙醇和水可用作造粒助剂。在某些情况下，需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延缓释放膜来涂覆片剂。常常将天然和合成的聚合物与着色剂、糖和有机溶剂或水组合用于涂覆片剂，从而产生糖衣药丸。当胶囊优于片剂时，可以用兼容的硬壳或软壳胶囊形式递送其药物粉末、悬浮液或溶液。

治疗有效剂量可首先使用本领域中熟知的各种方法来估算。用于动物研究的初始剂量可基于细胞培养测定中所确立的有效浓度。适合于人体的剂量范围例如可使用从动物研究和细胞培养测定所获得的数据来确定。在某些实施方案中，可以将本发明的化合物制备为用于口服的药剂。

可根据本领域中已知的方法，考虑个体状况的特殊性来选择正确的制剂、给药途径、剂量和给药间隔时间。

在本说明书的描述中，参考术语“一些实施例”、“示例”、或“一优选实施方案”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

有益效果

申请人意外地发现，本发明的三氮唑类化合物具有优异的 LPAR1 拮抗活性和选择性，且毒性低、代谢稳定性好。具有良好的药物开发前景。可以用于预防或治疗与 LPAR1 相关的疾病或病症，例如式 (I) 化合物可用于预防和/或治疗、延迟或阻止器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎症疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥的发生与进展。

申请人还惊讶地发现，本发明部分化合物的 IC_{50} 值可以低至 300 nM 以下，甚至 50 nM 以下。并且，本发明化合物对 A2058 细胞迁移的抑制率为 30-50%，有的甚至达到 50-70%，能够明显抑制细胞迁移。另外，本发明的化合物都具有较好的安全性，其 CC_{50} 范围可大于 200 μ M。此外，本发明的化合物在人、大鼠、小鼠中都具有较好的代谢稳定性，其中，部分化合物在人肝微粒体中的 $T_{1/2}$ 为 30min 以上，甚至 90min 以上。这样优异的抑制活性对于它们作为 LPAR1 抑制剂应用于上述疾病或病症而言是令人非常期待的。

此外，本发明化合物的制备方法简单，反应条件温和，产品收率高，适于工业化生产。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

下面简写词的使用贯穿本发明：

DMF (N,N-二甲基甲酰胺), DCM (二氯甲烷), PE (石油醚), EA (乙酸乙酯), DIPEA (N,N-二异丙基乙胺), THF (四氢呋喃); Ac (乙酰基); MeOH (甲醇); Boc (叔丁氧基羰基); B2Pin2 (联硼酸频那醇酯); rt (室温); reflux (回流); eq 是指当量; Rf: 比移值; g (克), mg (毫克), mol (摩尔), mmol (毫摩尔), h (小时), min (分钟), mL (毫升), μ L (微升)。

过夜是指 8 小时~15 小时, 例如 12 小时; 室温是指 10°C~30°C; 溶剂比例如 PE/EA 是指体积比。

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

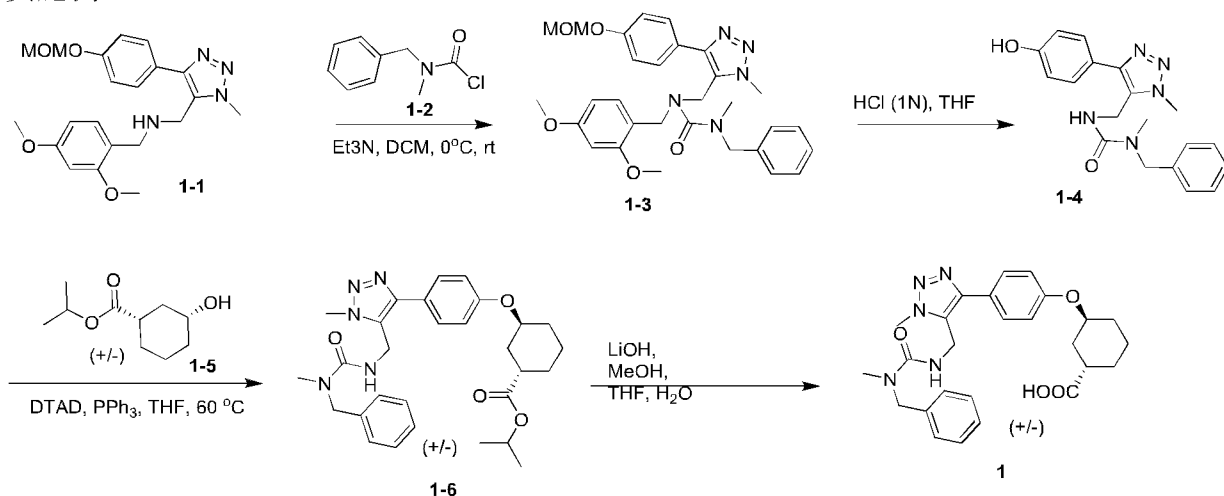
无水四氢呋喃, 二氧六环, 甲苯, 乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯, 石油醚, 正己烷, N,N-二甲基乙酰胺和 N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

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

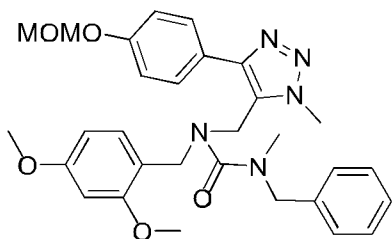
色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400 目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱数据通过 BrukerAvance 400 核磁共振谱仪或 BrukerAvanceIIIHD600 核磁共振谱仪来测定, 以 CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD 或 $\text{Acetone}-d_6$ 为溶剂(报导以 ppm 为单位), 用 TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候, 将使用下面的缩写: s(singlet, 单峰), d(doublet, 双峰), t(triplet, 三重峰), m(multiplet, 多重峰), br(broadened, 宽峰), dd(doublet of doublets, 双二重峰), dt(doublet of triplets, 双三重峰), ddd (doublet of doublet of doublets, 双双二重峰), ddt(doublet of doublet of triplets, 双双三重峰), dddd(doublet of doublet of doublet of doublets, 双双双二重峰)。偶合常数, 用赫兹(Hz)表示。

低分辨率质谱(MS)数据通过配备 G1312A 二元泵和 aG1316ATCC (柱温保持在 30°C) 的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的, G1329A 自动采样器和 G1315BDAD 检测器应用于分析, ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

实施例 1

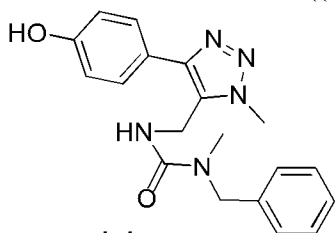


步骤(1) 1-苯甲基-3-(2,4-二甲氧苄基)-3-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-1-甲基脲的制备

**1-3**

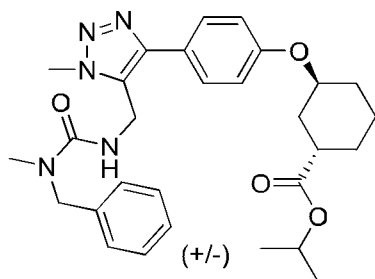
将化合物 1-1 (340 mg, 0.82 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20mL) 中, 加入三乙胺 (165 mg, 1.63 mmol), 降温至 0°C, 苯甲基(甲基)氨甲氯化 (184 mg, 0.977 mmol), 缓慢恢复至室温反应 16h。用水 (10mL) 淬灭反应, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH = 30/1), 得到化合物 1-3, 黄色固体 (190 mg, 收率 42%)。LC-MS $[M+H]^+$: 546.1。

步骤 (2) 1-苯甲基-3-((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-1-甲基脲的制备

**1-4**

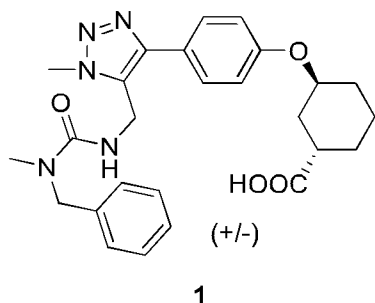
将化合物 1-3 (190 mg, 0.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 1-4, 黄色固体 (93 mg, 收率 74%)。LC-MS $[M+H]^+$: 352.4。

步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((3-苯基-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯的制备

**1-6**

将化合物 1-4 (50 mg, 0.14 mmol), 3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (109 mg, 0.57mmol), DTAD (131 mg, 0.57mmol) 和 PPh_3 (150 mg, 0.57mmol) 溶于 THF (10 mL), 氮气保护下 60°C 搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=50/1), 得到化合物 1-6, 黄色固体 (130 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 520.2。

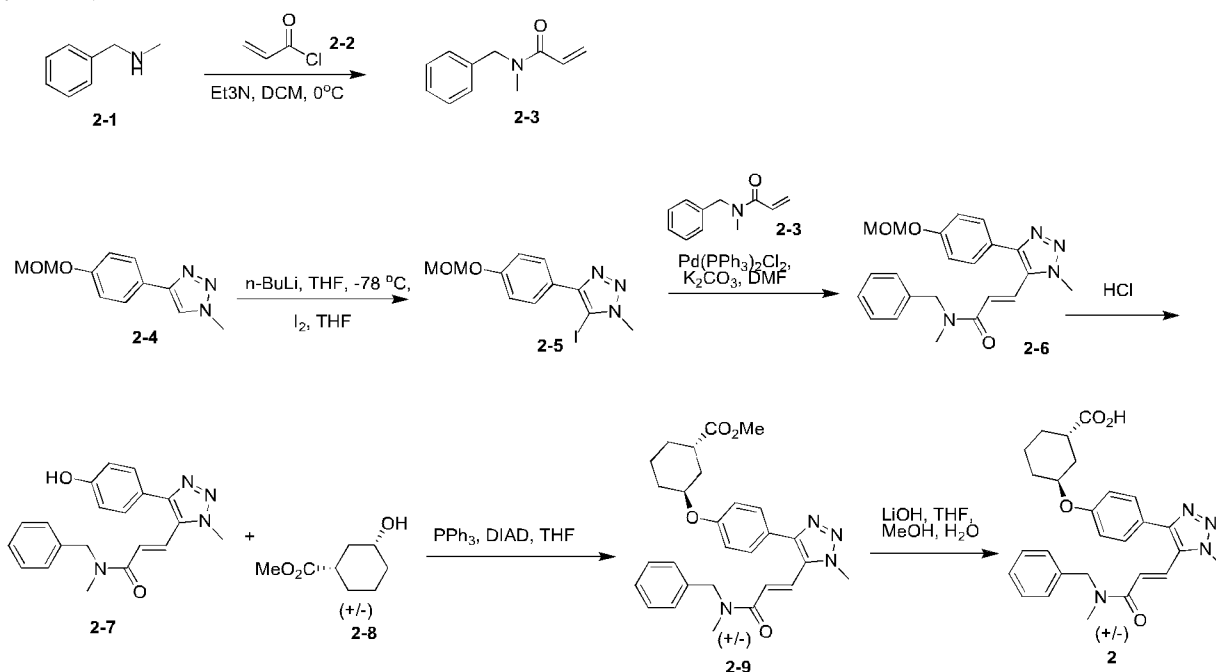
步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((3-苯基-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-甲酸的制备



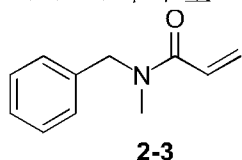
将化合物 1-6 (130mg 粗品) 溶于 THF (9 mL), 依次加入 MeOH (3 mL), H₂O (3 mL) 和氢氧化锂 (42 mg, 1.0 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物 1, 白色固体 (38 mg)。

LC-MS [M+H]⁺: 478.2。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64-7.56 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.74-1.44 (m, 4H)。

实施例 2

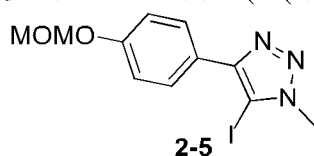


步骤 (1) N-苯甲基-N-甲基丙烯酰基酰胺



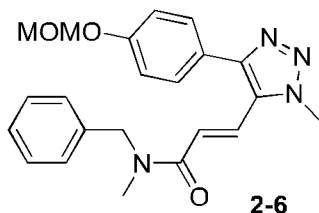
将 N-甲基-1-苯基甲胺 (1.5 g, 12.4 mmol) 和三乙胺 (2.5 g, 24.8 mmol) 溶解于二氯甲烷 (50mL) 中, 降温至 0°C, 滴加丙烯酰氯 (126 mL, 2.4M), 然后在 0°C 反应 2 h。缓慢恢复至室温, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。得到化合物 2-3, 黄色固体 (1.7g, 收率 78%)。LC-MS [M+H]⁺:176.2。

步骤 (2) 5-碘-4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑



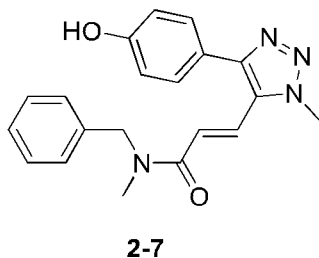
将化合物 2-4 (800 mg, 3.65 mmol) 溶解于四氢呋喃 (30mL) 中, 降温至 -78°C, 滴加正丁基锂 (1.82 mL, 2.4M), 在 -78°C 反应 1h 后, 滴加碘 (1.4 g, 5.47 mmol) 的四氢呋喃溶液 (5mL), 在 -78°C 反应 1h。用饱和氯化铵 (20mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/EA=4/1), 得到化合物 2-5, 白色固体 (1.2 g, 收率 90%)。LC-MS $[M+H]^+$: 346.4。

步骤 (3) (E)-N-苄甲基-3-(4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-N-甲基丙烯酰基酰胺



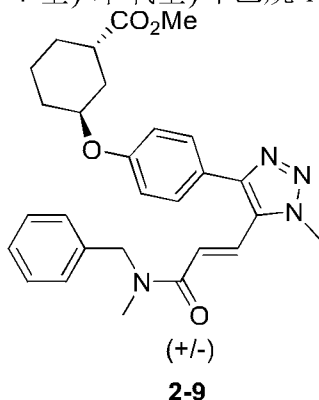
将化合物 2-5 (518 mg, 1.5 mmol), 化合物 2-3 (290 mg, 1.65 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (105 mg, 0.15 mmol) 和碳酸钾 (105 mg, 0.15 mmol) 加入无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在氮气保护下加热到 120°C 反应 2h。用水 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (30mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=40/1), 得到化合物 2-6, 白色固体 (470 mg, 收率 79%)。LC-MS $[M+H]^+$: 393.2。

步骤 (4) (E)-N-苄甲基-3-(4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-N-甲基丙烯酰基酰胺



将化合物 2-6 (470 mg, 1.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。得到化合物 2-7, 黄色固体 (400 mg, 收率 95%)。LC-MS $[M+H]^+$: 349.2。

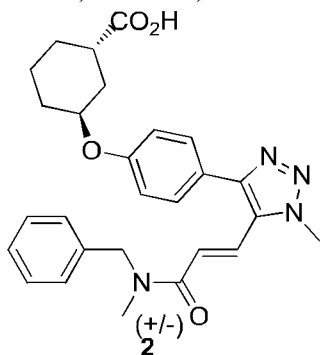
步骤 (5) (+/-)-(1S,3S)-3-((4-(5-(((E)-苄基(甲基)胺甲酰基)-1-烯-1-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯的制备



将化合物 2-7 (300 mg, 0.31 mmol), (3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯 (272 mg, 0.63 mmol), DIAD (142 mg, 0.63 mmol) 和 PPh₃ (162 mg, 0.63 mmol) 溶于 THF (10 mL), 氮气保护下室温搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=5/1), 得到化合物 2-9, 黄色固体 (300 mg)。

LC-MS $[M+H]^+$: 489.1。

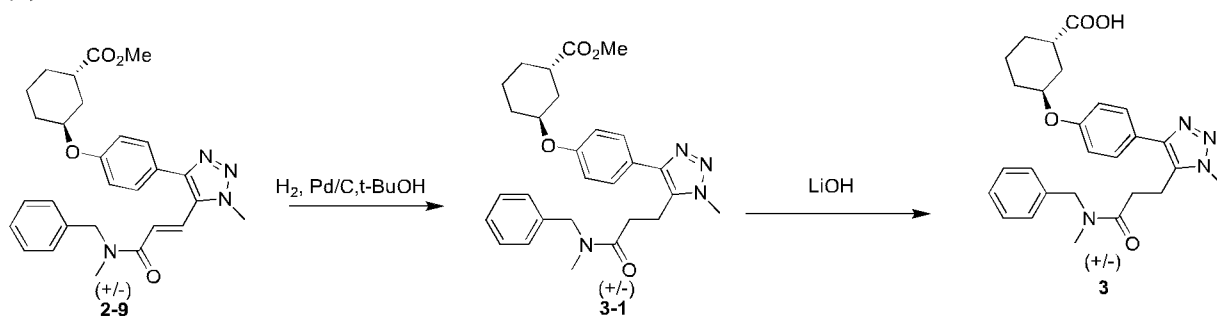
步骤 (6) (+/-)-(1S,3S)-3-((4-(5-(((E)-苄基(甲基)胺甲酰基)-1-烯-1-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-甲酸的制备



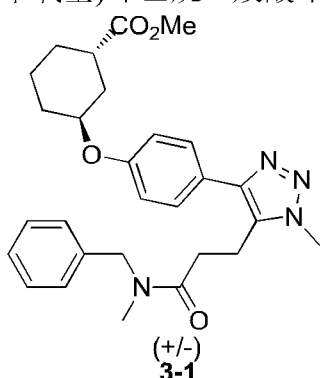
将化合物 2-9 (300 mg 粗品) 溶于 THF (9 mL), 依次加入 MeOH (3 mL), H₂O (3 mL) 和氢氧化锂 (42 mg, 1.0 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物 2, 白色固体 (20 mg)。

LC-MS $[M+H]^+$: 475.4。

实施例 3

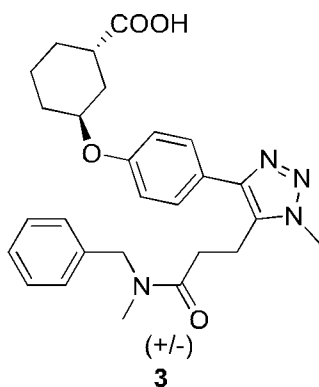


步骤 (1) (+/-)-(1S,3S)-3-((4-(5-(3-(苯甲基(甲基)氨基)-3-羰基丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯的制备



将化合物 2-9 (610 mg 粗品) 溶解于叔丁醇 (20mL) 中, 加入钯碳 (61 mg), 通入氢气, 室温下反应 2h。过滤出钯碳, 滤液浓缩得到化合物 3-1, 黄色固体 (510mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 491.8。

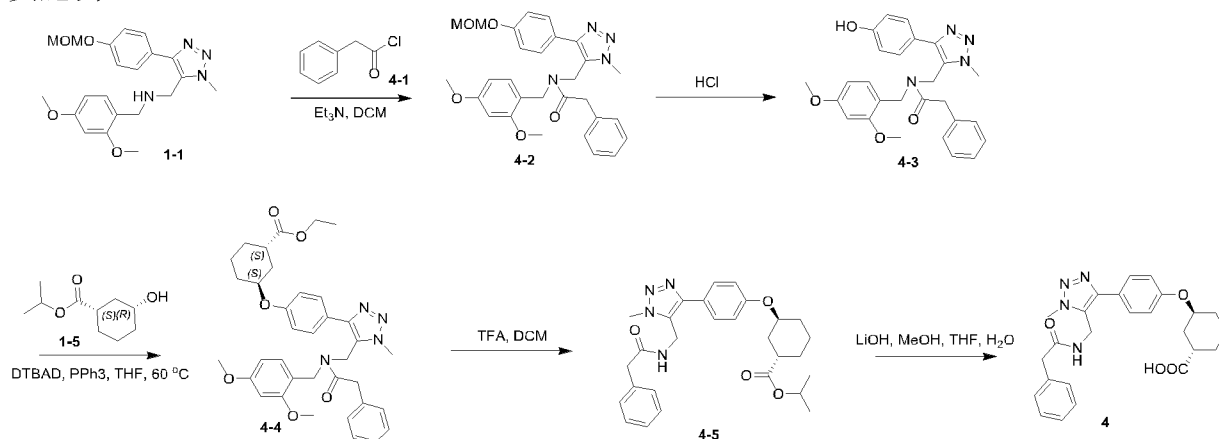
步骤 (2) (+/-)-(1S,3S)-3-((4-(5-(3-(苯甲基(甲基)氨基)-3-羰基丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-甲酸的制备



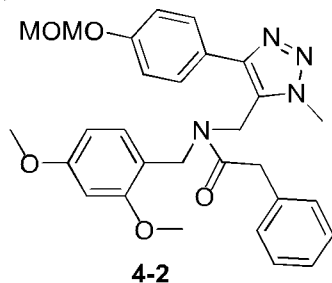
化合物 3-1 (510 mg 粗品) 溶于 THF (9 mL), 依次加入 MeOH (3 mL), H₂O (3 mL) 和氢氧化锂 (42 mg, 1.0 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物 3, 白色固体 (20 mg)。

LC-MS $[M + H]^+$: 477.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.15-6.99 (m, 4H), 4.69 (s, 1H), 4.48 (s, 1.4H), 4.46 (s, 0.7H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.0, 9.0$ Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.74 -2.61 (m, 3H), 1.98 - 1.46 (m, 8H).

实施例 4

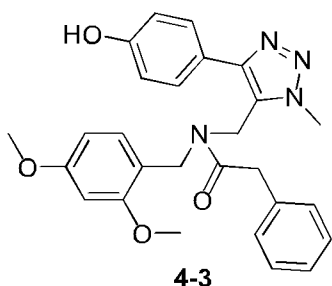


步骤(1) N-(2,4-二甲氧苄基)-N-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-2-苯基乙酰胺



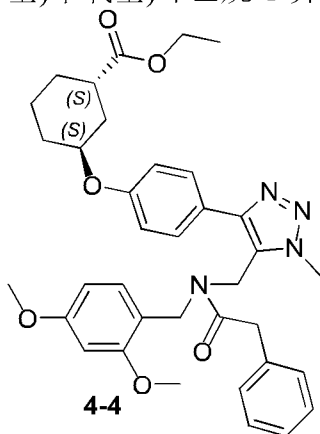
化合物 1-1 (1.3 g, 3.25mmol) 和三乙胺 (0.7 g, 6.50mmol) 溶解于二氯甲烷 (25mL), 冰水浴, 滴加苯乙酰氯 (172mg, 0.98 mmol) 后, 室温搅拌过夜。用二氯甲烷 (25mL) 稀释, 用饱和食盐水 (25mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=4//1), 得到化合物 4-2, 白色固体 (0.86g, 收率 50%)。LC-MS $[M+H]^+$: 517.2。

步骤(2) N-(2,4-二甲氧苄基)-N-((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-2-苯基乙酰胺



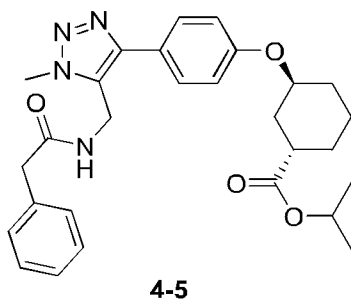
将化合物 4-2 (800mg, 1.55 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5mL) 中, 将 HCl (5 mL, 1N) 加到反应体系, 室温搅拌过夜。用 H₂O (20mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (15 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 4-3, 白色固体 (550mg, 收率 75%)。LC-MS [M+H]⁺: 473.2。

步骤 (3) (1S,3S)-3-(4-(5-((N-(2,4-二甲氧苄基)-2-N-苯乙酰氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-异丙基羧酸酯



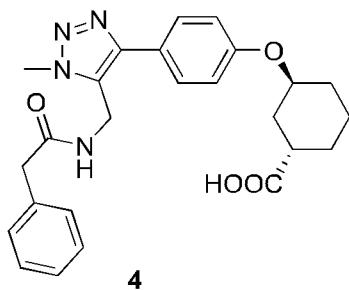
化合物 4-3 (260mg, 0.55mmol) 溶于四氢呋喃溶液 (15mL), 氮气保护, 加入三苯基磷 (444mg, 1.65mmol), 偶氮二甲酸二叔丁酯 (380mg, 1.65mmol) 和化合物 1-5 (307mg, 1.65mmol), 升温至 60 °C 搅拌过夜, 用水 (50mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐 (20mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (P/EA=2/1), 得到化合物 4-4, 淡黄色油状液体 (160mg, 收率 45%)。LC-MS [M+H]⁺: 627.3。

步骤 (4) (1S,3S)-3-((4-(5-(2-N-苯乙酰氨基))-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯的制备



化合物 4-4 (160mg, 0.25 mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL), 滴入三氟乙酸 (5mL), 室温搅拌过夜。减压浓缩后, 用 H₂O (20mL) 稀释, 二氯甲烷萃取 (15 mL ×2), 有机相用饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 4-5, 白色固体 (120mg, 收率 97%)。LC-MS [M+H]⁺: 491.2。

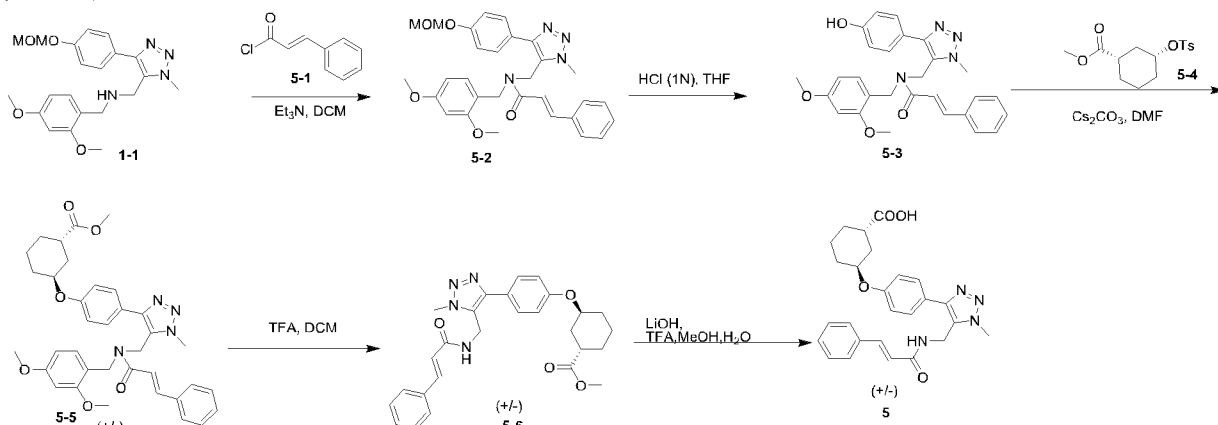
步骤 (5) (1S,3S)-3-((4-(5-(2-N-苯乙酰氨基))-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-甲酸的制备



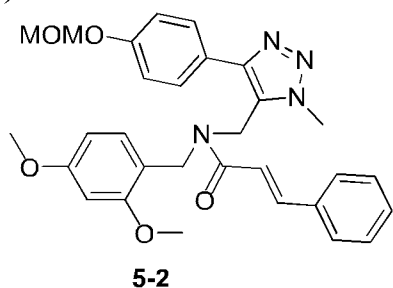
化合物 4-5 (120mg, 0.24 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) / 甲醇 (2 mL) / 水 (2 mL), 加入氢氧化锂水合物 (30 mg, 0.72 mmol), 室温搅拌 15h。将反应液浓缩, 用 H₂O (10 mL) 稀释, 用稀盐酸 (1N) 调节 PH 值到 2~3, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 用薄层色谱纯化 (DCM/MeOH=30/1), 冻干, 得到化合物 4, 白色固体 (90mg, 收率 84%)。

LC-MS [M+H]⁺: 449.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.38 (brs, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.02 – 1.58 (m, 7H)。

实施例 5

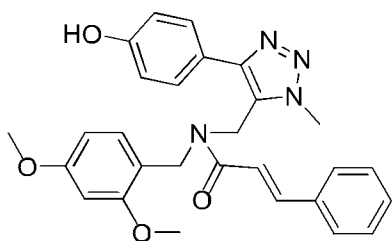


步骤 (1) N-(2,4-二甲氧苄基)-N-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)肉桂酰胺的制备



将化合物 1-1 (324 mg, 0.814 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三乙胺 (165 mg, 1.63 mmol), 降温至 0°C, 加入肉桂酰氯 (163 mg, 0.977 mmol), 缓慢恢复至室温反应 16h。用水 (10 mL) 淬灭反应, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH = 30/1), 得到化合物 5-2, 黄色固体 (320 mg, 收率 76%)。LC-MS [M+H]⁺: 529.1。

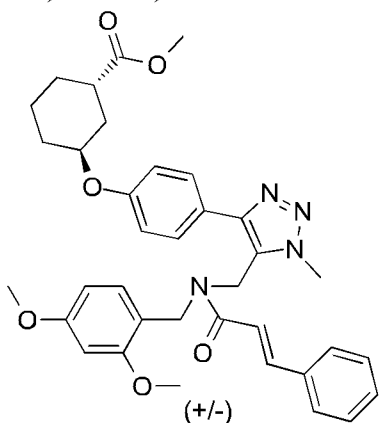
步骤 (2) N-(2,4-二甲氧苄基)-N-((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)肉桂酰胺的制备



5-3

将化合物 5-2 (320 mg, 0.605 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用水 (20mL) 洗涤, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 5-3, 黄色固体 (170 mg, 收率 58%)。LC-MS $[M+H]^+$: 485.2。

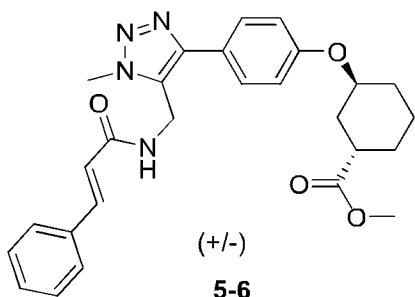
步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((N-(2,4-二甲氧苄基)肉桂酰氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯的制备



5-5

将化合物 5-3 (170 mg, 0.35 mmol), 化合物 5-4 (219 mg, 0.7 mmol) 和碳酸铯 (286 mg, 0.875 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 氮气保护下加热到 100°C 反应 7h。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水洗涤 (10mL×2), 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=50/1), 得到化合物 5-5, 黄色固体 (190 mg, 收率 86%)。LC-MS $[M+H]^+$: 625.4。

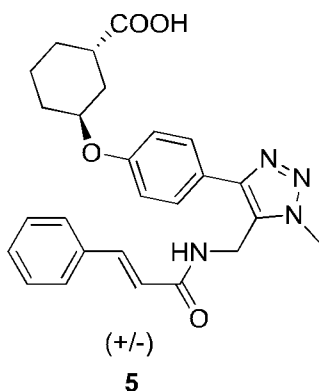
步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(肉桂酰氨基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯的制备



5-6

将化合物 5-5 (190 mg, 0.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入三氟乙酸 (10 mL), 室温搅拌过夜。将反应液浓缩, 残余物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠 (20mL) 洗涤, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=30/1), 得到化合物 5-6, 黄色固体 (75 mg, 收率 53%)。LC-MS $[M+H]^+$: 475.3。

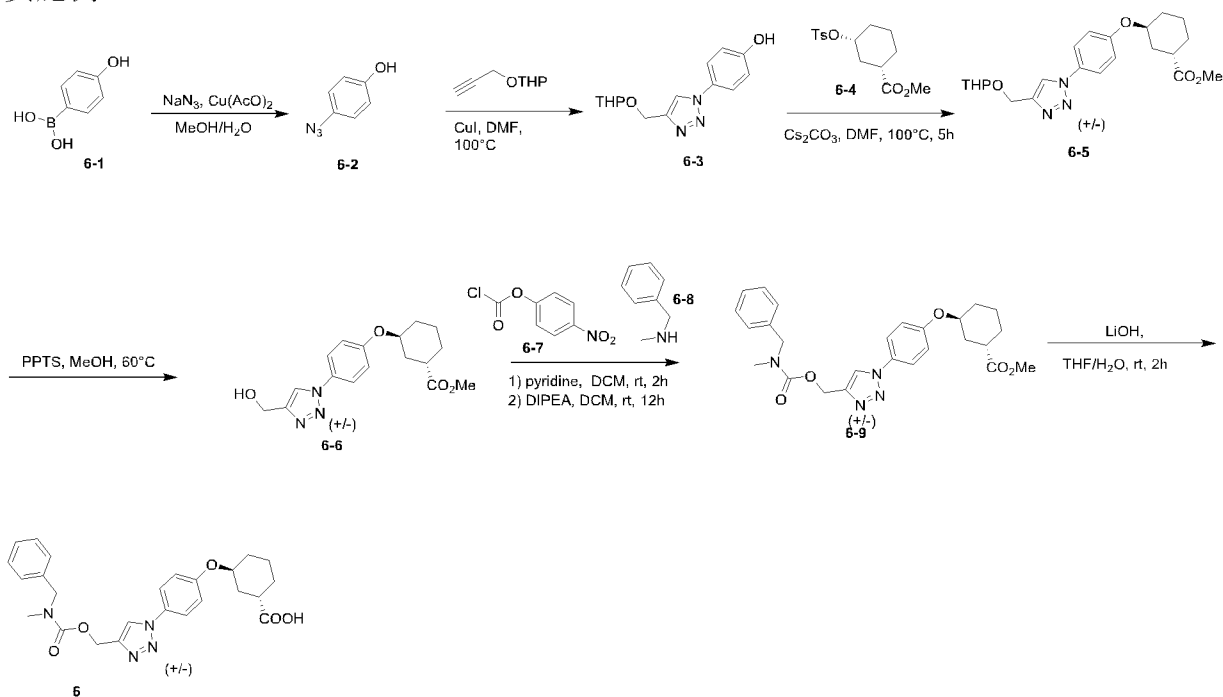
步骤 (5) (+/-)-(1S,3S)-3-((4-(5-(((E)-苄基(甲基)胺甲酰基)-1-烯-1-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-苯氧基)环己烷-1-甲酸的制备



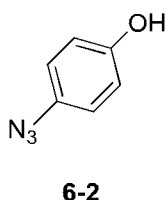
将化合物 5-6 (75 mg, 0.157 mmol) 溶于 THF (9 mL), 依次加入 MeOH (3 mL), H₂O (3 mL) 和氢氧化锂 (42 mg, 1.0 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 制备色谱分离, 冻干后得到化合物 5, 白色固体 (30 mg, 收率 41%)。

LC-MS [M+H]⁺: 461.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66-7.52 (m, 5H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.74-4.75 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 3H), 1.84- 1.56 (m, 4H)。

实施例 6



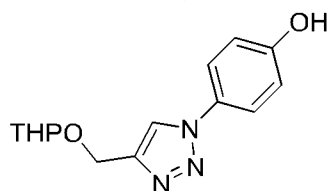
步骤 (1) 4-叠氮苯酚



将(4-羟基苯基)硼酸 (4.96 g, 35.96 mmol) 溶于乙腈 (25 mL) 和水 (25 mL) 中, 加入叠氮钠 (3.5 g, 53.94 mmol) 和醋酸铜 (1.3 g, 7.192 mmol), 在室温下反应过夜。反应结束后, 加入水 (100mL), 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100mL)

洗一次后,用无水硫酸钠干燥,干燥后将有机相过滤并旋干,得到化合物 6-2,棕色油状液体(3.59 g, 产率 72%)。

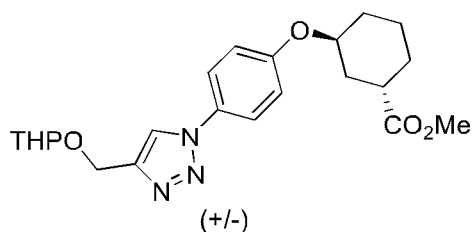
步骤(2) 4-(4-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯酚



6-3

将化合物 6-2 (3.59 g, 26.569mmol) 和碘化亚铜 (1.01 g, 5.314 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中,加入 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃 (4.47 g, 31.883 mmol), 在氮气保护下, 100℃ 反应 15 小时。反应结束后,降至室温,用水 (100 mL) 稀释,用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 合并有机相,用饱和食盐水洗涤 (150 mL×3), 用无水硫酸钠干燥,浓缩,用柱层析分离 (PE/EA=10/1~3/1) 得到化合物 6-3, 紫色油状液体 (4 g, 收率 54%)。MS [M-H]⁻=274.1。

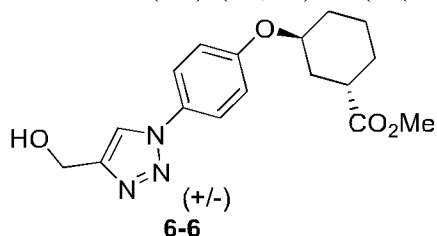
步骤(3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(4-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯氧基)环己烷-羧酸甲酯



6-5

将化合物 6-3 (260 mg, 0.94mmol) 和碳酸铯 (923 mg, 2.33 mmol) 溶于无水 DMF (5 mL) 中,加入化合物 6-4 (354 mg, 1.13mmol), 在 100℃ 反应 5 h 后,降至室温,加入水 (20mL), 用乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 合并有机相,用饱和食盐水 (40mL) 洗 3 次后,用无水硫酸钠干燥,将有机相过滤并旋干,得到的粗品用柱层析分离(PE/EA=1/1), 得到化合物 6-5, 黄色油状液体 (118 mg, 收率 30%)。MS [M+H]⁺=416.8。

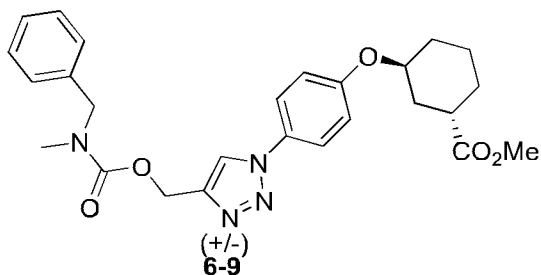
步骤(4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(4-(羟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯氧基)环己烷-羧酸甲酯



6-6

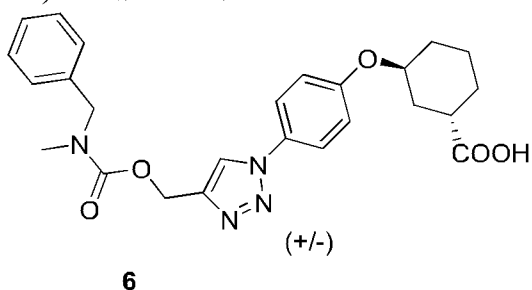
将化合物 6-5 (118 mg, 0.28 mmol) 加入无水甲醇 (5 mL) 中,加入对甲苯磺酸吡啶 (72 mg, 0.28 mmol), 氮气保护下, 60℃ 搅拌 3 h, 将反应液浓缩后用薄层板分离 (PE/EA=2/1), 得到化合物 6-6, 黄色油状液体 (60 mg, 收率 63.7%)。LC-MS [M+H]⁺: 332.8。

步骤(5) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(4-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯氧基)环己烷-羧酸甲酯



氮气保护下, 将化合物 6-6 (60 mg, 0.18 mmol) 和吡啶 (72 mg, 0.91 mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 降温至 0°C, 加入 4-硝基-氯甲酸苯酯 (112 mg, 0.55 mmol), 然后升至室温搅拌 2h。向其中加入 N-甲基苄胺 (134 mg, 1.1047 mmol) 和二异丙基乙胺 (47 mg, 0.36 mmol), 室温搅拌过夜。用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用薄层板分离 (PE/EA=2/1), 得到化合物 6-9, 黄色油状液体 (60 mg, 收率 69%)。LC-MS $[M+H]^+$: 479.7。

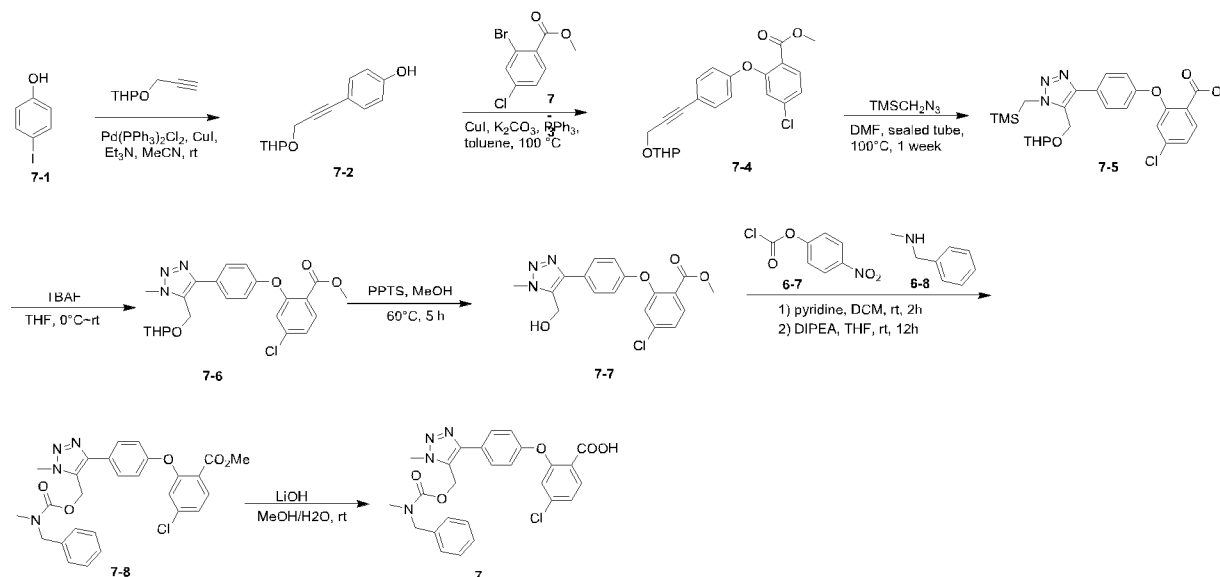
步骤 (6): (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(4-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯氧基)环己烷-1-甲酸



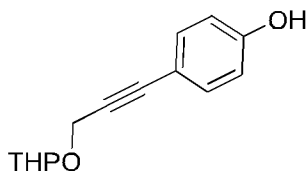
将化合物 6-6 (60 mg, 0.1462 mmol) 和氢氧化锂 (18 mg, 0.4386 mmol) 溶于甲醇 (3mL) 和水 (3mL) 中, 在室温下反应 10h, 浓缩之后用 1N 稀盐酸调至 pH=5, 用乙酸乙酯萃取 (10mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用手性-HPLC 分离。得到化合物 6, 白色固体 (4 mg, 收率为 7%)。

化合物 6: LC-MS $[M-H]^-$: 463.9. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, $J = 51.9$ Hz, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 23.7$ Hz, 3H), 2.15 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.07 – 1.53 (m, 8H)。

实施例 7



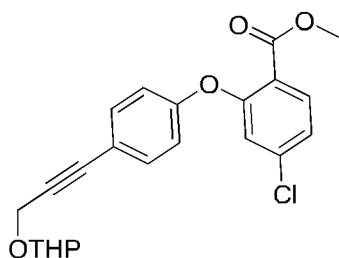
步骤 (1) 4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)丙-1-炔-1-基)苯酚



7-2

将 4-碘苯酚 (10 g, 45.45 mmol) 和 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃 (9.56 g, 68.18 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入双三苯基膦二氯化钯 (1.6 g, 2.273 mmol), 三乙胺 (13.8 g, 136.35 mmol) 和碘化亚铜 (433 mg, 2.273 mmol), 在室温下反应过夜。反应结束将反应液过滤, 浓缩, 加入水 (100mL), 用乙酸乙酯萃取 (50mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100mL) 洗一次后, 用无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 用柱层析分离 (PE/EA=10/1~3/1) 纯化得到化合物 7-2, 黄色油状液体 (8.5 g, 产率 80%)。MS $[M-H]^- = 231.1$ 。

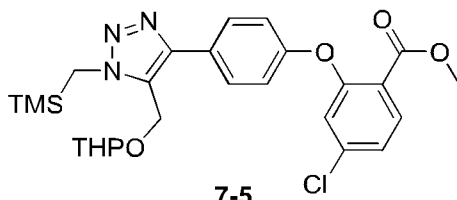
步骤 (2) 4-氯-2-(4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)丙-1-炔-1-基)苯氧基) 苯甲酸甲酯



7-4

将化合物 7-2 (6.4 g, 27.6564 mmol) 和 2-溴-4-氯甲基苯酸酯 (4.6 g, 18.4376 mmol) 加入到无水甲苯 (100 mL) 中, 加入三苯基膦 (242 mg, 0.9219 mmol), 碘化亚铜 (176 mg, 0.9219 mmol) 和碳酸钾 (5.1 g, 36.8752 mmol), 在氮气保护下, 100℃ 反应 24 小时。反应结束后过滤, 滤液浓缩, 用水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (50mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (150 mL × 3), 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA=20/1~5/1) 得到化合物 7-4, 黄色油状液体 (2.5 g, 收率 33.7%)。MS $[M+H]^+ = 401.0$ 。

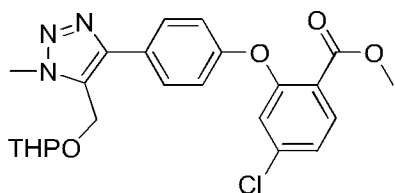
步骤 (3) 4-氯-2-(4-(5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)甲基)-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基) 苯甲酸甲酯



7-5

在封管中加入化合物 7-4 (1.9 g, 4.74 mmol) 和三甲基硅基叠氮甲烷 (1.84 g, 14.22 mmol) 和无水 DMF (20 mL), 在 100℃ 反应一周后, 浓缩除去 DMF, 加入水 (30mL), 用乙酸乙酯萃取 (15mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (40mL) 洗 3 次后, 用无水硫酸钠干燥, 将有机相过滤并旋干, 得到的粗品用柱层析分离 (PE/EA=30/1~5/1), 得到化合物 7-5, 黄色油状液体 (510 mg, 收率 20%)。MS $[M+H]^+ = 530.1$ 。

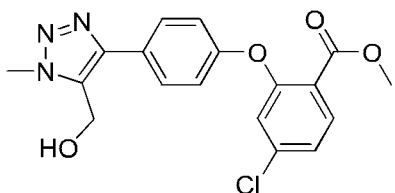
步骤 (4) 4-氯-2-(4-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基) 苯甲酸甲酯



7-6

将化合物 7-5 (510 mg, 0.9621 mmol) 加入无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入四丁基氟化氨 (1 mL, 1M), 室温搅拌过夜, 将反应液浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=3/1~EA), 得到化合物 7-6, 黄色油状液体 (350 mg, 收率 79%)。LC-MS $[M+H]^+$: 458.6。

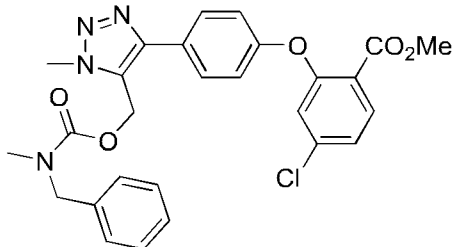
步骤 (5) 4-氯-2-(4-(5-(羟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基) 苯甲酸甲酯



7-7

将化合物 7-6 (300 mg, 0.6552 mmol) 和对甲苯磺酸吡啶 (165 mg, 0.6552 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL) 中, 60°C 搅拌过夜。浓缩除去甲醇, 用水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。将有机相合并, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 7-7, 白色固体 (213 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 374.7。

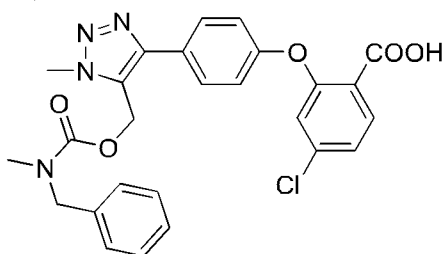
步骤 (6) 4-氯-2-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基) 苯甲酸甲酯



7-8

氮气保护下, 将化合物 7-7 (169 mg, 0.4521 mmol) 和吡啶 (179 mg, 2.2605 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 降温至 0°C, 加入 4-硝基-氯甲酸苯酯 (274 mg, 1.3563 mmol), 然后升至室温搅拌 2h。向其中加入 N-甲基苄胺 (329 mg, 2.7126 mmol) 和二异丙基乙胺 (117 mg, 0.9042 mmol), 室温搅拌过夜。用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用薄层板分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 7-8, 黄色油状液体 (130 mg, 收率 55%)。LC-MS $[M+H]^+$: 521.7。

步骤 (7) 4-氯-2-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基) 苯甲酸

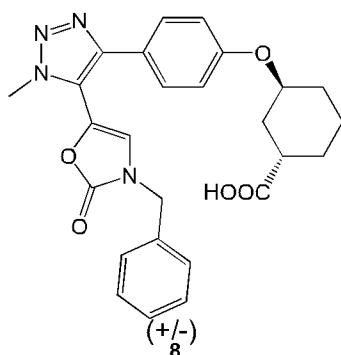


7

将化合物 7-8 (130 mg, 0.2495 mmol) 和氢氧化锂 (32 mg, 0.7486 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 在室温下反应 10h, 浓缩之后用 1N 稀盐酸调至 pH=5, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用薄层板 (PE/EA=1/1) 分离。得到化合物 7, 白色固体 (70 mg, 收率 44%)。

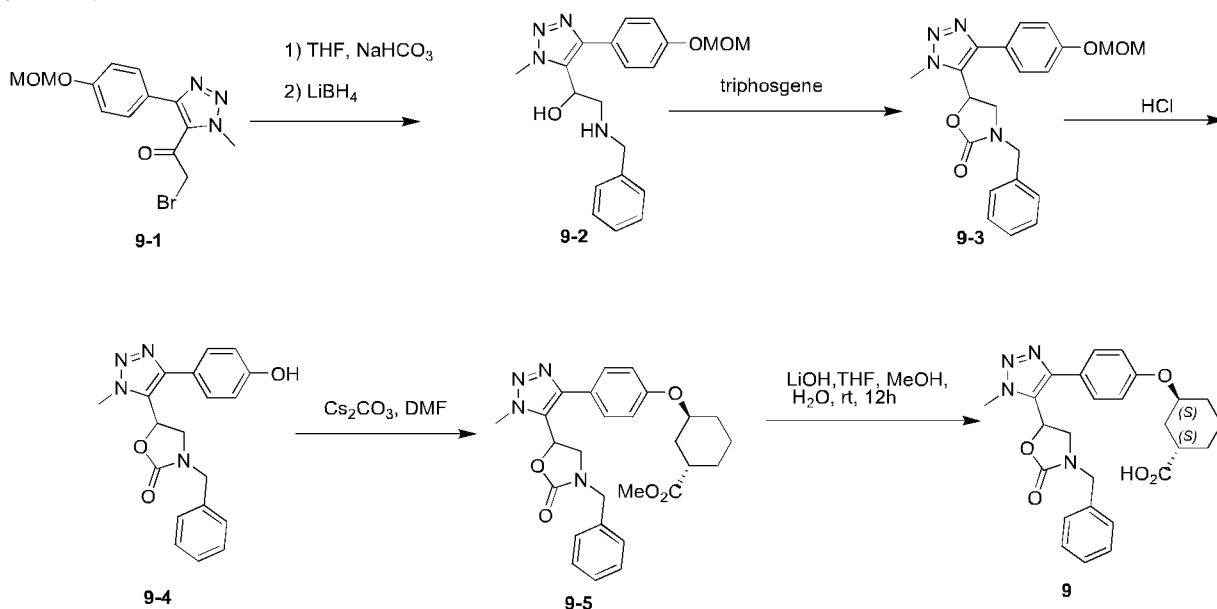
LC-MS [M-H]⁻: 505.8。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 26.3, 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.04 (m, 6H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 26.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (d, J = 45.6 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 36.7 Hz, 3H)。

实施例 8

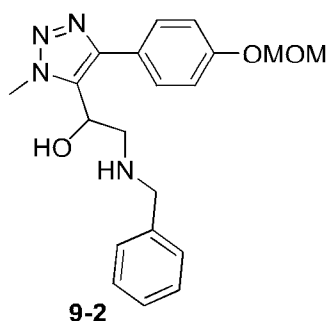


参照以下实施例 9 合成, LC-MS [M-H]⁻: 473.6。

实施例 9



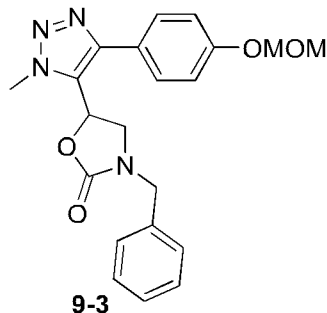
步骤 (1) 2-(苯甲基氨基)-1-(4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙烷-1-醇



将化合物 9-1 (190 mg, 0.56 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入饱和碳酸氢钠 (0.5

mL), 降温至 0°C, 加入苄胺 (73 mg, 0.67mmol), 在 0°C 反应 20min 后加入硼氢化锂 (36 mg, 1.68 mmol), 缓慢恢复至室温反应 1h。用水 (10mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (10 mL ×2), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH =20/1), 得到化合物 9-2, 黄色固体 (65mg, 收率 31%)。LC-MS $[M+H]^+$:369.2。

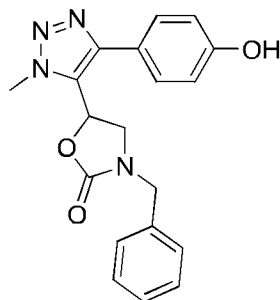
步骤 (2) 3-苯甲基-5-(4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噁唑烷-2-酮



9-3

将化合物 9-2 (65 mg, 0.177 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (91 mg, 0.7 mmol), 降温至 0°C, 滴加入三光气 (26 mg, 0.088 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液, 缓慢恢复至室温反应 1h。用饱和氯化铵 (10mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL ×2), 有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=50/1), 得到化合物 9-3, 黄色固体 (51 mg, 收率 74%)。LC-MS $[M+H]^+$:395.3。

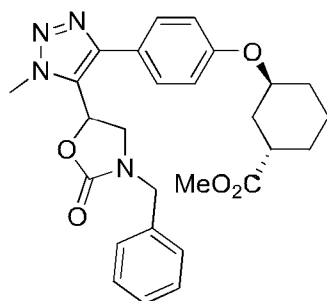
步骤 (3) 3-苯甲基-5-(4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噁唑烷-2-酮



9-4

将化合物 9-3 (51 mg, 0.13 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 9-4, 黄色固体 (35 mg, 收率 78%)。LC-MS $[M+H]^+$:351.2。

步骤 (4) (1S,3S)-3-(4-(5-(3-苯甲基-2-羰基噁唑烷-5-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯

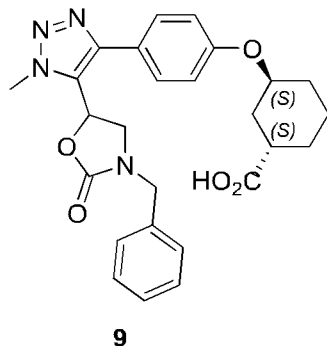


9-5

将化合物 9-4 (35 mg, 0.1 mmol), (1S,3R)-3-(甲氧羰基)环己烷-1-羧酸甲酯 (42 mg, 0.12 mmol) 和碳酸铯 (65 mg, 0.2 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 氮气保护下加热到 100°C 反

应 7h。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水洗涤 (10mL×2), 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 9-5, 黄色固体 (32 mg, 收率 65%)。LC-MS $[M+H]^+$: 491.2。

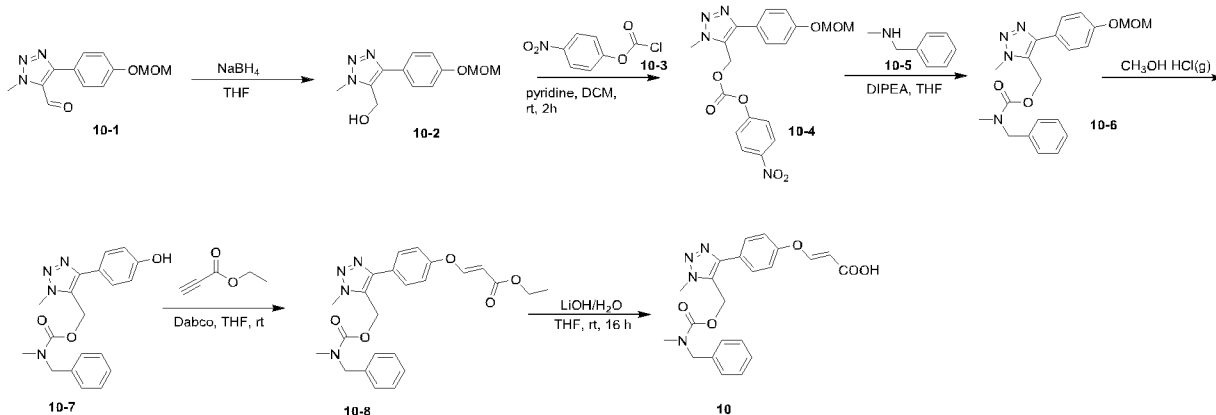
步骤 (5) (1S,3S)-3-(4-(5-(3-苯甲基-2-羰基噁唑烷-5-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸



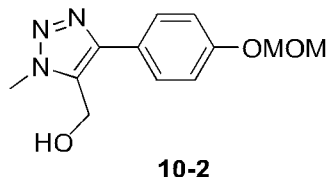
将化合物 9-5 (32 mg, 0.065 mmol) 溶于 THF (9 mL), 依次加入 MeOH (3 mL), H_2O (3 mL) 和氢氧化锂 (42 mg, 1.0 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物 9, 白色固体 (4.5 mg, 收率 15%)。

LC-MS $[M+H]^+$: 477.2。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 – 7.29 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.01 (dd, $J = 9.5, 8.4$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.81 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.3, 8.3$ Hz, 1H), 2.81-2.83 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 3H), 1.83 – 1.58 (m, 4H)。

实施例 10

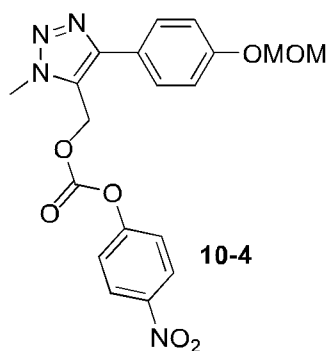


步骤 (1) (4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



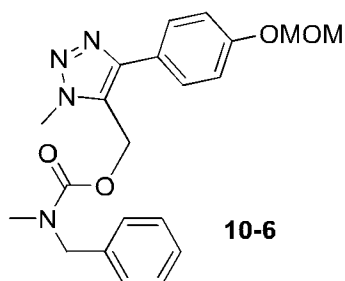
将化合物 10-1 (400 mg, 1.62 mmol) 溶解于四氢呋喃 (12mL) 中, 降温至 $0^\circ C$ 。加入硼氢化钠 (62 mg, 1.62 mmol), 然后室温搅拌 2 小时, 用水 (1mL) 淬灭, 旋干柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 1: 2), 得到化合物 10-2, 白色固体 (326 mg, 收率 81%)。LC-MS $[M-H]^+$: 250.1。

步骤 (2) (4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基 (4-硝基)碳酸二酯



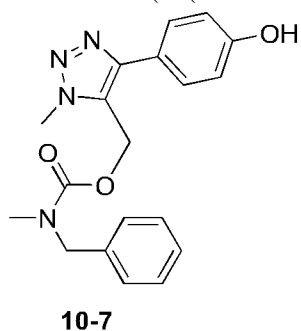
将化合物 10-2 (326 mg, 1.31 mmol) 和吡啶 (310mg, 3.92 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0°C 下将 4-硝基氯甲酸苯酯 (398mg, 1.97 mmol) 加至反应液中, 室温搅拌过夜。用二氯甲烷萃取 (20mL×2), 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 浓缩之后用柱层析分离 (湿法上样, 石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到化合物 10-4, 淡黄色固体 (380mg, 收率 70%)。LC-MS $[M+H]^+$: 415.2。

步骤 (3) (4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



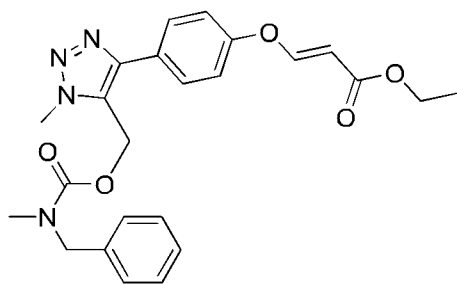
将化合物 10-4 (380 mg, 0.92mmol), N,N-二异丙基乙胺 (356 mg, 2.76mmol) 加入无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 室温下加入 N-甲基苄胺 (167 mg, 1.38mmol), 然后室温反应过夜, 用乙酸乙酯萃取 (30mL×2), 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 10-6, 无色油状液体 (300mg, 收率 82%)。LC-MS $[M+H]^+$: 397.2。

步骤 (4) (4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯



将化合物 10-6 (300 mg, 0.76 mmol) 溶于二氯甲烷 (8mL) 中, 室温下 (1mL) 甲醇盐酸气滴加到反应液中, 室温搅拌 2 小时, 浓缩得到化合物 10-7, 无色油状 (200 mg, 收率 75%)。LC-MS $[M+H]^+$: 353.2。

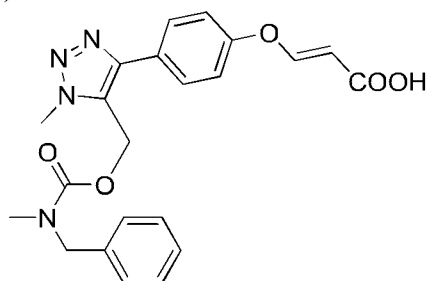
步骤 (5) 乙基 (E)-3-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)丙烯酸酯



10-8

将化合物 10-7 (70 mg, 0.20 mmol), 三乙稀二胺 (34 mg, 0.30 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后将丙炔酸乙酯 (39 mg, 0.40 mmol) 加到反应液中, 室温搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (EA/PE=1/1), 得到化合物 10-8, 无色油状液体 (55 mg, 收率 62%)。LC-MS $[M+H]^+$: 451.2。

步骤 (6) (E)-3-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)丙烯酸

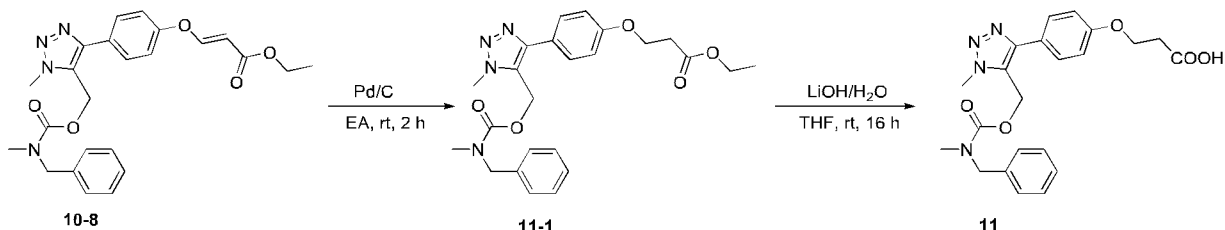


10

将化合物 10-8 (55 mg, 0.12 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 降温至 0°C, 滴加氢氧化钾水溶液 (0.15 mL, 3 mol/L) 室温搅拌过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸 (0.5 mL, 1 mol/L) 调 pH=3, 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 浓缩之后用反相制备色谱柱分离 (CH₃CN(0.1%FA)-H₂O(0.1%FA)), 得到化合物 10, 白色固体 (23 mg, 收率 45%)。

LC-MS $[M+H]^+$: 423.1. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.96–7.79 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 56.9, 31.0, 18.4 Hz, 7H), 5.58 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 24.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (d, J = 58.6 Hz, 3H), 2.88 (d, J = 55.3 Hz, 3H)。

实施例 11

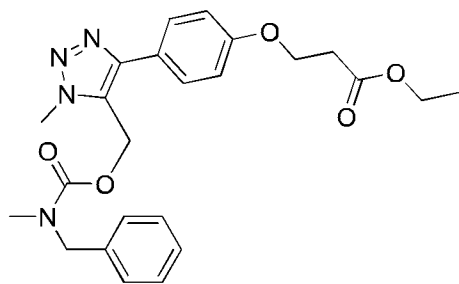


10-8

11-1

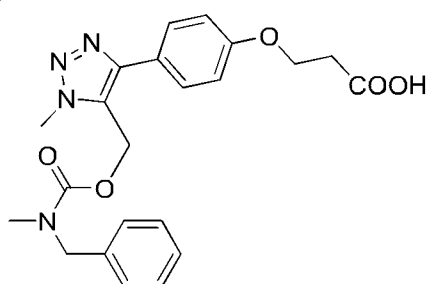
11

步骤 (1) 3-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)丙酸乙酯

**11-1**

将化合物 10-8 (200 mg, 0.44 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (8 mL) 中, 然后钯碳 (20 mg) 加到反应液中, 通入氢气, 室温搅拌 2 小时。过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 11-1, 无色油状 (190 mg, 收率 94%)。LC-MS $[M-H]^+$: 453.3。

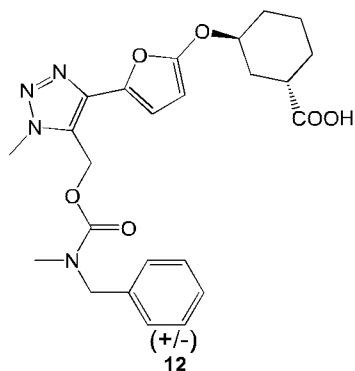
步骤 (2) 3-(4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)丙酸

**11**

将化合物 11-1 (190 mg, 0.42 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 降温至 0°C, 滴加氢氧化钾水溶液 (0.4 mL, 3 mol/L) 室温搅拌过夜, 减压浓缩, 用稀盐酸 (1.5 mL, 1 mol/L) 调 PH=3, 乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 浓缩之后用反相制备色谱柱分离 ($CH_3CN(0.1\%FA)-H_2O(0.1\%FA)$), 得到化合物 11, 白色固体 (42 mg, 收率 23%)。

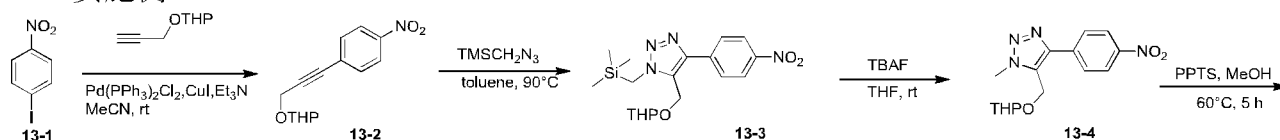
LC-MS $[M+H]^+$: 425.2。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 – 7.53 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 16.7$ Hz, 4H), 7.16 – 6.92 (m, 3H), 5.40 (d, $J = 22.2$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 61.5$ Hz, 3H), 2.84 (dd, $J = 36.3, 30.5$ Hz, 5H)。

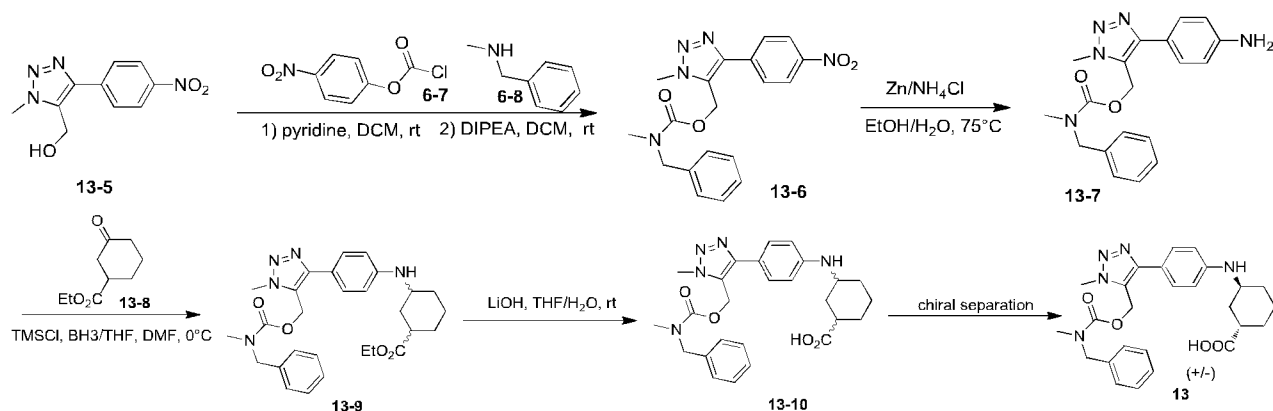
实施例 12



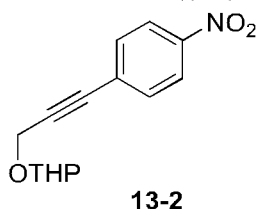
参照以下实施例 13 合成, LC-MS $[M+H]^+$: 469.4。

实施例 13



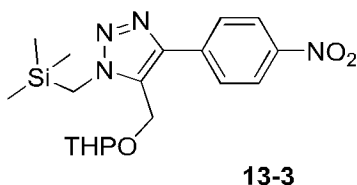


步骤 (1) 2-((3-(4-硝基苯基)丙-2-炔-1-基)氧代)四氢-2H-吡喃



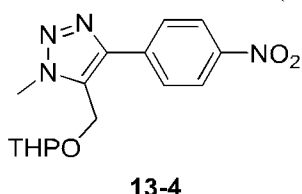
将 1-碘-4-硝基苯 (5 g, 20 mmol) 和 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃 (4.2 g, 30 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入双三苯基膦二氯化钯 (702 g, 1 mmol), 三乙胺 (4.2 g, 60 mmol) 和碘化亚铜 (191 mg, 1 mmol), 在室温下反应过夜。反应结束将反应液过滤, 浓缩, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗一次后, 用无水硫酸钠干燥, 干燥后将有机相过滤并旋干, 用柱层析分离 (PE/EA=20/1) 纯化得到化合物 13-2, 黄色油状液体 (3.6 g, 产率 68%)。MS $[M+H]^+$ =262.4。

步骤 (2) 4-(4-硝基苯基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)甲基)-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑



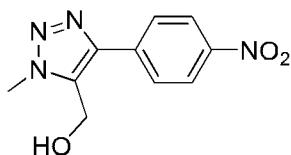
将化合物 13-2 (3.1 g, 11.865 mmol) 和三甲基硅基叠氮甲烷 (4.6 g, 36.595 mmol) 溶于无水甲苯 (50 mL), 在 90°C 反应 4 天后, 浓缩出去甲苯, 加入水 (60 mL), 用乙酸乙酯萃取 (40 mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 将有机相过滤并旋干, 得到的粗品用柱层析分离 (PE/EA=40/1), 得到化合物 13-3, 白色固体 (1 g, 收率 21%)。MS $[M+H]^+$ =390.8。

步骤 (3) 1-甲基-4-(4-硝基苯基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧代)甲基)-1H-1,2,3-三唑



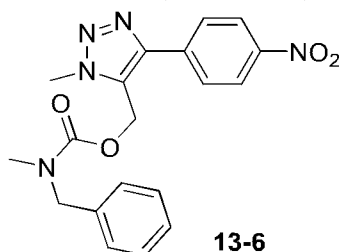
将化合物 13-3 (960 mg, 2.4583 mmol) 加入无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入四丁基氟化氢 (2.5 mL, 1M), 室温搅拌 1h, 将反应液用水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=3/1), 得到化合物 13-4, 黄色固体 (530 mg, 收率 67%)。LC-MS $[M+H]^+$: 318.8。

步骤 (4) (1-甲基-4-(4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇

**13-5**

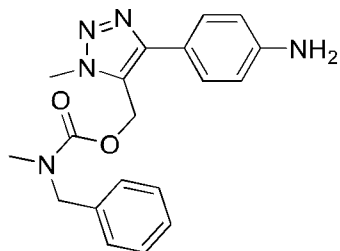
将化合物 13-4 (500 mg, 1.57 mmol) 和对甲苯磺酸吡啶 (395 mg, 1.57 mmol) 溶于无水甲醇 (10 mL) 中, 60°C 搅拌过夜。浓缩除去甲醇, 用水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。将有机相合并, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用柱层析分离 (PE/EA=10/1~3/1), 得到化合物 13-5, 黄色油状液体 (300 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 234.8。

步骤 (5) (1-甲基-4-(4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯

**13-6**

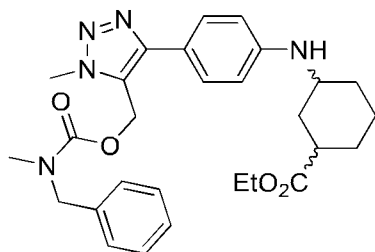
氮气保护下, 将化合物 13-5 (290 mg, 1.2382 mmol) 和吡啶 (489 mg, 6.1910 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 降温至 0°C, 加入 4-硝基-氯甲酸苯酯 (345 mg, 1.7146 mmol), 然后升至室温搅拌 2h。向其中加入 N-甲基苄胺 (900 mg, 7.4292 mmol) 和二异丙基乙胺 (320 mg, 2.4764 mmol), 室温搅拌过夜。用饱和食盐水洗涤反应液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用薄层板分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 13-6, 黄色油状液体 (208 mg, 收率 44%)。LC-MS $[M+H]^+$: 382.8。

步骤 (6) (4-(4-氨基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基苯甲基(甲基)氨基甲酸酯

**13-7**

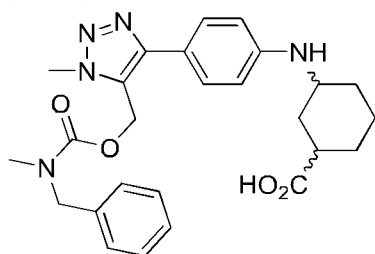
将化合物 13-6 (180 mg, 0.472 mmol) 溶于乙醇 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入锌粉 (309 mg, 4.72 mmol) 和氯化铵 (76 mg, 1.416 mmol), 回流搅拌 6h。降至室温, 用水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离 (PE/EA=2/1~1/1), 得到化合物 13-7, 黄色固体 (140 mg, 收率 84%)。LC-MS $[M+H]^+$: 352.8。

步骤 (7) 3-((4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)环己羧酸乙酯

**13-9**

向无水 DMF (5mL) 中加入化合物 13-7 (110 mg, 0.313 mmol), 三甲基氯硅烷 (85 mg, 0.7825 mmol) 和乙基 3-羰基环己羧酸酯 (59 mg, 0.344 mmol), 氮气保护下, 降温至 0°C, 缓慢加入硼烷四氢呋喃溶液 (0.3 mL, 1M), 在 0°C 下反应 1h, 用 15mL 饱和碳酸钠水溶液淬灭反应, 搅拌 10 分钟, 用乙酸乙酯萃取 (10mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用薄层板 (PE/EA=1/1) 分离。得到化合物 13-9, 黄色油状液体 (100 mg, 收率 63%)。LC-MS $[M-H]^+$: 506.9。

步骤 (8) (+/-)-3-((4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)环己羧酸

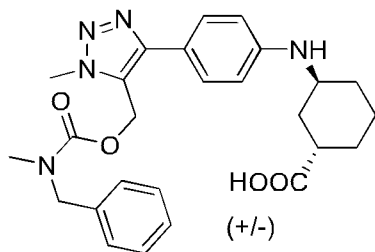


13-10

将化合物 13-9 (100 mg, 0.1978 mmol) 和氢氧化锂 (25 mg, 0.5934 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3mL) 中, 在室温下反应 10h, 浓缩之后用 1N 稀盐酸调至 pH=3, 用乙酸乙酯萃取 (10mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用制备 HPLC 分离。得到化合物 13-10, 白色固体 (80 mg, 收率 70%)。LC-MS $[M-H]^+$: 476.7。

步骤 (9)

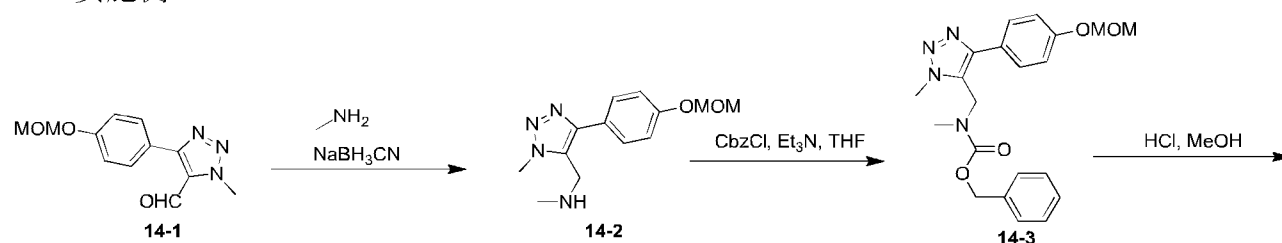
将 3-((4-(5-(((苯甲基(甲基)氨基甲酰)氧代)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)氨基)环己羧酸用手性制备分离得到 50.1mg 的化合物 13。

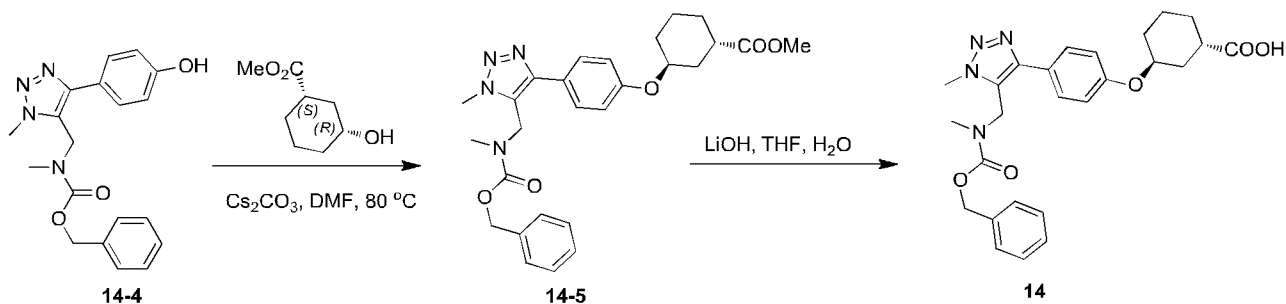


13

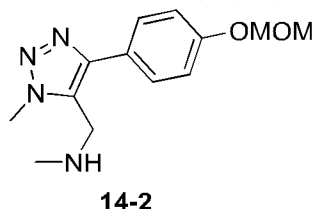
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, $J = 26.4, 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 15.7, 7.0$ Hz, 3H), 7.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 23.9, 7.8$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J = 22.1$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J = 29.8$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 66.0$ Hz, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.92 (d, $J = 55.8$ Hz, 3H), 2.49 (dd, $J = 25.8, 13.7$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H), 1.45 (dd, $J = 20.3, 11.5$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)。

实施例 14



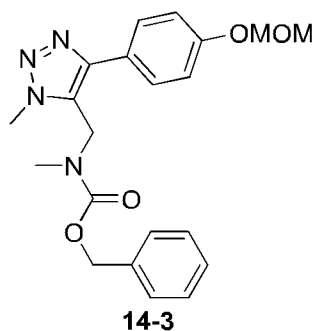


步骤 (1) 1-(4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-N-甲基甲胺



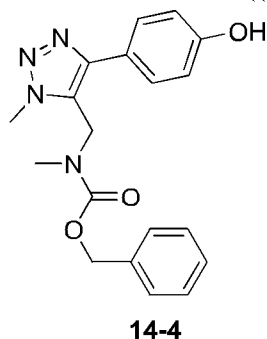
将 4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛和甲胺的乙醇溶液 (100 mg) 溶解于甲醇 (10mL) 中, 室温搅拌 2h, 然后加入氰基硼氰化钠, 加入饱和碳酸氢钠 (48 mg, 0.75 mmol) 室温反应 10h。反应液浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH =40/1), 得到化合物 14-2, 黄色固体 (120mg, 收率 90%)。LC-MS $[M+H]^+$:263.6。

步骤 (2) 苯甲基 ((4-(4-(甲氧基甲氧基) 苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-唑-5-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯



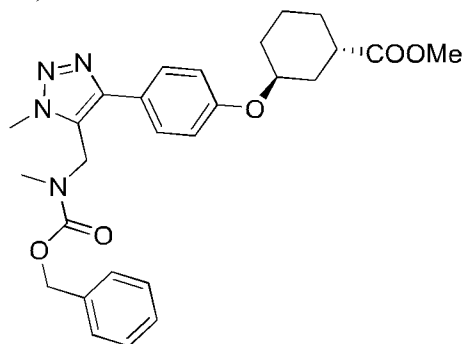
将化合物 14-2 (120 mg, 0.46 mmol) 和二异丙基乙基胺 (89 mg, 0.69 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入氯甲酸苄酯 (86 mg, 0.5mmol), 加热到回流反应 16h。反应液浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH =30/1), 得到化合物 14-3, 黄色固体 (160mg, 收率 95%)。LC-MS $[M+H]^+$:397.2。

步骤 (3) 苯甲基((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯



将化合物 14-3 (160mg, 0.45mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 14-4, 黄色固体 (140 mg, 收率 87%)。LC-MS $[M+H]^+$:353.3。

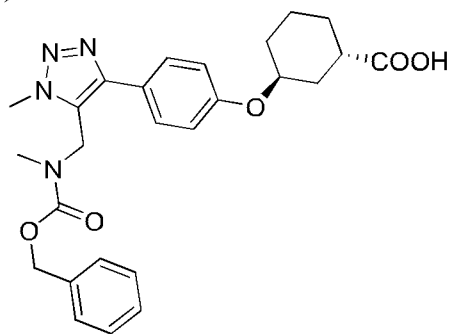
步骤 (4) (1S,3S)-3-(4-(5-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯



14-5

将化合物 14-4 (110 mg, 0.31 mmol), (1S,3R)-3-(甲苯磺酰氧代)环己烷-1-羧酸甲酯 (198 mg, 1.25 mmol), DTAD (288 mg, 1.25 mmol) 和 PPh_3 (328 mg, 1.25 mmol) 溶于 THF (15 mL), 氮气保护下室温搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=5/1), 得到化合物 14-5, 黄色固体 (260 mg)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521.5。

步骤 (5) (1S,3S)-3-(4-(5-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

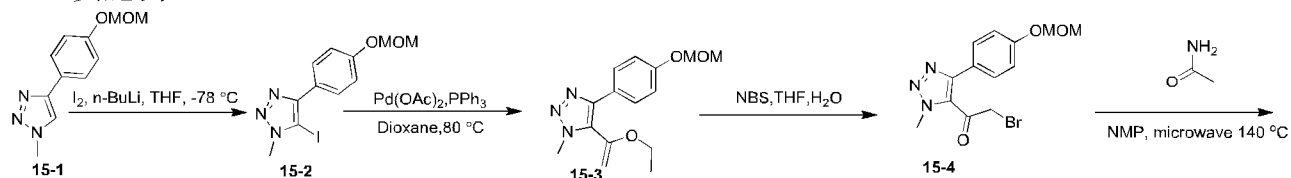


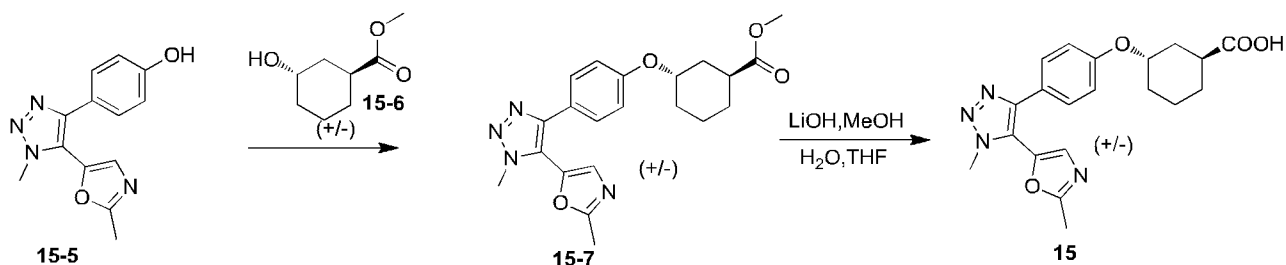
14

将化合物 14-5 (260 mg 粗品), 溶于 THF (9 mL), 依次加入 MeOH (3 mL), H_2O (3 mL) 和氢氧化锂 (42 mg, 1.0 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物 14, 白色固体 (20 mg)。

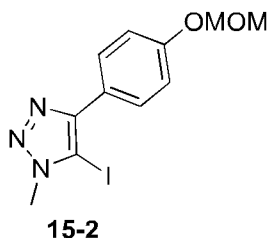
LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.4。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 3H), 1.82 – 1.53 (m, 4H)。

实施例 15



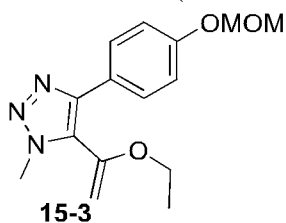


步骤 (1) 5-碘-4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑



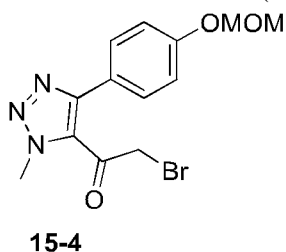
将化合物 15-1 (2 g, 9.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (25 mL), 降到 -78 °C 在氮气保护下加入正丁基锂 (2.4 N, 5.7 mL, 13.7 mmol), 在该温度下搅拌 10 分钟后, 加入碘 (3.5 g, 13.7 mmol)。该温度下搅拌过夜。加水 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取后, 用饱和氯化钠溶液 (20 mL×2) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到化合物 15-2, 白色固体 (1.3 g, 41.41%)。LC-MS $[M+H]^+$: 346.8。

步骤 (2) 5-(1-乙氧基乙烯基)-4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑



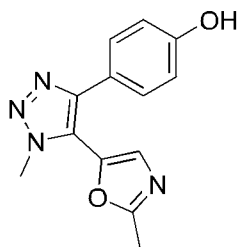
将化合物 15-2 (1.3 g, 3.76 mmol), 三丁基(1-乙氧基乙烯)锡 (1.5 g, 4.14 mmol), 醋酸钯 (42 mg, 0.19 mmol), 三苯基膦 (197 mg, 0.75 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25 mL), 80 °C 搅拌过夜, 加水 (30 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 15-3, 白色固体 (1 g, 收率为 83.57%)。LC-MS $[M+H]^+$: 290.9。

步骤 (3) 2-溴-1-(4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)乙烷-1-酮



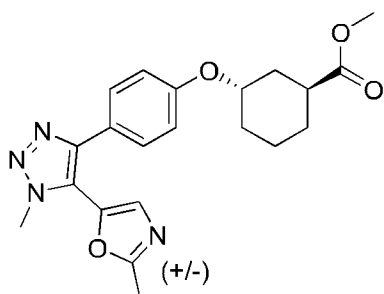
在氮气保护下将化合物 15-3 (1g, 3.46 mmol), N-溴代丁二酰亚胺 (677 mg, 3.81 mmol), 溶于四氢呋喃 (25 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂, 室温搅拌 1 小时, 用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 粗品用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 15-4, 棕色固体产物 (480 mg, 收率 47.31%)。LC-MS $[M+H]^+$: 339.6、341.6。

步骤 (4) 4-(1-甲基-5-(2-甲基噁唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚

**15-5**

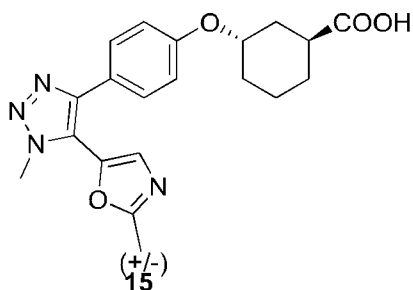
将化合物 15-4 (230 mg, 0.68 mmol) 和乙酰胺 (828 mg, 14.02 mmol) 加入微波管, 160℃微波加热 30 分钟, 冷却至室温后加水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取后, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=2:1), 得到化合物 15-5, 棕色固体产物 (130 mg, 收率 74.68%)。LC-MS $[M+H]^+$: 257.9。

步骤 (5) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(1-甲基-5-(2-甲基噁唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯

**15-7**

将化合物 15-5 (100 mg, 0.51 mmol), (3S)-3-羟基环己烷-1-羧酸甲酯 (320 mg, 2.03 mmol), DTAD (466 mg, 2.03 mmol) 和三苯基膦 (532 mg, 2.03 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 室温搅拌过夜, 加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取后, 用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 15-7, 白色固体 (178 mg, 88.14%)。LC-MS $[M+H]^+$: 397.8。

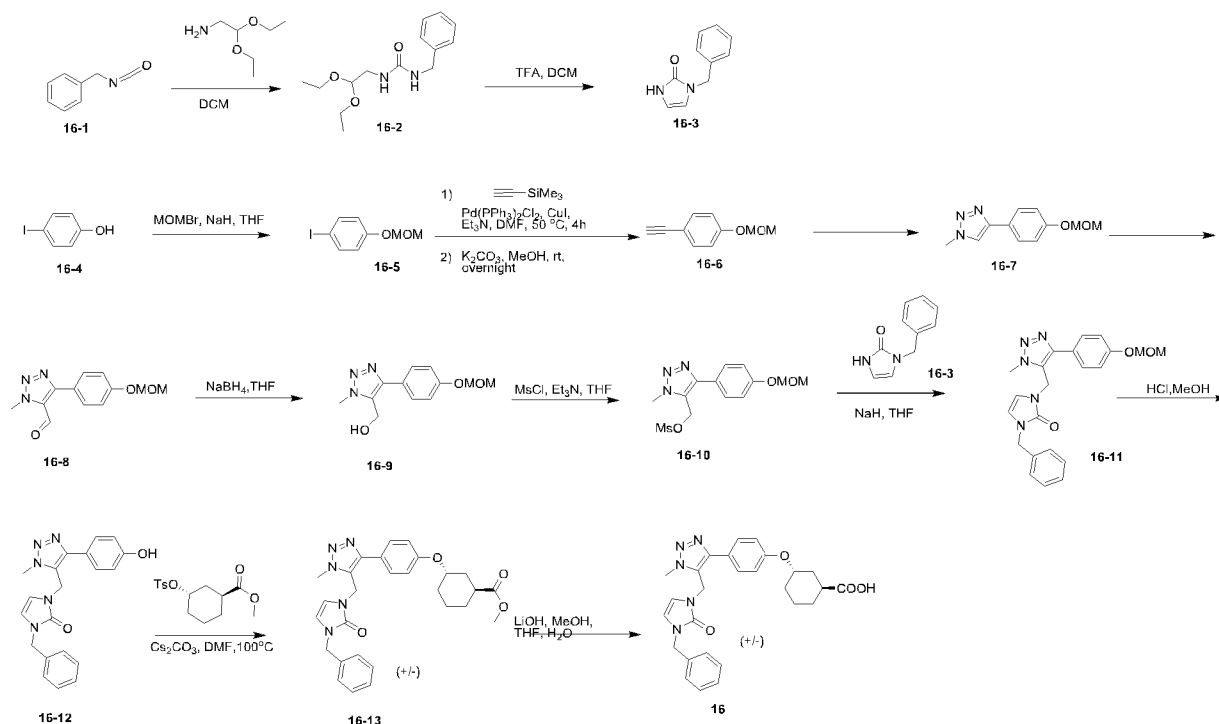
步骤 (7) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(1-甲基-5-(2-甲基噁唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸



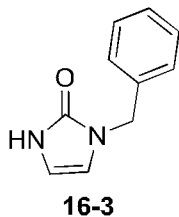
将化合物 15-7 (178 mg, 0.45 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL), 甲醇 (1 mL), 水 (1 mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化锂的水溶液, 室温搅拌过夜, 加水 (10 mL) 淬灭, 旋干有机溶剂后用稀盐酸 (1N) 调酸碱度到 pH 2-3, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取后, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=1:1), 制备冻干后得到化合物 15, 白色固体 (10 mg, 36.95%)。LC-MS $[M+H]^+$: 383.7。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.82-2.77 (m, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, $J = 10.4$ Hz, 3H), 1.81-1.74 (m, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.69-1.59 (m, 3H)。

实施例 16

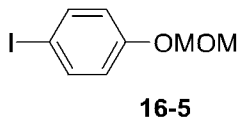


步骤 (1) 1-苯甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮



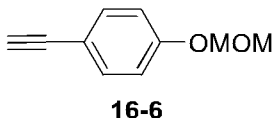
将(异氰酸基甲基)苯 (2.0g, 15 mmol) 和 2,2-二乙氧基乙烷-1-胺 (2.0g, 15mmol) 溶解于二氯甲烷 (20mL) 中, 室温反应 3h 后, 三氟乙酸 (2mL) 滴加进反应液中, 再在室温下反应 3h, 用水 (20mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (25mL $\times$ 3), 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到化合物 16-3, 白色固体 (180mg, 收率为 57.7%)。LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 349.4。

步骤 (2) 1-碘-4-(甲氧基甲氧基)苯



将对碘苯酚 (30.0g, 136.4mmol) 溶解于四氢呋喃 (300mL) 中, 降温至 0°C 后, 氢化钠 (9.8g, 163.6mmol) 分批加入至反应液中, 维持此温度, 反应 20 分钟, 溴甲基甲氧基醚 (17.8g, 143.2mmol) 滴加至反应液中, 反应 2h, 用氯化铵溶液 (200ml) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (250mL $\times$ 3), 合并有机相用饱和食盐水 (200mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 16-5, 黄色油状液体 (30.0g)。

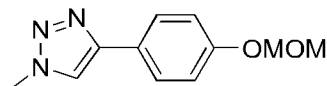
步骤 (3) 1-乙炔基-4-(甲氧基甲氧基)苯



将化合物 16-5 (30g, 113.7mmol), 三甲基硅乙炔 (13.4g, 136.3mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.5g, 3.5mmol), 碘化亚铜 (1.3g, 6.8mmol), 三乙胺 (45.8g, 544.7mmol) 溶解于 DMF (30mL) 中, 50°C 反应 4h 后, 用水 (30mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (45mL $\times$ 3), 合并有

机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体溶于甲醇 (30mL) 中, 加入碳酸钾 (24.4g, 176.7mmol), 室温过夜, 用水 (30mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (45mL×3), 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到化合物 16-6, 白色固体 (15g), 两步收率为 81.1%。

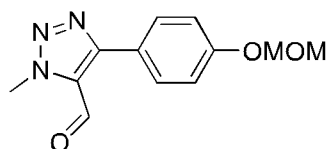
步骤 (4) 4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑



16-7

将化合物 16-6 (15.0g, 92.2mmol), 叠氮钠 (18g, 276.8mmol), 碘甲烷 (39g, 267.8mmol), 五水硫酸铜 (4.7g, 18.8mmol), 维生素 C 钠 (7.3g, 36.8mmol), 碳酸钾 (46.5g, 461.25mmol) 溶于水和叔丁醇 (1/1, 40mL) 中, 室温反应 24h, 用水 (40mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (45mL×3), 合并有机相用饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得到化合物 16-7, 白色固体 (25.0g, 收率为 83.3%)。LC-MS $[M+H]^+$: 220.6。

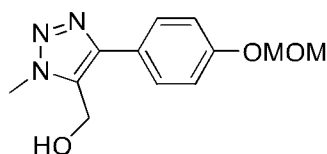
步骤 (5) 4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛



16-8

将化合物 16-7 (25.0g, 114mmol) 溶解于四氢呋喃 (40mL) 中, 降温至 -78°C, 缓慢滴加正丁基锂 (71.3mL, 171mmol), 此温度反应 1h, 加入 DMF (12.5g, 171mmol) 至反应液中, 再反应 2h, 用水 (40mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (45mL×3), 合并有机相用饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=3/1), 得到化合物 16-8, 白色固体 (20.0g, 收率为 71.4%)。LC-MS $[M+H]^+$: 248.2。

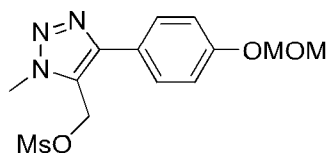
步骤 (6) (4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



16-9

将化合物 16-8 (2.0g, 8.1mmol) 和硼氢化钠 (367mg, 9.7mmol) 溶解于四氢呋喃 (20mL) 中, 室温反应过夜, 用水 (20mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (DCM/MeOH=30/1), 得到化合物 16-9, 黄色油状液体 (2.0g)。LC-MS $[M+H]^+$: 250.4。

步骤 (7) (4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基甲磺酸酯

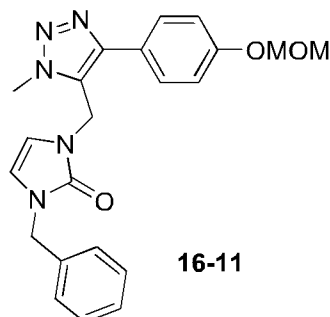


16-10

将化合物 16-9 (2.0g, 8.0 mmol)、三乙胺 (2.4g, 24mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 降温至 0°C, 甲基磺酰氯 (2.7g, 24mmol) 滴加至反应液中, 升温至室温, 室温下过夜, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (30mL×3), 合并有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸

钠干燥，浓缩之后得到化合物 16-10，黄色油状液体（2.0g）。LC-MS $[M+H]^+$: 328.4。

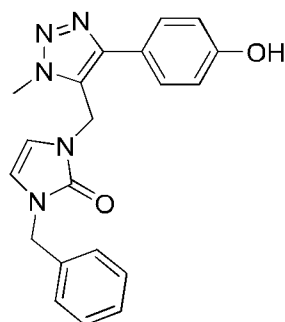
步骤（8） 1-苯甲基-3-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮



16-11

将化合物 16-10 (500mg, 1.53mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中，降温至 0°C，氢化钠 (180mg, 4.6mmol) 缓慢加入至体系中，维持此温度，反应 20 分钟，1-苯甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮 (320mg, 1.84mmol) 加入至体系中，升温至室温，室温过夜，用水淬灭，用乙酸乙酯萃取 (15mL×3)，饱和食盐水 (15 mL) 洗涤有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后得到化合物 16-11，黄色油状液体 (500mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 406.4。

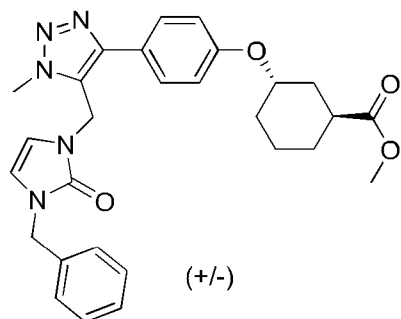
步骤（9） 1-苯甲基-3-((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮



16-12

将化合物 16-11 (500 mg, 1.2 mmol) 溶于盐酸的甲醇溶液 (5 mL)，室温搅拌 2h，浓缩后经柱层析分离 (PE/MA=4/1)，得到化合物 16-12，白色固体 (150 mg, 收率 34.6%)。

步骤（10） (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((3-苯甲基-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯



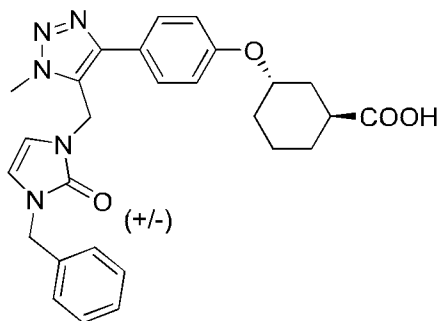
(+/-)

16-13

将化合物 16-12 (150mg, 0.42mmol), (1S,3S)-3-(甲氧羰基)环己烷-1-羧酸甲酯 (262mg, 0.84mmol)，碳酸铯 (273mg, 0.84mmol) 溶于无水 DMF (5mL) 中，升温至 100°C，氮气条件下反应 3h，用水淬灭，用乙酸乙酯萃取 (15mL×3)，饱和食盐水 (15 mL) 洗涤有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1)，得到化合物 16-13，黄色油

状液体 (55mg, 收率 26.2%)。LC-MS $[M+H]^+$: 502.2。

步骤 (11) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((3-苯甲基-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

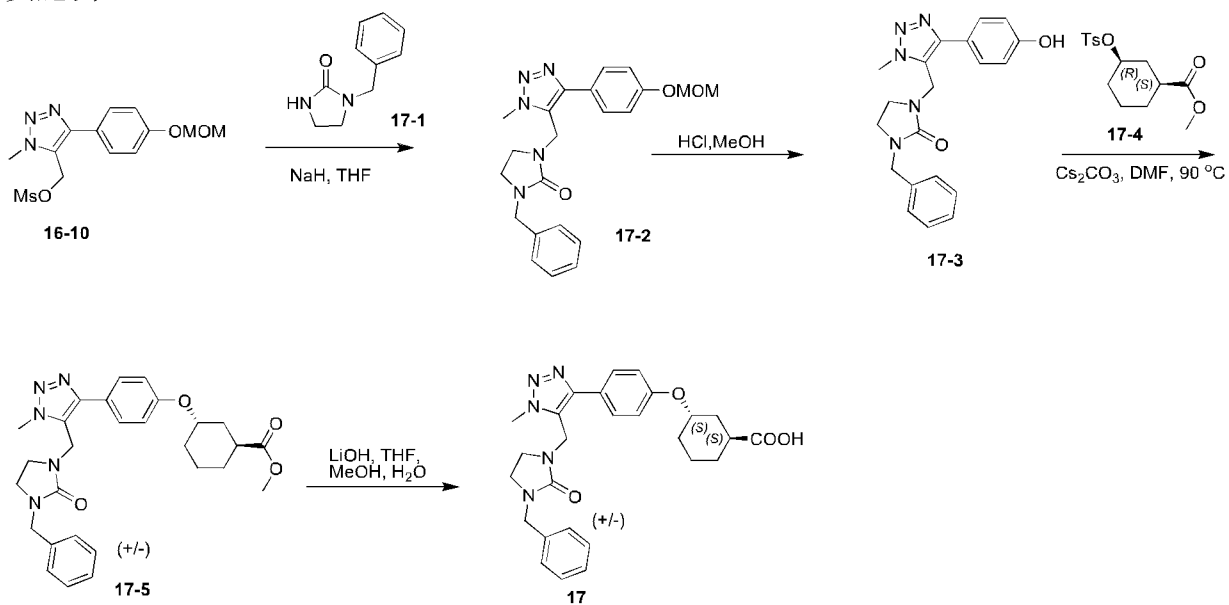


16

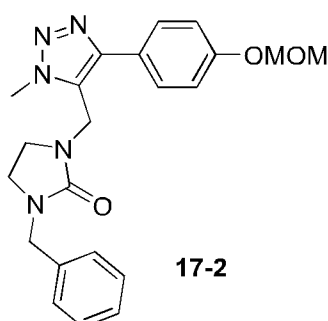
将化合物 16-13 (55 mg, 0.1 mmol) 和氢氧化锂 (21mg, 0.5mmol) 溶于 THF (3 mL), MeOH (1 mL), H₂O (1 mL), 室温搅拌过夜, 加水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取后, 用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 浓缩后经柱层析分离 (DCM/MeOH=40/1), 制备冻干后得到化合物 16, 白色固体 (10 mg, 27.8%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55-7.51 (m, 2H), 7.37 -7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 6.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 4H).

实施例 17



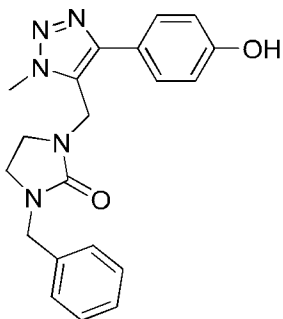
步骤 (1) 1-苯甲基-3-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)咪唑烷-2-酮



17-2

将化合物 16-10 (200mg, 0.61mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 降温至 0°C, 氢化钠 (73mg, 1.83mmol) 缓慢加入至体系中, 维持此温度, 反应 20 分钟, 1-苯甲基咪唑烷-2-酮 (128mg, 0.73mmol) 加入至体系中, 升温至室温, 室温过夜, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到化合物 17-2, 黄色油状液体 (200mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 408.2。

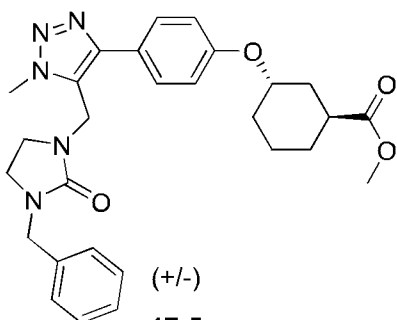
步骤 (2) 1-苯甲基-3-((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)咪唑烷-2-酮



17-3

将化合物 17-2 (200 mg, 0.49 mmol) 溶于盐酸的甲醇溶液 (5 mL), 室温搅拌 2h, 浓缩后经柱层析分离 (PE/MA=4/1), 得到化合物 17-3, 白色固体 (100 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 364.2。

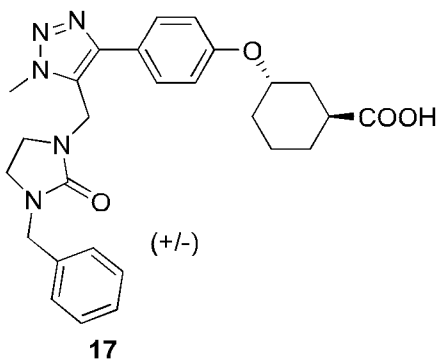
步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((3-苯甲基-2-羰基咪唑烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯



17-5

将化合物 17-3 (100mg, 0.28mmol), (1S,3R)-3-(甲氧羰基)环己烷-1-羧酸甲酯 (175mg, 0.56mmol), 碳酸铯 (273mg, 0.84mmol) 溶于无水 DMF (5mL) 中, 升温至 90°C, 氮气条件下反应 3h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 17-5, 黄色油状液体 (100mg, 收率 70.9%)。LC-MS $[M+H]^+$: 504.2。

步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((3-苯甲基-2-羰基咪唑烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

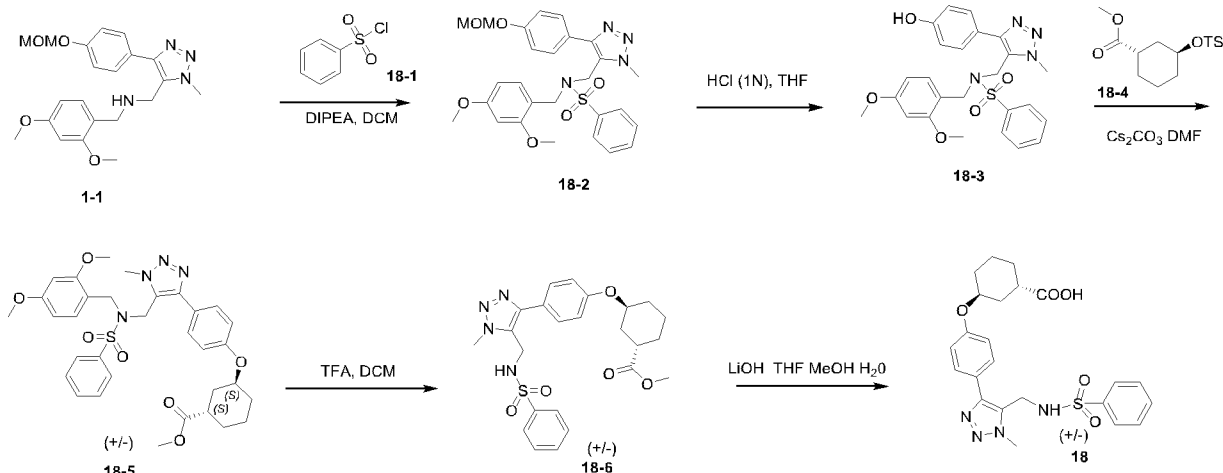


17

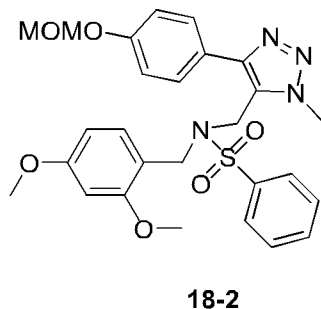
将化合物 17-5 (100 mg, 0.19 mmol) 和氢氧化锂 (40mg, 0.95mmol) 溶于 THF (3 mL), MeOH (1 mL), H₂O (1 mL), 室温搅拌过夜, 加水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取后, 用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 浓缩后经柱层析分离 (DCM/MeOH=40/1), 制备冻干后得到化合物 17, 白色固体 (20 mg, 收率 27.8%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 4.73 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 4H), 2.83 – 2.76 (m, J = 9.8 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 3H), 1.80 – 1.58 (m, 4H).

实施例 18

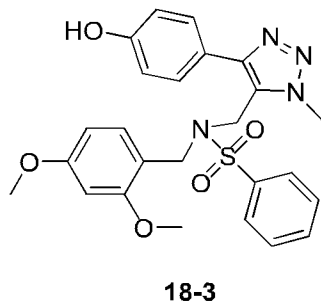


步骤 (1) N-(2,4-二甲氧苄基)-N-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)苯磺酰胺



化合物 1-1 (324mg, 0.814 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (210mg, 1.63mmol) 溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, 苯磺酰氯 (172mg, 0.98 mmol) 加入反应液中, 室温搅拌过夜。用水 (15mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (15mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩之后用柱层析分离 (DCM/CH₃OH=25/1), 得到化合物 18-2, 无色油状液体 (370mg, 收率 85%)。LC-MS [M+H]⁺:539.2。

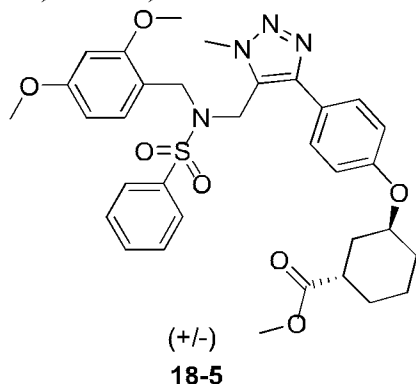
步骤 (2) N-(2,4-二甲氧苄基)-N-((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)苯磺酰胺



将化合物 18-2 (370mg, 0.69 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 将 HCl (5 mL, 1N) 加到反应体系, 室温搅拌过夜。用 H₂O (20mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (15 mL×2), 合并有

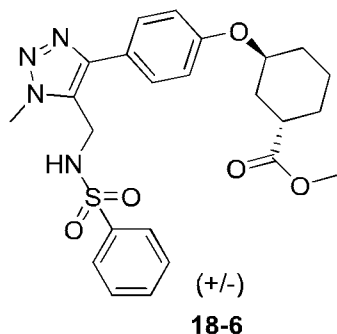
机相，用饱和食盐水（15mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩之后用柱层析分离（DCM/CH₃OH=100/1），得到化合物 18-3，无色油状液体（277mg，收率 81%）。LC-MS [M+H]⁺:495.1。

步骤（3）(+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((N-(2,4-二甲氧苄基)苯磺酰氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯



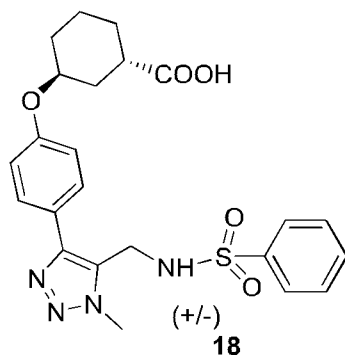
化合物 18-3（277mg，0.56mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（10mL），甲基 (1S,3S)-3-(甲磺酰氧代)环己烷-1-羧酸酯（300mg，1.1mmol），碳酸铯（454mg，1.4mmol）加入反应体系，升温至 100 °C 搅拌过夜。恢复至室温，用水（50mL）淬灭，乙酸乙酯萃取（20 mL×2），合并有机相，用饱和食盐水（20mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后用柱层析分离（DCM/CH₃OH=100/1），得到化合物 18-5，无色油状液体（210mg，收率 59%）。LC-MS [M+H]⁺: 635.4。

步骤（4）(+/-)-(1S,3S)-3-(4-(1-甲基-5-(苯磺酰氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯



化合物 18-5（210mg，0.3 mmol）溶于二氯甲烷（5mL），滴入三氟乙酸（5mL），室温搅拌过夜。减压浓缩后，用 H₂O (20mL) 稀释，二氯甲烷萃取（15 mL×2），有机相用饱和食盐水（15mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后用柱层析分离（DCM/CH₃OH=100/1），得到化合物 18-6，白色固体（140mg，收率 93%）。LC-MS [M+H]⁺: 485.2。

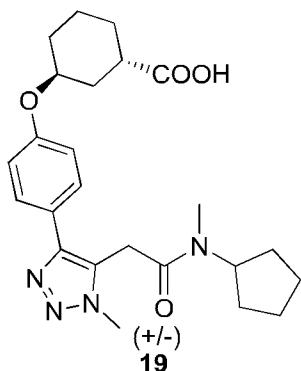
步骤（5）(+/-)-1S,3S)-3-(4-(1-甲基-5-(苯磺酰氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸



化合物 18-6 (140mg, 0.29 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) / 甲醇 (1 mL) / 水 (1mL), 加入氢氧化锂水合物 (42mg, 0.87mmol), 室温搅拌 5h。将反应液浓缩, 用 H₂O (10mL) 稀释, 用稀盐酸 (1N) 调节 pH 值到 2~3, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用反相制备色谱纯化, 冻干, 得到化合物 18, 白色固体 (52mg, 收率 38%)。

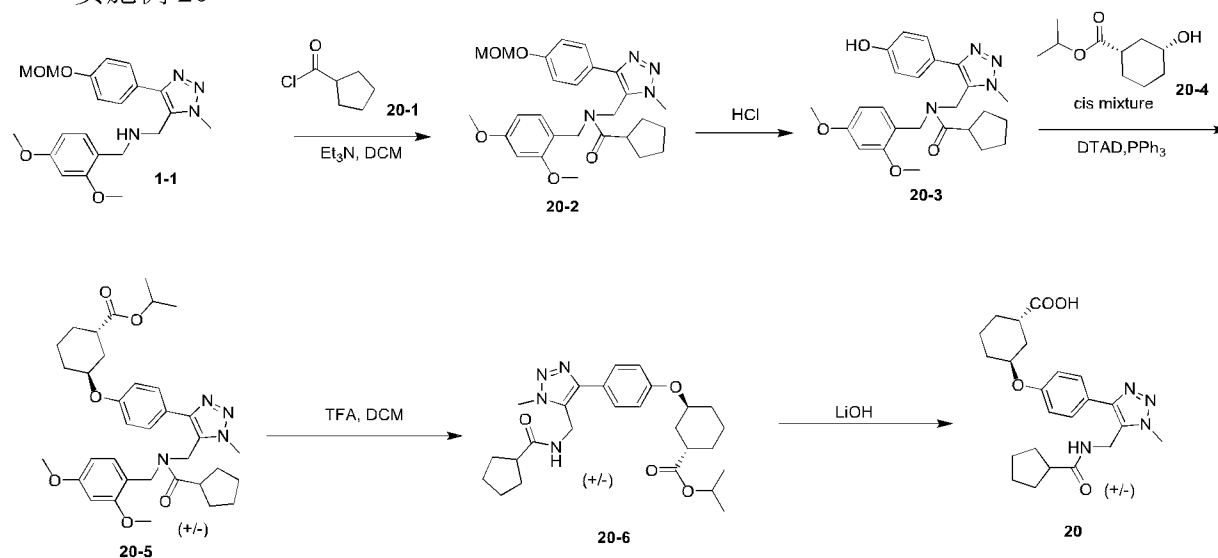
LC-MS $[M+H]^+$: 471.4。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H) 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.75 – 4.70 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.82 – 2.78 (m, 1H) 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.92 (m, 3H), 1.80 – 1.63 (m, 4H)。

实施例 19

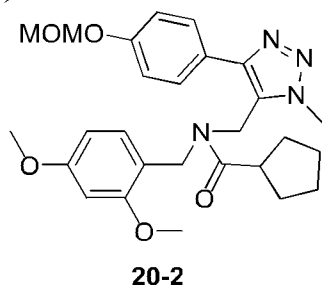


参照以下实施例 20 合成, LC-MS $[M+H]^+$: 441.2。

实施例 20



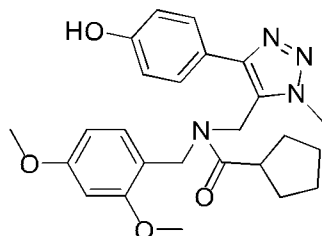
步骤 (1) N-(2,4-二甲氧苄基)-N-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)环戊甲酰胺



将化合物 1-1 (320 mg, 0.806 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20mL) 中, 加入三乙胺 (165 mg, 1.63 mmol), 降温至 0°C, 加入氯化环戊羰基 (127mg, 0.96 mmol), 缓慢恢复至室温反应

16h。用水 (10mL) 淬灭反应, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH = 30/1), 得到化合物 20-2, 黄色固体 (300mg, 收率 75%)。LC-MS $[M+H]^+$: 495.4。

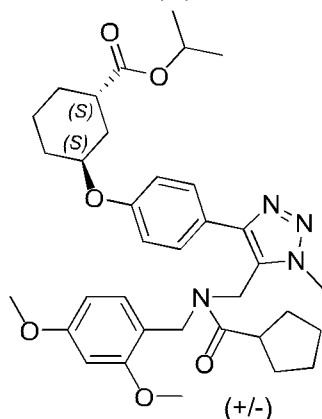
步骤 (2) N-(2,4-二甲氧苄基)-N-((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)环戊甲酰胺



20-3

将化合物 20-2 (300 mg, 0.605 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 20-3, 黄色固体 (130 mg, 收率 48%)。LC-MS $[M+H]^+$: 451.2。

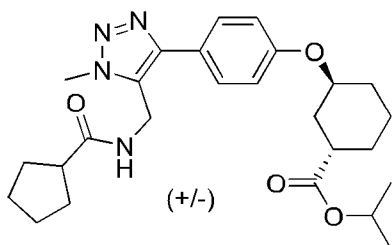
步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((N-(2,4-二甲氧苄基)环戊碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯



20-5

将化合物 20-3 (130 mg, 0.29 mmol), (+/-)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (219 mg, 1.15mmol), DTAD (265 mg, 1.15 mmol) 和 PPh_3 (301 mg, 1.15 mmol) 溶于 THF (10 mL), 氮气保护下 60°C 搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=50/1), 得到化合物 20-5, 黄色固体 (370 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 619.4。

步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(环戊碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯

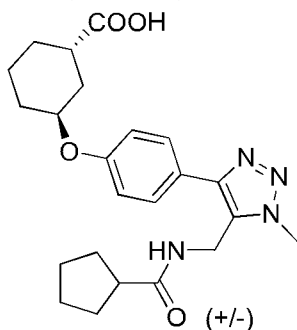


20-6

将化合物 20-5 (370 mg 粗品) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入三氟乙酸 (10 mL), 室温搅拌过夜。将反应液浓缩, 残余物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠 (20mL) 洗涤, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=30/1),

得到化合物 20-6，黄色固体（220 mg）。LC-MS $[M+H]^+$:469.2。

步骤（5）(+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(环戊碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

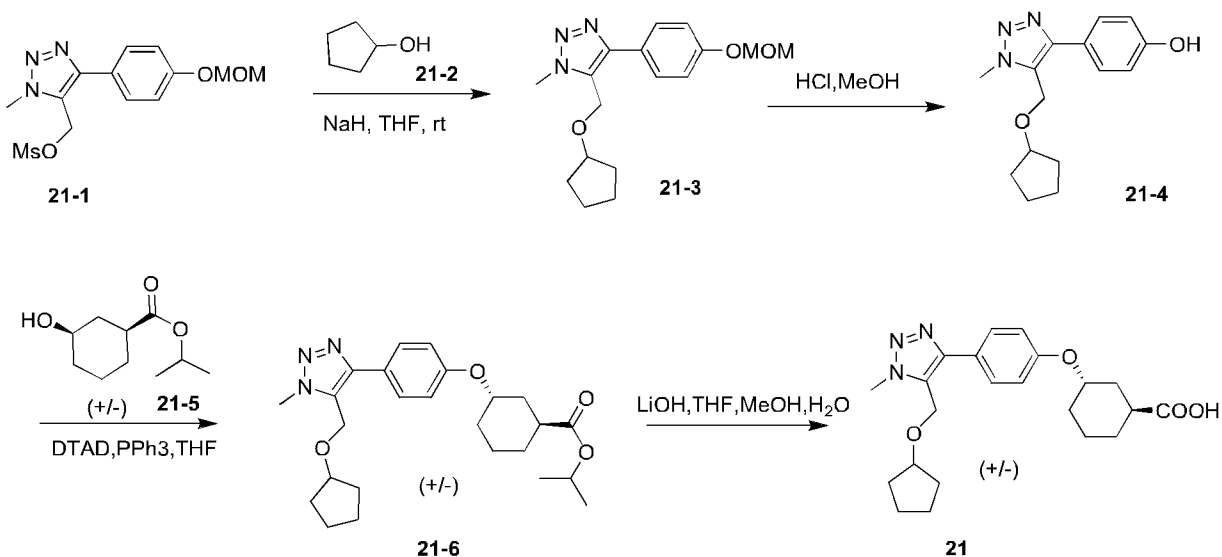


20

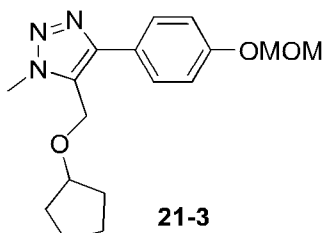
将化合物 20-6（220 mg 粗品）溶于 THF（9 mL），依次加入 MeOH（3 mL），H₂O（3 mL）和氢氧化锂（42 mg，1.0 mmol），室温搅拌过夜。加水（10 mL）稀释，减压旋干有机溶剂，水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6，二氯甲烷萃取（10 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液旋干，硅胶柱纯化（DCM/MeOH=30:1），制备色谱分离，冻干后得到化合物 20，白色固体（50 mg）。

LC-MS $[M+H]^+$: 427.2。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 – 7.54 (m, 2H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 4.85 -4.64 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 1H), 2.02 -1.91 (m, 3H), 1.91 -1.44 (m, 12H)。

实施例 21



步骤（1）5-((环戊氧基)甲基)-4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑

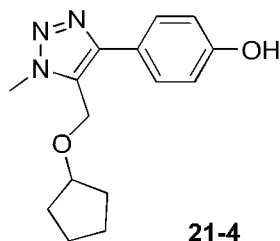


21-3

将化合物 21-1（300mg，1.12mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）中，降温至 0℃，氢化钠（224mg，5.6mmol）缓慢加入至体系中，维持此温度，反应 20 分钟，环戊醇（280mg，3.36mmol）加入至体系中，升温至室温，室温过夜，用水淬灭，用乙酸乙酯萃取（15mL×3），饱和食盐水

(15 mL) 洗涤有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到化合物 21-3, 黄色油状液体 (1200mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 318.2。

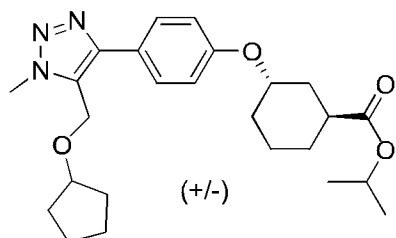
步骤 (2) 4-(5-((环戊氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚



21-4

将化合物 21-3 (120 mg, 0.38 mmol) 溶于盐酸的甲醇溶液 (5 mL), 室温搅拌 2h, 浓缩后经柱层析分离 (PE/MA=4/1), 得到化合物 21-4, 白色固体 (100 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 274.4。

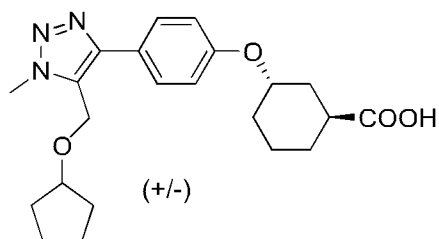
步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((环戊氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯



21-6

将化合物 21-4 (216mg, 1.12mmol)、偶氮二甲酸二叔丁酯 (267mg, 1.12mmol) 和三苯基膦 (304mg, 1.12mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 氮气保护下, 60°C 反应 12h, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15mL×3), 合并有机相用饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩之后用柱层析分离 (PE/EA=2/1), 得到化合物 21-6, 黄色油状液体 (100mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 442.4。

步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((环戊氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

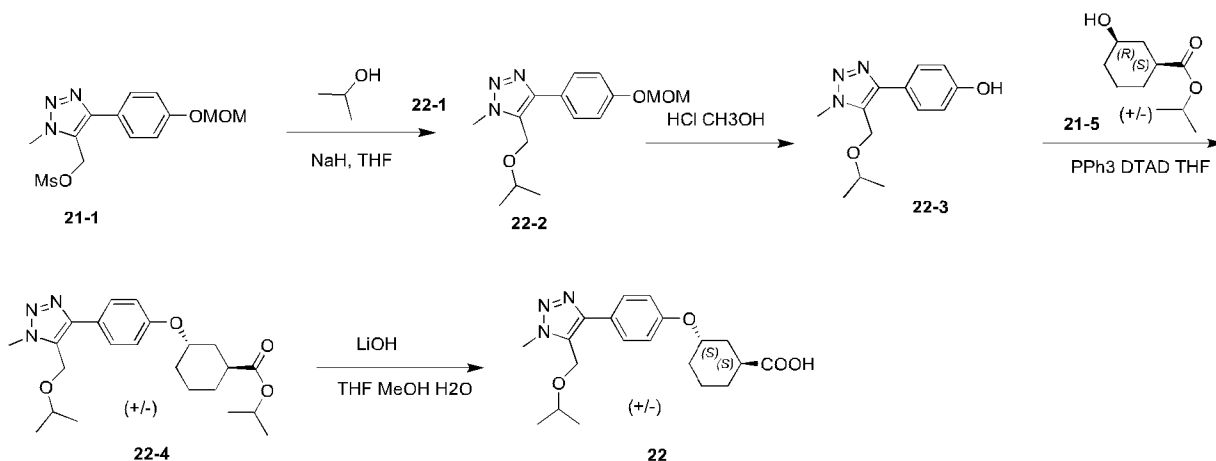


21

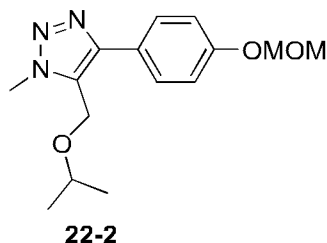
化合物 21-6 (200 mg, 0.46 mmol) 和氢氧化锂 (96mg, 0.23mmol) 溶于 THF (3 mL), MeOH (1 mL), H₂O (1 mL), 室温搅拌过夜, 加水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取后, 用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤, 滤液旋干, 浓缩后经柱层析分离 (DCM/MeOH=40/1), 制备冻干后得到化合物 21, 白色固体 (40 mg, 21.7%)。LC-MS $[M+H]^+$: 400.4。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.78 – 4.73 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.08-2.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 3H), 1.84 – 1.55 (m, 12H)。

实施例 22

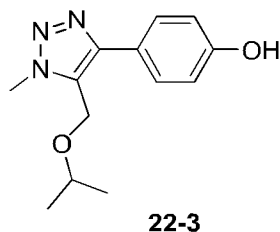


步骤 (1) 5-(异丙氧基甲基)-4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑



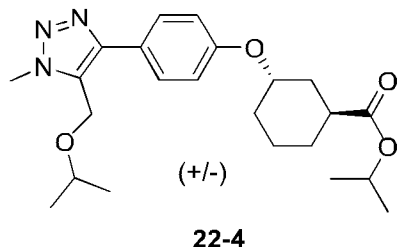
丙烷-2-醇 (402mg, 6.7mmol) 溶于四氢呋喃溶液 (15mL), 冰水浴, 氮气保护, 氢化钠 (540mg, 13.5mmol) 加入溶液中, 反应 30 分钟后, 化合物 21-1 (300mg, 1.1mmol) 加入反应液中, 室温搅拌过夜。用饱和氯化铵水溶液 (5mL) 淬灭, 加入水 (25mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (25mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (25mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩之后用柱层析分离 (DCM/EA=2/1), 得到化合物 22-2, 淡黄色油状液体 (98mg, 收率 31%)。LC-MS $[M+H]^+$:292.1。

步骤 (2) 4-(5-(异丙氧基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚



化合物 22-2 (98mg, 0.34 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 加入氯化氢的甲醇溶液 (2mL, 4N), 室温反应 2h。将反应液旋干, 加入 H₂O (10mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩之后用柱层析分离 (DCM/EA=3/1), 得到化合物 22-3, 淡黄色油状液体 (62mg, 收率 74%)。LC-MS $[M+H]^+$:248.1。

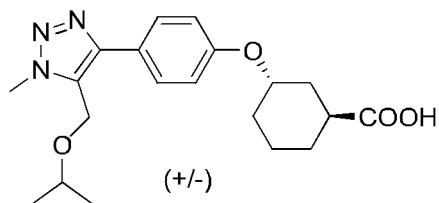
步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(异丙氧基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯



化合物 22-3 (10mL), 氮气保护, 加入三苯基磷 (262mg, 1.0mmol), 偶氮二甲酸二叔丁酯 (230mg, 1.0mmol) 和 (1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (186mg, 1.0mmol), 升

温至 60 °C 搅拌过夜, 用水 (25mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐 (20mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后用柱层析分离 (DCM/EA=8/1), 得到化合物 22-4, 淡黄色油状液体 (37mg, 收率 36%)。LC-MS $[M+H]^+$: 416.2。

步骤 (4) (+/-)- (1S,3S)-3-(4-(5-(异丙氧基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

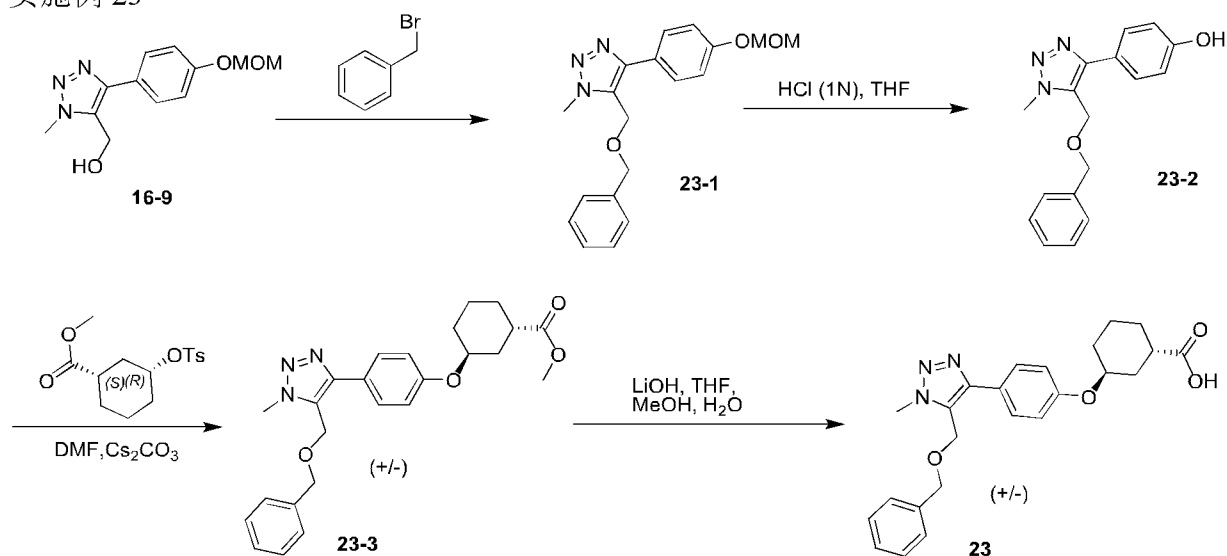


22

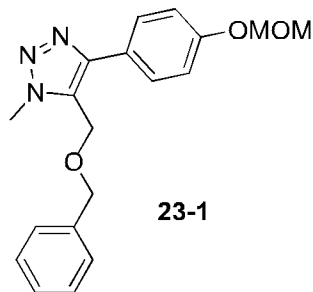
化合物 22-4 (37mg, 0.089mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) / 甲醇 (1 mL) / 水 (1mL), 加入氢氧化锂水合物 (18.7mg, 0.44mmol), 室温搅拌 5h。将反应液浓缩, 水 (10mL) 稀释, 稀盐酸 (1N) 调节 PH 值到 2~3, 乙酸乙酯萃取 (10 mL ×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用反相制备色谱纯化, 冻干, 得到化合物 22, 白色固体 (5.9 mg, 收率 14%)。

LC-MS $[M+Na]$: 396.2. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.78 – 4.74 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 2.79 – 2.75 (m, 1H), 1.96 – 1.64 (m, 8H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。

实施例 23



步骤 (1) 5-((苄氧基)甲基)-4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑

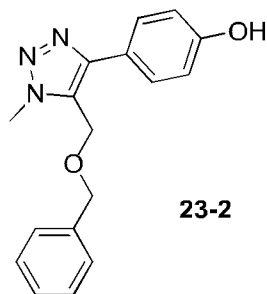


23-1

将化合物 16-9 (200 mg, 0.8 mmol) 溶解于 DMF (20 mL) 中, 降温至 0°C, 加入氢化钠 (39 mg, 0.96 mmol), 室温反应半小时, 加入溴化苄 (274 mg, 1.6 mmol), 缓慢恢复至室温反应 16h。用水 (10mL) 淬灭反应, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓

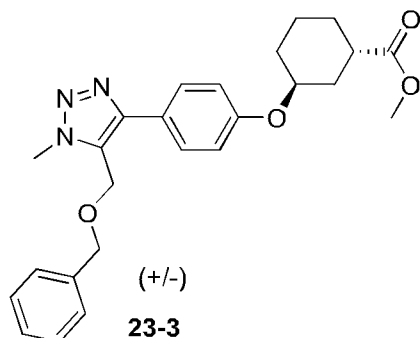
缩后柱层析分离(DCM/MeOH = 50/1), 得到化合物 23-1, 黄色色固体(240mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 340.2。

步骤(2) 4-(5-((苄氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚



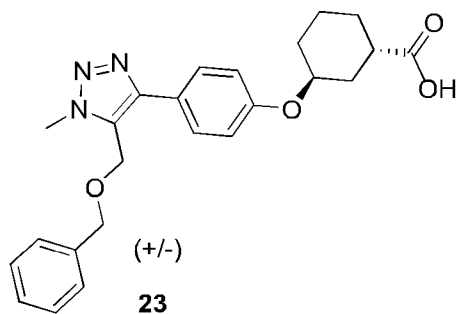
将化合物 23-1 (220 mg 粗品) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 23-2, 黄色固体 (140 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 296.2。

步骤(3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((苄氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸甲酯



将化合物 23-2 (140 mg, 0.47 mmol), (1S,3R)-3-(甲苯磺酰氧代)环己烷-1-羧酸甲酯 (296mg, 0.95 mmol) 和碳酸铯 (337 mg, 1.03 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 氮气保护下加热到 100°C 反应 7h。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水洗涤 (10mL×2), 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=50/1), 得到化合物 23-3, 黄色固体 (160 mg, 收率 78%)。LC-MS $[M+H]^+$: 436.2。

步骤(4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((苄氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

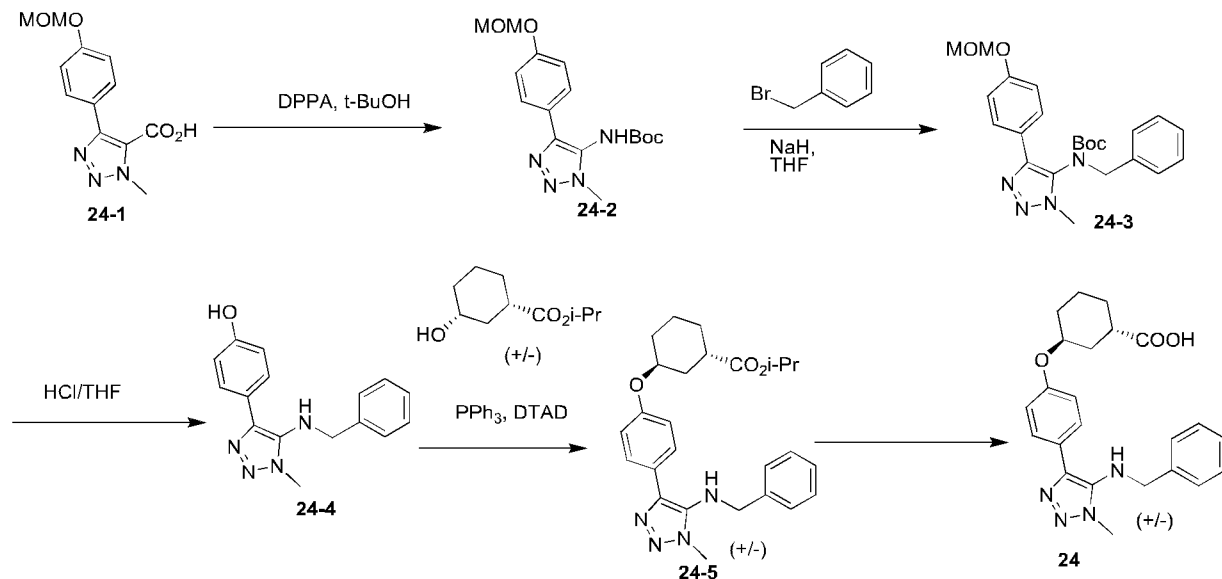


将化合物 23-3 (160 mg, 0.367 mmol) 溶于 THF (9 mL), 依次加入 MeOH (3 mL), H₂O (3 mL) 和氢氧化锂 (77 mg, 1.8 mmol) 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物 23, 白色固体 (33 mg, 收率 21%)。LC-MS $[M+H]^+$: 422.4。

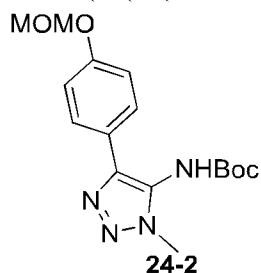
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.10 – 6.99 (m, 2H),

4.89 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 3H), 1.72 – 1.49 (m, 4H)。

实施例 24

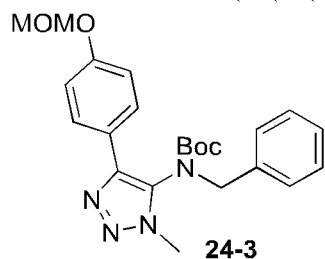


步骤 (1) 4-(4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯



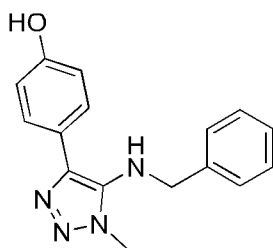
将化合物 24-1 (700 mg, 2.66 mmol) 溶解于甲苯 (15 mL) 中, 加入叔丁基醇 (5 mL), 叠氮磷酸二苯酯 (878 mg, 3.19 mmol) 和三乙胺 (537 mg, 5.32 mmol), 氮气保护下加热到回流反应 16h。反应液浓缩, 用柱层析分离 (DCM/MeOH = 50/1), 得到化合物 24-2, 白色固体 (0.29 g, 收率 32.5%)。LC-MS $[M+H]^+$: 335.4。

步骤 (2) 苯甲基(4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯



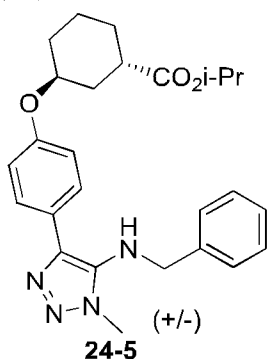
将化合物 24-2 (0.29 g, 0.87 mmol) 溶解于四氢呋喃 (15mL) 中, 降温至 0°C, 加入氢氧化钠 (35 mg, 0.86 mmol), 升至室温反应 0.5h, 加入苄溴 (222 mg, 1.3 mmol), 室温下反应过夜。加入饱和氯化铵 (10mL) 淬灭反应, 将反应液用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=50/1), 得到化合物 24-3, 白色固体 (320 mg, 收率 86%)。LC-MS $[M+H]^+$: 425.2。

步骤 (3) 4-(5-(苯甲基氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯酚

**24-4**

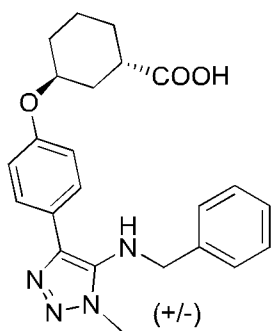
将化合物 24-3 (320 mg, 0.75 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水 (20 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=30/1), 得到化合物 24-4, 黄色固体 (120 mg, 收率 57%)。LC-MS $[M+H]^+$: 281.2。

步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(苯甲基氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯

**24-5**

将化合物 24-4 (90 mg, 0.32 mmol), (+/-)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (238 mg, 1.28 mmol), DTAD (295 mg, 1.28 mmol) 和 PPh_3 (335 mg, 1.28 mmol) 溶于 THF (10 mL), 氮气保护下 60°C 搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=50/1), 得到粗产品化合物 24-5, 黄色固体 (290 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 449.2。

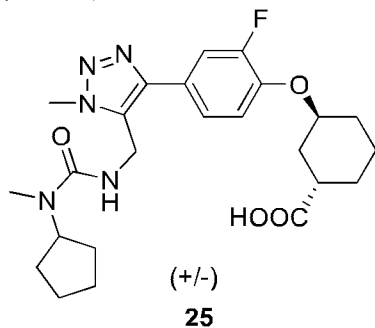
步骤 (5) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(苯甲基氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

**24**

将化合物 24-5 (290 mg 粗品) 溶于 THF (18 mL), 依次加入 MeOH (6 mL), H_2O (6 mL) 和氢氧化锂 (52 mg, 1.25 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物 24, 白色固体 (38 mg, 两步收率 29%)。LC-MS $[M+H]^+$: 407.4。

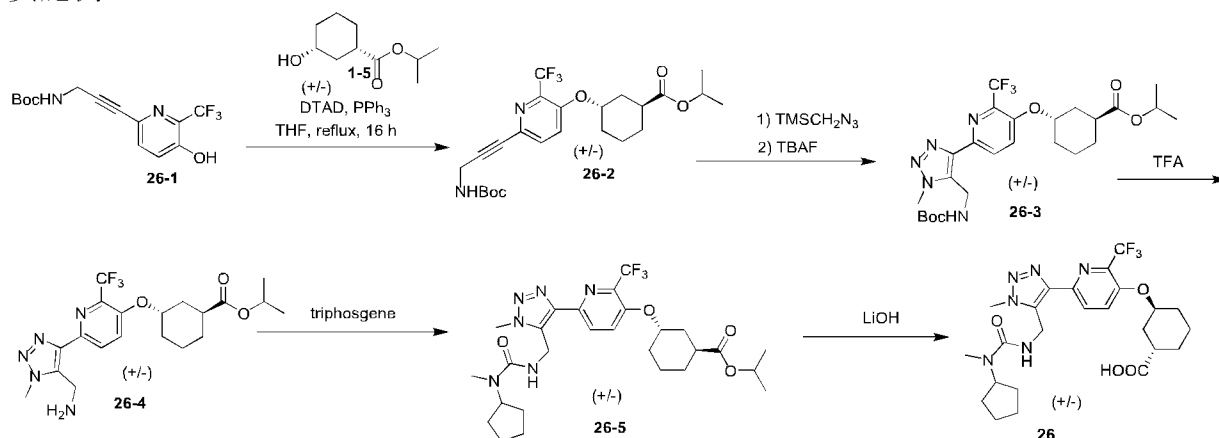
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 3H), 7.10- 7.07 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 3H), 1.85–1.77 (m, 1H), 1.73– 1.64(m, 3H)。

实施例 25

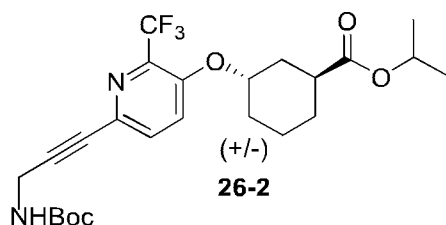


合成路线类似于实施例 1， LC-MS $[M+H]^+$: 474.2。

实施例 26

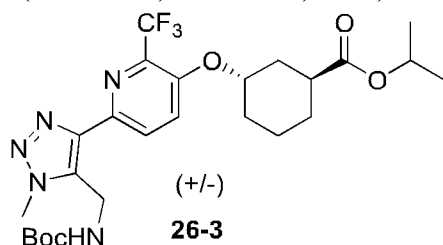


步骤 (1) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(3-((叔-丁氧基羰基)氨基)丙-1-炔-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



将化合物 26-1 (3.3 g, 10.5 mmol)， (+/-)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (3.64 g, 20 mmol)， DTAD (4.6 g, 20 mmol) 和 PPh_3 (5.25 g, 2 mmol) 溶于 THF (50 mL)， 氮气保护下 60°C 搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (PE/EA=5/1)， 得到化合物 26-2， 黄色固体产品 (4.8 g， 收率 95.3%)。LC-MS $[M+H]^+$: 485.3。

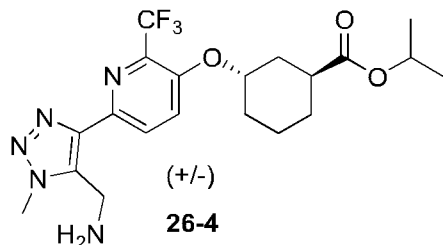
步骤 (2) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-(((叔-丁氧基羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



将化合物 26-2 (4.8 g, 10 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中， 加入三甲硅基叠氮甲烷 (4.26 g, 33 mmol)， 在氮气保护下加热到 90°C 搅拌 96h。反应用水 (100 mL) 淬灭， 乙酸乙酯萃取 (10 mL×2)， 饱和食盐水洗涤 (10 mL×2)， 有机相用无水硫酸钠干燥过滤除去固体， 滤液旋干， 残余物溶解于四氢呋喃 (20 mL) 中， 加入四丁基氟化铵 (33 mL)， 室温反应 2h。

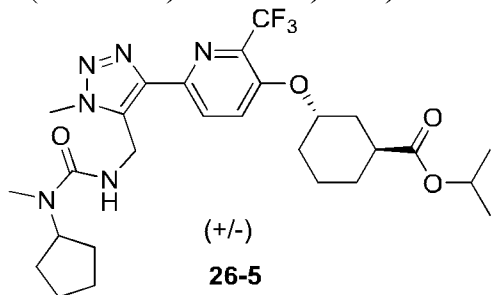
反应用饱和氯化铵 (50mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 饱和食盐水洗涤 (30mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 硅胶柱纯化 (PE/EA=4/1), 得到化合物 26-3, 黄色固体 (840 mg, 两步收率 12%)。LC-MS $[M+H]^+$: 542.5。

步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-(氨基甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



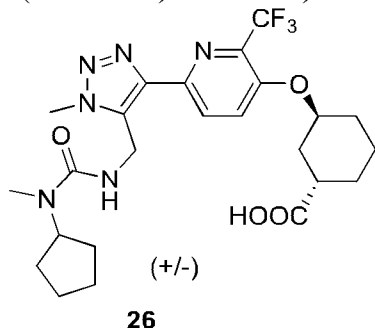
将化合物 26-3 (840 mg, 1.55 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入三氟乙酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用水 (20 mL) 稀释, 饱和碳酸钠调至 pH=8-9, 二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 26-4, 黄色固体 (580 mg, 收率 84.5%)。LC-MS $[M+H]^+$: 442.3。

步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-((3-环戊基-3-甲基脒基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



将三光气 (410 mg, 1.38 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5mL) 中, 降温至 0°C, 缓慢滴加入三乙胺 (958 mg, 9.48 mmol) 和 N-甲基环戊胺 (536 mg, 3.95 mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液, 0°C 反应 1h 后, 加入化合物 26-4 (350 mg, 0.79 mmol), 缓慢恢复至室温反应 16h。用水 (10mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (30 mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=30/1), 得到化合物 26-5, 黄色固体粗产品 (600 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 567.4。

步骤 (5) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-((3-环戊基-3-甲基脒基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸

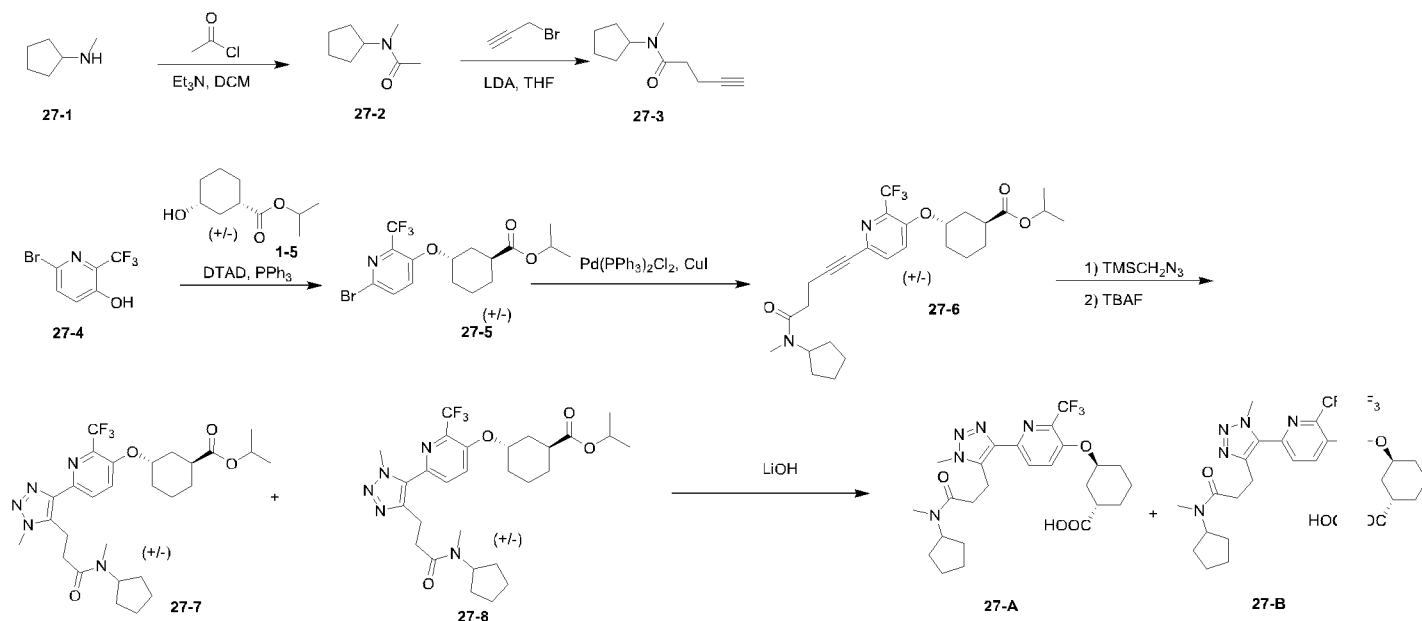


将化合物 26-5 (600 mg 粗品) 溶于 THF (18 mL), 依次加入 MeOH (6 mL), H₂O (6mL) 和氢氧化锂 (218 mg, 5.3mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 手性拆分, 冻干后得到化合物 26, 白

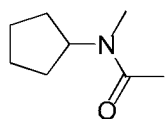
色固体 (34 mg), LC-MS $[M+H]^+$: 525.4。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 3H), 1.75-1.45 (m, 12H)。

实施例 27



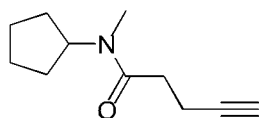
步骤 (1) N-环戊基-N-甲基戊-乙酰胺



27-2

将 N-甲基环戊胺 (1.0 g, 7.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 降温至 0°C, 加入乙酰氯 (0.7 g, 8.9 mmol), 室温搅拌过夜。反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 饱和碳酸钠洗涤 (30 mL×2), 饱和食盐水洗涤 (30 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 27-2, 黄色油状粗产品 (0.74 g)。LC-MS $[M+H]^+$: 142.6。

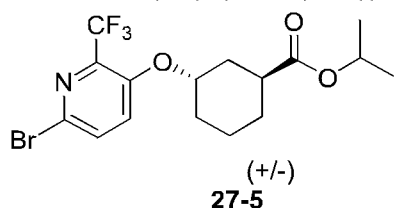
步骤 (2) N-环戊基-N-甲基戊-4-炔酰胺



27-3

将化合物 27-2 (0.74 g, 5.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 降温至 -78°C, 加入二异丙基氨基锂 (3.9 mL, 7.8 mmol), -78°C 反应 1h 后加入炔丙基溴 (1.24 g, 10.4 mmol), 继续反应 1h。反应液用饱和氯化铵淬灭 (20 mL), 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 饱和食盐水洗涤 (30 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 27-3, 黄色油状粗产品 (0.54 g)。LC-MS $[M+H]^+$: 180.3。

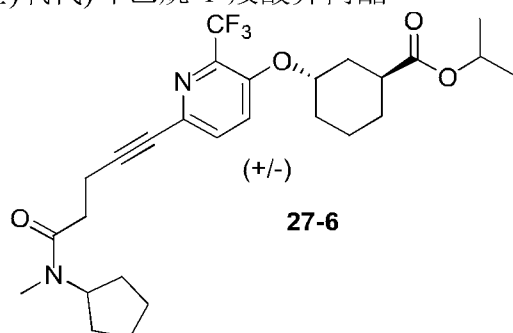
步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



27-5

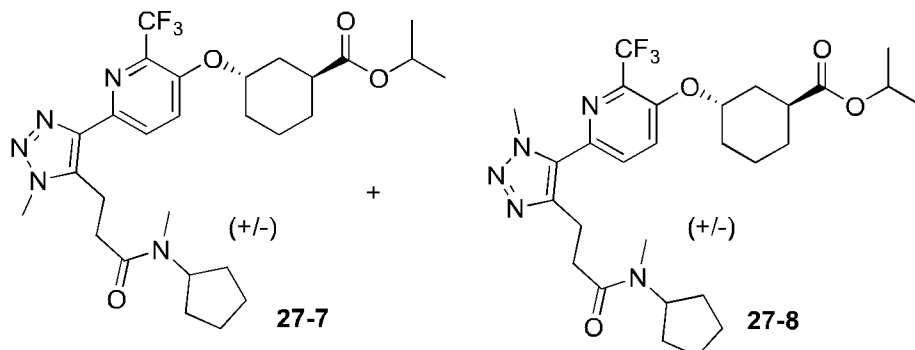
将化合物 27-4 (1.5 g, 6.2 mmol), 化合物 1-5 (2.31 g, 12.4 mmol), DTAD (2.86 g, 12.4 mmol) 和 PPh_3 (3.25 g, 12.4 mmol) 溶于 THF (50 mL), 氮气保护下 60°C 搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=50/1), 得到化合物 27-5, 黄色固体产品 (1.7 g, 收率 68%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410.4。

步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-(环戊基(甲基)氨基)-5-羰基戊-1-炔-1-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



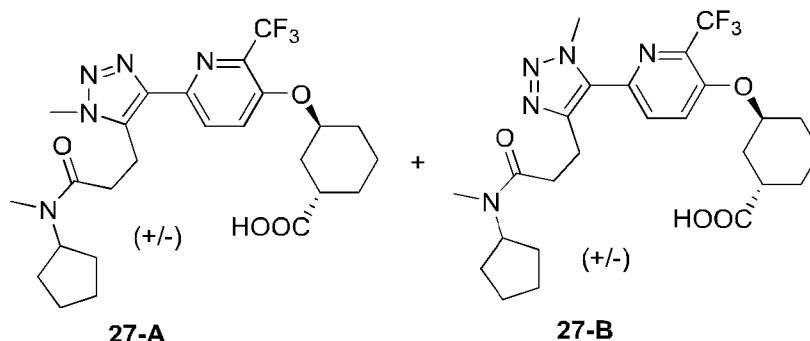
将化合物 27-5 (641 mg, 1.56 mmol) 溶于 DMF (15 mL) 中, 依次加入 N-环戊基-N-甲基戊-4-炔酰胺 (280 mg, 1.56 mmol)、碘化亚铜 (18 mg, 0.09 mmol)、双三苯基膦二氯化钯 (33 mg, 0.047 mmol) 和三乙胺 (643 mg, 4.68 mmol), 氮气保护下 80°C 搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (PE/EA=4/1), 得到化合物 27-6, 黄色固体产品 (0.63 g, 收率 75.6%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.2。

步骤 (5) (+/-)-(1S,3S)-3-(((6-(5-(3-(环戊基(甲基)氨基)-3-羰基丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯 和 (+/-)-(1S,3S)-3-(((6-(4-(3-(环戊基(甲基)氨基)-3-羰基丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



将化合物 27-6 (0.74 g, 1.46 mmol) 溶于 DMF 中 (10 mL), 加入三甲硅基叠氮甲烷 (567 mg, 4.38 mmol), 在氮气保护下加热到 90°C 搅拌 48h。反应用水 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (40 mL×2), 饱和食盐水洗涤 (30 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥过滤除去固体, 滤液旋干, 残余物溶解于四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入四丁基氟化氢 (1 mL), 室温反应 2h。反应用饱和氯化铵 (20mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20mL×2), 饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 硅胶柱纯化 (PE/EA=4/1), 得到黄色固体粗产品 220 mg (两个异构体的混合物), 两步收率 13 %。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 566.4。

步骤 (6) (+/-)-(1S,3S)-3-(((6-(5-(3-(环戊基(甲基)氨基)-3-羰基丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸 和 (+/-)-(1S,3S)-3-(((6-(4-(3-(环戊基(甲基)氨基)-3-羰基丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸



将上一步的产物 (220 mg 混合物) 溶于 THF (18 mL), 依次加入 MeOH (6 mL), H₂O (6 mL) 和氢氧化锂 (63 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=15:1), 制备色谱分离, 冻干后得到白色固体。

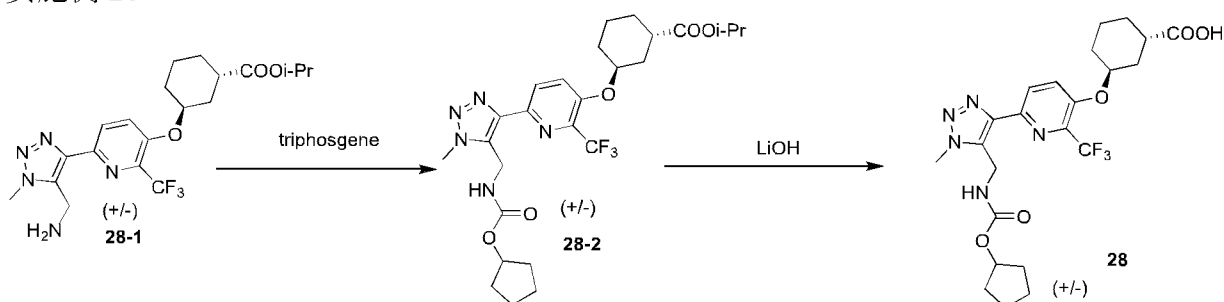
化合物 27-A: 白色固体 29 mg, LC-MS[M+H]⁺: 524.6。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.26-8.23 (m, 1H), 7.93 – 7.77 (m, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.84-4.52 (m, 1H), 4.13-4.12 (d, 3H), 3.31 – 3.30 (m, 2H), 3.08 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.76-2.73 (m, 4H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 3H), 1.82 – 1.34 (m, 12H)。

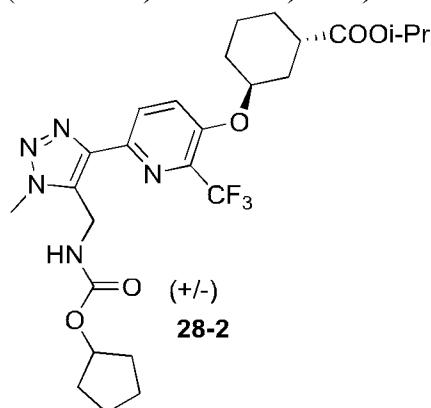
化合物 27-B: 白色固体 34 mg, LC-MS[M+H]⁺: 524.6。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.01-7.96 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 0.6H), 4.84 – 4.57 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 0.4H), 4.16 (d, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.98 -2.68 (m, 6H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 3H), 1.84 – 1.38 (m, 12H)。

实施例 28



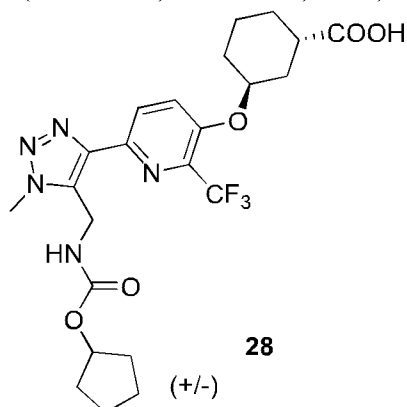
步骤 (1) (+/-)- (1S,3S)-3-((6-(5-(((环戊氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸异丙酯



将三光气 (120 mg, 0.42 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 降温至 0°C, 缓慢滴加入三乙胺 (158 mg, 1.56 mmol) 和环戊基甲基胺 (103 mg, 1.2 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液, 0°C 反应 1h 后, 加入化合物 28-1 (50 mg, 0.12 mmol), 缓慢恢复至室温反应 16h。用水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (20 mL), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干

燥，浓缩后用柱层析分离（DCM/MeOH=30/1），得到化合物 28-2，黄色固体产品（60 mg，收率 85%）。LC-MS $[M+H]^+$: 554.2。

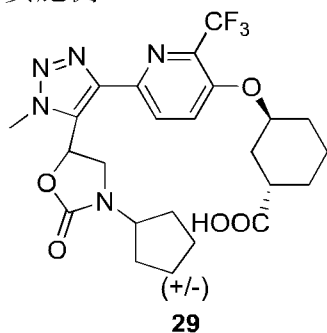
步骤（2）(+/-)-(1S,3S)-3-((6-(5-(((环戊氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)环己烷-1-羧酸



将化合物 28-2（60 mg，0.11 mmol）溶于 THF（9 mL），依次加入 MeOH（3 mL），H₂O（3 mL）和氢氧化锂（23 mg，0.55 mmol），室温搅拌过夜。加水（10 mL）稀释，减压旋干有机溶剂，水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6，二氯甲烷萃取（10 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液旋干，硅胶柱纯化（DCM/MeOH=20:1），制备色谱分离，冻干后得到化合物 28，白色固体产品（25 mg，收率 45.4%）。

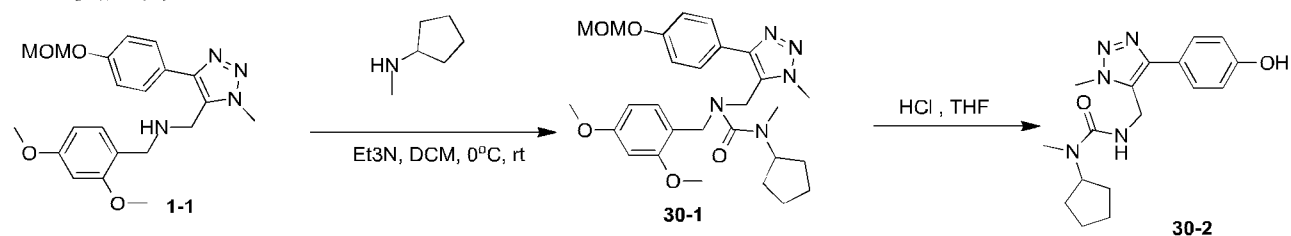
LC-MS $[M+H]^+$: 512.6。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.03-5.01 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 3H), 1.72-1.44 (m, 12H)。

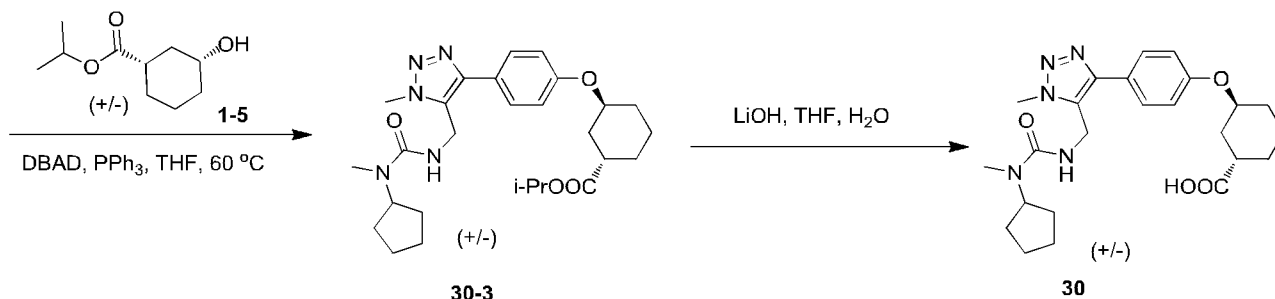
实施例 29



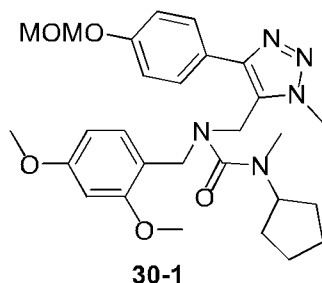
制备过程类似于实施例 9，LC-MS $[M+H]^+$: 524.5。

实施例 30



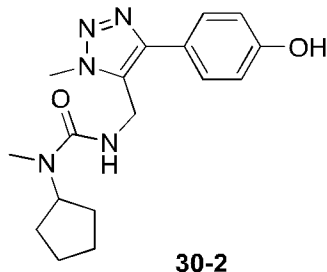


步骤 (1) 3-(2,4-二甲氧苄基)-3-((4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-1-环戊基-1-甲基脲



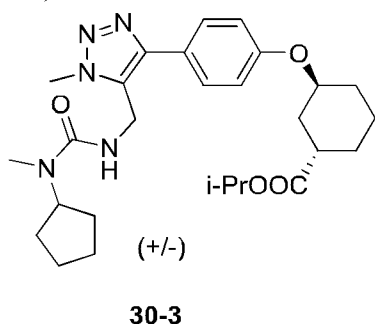
将三光气 (232 mg, 0.78 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, 降温至 0°C, 缓慢滴加入三乙胺 (394 mg, 3.91mmol) 和环戊基甲基胺 (318 mg, 2.34 mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液, 0°C 反应 1h 后, 加入化合物 1-1 ((300 mg, 0.78 mmol), 缓慢恢复至室温反应 16h。用水 (10mL) 淬灭反应, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=30/1), 得到化合物 30-1 (粗产品 400mg)。LC-MS [M+H]⁺:524.2。

步骤 (2) 3-((4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-1-环戊基-1-甲基脲



将化合物 30-1 (400 mg 粗品) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 5N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水洗涤 (20mL), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=15/1), 得到化合物 30-2, 黄色固体 (60 mg)。LC-MS [M+H]⁺:330.4。

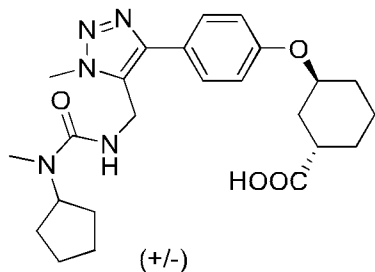
步骤 (3) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((3-环戊基-3-甲基脲基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯



将化合物 30-2 (60 mg, 0.18 mmol), (+/-)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (135 mg, 0.73 mmol), DTAD (168 mg, 0.73 mmol) 和 PPh₃ (192 mg, 0.73 mmol) 溶于 THF (10 mL), 氮

气保护下 60°C 搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=50/1)，得到粗产品化合物 30-3，黄色固体 (85 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 498.2。

步骤 (4) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-((3-环戊基-3-甲基脒基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

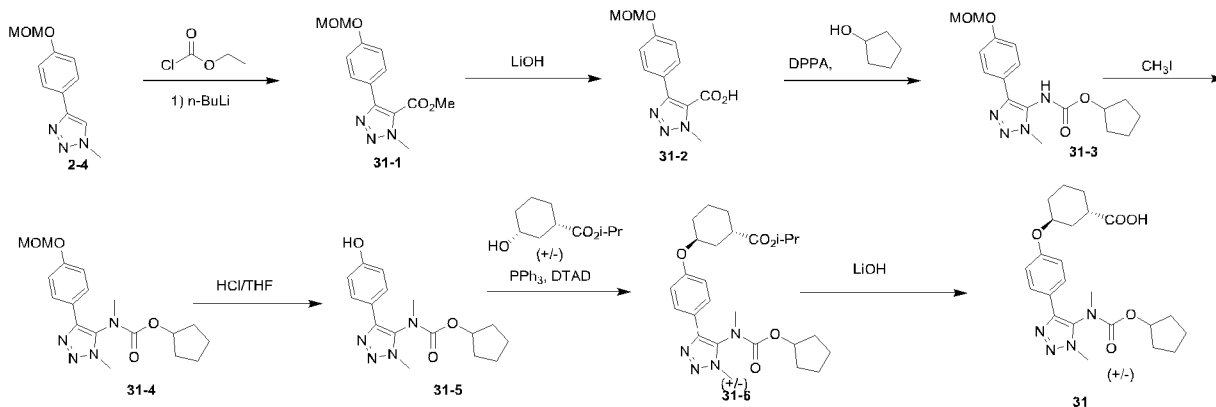


30

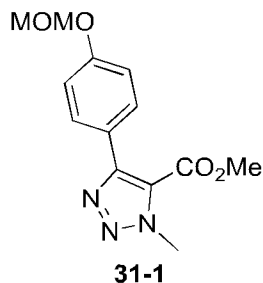
将化合物 30-3 (85 mg 粗品) 溶于 THF (9 mL)，依次加入 MeOH (3 mL)，H₂O (3 mL) 和氢氧化锂 (42 mg, 1.0 mmol)，室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释，减压旋干有机溶剂，水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6，二氯甲烷萃取 (10 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液旋干，硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1)，冻干后得到化合物 30，白色固体 (35 mg)。

LC-MS $[M+H]^+$: 456.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.65-1.59 (m, 6H), 1.55-1.37 (m, 6H)。

实施例 31

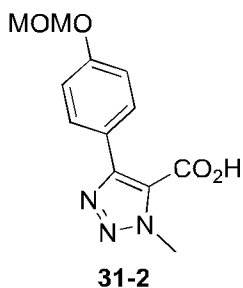


步骤 (1) 4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸甲酯



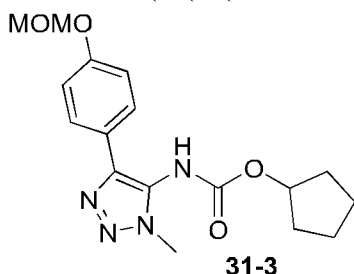
将化合物 2-4 (1.07 g, 4.88 mmol) 溶解于四氢呋喃 (20 mL) 中，降温至 -78°C，缓慢滴加入正丁基锂 (2.6 mL, 6.35 mmol)，-78°C 反应 1h，滴加氯甲酸乙酯 (600 mg, 6.34 mmol)，-78°C 反应 1h。加入饱和氯化铵 (20 mL) 淬灭反应，将反应液用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后用柱层析分离 (DCM/EA=5/1)，得到化合物 31-1，白色固体 (930 mg, 收率 71.5%)。LC-MS $[M+H]^+$: 278.3。

步骤 (2) 4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸



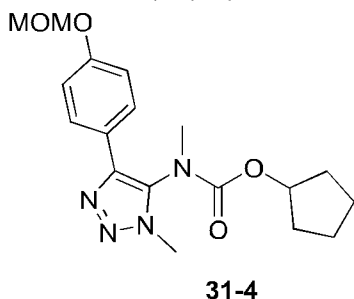
将化合物 31-1 (930 mg, 3.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 依次加入 MeOH (6 mL), H₂O (6 mL) 和氢氧化锂 (705 mg, 16.8 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (20 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=30:1), 得到化合物 31-2, 白色固体 (860mg, 收率 96%)。LC-MS [M+H]⁺:264.2。

步骤 (3) (4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸环戊酯



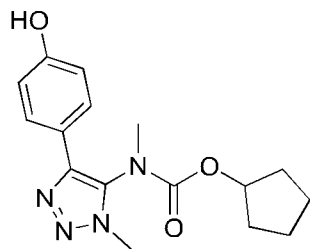
将化合物 31-2 (160 mg, 0.61 mmol) 溶解于甲苯 (10 mL) 中, 加入环戊基醇 (105 mg, 1.21 mmol), 叠氮磷酸二苯酯 (201mg, 0.73mmol) 和三乙胺 (123 mg, 1.21 mmol), 氮气保护下加热到回流反应 16h。反应液浓缩, 用柱层析分离 (DCM/MeOH =50/1), 得到化合物 31-3, 白色固体 (0.2 g, 收率 94%)。LC-MS [M+H]⁺: 347.2。

步骤 (4) (4-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)(甲基)氨基甲酸环戊酯



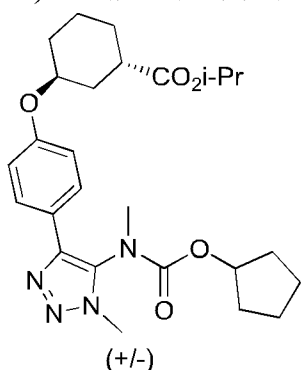
将化合物 31-3 (0.2 g, 0.58 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 中, 降温至 0°C, 加入氢氧化钠 (35 mg, 0.86 mmol), 升至室温反应 0.5h, 加入碘甲烷 (164 mg, 1.15 mmol), 室温下反应过夜。加入饱和氯化铵 (10 mL) 淬灭反应, 将反应液用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=50/1), 得到化合物 31-4, 白色固体 (190 mg, 收率 90%)。LC-MS [M+H]⁺:361.4。

步骤 (5) (4-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)(甲基)氨基甲酸环戊酯

**31-5**

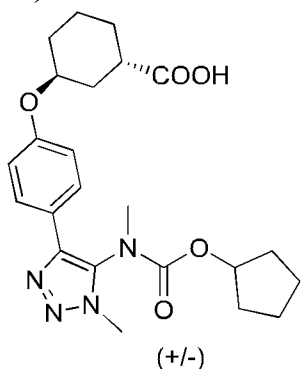
将化合物 31-4 (190 mg, 0.53 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 2N 盐酸 (5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 依次用水 (20 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后用柱层析分离 (DCM/MeOH=15/1), 得到化合物 31-5, 黄色固体 (120 mg, 收率 71%)。LC-MS $[M+H]^+$: 317.4。

步骤 (6) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(((环戊氧基)羰基)(甲基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸异丙酯

**31-6**

将化合物 31-5 (120 mg, 0.38 mmol), (+/-)-3-羟基环己烷-1-羧酸异丙酯 (283 mg, 1.52 mmol), DTAD (350 mg, 1.52 mmol) 和 PPh_3 (398 mg, 1.52 mmol) 溶于 THF (10 mL), 氮气保护下 60°C 搅拌过夜。反应液硅胶柱纯化 (DCM/EA=50/1), 得到化合物 31-6, 黄色固体 (260 mg)。LC-MS $[M+H]^+$: 485.2。

步骤 (7) (+/-)-(1S,3S)-3-(4-(5-(((环戊氧基)羰基)(甲基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯氧基)环己烷-1-羧酸

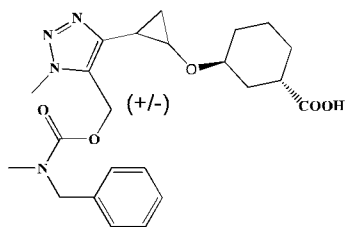
**31**

将化合物 31-6 (260 mg 粗品) 溶于 THF (18 mL), 依次加入 MeOH (6 mL), H_2O (6 mL) 和氢氧化锂 (52 mg, 1.25 mmol), 室温搅拌过夜。加水 (10 mL) 稀释, 减压旋干有机溶剂, 水相用 1N 的盐酸调至 pH=5-6, 二氯甲烷萃取 (10 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液旋干, 硅胶柱纯化 (DCM/MeOH=20:1), 冻干后得到化合物 31, 白色固体 (40 mg, 两步收率 38%)。

LC-MS $[M+H]^+$: 443.6。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J =

8.8 Hz, 2H), 5.22-5.09 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 -3.13 (m, 3H), 2.79 -2.76 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 4H), 1.64 - 1.19 (m, 11H).

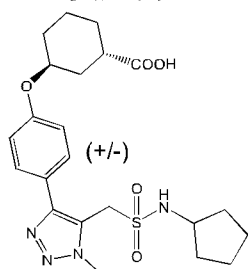
实施例 32



32

参照实施例 1 的方法制备，LC-MS $[M+H]^+$: 443.21。

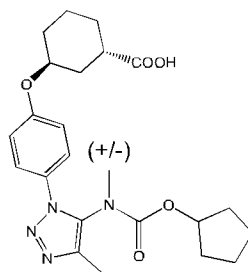
实施例 33



33

参照实施例 18 的方法制备，LC-MS $[M+H]^+$: 463.17。

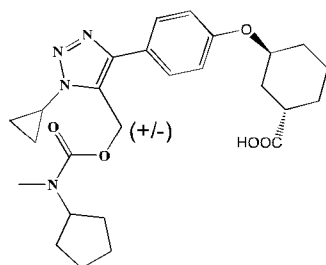
实施例 34



34

参照实施例 31 的方法制备，LC-MS $[M+H]^+$ 443.20。

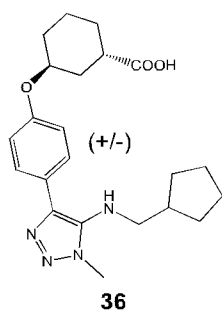
实施例 35



35

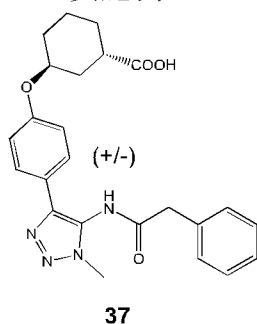
参照实施例 31 的方法制备，LC-MS $[M+H]^+$: 483.21。

实施例 36



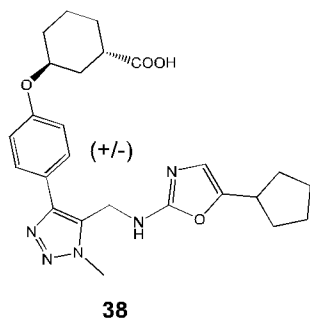
参照实施例 31 的方法制备, LC-MS $[M+H]^+$: 399.20。

实施例 37



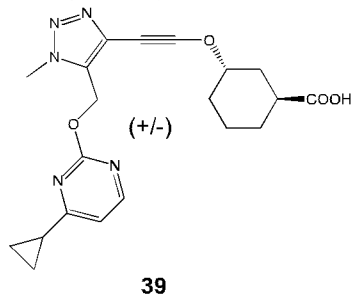
参照实施例 31 的方法制备, LC-MS $[M+H]^+$: 435.19。

实施例 38



参照实施例 31 的方法制备, LC-MS $[M+H]^+$: 466.17。

实施例 39



参照实施例 1 的方法制备, LC-MS $[M+H]^+$: 398.12。

生物试验

实施例 A 体外生物活性评价

对本发明中化合物的拮抗剂特性利用 FLIPR（荧光成像读板仪）法进行测定，所述化合物是 CHO-K1 细胞（中国仓鼠卵巢细胞 K1，ATCC）中所表达的 hLPAR1（人溶血磷脂酸受体 1，登录号 NM_001401.4）激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。

将稳定表达 hLPAR1 的 CHO-K1 细胞置于 37℃，湿度 5% 的细胞培养箱中，以含有 10% FBS（胎牛血清，Gibco，10099-141），1% 青霉素-链霉素（Gibco，15140-122），和 0.4 mg/mL Hygromycin B（Gibco，10687010）的 F-12 培养基进行培养。在 FLIPR 实验前 18-24 小时，将细胞以 250000 cells/mL 的密度接种到 96 孔中(25000 cells/well)，在细胞培养箱中温育过夜。实验当天，弃去培养基，将细胞在 FLIPR 缓冲液（每 30mL 缓冲液中含有 0.3mL 丙磺舒（Thermo，P36400），0.6mL 1M HEPES（Invitrogen，15630080）和 29.1mL HBSS（Invitrogen，14065056）中进行洗涤。每孔加入 75μL 1 mM Fluo-4 AM 荧光染料（Thermo，F14202），在 37℃ 下染料荷载温育 1.0 小时。随后用缓冲液清洗 96 孔板一次，将 50 μL 含有供试化合物或溶媒的缓冲液加入各孔，并使其在室温下孵育 30 min。然后将细胞板放入 FLIPR 中，进行基线荧光测量（激发波长为 485nm，发射波长为 525-535nm）。随后以 50μL/孔加入激动剂（终浓度 1μM 的油酰基-L-α-溶血磷酸酯钠盐（Sigma，L7260））或溶媒（超纯水），以 1 秒的时间间隔测量荧光值 2 分钟，最后对输出的荧光计数进行分析。

使用上述方法获得的 IC₅₀ 示于表 1 中。

表 1 对于实施例 1-39 的化合物对 LPAR1 受体所获得的 IC₅₀

化合物	实施例编号	LPAR1 IC ₅₀ (μM)	化合物	实施例编号	LPAR1 IC ₅₀ (μM)
化合物 1	实施例 1	B	化合物 2	实施例 2	B
化合物 3	实施例 3	B	化合物 4	实施例 4	B
化合物 5	实施例 5	C	化合物 6	实施例 6	B
化合物 7	实施例 7	C	化合物 8	实施例 8	B
化合物 9	实施例 9	B	化合物 10	实施例 10	B
化合物 11	实施例 11	B	化合物 12	实施例 12	C
化合物 13	实施例 13	B	化合物 14	实施例 14	B
化合物 15	实施例 15	C	化合物 16	实施例 16	C
化合物 17	实施例 17	B	化合物 18	实施例 18	B
化合物 19	实施例 19	B	化合物 20	实施例 20	B
化合物 21	实施例 21	B	化合物 22	实施例 22	B
化合物 23	实施例 23	B	化合物 24	实施例 24	C
化合物 25	实施例 25	B	化合物 26	实施例 26	A
化合物 27-A	实施例 27	A	化合物 27-B	实施例 27	C
化合物 28	实施例 28	B	化合物 29	实施例 29	C

化合物 30	实施例 30	B	化合物 31	实施例 31	B
化合物 32	实施例 32	C	化合物 33	实施例 33	C
化合物 34	实施例 34	C	化合物 35	实施例 35	C
化合物 36	实施例 36	C	化合物 37	实施例 37	C
化合物 38	实施例 38	C	化合物 39	实施例 39	A

A: $IC_{50} \leq 50$ nM, B: $50 < IC_{50} \leq 300$ nM, C: $300 < IC_{50} \leq 10000$ nM。

结果显示,上述化合物具有良好的 LPAR1 抑制活性。其中,部分化合物的 IC_{50} 值为 10000 nM 以下、300 nM 以下,甚至 50 nM 以下,这样优异的抑制活性对于它们作为 LPAR1 抑制剂应用于上述疾病或病症而言是令人非常期待的。

实施例 B 体外生物活性评价(细胞活性)

本发明中化合物在体外细胞水平的活性采用 A2058(人黑色素瘤细胞,北纳生物, BNCC341099)细胞划痕实验进行评价,化合物对 LPAR1 的抑制活性高低可以通过抑制细胞划痕愈合来体现。

将 $T75cm^2$ 细胞培养瓶中的 A2058 细胞消化并轻轻吹打细胞至单个细胞,细胞密度调整至 4×10^5 cell/ml,接种于 24 孔板。待细胞融合 80%,取出细胞培养板,弃去原培养基,加入无血清培养基,在 $37^\circ C$, 5% CO_2 的培养箱中饥饿过夜。取出细胞培养板采用 200 μ l 枪头沿孔直径划出细胞划痕。加入 500 μ l 无血清培养基,轻轻摇晃,清洗划痕表面残余细胞,重复 2 次。弃去培养基,加入 500 μ l 含化合物的 1%FBS 培养基, $37^\circ C$ 孵育 30min。弃去培养基,加入 500 μ l 含 10 μ M 化合物及 10 μ M LPA 的 1%FBS 培养基。利用 Olympus CKX53 观察、明美显微数码测量分析系统拍照及测量 0h 划痕面积。置于 $37^\circ C$, 5% CO_2 培养箱中培养。24h 后取出,再次利用 Olympus CKX53 观察、明美显微数码测量分析系统拍照及测量 24h 划痕面积,细胞迁移抑制率按以下公式进行计算:

$$\text{细胞迁移抑制率(\%)} = 1 - \frac{\text{化合物组 0h 划痕面积} - \text{化合物组 24h 划痕面积}}{\text{control 组 0h 划痕面积} - \text{control 组 24h 划痕面积}}$$

表 2 对于部分化合物 A2058 细胞划痕迁移抑制率

化合物	实施例编号	细胞迁移抑制率(% 20 μ M)	化合物	实施例编号	细胞迁移抑制率(% 20 μ M)
化合物 1	实施例 1	B	化合物 17	实施例 17	C
化合物 2	实施例 2	C	化合物 18	实施例 18	B
化合物 3	实施例 3	B	化合物 19	实施例 19	C
化合物 4	实施例 4	B	化合物 20	实施例 20	B
化合物 5	实施例 5	C	化合物 21	实施例 21	B
化合物 6	实施例 6	B	化合物 22	实施例 22	B
化合物 7	实施例 7	C	化合物 23	实施例 23	B
化合物 8	实施例 8	C	化合物 24	实施例 24	C
化合物 9	实施例 9	B	化合物 25	实施例 25	B
化合物 10	实施例 10	B	化合物 26	实施例 26	B
化合物 11	实施例 11	C	化合物	实施例 27	A

			27-A		
化合物 12	实施例 12	C	化合物 27-B	实施例 27	C
化合物 13	实施例 13	C	化合物 28	实施例 28	A
化合物 14	实施例 14	B	化合物 29	实施例 29	C
化合物 15	实施例 15	B	化合物 30	实施例 30	B
化合物 16	实施例 16	B	化合物 31	实施例 31	B

A: 50-70%, B: 30-50%, C: 0-30%。

由表 2 数据可见, 本发明上述化合物具有良好的 LPAR1 抑制活性, 其中, 部分化合物对 A2058 细胞迁移的抑制率为 30-50%, 有的化合物甚至达到 50-70%, 能够明显抑制细胞迁移。

实施例 C 体外细胞毒性测试

对本发明中化合物的体外细胞毒性测试在 HepG2 细胞中利用 CCK-8 法进行测定。收集对数期的 HepG2 细胞 (北纳生物), 调整细胞悬液浓度, 以 50000cells/well 在 96 孔细胞培养板中铺板, 将细胞置于 5%, 37℃ 的细胞培养箱中孵育过夜, 待板中细胞融合度达到 80-90% 后, 换液加入各浓度梯度的供试化合物或溶媒 (DMSO), 在 5%, 37℃ 的细胞培养箱中孵育 48 小时。处理结束后, 弃去板内培养基, 用 PBS 洗涤 2 遍, 每孔加入 100μL CCK-8 工作液 (碧云天生物技术), 37℃ 避光孵育 1.5 小时, 酶标仪上检测 OD_{450nm} 处各孔的吸光值, 分析计算各化合物的 CC₅₀。

使用上述方法获得的 CC₅₀ 示于表 3 中。

表 3 对于部分化合物所获得的 CC₅₀

化合物	实施例编号	HepG2 CC ₅₀ (μM)	化合物	实施例编号	HepG2 CC ₅₀ (μM)
化合物 1	实施例 1	>200	化合物 17	实施例 17	>200
化合物 2	实施例 2	>200	化合物 18	实施例 18	>200
化合物 3	实施例 3	>200	化合物 19	实施例 19	>200
化合物 4	实施例 4	>200	化合物 20	实施例 20	>200
化合物 5	实施例 5	>200	化合物 21	实施例 21	>200
化合物 6	实施例 6	>200	化合物 22	实施例 22	>200
化合物 7	实施例 7	>200	化合物 23	实施例 23	>200
化合物 8	实施例 8	>200	化合物 24	实施例 24	>200
化合物 9	实施例 9	>200	化合物 25	实施例 25	>200
化合物 10	实施例 10	>200	化合物 26	实施例 26	>200
化合物 11	实施例 11	>200	化合物 27-A	实施例 27	>200
化合物 12	实施例 12	>200	化合物 27-B	实施例 27	>200
化合物 13	实施例 13	>200	化合物 28	实施例 28	>200
化合物 14	实施例 14	>200	化合物 29	实施例 29	>200
化合物 15	实施例 15	>200	化合物 30	实施例 30	>200
化合物 16	实施例 16	>200	化合物 31	实施例 31	>200

由表 3 数据可见, 本发明的化合物都具有较好的安全性, 化合物的 CC₅₀ 范围均大于 200μM。

实施例 D 体外代谢稳定性试验

对本发明中化合物的体外代谢稳定性利用各种属肝微粒体温孵法进行测定。在肝微粒体反应体系中 (1mg/mL 肝微粒体蛋白, 25U/mL 6-磷酸葡萄糖脱氢酶, 1mM NADP, 6mM D-6-磷酸葡萄糖, 5 mM MgCl₂) 加入适量供试化合物, 放入 37°C 水浴锅温孵启动反应, 于各时间点取 100μL 反应液加入至含 400μL 0°C 预冷的内标工作液 (含 200ng/mL 地塞米松、双氯酚酸、甲苯磺丁脲、拉贝洛尔的乙腈溶液) 离心管中, 终止反应, 4°C 离心机 10000g 离心 10min, 取上清液进 LC-MS 进行分析检测, 获得供试化合物在各种属肝微粒体中的体外代谢半衰期。

使用上述方法获得的代谢半衰期数据示于表 4 中。

表 4 对于部分化合物所获得的代谢半衰期

化合物	实施例编号	人肝微粒体代谢半衰期	大鼠肝微粒体代谢半衰期	小鼠肝微粒体代谢半衰期	化合物	实施例编号	人肝微粒体代谢半衰期	大鼠肝微粒体代谢半衰期	小鼠肝微粒体代谢半衰期
		min	min	min			min	min	min
化合物 2	实施例 2	>30	>30	>30	化合物 3	实施例 3	>30	>30	>30
化合物 7	实施例 7	>30	<30	>30	化合物 25	实施例 25	>30	>30	>30
化合物 26	实施例 26	>30	>30	>30	化合物 27-A	实施例 27	231.83	57.05	192.02
化合物 31	实施例 31	>30	>30	>30					

结果显示, 本发明的化合物在人、大鼠、小鼠肝微粒体中都具有较好的代谢稳定性, 其中, 部分化合物在人肝微粒体中的 $T_{1/2}$ 为 30min 以上, 甚至 90min 以上。

实施例 E 在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型上的药效评价

对本发明的化合物在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型上进行药效的评价。

用雾化器单次快速喷雾给药博来霉素 3mg/kg 建立博来霉素 (气管喷雾) 诱导的 C57BL/6 小鼠肺纤维化模型。正常对照组用生理盐水代替, 注入后立即将动物 90 度角直立并左右旋转 2min, 使药液在肺内均匀分布。第 0 天, 博来霉素诱导组根据体重随机分成模型组和给药组 (分为低, 中, 高 3 个剂量组)。试验第 0-20 天, 正常对照组、模型对照组每天单次灌胃给药溶媒 0.5%CMC-Na, 给药组给与相应给药剂量的化合物。连续给药 21 后, 小鼠 1%戊巴比妥钠 (0.06ml/10g) 腹腔注射麻醉后, 腹主动脉放血处死, 剪开胸腔, 取小鼠全肺, 用生理盐水洗净表面残血, 其中左肺置于 4%多聚甲醛浸泡, 用于 HE 和 Masson 染色检测肺炎症和纤维化程度。剩余肺尽量去除上端支气管和血管后, 称重, 按照 2ml/100mg 的比例加入 1×Ripa 裂解液 (内含蛋白酶抑制剂 cocktail 和 PMSF), 用匀浆机匀浆, 置于 -80°C 冰箱保存用于检测肺组织羟脯氨酸水平、Collagen I 和 α -SMA 水平。

结果显示, 本发明化合物可以通过抑制 LPAR1 介导的致纤维化机制而减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化。

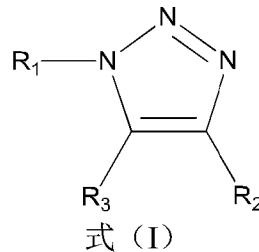
在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个

实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或 示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为 对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求

1. 下式 (I) 所示的三氮唑类化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，



其中， R_1 选自 H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_a 取代的下列基团： C_{1-40} 烷基、 $-C_{6-20}$ 芳基-O- C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 环烷基；

R_2 选自 CN、 NO_2 、卤素、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的下列基团： C_{1-40}

烷基、 C_{1-40} 烷氧基、卤代 C_{1-40} 烷基、 $-R_5'-C(=O)-N(R_6')-R_7'$ 、 $-R_5'-O-C(=O)-N(R_6')-R_7'$ 、 $-C_{6-20}$ 芳基-X- R_4 、-5-20 元杂芳基-X- R_4 、 $-C_{3-20}$ 环烷基-X- R_4 、 $-C_{1-40}$ 烷基-X- R_4 、 $-C_{2-40}$ 烯基-X- R_4 、 $-C_{2-40}$ 炔基-X- R_4 ；X 选自 NH 或 O， R_4 选自 C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{6-20} 芳基； R_5' 选自 C_{1-40} 烷基； R_6' 选自 C_{1-40} 烷基； R_7' 选自 C_{3-20} 环烷基、 C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基；或者， R_6' 、 R_7' 可以相连与其所连接的 N 原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的 3-20 元杂环基；

R_3 选自 H、CN、 NO_2 、卤素、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团：

C_{1-40} 烷基、 C_{1-40} 烷氧基、卤代 C_{1-40} 烷基、 $-R_5-C(=O)-N(R_6)-R_7$ 、 $-R_5-O-C(=O)-N(R_6)-R_7$ 、 $-R_5-N(R_6)-C(=O)-R_8$ 、 $-R_5-N(R_6)-C(=O)-O-R_8$ 、 $-R_5-N(R_6)-C(=O)-N(R_7)-R_8$ 、 $-R_5-N(R_6)-S(=O)(R_8)-R_8$ 、 $-N(R_6)-R_8$ 、 $-R_5-N(R_6)-R_8$ 、 $-N(R_6)-C(=O)-O-R_8$ 、 $-R_5-R_8$ 、 $-R_5-O-R_8$ 、 $-R_5-R_8-R_9$ ；

R_5 选自 C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、3-20 元杂环基、5-20 元杂芳基、 C_{6-20} 芳基； R_6 选自 H、 C_{1-40} 烷基、 C_{3-20} 环烷基； R_7 选自 C_{1-40} 烷基、 C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基、 C_{3-20} 环烷基； R_8 选自 C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基、 $-C_{1-40}$ 烷基- C_{6-20} 芳基、 C_{2-40} 烯基- C_{6-20} 芳基、 $-C_{2-40}$ 烯基- C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳基、 C_{3-20} 环烷基、 $-C_{1-40}$ 烷基- C_{3-20} 环烷基、 C_{1-40} 烷基、3-20 元杂环基、5-20 元杂芳基、5-20 元杂芳基- C_{3-20} 环烷基、-5-20 元杂芳基- C_{3-20} 环烷基； R_9 选自 C_{1-40} 烷基- C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳基；或者， R_6 、 R_7 、 R_8 中的任意两个基团可以相连与其所连接的 N 原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的下列环系：3-20 元杂环基；

所述 R_a 选自卤素、COOH、 NH_2 、OH；优选地，当 R_a 选自卤素、 NH_2 、OH 时，不直接与烷基的 C_1 位相连；

所述 R_b 、 R_c 相同或不同，彼此独立地选自 COOH、CN、 NO_2 、卤素、 C_{1-40} 烷基、卤代 C_{1-40} 烷基；

所述 R_c 选自=O、COOH、CN、 NO_2 、 C_{1-40} 烷基、卤代 C_{1-40} 烷基；

所述 R_d 选自=O、COOH、CN、 NO_2 、 C_{1-40} 烷基、卤代 C_{1-40} 烷基、卤素、 C_{3-20} 环烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 R_1 选自 H、无取代或任选被一个、

两个或更多个 R_a 取代的下列基团: C_{1-6} 烷基、- C_{6-14} 芳基-O- C_{3-14} 环烷基、 C_{3-14} 环烷基;

R_2 选自 CN、 NO_2 、卤素无取代或任选被一个、两个或更多个 R_b 取代的下列基团: C_{1-6}

烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $\text{---}R_5'-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{R_6'}{\mid}}{N}-R_7'$ 、 $\text{---}R_5'-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{R_6'}{\mid}}{N}-R_7'$ 、- C_{6-14} 芳基-X- R_4 、-5-14 元杂芳基-X- R_4 、- C_{3-14} 环烷基-X- R_4 、- C_{1-6} 烷基-X- R_4 、- C_{2-10} 烯基-X- R_4 、- C_{2-10} 炔基-X- R_4 ; X 选自 NH 或 O, R_4 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基; R_5' 选自 C_{1-6} 烷基; R_6' 选自 C_{1-6} 烷基; R_7' 选自 C_{3-14} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- C_{6-14} 芳基; 或者, R_6' 、 R_7' 可以相连与其所连接的 N 原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的 3-10 元杂环基;

R_3 选自 H、CN、 NO_2 、卤素、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团:

C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $\text{---}R_5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-R_7$ 、 $\text{---}R_5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-R_7$ 、 $\text{---}R_5-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_8$ 、 $\text{---}R_5-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-R_8$ 、 $\text{---}R_5-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{R_7}{\mid}}{N}-R_8$ 、 $\text{---}R_5-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}(O)-R_8$ 、 $\text{---}R_5-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-R_8$ 、 $\text{---}R_5-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-R_8$ 、 $\text{---}R_5-\overset{\overset{R_6}{\mid}}{N}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-R_8$ 、 $\text{---}R_5-R_8$ 、 $\text{---}R_5-O-R_8$ 、 $\text{---}R_5-R_8-R_9$; R_5 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、3-10 元杂环基、5-14 元杂芳基、 C_{6-14} 芳基; R_6 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-14} 环烷基; R_7 选自 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基- C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷基- C_{6-14} 芳基-、 C_{3-14} 环烷基; R_8 C_{1-6} 烷基- C_{6-14} 芳基-、- C_{1-6} 烷基- C_{6-14} 芳基、 C_{2-10} 烯基- C_{6-14} 芳基-、- C_{2-10} 烯基- C_{6-14} 芳基、 C_{6-14} 芳基、 C_{3-14} 环烷基、- C_{1-6} 烷基- C_{3-14} 环烷基、 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环基、5-14 元杂芳基、5-14 元杂芳基- C_{3-14} 环烷基-、-5-14 元杂芳基- C_{3-14} 环烷基; R_9 选自 C_{1-6} 烷基- C_{6-14} 芳基、 C_{6-14} 芳基; 或者, R_6 、 R_7 、 R_8 中的任意两个基团可以相连与其所连接的 N 原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R_d 取代的下列环系: 3-10 元杂环基;

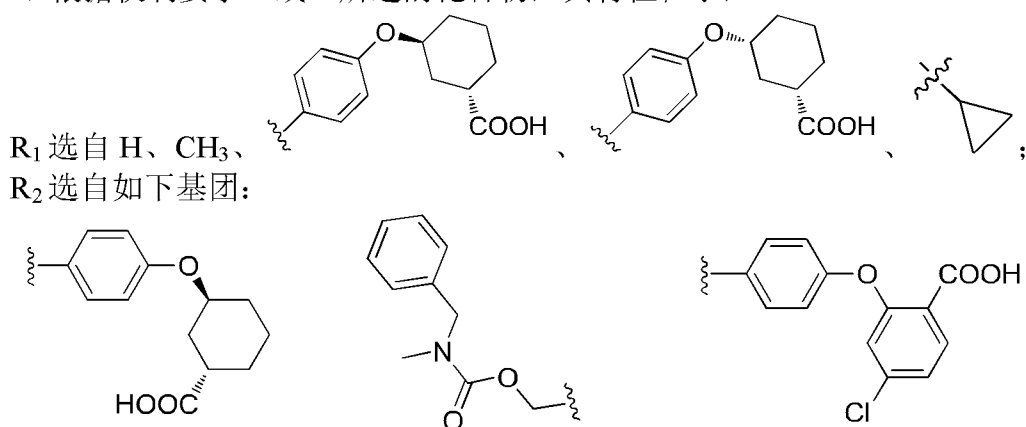
所述 R_a 选自卤素、COOH、 NH_2 、OH; 优选地, 当 R_a 选自卤素、 NH_2 、OH 时, 不直接与烷基的 C_1 位相连;

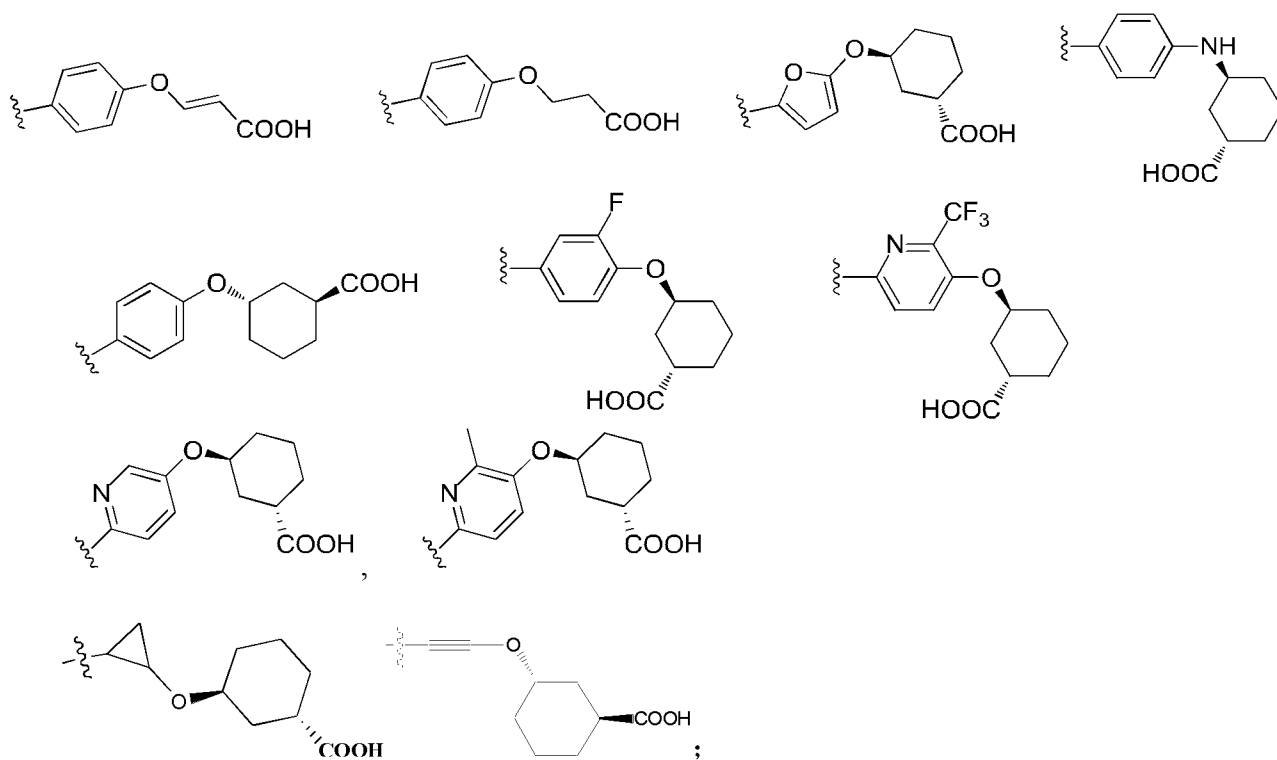
所述 R_b 、 R_e 相同或不同, 彼此独立地选自 COOH、CN、 NO_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

所述 R_c 选自=O、COOH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

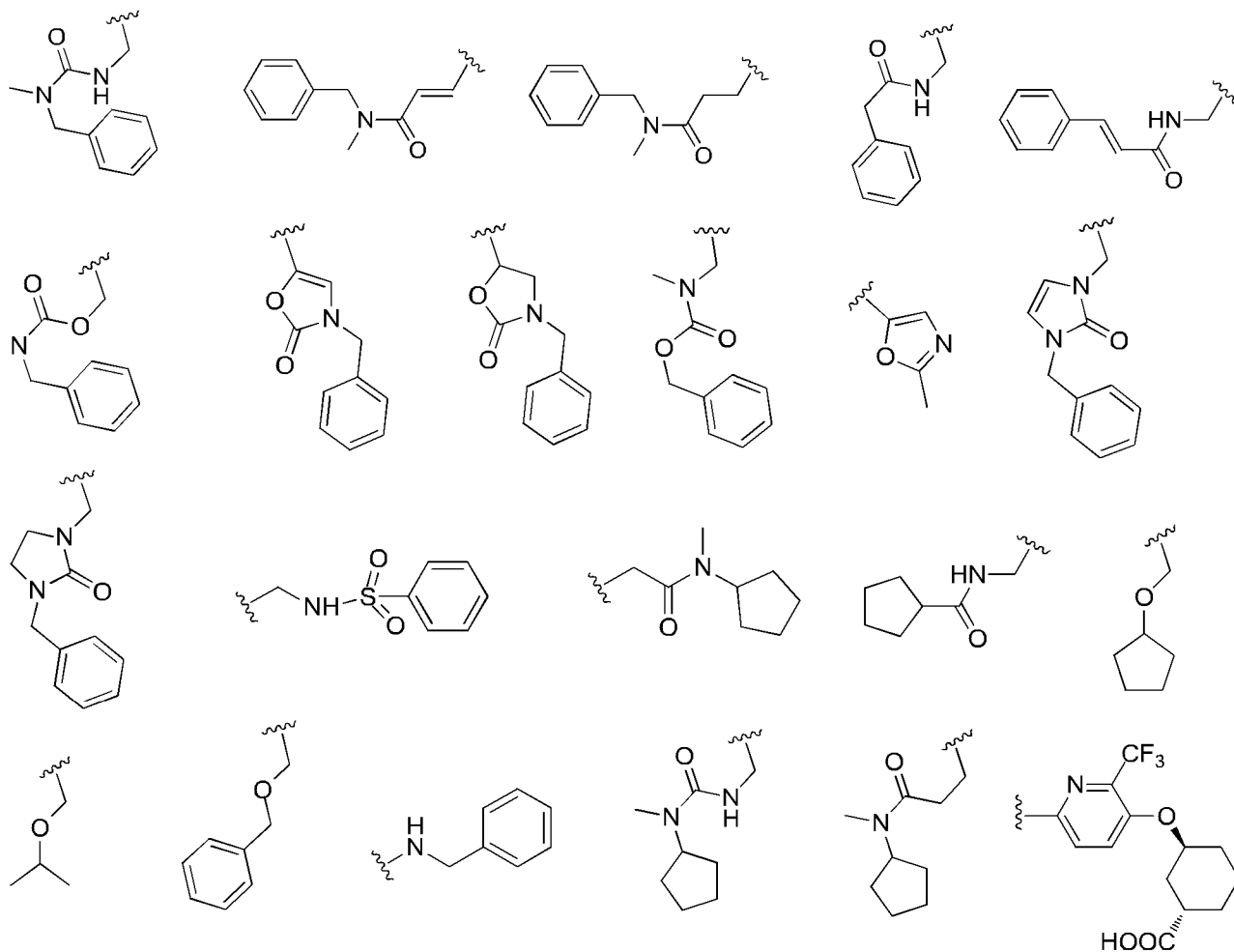
所述 R_d 选自=O、COOH、CN、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{3-14} 环烷基。

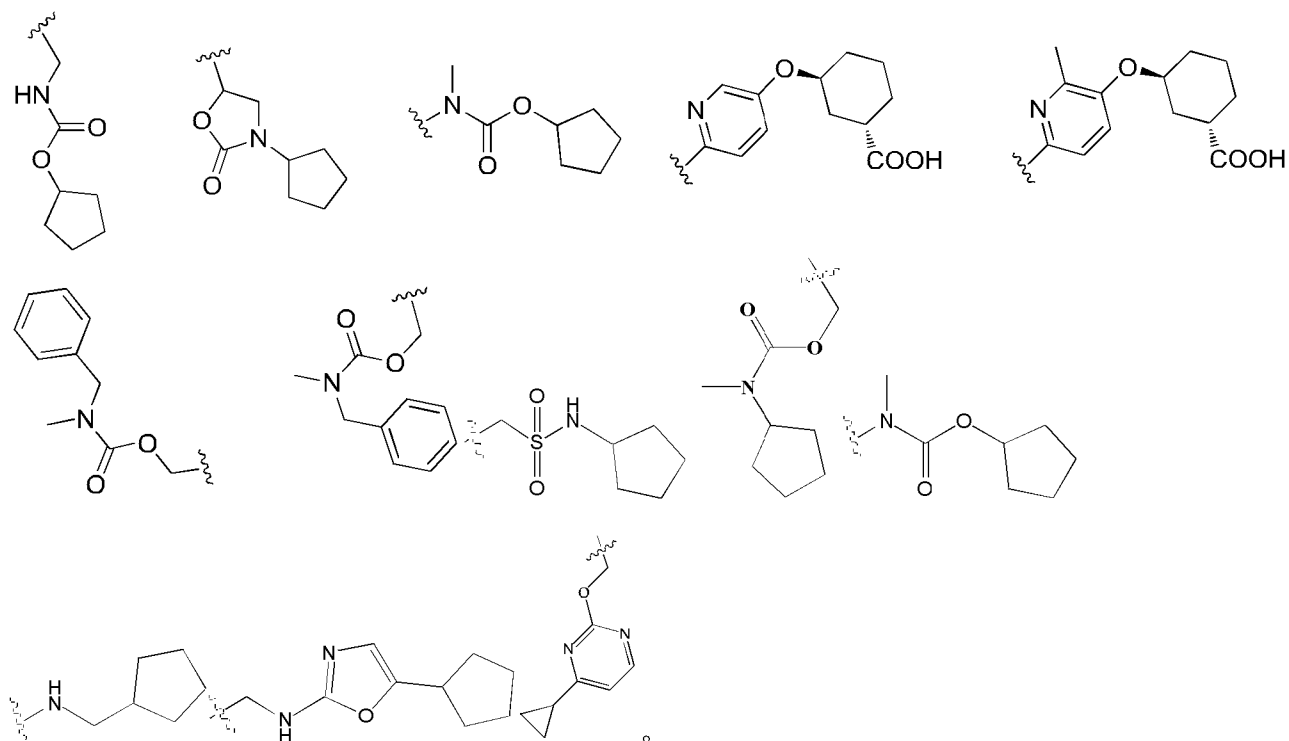
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于,



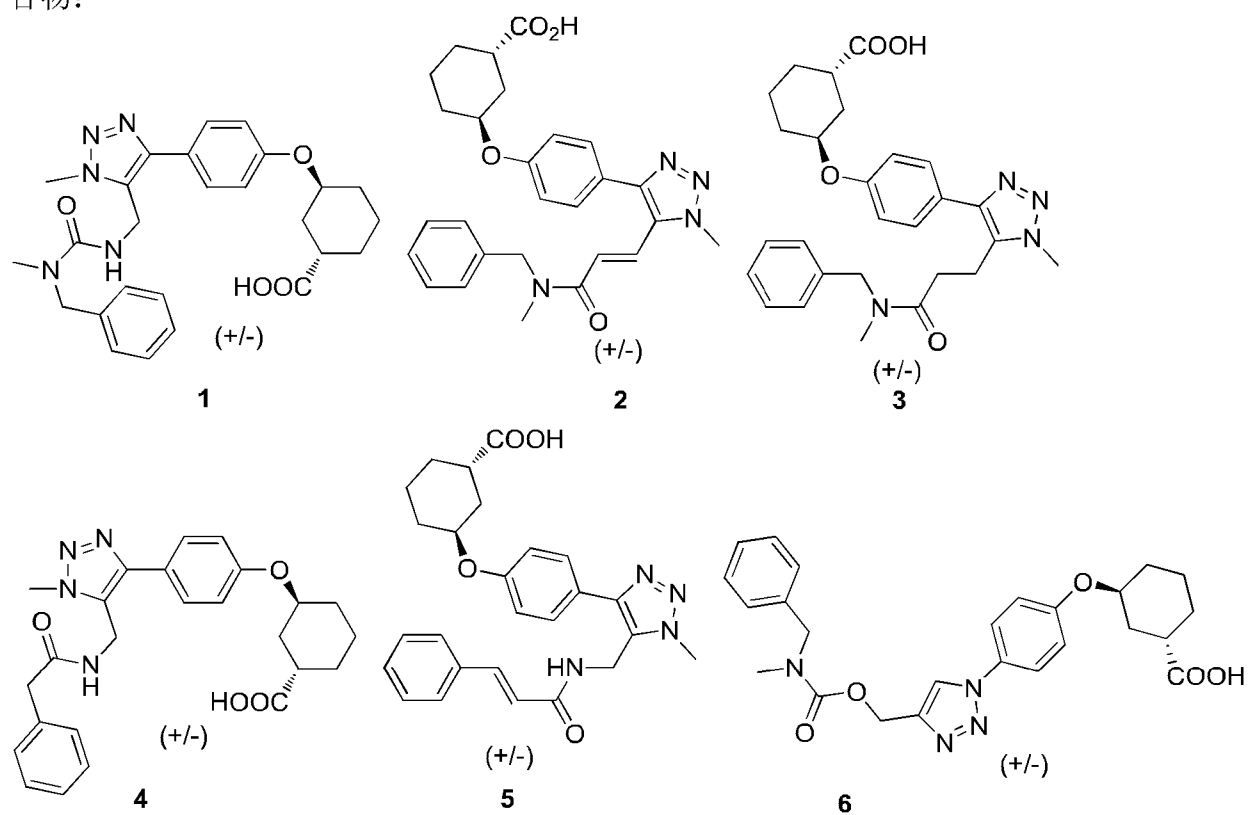


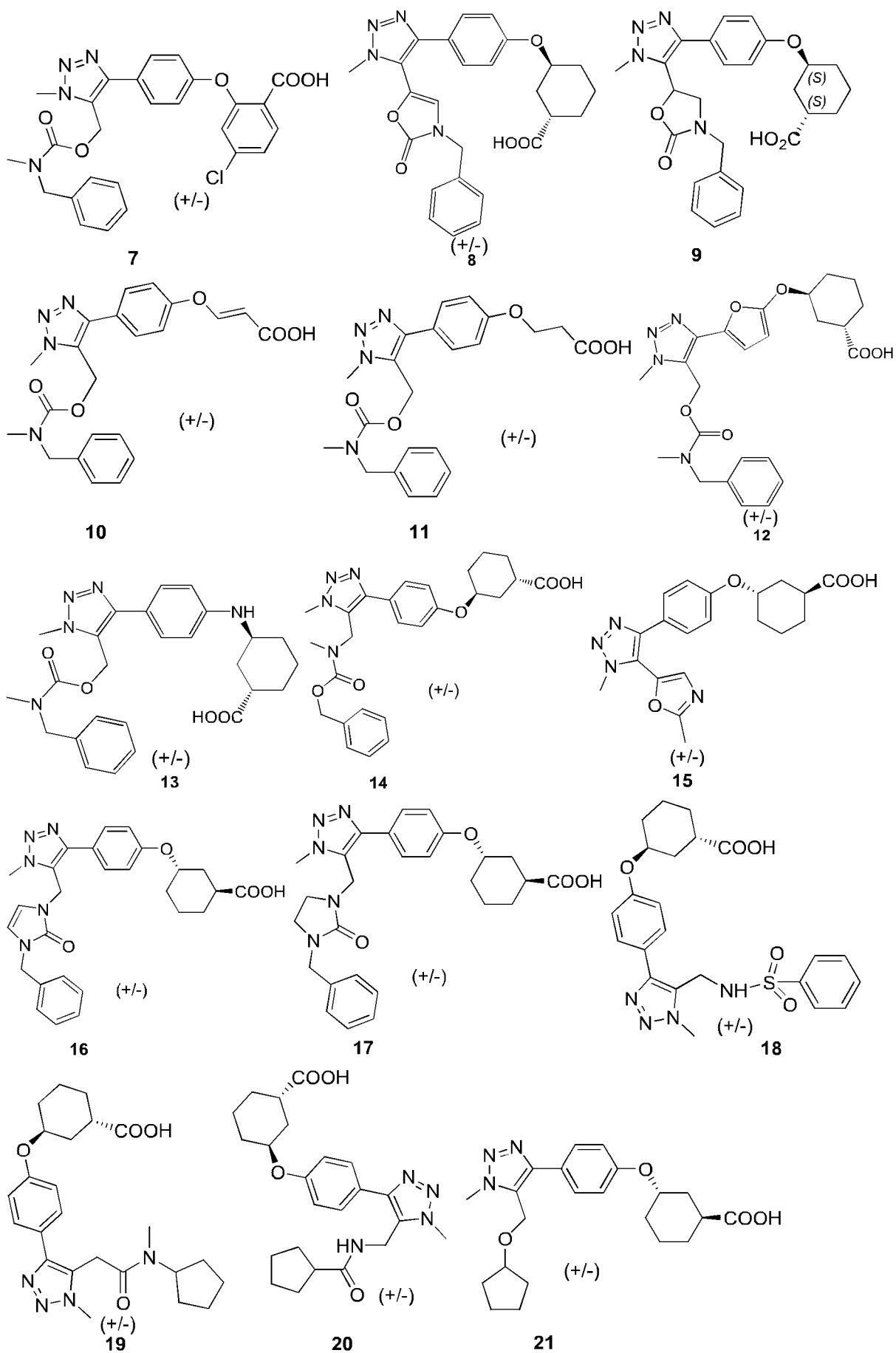
R₃ 选自 H 或如下基团:

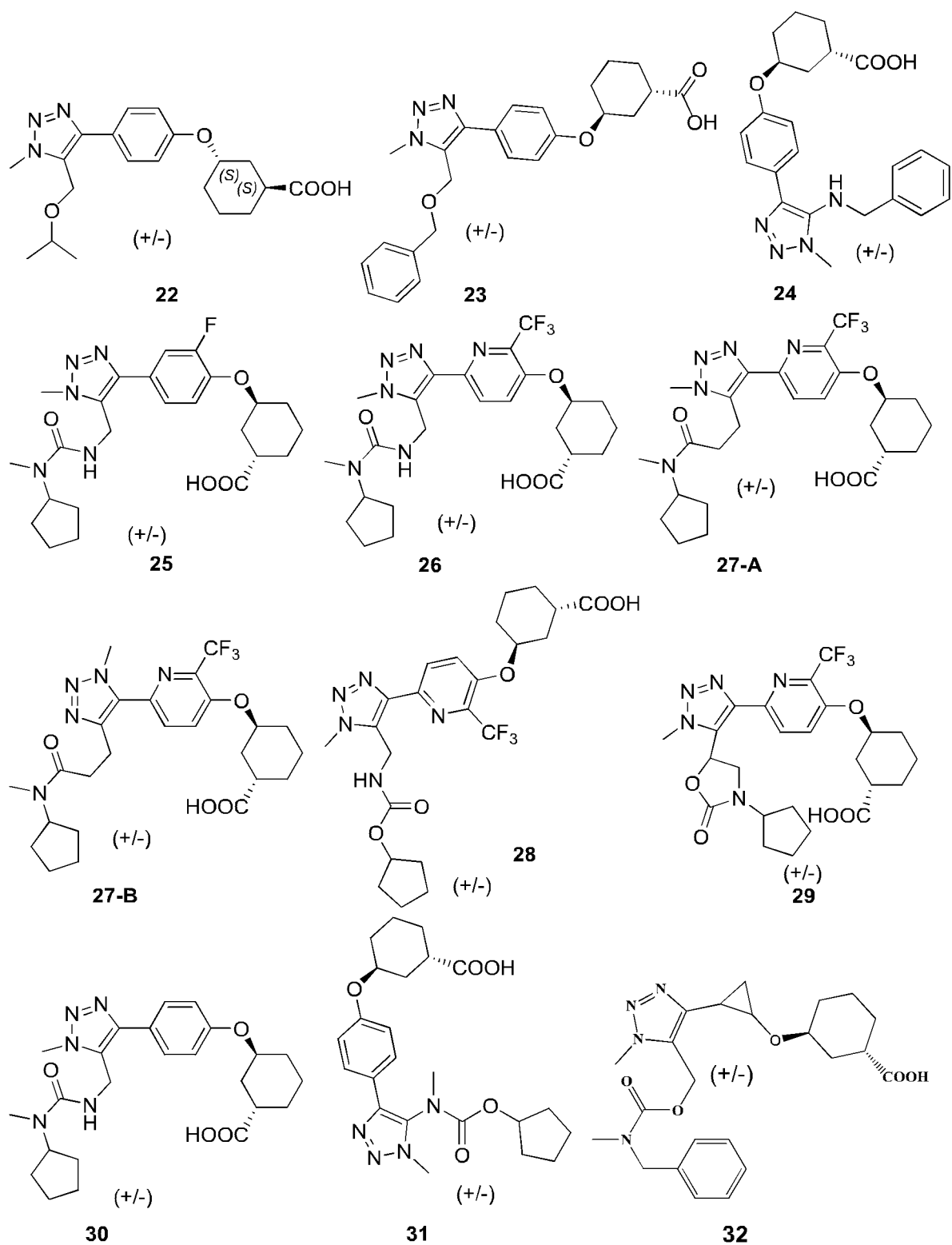


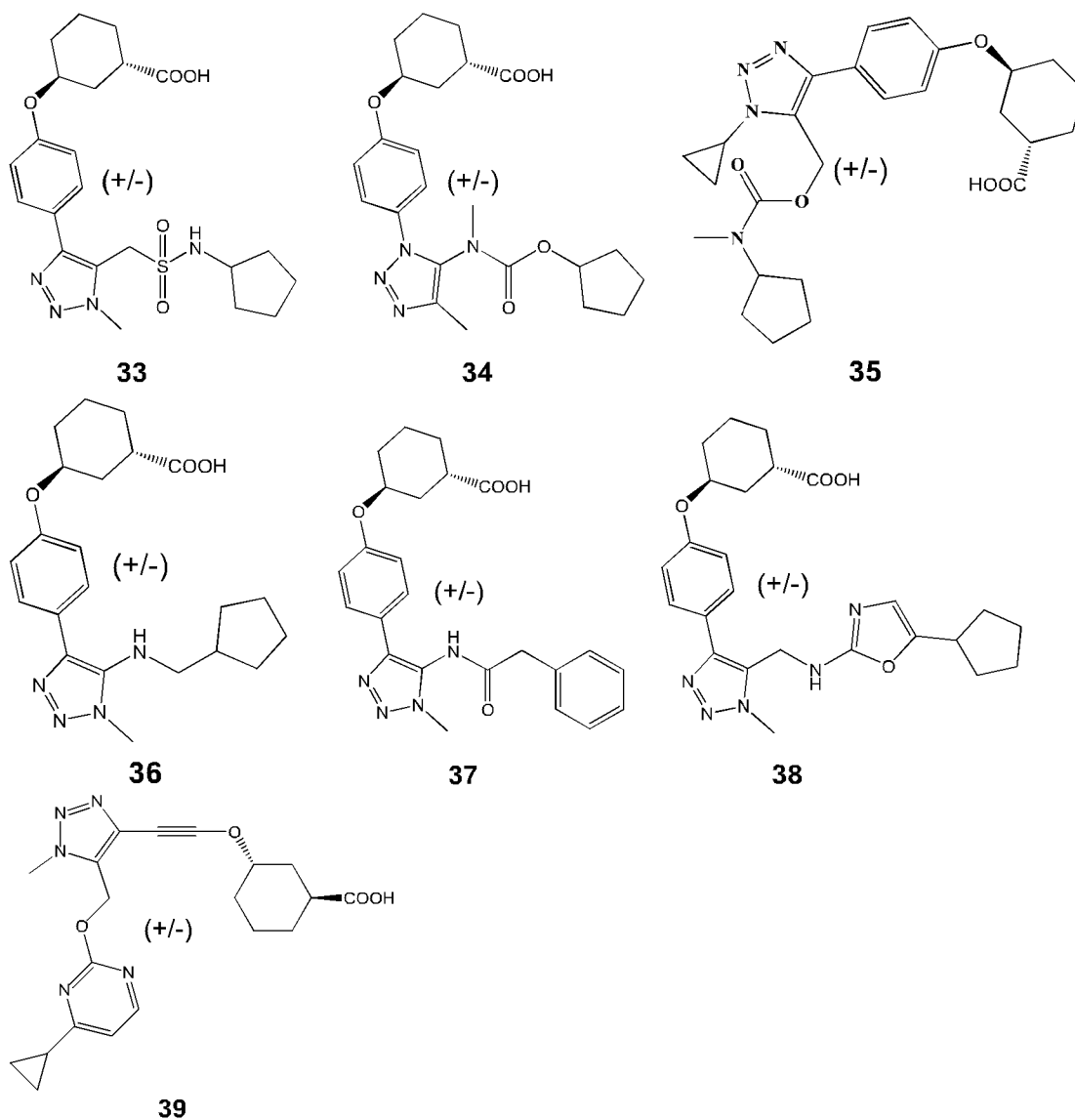


4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述式 (I) 化合物选自如下化合物:



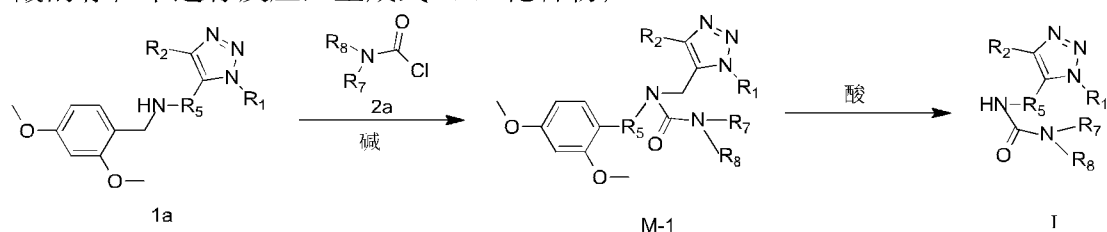




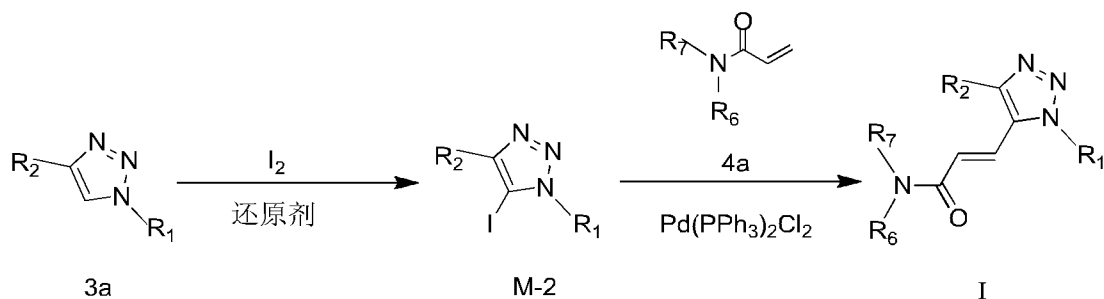


5.权利要求 1-4 任一项所述化合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括如下方案中的任意一种:

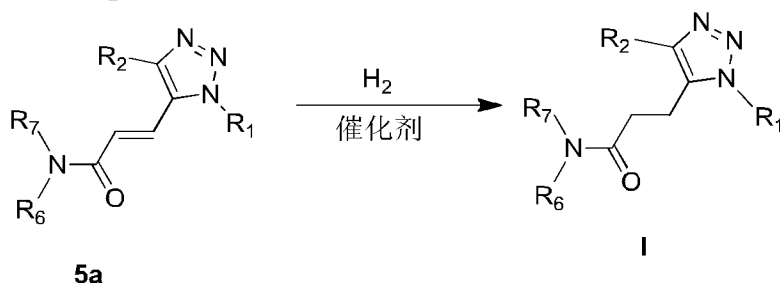
方案 1: 化合物 1a 与化合物 2a 在碱的存在下进行反应,生成化合物 M-1,化合物 M-1 在酸的存在下进行反应,生成式 (I) 化合物;



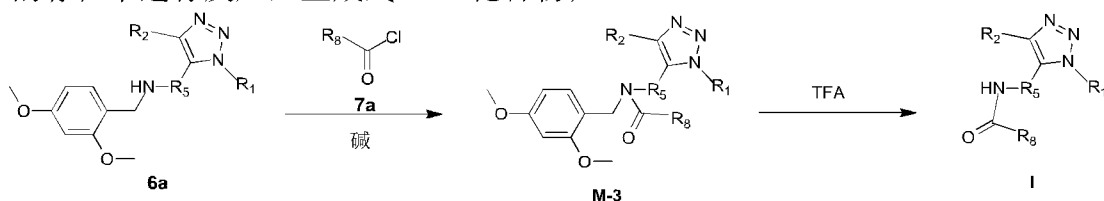
方案 2: 化合物 3a 与 I_2 在还原剂的存在下进行反应,生成化合物 M-2,化合物 M-2 与化合物 4a 在 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 的存在下进行反应,生成式 (I) 化合物;



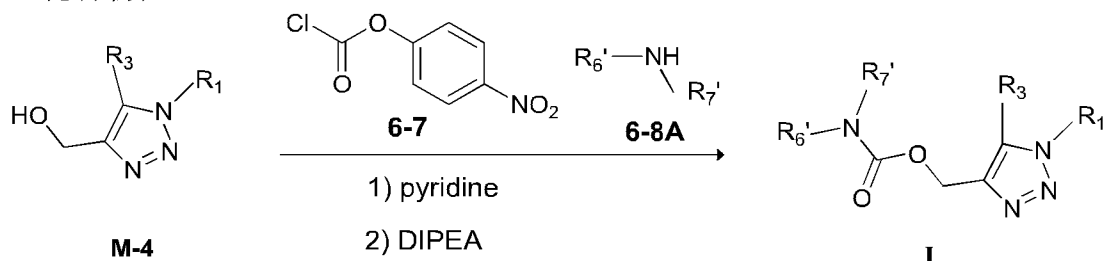
方案 3: 化合物 5a 与 H₂ 在催化剂的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



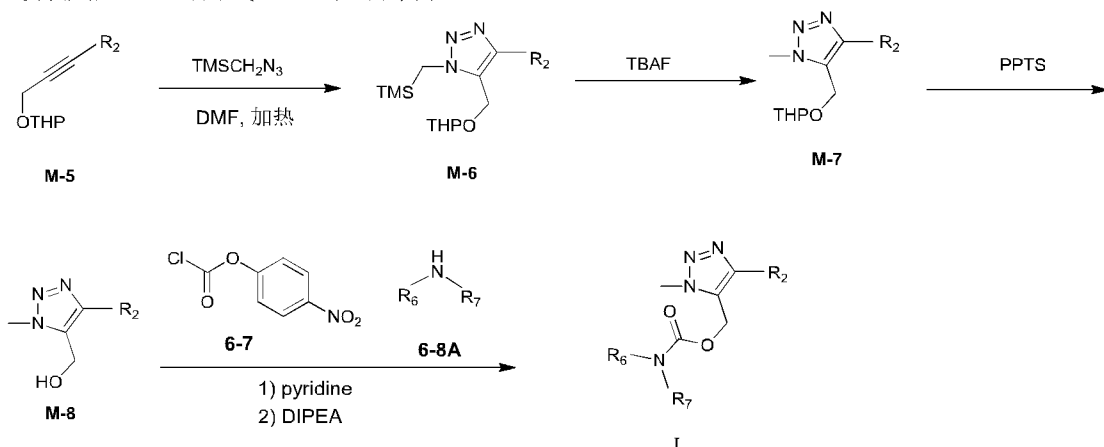
方案 4: 化合物 6a 与化合物 7a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-3, 化合物 M-3 在 TFA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



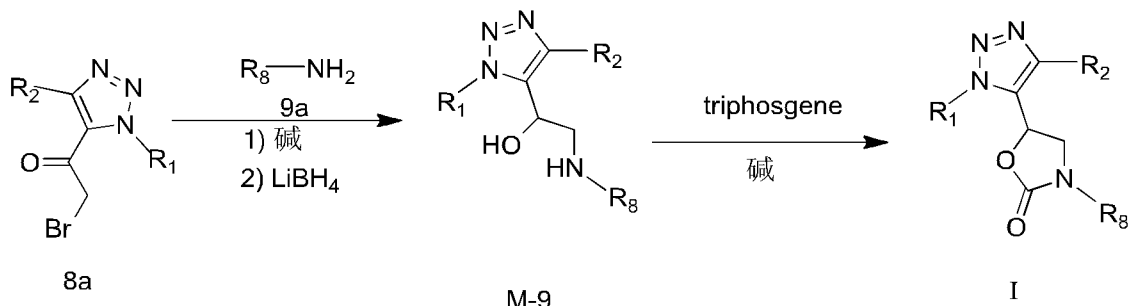
方案 5: 化合物 M-4 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



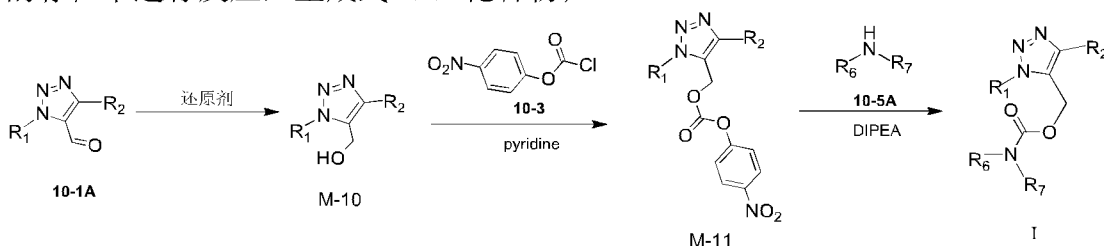
方案 6: 化合物 M-5 与三甲基硅基叠氮甲烷在 DMF、加热条件下进行反应, 生成化合物 M-6; 化合物 M-6 在 TBAF 的存在下进行反应, 生成化合物 M-7; 化合物 M-7 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 M-8; 化合物 M-8 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



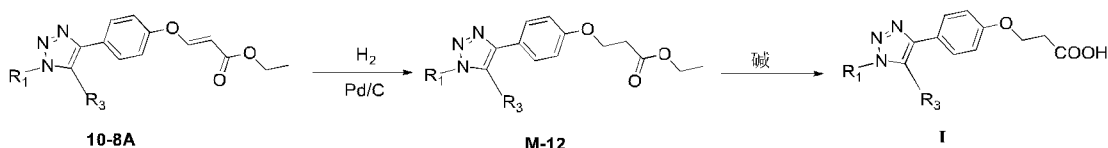
方案 7: 化合物 8a 与化合物 9a 在碱、 LiBH_4 的存在下进行反应, 生成化合物 M-9; 化合物 M-9 与三光气在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



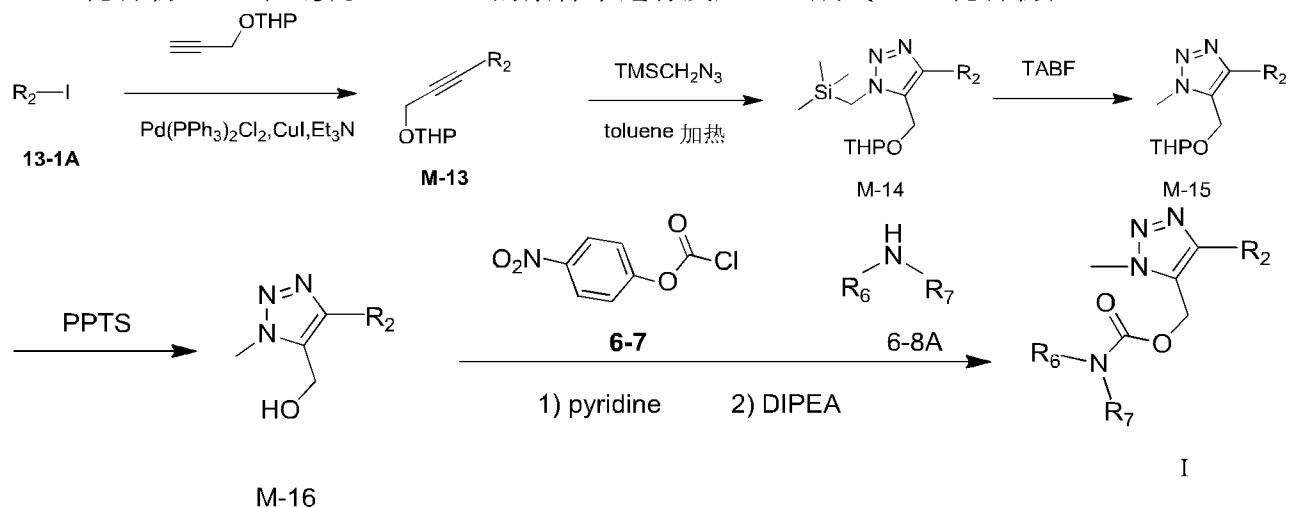
方案 8: 化合物 10-1A 在还原剂的存在下进行反应, 生成化合物 M-10; 化合物 M-10 与化合物 10-3 在吡啶的存在下进行反应, 生成化合物 M-11; 化合物 M-11 与化合物 10-5A 在 DIPEA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



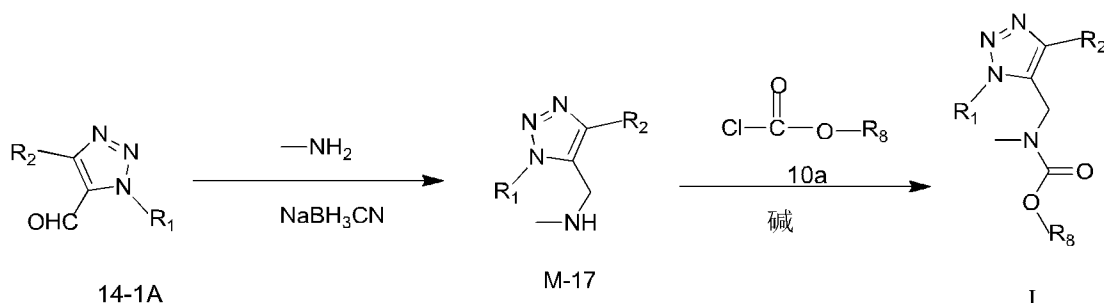
方案 9: 化合物 10-8A 与 H_2 在 Pd/C 的存在下进行反应, 生成化合物 M-12; 化合物 M-12 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



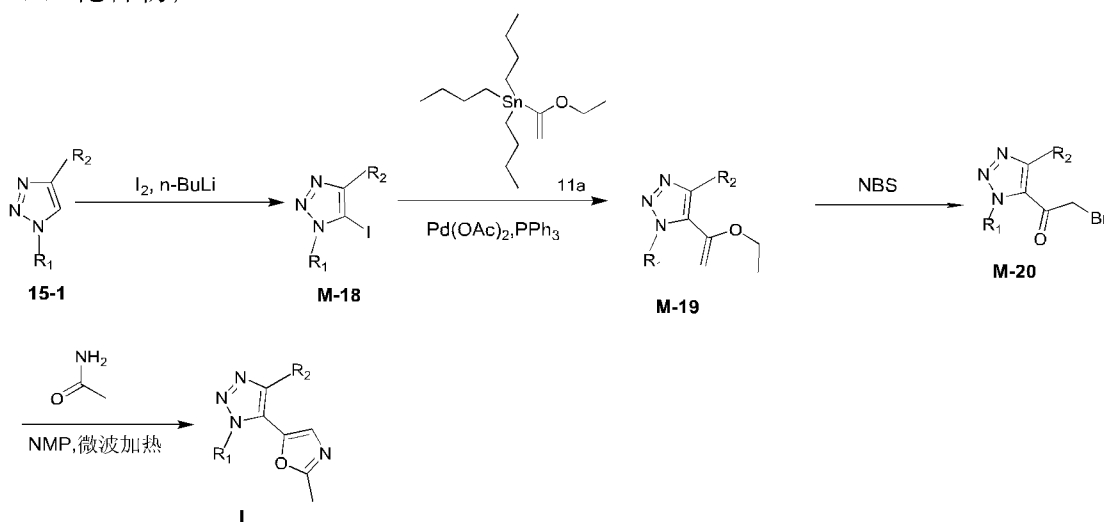
方案 10: 化合物 13-1A 与 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃在 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 、 Et_3N 的存在下进行反应, 生成化合物 M-13; 化合物 M-13 与三甲基硅基叠氮甲烷在甲苯、加热的条件下进行反应, 生成化合物 M-14; 化合物 M-14 在 TBAF 的存在下进行反应, 生成化合物 M-15; 化合物 M-15 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 M-16; 化合物 M-16 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的条件下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



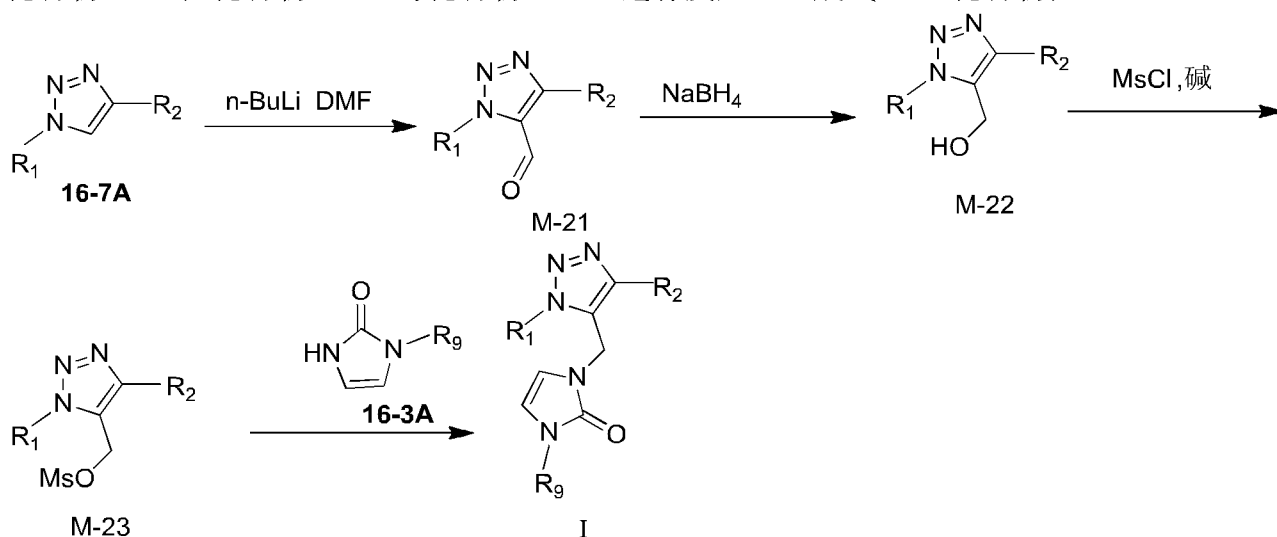
方案 11: 化合物 14-1A 与甲胺在 NaBH_3CN 的存在下进行反应, 生成化合物 M-17; 化合物 M-17 与化合物 10a 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



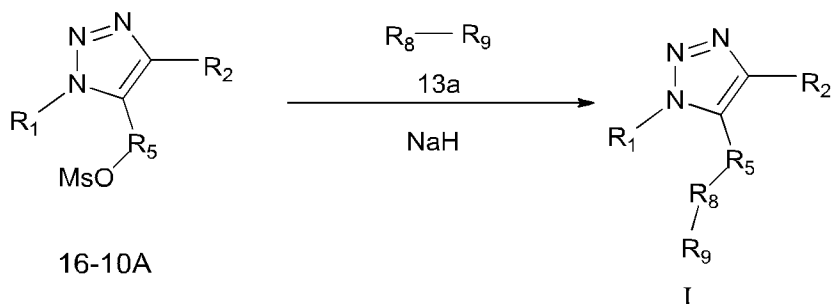
方案 12: 化合物 15-1 与 I_2 在正丁基锂的存在下进行反应, 生成化合物 M-18; 化合物 M-18 与化合物 11a 在 $Pd(OAc)_2$ 、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 M-19; 化合物 M-19 与 NBS 进行反应, 生成化合物 M-20; 化合物 M-20 与乙酰胺在 NMP 中微波加热进行反应, 生成式 (I) 化合物;



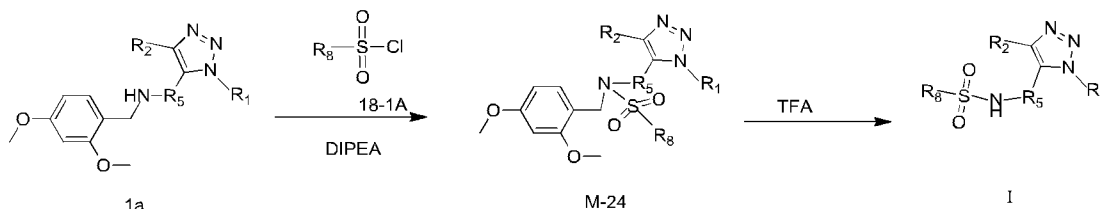
方案 13: 化合物 16-7A 与正丁基锂在 DMF 中进行反应, 生成化合物 M-21; 化合物 M-21 与 $NaBH_4$ 进行反应, 生成化合物 M-22; 化合物 M-22 与 $MsCl$ 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-23; 化合物 M-23 与化合物 16-3A 进行反应, 生成式 (I) 化合物;



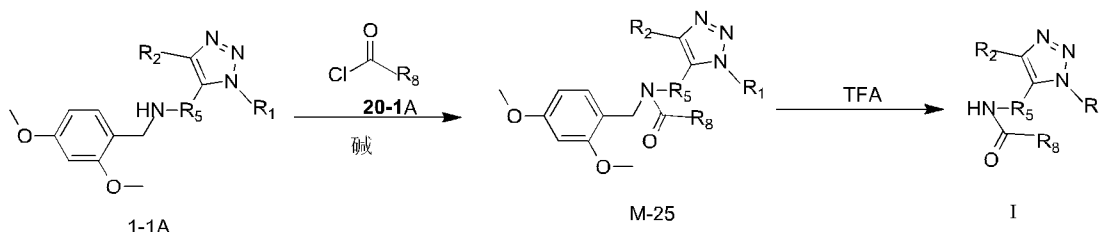
方案 14: 化合物 16-10A 与化合物 13a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



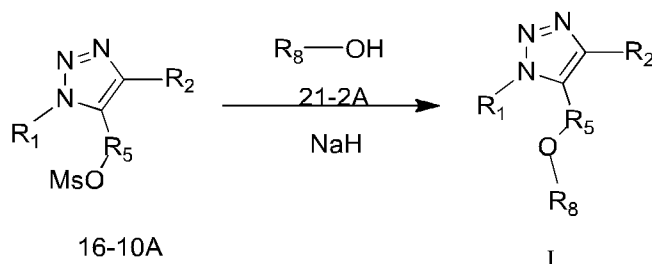
方案 15: 化合物 1a 与化合物 18-1A 在 DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 M-24; 化合物 M-24 在 TFA 的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



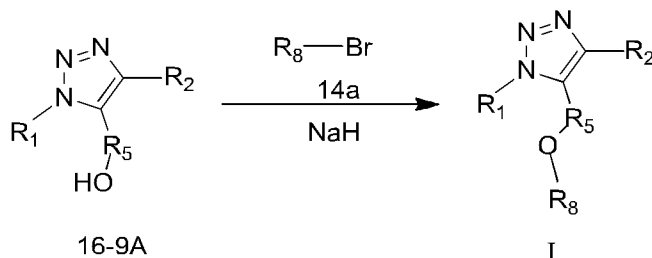
方案 16: 化合物 1-1A 与化合物 20-1A 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-25; 化合物 M-25 与 TFA 进行反应, 生成式 (I) 化合物;



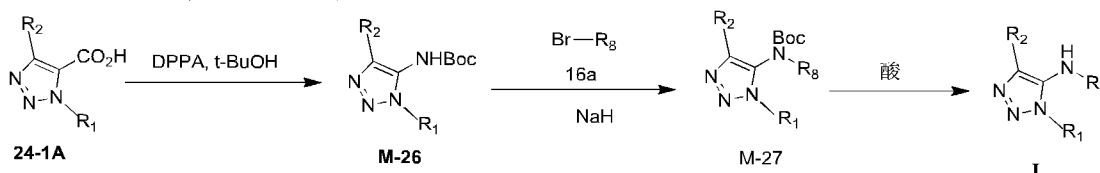
方案 17: 化合物 16-10A 与化合物 21-2A 在氢化钠的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



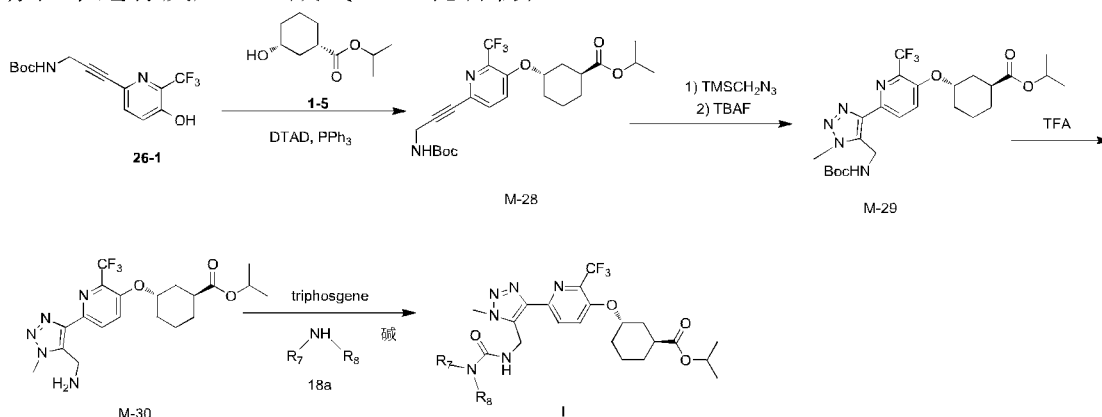
方案 18: 化合物 16-9A 与化合物 14a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



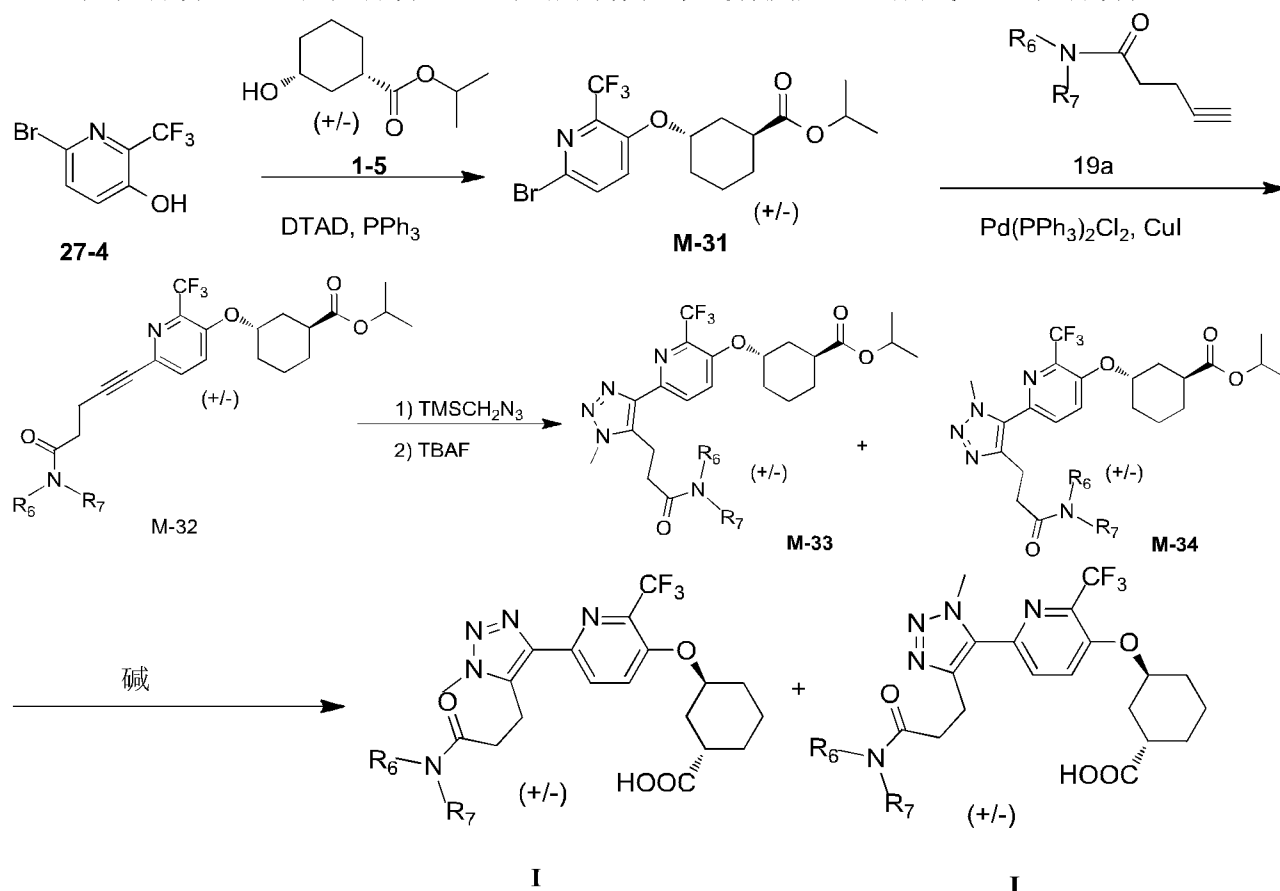
方案 19: 化合物 24-1A 在 DPPA、叔丁醇的存在下进行反应, 生成化合物 M-26; 化合物 M-26 与化合物 16a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 M-27; 化合物 M-27 在酸的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



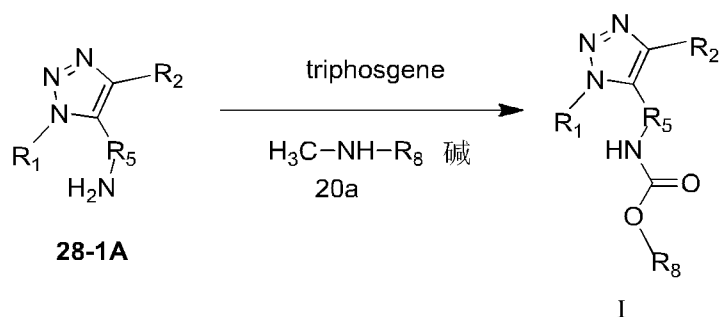
方案 20: 化合物 26-1 与化合物 1-5 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 M-28; 化合物 M-28 与三甲硅基叠氮甲烷进行反应, 随后与 TBAF 进行反应, 生成化合物 M-29; 化合物 M-29 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 M-30; 化合物 M-30 与三光气、化合物 18a 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



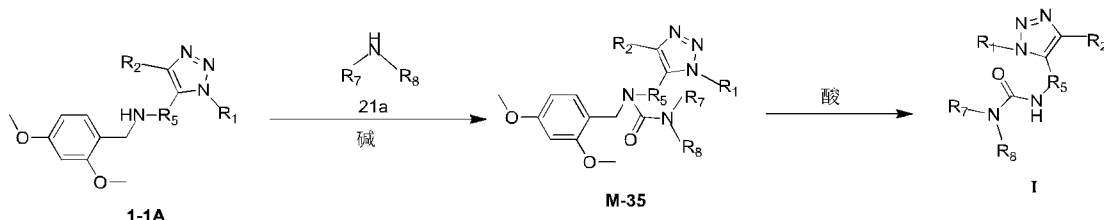
方案 21: 化合物 27-4 与化合物 1-5 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 M-31; 化合物 M-31 与化合物 19a 在 Pd(PPh₃)₂Cl₂、CuI 的存在下进行反应, 生成化合物 M-32; 化合物 M-32 与三甲硅基叠氮甲烷进行反应, 随后与 TBAF 进行反应, 生成化合物 M-33 和化合物 M-34; 化合物 M-33 和化合物 M-34 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



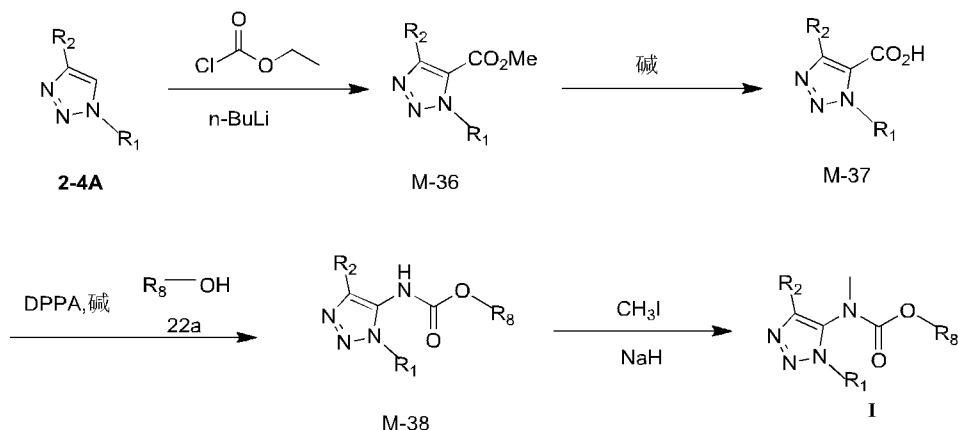
方案 22: 化合物 28-1A 与三光气、化合物 20a 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



方案 23: 化合物 1-1A 与化合物 21a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-35; 化合物 M-35 在酸的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



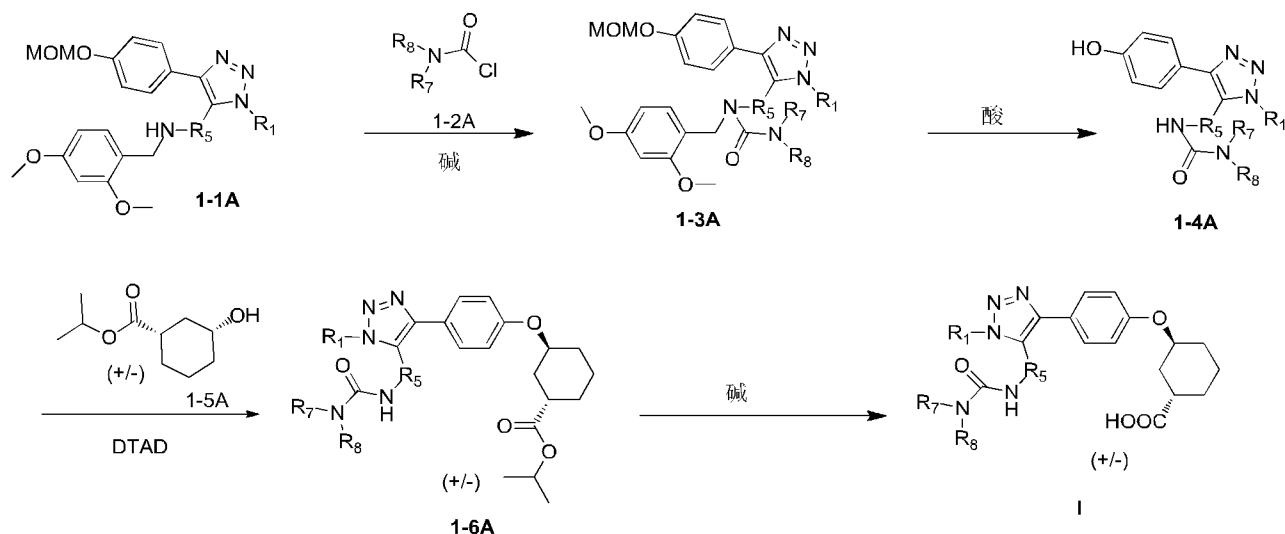
方案 24: 化合物 2-4A 与氯甲酸甲酯在正丁基锂的存在下进行反应, 生成化合物 M-36; 化合物 M-36 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-37; 化合物 M-37 与化合物 22a、DPPA 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 M-38; 化合物 M-38 与碘甲烷在氢化钠的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



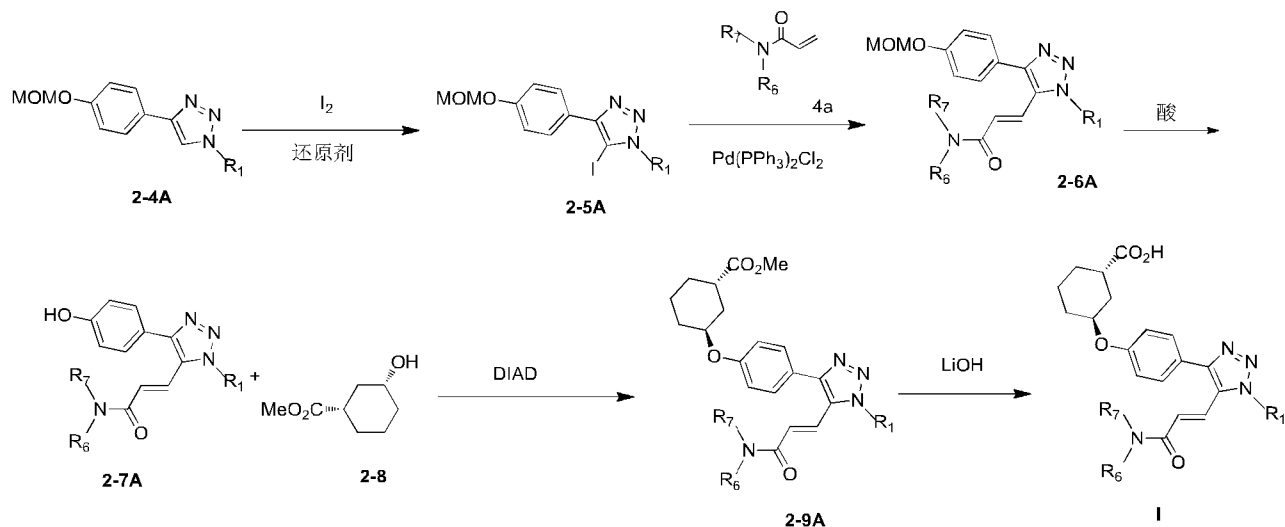
其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 具有权利要求 1-4 任一项所述定义。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括如下方案中的任意一种:

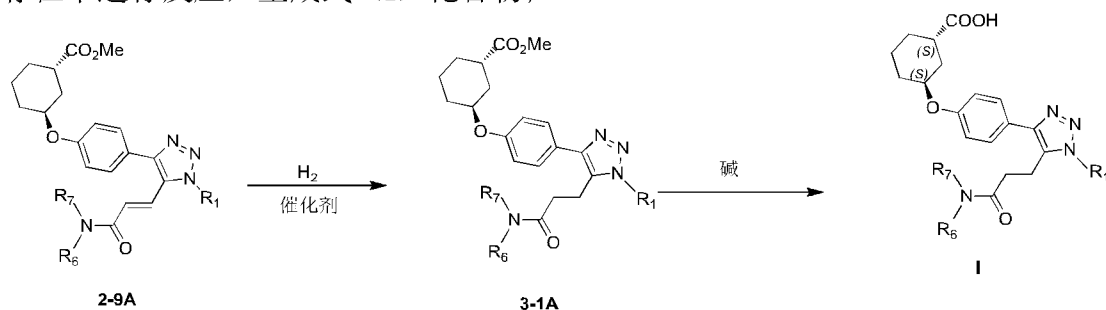
方案 1A: 化合物 1-1A 与化合物 1-2A 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 1-3A, 化合物 1-3A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 1-4A, 化合物 1-4A 与化合物 1-5A 在 DTAD 的存在下进行反应, 生成化合物 1-6A, 化合物 1-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



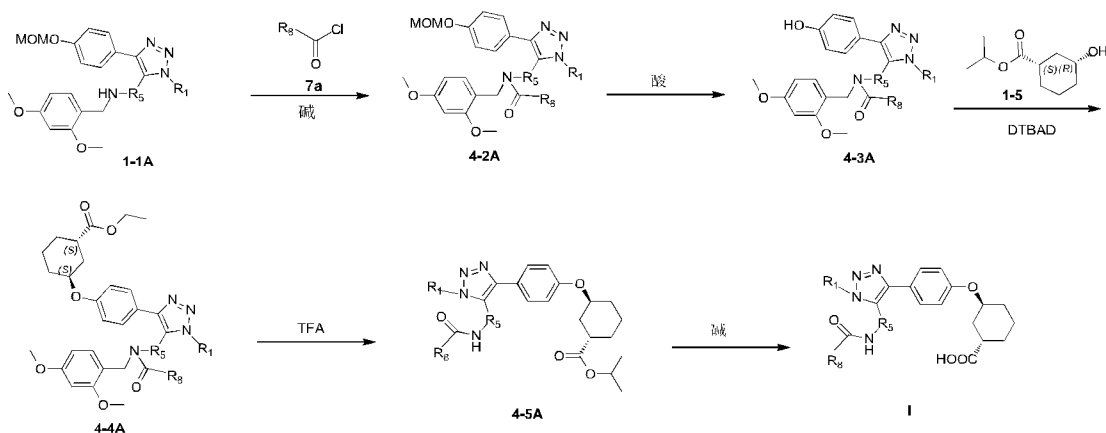
方案 2A: 化合物 2-4A 与 I_2 在还原剂的存在下进行反应, 生成化合物 2-5A, 化合物 2-5A 与化合物 4a 在 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 的存在下进行反应, 生成化合物 2-6A, 化合物 2-6A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 2-7A, 化合物 2-7A 与化合物 2-8 在 DIAD 的存在下进行反应, 生成化合物 2-9A; 化合物 2-9A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



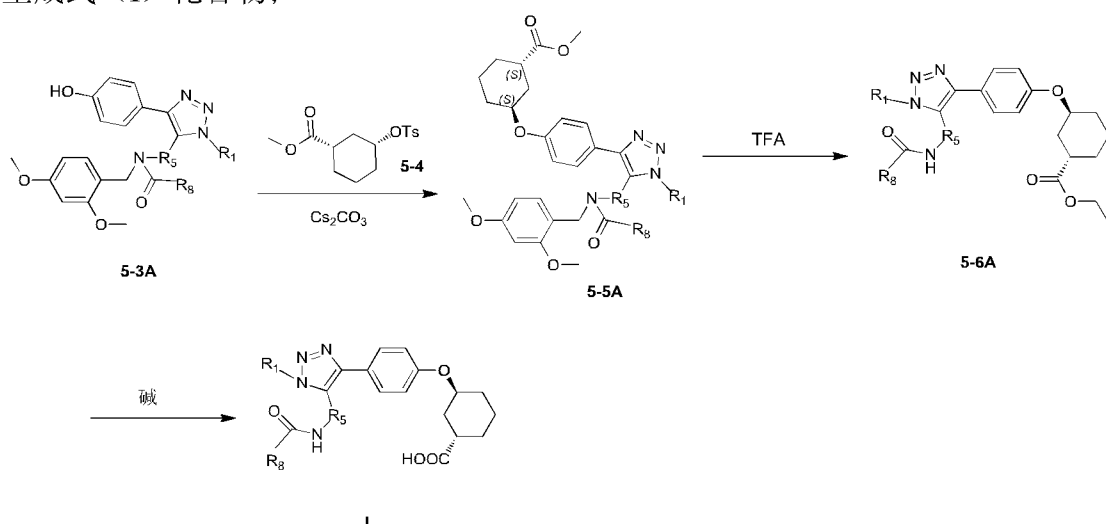
方案 3A: 化合物 2-9A 与 H_2 在催化剂的存在下进行反应, 生成化合物 3-1A, 化合物 3-1A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



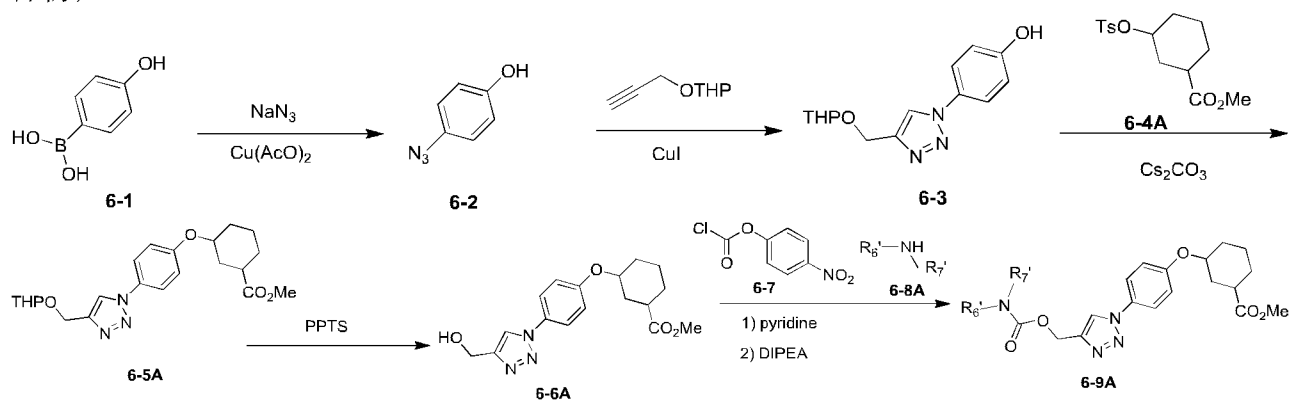
方案 4A-1: 化合物 1-1A 与化合物 7a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 4-2A; 化合物 4-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 4-3A; 化合物 4-3A 与化合物 1-5 在 DTBAD 的存在下进行反应, 生成化合物 4-4A; 化合物 4-4A 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 4-5A; 化合物 4-5A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

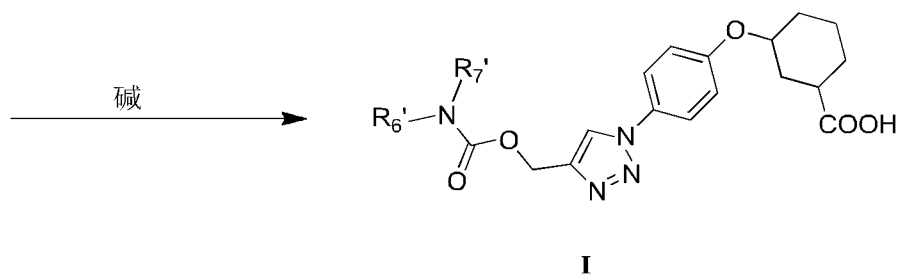


方案 4A-2: 化合物 5-3A 与化合物 5-4 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 5-5A; 化合物 5-5A 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 5-6A; 化合物 5-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

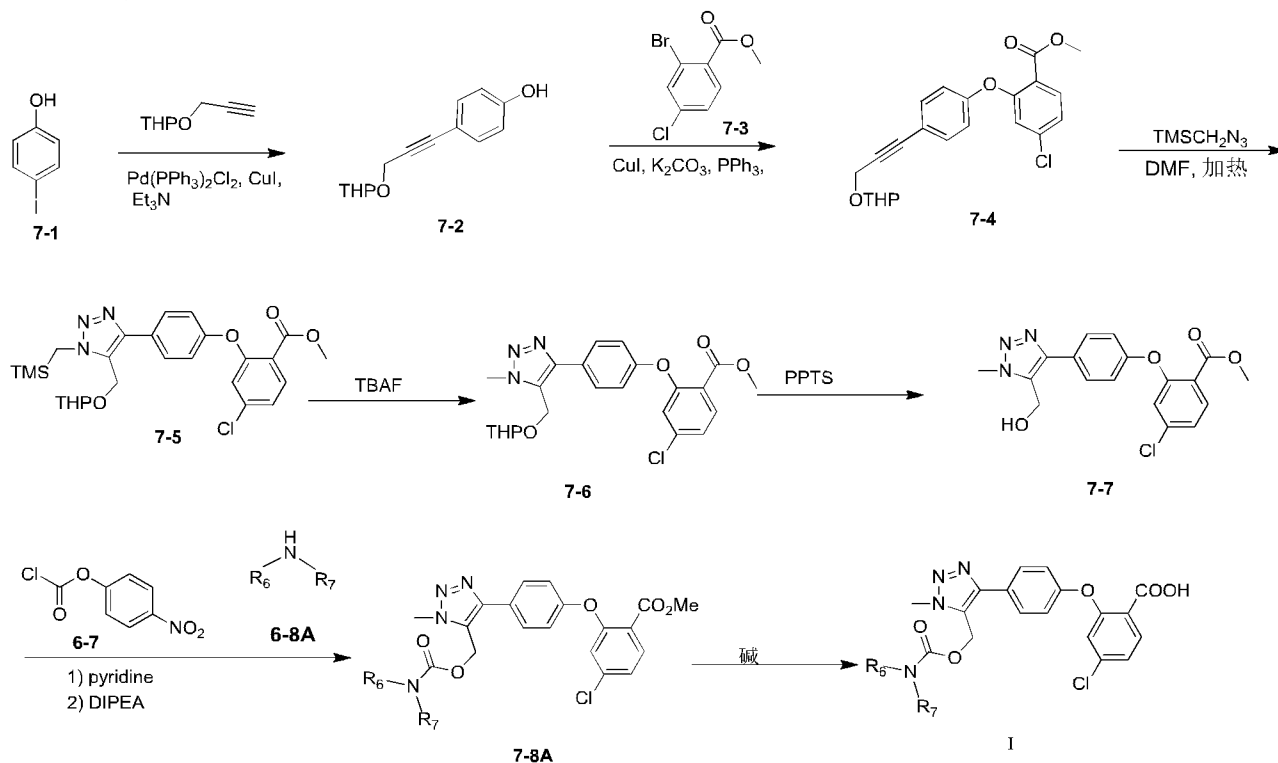


方案 5A: 化合物 6-1 与叠氮化钠在 $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ 的存在下进行反应, 生成化合物 6-2; 化合物 6-2 与 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃在 CuI 的存在下进行反应, 生成化合物 6-3; 化合物 6-3 与化合物 6-4A 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 6-5A; 化合物 6-5A 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 6-6A; 化合物 6-6A 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 6-9A; 化合物 6-9A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

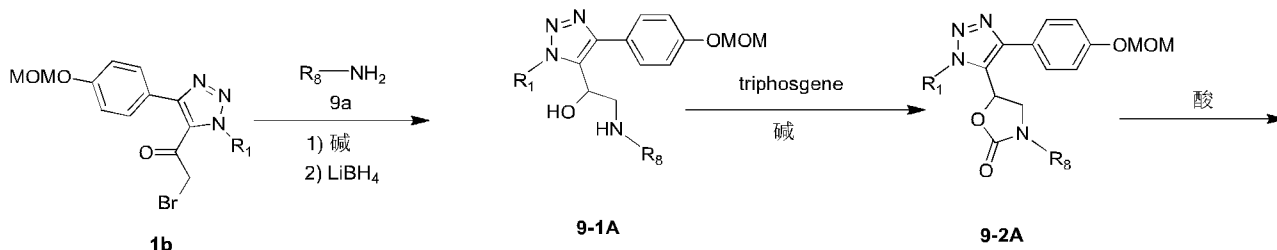


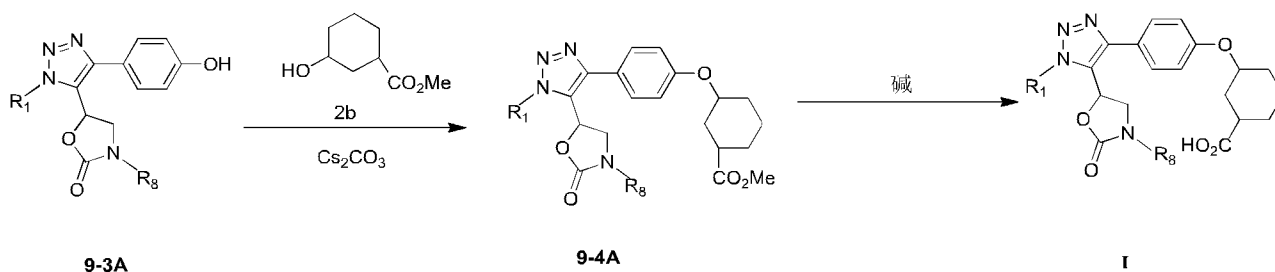


方案 6A: 化合物 7-1 与 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 、 Et_3N 的存在下进行反应, 生成化合物 7-2; 化合物 7-2 与化合物 7-3 在 CuI 、 K_2CO_3 、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 7-4; 化合物 7-4 与三甲基硅基叠氮甲烷在 DMF、加热条件下进行反应, 生成化合物 7-5; 化合物 7-5 在 TBAF 的存在下进行反应, 生成化合物 7-6; 化合物 7-6 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 7-7; 化合物 7-7 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 7-8A; 化合物 7-8A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

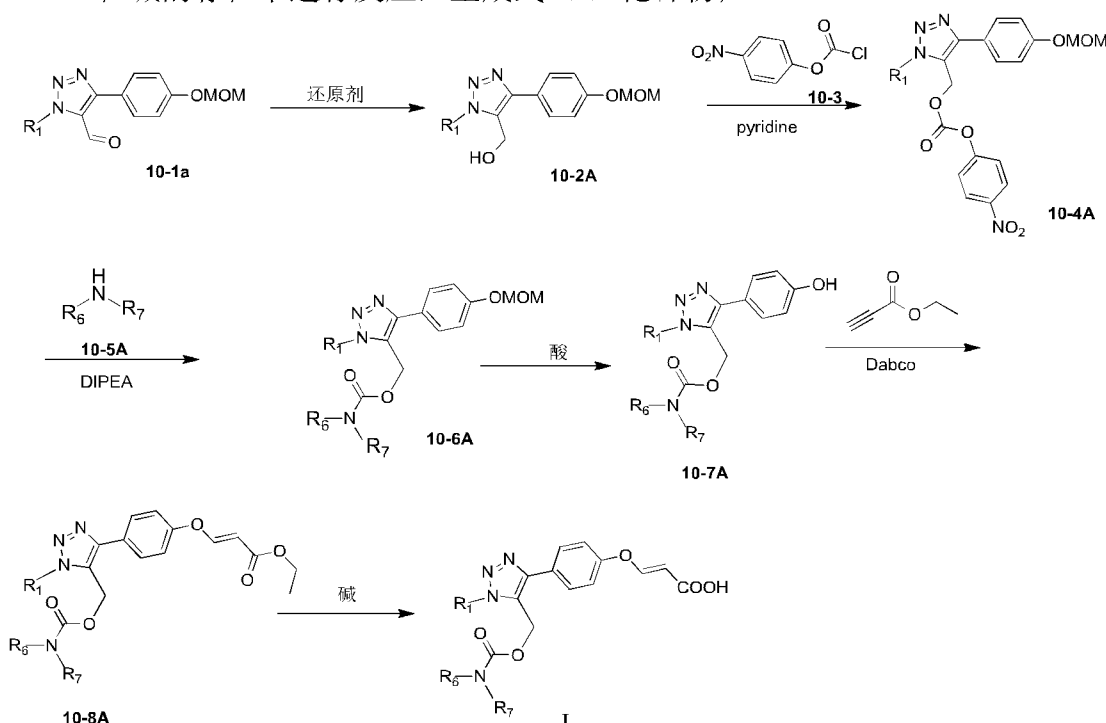


方案 7A: 化合物 1b 与化合物 9a 在碱、 LiBH_4 的存在下进行反应, 生成化合物 9-1A; 化合物 9-1A 与三光气在碱的存在下进行反应, 生成化合物 9-2A; 化合物 9-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 9-3A, 化合物 9-3A 与化合物 2b 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 9-4A; 化合物 9-4A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

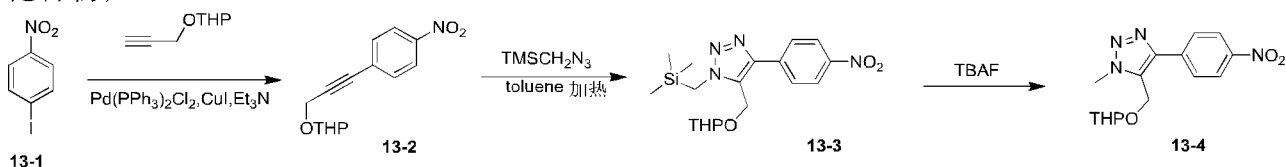


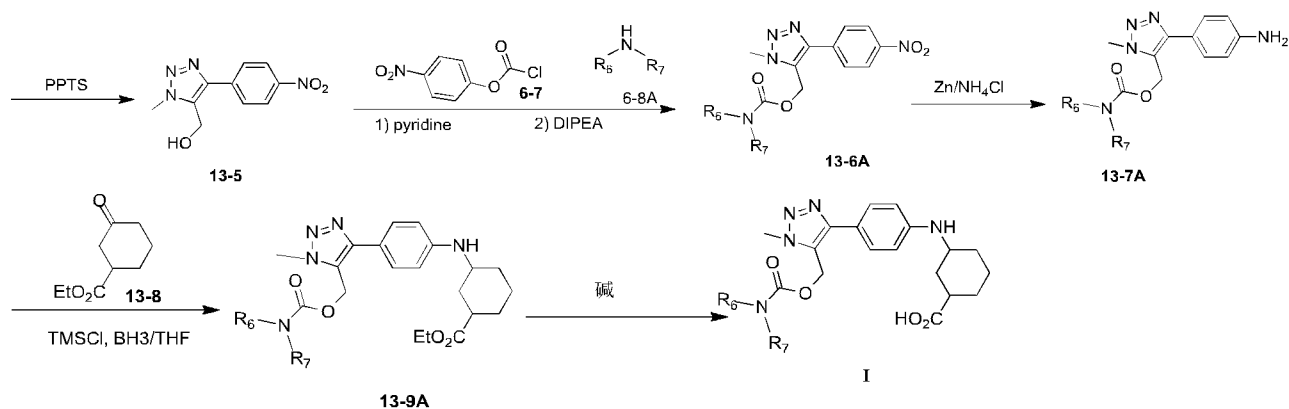


方案 8A: 化合物 10-1a 在还原剂的存在下进行反应, 生成化合物 10-2A; 化合物 10-2A 与化合物 10-3 在吡啶的存在下进行反应, 生成化合物 10-4A; 化合物 10-4A 与化合物 10-5A 在 DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 10-6A; 化合物 10-6A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 10-7A; 化合物 10-7A 与丙炔酸乙酯在 Dabco 的存在下进行反应, 生成化合物 10-8A; 化合物 10-8A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

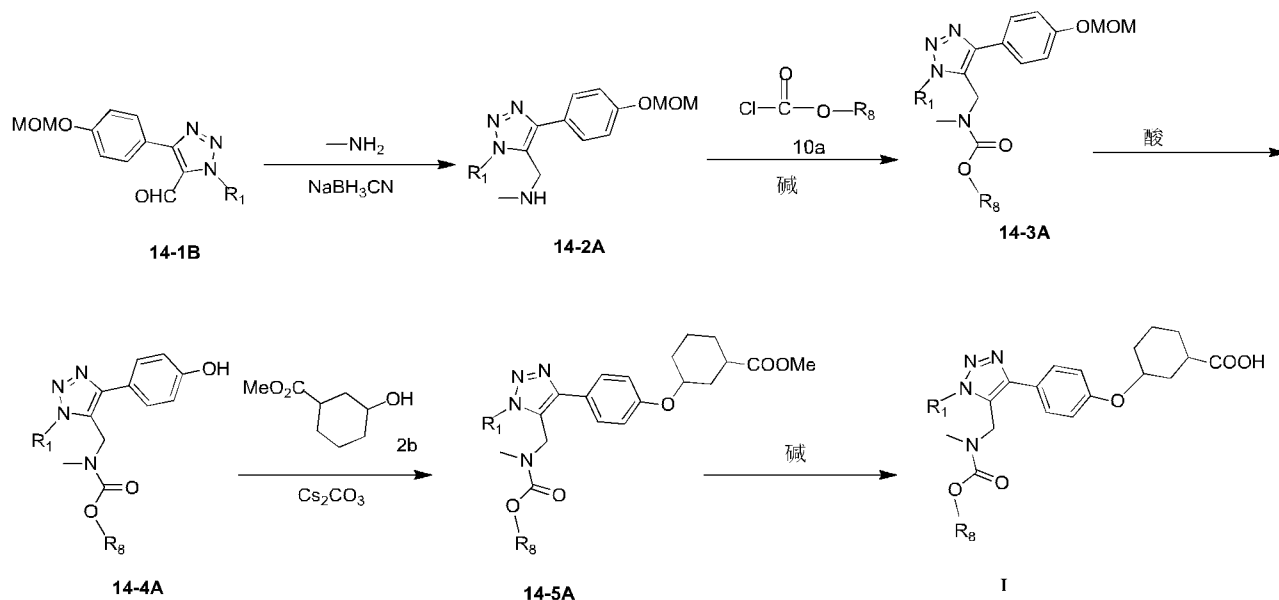


方案 10A: 化合物 13-1 与 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 、 Et_3N 的存在下进行反应, 生成化合物 13-2; 化合物 13-2 与三甲基硅基叠氮甲烷在甲苯、加热的条件下进行反应, 生成化合物 13-3; 化合物 13-3 在 TBAF 的存在下进行反应, 生成化合物 13-4; 化合物 13-4 在 PPTS 的存在下进行反应, 生成化合物 13-5; 化合物 13-5 与化合物 6-7、化合物 6-8A 在吡啶、DIPEA 的条件下进行反应, 生成化合物 13-6A; 化合物 13-6A 在 Zn 、 NH_4Cl 的存在下进行反应, 生成化合物 13-7A; 化合物 13-7A 与化合物 13-8 在 TMSCl 、 BH_3/THF 的存在下进行反应, 生成化合物 13-9A; 化合物 13-9A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

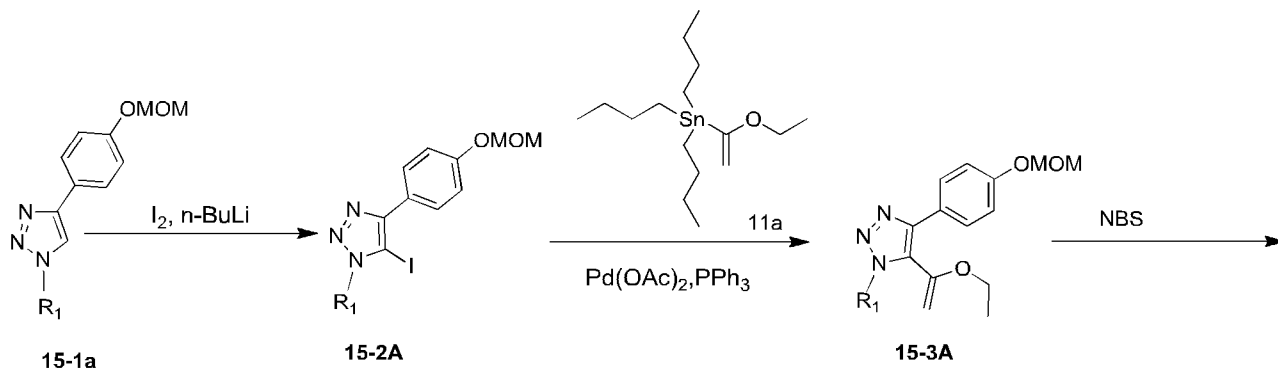


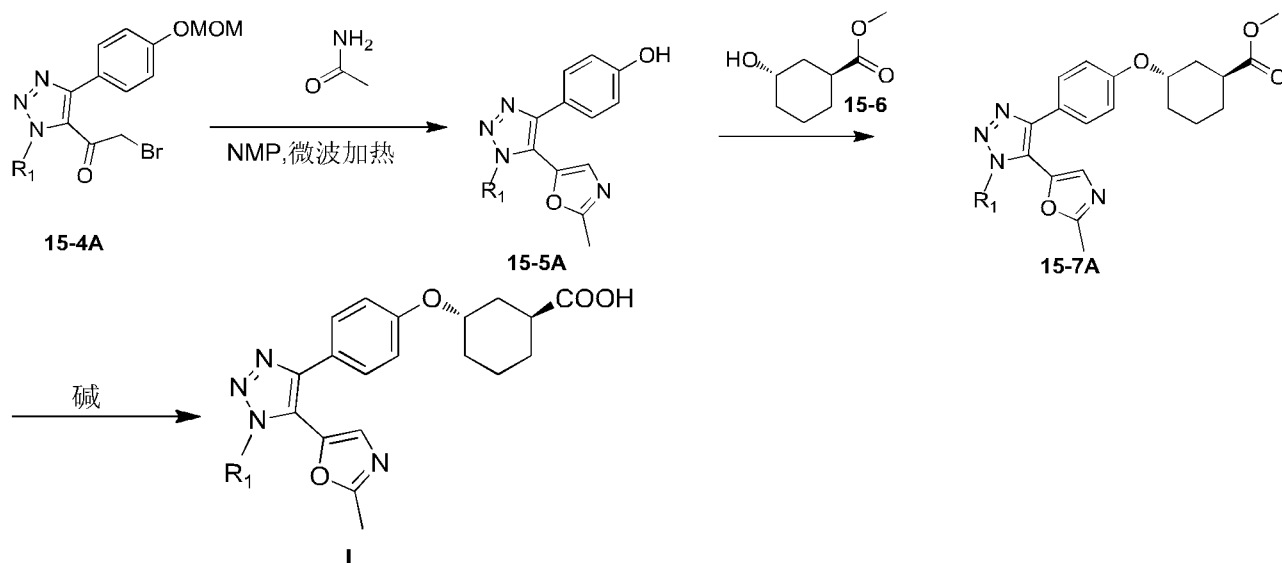


方案 11A: 化合物 14-1B 与甲胺在 NaBH_3CN 的存在下进行反应, 生成化合物 14-2A; 化合物 14-2A 与化合物 10a 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 14-3A; 化合物 14-3A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 14-4A; 化合物 14-4A 与化合物 2b 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 14-5A; 化合物 14-5A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

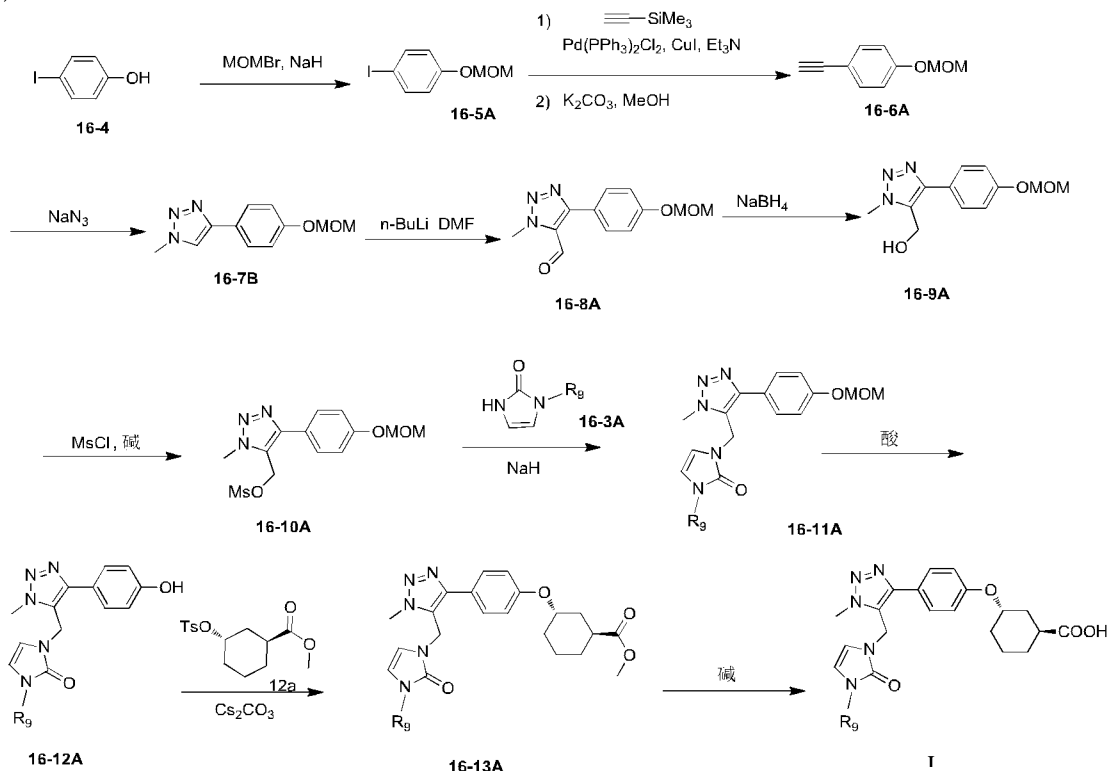


方案 12A: 化合物 15-1a 与 I_2 在正丁基锂的存在下进行反应, 生成化合物 15-2A; 化合物 15-2A 与化合物 11a 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 15-3A; 化合物 15-3A 与 NBS 进行反应, 生成化合物 15-4A; 化合物 15-4A 与乙酰胺在 NMP 中微波加热进行反应, 生成化合物 15-5A; 化合物 15-5A 与化合物 15-6 进行反应, 生成化合物 15-7A; 化合物 15-7A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

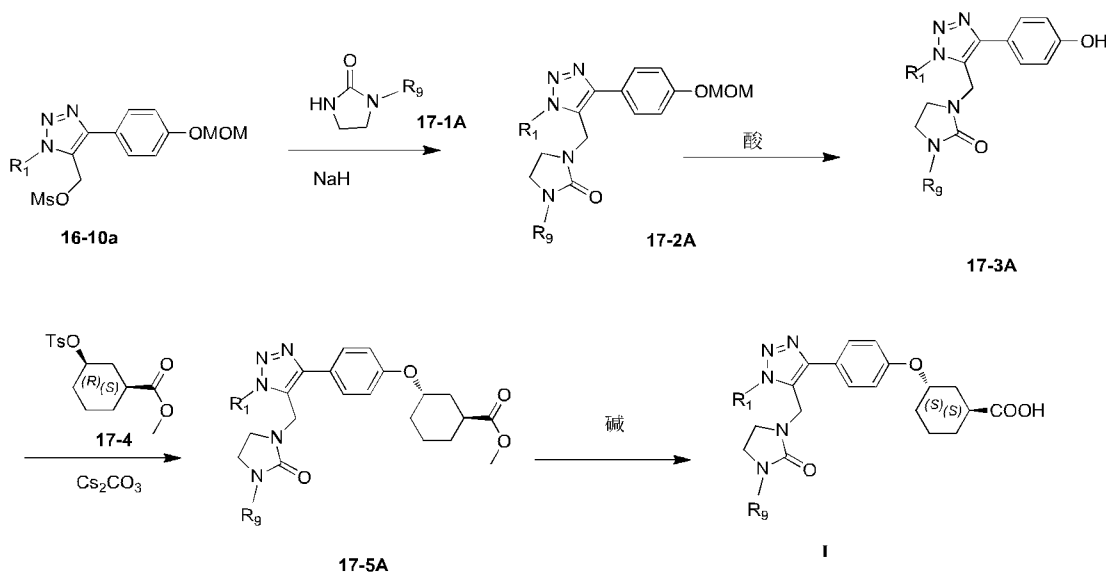




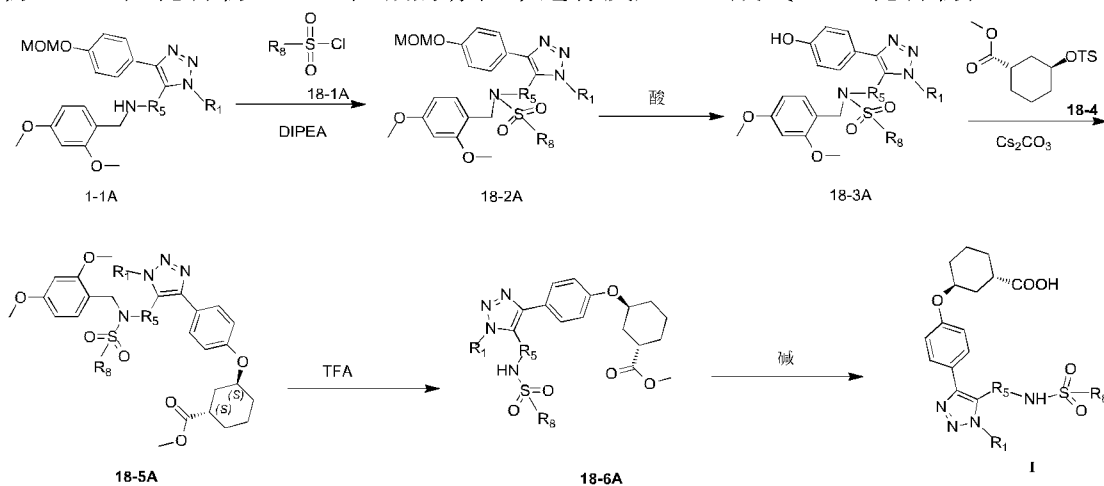
方案 13A: 化合物 16-4 与 MOMBr 在 NaH 的存在下进行反应, 生成化合物 16-5A; 化合物 16-5A 与三甲基硅乙炔在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、CuI、 Et_3N 中进行反应, 随后在 K_2CO_3 、MeOH 中进行反应, 生成化合物 16-6A; 化合物 16-6A 与叠氮化钠进行反应, 生成化合物 16-7B; 化合物 16-7B 与正丁基锂在 DMF 中进行反应, 生成化合物 16-8A; 化合物 16-8A 与 NaBH_4 进行反应, 生成化合物 16-9A; 化合物 16-9A 与 MsCl 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 16-10A; 化合物 16-10A 与化合物 16-3A 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 16-11A; 化合物 16-11A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 16-12A; 化合物 16-12A 与化合物 12a 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 16-13A; 化合物 16-13A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



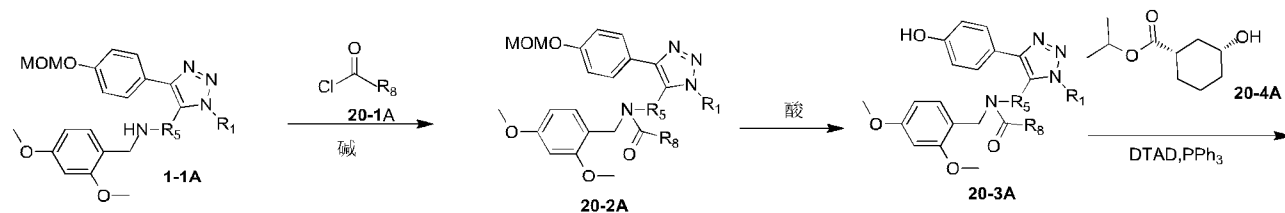
方案 14A: 化合物 16-10a 与化合物 17-1A 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 17-2A; 化合物 17-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 17-3A; 化合物 17-3A 与化合物 17-4 在 Cs_2CO_3 的存在下进行反应, 生成化合物 17-5A; 化合物 17-5A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

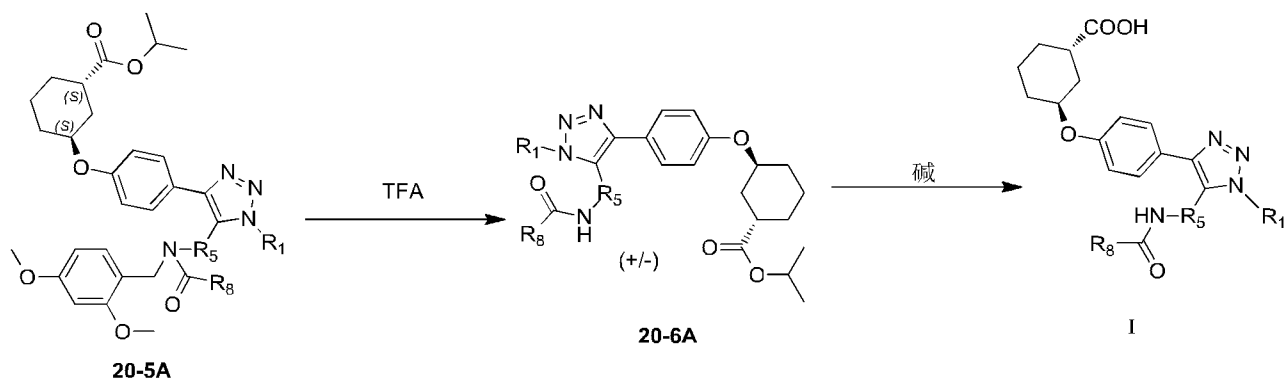


方案 15A: 化合物 1-1A 与化合物 18-1A 在 DIPEA 的存在下进行反应, 生成化合物 18-2A; 化合物 18-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 18-3A; 化合物 18-3A 与化合物 18-4 在 Cs₂CO₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 18-5A; 化合物 18-5A 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 18-6A; 化合物 18-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

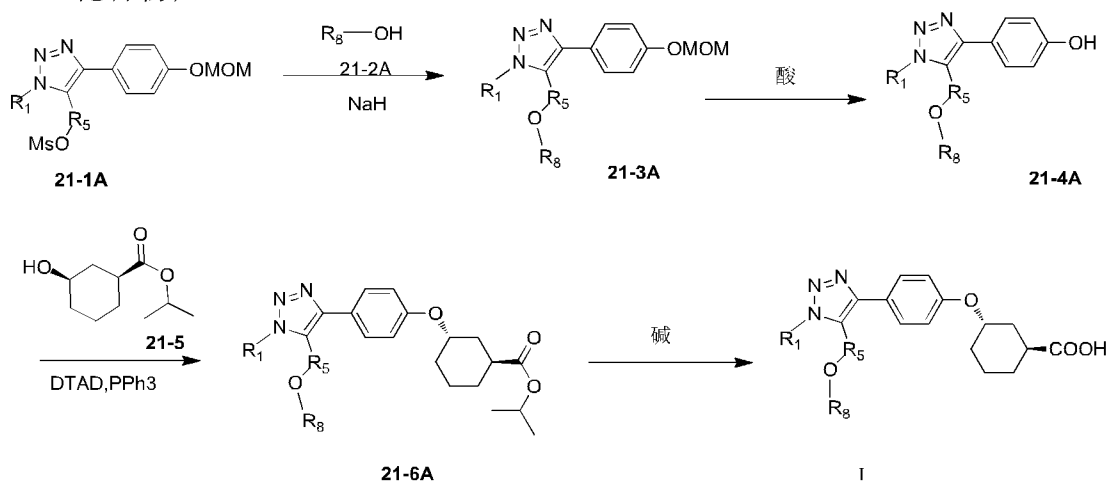


方案 16A: 化合物 1-1A 与化合物 20-1A 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 20-2A; 化合物 20-2A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 20-3A; 化合物 20-3A 与化合物 20-4A 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 20-5A; 化合物 20-5A 在 TFA 的存在下进行反应, 生成化合物 20-6A; 化合物 20-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

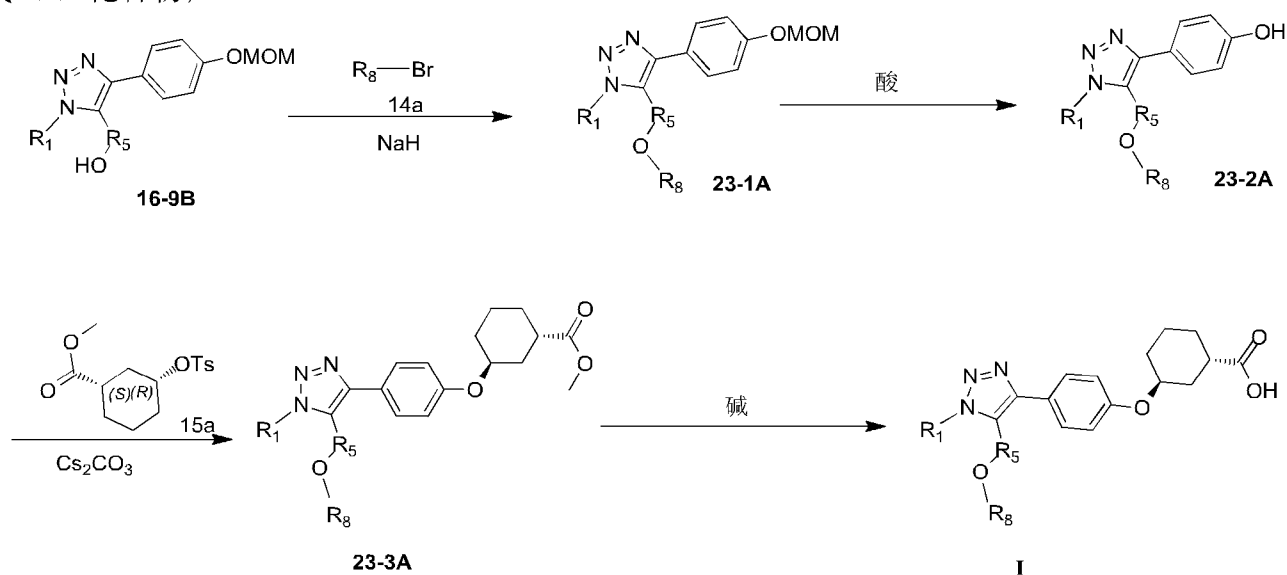




方案 17A: 化合物 21-1A 与化合物 21-2A 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 21-3A; 化合物 21-3A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 21-4A; 化合物 21-4A 与化合物 21-5 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 21-6A; 化合物 21-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

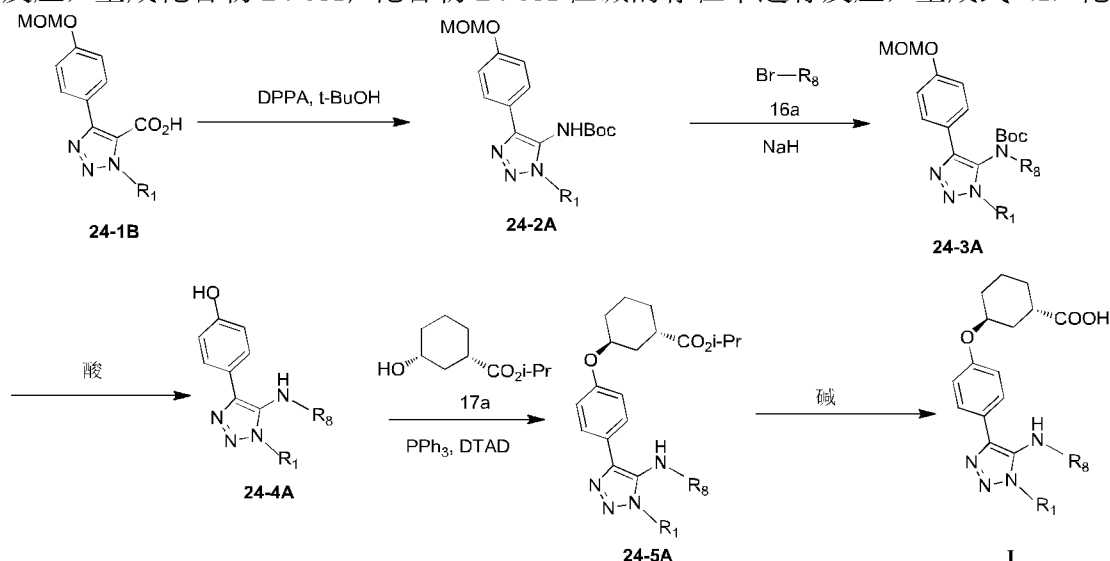


化合物 18A: 化合物 16-9B 与化合物 14a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 23-1; 化合物 23-1A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 23-2A; 化合物 23-2A 与化合物 15a 在 Cs₂CO₃ 的存在下进行反应, 生成化合物 23-3A; 化合物 23-3A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;

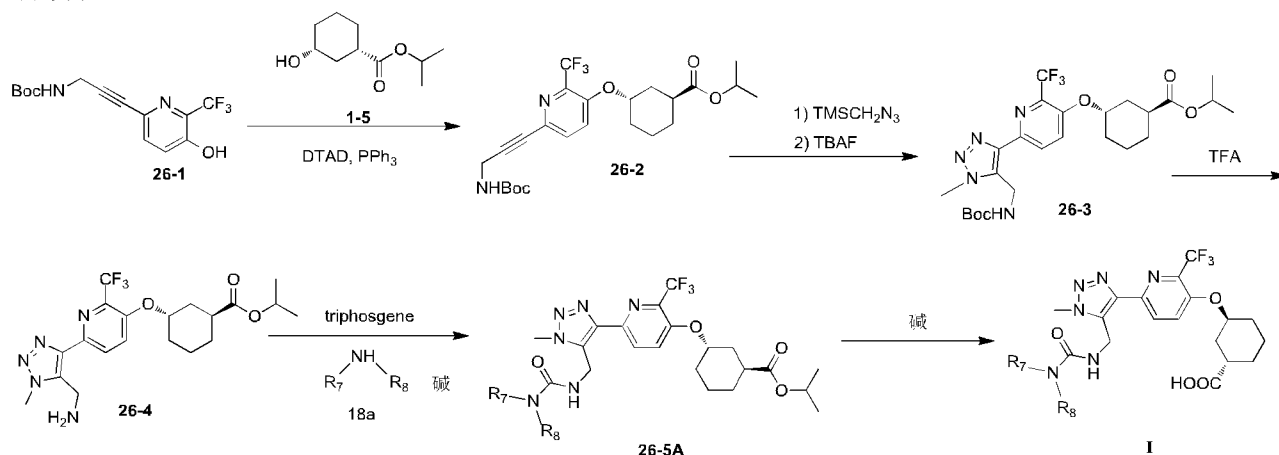


方案 19A: 化合物 24-1B 在 DPPA、叔丁醇的存在下进行反应, 生成化合物 24-2A; 化合物 24-2A 与化合物 16a 在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 24-3A; 化合物 24-3A 在酸

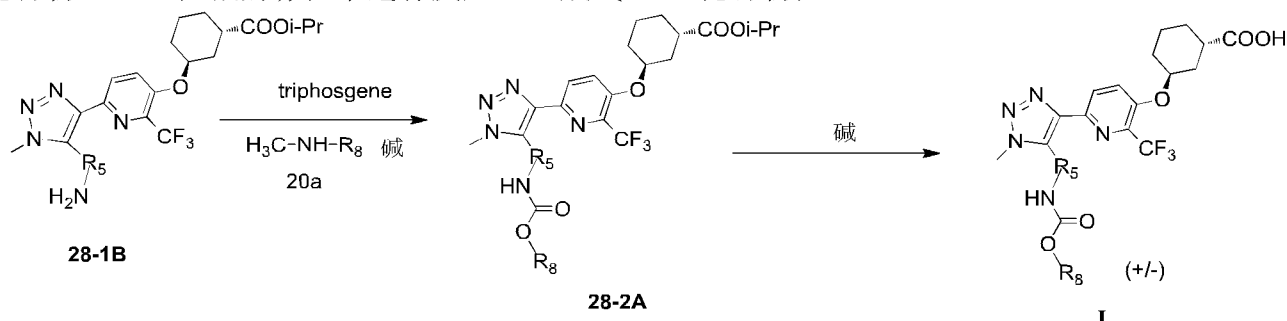
的存在下进行反应,生成化合物 24-4A; 化合物 24-4A 与化合物 17a 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应,生成化合物 24-5A; 化合物 24-5A 在碱的存在下进行反应,生成式 (I) 化合物;



方案 20A: 化合物 26-1 与化合物 1-5 在 DTAD、PPh₃ 的存在下进行反应,生成化合物 26-2; 化合物 26-2 与三甲硅基叠氮甲烷进行反应,随后与 TBAF 进行反应,生成化合物 26-3; 化合物 26-3 在 TFA 的存在下进行反应,生成化合物 26-4; 化合物 26-4 与三光气、化合物 18a 在碱的存在下进行反应,生成化合物 26-5A; 化合物 26-5A 在碱的存在下进行反应,生成式 (I) 化合物;

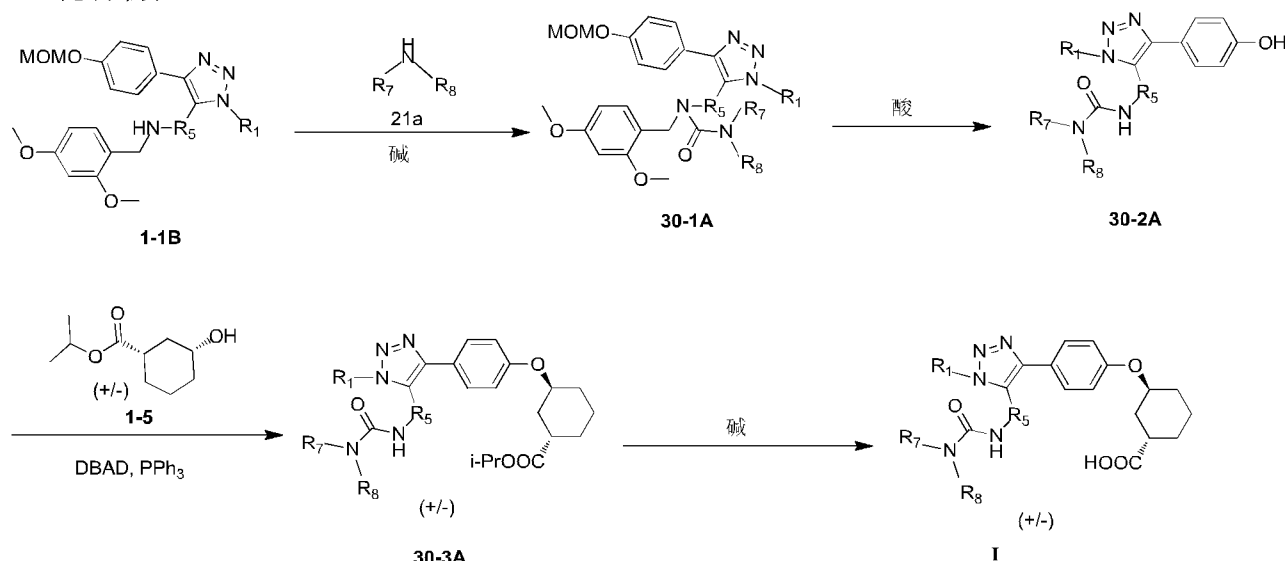


方案 22A: 化合物 28-1B 与三光气、化合物 20a 在碱的存在下进行反应,生成化合物 28-2A; 化合物 28-2A 在碱的存在下进行反应,生成式 (I) 化合物;

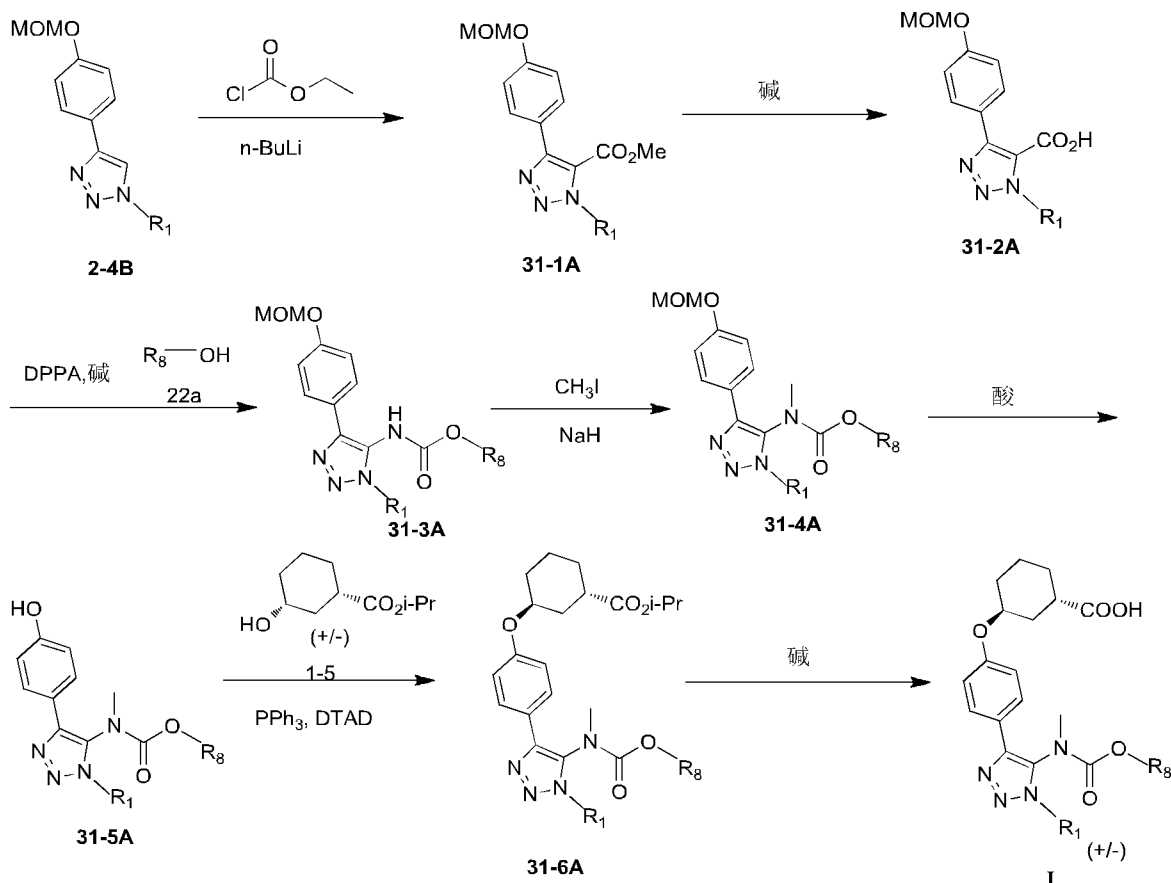


方案 23A: 化合物 1-1B 与化合物 21a 在碱的存在下进行反应,生成化合物 30-1A; 化合物 30-1A 在酸的存在下进行反应,生成化合物 30-2A; 化合物 30-2A 与化合物 1-5 在 DBAD、

PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 30-3A; 化合物 30-3A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



方案 24A: 化合物 2-4B 与氯甲酸甲酯在正丁基锂的存在下进行反应, 生成化合物 31-1A; 化合物 31-1A 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 31-2A; 化合物 31-2A 与化合物 22a、DPPA 在碱的存在下进行反应, 生成化合物 31-3A; 化合物 31-3A 与碘甲烷在氢化钠的存在下进行反应, 生成化合物 31-4A; 化合物 31-4A 在酸的存在下进行反应, 生成化合物 31-5A; 化合物 31-5A 与化合物 1-5 在 DTAD、 PPh_3 的存在下进行反应, 生成化合物 31-6A; 化合物 31-6A 在碱的存在下进行反应, 生成式 (I) 化合物;



其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 具有权利要求 1-4 任一项所述定义。

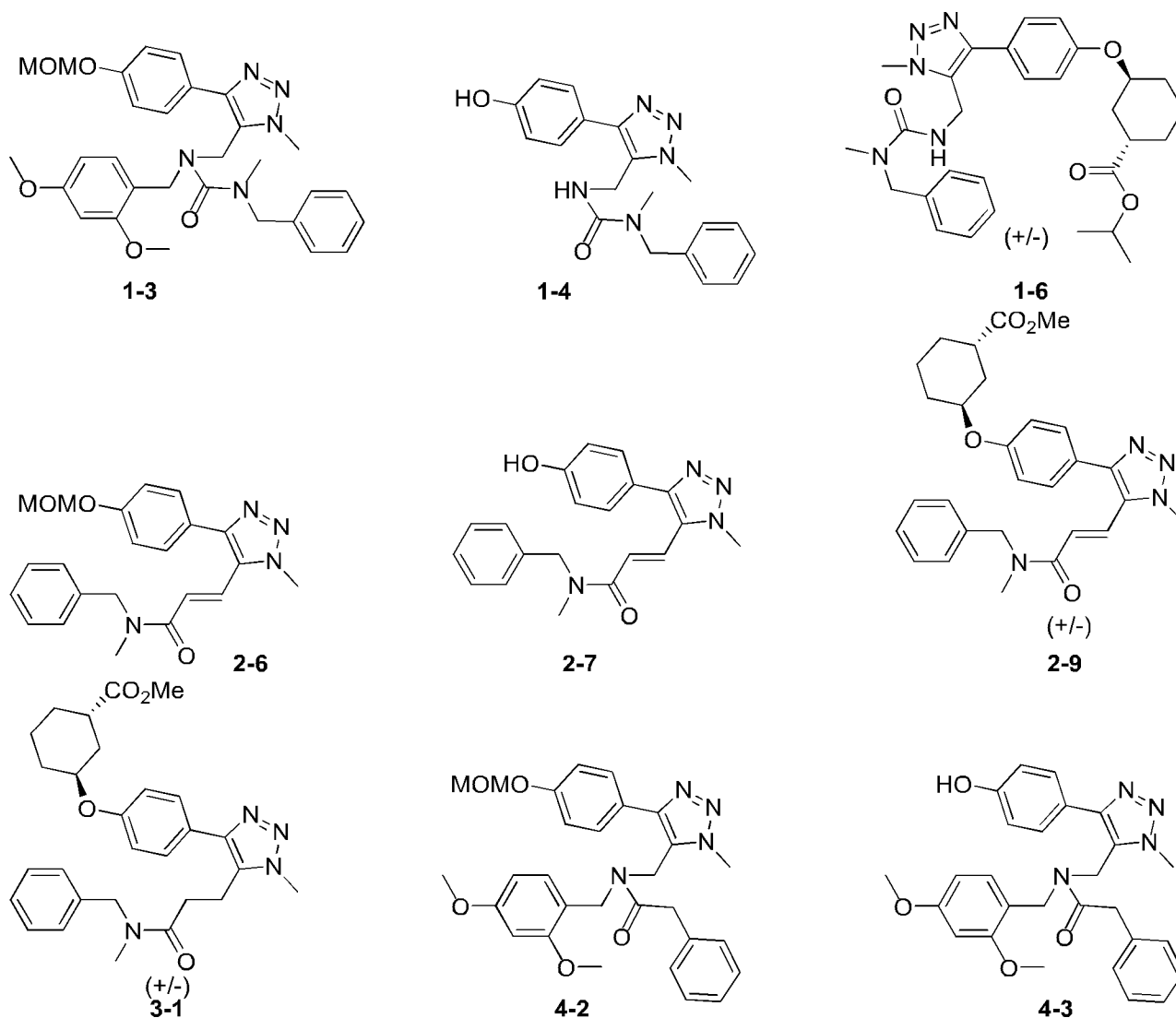
7. 如 M-1、M-2、M-3、M-4、M-5、M-6、M-7、M-8、M-9、M-10、M-11、M-12、M-13、M-14、M-15、M-16、M-17、M-18、M-19、M-20、M-21、M-22、M-23、M-24、M-25、M-26、M-27、M-28、M-29、M-30、M-31、M-32、M-33、M-34、M-35、M-36、M-37、M-38 所示的化合物：

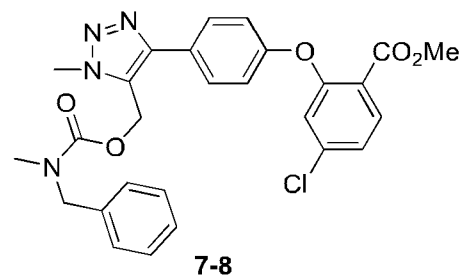
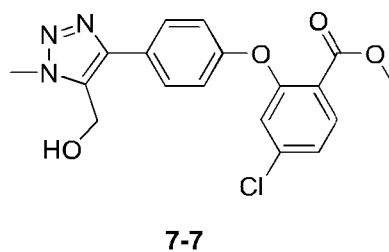
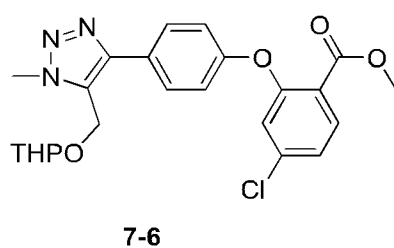
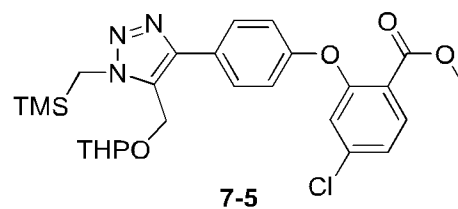
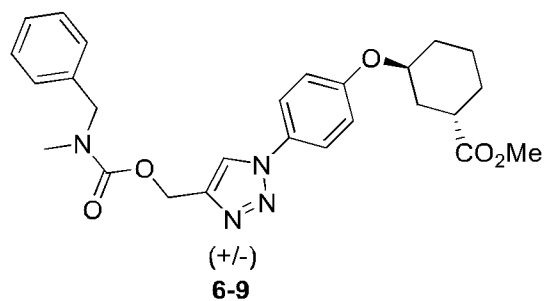
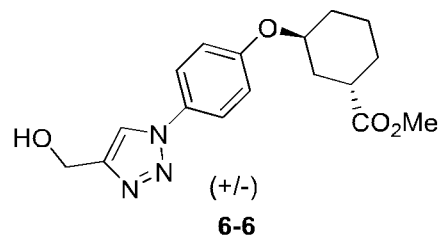
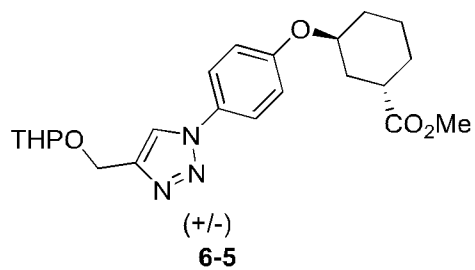
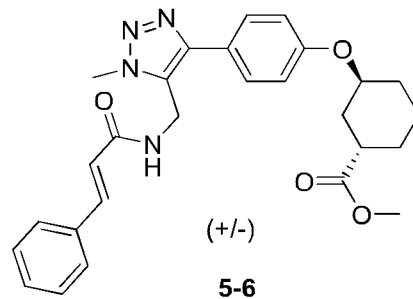
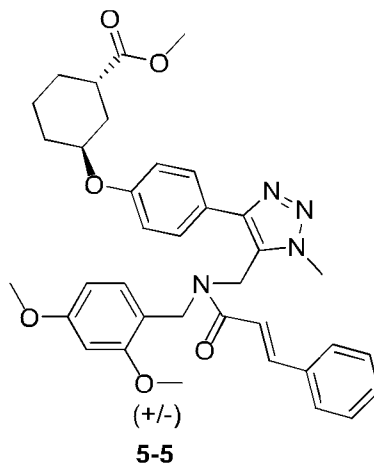
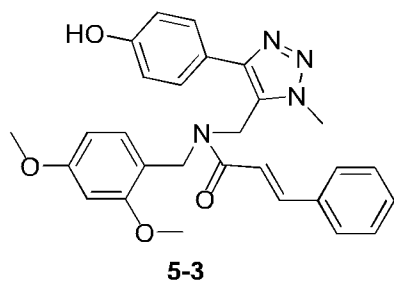
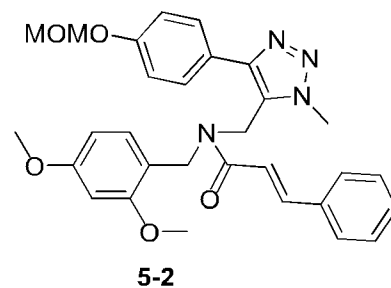
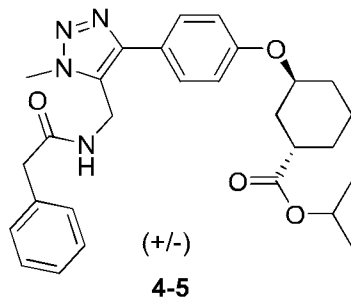
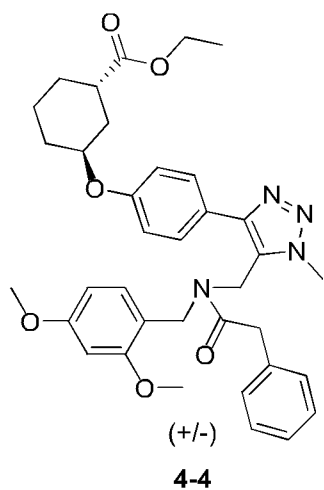
其中，上述化合物具有权利要求 5 所述的定义。

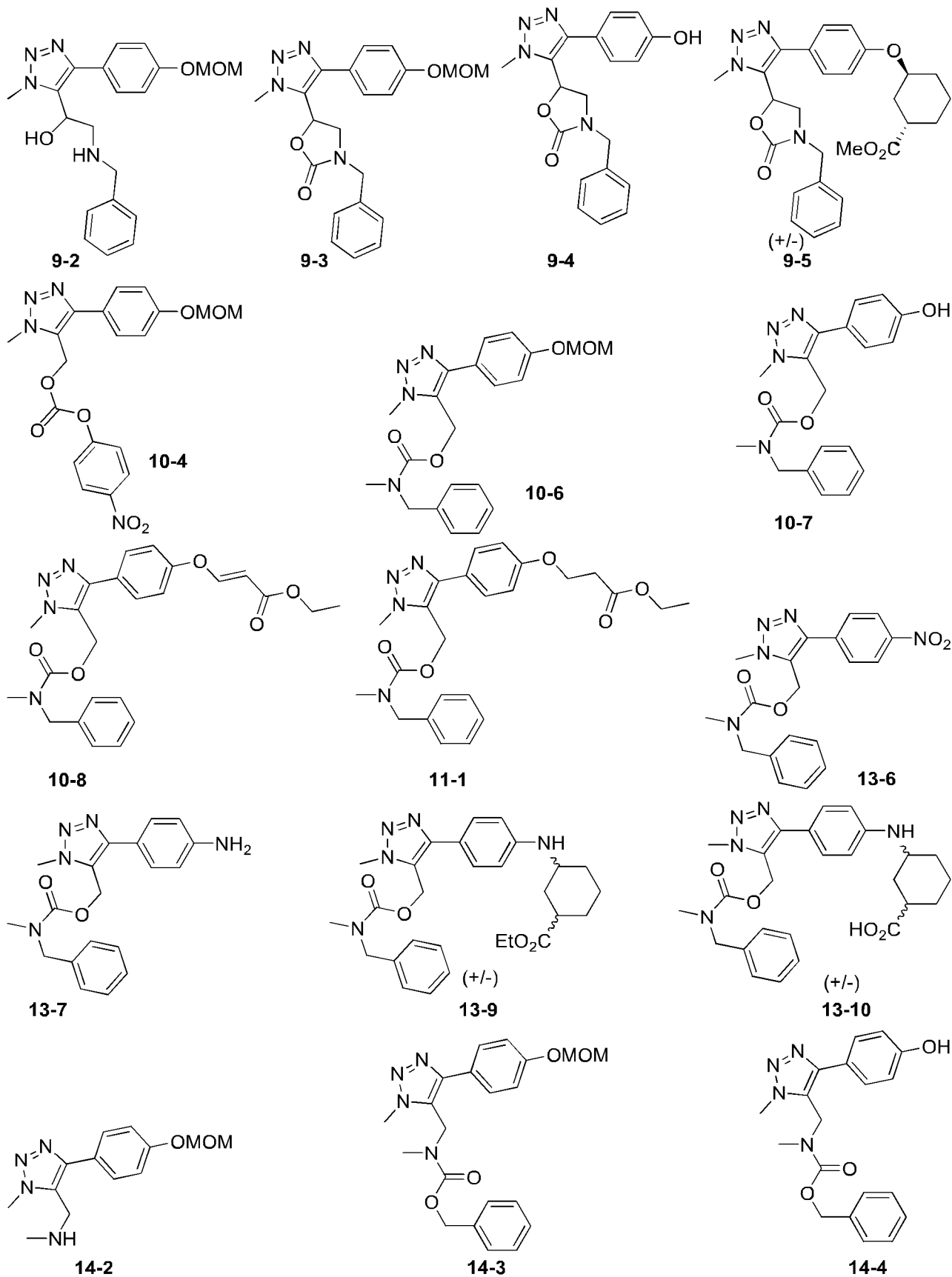
8. 如 1-3A、1-4A、1-6A、2-5A、2-6A、2-7A、2-9A、3-1A、4-1A、4-2A、4-3A、4-4A、4-5A、5-5A、5-6A、6-2、6-3、6-5A、6-6A、6-9A、7-2、7-4、7-5、7-6、7-7、7-8A、9-1A、9-2A、9-3A、9-4A、10-2A、10-4A、10-6A、10-7A、10-8A、13-2、13-3、13-4、13-5、13-6A、13-7A、13-9A、14-2A、14-3A、14-4A、14-5A、15-2A、15-3A、15-4A、15-5A、15-7A、16-5A、16-6A、16-7B、16-8A、16-9A、16-10A、16-11A、16-12A、16-13A、17-2A、17-3A、17-5A、18-2A、18-3A、18-5A、18-6A、20-2A、20-3A、20-5A、20-6A、21-3A、21-4A、21-6A、23-1A、23-2A、23-3A、24-2A、24-3A、24-4A、24-5A、26-2、26-3、26-4、26-5A、28-2A、30-1A、30-2A、30-3A、31-1A、31-2A、31-3A、31-4A、31-5A、31-6A 所示的化合物：

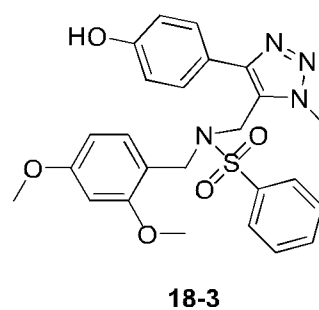
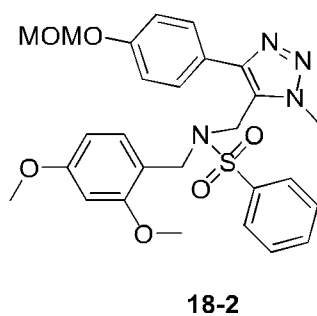
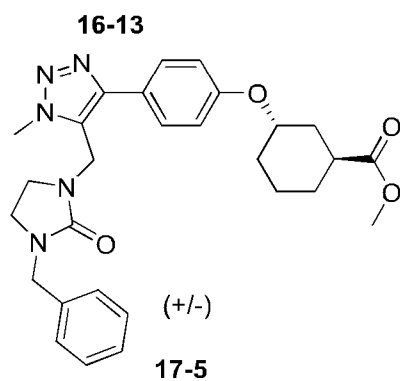
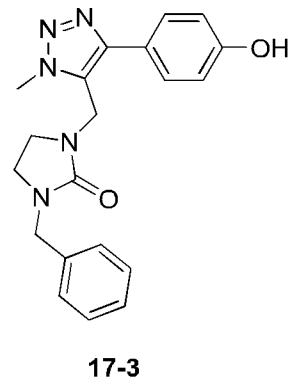
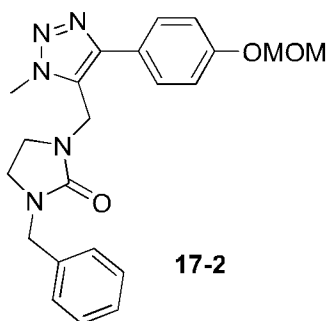
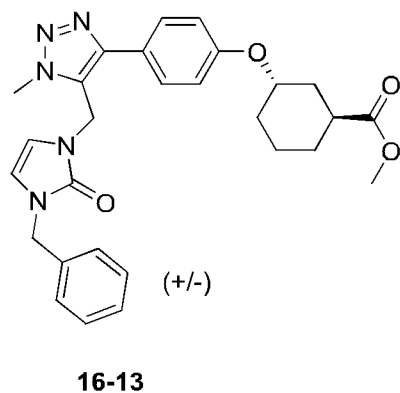
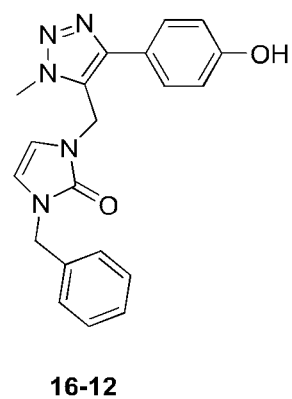
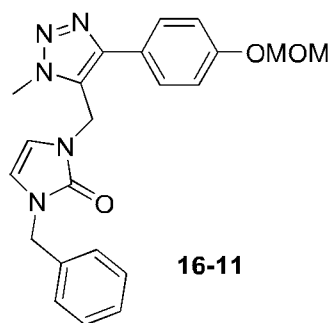
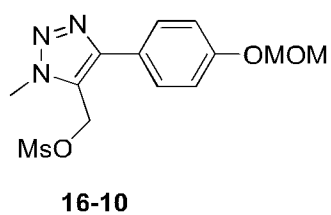
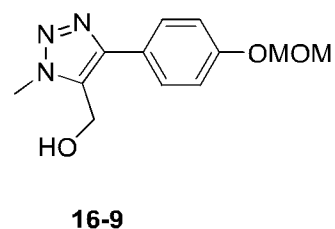
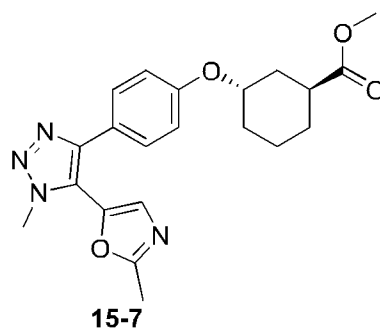
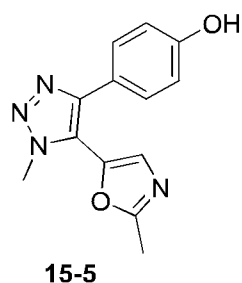
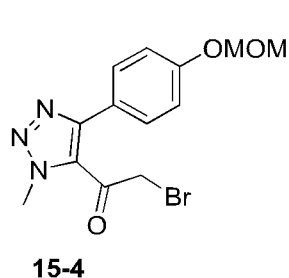
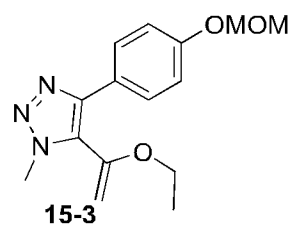
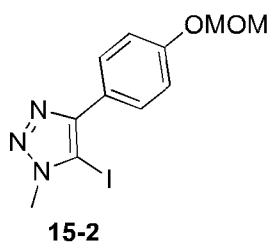
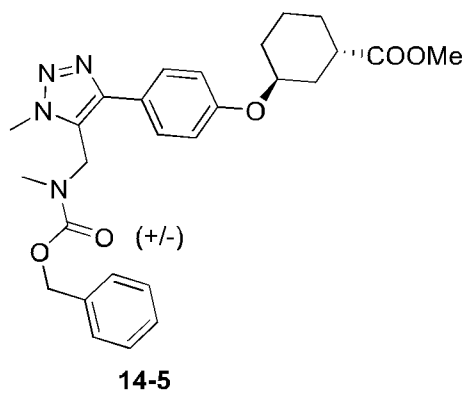
其中，上述化合物具有权利要求 6 所述的定义。

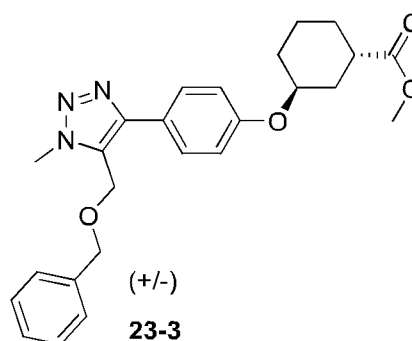
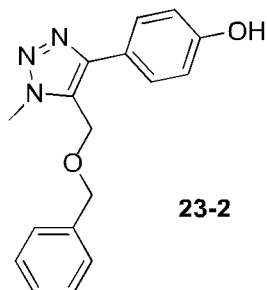
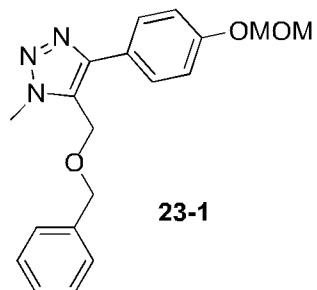
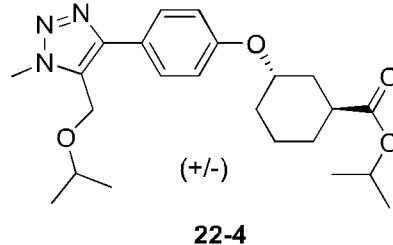
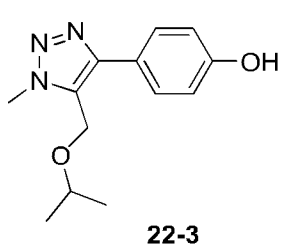
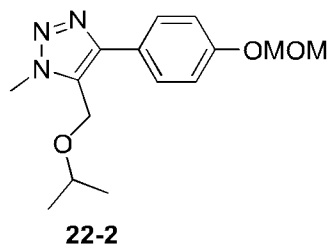
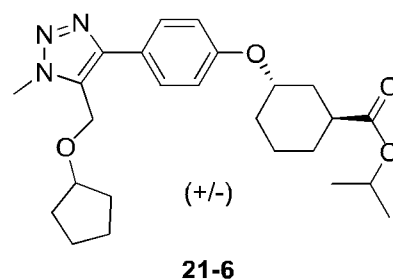
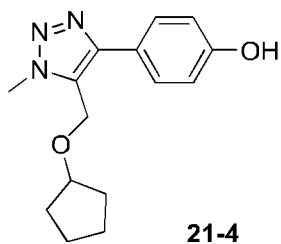
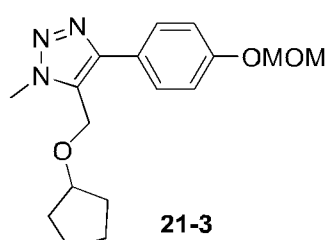
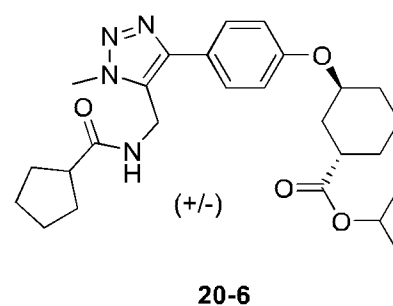
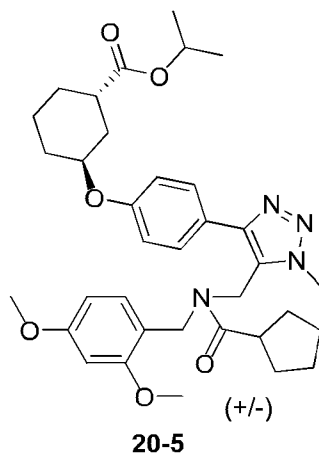
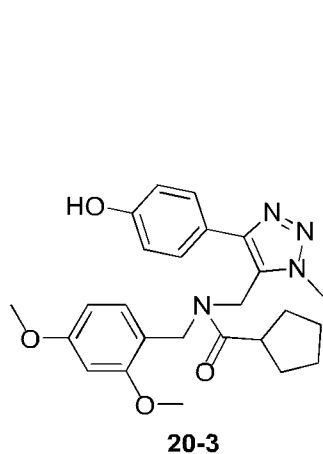
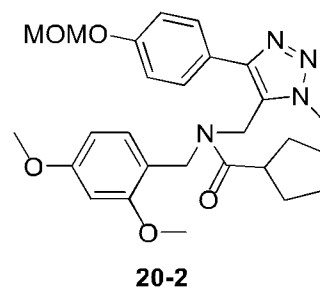
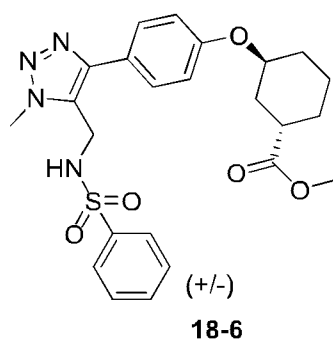
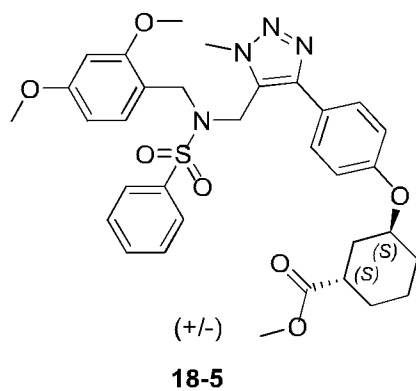
9. 如权利要求 8 所述的化合物，所述化合物选自如下所示的化合物：

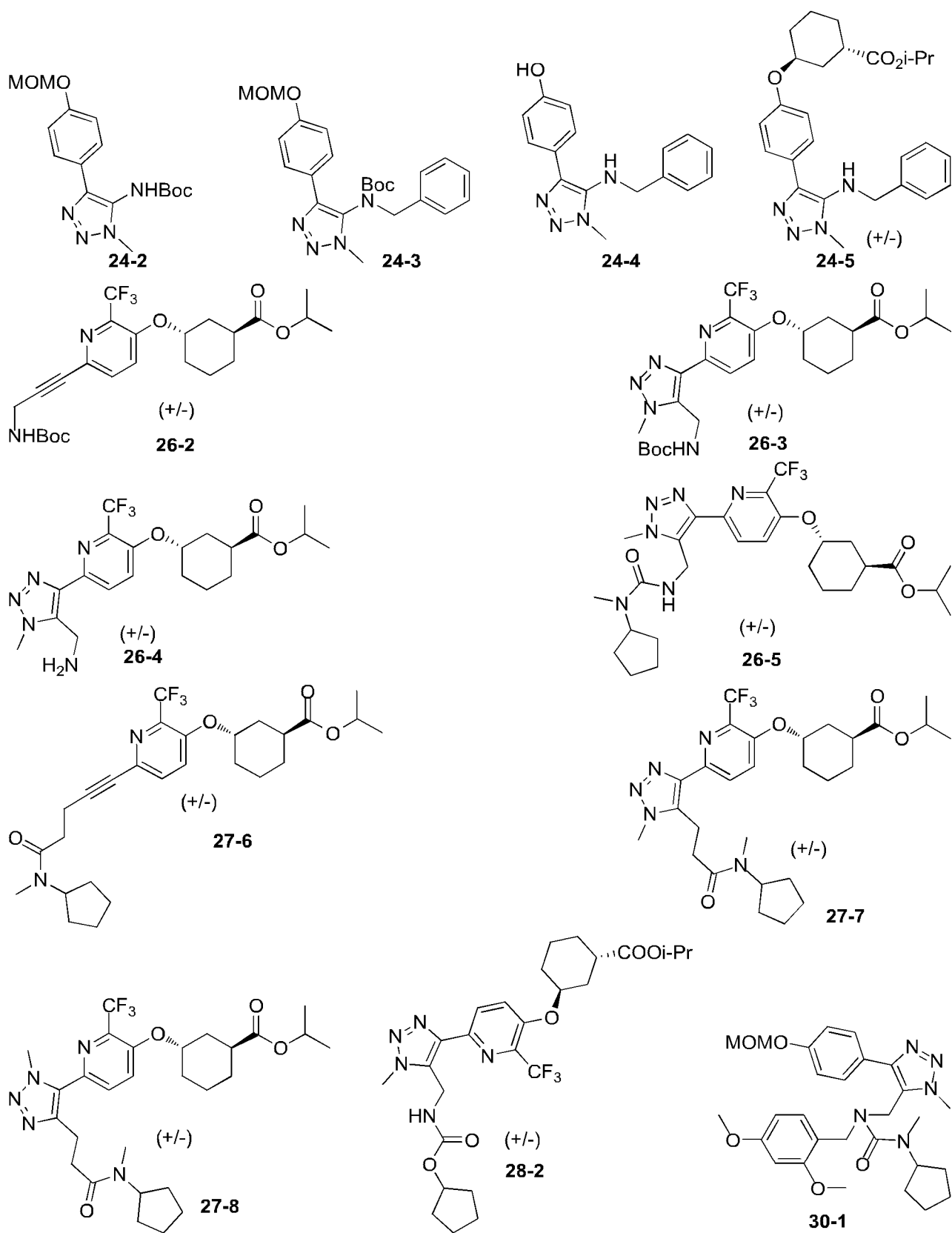


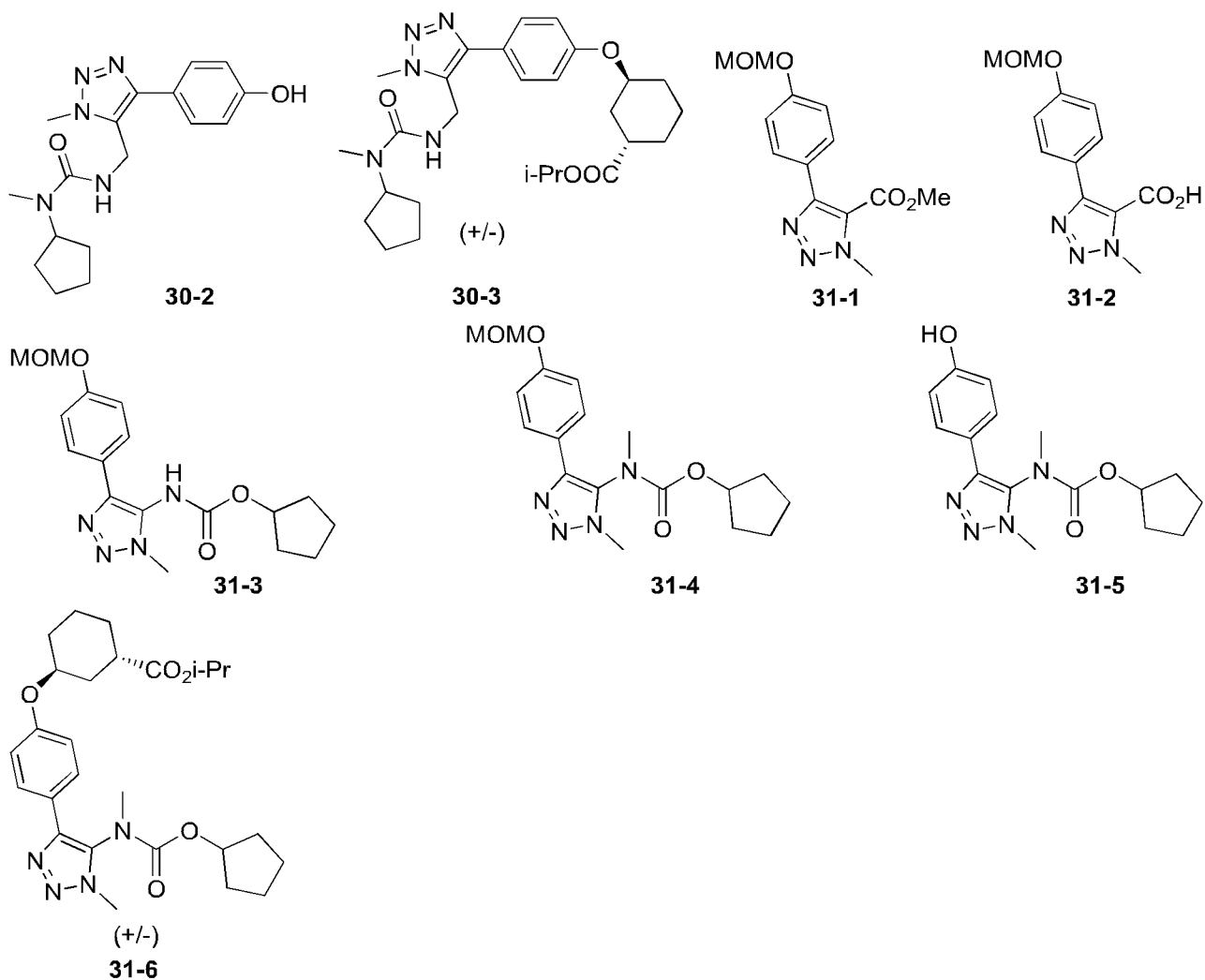












10. 权利要求 1-4 所述式 (I) 所示的三氮唑类化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、前药中的一种、两种或更多种在制备药物中的用途；

优选地，所述药物为 LPAR1 抑制剂；

优选地，所述药物用于预防和/或治疗由 LPAR1 介导的疾病；

优选地，所述药物可用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、炎症疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥。

11. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-4 所述式 (I) 所示的三氮唑类化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐、前药中的一种、两种或更多种；

优选地，所述药物组合物还可以任选地包含至少一种药学上可接受的辅料；

优选地，所述药物组合物还可以任选地包含至少一种另外的活性成分；具体地，所述药物组合物还可以包含除如式 (I) 所示的三氮唑类化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐、前药以外的一种或多种活性成分；

优选地，所述药物组合物为 LPAR1 抑制剂；

优选地，所述药物组合物用于预防和/或治疗器官纤维化变性疾病、呼吸系统疾病、肾脏

疾病、肝脏疾病、炎性疾病、神经系统疾病、心脑血管疾病、胃肠道疾病、疼痛、泌尿系统疾病、眼病、代谢疾病、癌症、移植器官排斥。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/072187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 249/06(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4192(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

DWPI; SIPOABS; CNKI; REGISTRY; CAPLUS:lpa, LPA receptor, triazo#, pyridinyl, 三唑, 吡啶

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019126090 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 27 June 2019 (2019-06-27) see claims 1-33, embodiments 1-240, and description, pages 81-94	1-11
PX	WO 2019126093 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 27 June 2019 (2019-06-27) see claims 1-33, embodiments 254 and 268, and description, pages 87-96	1-11
X	WO 2017223016 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 28 December 2017 (2017-12-28) see claims 1-25 and 28-31, description, page 88, lines 8-23, page 91, line 1 to page 94, line 2, and page 100-112, and embodiments 1-294	1-11
X	US 2018333395 A1 (CHENG, P. T. W. et al.) 22 November 2018 (2018-11-22) see claims 32-42, description, paragraphs 0634-0642, 0525-0613, and 0677-0690, and embodiments 1-294	1-11
X	WO 2012138648 A1 (IRM LLC et al.) 11 October 2012 (2012-10-11) see claims 1, 13, 14, and 17-19, description, paragraphs 0131, 0157, and 0214, embodiment 11, and table 3A	1-11
X	CN 104066729 A (INTERMUNE INC.) 24 September 2014 (2014-09-24) see claims 1 and 199-207, description, paragraph 0749, table 4, and paragraphs 2215-2241	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 March 2020

Date of mailing of the international search report

08 April 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/072187

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019126090	A1	27 June 2019	US	2019185446	A1	20 June 2019
				TW	201927765	A	16 July 2019
WO	2019126093	A1	27 June 2019	None			
WO	2017223016	A1	28 December 2017	UY	37302	A	02 January 2018
				US	2017360759	A1	21 December 2017
				CL	2018003708	A1	08 February 2019
				EP	3472148	A1	24 April 2019
				CO	2019000471	A2	08 February 2019
				US	10071078	B2	11 September 2018
				EA	201892710	A1	31 May 2019
				KR	20190020049	A	27 February 2019
				IL	263767	D0	31 January 2019
				TW	201808919	A	16 March 2018
				BR	112018076558	A2	02 April 2019
				US	2018333395	A1	22 November 2018
				MX	2018015563	A	06 June 2019
				PE	20190211	A1	07 February 2019
				AU	2017281439	A1	07 February 2019
				CN	109963843	A	02 July 2019
				JP	2019518766	A	04 July 2019
				CA	3029202	A1	28 December 2017
				SG	11201811321T	A	30 January 2019
				AR	108838	A1	03 October 2018
US	2018333395	A1	22 November 2018	UY	37302	A	02 January 2018
				US	2017360759	A1	21 December 2017
				CL	2018003708	A1	08 February 2019
				EP	3472148	A1	24 April 2019
				CO	2019000471	A2	08 February 2019
				US	10071078	B2	11 September 2018
				EA	201892710	A1	31 May 2019
				KR	20190020049	A	27 February 2019
				IL	263767	D0	31 January 2019
				TW	201808919	A	16 March 2018
				BR	112018076558	A2	02 April 2019
				MX	2018015563	A	06 June 2019
				PE	20190211	A1	07 February 2019
				AU	2017281439	A1	07 February 2019
				CN	109963843	A	02 July 2019
				JP	2019518766	A	04 July 2019
				CA	3029202	A1	28 December 2017
				WO	2017223016	A1	28 December 2017
				SG	11201811321T	A	30 January 2019
				AR	108838	A1	03 October 2018
WO	2012138648	A1	11 October 2012	None			
CN	104066729	A	24 September 2014	MX	2014001732	A	09 July 2014
				WO	2013025733	A1	21 February 2013
				US	8975235	B2	10 March 2015
				AU	2012296662	A1	27 March 2014
				EP	2744807	A4	04 March 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/072187

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		IL 230913 D0	31 March 2014
		EP 2744807 A1	25 June 2014
		KR 20140067048 A	03 June 2014
		JP 2014525932 A	02 October 2014
		TW 201315717 A	16 April 2013
		US 2013072449 A1	21 March 2013
		HK 1199259 A1	26 June 2015
		AR 090025 A1	15 October 2014
		CA 2844982 A1	21 February 2013
		BR 112014003499 A2	13 June 2017
		SG 2014011555 A	28 August 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/072187

A. 主题的分类

C07D 249/06(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4192(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI;SIP0ABS;CNKI;REGISTRY;CAPLUS:lpa, LPA receptor, triazol#, pyridinyl, 三唑, 吡啶

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
PX	WO 2019126090 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2019年 6月 27日 (2019 - 06 - 27) 参见权利要求1-33、实施例1-240、说明书第81-94页	1-11
PX	WO 2019126093 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2019年 6月 27日 (2019 - 06 - 27) 参见权利要求1-33、实施例254、268、说明书第87-96页	1-11
X	WO 2017223016 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2017年 12月 28日 (2017 - 12 - 28) 参见权利要求1-25、28-31、说明书第88页第8-23行、第91页第1行-94页第2行、第100-112页、实施例1-294	1-11
X	US 2018333395 A1 (CHENG PETER TAI WAH等) 2018年 11月 22日 (2018 - 11 - 22) 参见权利要求32-42、说明书第0634-0642段、0525-0613段、0677-0690段、实施例1-294	1-11
X	WO 2012138648 A1 (IRM LLC等) 2012年 10月 11日 (2012 - 10 - 11) 参见权利要求1、13-14、17-19、说明书第0131、0157、0214段、实施例11、表3A	1-11
X	CN 104066729 A (英特穆恩公司) 2014年 9月 24日 (2014 - 09 - 24) 参见权利要求1、199-207、说明书第0749段表4、第2215-2241段	1-11

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 3月 5日

国际检索报告邮寄日期

2020年 4月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(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

李雪莹

电话号码 86-(010)-62084372

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/072187

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019126090	A1	2019年 6月 27日	US	2019185446	A1	2019年 6月 20日
				TW	201927765	A	2019年 7月 16日
WO	2019126093	A1	2019年 6月 27日	无			
WO	2017223016	A1	2017年 12月 28日	UY	37302	A	2018年 1月 2日
				US	2017360759	A1	2017年 12月 21日
				CL	2018003708	A1	2019年 2月 8日
				EP	3472148	A1	2019年 4月 24日
				CO	2019000471	A2	2019年 2月 8日
				US	10071078	B2	2018年 9月 11日
				EA	201892710	A1	2019年 5月 31日
				KR	20190020049	A	2019年 2月 27日
				IL	263767	D0	2019年 1月 31日
				TW	201808919	A	2018年 3月 16日
				BR	112018076558	A2	2019年 4月 2日
				US	2018333395	A1	2018年 11月 22日
				MX	2018015563	A	2019年 6月 6日
				PE	20190211	A1	2019年 2月 7日
				AU	2017281439	A1	2019年 2月 7日
				CN	109963843	A	2019年 7月 2日
				JP	2019518766	A	2019年 7月 4日
				CA	3029202	A1	2017年 12月 28日
				SG	11201811321T	A	2019年 1月 30日
				AR	108838	A1	2018年 10月 3日
US	2018333395	A1	2018年 11月 22日	UY	37302	A	2018年 1月 2日
				US	2017360759	A1	2017年 12月 21日
				CL	2018003708	A1	2019年 2月 8日
				EP	3472148	A1	2019年 4月 24日
				CO	2019000471	A2	2019年 2月 8日
				US	10071078	B2	2018年 9月 11日
				EA	201892710	A1	2019年 5月 31日
				KR	20190020049	A	2019年 2月 27日
				IL	263767	D0	2019年 1月 31日
				TW	201808919	A	2018年 3月 16日
				BR	112018076558	A2	2019年 4月 2日
				MX	2018015563	A	2019年 6月 6日
				PE	20190211	A1	2019年 2月 7日
				AU	2017281439	A1	2019年 2月 7日
				CN	109963843	A	2019年 7月 2日
				JP	2019518766	A	2019年 7月 4日
				CA	3029202	A1	2017年 12月 28日
				WO	2017223016	A1	2017年 12月 28日
				SG	11201811321T	A	2019年 1月 30日
				AR	108838	A1	2018年 10月 3日
WO	2012138648	A1	2012年 10月 11日	无			
CN	104066729	A	2014年 9月 24日	MX	2014001732	A	2014年 7月 9日
				WO	2013025733	A1	2013年 2月 21日
				US	8975235	B2	2015年 3月 10日
				AU	2012296662	A1	2014年 3月 27日
				EP	2744807	A4	2015年 3月 4日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/072187

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		IL 230913 D0	2014年 3月 31日
		EP 2744807 A1	2014年 6月 25日
		KR 20140067048 A	2014年 6月 3日
		JP 2014525932 A	2014年 10月 2日
		TW 201315717 A	2013年 4月 16日
		US 2013072449 A1	2013年 3月 21日
		HK 1199259 A1	2015年 6月 26日
		AR 090025 A1	2014年 10月 15日
		CA 2844982 A1	2013年 2月 21日
		BR 112014003499 A2	2017年 6月 13日
		SG 2014011555 A	2014年 8月 28日