



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118401496 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 26

(21) 申请号 202280083086.1

(22) 申请日 2022.12.14

(30) 优先权数据

63/289,812 2021.12.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/081516 2022.12.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/114819 EN 2023.06.22

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 L·M·史密斯二世

D·J·P·平托 M·J·奥尔瓦特

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07C 233/00 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 275/02 (2006.01)

C07D 309/08 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

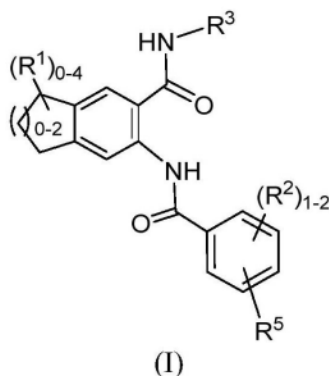
权利要求书12页 说明书69页

(54) 发明名称

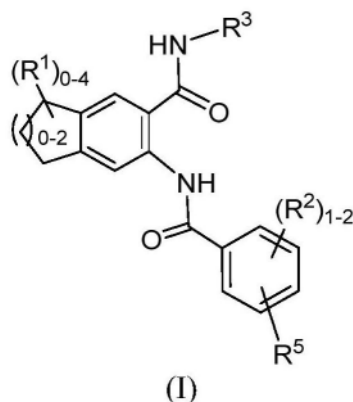
作为RXFP1激动剂的四氢化萘、苯基环丁烷
和苯基环戊烷类似物

(57) 摘要

本公开文本涉及作为RXFP1受体激动剂的式
(I) 的化合物、含有它们的组合物以及使用它们
例如治疗心力衰竭、纤维化疾病和相关疾病诸如
肺疾病(例如,特发性肺纤维化)、肾脏疾病(例
如,慢性肾脏疾病)或肝疾病(例如,非酒精性脂
肪性肝炎和门静脉高压)的方法。



1. 一种式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 是卤代基、被0-5个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基、 $=O$ 、 OH 、或被0-5个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R^2 是卤代基、 CN 、被0-5个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基、或被0-5个卤代基、 OH 或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R^3 是被0-5个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基、被0-5个 R^4 取代的 $-(CR^dR^d)_n-C_{3-10}$ -碳环基或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^d 的杂原子并且被0-5个 R^4 取代的 $-(CR^dR^d)_n-3$ 至6元杂环基;

R^4 是卤代基、 CN 、被0-5个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基、 OH 、被0-5个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_pR^c$ 、芳基或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^d 的杂原子的4至6元杂环基;

R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的 C_{3-6} 碳环基,或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^{10} 的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基;其中所述杂环基通过碳或氮原子键合至苯基部分;

R^6 是卤代基、 CN 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被0-2个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基;

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^d 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

R^8 是卤代基、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aOR^b$ 、或被0-3个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基;

R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、

$-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、被0-3个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基、或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 和 N 的杂原子并且被0-3个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基;

R^{10} 是 H 、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、被0-5个 R^e 取代的 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^{12} 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、或芳基;

R^{12} 是 H 、 C_{1-3} 烷基、或芳基;

R^a 是 H 、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 炔基、

被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个 R^e 取代的杂环基；

R^b 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；

R^c 是被0-5个 R^e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基；

R^d 是H或 C_{1-4} 烷基；

R^e 是卤代基、CN、 NO_2 、=O、被0-5个 R^g 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NR^fR^f$ 、 $-NR^fC(=O)R^f$ 、 $-S(=O)_pR^f$ 、 $-S(=O)_pNR^fR^f$ 、 $-NR^fS(=O)_pR^f$ 、 $-NR^fC(=O)OR^f$ 、 $-OC(=O)NR^fR^f$ 、或 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ ；

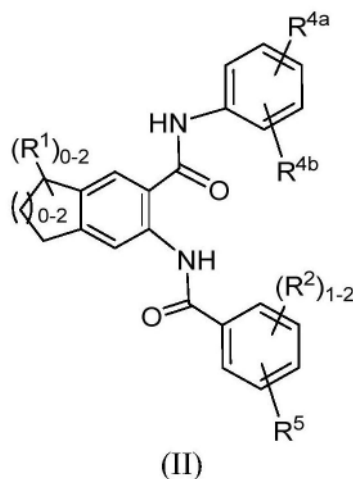
R^f 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、或杂环基；或 R^f 和 R^f 与它们均附接的氮原子一起形成杂环基；

R^g 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、或芳基；

n 是0、1、2或3；并且

p 是0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式(II)：



或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 是卤代基、=O、OH、被0-5个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基；

R^2 是卤代基、 C_{1-3} 烷基、或被0-4个卤代基取代的 $-OC_{1-3}$ 烷基；

R^{4a} 是卤代基；

R^{4b} 是被0-4个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基；

R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的 C_6 芳基或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^{10} 的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基；

R^6 是卤代基、=O、-OH、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基；

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-3} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^d 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基；

R^8 是卤代基、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基；

R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、或 $-S(=O)_pR^c$ ；

R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、被0-5个 R^e 取代的 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^{12} 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基；

R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、或芳基；

R^{12} 是H、 C_{1-3} 烷基、或芳基；

R^a 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个 R^e 取代的杂环基；

R^b 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；

R^c 是被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基；

R^d 是H或 C_{1-4} 烷基；

R^e 是卤代基、CN、 $=O$ 、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$ ；

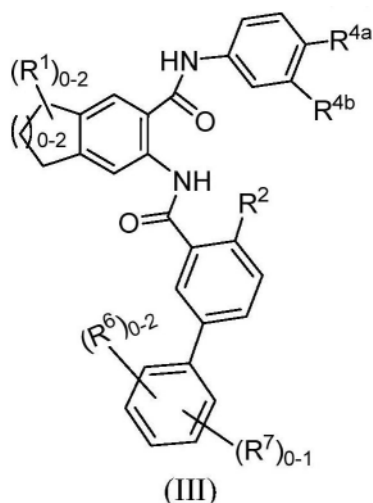
R^f 是H或 C_{1-3} 烷基；

R^g 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、或芳基；

n 是0、1、2或3；并且

p 是0、1或2。

3. 根据权利要求2所述的化合物，所述化合物具有式(III)：



或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 是OH或 $=O$ ；

R^2 是被0-4个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基；

R^{4a} 是卤代基；

R^{4b} 是被0-4个F取代的 C_{1-3} 烷基；

R^6 是卤代基、CN、 C_{1-3} 烷基、-OH、或- OC_{1-4} 烷基；

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基、 OR^b 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^d 的杂原子并且被0-4个 R^e 取代的4至6元杂环基；

R^8 是卤代基、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基；

R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、或 $-S(=O)_pR^c$ ；

R^a 是H、被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-4个 R^e 取代的杂环基；

R^b 是H、被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；

R^c 是被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基；

R^d 是H或 C_{1-2} 烷基；

R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个 R^8 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^8 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^8 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$ ；

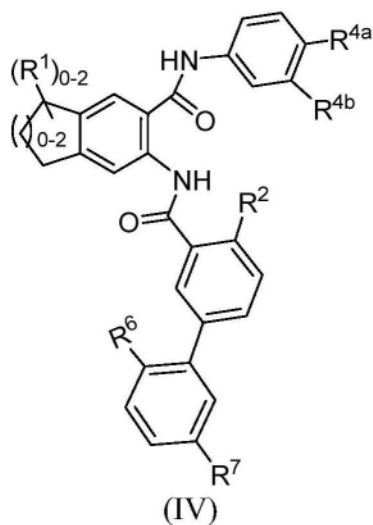
R^f 是H或 C_{1-3} 烷基，

R^8 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基；

n是0、1、2或3；并且

p是0、1或2。

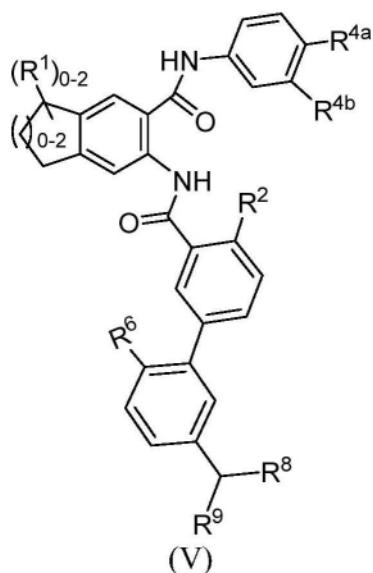
4. 根据权利要求3所述的化合物，所述化合物具有式(IV)：



或其药学上可接受的盐，其中：

- R^1 是OH或=O;
 R^2 是 $-OC_{1-3}$ 烷基;
 R^{4a} 是F;
 R^{4b} 是 CF_3 ;
 R^6 是F;
 R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基、 $-C(=O)OR^b$ 、或 $-C(=O)NR^aR^a$;
 R^8 是 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;
 R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、或 $-OC(=O)NR^aR^a$;
 R^a 是H、被0-3个 R^e 取代的 C_{1-4} 烷基、被0-3个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、或被0-3个 R^e 取代的苯基;
 R^b 是H或被0-5个 R^e 取代的杂环基;
 R^e 是卤代基、CN、=O、或 C_{1-6} 烷基;并且
 n 是0或1。

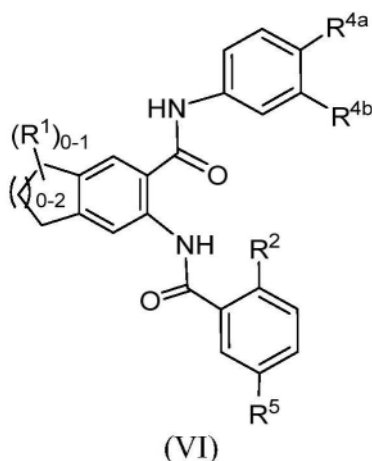
5. 根据权利要求4所述的化合物,所述化合物具有式(V):



或其药学上可接受的盐,其中:

- R^8 是 $-C(=O)OH$ 或 CF_3 ;
 R^9 是 $-NHC(=O)R^b$ 或 $-OC(=O)NHR^a$;
 R^a 是 $-C_{3-6}$ 环烷基或苯基;并且
 R^b 是杂环基。

6. 根据权利要求2所述的化合物,所述化合物具有式(VI):



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 是=O;

R^2 是被0-4个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R^{4a} 是卤代基;

R^{4b} 是被0-4个卤代基取代的 C_{1-3} 烷基;

R^5 是包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹⁰的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基;

R^6 是卤代基、=O、-OH、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR^d的杂原子并且被0-4个 R^e 取代的4至6元杂环基;

R^8 是 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、

$-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、或 $-S(O)_pR^c$;

R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、被0-5个 R^e 取代的 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹²的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

R^{11} 是-OH、 $-C(=O)OH$ 、或芳基;

R^{12} 是H、 C_{1-3} 烷基、或芳基;

R^a 是H、被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基;或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-4个 R^e 取代的杂环基;

R^b 是H、被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基;

R^c 是被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基;

R^d 是H或 C_{1-2} 烷基;

R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个 R^g 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^g 取

代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$;

R^f 是H或 C_{1-3} 烷基;

R^g 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

n 是0、1、2或3;并且

p 是0、1或2。

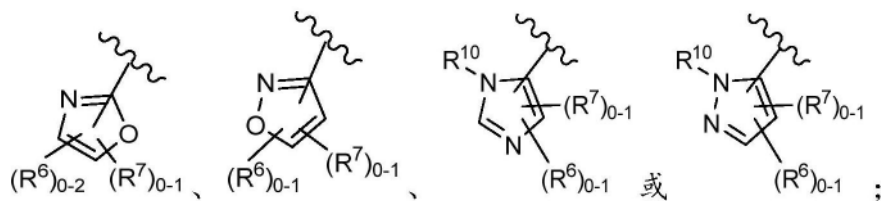
7. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^2 是 $-OCH_3$;

R^{4a} 是F;

R^{4b} 是 CF_3 ;

R^5 是



R^6 是卤代基、 $-OH$ 、或被0-1个OH取代的 C_{1-4} 烷基;

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基;

R^8 是 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、或 $-C(=O)NHOR^b$;

R^9 是 $-OR^b$ 或 $-NR^aR^a$;

R^{10} 是H、 $-C(=O)R^b$ 、或被0-1个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基;

R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、或芳基;

R^a 是H或 C_{1-3} 烷基;并且

R^b 是H或 C_{1-3} 烷基。

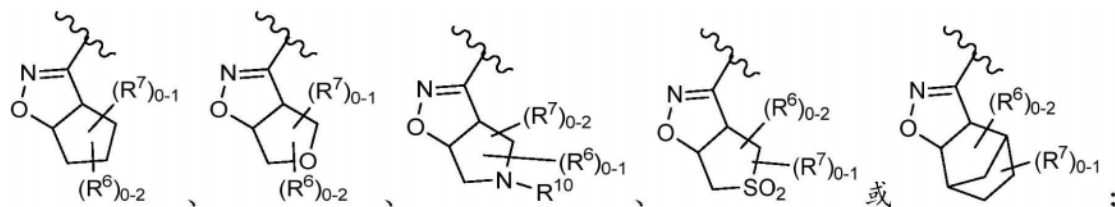
8. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^2 是 $-OCH_3$;

R^{4a} 是F;

R^{4b} 是 CF_3 ;

R^5 是



R^6 是卤代基、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、或 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-4} 烷基;

R^8 是 $-C(=O)OR^b$;

R^9 是OH;

R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-3} 烷基、或 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基;

R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、或芳基;并且

R^b 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

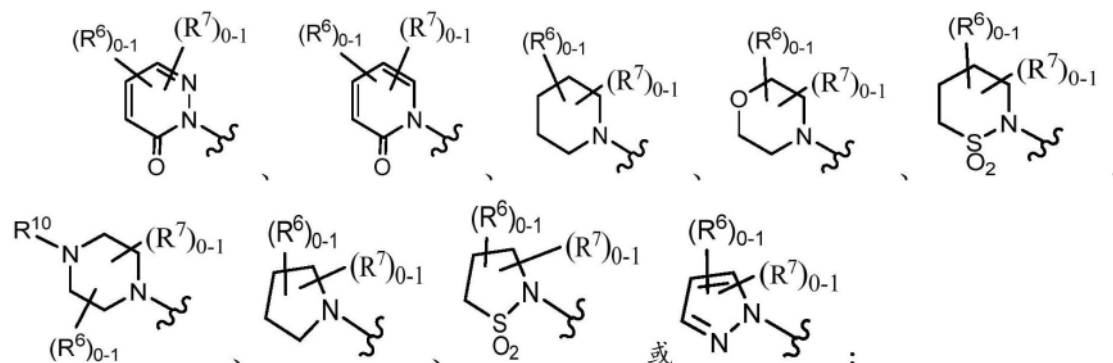
9. 根据权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^2 是 $-OCH_3$;

R^{4a} 是 F;

R^{4b} 是 CF_3 ;

R^5 是



R^6 是卤代基、CN、 C_{1-4} 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、或 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R^7 是被 0-1 个 R^8 和 0-1 个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、或 $-C(=O)OR^b$;

R^8 是 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被 0-3 个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基;

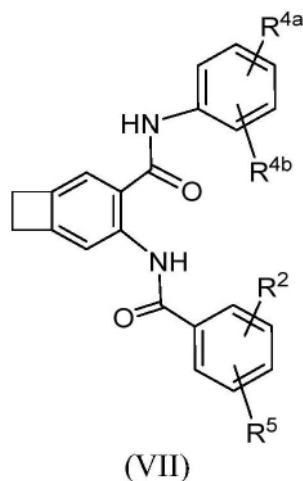
R^9 是 $-NR^aC(=O)R^b$;

R^{10} 是 H 或 C_{1-3} 烷基;

R^a 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 并且

R^b 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物具有式 (VII):



或其药学上可接受的盐, 其中:

R^2 是卤代基、CN、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、被 0-5 个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基、或被 0-4 个卤代基、OH 或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R^{4a} 是卤代基;

R^{4b} 是被 0-4 个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基;

R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的 C_6 芳基或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹⁰的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基；

R^6 是卤代基、=O、-OH、-OC₁₋₄烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的C₁₋₄烷基；

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的C₁₋₃烷基、-OR^b、-NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^b、-NR^aC(=O)NR^aR^a、-NR^aS(=O)_pR^c、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c、-OC(=O)R^b、-S(=O)_pR^c、-S(=O)_pNR^aR^a、C₃₋₆环烷基或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR^d的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基；

R^8 是卤代基、-C(=O)OR^b、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NHOR^b、或被0-3个卤代基或OH取代的C₁₋₄烷基；

R^9 是-OR^b、-NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^b、-NR^aS(=O)_pR^c、-NR^aS(=O)_pNR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)NR^aOR^b、-S(=O)_pNR^aR^a、或-S(=O)_pR^c；

R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的C₁₋₄烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、被0-5个 R^e 取代的C₃₋₆环烷基、或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹²的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基；

R^{11} 是-OH、-C(=O)OH、或芳基；

R^{12} 是H、C₁₋₃烷基、或芳基；

R^a 是H、被0-5个 R^e 取代的C₁₋₅烷基、被0-5个 R^e 取代的C₂₋₅烯基、被0-5个 R^e 取代的C₂₋₅炔基、被0-5个 R^e 取代的-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基、或被0-5个 R^e 取代的-(CH₂)_n-杂环基；或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个 R^e 取代的杂环基；

R^b 是H、被0-5个 R^e 取代的C₁₋₅烷基、被0-5个 R^e 取代的C₂₋₅烯基、被0-5个 R^e 取代的C₂₋₅炔基、被0-5个 R^e 取代的-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基、或被0-5个 R^e 取代的-(CH₂)_n-杂环基；

R^c 是被0-5个 R^e 取代的C₁₋₅烷基、被0-5个 R^e 取代的C₂₋₅烯基、被0-5个 R^e 取代的C₂₋₅炔基、C₃₋₆碳环基、或杂环基；

R^d 是H或C₁₋₄烷基；

R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个 R^g 取代的C₁₋₅烷基、被0-5个 R^g 取代的C₂₋₅烯基、被0-5个 R^g 取代的C₂₋₅炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-杂环基、-(CH₂)_nOR^f、或-C(=O)OR^f；

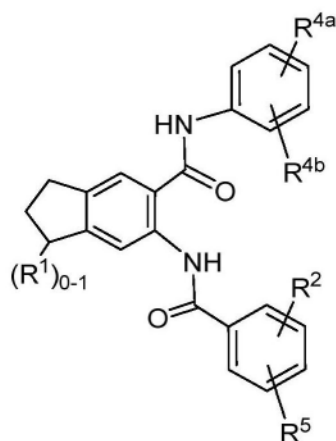
R^f 是H或C₁₋₃烷基，

R^g 是卤代基、CN、OH、C₁₋₅烷基、或C₃₋₆环烷基；

n是0、1、2或3；并且

p是0、1或2。

11. 根据权利要求1所述的化合物，所述化合物具有式(VIII)：



(VIII)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 是=O或-OH;

R^2 是卤代基、CN、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、被0-5个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基、或被0-4个卤代基、OH或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R^{4a} 是卤代基;

R^{4b} 是被0-4个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基;

R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的 C_6 芳基或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^{10} 的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基;

R^6 是卤代基、=O、-OH、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-3} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^d 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

R^8 是卤代基、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、或 $-S(O)_pR^c$;

R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、被0-5个 R^e 取代的 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^{12} 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

R^{11} 是-OH、 $-C(=O)OH$ 、或芳基;

R^{12} 是H、 C_{1-3} 烷基、或芳基;

R^a 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ 杂环基;或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个 R^e 取代的杂环基;

R^b 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ 杂环基;

R^c 是被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基;

R^d 是H或 C_{1-4} 烷基;

R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个 R^g 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-5} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$;

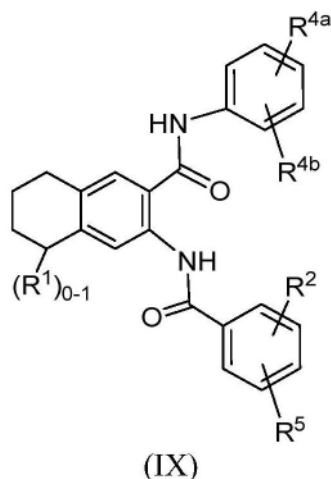
R^f 是H或 C_{1-3} 烷基,

R^g 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

n 是0、1、2或3;并且

p 是0、1或2。

12. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式(IX):



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 是=O或-OH;

R^2 是卤代基、CN、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、被0-5个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基、或被0-4个卤代基、OH或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

R^{4a} 是卤代基;

R^{4b} 是被0-4个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基;

R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的 C_6 芳基或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^{10} 的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基;

R^6 是卤代基、=O、-OH、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-3} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^d 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

R^8 是卤代基、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、或 $-S(=O)_pR^c$;

R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、被0-5个 R^e 取代的 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^{12} 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

R^{11} 是-OH、-C(=O)OH、或芳基；

R^{12} 是H、 C_{1-3} 烷基、或芳基；

R^a 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个 R^e 取代的杂环基；

R^b 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；

R^c 是被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基；

R^d 是H或 C_{1-4} 烷基；

R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个 R^g 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-5} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -4至6元杂环基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$ ；

R^f 是H或 C_{1-3} 烷基，

R^g 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基；

n是0、1、2或3；并且

p是0、1或2。

13. 一种组合物，所述组合物包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

14. 一种用于治疗与松弛素相关的疾病的方法，所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求13所述的组合物。

15. 根据权利要求14所述的方法，其中所述疾病选自心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、急性冠状动脉疾病、急性心力衰竭、慢性心力衰竭和心脏医源性损害。

16. 根据权利要求15所述的方法，其中所述疾病是心力衰竭。

17. 根据权利要求14所述的方法，其中所述疾病是纤维化。

作为RXFP1激动剂的四氢化萘、苯基环丁烷和苯基环戊烷类 似物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年12月15日提交的美国临时申请号63/289,812的权益,将其公开内容通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 本公开文本涉及作为松弛素家族肽受体1 (RXFP1) 激动剂的新型化合物、含有它们的组合物以及使用它们例如治疗心力衰竭、纤维化疾病和相关疾病诸如肺疾病(例如,特发性肺纤维化)、肾脏疾病(例如,慢性肾脏疾病)和肝疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎和门静脉高压)的方法。

[0004] 人松弛素激素(也称为松弛素或H2松弛素)是一种由53个氨基酸构成的6-kDa肽,其活性最初是Frederick Hisaw在1926年将来自猪黄体的粗提取物注射到原始豚鼠体内并且观察到纤维软骨耻骨联合关节松弛时发现的(Hisaw FL., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1926, 23, 661-663)。松弛素受体以前被称为Lgr7,但现在正式称为松弛素家族肽受体1 (RXFP1),并且在2002年作为松弛素受体被去孤儿化(Hsu SY.等人, Science, 2002, 295, 671-674)。RXFP1在小鼠与人之间具有相当好的保守性,具有85%的氨基酸同一性,并且基本上在人和其他物种中普遍表达(Halls ML.等人, Br. J. Pharmacol., 2007, 150, 677-691)。松弛素和RXFP1的细胞信号传导途径取决于细胞类型,并且相当复杂(Halls ML.等人, Br. J. Pharmacol., 2007, 150, 677-691; Halls ML.等人 Ann. N Y Acad. Sci., 2009, 1160, 108-111; Halls ML., Ann N Y Acad. Sci., 2007, 1160, 117-120)。研究得最好的途径是cAMP的细胞水平的松弛素依赖性增加,其中松弛素作为RXFP1激动剂发挥功能以促进GαS偶联并且激活腺苷酸环化酶(Halls ML.等人, Mol. Pharmacol., 2006, 70, 214-226)。

[0005] 自从松弛素最初被发现以来,许多实验工作都聚焦于勾绘松弛素在女性生殖生物学中所起的作用以及在哺乳动物怀孕期间发生的生理变化(Sherwood OD., Endocr. Rev., 2004, 25, 205-234)。在人妊娠期内,为了满足胎儿对其施加的营养需求,女性身体经受全身血管阻力(SVR)显著降低约30%,并且心排血量增加约50%(Jeyabalan AC., K.P., Reanl and Electolyte Disorders. 2010, 462-518), (Clapp JF. & Capeless E., Am. J. Cardio., 1997, 80, 1469-1473)。另外的血管适应性包括总体动脉依从性增加约30%(这对于维持高效的心室-动脉耦合(ventricular-arterial coupling)非常重要),以及肾血流量(RBF)和肾小球滤过率(GFR)二者增加约50%(这对于代谢废物消除非常重要)(Jeyabalan AC., K.P., Reanl and Electolyte Disorders. 2010, 462-518), (Poppas A.等人, Circ., 1997, 95, 2407-2415)。啮齿动物的临床前研究以及在各种患者环境中进行的临床研究二者都提供了松弛素至少在某种程度上参与了介导这些适应性生理变化的证据(Conrad KP., Regul. Integr. Comp. Physiol., 2011, 301, R267-275), (Teichman SL.等人, Heart Fail. Rev., 2009, 14, 321-329)。重要的是,许多这种适应性反应将很可能对HF患者有益,因为过度纤维化、动脉依从性差和肾功能差都是心力衰竭患者的常见特征(Mohammed SF.等

人,Circ.,2015,131,550-559), (Wohlfahrt P.等人,Eur.J.Heart Fail.,2015,17,27-34) (Damman K.等人,Prog.Cardiovasc.Dis.,2011,54,144-153)。

[0006] 心力衰竭(HF),在血流动力学上定义为“由于心脏泵功能受损而导致的全身性灌注不足以满足身体的代谢需求”,对当今的医疗保健系统来说代表着巨大的负担,据估计,美国的患病数为580万并且全球大于2300万(Roger VL.等人,Circ.Res.,2013,113,646-659)。据估计,到2030年,仅在美国就将有另外300万人患有HF,比2010年增加25%。2010年与HF相关的估计直接成本(2008年,美元)为250亿美元,预计到2030年将增长到780亿美元(Heidenreich PA.等人,Circ.,2011,123,933-944)。令人惊讶的是,在美国,9例死亡中有1例的死亡证明上提到心力衰竭(Roger VL.等人,Circ.,2012,125,e2-220),并且HF诊断后的生存率随着时间的推移而提高(Matsushita K.等人,Diabetes,2010,59,2020-2026), (Roger VL.等人,JAMA,2004,292,344-350),死亡率仍然很高,其中约50%的患有HF的人在诊断后5年内死亡(Roger VL.等人,Circ.,2012,125,e2-220), (Roger VL.等人,JAMA,2004,292,344-350)。

[0007] HF的症状是心排血量不足的结果,并且根据疾病的晚期阶段,可能使人相当虚弱。HF的主要症状和体征包括:1)由于来自左心室的前向血流无效和肺毛细血管床压力升高导致的肺水肿引起的呼吸困难(难以呼吸);2)当右心室无法适应全身性静脉回流时,就发生下肢水肿;以及3)由于心脏衰竭无法维持满足身体代谢需求的足够心排血量(CO)而导致的疲劳(Kemp CD.,&Conte JV.,Cardiovasc.Pathol.,2011,21,365-371)。此外,与症状的严重程度相关,HF患者通常被描述为“代偿性”或“失代偿性”。在代偿性心力衰竭中,症状是稳定的,并且不存在液体潴留和肺水肿的许多明显特征。失代偿性心力衰竭是指恶化,其可能呈现为肺水肿急性发作、运动耐量下降和劳累时呼吸急促渐增(Millane T.等人,BMJ,2000,320,559-562)。

[0008] 与心脏功能差不能满足代谢需求的简单定义相反,大量的促成性疾病、众多的危险因素以及最终导致心力衰竭的多种病理变化使这种疾病变得极其复杂(Jessup M.&Brozena S.,N.Engl.J.Med.,2003,348,3007-2018)。被认为与HF的病理生理学有关的伤害性事件范围从非常急性(诸如心肌梗死)到更慢性的损伤(诸如终身高血压)。从历史上看,HF主要被描述为“收缩期HF”,其中左心室(LV)收缩功能下降限制了血液排出,并且从而导致射血分数降低(EF是每搏输出量/舒张末期容积);或“舒张期HF”,其中主动松弛减少,并且被动僵硬增加,限制了舒张期的LV充盈,但总体上EF是维持的(Borlaug BA.&Paulus WJ.,Eur Heart J.,2011,32,670-679)。最近,随着人们了解到舒张期和收缩期LV功能障碍并非这两组所独特特有的,因此采用新的术语:“射血分数降低的心力衰竭”(HFrEF)和“射血分数保留的心力衰竭”(HFpEF) (Borlaug BA.&Paulus WJ.,Eur Heart J.,2011,32,670-679)。尽管这两个患者群体具有非常类似的体征和症状,但HFrEF和HFpEF代表两种不同形式的HF还是具有共同发病机制的单一谱系的两个极端目前在心血管界存在争议(Borlaug BA.&Redfield MM.,Circ.,2011,123,2006-2013), (De Keulenaer GW.,&Brutsaert DL.,Circ.,2011,123,1996-2004)。

[0009] Serelaxin(一种重组人松弛素肽的静脉内注射(IV)配制品,其具有0.09小时的相对短的第一相药代动力学半衰期)目前正在被开发用于治疗HF(Novartis,2014)。Serelaxin已被给予正常健康志愿者(NHV)并且被证明可以增加RBF(Smith MC.等人,

J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 17, 3192-3197) 和估计GFR (Dahlke M. 等人, J. Clin. Pharmacol., 2015, 55, 415-422)。在稳定代偿性HF患者中也观察到RBF增加 (Voors AA. 等人, Cir. Heart Fail., 2014, 7, 994-1002)。在大型临床研究中, 在急性失代偿性心力衰竭 (ADHF) 患者中观察到响应于住院48小时IV输注Serelaxin, 在肾功能恶化、HF恶化以及较少死亡方面发生了有利的变化 (Teerlink JR. 等人, Lancet, 2013, 381, 29-39), (Ponikowski P. 等人, Eur. Heart, 2014, 35, 431-441)。表明长期给药Serelaxin可以为HF患者提供持续的益处, 在使用皮下泵持续给予Serelaxin 6个月的硬皮病患者中观察到基于血清肌酐水平的肾功能改善 (Teichman SL. 等人, Heart Fail. Rev., 2009, 14, 321-329)。除了其作为治疗HF的治疗剂的潜力外, 连续皮下施用松弛素也被证明在肺 (Unemori EN. 等人, J. Clin. Invest., 1996, 98, 2739-2745)、肾 (Garber SL. 等人, Kidney Int., 2001, 59, 876-882) 和肝损伤 (Bennett RG., Liver Int., 2014, 34, 416-426) 的多种动物模型中有效。

[0010] 总之, 大量证据支持RXFP1的松弛素依赖性激动作用介导哺乳动物怀孕期间发生的适应性变化, 并且当向HF患者给予松弛素时, 这些变化转化为有利的生理效应和结局。在肺、肾和肝损伤的各种疾病模型中进行的另外临床前动物研究提供的证据表明, 当长期施用时, 松弛素有潜力为除HF之外还有的多种适应证提供治疗性益处。更具体地, 长期施用松弛素可能对患有肺疾病 (例如, 特发性肺纤维化)、肾脏疾病 (例如, 慢性肾脏疾病) 或肝疾病 (例如, 非酒精性脂肪性肝炎和门静脉高压) 的患者有益。

发明内容

[0011] 本发明提供了新型经取代的四氢化萘、苯基环丁烷和苯基环戊烷化合物, 它们的类似物 (包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物), 其可用作RXFP1受体激动剂。

[0012] 本发明还提供了用于制备本发明化合物的方法和中间体。

[0013] 本发明还提供了药物组合物, 所述药物组合物包含药学上可接受的载体和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0014] 本发明的化合物可以用于例如治疗和/或预防心力衰竭、纤维化疾病和相关疾病, 诸如肺疾病 (例如, 特发性肺纤维化)、肾脏疾病 (例如, 慢性肾脏疾病) 或肝疾病 (例如, 非酒精性脂肪性肝炎和门静脉高压)。

[0015] 本发明的化合物可以用于疗法。

[0016] 本发明的化合物可以用于制造用于治疗 and/或预防心力衰竭的药剂。

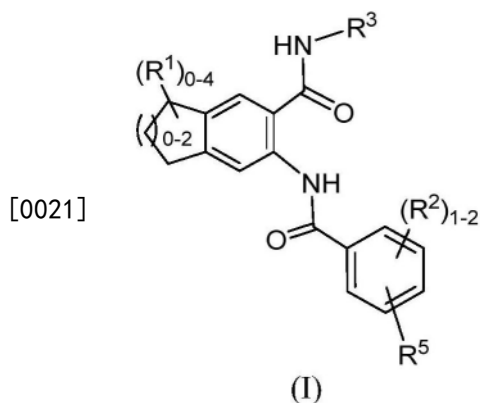
[0017] 本发明的化合物可以单独使用, 与本发明的其他化合物组合使用, 或与一种或多种、优选一种至两种其他药剂组合使用。

[0018] 随着本公开文本的继续, 将以扩展的形式阐述本发明的这些和其他特征。

具体实施方式

[0019] 本发明涵盖作为RXFP1受体激动剂的式 (I) 化合物、含有它们的组合物以及使用它们的方法。

[0020] 在第一方面, 本发明尤其提供了式 (I) 的化合物:



[0022] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0023] R^1 是卤代基、被0-5个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基、 $=O$ 、 OH 、或被0-5个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

[0024] R^2 是卤代基、 CN 、被0-5个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基、或被0-5个卤代基、 OH 或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

[0025] R^3 是被0-5个 R^4 取代的 C_{1-4} 烷基、被0-5个 R^4 取代的 $-(CR^dR^d)_n-C_{3-10}$ -碳环基或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^d 的杂原子并且被0-5个 R^4 取代的 $-(CR^dR^d)_n-3$ 至6元杂环基;

[0026] R^4 是卤代基、 CN 、被0-5个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基、 OH 、被0-5个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_pR^c$ 、芳基或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^d 的杂原子的4至6元杂环基;

[0027] R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的芳基或包含1-5个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^{10} 的杂原子并且被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的3至12元杂环基;其中所述杂环基通过碳或氮原子键合至苯基部分; R^6 是卤代基、 CN 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被0-2个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0028] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^d 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

[0029] R^8 是卤代基、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aOR^b$ 、或被0-3个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0030] R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、被0-3个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基、或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 和 N 的杂原子并且被0-3个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-$ 杂环基;

[0031] R^{10} 是 H 、被0-4个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、被0-5个 R^e 取代的 C_{3-6} 环烷基、被0-5个 R^e 取代的芳基、或包含1-4个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^{12} 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

[0032] R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、或芳基;

[0033] R^{12} 是 H 、 C_{1-4} 烷基、或芳基;

[0034] R^a 是 H 、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-$ 杂环基;或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个 R^e 取代的杂环基;

[0035] R^b 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；

[0036] R^c 是被0-5个 R^e 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基；

[0037] R^d 是H或 C_{1-4} 烷基；

[0038] R^e 是卤代基、CN、 NO_2 、=O、被0-5个 R^g 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NR^fR^f$ 、 $-NR^fC(=O)R^f$ 、 $-S(=O)_pR^f$ 、 $-S(=O)_pNR^fR^f$ 、 $-NR^fS(=O)_pR^f$ 、 $-NR^fC(=O)OR^f$ 、 $-OC(=O)NR^fR^f$ 、或 $-(CH_2)_nNR^fR^f$ ；

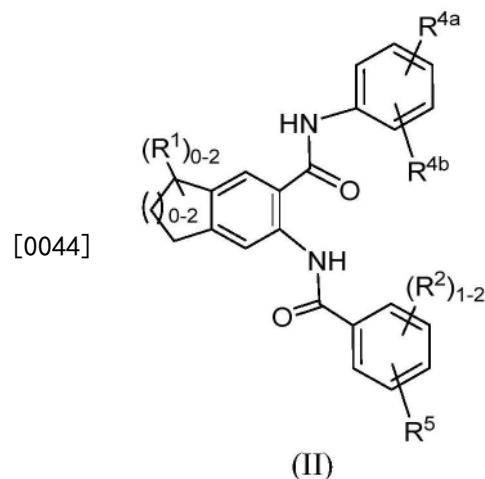
[0039] R^f 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、或杂环基；或 R^f 和 R^f 与它们均附接的氮原子一起形成杂环基；

[0040] R^g 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、或芳基；

[0041] n 是0、1、2或3；并且

[0042] p 是0、1或2。

[0043] 在第一方面范围内的第二方面中，本发明提供了式(II)的化合物：



[0045] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0046] R^1 是卤代基、=O、OH、被0-5个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基；

[0047] R^2 是卤代基、 C_{1-3} 烷基、或被0-4个卤代基取代的 $-OC_{1-3}$ 烷基；

[0048] R^{4a} 是卤代基；

[0049] R^{4b} 是被0-4个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0050] R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的 C_6 芳基或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^{10} 的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基；

[0051] R^6 是卤代基、=O、OH、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基；

[0052] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-3} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^d 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基；

[0053] R^8 是卤代基、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基；

[0054] R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、或 $-S(=O)_pR^c$ ；

[0055] R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、被0-5个 R^e 取代的 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^{12} 的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基；

[0056] R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、或芳基；

[0057] R^{12} 是H、 C_{1-3} 烷基、或芳基；

[0058] R^a 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个 R^e 取代的杂环基；

[0059] R^b 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；

[0060] R^c 是被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基；

[0061] R^d 是H或 C_{1-4} 烷基；

[0062] R^e 是卤代基、CN、 $=O$ 、被0-5个 R^s 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^s 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^s 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$ ；

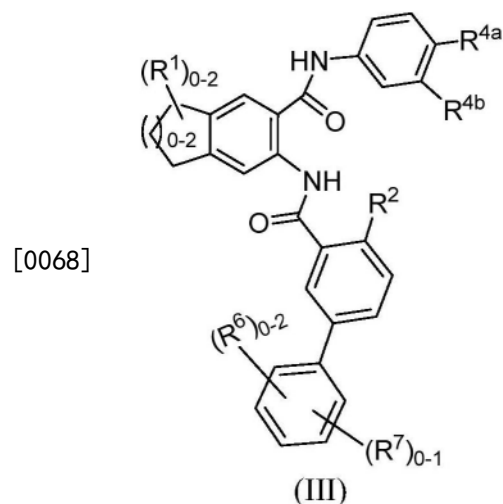
[0063] R^f 是H或 C_{1-3} 烷基；

[0064] R^s 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基；

[0065] n是0、1、2或3；并且

[0066] p是0、1或2。

[0067] 在第一方面和第二方面范围内的第三方面中，本发明提供了式(III)的化合物：



[0069] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0070] R^1 是OH或 $=O$ ；

[0071] R^2 是被0-4个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基；

[0072] R^{4a} 是卤代基；

[0073] R^{4b} 是被0-4个F取代的 C_{1-3} 烷基；

[0074] R^6 是卤代基、CN、 C_{1-3} 烷基、-OH、或- OC_{1-4} 烷基；

[0075] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基、 OR^b 、- NR^aR^a 、- $NR^aC(=O)R^b$ 、- $NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、- $NR^aS(=O)_pR^c$ 、- $C(=O)R^b$ 、- $C(=O)OR^b$ 、- $C(=O)NR^aR^a$ 、- $C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、- $OC(=O)R^b$ 、- $S(=O)_pR^c$ 、- $S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、 $S(=O)_p$ 、N和 NR^d 的杂原子并且被0-4个 R^e 取代的4至6元杂环基；

[0076] R^8 是卤代基、- $C(=O)OR^b$ 、- $C(=O)NHR^a$ 、- $C(=O)NHOR^b$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基；

[0077] R^9 是- OR^b 、- NR^aR^a 、- $NR^aC(=O)R^b$ 、- $NR^aC(=O)OR^b$ 、- $NR^aS(=O)_pR^c$ 、- $NR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、- $OC(=O)NR^aR^a$ 、- $OC(=O)NR^aOR^b$ 、- $S(=O)_pNR^aR^a$ 、或- $S(O)_pR^c$ ；

[0078] R^a 是H、被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-4个 R^e 取代的- $(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-4个 R^e 取代的- $(CH_2)_n$ -杂环基；或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-4个 R^e 取代的杂环基；

[0079] R^b 是H、被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-4个 R^e 取代的- $(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-4个 R^e 取代的- $(CH_2)_n$ -杂环基；

[0080] R^c 是被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基；

[0081] R^d 是H或 C_{1-2} 烷基；

[0082] R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个 R^8 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^8 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^8 取代的 C_{2-6} 炔基、- $(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、- $(CH_2)_n$ -芳基、- $(CH_2)_n$ -杂环基、- $(CH_2)_nOR^f$ 、或- $C(=O)OR^f$ ；

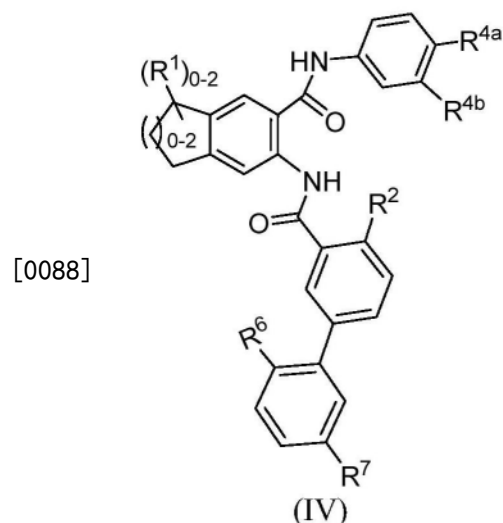
[0083] R^f 是H或 C_{1-3} 烷基；

[0084] R^8 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基；

[0085] n是0、1、2或3；并且

[0086] p是0、1或2。

[0087] 在第一方面至第三方面范围内的第四方面中，本发明提供了式(IV)的化合物：



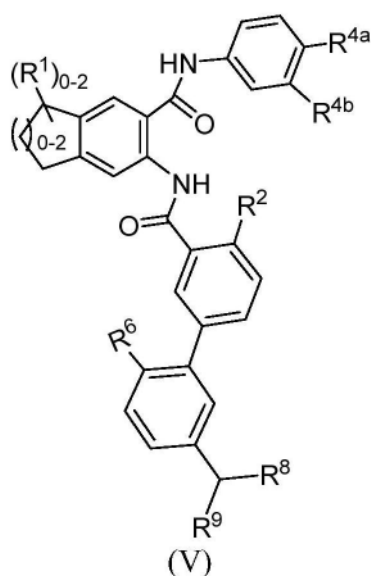
[0089] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0090] R^1 是OH或=O；

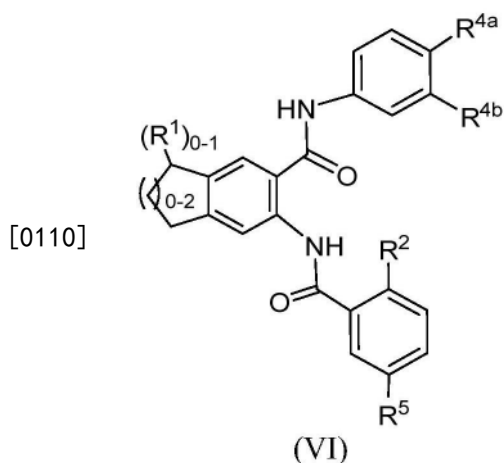
[0091] R^2 是- OC_{1-3} 烷基；

- [0092] R^{4a} 是F；
 [0093] R^{4b} 是 CF_3 ；
 [0094] R^6 是F；
 [0095] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基、 $-C(=O)OR^b$ 、或 $-C(=O)NR^aR^a$ ；
 [0096] R^8 是 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基；
 [0097] R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、或 $-OC(=O)NR^aR^a$ ；
 [0098] R^a 是H、被0-3个 R^e 取代的 C_{1-4} 烷基、被0-3个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、或被0-3个 R^e 取代的苯基；
 [0099] R^b 是H或被0-3个 R^e 取代的杂环基；
 [0100] R^e 是卤代基、CN、=O、或 C_{1-6} 烷基；并且
 [0101] n是0或1。
 [0102] 在第四方面范围内的第五方面中,本发明提供了式(V)的化合物:

[0103]



- [0104] 或其药学上可接受的盐,其中:
 [0105] R^8 是 $-C(=O)OH$ 或 CF_3 ；
 [0106] R^9 是 $-NHC(=O)R^b$ 或 $-OC(=O)NHR^a$ ；
 [0107] R^a 是 $-C_{3-6}$ 环烷基或苯基；并且
 [0108] R^b 是杂环基。
 [0109] 在第一方面和第二方面范围内的第六方面中,本发明提供了式(VI)的化合物:



[0111] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0112] R^1 是=O;

[0113] R^2 是被0-4个卤代基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

[0114] R^{4a} 是卤代基;

[0115] R^{4b} 是被0-4个卤代基取代的 C_{1-3} 烷基;

[0116] R^5 是包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹⁰的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基;

[0117] R^6 是卤代基、=O、-OH、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

[0118] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR^d的杂原子并且被0-4个 R^e 取代的4至6元杂环基;

[0119] R^8 是 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

[0120] R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、或 $-S(O)_pR^c$;

[0121] R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹²的杂原子并且被0-5个 R^e 取代的4至6元杂环基;

[0122] R^{11} 是-OH、 $-C(=O)OH$ 、或芳基;

[0123] R^{12} 是H、 C_{1-4} 烷基、或苯基;

[0124] R^a 是H、被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ 杂环基;或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-4个 R^e 取代的杂环基;

[0125] R^b 是H、被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-4个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ 杂环基;

[0126] R^c 是被0-4个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-4个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基;

[0127] R^d 是H或 C_{1-2} 烷基;

[0128] R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个 R^8 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^8 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5

个 R^g 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$;

[0129] R^f 是H或 C_{1-3} 烷基,

[0130] R^g 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

[0131] n 是0、1、2或3;并且

[0132] p 是0、1或2。

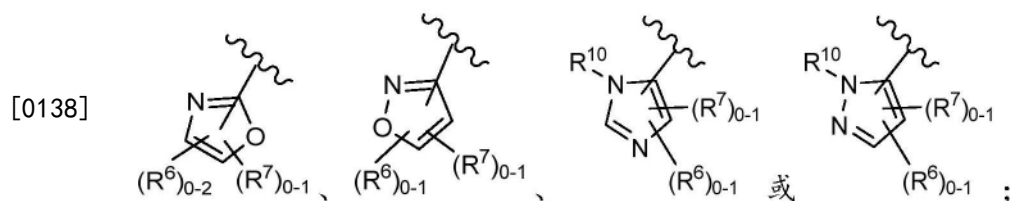
[0133] 在第六方面范围内的第七方面中,本发明提供了式(VI)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0134] R^2 是 $-OCH_3$;

[0135] R^{4a} 是F;

[0136] R^{4b} 是 CF_3 ;

[0137] R^5 是



[0139] R^6 是卤代基、 $-OH$ 、或被0-1个 OH 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0140] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基;

[0141] R^8 是 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、或 $-C(=O)NHOR^b$;

[0142] R^9 是 $-OR^b$ 或 $-NR^aR^a$;

[0143] R^{10} 是H、 $-C(=O)R^b$ 、或被0-1个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0144] R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、或芳基;

[0145] R^a 是H或 C_{1-3} 烷基;并且

[0146] R^b 是H或 C_{1-3} 烷基。

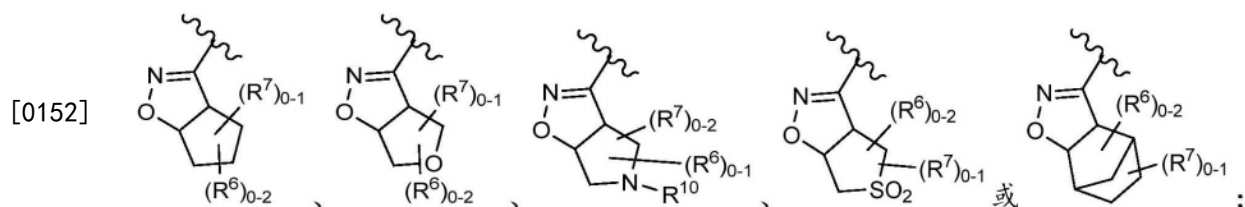
[0147] 在第六方面范围内的第八方面中,本发明提供了式(VI)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0148] R^2 是 $-OCH_3$;

[0149] R^{4a} 是F;

[0150] R^{4b} 是 CF_3 ;

[0151] R^5 是



[0153] R^6 是卤代基、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、或 $-OC_{1-4}$ 烷基;

[0154] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0155] R^8 是 $-C(=O)OR^b$;

[0156] R^9 是 OH ;

[0157] R^{10} 是 H、被 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-3} 烷基、或 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基；

[0158] R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、或芳基；并且

[0159] R^b 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

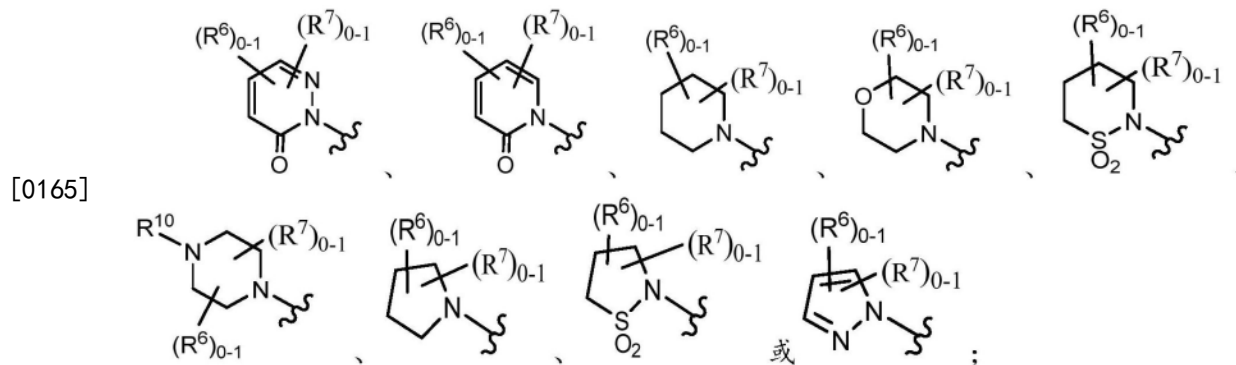
[0160] 在第六方面范围内的第九方面中，本发明提供了式 (VI) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0161] R^2 是 $-OCH_3$ ；

[0162] R^{4a} 是 F；

[0163] R^{4b} 是 CF_3 ；

[0164] R^5 是



[0166] R^6 是卤代基、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、或 $-OC_{1-4}$ 烷基；

[0167] R^7 是被 0-1 个 R^8 和 0-1 个 R^9 取代的 C_{1-2} 烷基、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、或 $-C(=O)OR^b$ ；

[0168] R^8 是 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被 0-3 个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基；

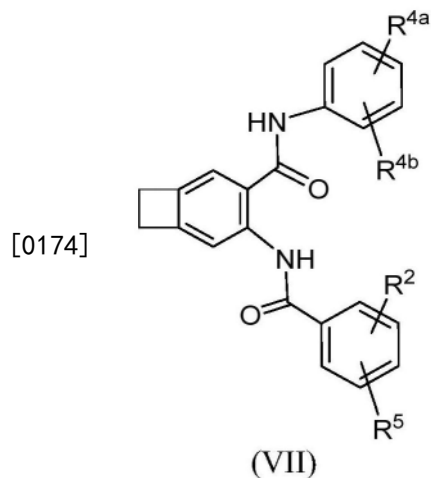
[0169] R^9 是 $-NR^aC(=O)R^b$ ；

[0170] R^{10} 是 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0171] R^a 是 H 或 C_{1-4} 烷基；并且

[0172] R^b 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

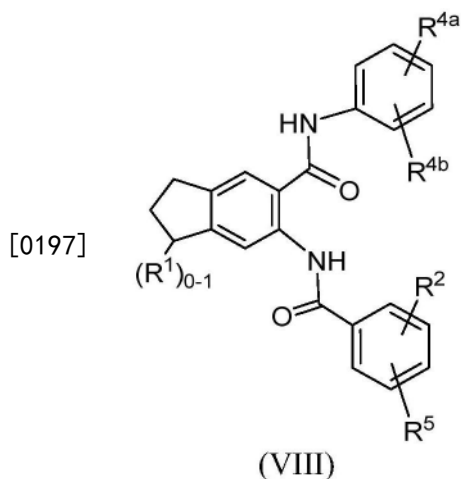
[0173] 在第一方面范围内的第十方面中，本发明提供了式 (VII) 的化合物：



[0175] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0176] R^2 是被 0-4 个卤代基、 OH 或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基；

- [0177] R^{4a} 是卤代基;
- [0178] R^{4b} 是被0-4个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基;
- [0179] R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的 C_6 芳基或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹⁰的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基;
- [0180] R^6 是卤代基、=O、-OH、-OC₁₋₄烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;
- [0181] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-3} 烷基、-OR^b、-NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^b、-NR^aC(=O)NR^aR^a、-NR^aS(=O)_pR^c、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c、-OC(=O)R^b、-S(=O)_pR^c、-S(=O)_pNR^aR^a、C₃₋₆环烷基或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR^d的杂原子并且被0-5个R^e取代的4至6元杂环基;
- [0182] R^8 是卤代基、-C(=O)OR^b、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NHOR^b、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;
- [0183] R^9 是-OR^b、-NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^b、-NR^aS(=O)_pR^c、-NR^aS(O)_pNR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)NR^aOR^b、-S(=O)_pNR^aR^a、或-S(O)_pR^c;
- [0184] R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、被0-5个R^e取代的C₃₋₆环烷基、或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹²的杂原子并且被0-5个R^e取代的4至6元杂环基;
- [0185] R^{11} 是-OH、-C(=O)OH、或芳基;
- [0186] R^{12} 是H、C₁₋₃烷基、或芳基;
- [0187] R^a 是H、被0-5个R^e取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个R^e取代的C₂₋₅烯基、被0-5个R^e取代的C₂₋₅炔基、被0-5个R^e取代的-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基、或被0-5个R^e取代的-(CH₂)_n-杂环基;或R^a和R^a与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个R^e取代的杂环基;
- [0188] R^b 是H、被0-5个R^e取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个R^e取代的C₂₋₅烯基、被0-5个R^e取代的C₂₋₅炔基、被0-5个R^e取代的-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基、或被0-5个R^e取代的-(CH₂)_n-杂环基;
- [0189] R^c 是被0-5个R^e取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个R^e取代的C₂₋₅烯基、被0-5个R^e取代的C₂₋₅炔基、C₃₋₆碳环基、或杂环基;
- [0190] R^d 是H或C₁₋₄烷基;
- [0191] R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个R^s取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个R^s取代的C₂₋₆烯基、被0-5个R^s取代的C₂₋₆炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-杂环基、-(CH₂)_nOR^f、或-C(=O)OR^f;
- [0192] R^f 是H或C₁₋₃烷基;
- [0193] R^s 是卤代基、CN、OH、C₁₋₆烷基、或C₃₋₆环烷基;
- [0194] n是0、1、2或3;并且
- [0195] p是0、1或2。
- [0196] 在第一方面范围内的第十一方面中,本发明提供了式(VIII)的化合物:



[0198] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0199] R^1 是=O或-OH;

[0200] R^2 是被0-4个卤代基、OH或- OC_{1-4} 烷基取代的- OC_{1-4} 烷基;

[0201] R^{4a} 是卤代基;

[0202] R^{4b} 是被0-4个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0203] R^5 是被0-3个 R^6 和0-2个 R^7 取代的 C_6 芳基或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹⁰的杂原子的被0-3个 R^6 和0-1个 R^7 取代的3至12元杂环基;

[0204] R^6 是卤代基、=O、-OH、- OC_{1-4} 烷基、或被0-2个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

[0205] R^7 是被0-1个 R^8 和0-1个 R^9 取代的 C_{1-3} 烷基、-OR^b、-NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^b、-NR^aC(=O)NR^aR^a、-NR^aS(=O)_pR^c、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c、-OC(=O)R^b、-S(=O)_pR^c、-S(=O)_pNR^aR^a、 C_{3-6} 环烷基或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR^d的杂原子并且被0-5个R^e取代的4至6元杂环基;

[0206] R^8 是卤代基、-C(=O)OR^b、-C(=O)NHR^a、-C(=O)NHOR^b、或被0-3个卤代基或OH取代的 C_{1-4} 烷基;

[0207] R^9 是-OR^b、-NR^aR^a、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^b、-NR^aS(=O)_pR^c、-NR^aS(=O)_pNR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)NR^aOR^b、-S(=O)_pNR^aR^a、或-S(=O)_pR^c;

[0208] R^{10} 是H、被0-2个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、被0-5个R^e取代的 C_{3-6} 环烷基、或包含1-4个选自O、S(=O)_p、N和NR¹²的杂原子并且被0-5个R^e取代的4至6元杂环基;

[0209] R^{11} 是-OH、-C(=O)OH、或芳基;

[0210] R^{12} 是H、 C_{1-3} 烷基、或芳基;

[0211] R^a 是H、被0-5个R^e取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个R^e取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个R^e取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个R^e取代的-(CH₂)_n- C_{3-10} 碳环基、或被0-5个R^e取代的-(CH₂)_n-杂环基;或R^a和R^a与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个R^e取代的杂环基;

[0212] R^b 是H、被0-5个R^e取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个R^e取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个R^e取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个R^e取代的-(CH₂)_n- C_{3-10} 碳环基、或被0-5个R^e取代的-(CH₂)_n-杂环基;

[0213] R^c 是被0-5个R^e取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个R^e取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个R^e取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基;

[0214] R^d 是H或 C_{1-4} 烷基;

[0215] R^e 是卤代基、 CN 、 $=O$ 、被 0-5 个 R^g 取代的 C_{1-6} 烷基、被 0-5 个 R^g 取代的 C_{2-6} 烯基、被 0-5 个 R^g 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$;

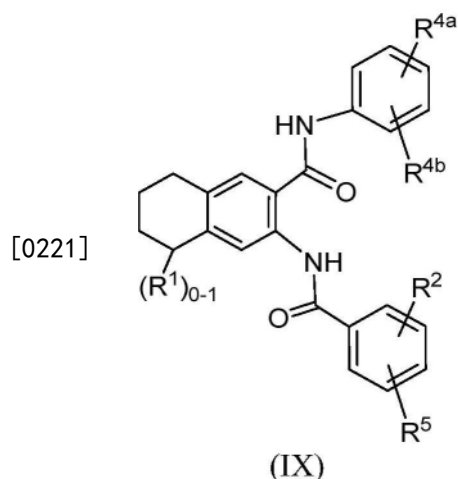
[0216] R^f 是 H 或 C_{1-3} 烷基,

[0217] R^g 是卤代基、 CN 、 OH 、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

[0218] n 是 0、1、2 或 3; 并且

[0219] p 是 0、1 或 2。

[0220] 在第一方面范围内的第十二方面中, 本发明提供了式 (IX) 的化合物:



[0222] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0223] R^1 是 $=O$ 或 $-OH$;

[0224] R^2 是被 0-4 个卤代基、 OH 或 $-OC_{1-4}$ 烷基取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基;

[0225] R^{4a} 是卤代基;

[0226] R^{4b} 是被 0-4 个卤代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0227] R^5 是被 0-3 个 R^6 和 0-2 个 R^7 取代的 C_6 芳基或包含 1-4 个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^{10} 的杂原子的被 0-3 个 R^6 和 0-1 个 R^7 取代的 3 至 12 元杂环基;

[0228] R^6 是卤代基、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、或被 0-2 个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0229] R^7 是被 0-1 个 R^8 和 0-1 个 R^9 取代的 C_{1-3} 烷基、 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_pR^c$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、 C_{3-6} 环烷基或包含 1-4 个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^d 的杂原子并且被 0-5 个 R^e 取代的 4 至 6 元杂环基;

[0230] R^8 是卤代基、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NHR^a$ 、 $-C(=O)NHOR^b$ 、或被 0-3 个卤代基或 OH 取代的 C_{1-4} 烷基;

[0231] R^9 是 $-OR^b$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aS(=O)_pR^c$ 、 $-NR^aS(O)_pNR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aOR^b$ 、 $-S(=O)_pNR^aR^a$ 、或 $-S(O)_pR^c$;

[0232] R^{10} 是 H 、被 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、被 0-5 个 R^e 取代的 C_{3-6} 环烷基、或包含 1-4 个选自 O 、 $S(=O)_p$ 、 N 和 NR^{12} 的杂原子并且被 0-5 个 R^e 取代的 4 至 6 元杂环基;

[0233] R^{11} 是 $-OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、或芳基;

[0234] R^{12} 是 H 、 C_{1-3} 烷基、或芳基;

[0235] R^a 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；或 R^a 和 R^a 与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个 R^e 取代的杂环基；

[0236] R^b 是H、被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、或被0-5个 R^e 取代的 $-(CH_2)_n$ -杂环基；

[0237] R^c 是被0-5个 R^e 取代的 C_{1-5} 烷基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 烯基、被0-5个 R^e 取代的 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、或杂环基；

[0238] R^d 是H或 C_{1-4} 烷基；

[0239] R^e 是卤代基、CN、=O、被0-5个 R^g 取代的 C_{1-6} 烷基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-6} 烯基、被0-5个 R^g 取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基、 $-(CH_2)_nOR^f$ 、或 $-C(=O)OR^f$ ；

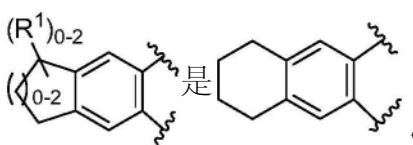
[0240] R^f 是H或 C_{1-3} 烷基，

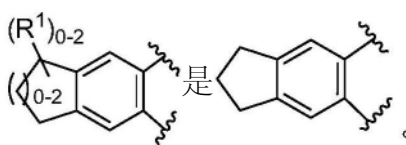
[0241] R^g 是卤代基、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基；

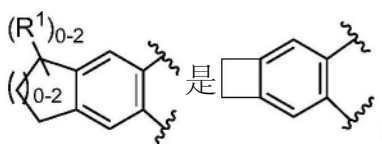
[0242] n 是0、1、2或3；并且

[0243] p 是0、1或2。

[0244] 对于式(I)的化合物，包括 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 (R^{4a} 、 R^{4b})、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 在内的变量取代基的任何例子的范围可以与变量取代基的任何其他例子的范围独立地使用。因此，本发明包括不同方面的组合。

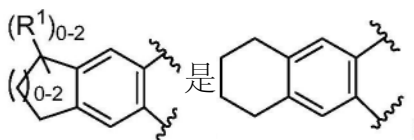
[0245] 在式(II)的一个实施方案中，是

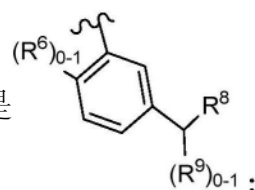
[0246] 在式(II)的另一个实施方案中，是

[0247] 在式(II)的另一个实施方案中，是

[0248] 在式(II)的另一个实施方案中， R^{4a} 是F。

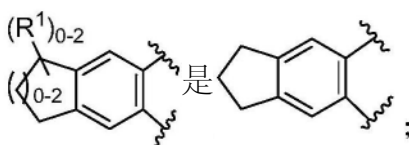
[0249] 在式(II)的另一个实施方案中， R^{4b} 是 CF_3 。

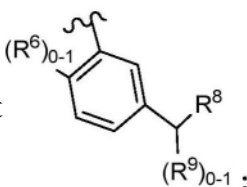
[0250] 在式(III)的另一个实施方案中，；

[0251] R^2 是 $-OCH_3$ ； R^{4a} 是F； R^{4b} 是 CF_3 ； R^5 是 R^6 是F； R^8 是 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)$

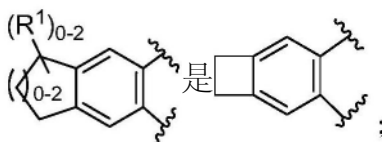
NHR^a 或 CF_3 ； R^9 是 $-NHR^a$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHS(=O)C_{1-4}$ 烷基、或 $-OC(=O)NHR^a$ ； R^a 是H、 C_{1-3} 烷基、-

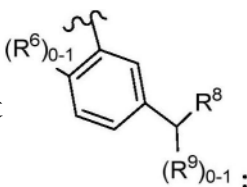
$(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、或被0-2个 R^e 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ -苯基; R^b 是H或杂环基; R^e 是 C_{1-3} 烷基、 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{OR}^f$;并且 R^f 是H或 C_{1-3} 烷基。

[0252] 在式(III)的另一个实施方案中, ;

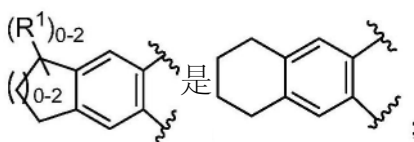
[0253] R^2 是 $-\text{OCH}_3$; R^{4a} 是F; R^{4b} 是 CF_3 ; R^5 是  R^6 是F; R^8 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$

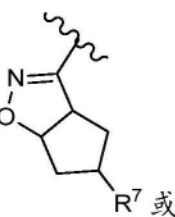
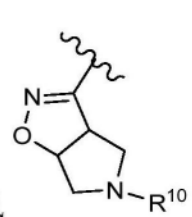
NHR^a 或 CF_3 ; R^9 是 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^a$; R^a 是H、 C_{1-3} 烷基、 $(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、或被0-2个 R^e 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ -苯基; R^b 是H或杂环基; R^e 是 C_{1-3} 烷基、 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{OR}^f$;并且 R^f 是H或 C_{1-3} 烷基。

[0254] 在式(III)的另一个实施方案中, ;

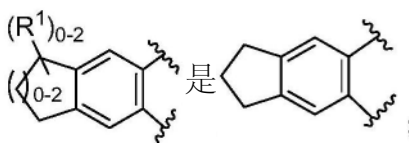
[0255] R^2 是 $-\text{OCH}_3$; R^{4a} 是F; R^{4b} 是 CF_3 ; R^5 是  R^6 是F; R^8 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$

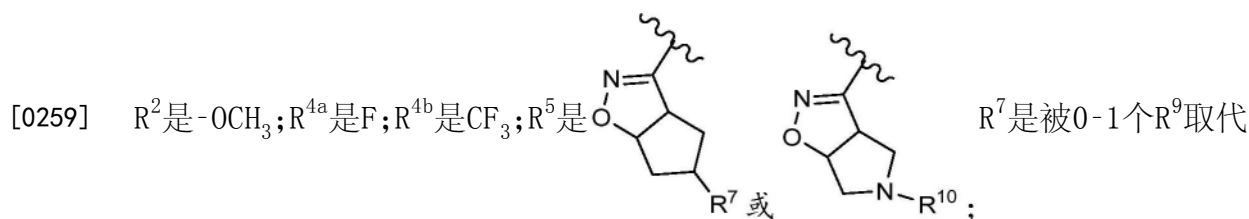
NHR^a 或 CF_3 ; R^9 是 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^a$; R^a 是H、 C_{1-3} 烷基、 $(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、或被0-2个 R^e 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ -苯基; R^b 是H或杂环基; R^e 是 C_{1-3} 烷基、 $(\text{CH}_2)_{0-1}\text{OR}^f$;并且 R^f 是H或 C_{1-3} 烷基。

[0256] 在式(III)的另一个实施方案中, ;

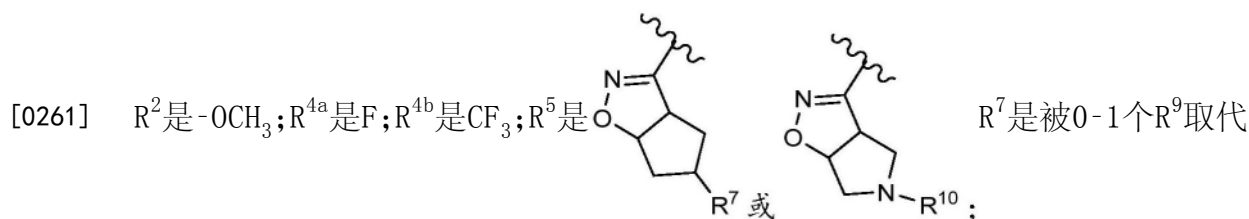
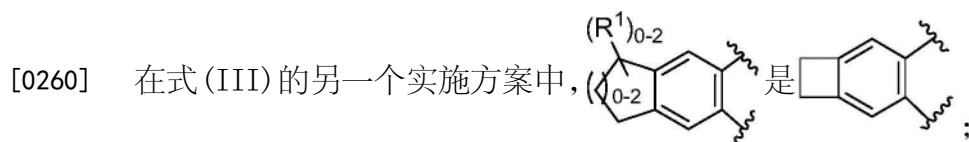
[0257] R^2 是 $-\text{OCH}_3$; R^{4a} 是F; R^{4b} 是 CF_3 ; R^5 是  或  R^7 是被0-1个 R^9 取代

的 C_{1-4} 烷基; R^9 是 $-\text{OH}$; R^{10} 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$; R^b 是H或被0-4个 R^e 取代的 C_{1-3} 烷基; R^e 是 $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{OR}^f$;并且 R^f 是H或 C_{1-3} 烷基。

[0258] 在式(III)的另一个实施方案中, ;



的 C_{1-4} 烷基; R^9 是 $-OH$; R^{10} 是 $-C(=O)R^b$; R^b 是H或被0-4个 R^e 取代的 C_{1-3} 烷基; R^e 是 $-(CH_2)_{0-1}OR^f$; 并且 R^f 是H或 C_{1-3} 烷基。



的 C_{1-4} 烷基; R^9 是 $-OH$; R^{10} 是 $-C(=O)R^b$; R^b 是H或被0-4个 R^e 取代的 C_{1-3} 烷基; R^e 是 $-(CH_2)_{0-1}OR^f$; 并且 R^f 是H或 C_{1-3} 烷基。

[0262] 除非另有说明, 否则这些术语具有以下含义。

[0263] “卤代基”包括氟、氯、溴和碘。

[0264] “烷基”或“亚烷基”旨在包括具有指定数目的碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基二者。例如, “ C_1 至 C_{10} 烷基”或“ C_{1-10} 烷基”(或亚烷基)旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 烷基。另外, 例如, “ C_1 至 C_6 烷基”或“ C_1 - C_6 烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基可以是未经取代的或是经取代的(其中至少一个氢被另一个化学基团替代)。示例性烷基包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如, 正丙基和异丙基)、丁基(例如, 正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如, 正戊基、异戊基、新戊基)。当使用“ C_0 烷基”或“ C_0 亚烷基”时, 其旨在表示直接键。“烷基”还包括氘代烷基, 诸如 CD_3 。

[0265] “烯基”或“亚烯基”旨在包括具有一个或多个、优选一至三个碳-碳双键的直链或支链构型的烃链, 所述碳-碳双键可以在沿着链的任何稳定点上出现。例如, “ C_2 至 C_6 烯基”或“ C_{2-6} 烯基”(或亚烯基)旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 烯基; 诸如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0266] “炔基”或“亚炔基”旨在包括具有一个或多个、优选一至三个碳-碳三键的直链或支链构型的烃链, 所述碳-碳三键可以在沿着链的任何稳定点上出现。例如, “ C_2 至 C_6 炔基”或“ C_{2-6} 炔基”(或亚炔基)旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 炔基; 诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0267] “碳环”、“碳环基”或“碳环残基”旨在意指任何稳定的3、4、5、6、7或8元单环或双环烃环或7、8、9、10、11、12或13元双环或三环烃环, 其中任一个可以是饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。此类碳环基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷(十氢化萘)、[2.2.2]双环辛烷、茚

基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒎基、和四氢萘基(四氢化萘)。如上所示,桥接环也包括在碳环基的定义中(例如,[2.2.2]双环辛烷)。桥环在一个或多个碳原子连接两个不相邻的碳原子时存在。优选的桥是一个或两个碳原子。应当注意,桥总是将单环转化为三环。当将环桥接时,针对所述环所叙述的取代基也可以存在于桥上。当使用术语“碳环基”时,其旨在包括“芳基”、“环烷基”和“螺环烷基”。除非另有指定,否则优选的碳环基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、和茛满基。

[0268] “环烷基”旨在意指环化烷基,包括单环、双环或多环体系。“C₃至C₇环烷基”或“C₃₋₇环烷基”旨在包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇环烷基。单环状环烷基的非限制性例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环状环烷基的非限制性例子包括1-十氢化萘基、降冰片基和金刚烷基。

[0269] “螺环烷基”旨在意指两个环通过单个原子连接的烃类双环体系。环的大小和性质可以不同,或者环的大小和性质可以相同。例子包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。

[0270] “双环碳环基”或“双环碳环基团”旨在意指含有两个稠环并且由碳原子组成的稳定的9或10元碳环的环体系。在这两个稠环中,一个环是稠合至第二个环的苯并环;并且第二个环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的5或6元碳环。双环碳环基团可以在导致稳定结构的任何碳原子上附接于其侧基。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的双环碳环基团可以在任何碳上被取代。双环碳环基团的例子是但不限于萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、和蒽满基。

[0271] “芳基”基团是指单环或多环芳族烃,包括例如,苯基、萘基和菲基。芳基部分是熟知的并且描述于例如Lewis, R.J. 编辑, Hawley’s Condensed Chemical Dictionary, 第13版, John Wiley & Sons, Inc., 纽约 (1997) 中。

[0272] “苣基”旨在意指其上的一个氢原子被苯基替代的甲基,其中所述苯基可以任选地被1至5个基团、优选1至3个基团取代。

[0273] “杂环”、“杂环基”或“杂环状环”旨在意指稳定的3、4、5、6或7元单环或双环或7、8、9、10、11、12、13或14元多环杂环,其是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,并且含有碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子;并且包括任何多环基团,其中任何上述定义的杂环与苯环稠合。氮和硫杂原子可以任选地被氧化(即 $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$,其中p是0、1或2)。氮原子可以是经取代的或未经取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义的话)。杂环可以在导致稳定结构的任何杂原子或碳原子上附接至其侧基。如果所得的化合物是稳定的,本文所述的杂环可以在碳上或在氮原子上被取代。杂环基中的氮可以任选地被季铵化。优选的是,当杂环基中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环基中S和O原子的总数不超过1。桥环也包括在杂环基的定义中。当使用术语“杂环基”时,其旨在包括杂芳基。

[0274] 杂环基的例子包括但不限于吡啶基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并硫代咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢咪唑并[2,3-b]四氢咪唑、咪唑基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、1H-咪唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡啶基

(indolenyl)、吲哚啉基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑烷基吡啶基、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基(phenoxathiinyl)、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡唑并噻唑基、吡唑并咪唑基、吡唑并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻唑并噻唑基、噻唑并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、和咕吨基。还包括稠环和螺化合物,其含有例如以上杂环基。

[0275] “双环杂环基”或“双环杂环基团”旨在意指稳定的9元或10元杂环的环体系,其含有两个稠环并且由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子组成。在两个稠环中,一个环是5元或6元单环的芳族环,包含5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环,每个与第二环稠合。第二个环是5或6元单环状环,所述单环状环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的并且包括5元杂环基、6元杂环基或碳环基(条件是当第二个环是碳环基时,第一个环不是苯)。

[0276] 双环杂环基团可以在任何杂原子或碳原子上与其侧基附接,这产生稳定的结构。如果所得的化合物是稳定的,则本文所述的双环杂环基团可以在碳上或在氮原子上被取代。优选的是,当杂环基中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环基中S和O原子的总数不超过1。

[0277] 双环杂环基团的例子是但不限于喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吲哚啉基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢喹啉基、和1,2,3,4-四氢喹啉基。

[0278] “杂芳基”旨在意指稳定的单环和多环芳族烃,所述烃包含至少一个杂原子环成员,诸如硫、氧或氮。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、吲哚啉基、苯并二氧戊环基、和苯并二噻烷。杂芳基是经取代的或未经取代的。氮原子是经取代的或未经取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义的话)。氮和硫杂原子可以任选地被氧化(即 $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$,其中p是0、1或2)。

[0279] 如本文所提及的,术语“经取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团取代,条件是保持正常的价态并且所述取代产生稳定的化合物。当取代基是酮基(即, $=O$)时,则原子上的2个氢被替代。芳族部分上不存在酮基取代基。当环体系(例如,碳环的或杂环的)据称被羰基或双键取代时,预期羰基或双键是所述环的一部分(即,在所述环内)。如本文所用,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

[0280] 在本发明的化合物上存在氮原子(例如,胺)的情况下,这些氮原子可以通过用氧化剂(例如,mCPBA和/或过氧化氢)处理而转化为N-氧化物,以得到本发明的其他化合物。因此,所示出和要求保护的氮原子被认为涵盖所示出的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0281] 当任何变量在化合物的任何成分或式中出现多于一次时,其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。因此,例如,如果示出了基团被0-3个R基团取代,则所述基团可以任选地被最多三个R基团取代,并且R在每次出现时独立地选自R的定义。此外,只有当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,此类组合才可被允许。

[0282] 当显示与取代基的键与连接环中两个原子的键交叉时,则这个取代基可键合至所述环上的任何原子。当列出取代基而没有指示此类取代基与给定式的化合物的其余部分键合的原子时,则此类取代基可以经由在此类取代基中的任何原子键合。只有当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,此类组合才可被允许。

[0283] 本发明包括所述化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是其中抗衡离子不显著促进所述化合物的生理活性或毒性并因此起药理学等效物作用的那些盐。这些盐可以根据常用的有机技术采用可商购的试剂来制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐(xinofate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苯𐞑生(benzathine)、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0284] 在整个说明书和所附的权利要求中,给定的化学式或名称应涵盖其所有立体异构体和旋光异构体以及其中存在此类异构体的外消旋体。除非另有指示,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明的范围内。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的例子。术语“对映异构体”是指彼此互为镜像并且不可重叠的一对分子种类中的一个。术语“非对映异构体”是指不是镜像的立体异构体。术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映异构体种类构成的组合物,其中所述组合物没有光学活性。

[0285] 本发明包括所述化合物的所有互变异构体形式、阻转异构体和旋转异构体。

[0286] 用于制备本发明化合物的所有方法和在其中制备的中间体都被认为是本发明的一部分。

[0287] 符号“R”和“S”代表在一个或多个手性碳原子周围的取代基的构型。异构体描述符“R”和“S”如本文所述用于指示相对于核心分子的一个或多个原子构型,并且旨在如文献中所定义的使用(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222(1996))。

[0288] 术语“手性”是指使分子无法将其重叠在其镜像上的分子的结构特征。术语“同手性”是指对映异构体纯度的状态。术语“光学活性”是指同手性分子或手性分子的非外消旋混合物旋转偏振光平面的程度。

[0289] 本发明旨在包括在所述化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。通过一般举例而非限制的方式,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的

常规技术或通过与本文所述那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。此类化合物可以具有很多潜在的用途,例如在确定生物活性时作为标准和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学或药代动力学特性的潜力。

[0290] 在整个说明书和所附的权利要求中,给定的化学式或名称应涵盖其所有立体异构体和旋光异构体以及其中存在此类异构体的外消旋体。除非另有指示,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明的范围内。在化合物中也可以存在C=C双键、C=N双键、环体系等的许多几何异构体,并且所有此类稳定的异构体都考虑在本发明中。描述了本发明化合物的顺式-和反式-(或E-和Z-)几何异构体,并且可以被分离为异构体的混合物或分离的异构形式。本发明的化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。光学活性形式可以通过拆分外消旋形式或通过从光学活性起始材料合成来制备。用于制备本发明化合物的所有方法和在其中制备的中间体都被认为是本发明的一部分。当制备对映异构体或非对映异构体产物时,它们可以通过常规方法(例如,通过色谱法或分级结晶)来分离。取决于方法条件,本发明的终产物可以以游离形式(中性)或盐形式获得。这些终产物的游离形式和盐两者都在本发明的范围内。如果希望这样,则可以将化合物的一种形式转化为另一种形式。可以将游离碱或酸转化成盐;可以将盐转化成游离化合物或另一种盐;可以将本发明的异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明的化合物(游离形式及其盐)能以多种互变异构体形式存在,其中氢原子转置到分子的其他部分,并且因此分子的原子之间的化学键得以重排。应该理解,所有互变异构体形式只要它们可存在都包括在本发明内。

[0291] 术语“立体异构体”是指具有相同构成,而它们的原子在空间中的排列不同的异构体。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的例子。术语“对映异构体”是指彼此互为镜像并且不可重叠的一对分子种类中的一个。术语“非对映异构体”是指不是镜像的立体异构体。术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映异构体种类构成的组合物,其中所述组合物没有光学活性。

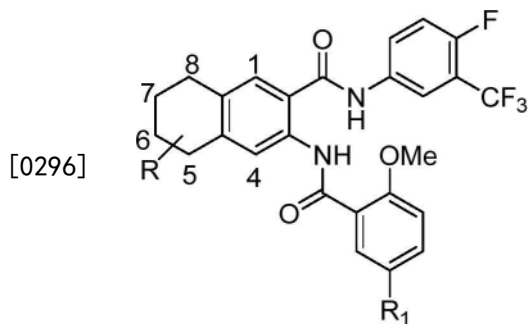
[0292] 生物学方法

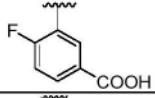
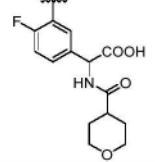
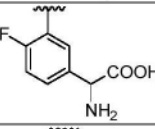
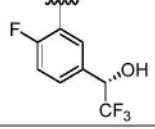
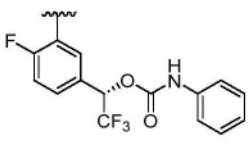
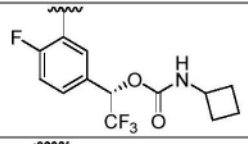
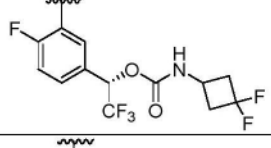
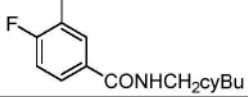
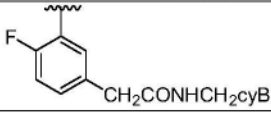
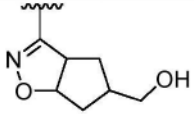
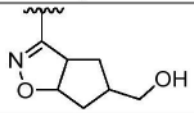
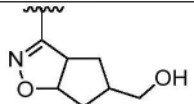
[0293] RXFP1环腺苷一磷酸(cAMP)测定。将人胚肾细胞293 (HEK293)细胞和稳定表达人RXFP1的HEK293细胞在补充有10%合格FBS和300 μ g/ml潮霉素(Life Technologies)的MEM培养基中培养。将细胞解离并且悬浮在测定缓冲液中。所述测定缓冲液是含有20mM HEPES、0.05% BSA和0.5mM IBMX的HBSS缓冲液(含钙和镁)。将细胞(每孔3000个细胞,除了对于稳定表达人RXFP1的HEK293细胞为每孔1500个细胞)添加至384孔Proxiplates (Perkin-Elmer)。将细胞立即用在DMSO中的测试化合物(最终为2%)处理,最终浓度在0.010nM至50 μ M的范围内。将细胞在室温下孵育30min。根据制造商的说明,使用HTRF HiRange cAMP测定试剂盒(Cisbio)确定细胞内cAMP的水平。分别在提供的裂解缓冲液中制备缀合穴状物的抗cAMP和d2荧光团标记的cAMP的溶液。反应完成后,将细胞用等体积的d2-cAMP溶液和抗cAMP溶液裂解。室温孵育1h后,使用Envision (Perkin-Elmer)在400nm激发下以及在590nm和665nm处的双重发射下测量时间分辨的荧光强度。用浓度在从2.7 μ M至0.1pM范围内的外部cAMP标准品通过绘制从665nm发射的荧光强度与从590nm发射的荧光强度比率与cAMP浓度的关系曲线来构建校准曲线。然后通过从cAMP水平与化合物浓度的关系图拟合4参数逻辑

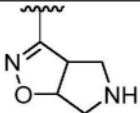
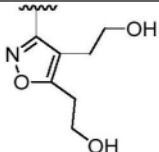
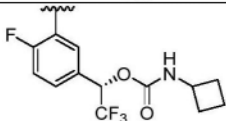
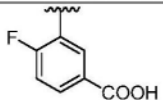
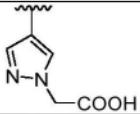
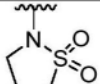
斯谛方程来确定化合物抑制cAMP产生的效力和活性。

[0294] 以下公开的实施例在上述人RXFP1 (hRXFP1) HEK293 cAMP测定中进行测试,并且发现具有激动剂活性。表1-3列出了针对实施例测量的在hRXFP1 HEK293 cAMP测定中的EC₅₀值。

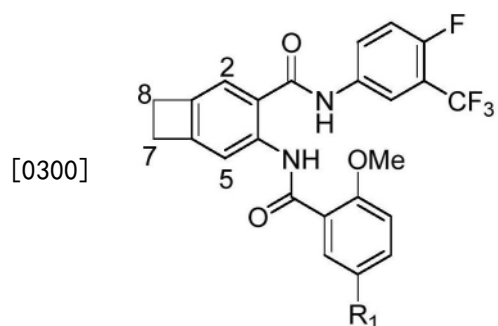
[0295] 表1列出了针对苯基环己基实施例测量的在hRXFP1 HEK293 cAMP测定中的EC₅₀值。

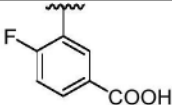
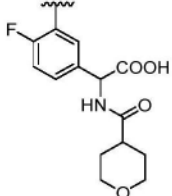
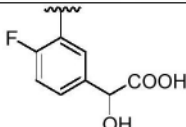


实施例编号	偶联 中间体	R	R1	cAMP hRXFP1 HEK293测定 EC ₅₀ (nM)
1	7-6/1-1	H		390
2	13-2/四氢-2H-吡喃-4-碳酰氯	H		1.8
3	13-2/TFA脱保护	H		2,300
4	14-1/15-1	H		860
5	实施例4/异氰酸苯酯	H		33
6	实施例4/环丁胺	H		15
7	实施例4/3,3-二氟环丁-1-胺	H		62
8	15-1/16-1	H		4,200
9	15-1/23-1	H		22
12	7-6/6-2	H		290
13	7-6/6-8	H		19
14	7-6/6-10	H		82

[0298]	15	7-6/12-2	H		3,700
	16	7-6/19-2	H		5,000
	17	8-5/20-2	5-CO		22
	18	8-5/1-1	5-CO		1,100
	19	15-1/21-2	H		1,300
	20	7-6/22-2	H		2,200

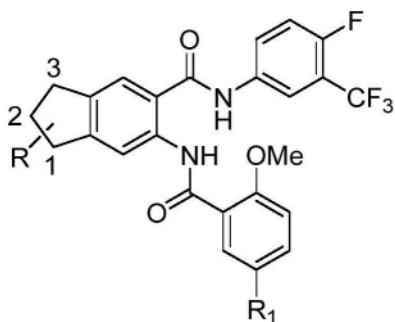
[0299] 表2列出了针对二氟环丁烷实施例测量的在hRXFP1 HEK293 cAMP测定中的EC50值。



实施例编号	偶联 中间体	R1	cAMP hRXFP1 HEK293测定 EC ₅₀ (nM)
21	9-4/1-1		2,400
22	9-4/3-6		8.0
23	9-4/2-6		660

[0302] 表3列出了针对苯基环戊基实施例测量的在hRXFP1 HEK293 cAMP测定中的EC50值。

[0303]



[0304]

实施例编号	偶联中间体	R	R/R1	cAMP hRXFP1 HEK293测定EC ₅₀ (nM)
24	10-4/1-1	H		3437
25	10-4/3-6	H		11
26	11-3/1-1	1-CO		230
27	11-3/	1-CO		34
28	11-3/	1-CO		160
29	实施例26/1-1	1-COH		2700

[0305] 药物组合物和使用方法

[0306] 式(I)的化合物是RXFP1受体激动剂并且可用于治疗医学适应证,诸如心力衰竭、纤维化疾病和相关疾病诸如肺疾病(例如,特发性肺纤维化)、肾脏疾病(例如,慢性肾脏疾病)或肝疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎和门静脉高压)。

[0307] 本发明的另一方面是一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体。

[0308] 本发明的另一方面是一种药物组合物,所述药物组合物包含用于治疗松弛素相关障碍的式(I)的化合物和药学上可接受的载体。

[0309] 本发明的另一方面是一种治疗与松弛素相关的疾病的方法,所述方法包括施用有效量的式(I)的化合物。

[0310] 本发明的另一方面是一种治疗心血管疾病的方法,所述方法包括将有效量的式(I)的化合物施用于有需要的患者。

[0311] 本发明的另一方面是一种治疗心力衰竭的方法,所述方法包括将有效量的式(I)

的化合物施用于有需要的患者。

[0312] 本发明的另一方面是一种治疗纤维化的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I)的化合物施用于有需要的患者。

[0313] 本发明的另一方面是一种治疗与纤维化相关的疾病的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I)的化合物施用于有需要的患者。

[0314] 本发明的另一方面是一种治疗或预防肾衰竭的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I)的化合物施用于有需要的患者。

[0315] 本发明的另一方面是一种改善、稳定或恢复有需要的患者的肾功能的方法,所述方法包括将治疗有效量的式(I)化合物施用于所述患者。

[0316] 除非另有说明,否则以下术语具有所叙述的含义。

[0317] 术语“患者”或“受试者”是指可以从用如本领域从业者所理解的RXFP1激动剂的治疗中潜在地受益的任何人或非-人生物体。示例性受试者包括具有心血管疾病风险因素的任何年龄的人类。常见风险因素包括但不限于年龄、性别、体重、家族史、睡眠呼吸暂停、饮酒或吸烟、缺乏运动、心律失常、或胰岛素抵抗体征,诸如黑棘皮病、高血压、血脂异常、或多囊卵巢综合征(PCOS)。

[0318] “治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括如本领域从业者所理解的疾病-状态的治疗并且包括以下:(a)抑制疾病-状态,即阻止疾病发展;(b)缓解疾病-状态,即导致疾病状态的消退;和/或(c)防止哺乳动物发生疾病-状态,特别是当这种哺乳动物易患所述疾病-状态但尚未被诊断为患有所述疾病状态时。

[0319] “预防(Preventing)”或“预防(prevention)”包括亚临床疾病-状态的预防性治疗(即,预防和/或降低风险),目的在于降低如本领域从业者所理解的临床疾病-状态发生的可能性。基于已知与普通群体相比增加患上临床疾病状态的风险的因素来选择患者进行预防性疗法。“预防”疗法可以被分为(a)一级预防和(b)二级预防。一级预防被定义为在尚未呈现临床疾病状态的受试者中的治疗,而二级预防被定义为预防相同或类似的临床疾病状态的第二次发生。“降低风险(Risk reduction)”或“降低风险(reducing risk)”包括降低临床疾病状态发展的发生率的治疗方法。因此,一级和二级预防疗法是风险降低的例子。

[0320] “治疗有效量”旨在包括当单独或与其他药剂组合施用以治疗如本领域从业者所理解的障碍时有效的本发明化合物量。当应用于组合时,所述术语是指无论是在组合中施用、连续施用还是同时施用,产生预防性或治疗性效果的活性成分的组合量。

[0321] “心血管系统障碍”或“心血管障碍”包括例如以下障碍:高血压(hypertension)(高血压(high blood pressure))、外周和心脏血管障碍、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、心脏病发作、心肌机能不全、心律异常(或心律失常)、持续性缺血功能障碍(“冬眠心肌”)、暂时性缺血后功能障碍(“顿抑心肌”)、心力衰竭、外周血流紊乱、急性冠脉综合征、心力衰竭、心肌疾病(心肌病)、心肌梗死和血管疾病(血管疾病)。

[0322] “心力衰竭”包括心力衰竭的急性和慢性表现,以及更具体或相关类型的疾病,诸如晚期心力衰竭、急性后心力衰竭(post-acute heart failure)、心肾综合征、伴有肾功能受损的心力衰竭、慢性心力衰竭、射血分数中间范围型慢性心力衰竭(HFmEF)、代偿性心力衰竭、失代偿性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、整体衰竭、缺血性心肌病、扩张型心肌病、与先天性心脏缺陷相关的心力衰竭、心脏瓣膜缺陷、与心脏瓣膜缺陷相关的心力衰竭、二尖瓣

狭窄、二尖瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣关闭不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣关闭不全、与合并心脏瓣膜缺陷相关的心力衰竭、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心力衰竭、酒精性心肌病、与心脏贮积障碍相关心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力衰竭、心力衰竭恶化的急性期、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数降低的慢性心力衰竭(HFrEF)、射血分数保留的慢性心力衰竭(HFpEF)、心肌梗死后重塑(post myocardial remodeling)、心绞痛、高血压、肺高压和肺动脉高压。

[0323] “纤维化障碍”涵盖以纤维化为特征的疾病和障碍,其中包括以下疾病和障碍:肝纤维化、肝硬化、NASH、肺纤维化(pulmonary fibrosis)或肺纤维化(lung fibrosis)、心脏纤维化、心内膜心肌纤维化、肾病、肾小球肾炎、间质性肾纤维化、由糖尿病导致的纤维化损伤、骨髓纤维化和类似的纤维化障碍、硬皮病、硬斑病、瘢痕疙瘩、增生性瘢痕(也在手术后出现)、痣、糖尿病性视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变和结缔组织障碍(例如,结节病)。

[0324] 松弛素相关障碍包括但不限于心血管系统障碍和纤维化障碍。

[0325] 可以通过任何以下合适的方式施用本发明的化合物:例如口服,诸如片剂、胶囊剂(其中的每一种包括持续释放或定时释放配制品)、丸剂、散剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、混悬剂(包括纳米混悬剂、微混悬剂、喷雾干燥分散体)、糖浆剂和乳剂;舌下地;经颊地;肠胃外地,诸如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输注技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或混悬剂);鼻内地,包括施用至鼻膜,诸如通过吸入喷雾;外用地,诸如以乳膏或软膏的形式;或直肠地,诸如以栓剂的形式。它们可以单独施用,但是通常将与基于所选择的施用途径和标准药学实践而选择的药物载体一起施用。

[0326] “药物组合物”意指这样的组合物,所述组合物包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合。“药学上可接受的载体”是指本领域中普遍接受的用于向动物(特别是哺乳动物)递送生物活性剂的介质,包括即佐剂、赋形剂或媒介物,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流量调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,取决于施用方式和剂型的性质。

[0327] 根据完全在本领域普通技术人员的范围内的许多因素来配制药学上可接受的载体。这些包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质;待施用含有所述药剂的组组合物的受试者;所述组合物的预期施用途径;以及目标治疗适应证。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质两者、以及各种固体和半固体剂型。此类载体还可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘合剂等)的稳定化)被包括在配制品中。合适的药学上可接受的载体的描述及其选择涉及的因素发现于各种可容易获得的来源,例如像Allen, L.V., Jr.等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2卷), 第22版, Pharmaceutical Press (2012)。

[0328] 当然,本发明的化合物的给药方案将根据已知因素(诸如特定药剂的药效学特征及其施用方式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况和体重;症状的性质和程度;并行治疗的种类;治疗频率;施用途径、患者的肾和肝功能和所希望的效果)而变化。

[0329] 作为一般指导,当用于所指示的作用时,每种活性成分的每日口服剂量的范围将

在约0.01至约5000mg/天之间、优选在约0.1至约1000mg/天之间并且最优选在约0.1至约250mg/天之间。经静脉内,在恒定速率输注期间,最优选的剂量的范围将是约0.01至约10mg/kg/分钟。可以将本发明的化合物以单一日剂量施用,或者可以将每日总剂量以每日两次、三次或四次的分剂量施用。

[0330] 所述化合物典型地与合适的药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)混合施用,所述药物稀释剂、赋形剂或载体关于施用的预期形式(例如,口服片剂、胶囊、酞剂和糖浆剂)适当选择,并且与常规的药学实践一致。

[0331] 适用于施用的剂型(药物组合物)可以含有从约1毫克至约2000毫克活性成分/剂量单位。在这些药物组合物中,活性成分将通常以基于组合物的总重量按重量计约0.1%-95%的量存在。用于口服施用的典型胶囊含有至少一种本发明的化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使混合物通过60目筛并且装入1号明胶胶囊中。通过将至少一种本发明的化合物(250mg)无菌放入小瓶中、无菌冷冻干燥和密封来生产典型的可注射制剂。使用时,将小瓶中的内容物与2mL生理盐水混合以产生可注射制剂。

[0332] 所述化合物可以与可用于治疗疾病或障碍的其他合适治疗剂组合使用,所述其他合适治疗剂包括:抗动脉粥样硬化药剂、抗血脂异常药剂、抗糖尿病药剂、抗高血糖药剂、抗高胰岛素血症药剂、抗血栓形成药剂、抗视网膜病变药剂、抗神经病药剂、抗肾病药剂、抗局部缺血药剂、抗高血压药剂、抗肥胖症药剂、抗血脂过多药剂、抗高甘油三酯血症药剂、抗高胆固醇血症药剂、抗再狭窄药剂、抗胰腺药剂、降血脂药剂、厌食药剂、记忆增强药剂、抗痴呆药剂、认知促进药剂、食欲抑制剂、用于治疗心力衰竭的药剂、用于治疗外周动脉疾病的药剂、用于治疗恶性肿瘤的药剂以及抗炎症药剂。

[0333] 另外的治疗剂可以包括ACE抑制剂、 β -阻滞剂、利尿剂、盐皮质激素受体拮抗剂、兰尼碱受体调节剂、SERCA2a激活剂、肾素抑制剂、钙通道阻滞剂、腺苷A1受体激动剂、部分腺苷A1受体、多巴胺 β -羟化酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、对所选细胞信号传导途径具有偏向激动作用的血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素II受体拮抗剂和脑啡肽酶抑制剂的组合、脑啡肽酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶激活剂、肌球蛋白ATP酶激活剂、rho-激酶1抑制剂、rho-激酶2抑制剂、爱帕琳肽受体激动剂、给硝酰基化合物、钙依赖性激酶II抑制剂、抗纤维化剂、半乳凝素-3抑制剂、血管加压素受体拮抗剂、FPR2受体调节剂、利钠肽受体激动剂、瞬时受体电位香草素-4通道阻滞剂、抗心律失常剂、 I_f “起搏电流”通道阻滞剂、硝酸盐、洋地黄化合物、正性肌力剂和 β 受体激动剂、细胞膜重密封剂(例如,泊洛沙姆188)、抗高脂血症药、血浆HDL提升剂、抗高胆固醇血症剂、胆固醇生物合成抑制剂(诸如HMG CoA还原酶抑制剂)、LXR激动剂、FXR激动剂、普罗布考、雷洛昔芬、烟酸、烟酰胺、胆固醇吸收抑制剂、胆酸螯合剂、阴离子交换树脂、季胺、消胆胺、考来替泊、低密度脂蛋白受体诱导剂、氯贝丁酯、非诺贝特、苯扎贝特、环丙贝特、吉非罗齐(gemfibrozil)、维生素B6、维生素B12、抗氧化维生素、抗糖尿病剂、血小板聚集抑制剂、纤维蛋白原受体拮抗剂、阿司匹林和纤维酸衍生物、PCSK9抑制剂、阿司匹林和P2Y₁₂抑制剂(诸如氯吡格雷)。

[0334] 另外的治疗剂还可以包括尼达尼布、吡非尼酮、LPA1拮抗剂、LPA1受体拮抗剂、GLP1类似物、曲洛吉努单抗(IL-13,AstraZeneca)、维莫德吉(刺猬蛋白拮抗剂,Roche)、PRM-151(正五聚蛋白-2,TGF β -1,Promedior)、SAR-156597(双特异性Mab IL-4&IL-13,Sanofi)、辛妥珠单抗(抗赖氨酰氧化酶样2(抗LOXL2)抗体,Gilead)、CKD-942、PTL-202(PDE

inh./己酮可可碱/NAC口服控释剂,Pacific Ther.)、奥帕利司(口服PI3K/mTOR抑制剂,GSK)、IW-001(V型牛胶原型口服液,ImmuneWorks)、STX-100(整合素 $\alpha V/\beta$ -6抗体,Stromedix/Biogen)、艾克明(IFN γ)、PC-SOD(米迪斯美;吸入剂,LTT Bio-Pharma/CKD Pharm)、来金珠单抗(抗IL-13SC人源化mAb,Roche)、AQX-1125(SHIP1激活剂,Aquinox)、CC-539(JNK抑制剂,Celgene)、FG-3019(FibroGen)、SAR-100842(Sanofi)和奥贝胆酸(OCA或INT-747,Intercept)。

[0335] 当与本发明的化合物组合使用时,上述其他治疗剂可以例如以在Physicians' Desk Reference中指示的、如在上文列出的专利中的或如由本领域从业者另外确定的那些量使用。

[0336] 特别是当作为单一剂量单位提供时,组合的活性成分之间存在化学相互作用的可能性。出于这种原因,当将本发明的化合物和第二治疗剂以单一剂量单位组合时,将它们配制成使得尽管活性成分以单一剂量单位组合,但是活性成分之间的物理接触是最小化的(也就是说,减少的)。例如,一种活性成分可以是肠溶包衣的。通过对活性成分之一进行肠溶包衣,不仅可以使组合的活性成分之间的接触最小化,而且可以控制胃肠道中这些组分之一的释放,使得这些组分之一不在胃中释放,而是在肠道中释放。也可以将活性成分之一用一种材料包衣,所述材料在整个胃肠道中影响持续-释放并且还用于使组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,可以将持续-释放的组分另外进行肠溶包衣,使得此组分的释放仅在肠道中发生。再另一种方法涉及配制组合产品,其中将一种组分用持续释放和/或肠溶释放聚合物包衣,并且也将另一种组分用聚合物(诸如低粘度级羟丙基甲基纤维素(HPMC))或如本领域中已知的其他适当材料包衣,以进一步将活性组分分开。聚合物包衣用于形成针对与另一种组分相互作用的另外的屏障。

[0337] 本发明的化合物在涉及RXFP1的测试或测定中也可用作标准或参比化合物,例如作为质量标准或对照。可以将此类化合物以商业试剂盒提供,例如用于在涉及RXFP1的药物研究中使用。例如,可以将本发明的化合物在测定中用作参比,以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。这将确保实验者正确地进行测定,并且提供比较基础,特别是如果测试化合物是参比化合物的衍生物。当开发新的测定或方案时,可以使用根据本发明的化合物来测试它们的有效性。本发明的化合物也可以用于涉及RXFP1的诊断测定。

[0338] 本发明还涵盖制品。如本文所用,制品旨在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含:第一治疗剂,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式;以及(c)包装插页,其说明所述药物组合物可以用于治疗血脂异常及其后遗症。在另一个实施方案中,所述包装插页说明所述药物组合物可以与用于治疗血脂异常及其后遗症的第二治疗剂组合(如先前所定义的)使用。所述制品可以进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于第二容器内,并且组分(c)位于第二容器内或外侧。位于第一容器和第二容器内意指相应的容器将物品保持在其边界内。

[0339] 第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可以用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在包括瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射筒、管(例如,用于乳膏制剂),或用于制造、保持、储存或分布药物产品的任何其他容器。

[0340] 第二容器是用于保持第一容器和任选的包装插页的容器。第二容器的例子包括但

不限于盒(例如,纸板或塑料)、板条箱、纸箱、袋(例如,纸或塑料袋)、小袋(pouch)和大袋(sack)。包装插页可以经由胶带、胶水、订书钉或另一种附接方法物理地附接到第一容器的外侧,或者它可以静置在第二容器的内侧而无需与第一容器附接的任何物理装置。可替代地,包装插页位于第二容器的外侧。当位于第二容器的外侧时,优选的是,包装插页经由胶带、胶水、订书钉或另一种附接方法物理地附接。可替代地,它可以与第二容器的外侧相邻或接触,而不是物理地附接。

[0341] 包装插页是标签(label)、签条(tag)、标记(marker)等,其列举了与位于第一容器内的药物组合物有关的信息。所列举的信息将通常由管理待销售制品的地区的管理机构(例如,美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration))来确定。优选地,包装插页特别记载药物组合物已获批准的适应证。包装插页可以由人可以阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。优选地,包装插页是可印刷材料(例如,纸、塑料、硬纸板、箔、背-胶纸或塑料等),在其上已形成(例如,印刷或施加)所希望的信息。

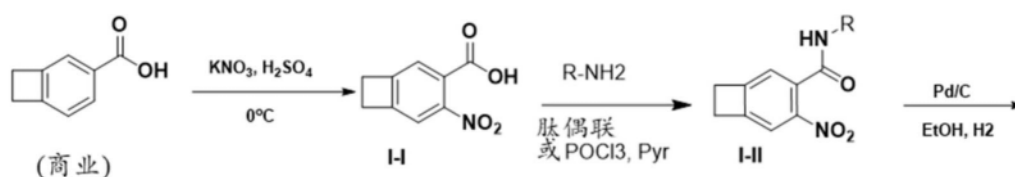
[0342] 合成方案

[0343] 本发明的化合物可以通过本领域已知的多种方法来制造,所述方法包括以下方案和具体实施方案部分中的那些方法。合成方案中所示的结构编号和变量编号不同于权利要求或说明书其余部分中的结构或变量编号,并且不应与其混淆。方案中的变量仅意图说明如何制备本发明的一些化合物。

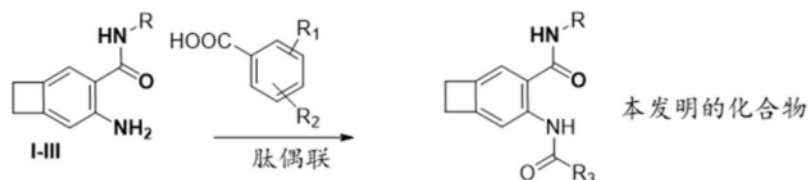
[0344] 还将认识到,在此领域的任何合成途径的规划中的另一个主要考虑因素是明智地选择用于保护本发明中描述的化合物中存在的反应性官能团的保护基团。向训练有素的从业者描述的权威性报道是Greene, T.W.等人, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第4版, Wiley(2007))。

[0345] 本发明的常用环丁烷中间体可以经由容易获得的双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-甲酸获得。使用在冷硫酸中的 KNO_3 进行硝化得到硝基中间体I-I,所述中间体可以与本发明的胺偶联以得到酰胺中间体I-II。还原硝基,随后用本发明的酸衍生物进行标准肽偶联技术或本领域已知的可替代方法,应得到本发明的化合物。

[0346] 方案-I

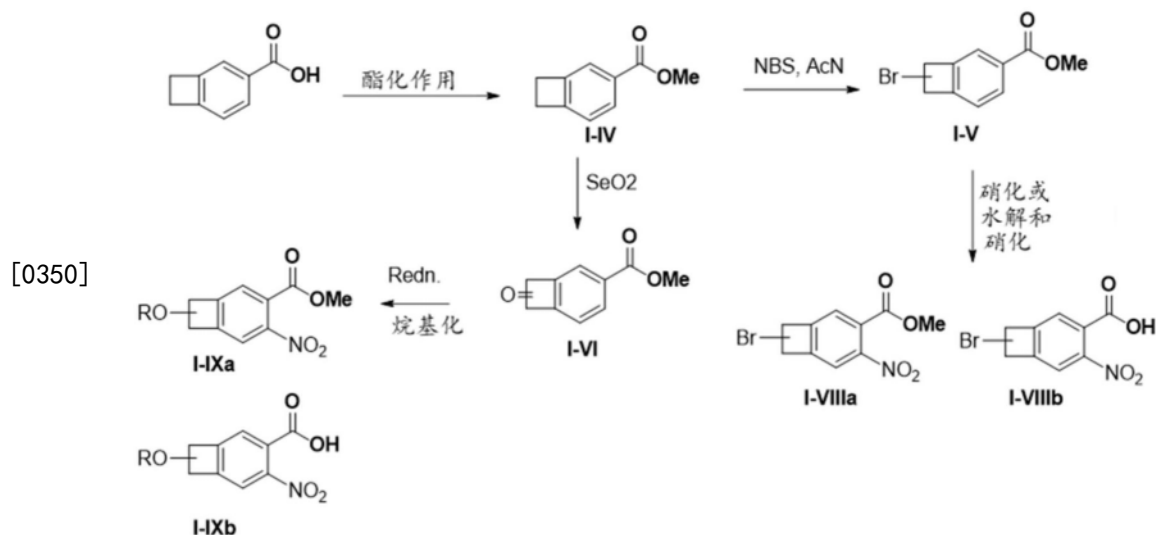


[0347]



[0348] 可替代地,双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-甲酸(方案-II)可以经由NBS溴化或使用 SeO_2 氧化以得到肟(broom)中间体或酮中间体,所述中间体适当地经官能化以得到本发明的经取代的苯基环丁烷中间体。

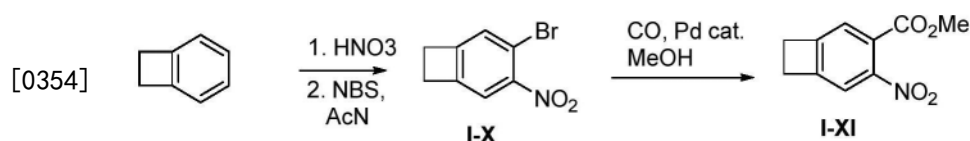
[0349] 方案-II



[0351] 所述卤素和所述酮中间体可以转化为本发明的其他经取代的化合物。然后,酸和硝基部分可以与胺偶联、还原并且与酸重新偶联以得到本发明的化合物。

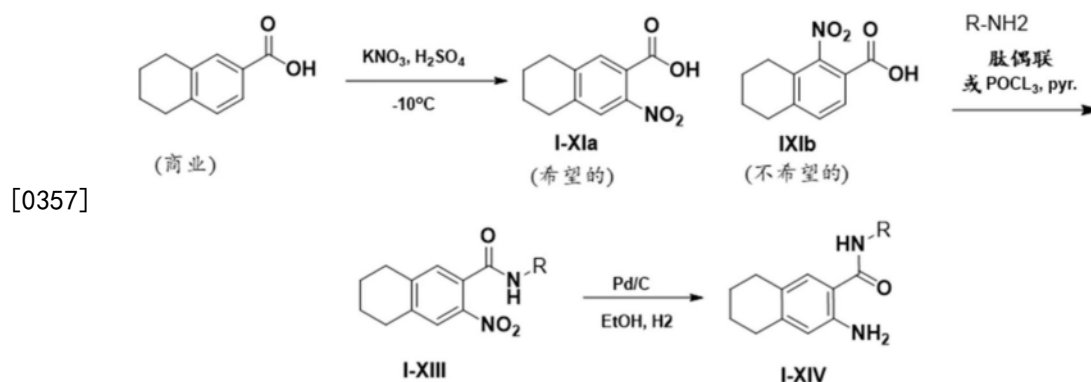
[0352] 可替代地,苯基环丁烷(方案-III)可以硝化(J.Org.Chem.,第44卷,第18期,1979)并且用NBS进行溴化反应以得到溴-氨基苯基环丁烷中间体I-X。使所述中间体发生钯催化的羰基化反应可以产生所需的环丁基苯甲酸酯衍生物I-XI。然后可以将该中间体转化为本发明的化合物,如方案-I中所示。

[0353] 方案-III



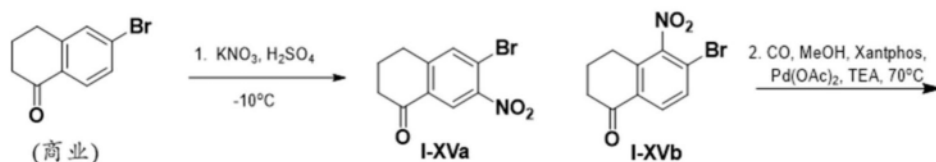
[0355] 按照类似的顺序,可以从容易获得的5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸合成苯基环己基衍生物,如方案-IV所示。

[0356] 方案-IV

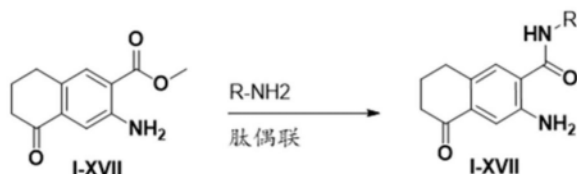


[0358] 可替代地,经取代的苯基环己基化合物可以从可商购的6-溴-3,4-二氢萘-1(2H)-酮获得(方案-V)。硝化反应后进行钯催化的羰基化反应提供了所希望硝基-酯衍生物,所述硝基-酯衍生物可以如方案-1中概述的被进一步官能化以得到本发明的化合物。

[0359] 方案-V



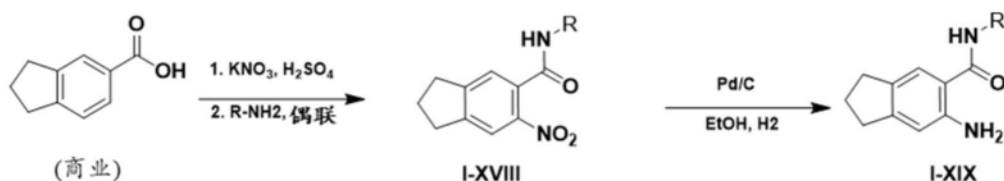
[0360]



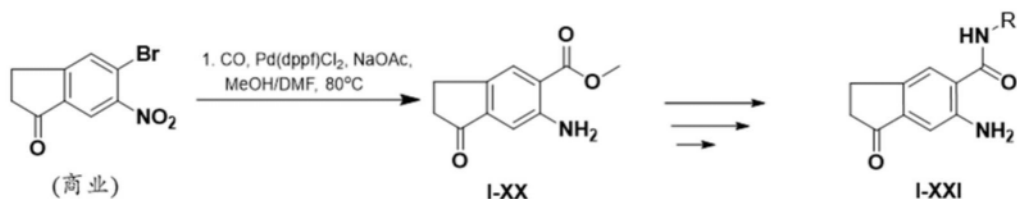
[0361] 羰基官能团可以用 NaBH_4 还原,并且随后经由光延反应 (Mitsunobu) 条件或经由甲苯磺酸盐与其他亲核试剂进行烷基化或被其置换,或者可以直接还原为本发明的亚甲基化合物。可替代地,经由酰胺基团和苯胺基团的保护,酮可以经由LDA和合适的亲电子试剂烷基化以得到本发明的另外的化合物。中间体酮可以用格氏试剂和锌试剂处理,以得到本发明的另外的实施例。

[0362] 苯基环戊基类似物也可以从可商购的2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸中获得,如一般方案-VI所示。按照方案-1中概述的反应顺序,可以容易地获得本发明的苯基环戊基中间体。

[0363] 方案-VI

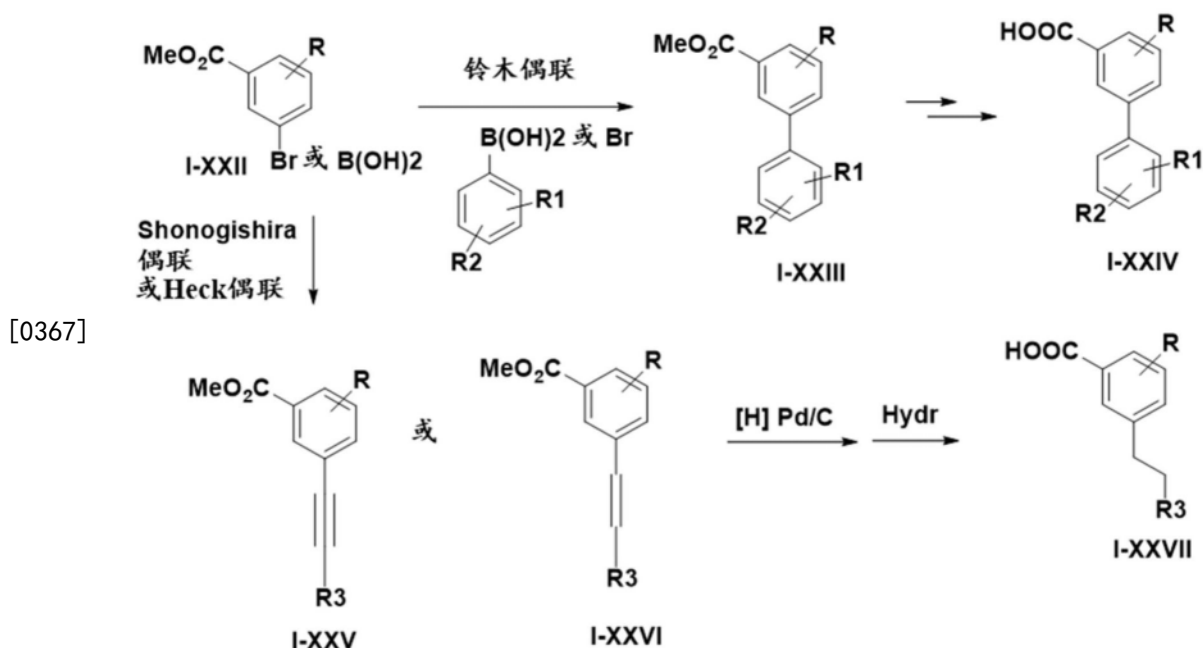


[0364]



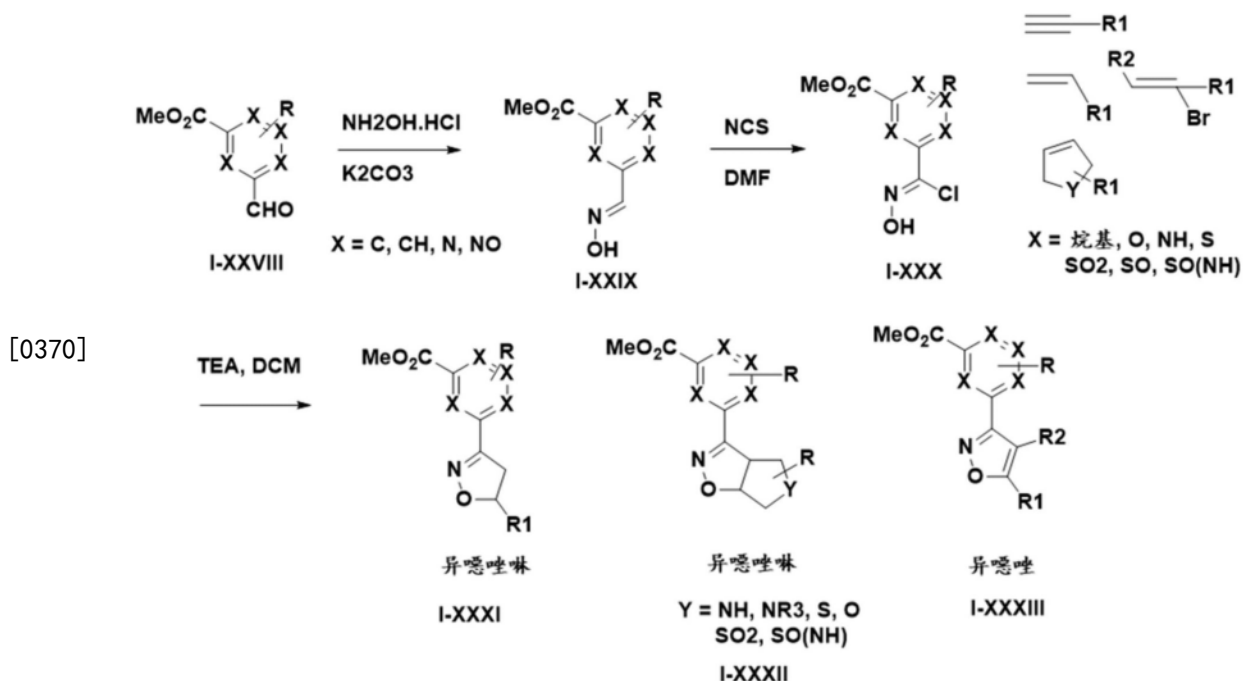
[0365] 本发明的经取代的苯甲酸或杂环酸中间体可以如方案-VII中所示合成。在每种情况下,芳基也可以被杂芳基取代,并且相同的反应顺序也可以得到本发明相应的杂芳基化合物。

[0366] 方案-VII



[0368] 本发明的异噁唑啉中间体可以从可商购的芳基或杂芳基甲醛获得,如方案-VIII 中所示。将醛转化为肟,随后用NCS处理,应得到所需的苯基氯肟或杂芳基氯肟。用合适的烯烃处理本发明的氯肟衍生物应得到方案-VIII中所示的异噁唑啉中间体。

[0369] 方案-VIII



[0371] 相反,用炔属或溴烯烃中间体处理本发明的氯肟,得到本发明的异噁唑衍生物。杂芳基甲醛也可以经受类似的条件以得到本发明的适当杂芳基异噁唑啉或异噁唑中间体。对映异构体的混合物可以经由手性SFC分离。以下描述本发明的其他中间体。

[0372] 化学方法与合成

[0373] 缩略语定义如下:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“°C”表示摄氏度,“aq”表示水性,“eq”或“equiv.”表示当量,“g”表示克,“mg”表示毫克,“L”表示升,“mL”表示

毫升,“ μL ”表示微升,“N”表示当量浓度,“M”表示摩尔,“nM”表示纳摩尔,“pM”表示皮摩尔,“mol”表示摩尔,“mmol”表示毫摩尔,“min”表示分钟,“h”表示小时,“rt”表示室温,“RT”表示保留时间,“atm”表示大气压,“psi”表示磅/平方英寸,“conc.”表示浓缩,“aq”表示“水性”,“sat.”表示饱和的,“MW”表示分子量,“MS”或“Mass Spec”表示质谱法,“ESI”表示电喷雾电离质谱法,“LC-MS”表示液相色谱质谱法,“HPLC”表示高压液相色谱法,“RP HPLC”表示反相HPLC,“NMR”表示核磁共振波谱法,“SFC”表示超临界流体色谱法,“ ^1H ”表示质子,“ δ ”表示德尔塔,“s”代表单峰,“d”表示二重峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽峰,“Hz”表示赫兹,“MHz”表示兆赫兹,并且“ α ”、“ β ”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0374]

AcCl	乙酰氯
AcOH	乙酸
AIBN	偶氮二异丁腈
BHFFT	双(四亚甲基)氟甲脒六氟磷酸盐
Boc	叔丁基氧基羰基
BuLi	丁基锂
DAST	二乙氨基三氟化硫
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)
HMPA	六甲基磷酰胺
IPA	异丙醇
i-Pr	异丙基
KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钾
LDA	二异丙基氨基锂
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Me	甲基
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
Pd/C	钯碳
pTsOH	对甲苯磺酸
PyBroP	溴三吡咯烷基磷六氟磷酸盐
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物
TBAF	四正丁基氟化铵
t-Bu	叔丁基
Teoc	甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐

[0375]

THF	四氢呋喃
TsOH	甲苯磺酸
XPhos-Pd-G2	第2代XPhos预催化剂CAS号1310584-14-5

[0376] 除了在另有说明的情况下,在示例性实施例中使用以下方法。通过正相或反相色谱法进行中间体和最终产物的纯化。除非另有指示,否则使用预填充的SiO₂柱用己烷和乙酸乙酯或DCM和MeOH的梯度洗脱进行正相色谱法。使用C18柱用UV 220nm或制备型LCMS检测进行反相制备型HPLC,其中用溶剂A(90%水,10% MeOH,0.1% TFA)和溶剂B(10%水,90% MeOH,0.1% TFA)的梯度进行洗脱,或用溶剂A(95%水,5% ACN,0.1% TFA)和溶剂B(5%

水, 95% ACN, 0.1% TFA) 的梯度进行洗脱, 或用溶剂A (95% 水, 2% ACN, 0.1% HCOOH) 和溶剂B (98% ACN, 2% 水, 0.1% HCOOH) 的梯度进行洗脱, 或用溶剂A (95% 水, 5% ACN, 10mM NH_4OAc) 和溶剂B (98% ACN, 2% 水, 10mM NH_4OAc) 的梯度进行洗脱, 或用溶剂A (98% 水, 2% ACN, 0.1% NH_4OH) 和溶剂B (98% ACN, 2% 水, 0.1% NH_4OH) 的梯度进行洗脱。下面列出了用于表征实施例的LC/MS方法。

[0377] 方法A:

[0378] 仪器: 与Waters MICROMASS®ZQ质谱仪偶联的Waters Acquity

[0379] 在1min内2%至98% B的线性梯度, 在98% B下的保持时间为0.5min

[0380] 在220nm处的UV可视化

[0381] 柱: Waters BEH C18, 2.1x 50mm

[0382] 流速: 0.8mL/min (方法A)

[0383] 流动相A: 0.05% TFA, 100% 水

[0384] 流动相B: 0.05% TFA, 100% 乙腈

[0385] 方法B:

[0386] 仪器: 与Shimadzu LCMS-2020质谱仪偶联的Shimadzu Prominence HPLC

[0387] 在3min内0至100% B的线性梯度, 在100% B下的保持时间为0.75min

[0388] 在220nm处的UV可视化

[0389] 柱: Waters Xbridge C18, 2.1x 50mm, 1.7um颗粒

[0390] 流速: 1mL/min

[0391] 流动相A: 10mM乙酸铵, 95:5水: 乙腈

[0392] 流动相B: 10mM乙酸铵, 5:95水: 乙腈

[0393] 方法C:

[0394] 仪器: 与Shimadzu LCMS-2020质谱仪偶联的Shimadzu Prominence HPLC

[0395] 在3min内0至100% B的线性梯度, 在100% B下的保持时间为0.75min

[0396] 在220nm处的UV可视化

[0397] 柱: Waters Xbridge C18, 2.1x 50mm, 1.7um颗粒

[0398] 流速: 1mL/min

[0399] 流动相A: 0.1% TFA, 95:5水: 乙腈

[0400] 流动相B: 0.1% TFA, 5:95水: 乙腈

[0401] 方法D:

[0402] 仪器: 与Waters MICROMASS®ZQ质谱仪偶联的Waters Acquity

[0403] 在1min内10% B至98% B的线性梯度, 在98% B下的保持时间为0.5min

[0404] 在220nm处的UV可视化

[0405] 柱: Waters Acquity GEN C18, 2.1x 50mm, 1.7um颗粒

[0406] 流速: 1mL/min

[0407] 流动相A: 0.05% TFA, 100% 水

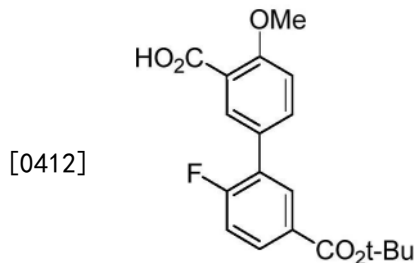
[0408] 流动相B: 0.05% TFA, 100% 乙腈

[0409] 用于表征实施例的NMR。用在以下频率下运行的Bruker或JEOL®傅立叶变换光谱仪获得 ^1H NMR波谱: ^1H NMR: 400MHz (Bruker或JEOL®) 或500MHz (Bruker或JEOL®)。光谱

数据以以下格式报告:化学位移(多重性、偶合常数、氢数)。化学位移以四甲基硅烷内标(d单位,四甲基硅烷=0ppm)的低场和/或参考溶剂峰来以ppm指定,在¹H NMR波谱中显示如下:对于DMSO-d₆在2.51ppm处,对于CD₃OD在3.30ppm处,对于CD₃CN在1.94ppm处,对于CDCl₃在7.24ppm处。

[0410] 中间体的制备:

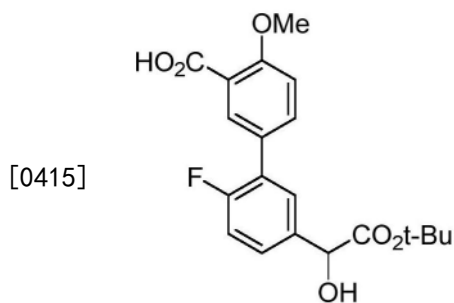
[0411] 中间体1-1:5'- (叔丁氧基羰基)-2'-氟-4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸。



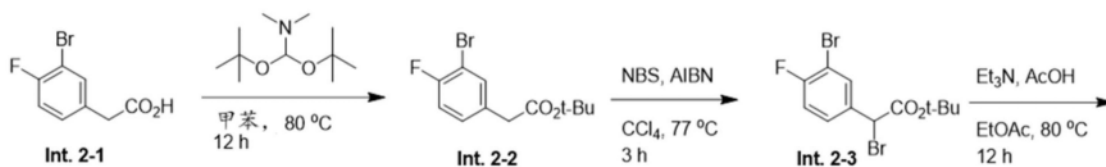
Int. 1-1

[0413] 向小瓶中添加5-二羟硼基-2-甲氧基苯甲酸(0.50g, 2.6mmol)、3-溴-4-氟苯甲酸叔丁酯(0.84g, 3.1mmol)、K₂CO₃(1.76g, 12.8mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.31g, 0.38mmol)和THF(22mL)。将反应混合物用氮气脱气2min,然后在80℃下加热18h。冷却至室温后,将反应混合物用1N HCl(25mL)稀释并且将溶液用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机部分经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩,并且将所得残余物溶解在DMF中并且通过制备型RP-HPLC纯化以得到中间体1-1(586mg, 66.0%产率)。LC-MS:RT=1.02min; (M+H)⁺=347.1; [方法A]。

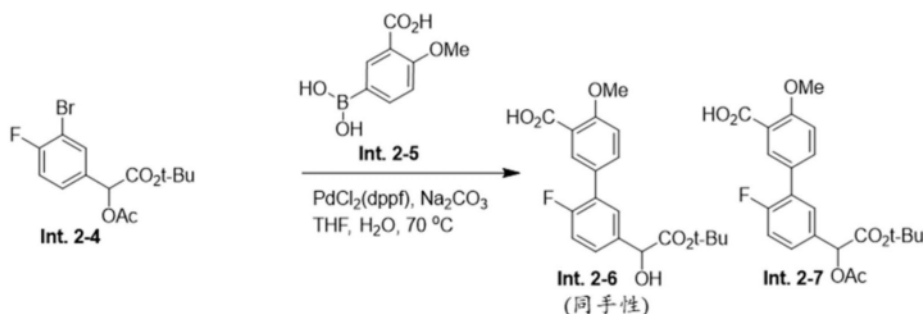
[0414] 中间体2-6:5'- (2-(叔丁氧基)-1-羟基-2-氧代乙基)-2'-氟-4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸。按照以下方案中概述的方法制备中间体2-6。



Int. 2-6



[0416]



[0417] 中间体2-2: 中间体2-2采用针对类似底物的已知条件来制备 (Ludwig, J., Lehr, M. Syn. Comm. 2004, 34, 3691-3695), 不同之处在于反应温度在80℃下维持12h。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.49 (dd, J=6.6, 2.2Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.3, 4.6, 2.2Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

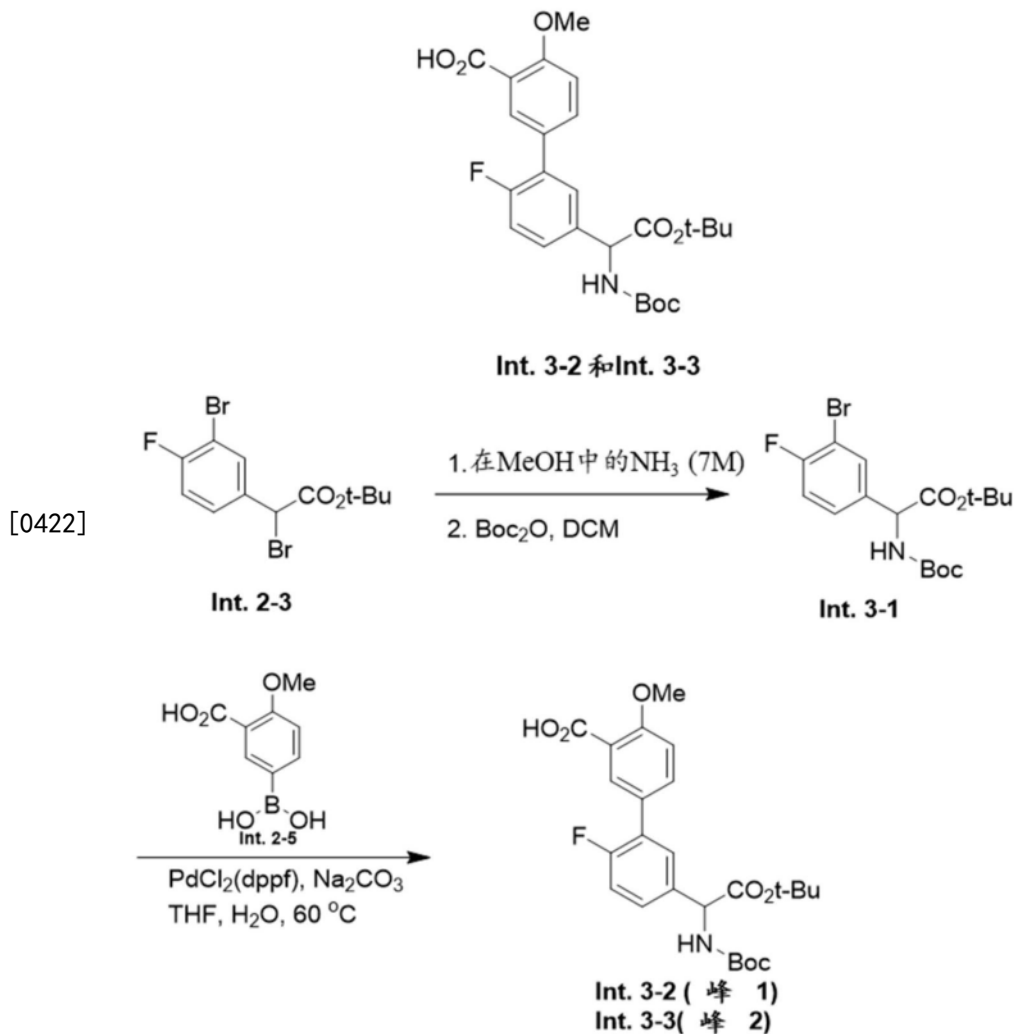
[0418] 中间体2-3: 向装有中间体2-2 (0.27g, 0.92mmol) 的20mL反应小瓶中添加NBS (0.20g, 1.1mmol)、CCl₄ (10mL) 和AIBN (15mg, 0.090mmol)。将溶液在77℃下搅拌3h。将溶液在减压下浓缩, 并且通过正相硅胶色谱法纯化以得到中间体2-3 (310mg, 0.84mmol, 91%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.79 (dd, J=6.5, 2.3Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 1.50 (s, 9H)。

[0419] 中间体2-4: 向装有中间体2-3的2打兰小瓶中添加EtOAc (2mL)、TEA (0.27mL, 2.0mmol) 和乙酸 (0.1mL, 2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩, 并且经正相硅胶色谱法纯化以得到中间体2-4, 其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.70 (dd, J=6.6, 2.2Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=8.4, 4.7, 2.1Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.4Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

[0420] 中间体2-6: 由中间体2-4, 采用5-二羟硼基-2-甲氧基苯甲酸2-5使用与针对中间体1-1所述的那些类似的条件制备中间体2-6。反相HPLC后 (使用Phenomenex Luna C18 5u 30x100mm柱, 10分钟梯度; 溶剂A: 10% ACN-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂B: 90% ACN-10% H₂O-0.1% TFA), 一半的材料被分离为中间体2-7 (85mg, 0.60mmol, 34%产率); ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.43-8.36 (m, 1H), 7.81 (dt, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.3, 2.3Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=8.5, 4.6, 2.3Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) 而另一半被分离为醇中间体2-6 (70mg, 0.19mmol, 31%产率); ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.40 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.82 (dt, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.4, 2.5Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=8.4, 4.8, 2.2Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。使用手性SFC将中间体2-6分离成单独的对映异构体。制备型色谱条件: 仪器: Berger MG II; 柱: Chiralpak ID, 21x 250mm, 5微米; 流动相: 25% IPA/75% CO₂; 流动条件: 45mL/min, 120巴, 40℃; 检测器波长: 220nm; 注入细节: 8次注入0.36mL的在IPA中的约

20mg/mL。分析型色谱条件:仪器:Waters UPC2分析型SFC;柱:Chiralpak ID 4.6x 100mm,3微米;流动相:25% IPA/75% CO₂;流动条件:2mL/min,150巴,40℃;检测器波长:220nm。峰1,RT=3.89min,>99.5%ee;定点2,RT=5.44min,>99.5%ee作为中间体2-6。

[0421] 中间体3-2:5'- (2- (叔丁氧基) -1- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氧代乙基) -2'-氟-4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸。按照以下方案中概述的方法制备标题化合物。

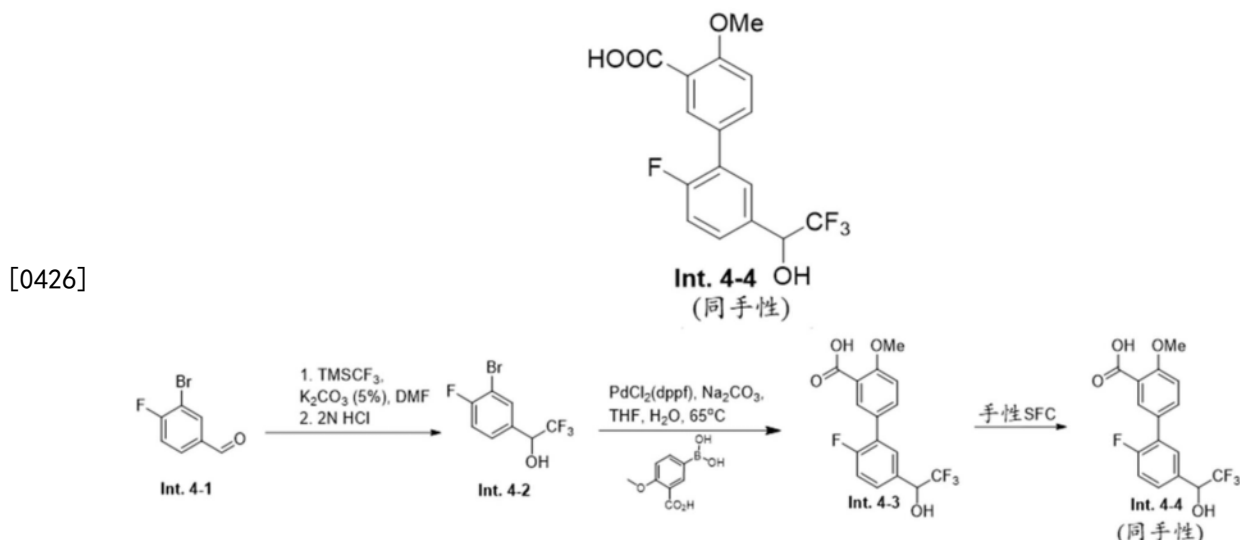


[0423] 中间体3-1:向2-3 (60mg, 0.16mmol) 添加氨 (0.5mL, 3.5mmol, 在MeOH中)。在室温下搅拌12h后,将混合物在真空下浓缩。向在DCM (1mL) 中的胺中添加BOC-酸酐 (0.11mL, 0.49mmol) 和DIEA (57μL, 0.33mmol) 并且将反应混合物在室温下搅拌1h。将混合物在真空下浓缩并且在硅胶色谱法下纯化得到3-1 (42mg, 0.1mmol, 63%产率)。LC-MS:RT=1.14min;MS (ESI)m/z=406.0 (M+H)⁺; [方法A]。

[0424] 中间体3-2和3-3:采用与用于中间体1-1类似的铃木交叉偶联条件制备中间体3-2和3-3,不同之处在于在60℃的温度下持续18h。允许冷却至室温后,将反应混合物用1N HCl (25mL) 稀释,并且将溶液用EtOAc (3x 25mL) 萃取。将合并的有机部分经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩,并且通过制备型RP-HPLC纯化。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.80 (dt, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.4, 2.5Hz, 1H), 7.36 (dddd, J=8.8, 4.4, 2.2, 1.1Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.67 (br d, J=5.2Hz, 1H), 5.25 (br d, J=6.3Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.46 (br s, 9H), 1.44 (s, 9H)。使用手性SFC将残余物分离成单独的对映异构体。制

备型色谱条件:仪器:Berger MG II;柱:Chiralpak ID,21x 250mm,5微米;流动相:20% MeOH/80% CO₂;流动条件:45mL/min,120巴,40℃;检测器波长:209nm;注入细节:在MeOH中注入49次。分析型色谱条件:仪器:Waters UPC2分析型SFC;柱:Chiralpak IC,4.6x 100mm,3微米;流动相:25% MeOH/75% CO₂;流动条件:2mL/min,150巴,40℃;检测器波长:220nm。3-2,峰1,RT=4.22min,95.7% ee;3-3,峰2,RT=5.11min,>99% ee。

[0425] 中间体4-4:2'-氟-4-甲氧基-5'-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸。按照以下概述的方案制备标题化合物。



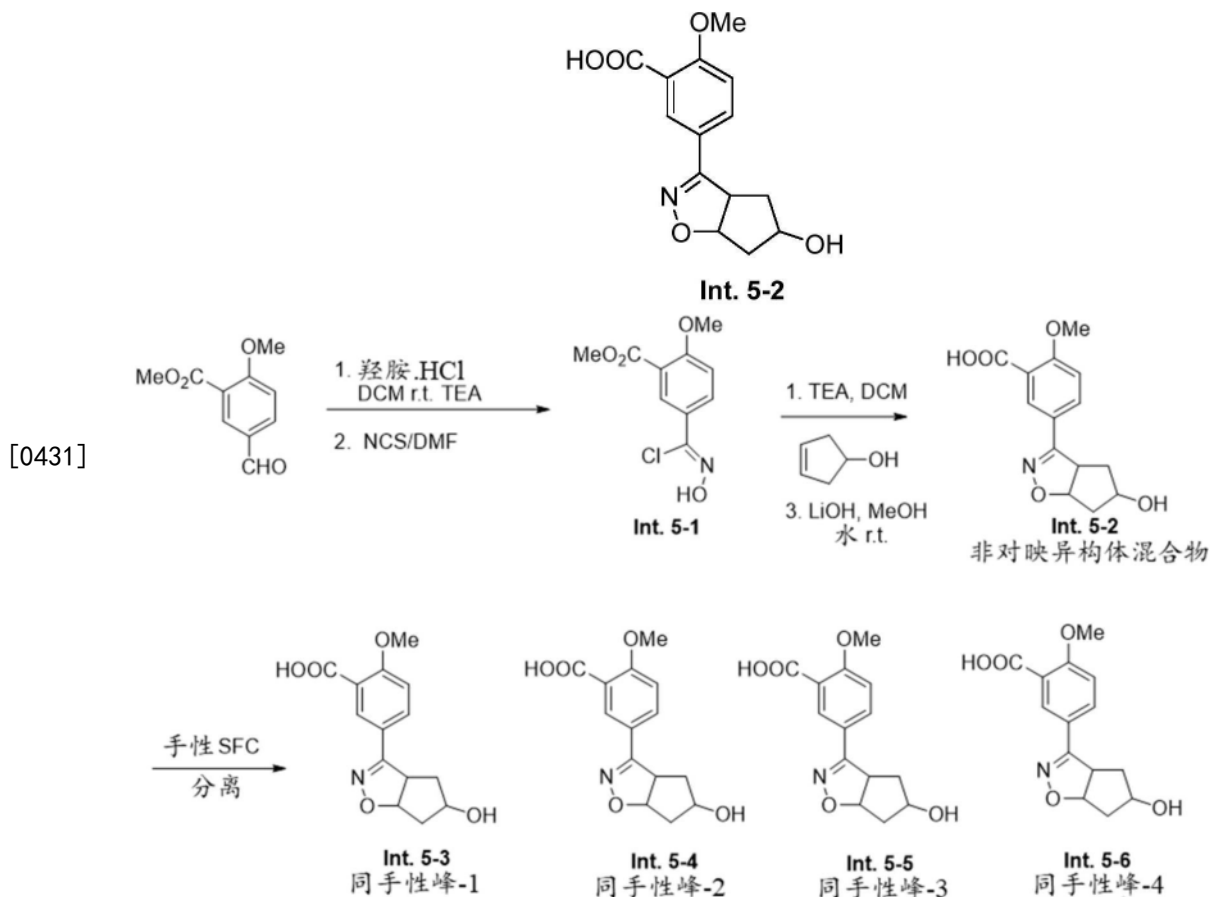
[0427] 中间体4-2:向反应器皿中添加3-溴-4-氟苯甲醛(4-1,235mg,1.15mmol)、DMF(3.5mL)、(三氟甲基)三甲基硅烷(0.34mL,2.3mmol)和K₂CO₃(8mg,0.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌60min,允许将反应混合物冷却至室温并且添加2N HCl(3mL)。在室温下搅拌另外的1h后,将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且将溶液用饱和NH₄Cl洗涤。将水相用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机部分经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩,并且通过硅胶色谱法纯化(在己烷中的0-35% EtOAc)以产生4-2(205mg,0.75mmol,65%产率)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 7.74(dd,J=6.5,2.1Hz,1H),7.43(ddd,J=8.4,4.8,2.2Hz,1H),7.19(t,J=8.4Hz,1H),5.11-4.98(m,1H),2.69(d,J=4.4Hz,1H)。

[0428] 中间体4-3:向含有4-2(100mg,0.37mmol)的反应器皿中添加5-二羟硼基-2-甲氧基苯甲酸(93mg,0.48mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(50mg,0.06mmol)、Na₂CO₃(155mg,1.46mmol)和H₂O(1mL)。通过鼓泡N₂将反应混合物脱气持续10分钟,密封并且在65℃下搅拌3h。允许冷却至室温后,将反应混合物通过添加1N HCl淬灭,将溶液用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩,并且用HPLC纯化以产生4-3(51mg,0.15mmol,40%产率)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.39(d,J=1.9Hz,1H),7.83(dt,J=8.7,2.1Hz,1H),7.59(dd,J=7.3,2.1Hz,1H),7.53-7.45(m,1H),7.23(dd,J=10.2,8.8Hz,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),5.11(q,J=6.6Hz,1H),4.17(s,3H)。MS(ESI)m/z=345.1(M+H)⁺。

[0429] 中间体4-4:使用手性SFC将中间体4-3分离成单独的对映异构体。制备型色谱条件:仪器:Berger MG II;柱:Kromasil 5-CelluCoat,21x 250mm,5微米;流动相:15% IPA-ACN(0.1% DEA)/85% CO₂;流动条件:45mL/min,120巴,40℃;检测器波长:220nm;注入细节:0.4mL,在ACN-IPA(1:1)中约15mg/mL。收集峰2以得到中间体4-4。分析型色谱条件:仪

器:Aurora Infinity Analytical SFC;柱:Kromasil 5-CelluCoat,4.6x 250mm,5微米;流动相:20% IPA-ACN(0.1% DEA)/80% CO₂;流动条件:2mL/min,150巴,40℃;检测器波长:220nm。峰1,RT=9.12min,99%ee,峰2,RT=10.19min,98%ee。

[0430] 中间体5-2:5-(5-羟基-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸。按照以下概述的方案制备标题化合物。



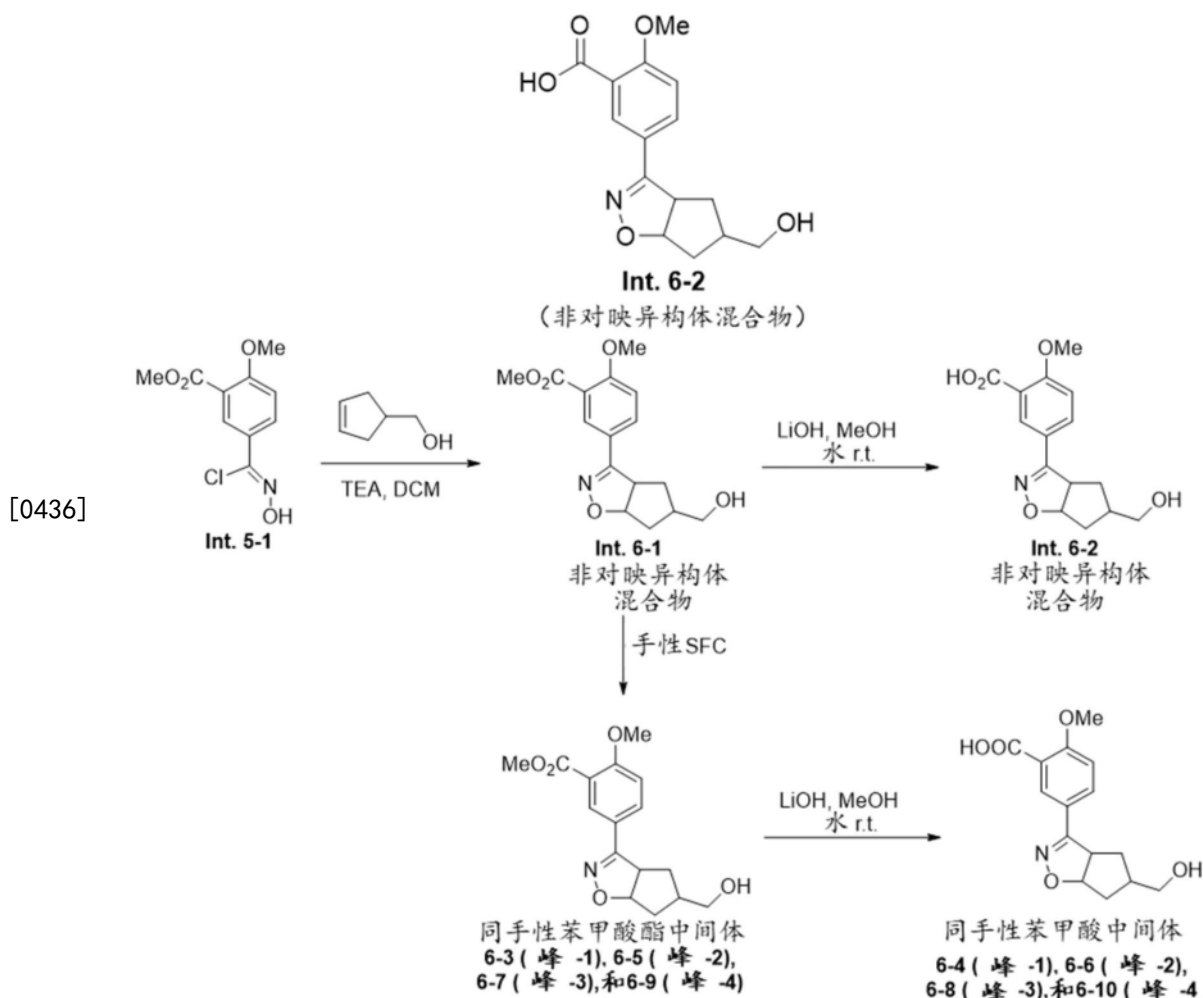
[0432] 中间体5-1. 将5-甲酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(24.9g, 128mmol)溶解在DCM(500mL)中。向溶液中添加三乙胺(17.9mL, 128mmol), 随后添加盐酸羟胺(8.91g, 128mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14h并且在减压下浓缩以产生白色固体。将固体溶解在水(200mL)中并且将水性部分用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机部分干燥(MgSO₄), 过滤并且在减压下浓缩以得到白色固体(27.1g, 100%产率)。将固体重新溶解在DMF(200mL)中, 并且向溶液中添加NCS(17.2g, 128mmol)并且在室温下搅拌14h过夜。将反应混合物通过添加过量的水淬灭并且沉淀出白色固体。将固体通过过滤分离, 并且用过量水洗涤, 并且在真空下干燥以得到白色固体(28.7g, 89%产率)中间体5-1。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.32-8.30(m, 1H), 7.99-7.96(m, 1H), 7.80-7.78(m, 1H), 7.05-7.02(d, 1H), 3.98(s, 3H), 3.94(s, 3H)。

[0433] 中间体5-2(非对映异构体混合物):可替代地, 将(E)-5-((羟基亚氨基)甲基)-2-甲氧基苯甲酸(620mg, 3.18mmol)溶解在DMF(5mL)中, 向溶液中添加NCS(424mg, 3.18mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物通过添加水(100mL)淬灭并且将溶液用EtOAc(2x 25mL)萃取, 干燥(MgSO₄)并且在减压下蒸发成油状物。将获得的油状物重新溶解在DCM(10mL)中并且添加环戊-3-烯-1-醇(2.67g, 31.8mmol), 随后添加TEA(0.44mL)并且将反应混合物在室温下搅拌14h。将所得溶液通过硅胶塞过滤并且在减压下浓缩以得到中间

体5-2的非对映异构体混合物。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ8.04 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.30 (ddd, J=9.4, 6.2, 2.9Hz, 1H), 4.50 (quin, J=5.9Hz, 1H), 4.19 (td, J=9.3, 4.7Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 3H)。LC-MS: RT=0.83min; MS (ESI) m/z=278.1 (M+H)⁺; [方法A]。

[0434] 通过以下制备型色谱方法通过手性SFC分离手性中间体5-2: 仪器: Berger SFC; 柱: IC 25X 3cm ID, 5μm, 温度: 40℃, 流速: 85mL/min, 流动相: 梯度75/25CO₂/MeOH持续12min, 然后至45% MeOH, 检测器波长: 235nm, 注入体积: 1000μL以得到手性5-3 (峰-1, >99% ee, 分析型RT=8.80min), 手性5-4 (峰-2, >95% ee, 分析型RT=9.86min), 手性5-5 (峰-3, >99% ee, 分析型RT=13.53min), 手性5-6 (峰-4, >99% ee, 分析型RT=16.67min)。分析型色谱条件: 仪器: Agilent SFC (LVL-L4021 Lab), 柱: IC 250X 4.6mm ID, 5μm, 温度: 环境温度, 流速: 2.0mL/min, 流动相: 梯度75/25CO₂/MeOH 12min, 然后至45% MeOH。峰-1-4的分析数据: ¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.21 (ddd, J=9.2, 6.2, 2.5Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.24 (td, J=9.4, 4.0Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

[0435] 中间体6-2: 5-(5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]-异噻唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。



[0437] 中间体6-1: 将中间体5-1 (3.0g, 12.3mmol) 溶解在DCM (123.13mL) 中并且向其中添加环戊-3-烯-1-基甲醇 (4.8g, 49.3mmol), 随后添加TEA (5.15mL, 36.9mmol) 并且将反应混

合物在室温下搅拌。搅拌14h后,将反应混合物在减压下浓缩并且将残余物通过正相色谱法纯化,通过用己烷/EtOAc洗脱,得到呈油性物质的6-1 (2.8g, 9.2mmol, 75%产率)。LC-MS:RT=0.95min;MS (ESI) m/z=306.3 (M+H)⁺; [方法A]

[0438] 非对映异构体中间体6-2:将中间体6-1 (88mg, 0.29mmol) 溶解在THF (1mL) /MeOH (1mL) 中,在室温下用在H₂O (1mL) 中的LiOH—水合物 (36mg, 0.86mmol) 处理。3h后,将反应混合物用H₂O (5mL) 稀释,并且用1M HCl溶液将水层的pH调节至pH 7并且用EtOAc (2x 25mL) 萃取,用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且在减压下蒸发以得到6-2 (62mg, 74%产率)。甲酸6-2无需进一步纯化而向前转至下一步反应。LC-MS:RT=0.85min;MS (ESI) m/z=292.3 (M+H)⁺; [方法A]。

[0439] 同手性中间体6-3至6-10

[0440] 通过对非对映异构体混合物中间体6-1 (525mg, 1.72mmol) 进行手性SFC分离,获得单独的手性非对映异构体酯中间体6-3、6-5、6-7和6-9。手性SFC制备型色谱条件:仪器:Berger MG II (SFC);柱:Chiralpak AD-H, 21x 250mm, 5微米;流动相:15% MeOH/85% CO₂;流动条件:45mL/min, 150巴, 40℃;检测器波长:210nm;注入细节:0.5mL, 在MeOH中约35mg/mL。分析型色谱条件:仪器:Shimadzu Nexera SFC;柱:Chiralpak AD-H, 4.6x 100mm, 3微米;流动相:15% MeOH/85% CO₂;流动条件:2.0mL/min, 150巴, 40℃;检测器波长:220nm;注入细节:5μL, 在MeOH中约1mg/mL。

[0441] 获得呈膜状的同手性甲基苯甲酸酯中间体6-3 (峰-1, RT=4.07min; >99% ee) (150mg, 29%产率)。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ8.04 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.23 (dd, J=8.8, 5.1Hz, 1H), 4.10 (t, J=8.7Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.61 (dt, J=10.5, 5.2Hz, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.05 (dd, J=13.0, 6.1Hz, 1H), 1.76 (ddd, J=12.9, 11.5, 9.4Hz, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.39 (br t, J=4.8Hz, 1H)。

[0442] 同手性苯甲酸中间体6-4 (峰-1): 5-(5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]异噻唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。以与中间体6-2类似的方式通过同手性中间体6-3的水解制备中间体6-4 (100mg, 78%产率) (峰-1)。LC-MS:RT=0.85min;MS (ESI) m/z=292.3 (M+H)⁺; [方法A]。

[0443] 获得呈膜状的同手性甲基苯甲酸酯中间体6-5 (峰-2, RT=4.55min; >99% ee) (33.2mg, 6.3%产率)。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.25 (ddd, J=10.1, 6.2, 4.2Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.51 (t, J=5.3Hz, 1H)。

[0444] 同手性苯甲酸中间体6-6 (峰-2): 5-(5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]异噻唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。以与中间体6-2类似的方式通过中间体6-5的水解制备中间体6-6 (20.2mg, 92%产率) (峰-2)。LC-MS:RT=0.83min;MS (ESI) m/z=292.3 (M+H)⁺; [方法A]。

[0445] 获得呈膜状的同手性甲基苯甲酸酯中间体6-7 (峰-3, RT=5.66min; >99% ee) (161mg, 30.6%产率)。¹H NMR: (600MHz, CDCl₃) δ8.05-8.03 (m, 1H), 7.86 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.23 (dd, J=8.7, 5.2Hz, 1H), 4.10 (t, J=8.7Hz, 1H), 3.94 (s,

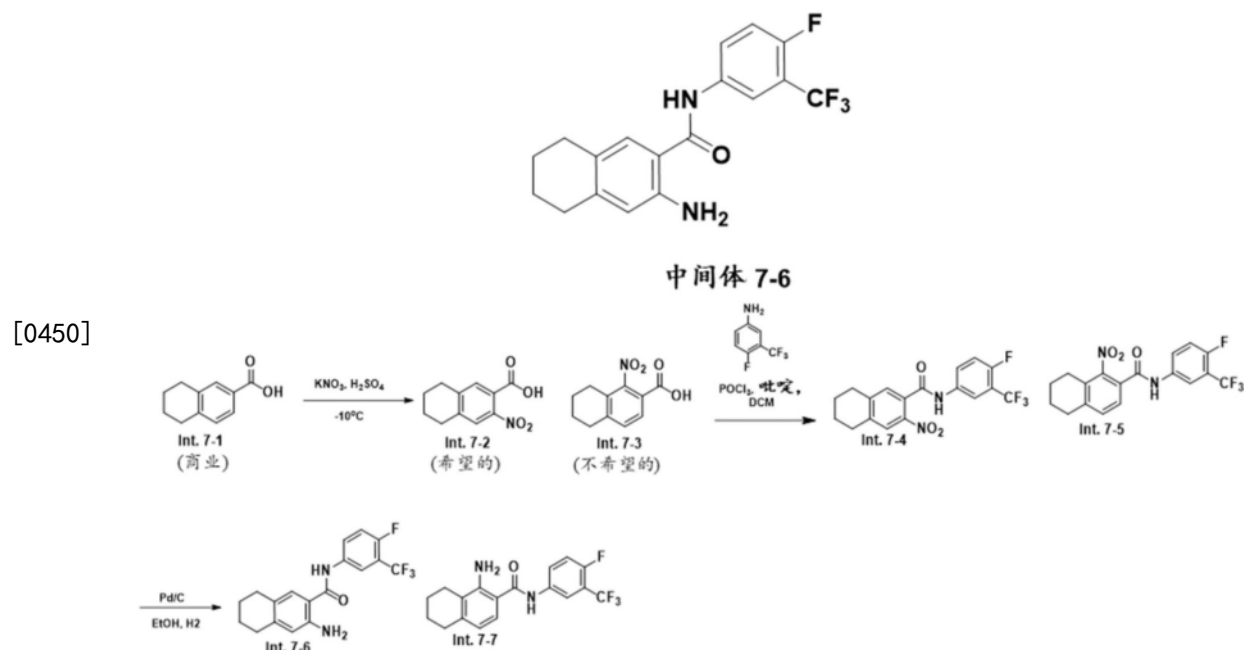
3H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (br dd, $J=10.6, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.05 (br dd, $J=12.9, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.76 (ddd, $J=13.0, 11.5, 9.4\text{Hz}$, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.49 (br s, 1H)。

[0446] 同手性苯甲酸中间体6-8 (峰-3): 5-(5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]异噻唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。以与中间体6-2类似的方式通过中间体6-7的水解制备中间体6-8 (120mg, 85%产率) (峰-3)。LC-MS: RT=0.83min; MS (ESI) $m/z=292.3$ (M+H)⁺; [方法A]。

[0447] 获得呈膜状的同手性甲基苯甲酸酯中间体6-9 (峰-4, RT=9.81min; >99% ee) (47mg, 9.0%产率)。¹H NMR: (600MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.24 (ddd, $J=10.1, 6.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.55 (br s, 1H)。

[0448] 同手性苯甲酸中间体6-10 (峰-4)。5-(5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]异噻唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。以与中间体6-2类似的方式通过中间体6-9的水解制备中间体6-10 (18.2mg, 52%产率) (峰-4)。LC-MS: RT=0.84min; MS (ESI) $m/z=292.3$ (M+H)⁺; [方法A]。

[0449] 中间体7-6: 3-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酰胺。按照以下方案中概述的方法制备标题化合物。



[0451] 中间体7-2和7-3: 在0℃下将5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酸 (2.0g, 11mmol) 在H₂SO₄ (20mL) 中的溶液用在H₂SO₄ (10mL) 中的KNO₃ (1.38g, 13.6mmol) 逐滴处理。12h后, 将反应混合物用冰淬灭并且用DCM (2x 25mL) 萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且作为区域异构体混合物无需进一步纯化而向前转至下一反应。LC-MS: RT=0.99min; MS (ESI) $m/z=221.9$ (M+H)⁺; [方法A]。

[0452] 中间体7-4和7-5: 在0℃下将在DCM (10mL) 中的POCl₃ (1.05mL, 11.3mmol) 经由注射筒添加到7-2和7-3 (2.5g, 11mmol) 和4-氟-3-(三氟甲基)苯胺 (2.02g, 22.6mmol) 以及吡啶

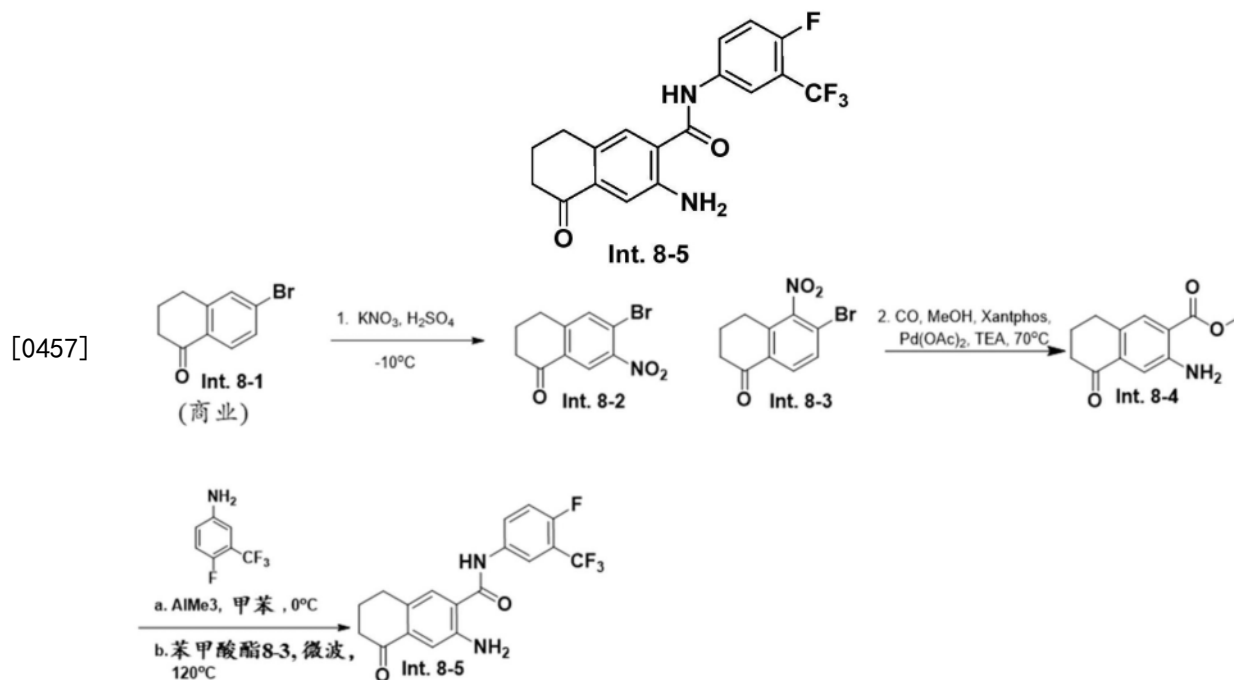
(7.3mL, 90mmol) 在DCM(75mL) 中的溶液中。4h后, 将反应混合物用1.0M HCl淬灭, 将有机层分离并且用1.0M HCl、水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩并且通过正相色谱法用己烷/EtOAc洗脱进行纯化以得到呈灰白色固体的两种区域异构体7-4和7-5的混合物(2.88g, 7.51mmol, 66%产率)。LC-MS: RT=1.13min; MS (ESI) m/z=382.9 (M+H)⁺; [方法A]。

[0453] 中间体7-6和7-7: 将Pd-C (湿, Degussa型, 10%) (160mg, 1.50mmol) 添加到7-4和7-5 (2.88g, 7.52mmol) 在EtOH (75.2mL) 中的溶液中, 并且经受氢气气氛 (55psi)。3h后, 将催化剂通过硅藻土塞过滤并且将滤液在减压下浓缩。将两种区域异构体通过SFC纯化: 仪器: 柱 (Chiralpak AD-H, 21x 250mm, 5微米); 流动相 (25% MeOH/75% CO₂); 流动条件 (45mL/min, 150巴, 40°C); 检测器波长 (220nm); 注入细节 (0.5mL, 在MeOH中约80mg/mL)。

[0454] 中间体7-6 (峰2, RT=5.68min): 3-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基) 苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺 (580mg, 22%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.18 (dd, J=6.6, 2.4Hz, 1H), 8.01 (dt, J=8.0, 3.9Hz, 1H), 7.48 (t, J=9.8Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 4H)。LCMS?

[0455] 中间体7-7 (峰1, RT=4.27min): 1-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基) 苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺 (725mg, 27%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.19 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.03 (ddd, J=8.9, 4.3, 2.9Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 6.39 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 2.67 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.38 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H)。

[0456] 中间体8-5: 3-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基) 苯基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺的制备。按照以下方案中概述的方法制备标题化合物。



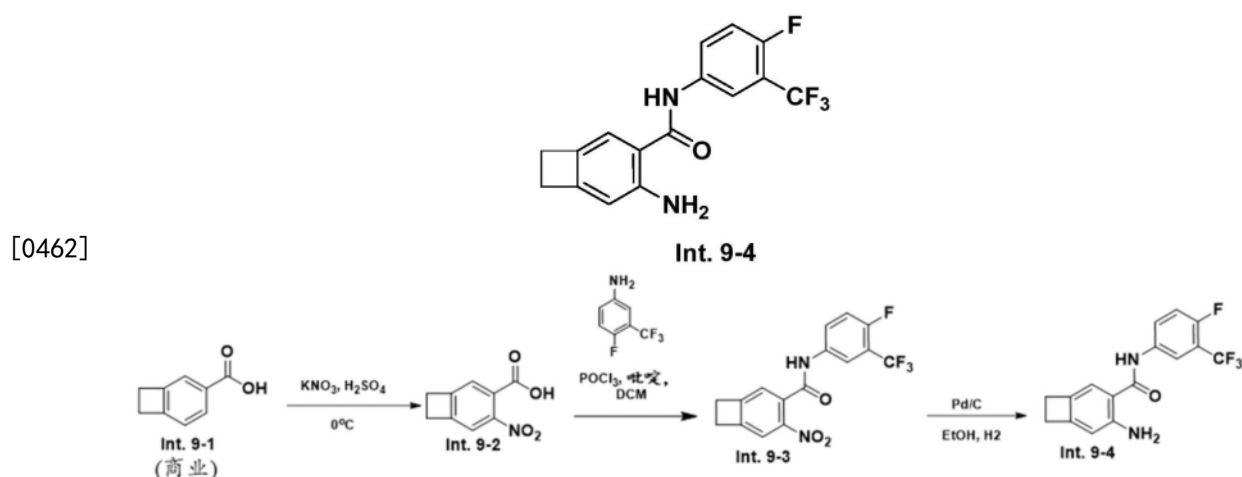
[0458] 中间体8-2: 在0°C下将6-溴-3,4-二氢化萘-1(2H)-酮(中间体8-1) (0.5g, 2mmol) 溶解在H₂SO₄ (5mL) 中。搅拌5min后, 逐滴引入在H₂SO₄ (1mL) 中的KNO₃ (0.23g, 2.2mmol) 中, 同时维持反应混合物温度低于15°C, 并且然后允许其逐渐达到室温。12h后, 将反应混合物用冰淬灭, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 并且用DCM (2x 25mL) 萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经

硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,通过正相色谱法用己烷/EtOAc洗脱进行纯化以得到主要区域异构体6-溴-7-硝基-3,4-二氢化萘-1(2H)-酮(中间体8-2)(70%,通过 ^1H NMR)和次要区域异构体6-溴-5-硝基-3,4-二氢化萘-1(2H)-酮(中间体8-3)(30%,通过 ^1H NMR)的混合物(540mg,90%产率)。中间体8-2(主要): ^1H NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ :8.32(s,1H),8.02(s,1H),3.02(t,J=6.2Hz,2H),2.70-2.64(m,4H),2.13-2.04(m,4H)。中间体8-3(次要): ^1H NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ :7.97(d,J=8.4Hz,1H),7.90(d,J=8.5Hz,1H),2.85(t,J=6.1Hz,2H),2.70-2.64(m,4H),2.13-2.04(m,4H)。

[0459] 中间体8-4:将6-溴-7-硝基-3,4-二氢化萘-1(2H)-酮(中间体8-2)(500mg,1.85mmol)在TEA(3.88mL,27.8mmol)、MeOH(0.90mL,22mmol)和DMF(2mL)中的溶液用氮气脱气并且添加Pd(OAc) $_2$ (10.39mg,0.05000mmol)和Xantphos(53.6mg,0.0900mmol)。将溶液脱气并且将CO气体鼓泡通过溶液。向反应器皿装配回流冷凝器和CO气球,并且然后加热至70 $^{\circ}\text{C}$ 。12h后,将反应混合物通过添加水淬灭并且用EtOAc(2x 25mL)萃取。值得注意的是,在羰基化过程中,硝基被还原为苯胺。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩并且通过正相色谱法通过用己烷/EtOAc洗脱进行纯化以得到3-氨基-5-氧代-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酸甲酯8-4(150mg,37%产率)。 ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 7.78(s,1H),7.32(s,1H),5.64(br s,2H),3.91(s,3H),2.86(t,J=6.0Hz,2H),2.66-2.63(m,2H),2.13-2.08(m,2H)。LC-MS:RT=0.81min;MS(ESI)m/z=220.0(M+H) $^+$;[方法A]。

[0460] 中间体8-5:在 $^{\circ}\text{C}$ 下将Me $_3\text{Al}$ (0.479mL,0.960mmol)添加到在甲苯(2mL)中的4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(0.172g,0.958mmol)中。15min后,将Me $_3\text{Al}$ 混合物转移到在甲苯(3mL)中的3-氨基-5-氧代-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酸甲酯(中间体8-4)(0.070g,0.319mmol)中并且在微波辐射下加热至120 $^{\circ}\text{C}$ 持续30min。将反应混合物通过添加1.0M HCl淬灭并且用EtOAc(2x 25mL)萃取。将有机部分经硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,并且通过正相色谱法用己烷/EtOAc洗脱进行纯化以得到中间体8-5(41mg,37%产率)。LC-MS:RT=0.96min;MS(ESI)m/z=367.0(M+H) $^+$;[方法A]。

[0461] 中间体9-4:4-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-甲酰胺。按照以下方案中概述的方法制备标题化合物。



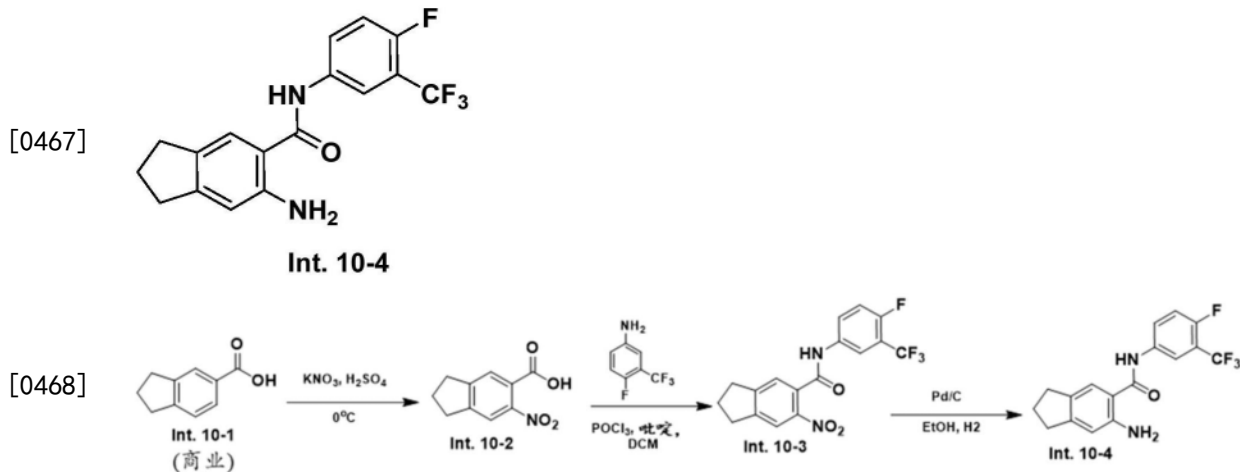
[0463] 中间体9-2:在0 $^{\circ}\text{C}$ 下将双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-甲酸(500mg,3.37mmol)9-1在H $_2\text{SO}_4$ (3.0mL,56mmol)中的溶液用在H $_2\text{SO}_4$ (3.0mL,56mmol)中的KNO $_3$ (409mg,4.05mmol)处理。3h后,将反应混合物用冰淬灭并且用DCM(2x 25mL)萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经

硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到9-2(216mg,33%产率)并且无需进一步纯化而向前转至下一步反应。在下一个反应步骤后确认硝化的区域选择性。LC-MS:RT=0.67min; MS (ESI) m/z = 194.1 (M+H)⁺; [方法A]。

[0464] 中间体9-3:在0℃下,将在DCM(1mL)中的POCl₃(167mg,1.09mmol)添加到具有吡啶(1mL) DCM(5mL)的4-硝基双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-甲酸(中间体9-2)(210mg,1.09mmol)和4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(195mg,1.09mmol)的溶液中。将反应混合物冷搅拌1h,然后用1M HCl淬灭并且用EtOAc(2x 50mL)萃取。将有机部分干燥(MgSO₄)并且浓缩。将残余物在EtOAc与水之间分配,将有机层用1M HCl、水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过正相色谱法通过用己烷/EtOAc洗脱进行纯化以得到N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-硝基双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-甲酰胺9-3(75mg,20%产率)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ10.95(s,1H),8.15(dd,J=6.4,2.6Hz,1H),7.90(dt,J=8.4,3.7Hz,1H),7.87(s,1H),7.53(t,J=9.5Hz,1H),7.52(s,1H),3.29(s,4H)。LC-MS:RT=0.98min;MS(ESI) m/z = 354.9 (M+H)⁺; [方法A]。

[0465] 中间体9-4:将N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-硝基双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-甲酰胺9-3(70mg,0.20mmol)溶解在MeOH(5mL)中,随后添加Pd/C(10%,0.1g)并且在55psi下氢化。2h后,将反应混合物通过Celite®垫过滤,并且在减压下浓缩以得到呈棕色油状物的4-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-甲酰胺9-4(53mg,82%产率)。中间体9-4无需进一步纯化即可使用。LC-MS:RT=0.91min;MS(ESI) m/z = 324.9 (M+H)⁺; [方法A]。

[0466] 中间体10-4:按照以下方案中概述的方法制备6-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺。



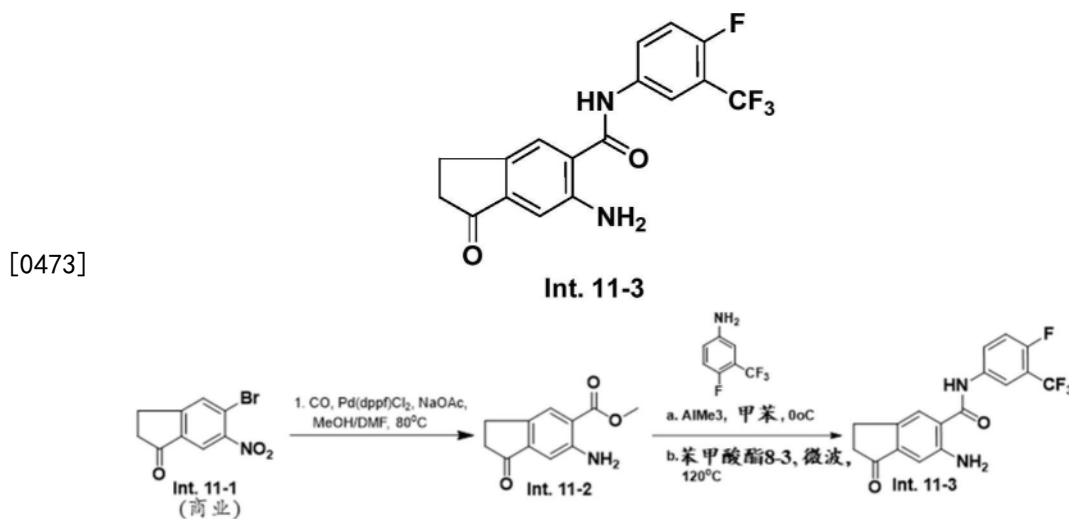
[0469] 中间体10-2:将在0℃下冷却的2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸10-1(500mg,3.08mmol)在H₂SO₄(3.0mL,56mmol)中的溶液用在H₂SO₄(3.0mL,56mmol)中的KNO₃(374mg,3.70mmol)处理。12h后,将反应混合物用冰淬灭并且用DCM萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到10-2(552mg,86%产率)。材料不经进一步纯化而向前转至下一反应。LC-MS RT=0.93min;MS(ESI) m/z = 207.9 (M+H)⁺; [方法A]。

[0470] 中间体10-3:在0℃下将在DCM(1mL)中的POCl₃(0.25mL,2.66mmol)添加到6-硝基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸(中间体10-2)(552mg,2.66mmol)、4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(477mg,2.66mmol)和吡啶(1.7mL,21mmol)在DCM(17.8mL)中的溶液中。1h后,将反应混合物

用1.0M HCl淬灭,用EtOAc (2x 50mL) 萃取。将有机部分经硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩,并且通过正相色谱法通过用己烷/EtOAc洗脱进行纯化以得到N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酰胺10-3 (182mg, 0.490mmol, 19%产率)。¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ10.93 (s, 1H), 8.15 (dd, J=6.5, 2.5Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 2H)。LC-MS: RT=1.09min; MS (ESI) m/z=368.9 (M+H)⁺; [方法A]。

[0471] 中间体10-4:将Pd-C (9.82mg, 0.0920mmol) 添加到N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-6-硝基-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酰胺 (中间体10-3) (170mg, 0.462mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液中并且在55psi下氢化。3h后,将催化剂通过Celite[®]塞过滤,并且将滤液在减压下浓缩以得到6-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酰胺 (中间体10-4) (136mg, 87.0%产率)。产物的纯度足以向前转至下一个反应。LC-MS: RT=1.06min; MS (ESI) m/z=338.9 (M+H)⁺; [方法A]。

[0472] 中间体11-3:按照以下方案中概述的方法制备6-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酰胺。

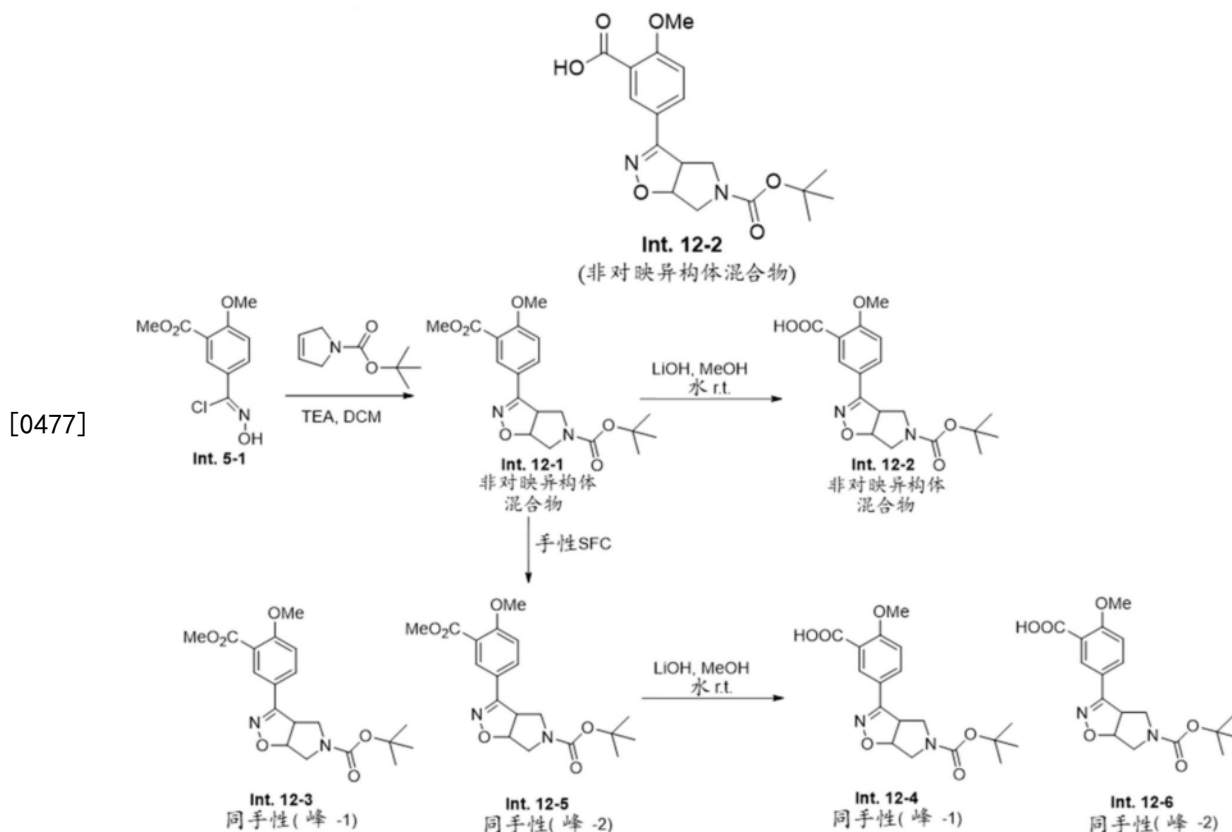


[0474] 中间体11-2:在密封小瓶中将6-氨基-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (中间体11-1) (0.87g, 3.9mmol)、TEA (0.54mL, 3.9mmol)、PdOAc₂ (0.17g, 0.77mmol)、dppf (0.64g, 1.2mmol) 溶解在DMSO (12.3mL) 和MeOH (8.2mL) 的溶液中,置于CO气氛 (70psi) 下,密封并且加热至80°C持续14h。将反应混合物在水 (50mL) 与乙酸乙酯 (50mL) 之间分配。将水层用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取,用盐水 (25mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),并且通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到呈淡黄色固体的6-氨基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯 (中间体11-2) (284mg, 1.38mmol, 36.0%产率)。LC-MS: RT=0.74min; MS (ESI) m/z=206.08 (M+H)⁺; [方法A]。

[0475] 中间体11-3:向冷却至0°C的在甲苯 (4mL) 中的4-氟-3-(三氟甲基)苯胺 (262mg, 1.46mmol) 中添加三甲基铝 (0.73mL, 1.5mmol)。10min后,添加在甲苯 (2mL) 中的6-氨基-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-甲酸甲酯 (中间体11-2) (100mg, 0.49mmol),并且将所得混合物在微波辐射下在120°C下加热持续30min。将反应混合物用1M HCl淬灭,用EtOAc (2x 25mL) 萃取,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,并且通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到在减压下浓缩为黄色油状物的6-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-氧代-2,

3-二氢-1H-茛-5-甲酰胺(中间体11-3)(44mg,0.13mmol,26%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.04-8.01(m,1H),7.89-7.82(m,2H),7.55-7.52(m,1H),7.20-7.17(m,1H),7.12-7.08(m,1H),5.38(br s,2H),3.07-3.01(m,2H),2.72-2.68(m,2H)。LC-MS:RT=1.21min;MS(ESI)m/z:=353.3(M+H)⁺;[方法A]。

[0476] 中间体12-2(非对映异构体混合物):5-(5-(叔丁氧基羰基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。



[0478] 中间体12-1:3-(4-甲氧基-3-(甲氧基羰基)苯基)-3a,4,6,6a-四氢-5H-吡咯并[3,4-d]异噁唑-5-甲酸叔丁酯的制备。通过针对中间体6-1所述的方法,通过用2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯取代环戊-3-烯-1-基甲醇来制备中间体12-1(500mg,46%产率)。¹H NMR:(400MHz,CDC1₃) δ 7.99(d,J=2.4Hz,1H),7.84(dd,J=8.7,2.3Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,1H),5.31(ddd,J=9.2,5.4,1.2Hz,1H),4.21(br dd,J=12.4,9.1Hz,1H),3.96(s,3H),3.91(s,3H),3.72-3.61(m,2H),1.43(s,9H)。MS(ESI)m/z=377.4(M+H)⁺;[方法A]。

[0479] 中间体12-2:5-(5-(叔丁氧基羰基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。通过针对中间体6-2所述的方法由中间体12-1制备12-2(150mg,44%产率)。MS(ESI)m/z=363.4(M+H)⁺;[方法A]。

[0480] 同手性中间体12-4和12-6

[0481] 通过非对映异构体混合物中间体12-1(499mg,1.33mmol)的手性SFC获得同手性中间体12-3和12-5。手性SFC制备型色谱条件:仪器:Berger MG II(SFC);柱:Regis Whelk-01,21x 250mm,5微米;流动相:15% MeOH/85% CO₂;流动条件:45mL/min,150巴,40℃;检测器波长:220nm;注入细节:1.0mL,在MeOH-ACN中约31mg/mL。分析型色谱条件:仪器:Shimadzu Nexera SFC;柱:Regis Whelk-01,4.6x 100mm,3微米;流动相:15% MeOH/85%

CO₂; 流动条件: 2.0 mL/min, 150 巴, 40 °C; 检测器波长: 220 nm; 注入细节: 5 μL, 在乙腈中约 1 mg/mL。

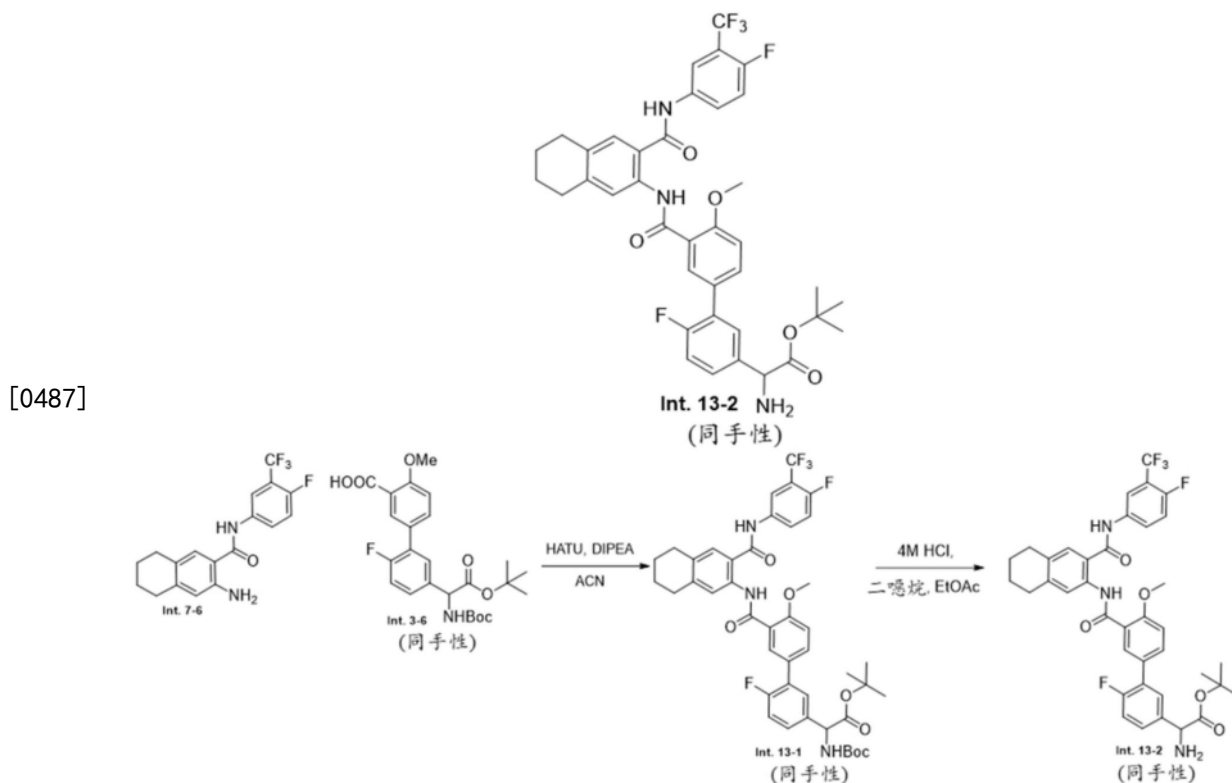
[0482] 获得呈白色固体的同手性甲基苯甲酸酯中间体 12-3 (峰-1, >99% ee, 分析型 RT = 4.02 min) (96 mg, 19% 产率)。¹H NMR: (600 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.04 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (ddd, J = 9.2, 5.4, 1.3 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.63 (br s, 1H), 1.43 (br s, 9H)。

[0483] 同手性苯甲酸中间体 12-4 (峰-1)。5-(5-(叔丁氧基羰基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]异噻唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。以与中间体 12-2 类似的方式通过中间体 12-3 的水解制备中间体 12-4 (52 mg, 68% 产率)。MS (ESI) m/z = 363.1 (M+H)⁺; [方法 A]。

[0484] 获得呈白色固体的同手性甲基苯甲酸酯中间体 12-5 (峰-2, 99.6% ee, 分析型 RT = 4.56 min) (96.7 mg, 19.4% 产率)。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.21 (td, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 11.4, 8.9 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

[0485] 同手性苯甲酸中间体 12-6 (峰-2)。5-(5-(叔丁氧基羰基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]异噻唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸的制备。以与中间体 12-2 类似的方式通过中间体 12-5 的水解制备中间体 12-6 (48 mg, 62.3% 产率)。MS (ESI) m/z = 363.1 (M+H)⁺; [方法 A]。

[0486] 中间体 13-2: 按照以下方案中概述的方法制备 2-氨基-2-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸叔丁酯。

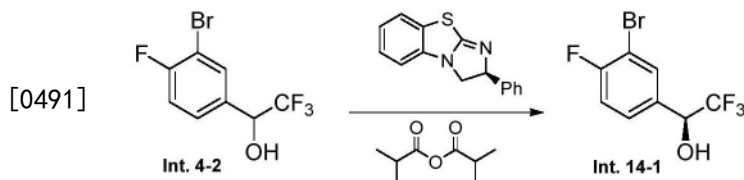


[0488] 中间体 13-1: 将中间体 7-6 (40 mg, 0.11 mmol) 添加到 ACN (4.54 mL) 中, 随后添加

DIPEA (0.46mL, 2.1mmol)、5'- (2- (叔丁氧基) -1- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氧代乙基) -2'-氟-4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸 (中间体3-6) (54.0mg, 0.110mmol) 和HATU (51.8mg, 0.140mmol)。搅拌12h后, 将反应混合物在减压下浓缩并且直接通过反相色谱法HPLC纯化 (使用以下的梯度: 流动相A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 流动相B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 以得到固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 11.65-11.61 (m, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.49 (dd, J=7.3, 2.2Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 3H), 5.65 (br d, J=6.6Hz, 1H), 5.25 (br d, J=7.0Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 18H)。LC-MS: RT=1.39min; MS (ESI) m/z=810.2 (M+H)⁺; [方法A]。

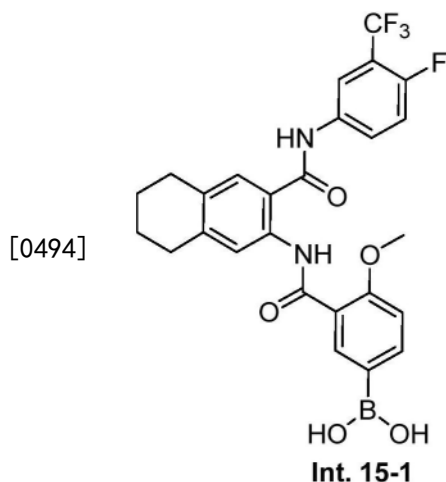
[0489] 中间体13-2: 通过将残余物溶解在EtOAc (5mL) 中并且随后用HCl (在二噁烷中 4.0M) (2mL, 8.0mmol) 处理, 从中间体13-1中去除BOC基团。搅拌3h后, 将反应混合物在减压下浓缩以得到中间体13-2, 其无需进一步纯化即可使用。分析型LC-MS: RT=1.14min; MS (ESI) m/z=710.2 (M+H)⁺; HPLC纯度93%; [方法A]。

[0490] 同手性中间体14-1: 按照以下方案中概述的方法制备 (S)-1- (3-溴-4-氟苯基) -2, 2, 2-三氟乙烷-1-醇。



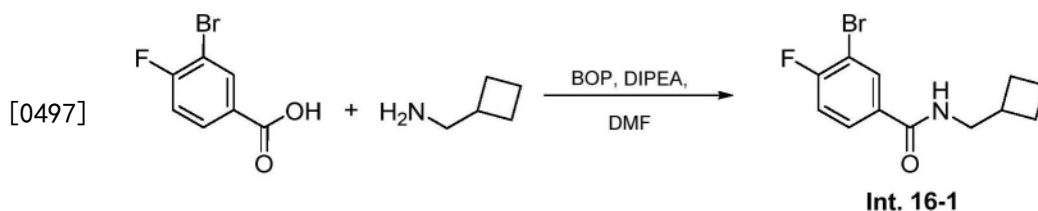
[0492] 将 (S)-2-苯基-2,3-二氢苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑 (0.163g, 0.645mmol) 和 (外消旋) 中间体4-2 (4.4g, 16.12mmol) 在二异丙醚 (54mL) 中的溶液冷却至0℃至-20℃之间。将溶液用异丁酸酐 (1.6mL, 9.67mmol) 处理并且转移至冰箱持续14h。通过添加MeOH (约3mL) 将反应混合物淬灭, 用EtOAc (2x 25mL) 从磷酸盐缓冲液中萃取。将有机部分在减压下浓缩, 并且通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到 (S)-1- (3-溴-4-氟苯基) -2, 2, 2-三氟乙烷-1-醇 (手性中间体14-1) (1.7g, 39% 产率, 99.9% ee) ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.75-7.71 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 5.01 (q, J=6.6Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H)。

[0493] 中间体15-1: (3- ((3- ((4-氟-3- (三氟甲基) 苯基) 氨基甲酰基) -5,6,7,8-四氢化萘-2-基) 氨基甲酰基) -4-甲氧基苯基) 硼酸的制备



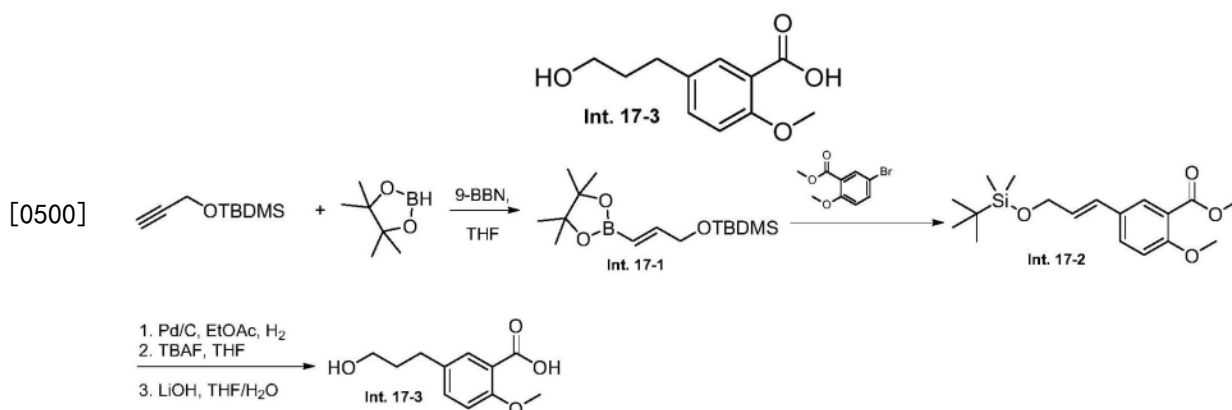
[0495] 将中间体7-6 (100mg, 0.28mmol) 添加到ACN (11.4mL) 中, 随后添加DIPEA (1.14mL, 6.53mmol) 和2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸 (79mg, 0.28mmol) 以及HATU (130mg, 0.34mmol)。4h后, 将反应混合物用EtOAc从水中提取, 将有机部分用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 并且通过反相色谱法纯化 (使用以下的梯度流动相A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 流动B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 以得到中间体15-1 (51.4mg, 34% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51-11.49 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 2H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.95 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.79 (br d, J=9.2Hz, 4H), 1.79 (br d, J=2.4Hz, 4H)。分析型LC-MS: RT=1.22min; MS (ESI) m/z=530.8 (M+H)⁺; [方法A]。

[0496] 中间体16-1: 3-溴-N-(环丁基甲基)-4-氟苯甲酰胺的制备。



[0498] 将BOP (202mg, 0.460mmol) 添加到3-溴-4-氟苯甲酸 (100mg, 0.46mmol)、环丁基甲胺 (58.3mg, 0.690mmol) 和DIPEA (0.16mL, 0.91mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中。4h后, 将反应混合物直接通过反相色谱法HPLC纯化, 使用流动相A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 流动相B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA的梯度, 以得到呈固体的中间体16-1 (32mg, 25% 产率)。分析型LC-MS: RT=1.18min; MS (ESI) m/z=286.1 (M+H)⁺; [方法A]。

[0499] 中间体17-3: 按照以下方案中概述的方法制备5-(3-羟基丙基)-2-甲氧基苯甲酸。

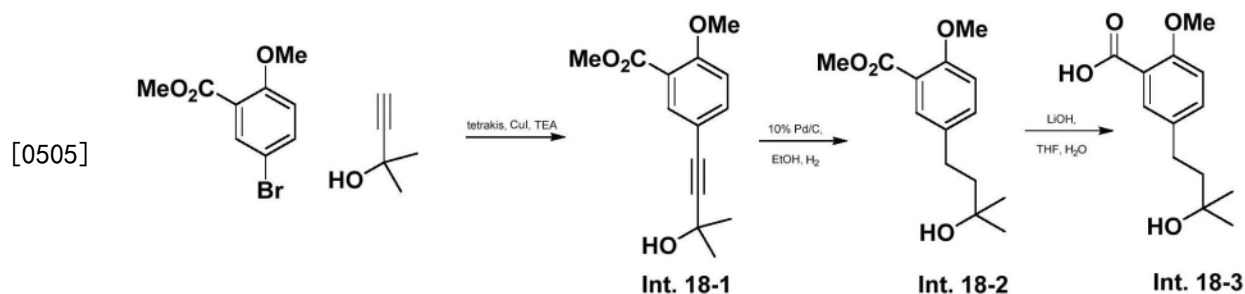


[0501] 中间体17-1: 向叔丁基二甲基(丙-2-炔氧基)硅烷 (2g, 11.74mmol) 中添加THF (8mL)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (3.07mL, 21.14mmol) 和在THF中的0.5N 9-BBN (2.35mL, 1.17mmol) 中并且在75℃下搅拌14h。将反应小心地用水淬灭 (气体逸出), 在室温下搅拌1h, 用EtOAc (50mL) 稀释。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 并且通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂纯化以得到呈澄清油状物的中间体17-1 (1.9g, 53% 产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.68 (1H, dt, J=17.9, 3.4Hz), 5.75 (1H, d, J=17.9Hz), 4.22-4.27 (2H, m), 1.27 (12H, s), 0.92 (9H, s), 0.07 (6H, s)。

[0502] 中间体17-2:将中间体17-1 (0.84g, 2.8mmol) 和5-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (0.66g, 2.7mmol) 在DMF (6mL) 中的混合物用 N_2 脱气, 随后添加XPhosPdG2 (0.106g, 0.130mmol)。将反应器皿密封并且加热至60℃。1.5h后, 将冷却的反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 分离并且用 H_2O 、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 并且通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂纯化以得到中间体17-2 (752mg, 83% 产率)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.55 (dt, $J=15.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=5.0, 1.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.14-0.13 (m, 6H)。

[0503] 中间体17-3:将(E)-5-(3-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧基)丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中间体17-2, 693mg, 2.06mmol) 溶解在EtOAc (15mL) 中并且在55psi下氢化持续3h。将悬浮液通过Celite[®]塞过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。将残余物溶解于THF (20mL) 中, 冷却至0℃, 并且添加TBAF (2.059mL, 2.06mmol)。2h后, 将反应混合物用水 (20mL) 处理, 用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取, 并且将合并的有机部分用盐水 (15mL) 洗涤, 并且在减压下浓缩。将苯甲酸酯通过溶解在THF/MeOH (1:1, 10mL) 溶液中水解, 并且添加LiOH (3.09mL, 6.18mmol)。搅拌14h后, 将反应用稀HCl (1N, 20mL) 淬灭, 并且用乙酸乙酯 (3x 30mL) 萃取。将合并的有机部分用盐水 (15mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 在减压下浓缩以得到黄色油状物中间体17-3 (0.5g, 115% 产率)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 4H), 3.69 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.81-2.71 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H)。分析型LC-MS: RT=0.85min; MS (ESI) m/z = 211.2 ($M+H$)⁺; [方法A]。

[0504] 中间体18-3:按照以下方案中概述的方法制备5-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-甲氧基苯甲酸。



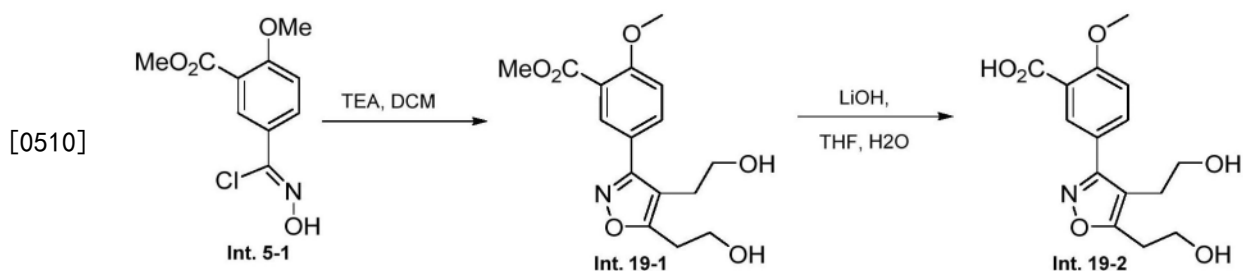
[0506] 中间体18-1:在密封小瓶中添加5-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (1.7g, 6.94mmol)、2-甲基丁-3-炔-2-醇 (0.584g, 6.94mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.401g, 0.35mmol)、碘化亚铜(I) (0.013g, 0.069mmol), 随后添加TEA (15mL)。将反应混合物脱气, 密封并且在80℃下加热。将反应混合物用水 (20mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50mL) 萃取, 将有机部分用盐水 (15mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 在减压下浓缩, 并且通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到呈黄色油状物中间体18-1 (1.2g, 70% 产率)。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.88 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。MS (ESI) m/z = 249 ($M+H$)⁺。

[0507] 中间体18-2:将5-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (1.2g, 4.8mmol) 溶解在EtOH (25mL) 中并且向该溶液中添加湿10% Pd/C (0.2g), 并且将反应混合

物在20psi下氢化14h。将悬浮液通过Celite[®]塞过滤,在减压下浓缩,并且通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到呈淡黄色油状物的中间体18-2(714mg, 59.0%产率)。¹H NMR(400MHz, CDC13) δ 7.67(d, J=2.4Hz, 1H), 7.33(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.92(s, 3H), 2.88-2.59(m, 2H), 1.86-1.69(m, 2H), 1.32(s, 6H), 1.25(s, 1H)。MS(ESI)m/z=253.3(M+H)⁺。

[0508] 中间体18-3:将中间体18-2(0.714g, 2.83mmol)的溶液溶解在THF(21mL)/水(7mL)中并且添加LiOH(1.4mL, 2.83mmol)。搅拌12h后,将反应混合物用0.1N HCl稀释,用EtOAc(2x 25mL)萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并且浓缩以得到呈固体的中间体18-3(0.60g, 89%产率)。分析型LC-MS:RT=0.95min;MS(ESI)m/z=239.2(M+H)⁺;方法A。

[0509] 中间体19-2:按照以下方案中概述的方法制备5-(4,5-双(2-羟基乙基)异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸。

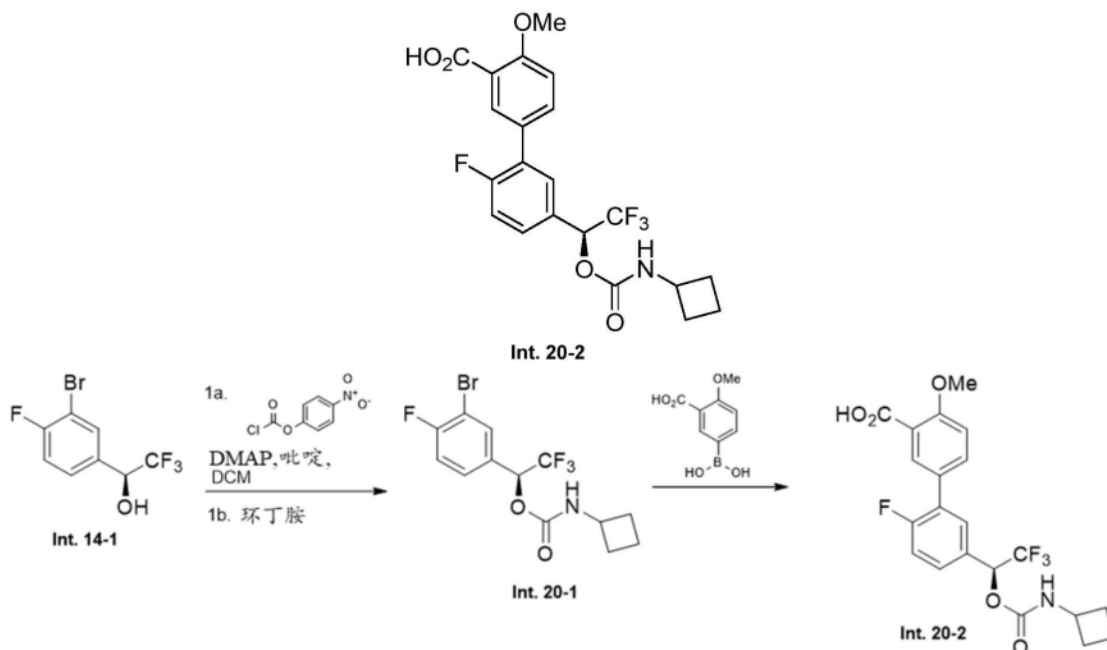


[0511] 中间体19-1:将中间体5-1(1.0g, 4.10mmol)溶解在DCM(41mL)中,并且在室温下用己-3-炔-1,6-二醇(937mg, 8.21mmol)处理,随后用TEA(1.7mL, 12.31mmol)处理。12h后,将反应混合物在减压下浓缩,通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到中间体19-1。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(d, J=2.3Hz, 1H), 8.00(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.32-7.28(m, 1H), 4.63-4.59(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.76(t, J=6.5Hz, 2H), 3.53-3.46(m, 4H), 3.04(t, J=6.4Hz, 2H)。分析型LC-MS:RT=1.01min;MS(ESI)m/z=322.2(M+H)⁺;[方法A]。

[0512] 中间体19-2:将酯中间体19-1溶解在MeOH/THF(1:1, 20mL)中,并且用溶解在H₂O(3mL)中的LiOH—水合物(517mg, 12.3mmol)处理。3h后,将反应混合物在减压下浓缩,将剩余的水层用1.0M HCl溶液酸化,用EtOAc(2x 25mL)萃取。将有机部分用H₂O、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到呈固体的5-(4,5-双(2-羟基乙基)异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酸(640mg, 51%产率)。分析型LC-MS:RT=0.91min;MS(ESI)m/z=308.2(M+H)⁺;[方法A]。

[0513] 中间体20-2:按照以下方案中概述的方法制备(S)-5'-(1-((环丁基氨基甲酰基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)-2'-氟-4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸。

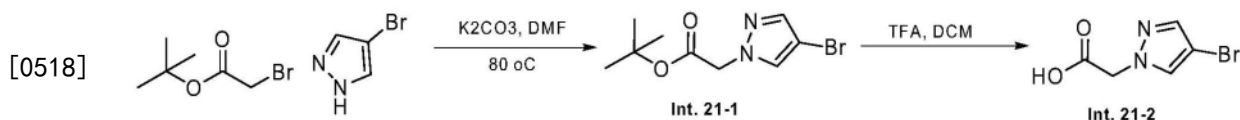
[0514]



[0515] 中间体20-1: (S)-环丁基氨基甲酸1-(3-溴-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酯的制备。将中间体14-1 (300mg, 1.10mmol)、吡啶 (0.44mL, 5.49mmol) 和DMAP (13.42mg, 0.11mmol) 的混合物溶解在DCM (20mL) 中并且添加氯甲酸4-硝基苯酯 (1.1g, 5.49mmol)。允许将反应混合物搅拌1h, 随后添加环丁胺 (0.78g, 10.99mmol)。2h后, 将反应物浓缩, 并且通过正相色谱法使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱液纯化以得到呈白色固体的中间体20-1 (347.5mg, 0.94mmol, 85%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.02-5.95 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.55 (s, 1H)。

[0516] 中间体20-2: 向含有中间体20-1 (347mg, 0.800mmol) 的反应器皿中添加5-二羟硼基-2-甲氧基苯甲酸 (203mg, 1.04mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (98mg, 0.12mmol)、Na₂CO₃ (338mg, 3.19mmol)、THF (11.5mL) 和H₂O (3mL)。将反应混合物通过鼓泡N₂脱气持续10min, 密封并且在65℃下搅拌3h。冷却至室温后, 将反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc (2x 25mL) 萃取, 将有机部分经Na₂SO₄干燥, 在减压下浓缩, 通过反相色谱法纯化, 并且冻干以得到中间体20-2 (72mg, 21%产率)。分析型LC-MS: RT=0.94min; MS (ESI) m/z=442.0 (M+H)⁺; [方法A]。

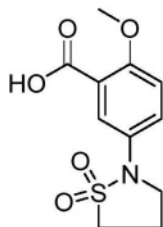
[0517] 中间体21-2: 按照以下方案中概述的方法制备2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙酸。



[0519] 中间体21-1: 在80℃下将K₂CO₃ (2.82g, 20.4mmol) 添加到4-溴-1H-吡唑 (1g, 7mmol) 在DMF (27.2ml) 中的溶液中。5min后, 添加2-溴乙酸叔丁酯 (1.99g, 10.2mmol), 并且将反应混合物搅拌14h, 然后用水淬灭, 并且用DCM (2x 25mL) 萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 并且通过正相色谱法纯化以得到呈透明无色油状物的中间体21-1 (1.78g, 6.81mmol, 100%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.51-7.49 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)。

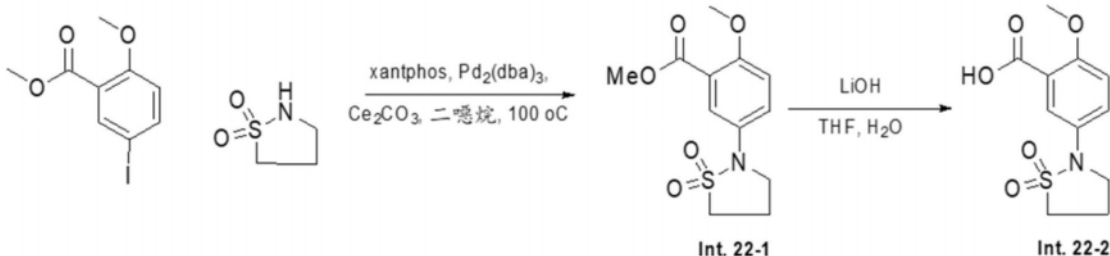
[0520] 中间体21-2:将TFA(2.2mL,28.7mmol)添加到中间体21-1(500mg,1.91mmol)在DCM(7.66mL)中的溶液中。2h后,将反应混合物在真空中浓缩至干。将残余物溶解在EtOAc(20mL)中,用NaHCO₃溶液中和,用1.0M HCl溶液重新酸化,并且用EtOAc(2x 25mL)萃取。将有机部分经硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩以得到中间体21-2(323mg,82%),其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 7.51-7.49(m,2H),4.78(s,2H),1.48(s,9H)。分析型LC-MS:RT=0.81min;MS(ESI)m/z=205.0(M+H)⁺;[方法A]。

[0521] 中间体22-2:5-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)-2-甲氧基苯甲酸。



[0522]

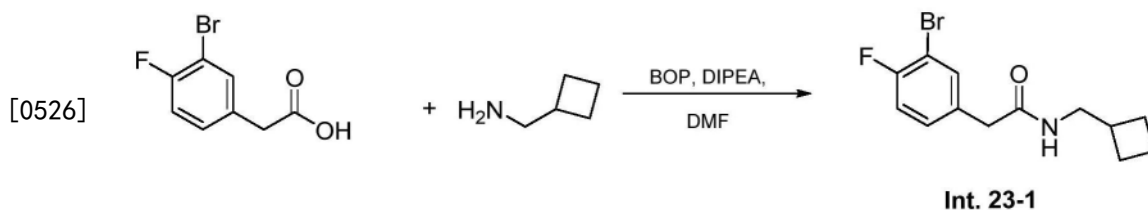
Int. 22-2



[0523] 中间体22-1:向含有异噻唑烷1,1-二氧化物(41.5mg,0.340mmol)在二噁烷(1.8mL)中的溶液中添加5-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯(100mg,0.342mmol)、Xantphos(20mg,0.034mmol)、碳酸铯(223mg,0.685mmol),并且将反应混合物用氮气吹扫10min,随后添加Pd₂(dba)₃(16mg,0.017mmol)。将反应器皿密封并且在100℃下加热15h。将反应混合物分配在水(10mL)与乙酸乙酯(30mL)中。将水层用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。分析型LC-MS:RT=0.93min;MS(ESI)m/z=286.1(M+H)⁺;[方法A]。

[0524] 中间体22-2:将苯甲酸酯中间体22-1溶解在THF/MeOH/水(20mL)中,冷却至0℃,并且添加LiOH溶液(0.171mL,0.342mmol)。3h后,将反应混合物在水(10mL)与Et₂O(50mL)之间分配。将水层用1N HCl溶液酸化,用EtOAc(3x 20mL)萃取,并且将有机萃取物用盐水(15mL)洗涤并且经MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到呈棕色油状物的5-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)-2-甲氧基苯甲酸(70mg,75%产率)。分析型LC-MS:RT=0.83min;MS(ESI)m/z=272.1(M+H)⁺;[方法A]。

[0525] 中间体23-1:2-(3-溴-4-氟苯基)-N-(环丁基甲基)乙酰胺的制备。



[0526]

Int. 23-1

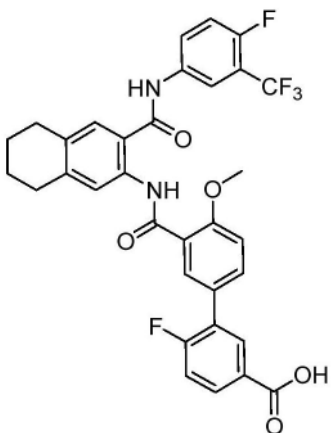
[0527] 以与中间体16-1类似的方式,用2-(3-溴-4-氟苯基)乙酸(100 mg,0.429 mmol)替

代3-溴-4-氟苯甲酸来制备中间体23-1 (44 mg, 34%)。

[0528] 实施例1

[0529] 6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸

[0530]

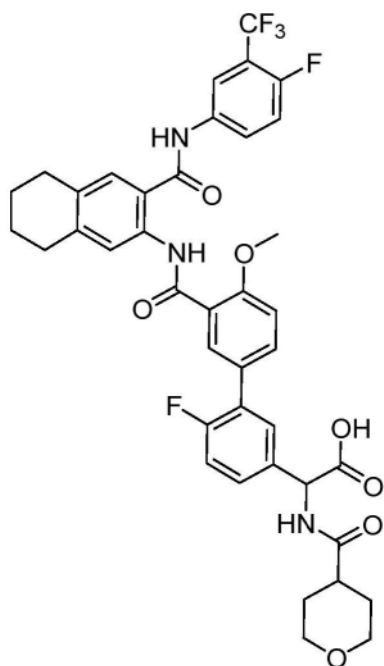


[0531] 通过将DIEA (0.342 mL, 1.96 mmol) 和HATU (38.9 mg, 0.102 mmol) 分别添加到3-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺 (中间体7-6) (30 mg, 0.085 mmol) 和5'-(叔丁氧基羰基)-2'-氟-4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸, (中间体1-1) (35.4 mg, 0.10 mmol) 在ACN (3.4 mL) 中的溶液中来制备实施例1。12 h后, 将反应混合物用EtOAc (2 x 25 mL) 萃取, 用H₂O、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物用50% TFA/DCM (1 mL) 处理。3 h后, 将反应混合物在减压下浓缩并且通过反相制备型HPLC纯化 (使用以下的梯度: 流动相A: 5:95 乙腈:水 (含0.1% 三氟乙酸); 流动相B: 95:5 乙腈:水 (含0.1% 三氟乙酸) 以得到实施例1 (3.3 mg, 6%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.62-11.58 (m, 1H), 10.81-10.75 (m, 1H), 8.36-8.29 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 8.05 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.45 (br t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 4H)。分析型LC-MS: RT = 2.11 min; MS (ESI) m/z = 623.1 (M+H)⁺; HPLC纯度88%; [方法B]。

[0532] 实施例2

[0533] 2-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)乙酸 (同手性)

[0534]



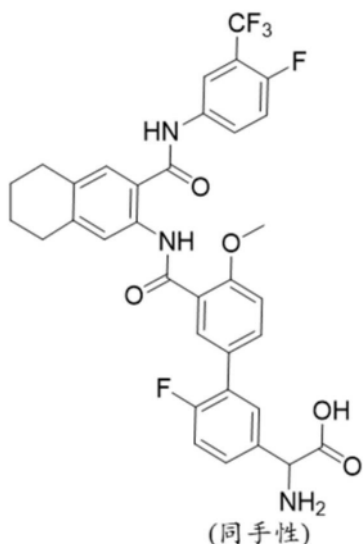
[0535] 通过以下方式制备实施例2:将2-氨基-2-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸叔丁酯(中间体13-2)(55.4mg,0.074mmol)添加到DCM(1.5mL)中并且用DIPEA(0.130mL,0.74mmol)处理,随后添加四氢-2H-吡喃-4-碳酰氯(11.03mg,0.074mmol)。搅拌1h后,将溶液在减压下浓缩,通过反相色谱法纯化(使用以下的梯度:流动相A:10% ACN/90% H₂O/0.1% TFA;流动相B:90% ACN/10% H₂O/0.1% TFA)以得到2-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)乙酸叔丁酯。分析型LC-MS:RT=1.30min;MS(ESI)m/z=822.1(M+H)⁺;[方法A]。

[0536] 通过将2-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)乙酸叔丁酯重新溶解在DCM(1mL)中并且用TFA(1mL)处理来去除叔丁基。搅拌2h后,将反应混合物在减压下浓缩,通过反相色谱法纯化(使用以下的梯度:流动相A:5:95乙腈:水(含0.1%三氟乙酸);流动相B:95:5乙腈:水(含0.1%三氟乙酸)以得到实施例2(6.0mg,11%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ11.65(s,1H),10.80(s,1H),8.66(d,J=7.7Hz,1H),8.39-8.32(m,2H),8.21(s,1H),8.09-8.03(m,1H),7.78-7.72(m,1H),7.59-7.52(m,3H),7.46-7.41(m,1H),7.38-7.30(m,2H),7.25-7.03(m,1H),5.44-5.40(m,1H),4.05(s,3H),3.89-3.82(m,2H),3.34-3.25(m,1H),2.82-2.75(m,4H),1.81-1.75(m,4H),1.66-1.53(m,4H)。分析型LC-MS:RT=2.04min;MS(ESI)m/z=766.2(M+H)⁺;HPLC纯度93%;[方法B]。

[0537] 实施例3

[0538] 2-氨基-2-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸,TFA盐(同手性)

[0539]

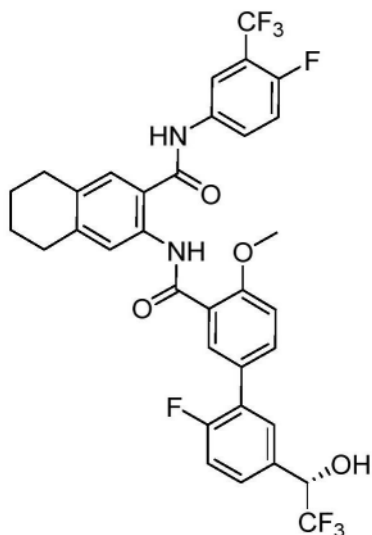


[0540] 在反相色谱法过程中,在实施例2的纯化中,分离出实施例3(1.2mg,2%产率)作为极性更强的峰(使用以下的梯度:流动相A:5:95乙腈:水(含0.1%三氟乙酸);流动相B:95:5乙腈:水(含0.1%三氟乙酸))。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46 (br d, J=3.1Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 3H), 2.83-2.75 (m, 4H), 1.82-1.68 (m, 5H)。分析型LC-MS:RT=2.025min;MS (ESI)m/z=654.1 (M+H)⁺;HPLC纯度99%;[方法B]。

[0541] 实施例4

[0542] (S)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2'-氟-4-甲氧基-5'-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺

[0543]

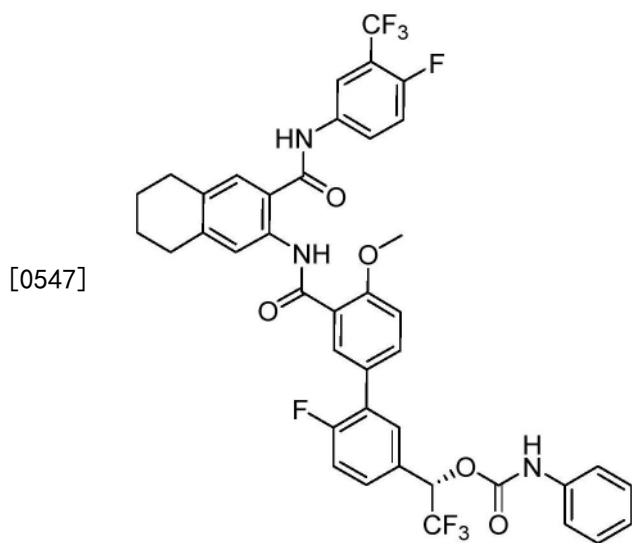


[0544] 实施例4:将四(三苯基膦)钯(0) (10.9mg, 9.43μmol) 添加到(3-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯基)硼酸(中间体15-1) (50mg, 0.094mmol)、(S)-1-(3-溴-4-氟苯基)-2,2,2-三氟乙烷-1-醇(中间体14-1) (25.7mg, 0.094mmol)、磷酸钾(60.0mg, 0.280mmol)、甲苯(0.943mL)的溶液中,密封并且在80℃下搅拌14h。允许将反应混合物冷却至室温并且用EtOAc(2x 25mL)萃取。将有机

部分用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩并且通过正相色谱法使用己烷/EtOAc作为洗脱剂纯化以得到呈固体的实施例4 (45.3mg, 71%产率)。通过反相色谱法进一步纯化获得分析样品 (使用以下的梯度:流动相A:5:95乙腈:水 (含10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水 (含10mM乙酸铵))。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.21-8.19 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.75 (br d, J=8.8Hz, 1H), 7.66 (br d, J=7.5Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.99 (br d, J=5.2Hz, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.82-2.74 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 4H)。分析型LC-MS:RT=2.75min;MS (ESI)m/z=679.14 (M+H)⁺;HPLC纯度100%;[方法B]。

[0545] 实施例5

[0546] (S)-苯基氨基甲酸2,2,2-三氟-1-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酯

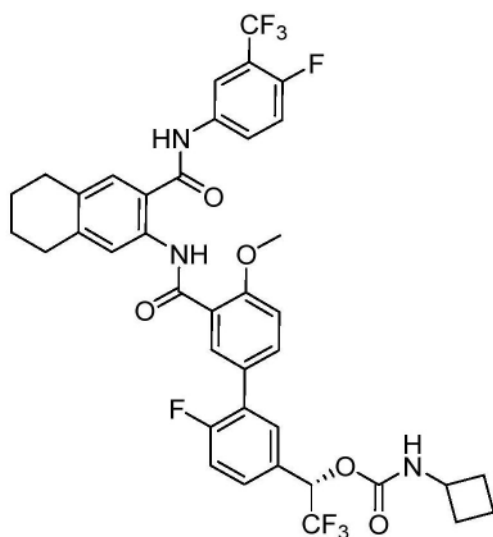


[0548] 实施例5:将异氰酸苯酯 (35.1mg, 0.300mmol) 添加到在DCM (2.0mL) 中的 (S)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2'-氟-4-甲氧基-5'-((2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺 (实施例4, 20mg, 0.029mmol) 和吡啶 (0.048mL, 0.59mmol) 并且搅拌14h。将反应混合物用MeOH淬灭,在减压下浓缩并且通过反相色谱法纯化 (使用以下的梯度:流动相A:5:95乙腈:水 (含10mM乙酸铵);流动相B:95:5乙腈:水 (含10mM乙酸铵)) 以得到呈固体的实施例5 (14mg, 58%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.59-11.57 (m, 1H), 10.73-10.71 (m, 1H), 10.24 (br s, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 8.19-8.15 (m, 1H), 8.01 (br dd, J=8.1, 3.8Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.32 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.52 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.78-2.69 (m, 4H), 1.78-1.68 (m, 4H)。分析型LC-MS:RT=3.05min;MS (ESI)m/z=798.3 (M+H)⁺;HPLC纯度99%;[方法B]。

[0549] 实施例6

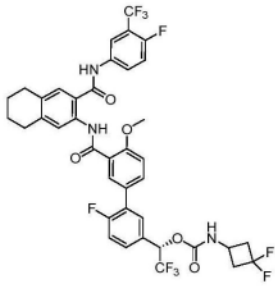
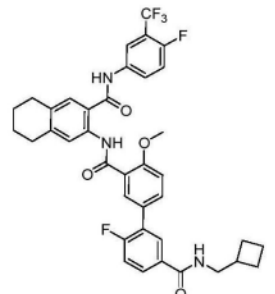
[0550] (S)-环丁基氨基甲酸2,2,2-三氟-1-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酯

[0551]



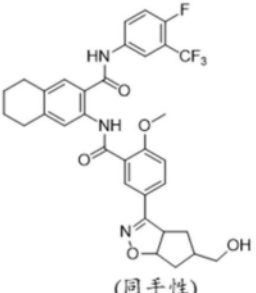
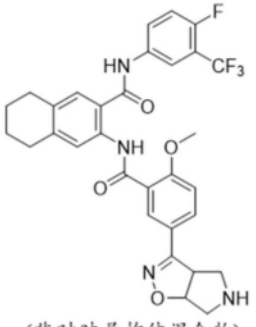
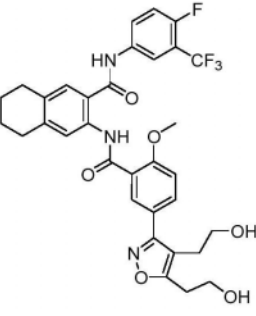
[0552] 实施例6: 将(S)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2'-氟-4-甲氧基-5'-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺(实施例4, 20mg, 0.029mmol)和吡啶(0.024mL, 0.30mmol)在DCM(2.0mL)中的溶液用氯甲酸4-硝基苯酯(29.7mg, 0.150mmol)处理,随后用DMAP(3.6mg, 0.029mmol)处理并且搅拌14h。将环丁胺(0.025mL, 0.30mmol)添加到溶液中,并且允许将所得反应混合物搅拌1h,然后在减压下浓缩,并且通过反相色谱法纯化(使用以下的梯度:流动相A:5:95乙腈:水(含0.05%三氟乙酸);流动相B:95:5乙腈:水(含0.05%三氟乙酸))以得到呈固体的实施例6(14mg, 60%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.63-11.61(m, 1H), 10.78-10.75(m, 1H), 8.37-8.31(m, 2H), 8.21-8.18(m, 1H), 8.17-8.13(m, 1H), 8.08-8.03(m, 1H), 7.76-7.69(m, 2H), 7.57-7.51(m, 3H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 6.41-6.34(m, 1H), 4.06(s, 3H), 3.94(dq, J=16.4, 8.4Hz, 1H), 2.83-2.74(m, 4H), 2.18-2.07(m, 2H), 2.01-1.85(m, 2H), 1.78(br s, 4H), 1.60-1.53(m, 2H)。分析型LC-MS: 2.99min; MS(ESI) m/z=888.15(M+H); HPLC纯度99%。[方法B]。

表4

实施例 编号	结构	名称	MS (ESI) (M+H) ⁺	¹ H NMR	LC RT 方法 (min)
7		(S)-(3,3-二氟环丁基)氨基甲酸 2,2,2-三氟-1-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟-甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酯	812.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.63 - 11.61 (m, 1H), 10.78 - 10.75 (m, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 2H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 6.41 - 6.34 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (dq, J=16.4, 8.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 4H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.78 (br s, 4H), 1.60 - 1.53 (m, 2H)	2.91, B
8		N3'-(环丁基-甲基)-6'-氟-N3-(3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3,3'-二甲酰胺	692.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.65 - 11.60 (m, 1H), 10.80 - 10.76 (m, 1H), 8.58 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 4H), 2.57 - 2.54 (m, 3H), 1.99 (br dd, J=9.3, 6.6 Hz, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 8H)。	2.84, B

[0553]

[0555]

14	 (同手性) 由中间体6-10 (同手性, 峰4) 制备	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(5-(5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]-异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺	624	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 3H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.08 - 4.08 (m, 1H), 4.11 (td, J=9.4, 6.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.38 - 3.19 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 4H), 2.25 - 2.10 (m, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H)	2.40, B
15	 (非对映异构体混合物)	N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-甲氧基-5-(3a,5,6,6a-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]异噁唑-3-基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺, TFA盐	597.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.59 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.31 (s, 3H), 8.03 (br dd, J=6.7, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.41 (m, 1H), 4.66 (br t, J=9.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59 - 3.25 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 4H)。	2.31, B
16		3-(5-(4,5-双(2-羟基乙基)异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺	640.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.61 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 2H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 8.00 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.76 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.05 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.79 (br dd, J=6.4, 3.4 Hz, 4H), 1.78 (br s, 4H)。	2.48, B

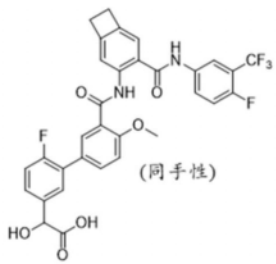
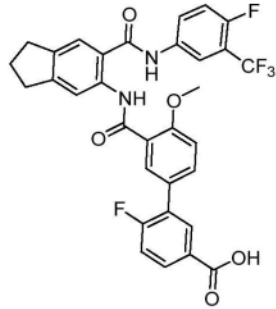
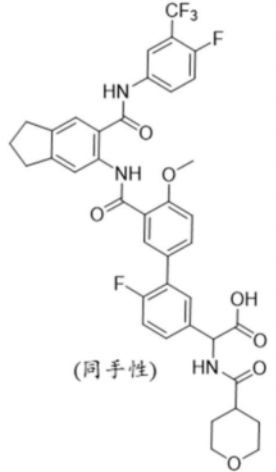
[0556]

17		(S)-环丁基氨基甲酸2,2,2-三氟-1-(6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-8-氧代-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酯	790.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.47 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.35 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.72 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.38 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.01 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 2.69 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 4H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 2H)。	2.74, C
18		6-氟-3'-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-8-氧代-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸	639.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.22 - 13.12 (m, 1H), 11.47 - 11.43 (m, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.34 (dd, J=6.5, 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.97 (ddd, J=8.4, 4.9, 2.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.57 (t, J=9.8 Hz, 1H), 7.44 (br t, J=9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.01 (br t, J=5.8 Hz, 2H), 2.69 (br t, J=6.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H)。	1.30, A
19		2-(4-(3-((3-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸	611.1	¹ H NMR (500 MHz): δ = 1.78 (br s, 4H, M13), 2.74- 2.81 (m, 4H, M12), 3.98 (s, 3H, M11), 4.54 (s, 2H, M10), 7.20 (d, 1H, J=8.5 Hz, M09), 7.51- 7.56 (m, 2H, M08), 7.70- 7.73 (m, 2H, M07), 8.01 (s, 1H, M03), 8.04- 8.09 (m, 1H, M02), 8.14 (d, 1H, J=2.1 Hz, M01), 8.34 (dd, 1H, J=6.6, 2.3 Hz, M04), 8.37 (s, 1H, M05), 11.57 (s, 1H, M06)	2.05, B

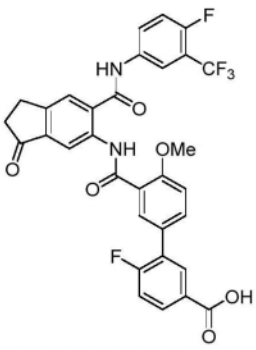
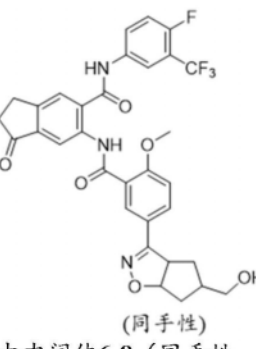
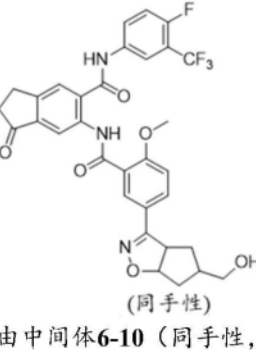
[0557]

20		3-(5-(1,1-二氧化异噁唑烷-2-基)-2-甲氧基苯甲酰胺基)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)-苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺	606.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 2H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.38 (dd, J=8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 3H), 3.45 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 4H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 1.76 (br s, 4H)	2.43, C
21		6-氟-3'-((4-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸	597.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 - 11.52 (m, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35 - 8.33 (m, 1H), 8.21 (br d, J=17.7 Hz, 2H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.79 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (dd, J=10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.73 (s, 2H)。	1.99, B
22		2-(6-氟-3'-((4-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)乙酸	738.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.50 - 11.47 (m, 1H), 10.80 - 10.76 (m, 1H), 8.54 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 5.34 - 5.29 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.69 (br s, 3H), 3.28 (br dd, J=11.4, 3.2 Hz, 2H), 3.20 (br d, J=9.2 Hz, 3H), 1.62 - 1.50 (m, 4H)	1.92, B

[0558]

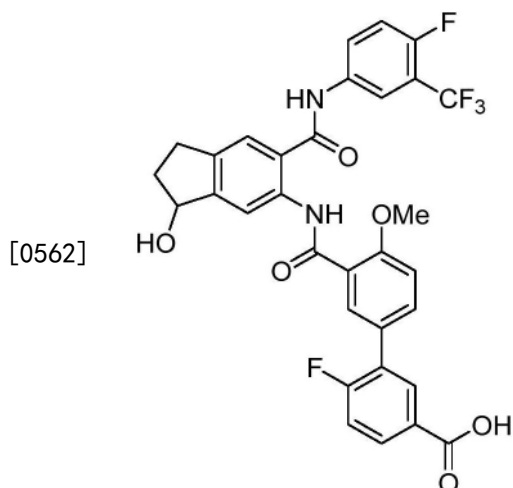
23		2-(6-氟-3'-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-羟基乙酸	627.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.52 - 11.49 (m, 1H), 10.81 - 10.79 (m, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 4H)。	1.86, B
24		6-氟-3'-((6-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸	611.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.23 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 4H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.98 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.86 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H)。	1.82, B
25		2-(6-氟-3'-((6-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-2-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)乙酸	752.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.65 - 11.62 (m, 1H), 10.80 - 10.78 (m, 1H), 8.49 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.05 (br dd, J=5.2, 3.7 Hz, 1H), 7.73 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.31 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.29 (qd, J=11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 4H)。	1.95, B

[0559]

26		6-氟-3'-((6-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸	625.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.49 (s, 1H), 11.22 - 10.99 (m, 1H), 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.35 (br d, J=4.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (br d, J=5.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.81 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (br t, J=9.7 Hz, 1H), 7.45 (br t, J=9.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.17 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.76 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 4H)。	1.79, B
27		N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-6-(5-(5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺 (同手性, 峰3)	626.5	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 4H), 7.41 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.24 (dd, J=8.6, 5.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 1H)。	1.24, A
28		N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-6-(5-(5-(羟基甲基)-3a,5,6,6a-四氢-4H-环戊二烯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯甲酰胺基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺 (同手性, 峰4)		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.88 - 8.85 (m, 1H), 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 3H), 7.41 (t, J=9.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.14 - 4.12 (m, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 4H)	1.27, A

[0560] 实施例29

[0561] 6-氟-3'-((6-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-3-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸(外消旋体)



[0563] 实施例29:在室温下将6-氟-3'-((6-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-茛-5-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸(实施例26, 9mg, 0.013mmol)溶解在THF/MeOH(1:1, 2mL)中并且用NaBH₄(2mg)处理。1h后,将反应混合物在减压下浓缩,用1N HCl淬灭,用EtOAc萃取。将合并的有机部分在减压下浓缩。将残余物用50% TFA/DCM(0.25mL)处理。2h后,将反应混合物在减压下浓缩,通过反相色谱法纯化(使用以下的梯度:流动相A:5:95乙腈:水(含0.1%三氟乙酸);流动相B:95:5乙腈:水(含0.1%三氟乙酸))以得到6-氟-3'-((6-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-氨基甲酰基)-3-羟基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)氨基甲酰基)-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸实施例29(1mg, 11%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.49(s, 1H), 11.22-10.99(m, 1H), 8.84-8.67(m, 1H), 8.35(br d, J=4.2Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.05(br d, J=5.7Hz, 1H), 8.02-7.96(m, 1H), 7.81(br d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(br t, J=9.7Hz, 1H), 7.45(br t, J=9.6Hz, 1H), 7.36(d, J=8.7Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.17(br d, J=5.5Hz, 2H), 3.00(s, 1H), 2.76(br d, J=5.6Hz, 1H), 2.60-2.53(m, 4H)。分析型LC-MS:RT=1.76min;MS(ESI)m/z=627.18(M+H)⁺;HPLC纯度98%。[方法B]。

[0564] 对于本领域技术人员来说将清楚的是,本公开文本并不限于前述说明性实施例,并且本公开文本可以在不背离本公开文本的基本属性的情况下体现为其他具体形式。因此,希望所述实施例在所有方面均被视为说明性的而非限制性的,参考所附的权利要求而不是前述实施例,并且因此落入权利要求的等同内容的含义和范围内的所有变化均旨在包含在其中。